

# Subklinická zápalová reakcia v patogenéze metabolického syndrómu

## Low grade inflammatory reaction in pathogenesis of metabolic syndrome

Peter Galajda, Matej Samoš, Tomáš Bolek, Simona Horná, Marián Mokáč

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

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

Doručené do redakcie 28. 2. 2023

Prijaté po recenzii 20. 3. 2023

### Abstrakt

Metabolický syndróm sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt prediabetických stavov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou, ako je hraničná glykémia nalačno, porušená glukózová tolerancia a/alebo hranične zvýšený glykovaný hemoglobín HbA<sub>1c</sub>, centrálnej obezity, aterogénnej dyslipidémie sporej so zvýšením hladiny triacylglycerolov a znížením HDL-lipoproteínov s vyššou denzitou, artériovej hypertenzie a ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárnych ochorení. V etiopatogenéze metabolického syndrómu sa uplatňuje expanzia dysfunkčného tukového tkaniva s aktiváciou imunitného systému, navodením subklinickej zápalovej reakcie a indukciou inzulínovej rezistencie zápalovými cytokínmi a lipidmi. S priaznivou protizápalovou remodeláciou tukového tkaniva sa spája antidiabetická liečba metformínom, agonistami receptora pre glukagónu podobný peptid 1 a inhibítormi sodíko-glukózového kotransportéra 2.

**Kľúčové slová:** agonisty receptora pre glukagónu podobný peptid 1 – inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 – inzulínová rezistencia – metabolický syndróm – metformín – 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 prediabetic states associated with insulin resistance as impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and/or bordering increased glycosylated hemoglobin; central obesity, atherogenic dyslipidemia with increasing of triglyceride levels and decreasing of high density lipoprotein levels and hypertension. Etiopathogenesis of metabolic syndrome implements expansion of dysfunctional adipose tissue with activation of immune system, induction of low grade inflammatory reaction and induction of insulin resistance by cytokine and lipids. Antidiabetic treatment by metformin, agonists of glucagon-like peptide-1 receptor and inhibitors of sodium-glucose cotransporter-2 is associated with benefit anti-inflammatory remodelling of adipose tissue.

**Key words:** agonists of glucagon-like peptide-1 receptor – inflammatory dysfunction of adipose tissue – inhibitors of sodium-glucose cotransporter-2 – insulin resistance – low grade inflammatory reaction – metabolic syndrome – metformin

### Úvod

Metabolický syndróm (MS), sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt prediabetických stavov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou (IR), ako je hraničná glykémia nalačno (IFG), porušená glukózová tolerancia (IGT) a/alebo hranične zvýšený glykovaný hemoglobín HbA<sub>1c</sub>, centrálnej obezity, aterogénnej dyslipidémie sporej so zvýšením hladiny triacylglycerolov (TAG) a znížením HDL-lipo-

proteínov s vyššou denzitou, artériovej hypertenzie a ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a kardiovaskulárnych ochorení (KVO).

Medzi etiopatogenetické faktory MS sa okrem IR s kompenzačnou hyperinzulinémiou (HI) dôsledkom viscerálnej a ektopickej adipozity zaraďuje aj chronická subklinická zápalová reakcia. Podľa súčasných názorov sa na vzniku

MS významnou mierou podieľa expanzia dysfunkčného tukového tkaniva s aktiváciou imunitného systému, navodením subklinickej zápalovej reakcie a indukciou IR zápalovými cytokínmi a lipidmi [1,2].

### Subklinická zápalová reakcia v patogenéze metabolického syndrómu

Subklinická zápalová reakcia je považovaná za jeden z dôležitých etiopatogenetických faktorov vzniku MS. U jedincov s MS sa zvyšujú parametre zápalovej reakcie ako C-reaktívny proteín (CRP), fibrinogén a kyselina sialová v korelácii s počtom komponentov MS a úzkym vzťahom k parametrom IR, obezity a aterogénnej dyslipidémie. Multifaktorová analýza zaraďuje subklinickú zápalovú reakciu spolu s IR, centrálnou obezitou a dyslipidémiou medzi tzv. centrálny komponent MS [3,4].

Pri obezite dochádza ku chronickej aktivácii imunitného systému v úzkej korelácii s poruchami metabolizmu. Na rozdiel od klasického akútneho zápalu spojeného niekedy až s niekoľko stonásobným zvýšením zápalových parametrov a vyšším metabolickým obratom, v tomto prípade dochádza k systémovej chronickej zápalovej reakcii mierneho stupňa (low grade inflammatory reaction) iba s menším, 4- až 6-násobným zvýšením markerov zápalu a metabolický obrat je skôr redukovaný. Kým akútna zápalová reakcia je vyvolaná reakciou imunitného systému na mikrobiálne antigény alebo poškodenia tkaniva, v prípade subklinickej zápalovej reakcie imunitný systém odpovedá najmä na chronický nutričný signál, spojený so zmenami črevného mikrobiómu a zápalovou reštrukturalizáciou tukového tkaniva. Vzhľadom na úzky a vysoko integrovaný vzťah imunitného a metabolického systému sa tento metabolický typ zápalu označuje aj ako **metaflamácia** [5].

