proLékaře.cz | 24.11.2026

Imunometabolický pohľad na inzulínovú rezistenciu

Immune metabolic view on insulin resistance

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ **prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin** | mokanmarian@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 21. 6. 2021
Prijaté po recenzii 2. 7. 2021

Abstrakt
Inzulínová rezistencia sa definuje ako nedostatočný metabolický účinok inzulínu v cieľových tkanivách, ktorý zahŕňa utilizáciu glukózy v kostrovom svalstve, supresiu produkcie glukózy v pečeni a supresiu lipolýzy v tukovom tkanive. Je jedným z ústredných etiopatogenetických mechanizmov prediabetických stavov, vrátane hraničnej glykémie nalačno a porušenej glukózovej tolerancie, metabolického syndrómu a ochorenia diabetes mellitus 2. typu. V etiopatogenéze inzulínovej rezistencie pri obezite sa uplatňuje expanzia dysfunkčného tukového tkaniva s aktiváciou imunitného systému, navodením subklinickej zápalovej reakcie a indukciou inzulínovej rezistencie zápalovými cytokínmi a lipidmi. Inzulínová rezistencia má primárne adaptačný význam pri akútnej obrannej reakcii proti mikroorganizmom. Zápalom navodená inzulínová rezistencia v metabolických tkanivách je potrebná na presun glukózy k rýchlo proliferujúcim imunitným bunkám, využívajúcich aerobnú glykolýzu ako hlavný energetický mechanizmus. Dlhodobé navodenie inzulínovej rezistencie dôsledkom expanzie tukového tkaniva pri obezite vedie k vzniku metabolického syndrómu, diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárnych ochorení.

Kľúčové slová: inzulínová rezistencia – subklinická zápalová reakcia – zápalová dysfunkcia tukového tkaniva – zápalové cytokíny – saturované mastné kyseliny

Abstract
Insulin resistance is defined as insufficient insulin metabolic effect in target tissues, including glucose utilisation in skeletal muscle, suppression of hepatic glucose production and suppression of lipolysis in fat tissue. Insulin resistance is one of central etiopathogenetic mechanisms of prediabetic states, including impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Etiopathogenesis of insulin resistance in obesity 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. Insulin resistance has primary adaptive importance in acute defense reaction against microorganism. Inflammatory induced insulin resistance in metabolic tissues is necessary for relocation of glucose to rapid proliferated immune cells utilized aerobic glycolysis such main energetic mechanism. Long-acting effect of insulin resistance due to expansion of adipose tissue in obesity is associated with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases.

Keywords: insulin resistance – low grade inflammatory reaction – inflammatory dysfunction of adipose tissue – inflammatory cytokines – saturated fatty acids

Úvod

Inzulínová rezistencia (IR) je jeden z ústredných etiopatogenetických mechanizmov prediabetických stavov, vrátane hraničnej glykémie nalačno (IFG) a porušenej glukózovej tolerancie (IGT), metabolického syndrómu (MS) a diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Definuje sa ako nedostatočný metabolický účinok inzulínu v cieľových tkanivách, ktorý zahŕňa hlavne utilizáciu glukózy v kostrovom svalstve, supresiu produkcie glukózy v pečeni a supresiu lipolýzy v tukovom tkanive. Sprevádzaná je kompenzačnou hyperinzulinémiou (HI). IR sa vyskytuje asi u 10 % európskej populácie bez akýchkoľvek klinických prejavov, fyziologicky je prítomná v puberte a počas gravidity; jej stupeň sa zvyšuje s vekom. V populácii je najrozšírenejšia forma IR pri obezite v súvislosti s expanziou bieleho tukového tkaniva s aktiváciou imunitného systému a indukciou IR

proLékaře.cz | 24.11.2026

zápalovými cytokínmi a lipidmi. V rámci pleiotropného účinku inzulínu je špecificky blokovaný jeho metabolický signál, ostatné účinky podporujúce napr. proliferáciu buniek (mitogénny signál) môžu byť zachované. IR v oblasti metabolických tkanív (kostrový sval, pečeň, tukové tkanivo) je zároveň dôležitým adaptačným fenoménom a prechodne sa zjavuje ako súčasť obrannej reakcie počas stresovej reakcie, traumy a septických stavov [1].