### Spúšťače subklinickej zápalovej reakcie

Systémová subklinická zápalová reakcia pri obezite je indukovaná zvýšenou tvorbou zápalových cytokínov v expandovanom tukovom tkanive, ktoré je infiltrované zápalovými imunitnými bunkami. Túto reakciu spúšťajú zápalové a nutričné signály.

**Zápalový stimul** predstavuje vyššia hladina endotoxínu dôsledkom dysfunkcie črevného mikrobiómu. V súvislosti s obezitou, MS a DM2T sa potvrdila zvýšená hladina endotoxínu, t. j. lipopolysacharidu (LPS) z gramnegatívnych črevných baktérií v korelácii s parametrami IR. Tento stav sa označuje ako **metabolická endotoxémia** a súvisí s črevnou dysmikrobiou a zvýšenou črevnou permeabilitou pri obezite. K zvýšenej absorpcii a vyššej postprandiálnej hladine LPS prispieva aj potrava s vysokým obsahom tukov. LPS je významným induktorom subklinickej zápalovej reakcie [6].

K stimulácii zápalu prispievajú aj **nutričné stimuly** ako vyššia hladina nasýtených voľných mastných kyselín (VMK), uvoľnených z tukového tkaniva zvýšenou lipolýzou, alebo prijímané vo zvýšenej miere vysoko energetickej potravou obsahujúcou vysoký obsah živočíšnych nasýtených tukov. Nasýtené VMK pôsobia ako

signálne molekuly aktivujúce imunitné bunky a podieľajú sa na zápalovej polarizácii makrofágov. Nasýtené VMK imunitný systém rozpoznáva rovnakým mechanizmom ako lipidové mikrobiálne antigény cez tzv. Toll-like receptory (TLR). Na zápalový a nutričný signál reaguje najmä TLR4, ktorý viaže LPS z gramnegatívnych baktérií, alebo nasýtené VMK pôsobiace ako jeho nemikrobiálne agonisty. Aktivačne pôsobia najmä kyselina laurová (C12:0), myristová (C14:0) a palmitová (C16:0). Aktivácia TLR4 zodpovedá za infiltráciu tukového tkaniva zápalovo polarizovanými makrofágmi. V adipocytoch indukuje IR spojenú so zvýšenou lipolýzou a uvoľnením VMK do cirkulácie, a tak ovplyvňuje aj systémovú periférnu IR. Vysoká expresia TLR4 v tukovom tkanive sa potvrdila u obéznych pacientov v súvislosti s IR [7,8].

### Zápalová remodelácia expandovaného tukového tkaniva

Na vzniku MS sa významnou mierou podieľa expanzia dysfunkčného tukového tkaniva s aktiváciou imunitného systému, pričom dochádza k zápalovej remodelácii tukového tkaniva s nárastom počtu zápalových a naopak k poklesu protizápalových imunitných buniek [9,10].

Tukové tkanivo obsahuje polarizované imunitné bunky, ktoré z 80–90 % sú súčasťou vrodenej prirodzenej imunity. Z tohto pohľadu je považované niektorými autorami za terciárny lymfoidný orgán. V tukovom tkanive bolo identifikovaných okolo 25 rôznych typov imunitných buniek. Zápalovo pôsobia viaceré typy tzv. M1-polarizovaných makrofágov (napr. metabolicky aktivované makrofágy MMe, makrofágy LAM asociované s lipidmi, fagocytujúce makrofágy non-LAM), zápalových T-lymfocytov (Th1-, Th17- Th22-lymfocyty, cytotoxické CD8<sup>+</sup> Tc-lymfocyty), zápalových prirodzených lymfoidných buniek a prirodzených T-lymfocytov (ILC1-bunky, NK-bunky,  $\gamma\delta$  T-bunky, nekonvenčné T-lymfocyty iNKT1 a NKT II. typu, MAIT bunky), zápalových B-lymfocytov (B1b-, B<sub>2</sub>-lymfocyty) a granulocytov (neutrofil). V závislosti od jednotlivých typov produkujú zápalové adipocytokíny, ako sú faktor nekrotizujúci nádory (TNF $\alpha$ ), interleukín 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ), IL6, interferón gama (IFN $\gamma$ ) a IL17, ktoré sa podieľajú na zápalom indukovanej IR.

Protizápalovo v tukovom tkanive pôsobia rôzne typy tzv. M2-polarizovaných makrofágov (VAM-makrofágy asociované s vaskulatúrou, dvojito pozitívne CD64<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup> DP-makrofágy, autooxidačné Mox-makrofágy), protizápalových T-lymfocytov (Treg, Th2-lymfocyty), protizápalových prirodzených lymfoidných buniek a prirodzených T-lymfocytov (ILC2-bunky, nekonvenčné T-lymfocyty iNKT10), protizápalových B-lymfocytov (Breg, B1a-lymfocyty) a granulocytov (eozinofily). V závislosti od jednotlivých bunkových línií produkujú protizápalové adipocytokíny, ako sú IL10, transformačný rastový faktor (TGF $\beta$ ), antagonist receptoru pre interleukín 1 (IL1-RA), IL4 a IL13, ktoré antagonizujú efekt zápalových cytokínov a majú inzulinosenzitivujúci účinok.

Pri obezite zároveň dochádza k expanzii tukových kompartmentov stimulujúcich subklinickú zápalovú re-

akciu. Tukové tkanivo je funkčne heterogénne a v organizme vytvára viacero relatívne samostatných orgánov s rôzne vyjadrenou imunometabolickou funkciou.

Imunometabolické funkcie plní hlavne viscerálne abdominálne tkanivo (VAT) s organizovaným imunitným tkanivom vo forme tzv. lymfoidného tkaniva spojeného s tukom (FALC – Fat-Associated Lymphoid Cluster) v prípade mezenterického tuku a mliečnych škvŕn pri omentálnom tuku. Z hľadiska imunitných buniek FALC obsahujú hlavne B<sub>1</sub>-lymfocyty, produkujúce IgM, T-lymfocyty prevažne Th2-typu, produkujúce IL4 a IL13, prirodzené lymfoidné bunky ILC2-typu (nuocyty) a makrofágy. Mliečne škvŕny v omente tvoria makrofágy (50–70 %), B-lymfocyty, hlavne typu B<sub>1</sub>, produkujúce IgM a IgA protilátky (10–30 %), T-lymfocyty (10 %), v menšom množstve aj NK-bunky. Tieto špecializované súčasti tukového tkaniva sa podieľajú na obranných reakciách proti invadujúcim črevným patogénom a na navodení systémovej zápalovej reakcie a IR. Expanzia 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<sup>+</sup> Tc-lymfocytov, NK-buniek a prirodzených NKT-lymfocytov v korelácii s parametrami IR. Pri obezite dochádza aj expanzii omentálneho tuku, ale jeho odstránenie u morbidne obézných pacientov má iba malý účinok na zlepšenie glukózovej intolerancie.

Imunometabolické funkcie má aj hlboké abdominálne tukové tkanivo s disperzným stromálnym 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<sup>+</sup> 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. Vo zväčšujúcom sa abdominálnom tukovom tkanive nastáva zmnoženie makrofágov v dôsledku extravazácie monocytov z krvného riečiska do tukovej strómy a zápalovou polarizáciou makrofágov. Tomu napomáha zvýšená adhezivita aktivovaného endotelu a tvorba chemokínov v tukovom tkanive [1,9,10–21].

### Zápalom navodená inzulínová rezistencia

Dôležitým induktorom poreceptorovej IR je zápalový stimul navodený zápalovými cytokínmi, produkovanými v expandovanom tukovom tkanive. Tukové tkanivo moduluje imunitné a metabolické reakcie (imunometabolizmus) produkciou zápalových cytokínov a adipokínov, ktoré sa zúčastňujú energetického zabezpečenia obranných reakcií proti intracelulárnym (reakcia 1. typu) a extracelulárnym patogénom (niekedy nazývaná aj ako reakcia 3. typu). Navodenie IR umožňuje presun glukózy

k rýchlo proliferujúcim imunitným bunkám využívajúcich aerobnú glykolýzu ako hlavný energetický mechanizmus. Prepnutie na tento typ imunometabolizmu je intracelulárne riadené systémom mTOR (mammalian Target Of Rapamycin). Protizápalové cytokíny sú využívané na energetické zabezpečenie obrannej reakcie proti mnohobunkovému červom (helmtom) a reparačné deje (reakcia 2. typu), v ktorých sa využívajú oxidatívne systémy využitia glukózy a VMK v súvislosti s inzulínovou senzitivitou. Systém je intracelulárne aktivovaný pomocou AMP-aktivovanej kinázy (AMPK).

V súvislosti s expanziou tukového tkaniva dochádza k zvýšenej produkcii zápalových cytokínov, spôsobujúcich IR a k zníženej produkcii protizápalových cytokínov s inzulínsenzitivujúcim účinkom, ktorých zdrojom sú rôzne typy imunitných buniek v tukovom tkanive (tab).