Inzulínový metabolický signál

Inzulín pôsobí cez špecifický **inzulínový receptor** (INZR), ktorý sa ako heterotetramér skladá z 2 α-jednotiek, zodpovedných za väzbu inzulínu a 2 β-jednotiek s intracelulárnou tyrozínkinázovou doménou. Po naviazaní inzulínu na receptor a následnej oligomerizácii viacerých receptorov, dochádza ku autofosforylácii intracelulárnej tyrozínkinázovej domény a následnej aktivácii vnútrobunkovej signalizačnej kaskády väzbou rôznych adaptérových fosfotyrozín viažucich proteínov. Inzulínový metabolický signál sa spúšťa po naviazaní inzulínu na receptor hlavne v metabolických tkanivách (kostrový sval, pečeň, biele tukové tkanivo) a je podporovaný adaptérovými proteínmi z rodiny **SH2B** (Src Homology 2B), zahŕňajúcich **SH2B1/PSM** a **SH2B2/APS**. Tieto proteíny sú charakterizované SH2 (Src Homology 2) doménou, ktorá umožňuje ich dimerizáciu a väzbu ďalších proteínov, dôležitých pre vnútrobunkovú inzulínovú signalizáciu, vytvárajúce signálny komplex **IRS – PI3K – PKB/AKT**.

IRS-1 – IRS-2 (Insulin Receptor Substrat) sú vnútrobunkové signálne proteíny, zahrnuté do inzulínového signálu, pričom zo 6 známych proteínov tejto rodiny pre inzulínový metabolický účinok majú význam hlavne IRS-1 a IRS-2. V kostrovom svale sa nachádzajú obe izoformy, kým v pečeni iba IRS-2 so špecifickým tzv. KRLB-motívom, čo sa môže podieľať na čiastočne odlišnom účinku inzulínu v pečeni. Tieto proteíny sa viažu na tyrozínkinázovú doménu intracelulárnej časti receptora po jej aktivácii a jej účinkom sú fosforylované, čím sa umožní väzba ďalších proteínov zahrnutých do inzulínového metabolického signálu. Na tejto úrovni je účinok inzulínu oslabený vplyvom polymorfizmov génov pre IRS-1 a IRS-2 alebo serínovou fosforyláciou účinkom kináz aktivovaných zápalovými cytokínmi a voľnými mastnými kyselinami (VMK).

PI3K (fosfoinozitid-3-kináza) je enzým, ktorý ako heterodimér obsahuje 2 podjednotky – regulačnú p85 a katalytickú p110 s 2 izoformami p110α a p110β. V kostrovom svale sa nachádzajú obe tieto izoformy, kým v pečeni iba p110α. PI3K po väzbe na IRS1/2 katalyzuje uvoľnenie fosfoinozitol-3,4-bifosfátu (PIP2) a fosfoinozitol-3,4,5-trifosfátu (PIP3) z fosfolipidov bunkovej membrány, ktoré následne aktivujú **PI3K-dependentnú kinázu, nazývanú PDK1** (fosfoinozitid-dependentná kináza). Aktivujú sa aj ďalšie serínové kinázy AGC-rodiny (proteinkináza A, G, C) s následnou aktiváciou serín/treonínovej kinázy PKB/AKT.

PKB/AKT (proteínkináza B, alternatívne označená ako AKT) je spolu s atypickými formami proteínkinázy C aktivovaná priamo pomocou PDK1. V kostrovom svalstve existujú 2 izoformy PKB/AKT – AKT1 a AKT2, pričom pre metabolizmus glukózy je dôležitejší účinok AKT2. PKB svojim účinkom na ďalšie molekuly potom zodpovedá za hlavné metabolické účinky inzulínu v jednotlivých metabolických tkanivách.

Stimulácia vychytávania glukózy v kostrovom svalstve

Inzulínom aktivovaná PKB stimuluje fúziu endosómov obsahujúcich glukózový transportér GLUT-4 s bunkovou membránou, čím sa umožní vychytávanie glukózy v myocytoch kostrového svalstva. Mechanizmus translokácie endosómov s GLUT-4 účinkom PKB zahŕňa fosforyláciu komplexu GTPázu aktivujúcich proteínov TBC1D4/AS160 a TBC1D1, čím sa inhibuje inaktivačný účinok tzv. Rab GTPázového proteínu.

Stimulácia syntézy glykogénu a supresia glykogenolýzy v kostrovom svalstve a pečeni

PKB po aktivácii inzulínom stimuluje syntézu glykogénu, tým že fosforyláciou inhibuje GSK3 (kinázu glykogénsyntázy), a tak odblokuje jej inhibičný účinok na glykogénsyntázu (GS), kľúčový enzým tvorby glykogénu z glukózy. Zároveň tlmí glykogenolýzu inhibíciou glykogén fosforylázy cestou inhibície fosforylázovej kinázy a aktivácie proteínovej fosfatázy1 (PP1).

Inhibícia glukoneogenézy v pečeni

Inzulín cestou PKB/AKT fosforyluje transkripčný faktor **FOXO1** (Forkhead box O1), ktorý sa tak uvoľňuje z jadra a nie je schopný aktivovať gény pre glukoneogenézu vrátane jej hlavného regulačného enzýmu **PECPK** (fosfoenolpyruvátkarboxykinázy). Glukoneogenézu v pečeni inzulín suprimuje aj nepriamo, inhibíciou produkcie glukagónu v B-bunkách pankreasu.