### Zápalové cytokíny 1. typu vyvolávajúce metabolický zápal a inzulínovú rezistenciu

Medzi najdôležitejšie zápalové cytokíny produkované tukovým tkanivom (adipocytokíny), navodzujúce IR, patrí TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  a IFN $\gamma$ . IL6 v tomto smere pôsobí dvojako – ako adipokín vyvoláva IR, ale ako myokín, tvorený v kostrovom svalstve pri cvičení (exerkín) má opačný, inzulínsenzitivujúci účinok.

TNF $\alpha$  je v tukovom tkanive produkovaný hlavne makrofágmi v stromálno-vaskulárnej frakcii, pričom sa viac tvorí vo VAT v porovnaní s podkožným tukom. Pri obezite sa jeho produkcia zvyšuje hlavne v polarizovaných M1-makrofágoch (metabolicky aktivované MME-makrofágy), v menšej miere aj v neutrofiloch a prirodzených lymfoidných bunkách, ako sú ILC1-bunky a NK-bunky. TNF $\alpha$  je jedným z faktorov spôsobujúcich IR v kostrovom svalstve jednak parakrinnou priamou inhibíciou inzulínového signálu pri jeho produkcii v intramuskulárnom tuku, jednak systémovým uvoľnením VMK z centrálneho tuku. TNF $\alpha$  spolu s IL6 sa podieľa na vzniku dyslipidemického fenotypu, keď okrem uvoľnenia VMK potrebných na tvorbu triacylglycerolov v pečeni inhibuje aj lipoproteínovú lipázu. Pri obezite sa 2,5-násobne zvyšuje tvorba TNF $\alpha$  v tukovom tkanive, pričom u pacientov s DM2T sa potvrdila významne vyššia expresia jeho génu vo VAT v korelácii s glykemickými parametrami. Viaceré práce potvrdili aj zvýšenie hladín TNF $\alpha$  pri obezite a MS v korelácii so stupňom obezity a parametrami IR.

IL1 $\beta$  sa tvorí hlavne v aktivovaných makrofágoch, vrátane polarizovaných M1-makrofágov v tukovom tkanive, kde jeho tvorba je väčšia vo VAT v porovnaní s podkožným tukom. V menšej miere je tvorený aj priamo v adipocytoch. Tvoria ho aj ďalšie bunky imunitného systému (neutrofil, T-lymfocyty, NK-bunky), endotelové bunky, megakaryocyty s uskladnením v granulách trombocytov a celý rad ďalších buniek. U pacientov s obezitou sa zvyšuje tvorba IL1 v tukovom tkanive, ako aj jeho hladina v cirkulácii. U pacientov s DM2T sa potvrdila zvýšená expresia génov pre IL1 vo VAT v korelácii glykemickými parametrami. IL1 pri dlhodobej expozícii vedie k deštrukcii B-buniek pankreasu a zníženiu sekrécie inzulínu,

akútne však jeho sekréciu môže zvýšiť, a zapríčiniť tak hypoglykémiiu.

**IFN $\gamma$**  má dôležitú úlohu v obranných reakciách proti intracelulárnym patogénom, vrátane vírusov. V tukovom tkanive podporuje polarizáciu makrofágov do zápalového fenotypu M1. Podieľa sa aj na navodení IR. Myši s depléciou génu pre IFN $\gamma$  majú redukovanú zápalovú infiltráciu tukového tkaniva, lepšiu inzulínovú senzitivitu a metabolické parametre po vysokotukovej diéte.

**IL6** tvoria imunitné bunky, hlavne makrofágy v pečeni a tukovom tkanive, pričom produkcia vo VAT je 2- až 3-násobne vyššia v porovnaní s podkožným tukom. Tukové tkanivo zodpovedá asi za 30 % cirkulujúcich hladín IL6. IL6 pri zápalovom stimule alebo chronickej produkcii v tukovom tkanive pôsobí ako zápalový cytokín, a to v synergii s TNF $\alpha$  a IL1 $\beta$ . IL6 spôsobuje IR endokrinným účinkom. Pri obezite sa zväčšuje produkcia IL6 v tukovom tkanive, najmä vo viscerálnej oblasti, a zvyšujú sa aj jeho hladiny v korelácii s parametrami IR, zníženou utilizáciou glukózy a hypertriacylglycerolémiou (HTG). Pri schudnutí sa zaznamenal pokles hladín IL6. Hladiny IL6 sú silným prediktorom rizika vzniku DM2T.

### Zápalové cytokíny 3. typu a inzulínová rezistencia

Obranná reakcia proti extracelulárnym patogénom zahŕňa okrem aktivácie neutrofilov a makrofágov aj špecifické typy imunitných buniek prirodzenej imunity, ako sú ILC3-bunky,  $\gamma\delta$  T-bunky tukového tkaniva, iNKT17-bunky a adaptívnej imunity, ako sú Th17- a Th22-lymfocyty. Vzhľadom na rozdielnu populáciu imunitných buniek sa niekedy nazýva aj ako zápalová reakcia 3. typu. Z imu-

nometabolického hľadiska je táto obranná reakcia, rovnako ako zápalová reakcia 1. typu, zabezpečená aerobnou glykolýzou v rýchlo proliferujúcich imunitných bunkách. Presun glukózy do aktivovaného imunitného systému je zabezpečený navodením IR v metabolických tkanivách.

IL17 je zápalový cytokín, produkovaný hlavne Th17-lymfocytmi, ktoré infiltrujú tukové tkanivo už vo včasných štádiách obezity. V tukovom tkanive sa nachádzajú aj  $\gamma\delta$  T-bunky so špecifickým fenotypom, ktoré na rozdiel od iných tkanív namiesto IFN $\gamma$  produkujú zápalové cytokíny TNF $\alpha$  a IL17. Pri obezite sa zvyšuje produkcia IL17, predovšetkým vo VAT. Už vo včasných štádiách experimentálnej obezity u myši dochádza k infiltrácii tukového tkaniva Th17-lymfocytmi. U ľudí sa v tukovom tkanive pri obezite voči chudým jedincom potvrdil 3- až 10-násobne zvýšený počet Th17-lymfocytov, pričom ich množstvo je až 3-násobne vyššie vo viscerálnom v porovnaní s podkožným tukom. U pacientov s obezitou a DM2T sa potvrdilo vyššie množstvo cirkulujúcich Th17-lymfocytov, vyššie hladiny IL17 a zvýšené množstvo receptorov pre IL17 v kostrovom svale a pečeni v korelácii s parametrami IR.

### Protizápalové cytokíny 2. typu s inzulinosenzitivujúcim účinkom

Protizápalová (reparačná) reakcia sa zúčastňuje ukončenia energeticky náročnej zápalovej reakcie 1., resp. 3. typu a spúšťa proces reparácie poškodených tkanív. Zároveň je základnou obrannou reakciou proti mnohobunkovému červom (helmintom). Do týchto procesov sú v tukovom tkanive zapojené protizápalovo polarizované M2-makrofágy, produkujúce IL10, IL1-RA a TGF $\beta$ ; eozinofily, produkujúce IL4, IL13 a IL10; prirodzené lymfoidné ILC2-bunky a iNKT-bunky, syntetizujúce IL4 a IL13

Adipocytokín	Prírodné zdroje	
I. adipocytokíny so zápalovým a inzulinoresistentným účinkom	<b>faktor nekrotizujúci nádory (TNF<math>\alpha</math>)</b>	polarizované M1-makrofágy (metabolicky aktivované MMe-makrofágy) menej: neutrofil, prirodzené lymfoidné ILC1-bunky a NK-bunky
	<b>interleukín 1<math>\beta</math> (IL1<math>\beta</math>)</b>	polarizované M1-makrofágy menej: neutrofil, T-lymfocyty, NK-bunky; adipocyty, endotelové bunky
	<b>interleukín 6 (IL6)</b>	makrofágy stromálno-vaskulárnej frakcie
	<b>interferón gama (IFN<math>\gamma</math>)</b>	Th1-lymfocyty, cytotoxické CD8 <sup>+</sup> Tc-lymfocyty prirodzené lymfoidné ILC1-bunky, NK-bunky a NKT-bunky
	<b>interleukín 17 (IL17)</b>	Th17-lymfocyty $\gamma\delta$ T-bunky (špecificky v tukovom tkanive)
II. adipocytokíny s protizápalovým a inzulinosenzitivujúcim účinkom	<b>interleukín 10 (IL10)</b>	polarizované M2 makrofágy Treg-lymfocyty, Breg-lymfocyty, B1a/B10-lymfocyty iNKT10-bunky eozinofily
	<b>transformačný rastový faktor (TGF<math>\beta</math>)</b>	polarizované M2-makrofágy Treg-lymfocyty, Breg-lymfocyty
	<b>antagonista receptora pre interleukín 1 (IL-RA)</b>	polarizované M2-makrofágy
	<b>interleukín 4 (IL4) a interleukín 13 (IL13)</b>	eozinofily Th2-lymfocyty prirodzené lymfoidné ILC2-bunky a iNKT-bunky



a iNKT10-bunky tvoriace IL10. Z buniek adaptívnej imunity sú to regulačné Treg-lymfocyty, produkujúce IL10 a TGF $\beta$  a Th2-lymfocyty tvoriace IL4, IL13 a IL25. Protizápalové cytokíny produkujú aj niektoré subtypy B-lymfocytov, vrátane Breg-lymfocytov (IL10, TGF $\beta$ , IL35) a B1a/B10-lymfocytov (IL10). Na energetické zabezpečenie obrannej reakcie 2. typu sa vo väčšine imunitných bunkách využíva oxidatívny metabolizmus glukózy a VMK riadený aktiváciou AMPK.

V tukovom tkanive chudých jedincov tvoria imunitné bunky, produkujúce protizápalové cytokíny, rezident-skú populáciu, ktorej množstvo sa pri obezite redukuje. Protizápalové cytokíny (IL10, IL4, IL13, TGF $\beta$ ) znižujú zápalovú infiltráciu tukového tkaniva, indukujú protizápalovú polarizáciu M2-makrofágov, expanziu eozinofilov a protizápalových lymfocytov a lymfoidných buniek. Na posttranskripčnej úrovni blokujú účinky zápalových cytokínov na zápalom indukovanú IR, a tým zlepšujú inzulínovú senzitivitu. Expresia IL10 a iných Th2 (IL4, IL13) cytokínov v tukovom tkanive inverzne koreluje s IR. K zvýšeniu hladiny protizápalových cytokínov s priaznivým metabolickým efektom vedie aj pravidelná fyzická aktivita. Protizápalové cytokíny podporujú hneďnutie bieleho tuku, zvyšujú termogenézu a energetický výdaj spojený s poklesom telesnej hmotnosti. Na druhej strane blokádou zápalových cytokínov inhibujú lipolýzu a podieľajú sa aj na vyvolaní leptínovej rezistencie, čím ich nadprodukcia môže viesť k zvýšenej adipozite a nárastu telesnej hmotnosti.

Okrem cytokínov sa v tukovom tkanive vytvára niekoľko stoviek ďalších biologicky aktívnych molekúl (adipokínov) a u viacerých z nich boli potvrdené aj imunomodulačné účinky. Zápalovú reakciu podporujú adipokíny ako napr. leptín, rezistín, chemerín, visfatín, retinol viažuci proteín 4 (RBP4), lipokalicín 2 a mastné kyseliny viažuci proteín 4 (FABP 4), z ktorých väčšina (okrem leptínu) sa zároveň podieľa aj na navodení IR. Protizápalovo s inzulinosenzitivujúcim účinkom pôsobia adipokíny, ako napr. adiponektín a ďalší členovia rodiny CTRP (Complement factor C1q/TNF-Related Protein) – CTRP9, CTRP3 (CORS26), CTRP 12 (adipolin); ďalej omentín/intelektín; apelin, vaspín a fibroblastový rastový faktor 21 (FGF21). Vytvára sa tak komplexná adipokínová a adipocytokínová sieť regulujúca vzájomné prepojenie metabolických a imunitných reakcií [1,11,14–22].

Aktivácia imunitného systému pri akumulácii tuku má fyziologický význam, pretože je potrebné určité kritické množstvo tukového tkaniva na prežitie infekcií v prirodzených podmienkach života človeka. Mechanizmy, ktoré vedú k vzniku MS, majú primárne adaptačný význam pri akútnej obrannej reakcii proti mikroorganizmom v prirodzenom prostredí. Zápalom navodená IR v metabolických tkanivách je potrebná na presun glukózy k rýchlo proliferujúcim imunitným bunkám, využívajúcich aerobnú glykolýzu ako hlavný energetický mechanizmus. Cytokínmi indukovaná dyslipidémia (tzv. lipémia pri sepe) má protektívny význam pred poškodzujúcim účinkom endotoxínu [11,23,24].

## Priaznivá protizápalová remodelácia tukového tkaniva antidiabetickou liečbou

Liečba antidiabetikami, ktoré vedú k poklesu telesnej hmotnosti, sa spája aj s priaznivou protizápalovou remodeláciou tukového tkaniva.

### Metformín

Liečba metformínom sa spája s miernym poklesom telesnej hmotnosti. Cestou aktivácie AMPK a zvýšením produkcie adiponektínu, ako endogénneho aktivátora AMPK, sa metformín podieľa na priaznivej remodelácii tukového tkaniva, vrátane zníženej viscerálnej adipozity, ako hlavného etiopatogenetického faktora navodenia IR. Podľa niektorých prác sa v súvislosti s podávaním metformínu znížilo aj množstvo ektopicky uloženého tuku v pečeni. Experimentálne sa pri podávaní metformínu potvrdila aj zvýšená aktivácia hnedého tukového tkaniva, ktorá sa zvýšením termogenézy a energetického výdaja podieľa na jeho antiobezitogénnom účinku. Poklesom celkovej adipozity s priaznivou remodeláciou tukového tkaniva sa zlepšuje inzulínová senzitivita a znižuje systémová a lokálna subklinická zápalová reakcia. Aktiváciou AMPK sa organizmus prepína na oxidatívny metabolizmus so zníženou tvorbou a zvýšenou oxidáciou VMK v pečeni. Experimentálne navodená aktivácia AMPK metformínom má protizápalový účinok s inhibíciou zápalovej signalizácie nukleárneho faktora NF $\kappa$ B, čím dochádza k zníženiu produkcie zápalových cytokínov v zápalových M1-makrofágoch v tukovom tkanive [25,26].

Imunomodulačné účinky metformínu sa nedávno potvrdili pri pandémii infekcie COVID-19: u infikovaných pacientov s DM2T sa liečba metformínom spája so zníženou závažnosťou a mortalitou na COVID-19, ako aj so zníženou hospitalizačnou mortalitou a nižšou incidenciou rozvoja akútnej respiračnej tiesne (ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome) [27,28].

### Agonisty receptorov pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1-RA)

Liečba GLP1-RA vedie k poklesu telesnej hmotnosti v rozmedzí 2–5 kg, čím sa zlepšuje aj IR. Experimentálne štúdie však naznačujú, že GLP1 okrem redukcie tukovej masy a veľkosti adipocytov priamo pôsobí aj na imunitné bunky v tukovom tkanive, a tak sa môže podieľať na jeho priaznivej remodelácii. Z výsledkov štúdií u experimentálnych zvierat vyplýva, že GLP1 redukuje zápalovú polarizáciu M1 a zvyšuje protizápalový fenotyp M2 makrofágov v tukovom tkanive, znižuje aktiváciu zápalovej NF $\kappa$ B kaskády, ako aj produkciu zápalových cytokínov typu TNF $\alpha$  a IL6. GLP1 zvyšuje aj počet protizápalových Treg-lymfocytov. Pri DM2T expandované tukové tkanivo výrazným spôsobom zodpovedá za produkciu zápalových cytokínov a adipokínov, preto jeho redukcia a protizápalová remodelácia pri podávaní GLP1-RA vedie k zníženiu systémovej subklinickej zápalovej reakcie [29–32].

## Gliflozíny, inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i)

Priaznivým účinkom liečby gliflozínmi je pokles telesnej hmotnosti dôsledkom energetickej deprivácie pri stratách glukózy močom, čím sa zlepšuje aj IR. Liečba gliflozínmi sa však spája aj s priaznivou redistribúciou tukového tkaniva s redukciami abdominálneho viscerálneho tuku. V experimentálnych štúdiách u hlodavcov a u pacientov s DM2T podávanie SGLT2i redukuje aj množstvo hepatálneho tuku. Okrem toho podávanie gliflozínov myšiam v experimentálnom modeli obezity indukovanej vysokotukovou diétou vedie k zvýšeniu množstva hnedého tukového tkaniva a zvýšenému hndnutiu bieleho tukového tkaniva s následným zvýšením termogenézy a výdaja energie, čo prispieva k poklesu telesnej hmotnosti. Zároveň sa zvyšuje utilizácia tukov v kostrovom svalstve dôsledkom aktivácie AMPK a zvýšenej produkcie FGF21 v pečeni. Experimentálne štúdie však naznačujú, že SGLT2i nielen znižujú množstvo tukového tkaniva, ale prispievajú aj k jeho priaznivej remodelácii. Ich podávanie obéznym myšiam zvyšuje množstvo protizápalových M2-makrofágov a redukuje množstvo zápalových M1-makrofágov a Th1-lymfocytov v tukovom tkanive, čím sa redukuje zápalová aktivita tukového tkaniva, znižuje stupeň systémovej subklinickej zápalovej reakcie a zlepšuje IR. Zároveň dochádza k zvýšeniu hladín protizápalovo pôsobiaceho adiponektínu a redukujú sa hladiny leptínu a zápalových parametrov a cytokínov, ako sú CRP, TNF $\alpha$  a IL6 [33–36].

## Záver

Subklinická zápalová reakcia je považovaná za jeden z dôležitých etiopatogenetických faktorov vzniku MS, na ktorého patogenéze sa podieľa expanzia dysfunkčného tukového tkaniva so zápalovou aktiváciou imunitného systému, navodením systémovej subklinickej zápalovej reakcie a indukciou IR zápalovými cytokínmi a lipidmi. Liečba antidiabetikami, ktoré vedú k poklesu telesnej hmotnosti, sa spája aj s priaznivou protizápalovou remodeláciou tukového tkaniva. Najviac dôkazov o protizápalovom účinku máme v prípade liečby metformínom, GLP1-RA a gliflozínmi.

*Práca bola podporená projektom v rámci operačného programu „Výskum a inovácie Európskeho fondu regionálneho rozvoja“ ITMS2014+ :313011V344 „Dlhodobý strategický výskum prevencie, intervencie a mechanizmov obezity a jej komorbidity“.*

## Literatúra

- Galajda P, Mokáň M. Metabolický syndróm, diabetes mellitus a pridružené ochorenia. Vydavateľstvo QuickPrint: Martin 2020.
- Zatterale F, Longo M, Naderl J et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Front Physiol* 2020; 10: 1–20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>>.
- Wang X, Bao W, Liu J et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013; 36(1): 166–175. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0702>>.
- Hanley AJG, Karter AJ, Festa A et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51(8): 2642–2647. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2642>>.
- Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 2017; 542(7640): 177–185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature21363>>.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56(7): 1761–1772. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db06-1491>>.
- Rocha DM, Caldas AP, Oliveira LL et al. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis* 2016; 244: 211–215. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.015>>.
- 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>>.
- Choe SS, Huh JY, Hwang IJ et al. Adipose tissue remodelling. Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Frontiers Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7: 30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>>.
- Longo M, Zatterale F, Naderl J et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity associated metabolic complications. *Int J Mol Sci* 2019; 20(9): 2358. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms20092358>>.
- Galajda P, Mokáň M. Imunometabolický pohľad na komponenty metabolického syndrómu. *Forum Diab* 2021; 10(3): 165–172.
- Pinheiro-Machado E, Gurgul-Convey E, Marzec MT. Immunometabolism in type 2 diabetes mellitus: tissue-specific interactions. *Archi Med Sci* 2020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2020.92674.10.1007/s00281-013-0403-7>>.
- Eheim A, Medrikova D, Herzig S. Immune cells and metabolic dysfunction. *Semin Immunopathol* 2014; 36(1): 13–25. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00281-013-0403-7>>.
- Seijkens T, Kusters P, Chatzigeorgiou A et al. Immune cells crosstalk in obesity: A key role for costimulation? *Diabetes* 2014; 63(12): 3982–3991. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db14-0272>>.
- Chng MHY, Alonso MN, Barnse SE et al. Adaptive immunity and antigen-specific activation in obesity-associated insulin resistance. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 593075. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/593075>>.
- 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://doi/10.1002/mnfr.201500272>>.
- Castoldi A, de Souza CN, Câmara N, Moraes-Vieira PM. The macrophage switch in obesity development. *Frontiers Immunol* 2016; 6:637. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2015.00637>>.
- Permana PA, Menge C, Reaved PD. Macrophage secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 341(2): 507–514. Dostupné z DOI: <<http://doi/10.1016/j.bbrc.2006.01.012>>.
- Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by innate immune system. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(1): 15–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.189>>.
- Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. Pathogenic role of IL-17 producing immune cells in obesity and related inflammatory diseases. *J Clin Med* 2017; 6(7): 68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm6070068>>.
- Saetang J, Sangkhathat S. Role of innate lymphoid cells in obesity and metabolic disease. *Mol Med Reports* 2018; 17(1): Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/1403-1412.10.3892/mmr.2017.8038>>.
- Mokáň M, Galajda P. Imunometabolický pohľad na inzulínovú rezistenciu. *Forum Diab* 2021; 10(2): 136–141.
- Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspectives: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia* 1999; 42(1): 1367–1374. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001250051451>>.

24. Pruijboom 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/download/article-file/936333>>.
25. Lv Z, Guo Y. Metformin and its benefits for various diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00191>>.
26. Giaccari A, Solini A, Frontoni S et al. Metformin benefits: Another example for alternative energy substrate mechanism? *Diabetes Care* 2021; 44(3): 647–654. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-1964>>.
27. Luo P, Qiu L, Liu Y et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103(1): 69–72. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375>>.
28. Jiang N, Chen Z, Liu L et al. Association of metformin with mortality or ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 173: 108619. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108619>>.
29. Lee YS, Park MS, Choung JS et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes. *Diabetologia* 2012; 55(9): 2456–2468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2592-3>>.
30. Vinué Á, Navarro J, Herrero-Cervera A et al. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin-resistant mice by modulating macrophage phenotype. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1801–1812. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4330-3>>.
31. Wan S, Sun H. Glucagon-like peptide-1 modulates RAW264.7 macrophage polarization by interfering with the JNK/STAT3 signaling pathway. *Exp Ther Med* 2019; 17(5): 3573–3579. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/etm.2019.7347>>.
32. Hadjiyanni I, Siminovitch KA, Danska JS et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signalling selectively regulates murine lymphocyte proliferation and maintenance of peripheral regulatory T cells. *Diabetologia* 2010; 53(4): 730–740. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1643-x>>.
33. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1801–1808. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-0165>>.
34. Xu L, Nagata N, Nagashimada M et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. *EBioMedicine* 2017; 20: 137–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.028>>.
35. Xu L, Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte* 2018; 7(2): 121–128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/21623945.2017.1413516>>.
36. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab* 2018; 44(6): 457–464. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.005>>.