Stimulácia lipogenézy de novo a inhibícia sekrécie VLDL v pečeni

Pečeň získava substráty pre lipogenézu hlavne vychytávaním VMK z cirkulácie (60 %), resp. z lipidov zo vstrebanej potravy (15 %), ale okolo 25 % aj lipogenézou de novo, ktorá je stimulovaná inzulínom. Inzulín cestou PKB/AKT a následnou indukciou transkripčného faktora **SREBP1c** (Sterol Regulatory Element Binding Protein) spúšťa anabolický program aktiváciou génov pre lipogenetické enzýmy, ako sú acetyl-CoA karboxyláza 1 (ACC1), syntáza mastných kyselín (Fatty Acid Synthase – FAS) a glycerol-3-fosfát acyltransferáza 1 (GPAT1). Zároveň inzulín v pečeni špecificky inhibuje sekréciu veľkých VLDL1-častíc tým, že potlačí tvorbu apolipoproteínu apoB a inhibíciou transkripčného faktora FOXO1 sa potlačí aj tvorba apoCIII a tvorba mikrozomálneho proteínu transportujúceho triacylglyceroly (MTP – Microsomal Triglyceride transfer Protein), potrebného pre lipidáciu VLDL-častíc.

proLékaře.cz | 24.11.2026

Inhibícia lipolýzy a stimulácia lipogenézy v tukovom tkanive

Inzulín v bielom tukovom tkanive inhibuje lipolýzu a zároveň podporuje lipogenézu, a tým aj expanziu zásob tuku v organizme. Inzulín inhibíciou hormónsenzitívnej lipázy (HSL) tlmí lipolýzu v postprandiálnom období. HSL je aktivovaná adrenergným signálom cestou aktivácie cyklického adenozínmonofosfátu (cAMP) a proteínkinázy A (PKA), ktorá okrem HSL fosforyluje a aktivuje aj perilipín (PLIN), proteín nevyhnutný pre lipolýzu v tukovom tkanive. Inzulín cestou PKB/AKT aktivuje fosfodiesterázu 3B (PDE3B), ktorá degraduje cAMP, a tým potláča stimulačný vplyv cAMP/PKA na HSL a perilipín. Inzulín cestou aktivácie PI3K/PKB v bielom tukovom tkanive stimuluje vychytávanie VMK z cirkulujúcich triacylglycerolov (TAG), ktoré sa v adipocytoch tukového tkaniva ukladajú vo forme zásobných TAG. K tvorbe TAG je potrebná glukóza, ktorej vychytávanie z cirkulácie je tiež stimulované inzulínom, mechanizmom podobným ako v kostrovom svalstve. Na tieto účely sa však využíva iba malá frakcia z celotelovej utilizácie glukózy [1–6].

Inzulínová rezistencia v oblasti metabolických tkanív

Inzulínová rezistencia sa pri obezite a MS uplatňuje v hlavných metabolických tkanivách – kostrovom svalstve, pečeni a tukovom tkanive. Prechodne sa však vyskytuje aj v rámci imunitných obranných reakcií voči invadujúcim mikroorganizmom. Pôsobenie inzulínu pri IR je blokované selektívne a nepostihuje všetky účinky inzulínu. Charakteristicky sa IR uplatňuje v oblasti utilizácie glukózy v kostrovom svalstve, supresie produkcie glukózy v pečeni a supresie lipolýzy v tukovom tkanive.

Inzulínová rezistencia v kostrovom svalstve

Pri IR dochádza k zníženej utilizácii glukózy, blokuje sa jej intracelulárna metabolizácia a syntéza glykogénu ako zásobárni rýchlo dostupnej energie pre sval. Tento mechanizmus zodpovedá najmä za hyperglykémiu v postprandiálnom období a je základným patofyziologickým mechanizmom vzniku izolovanej IGT a jeden z hlavných faktorov vzniku DM2T. Inzulín zodpovedá za 70–90 % inzulín-dependentného odsunu glukózy z plazmy, preto v rámci obranných reakcií proti mikroorganizmom sa dôsledkom IR šetrí energia pre imunitný systém.

Inzulínová rezistencia v pečeni

Pri IR sa dôsledkom nedostatočnej supresie glukoneogenézy a glykogenolýzy zvyšuje produkcia glukózy v pečeni a zvyšuje sa glykémia nalačno. Tento mechanizmus zodpovedá za vznik izolovanej IFG. Pečeň je hlavným producentom glukózy počas hladovania a obranných imunitných reakcií, pri ktorých zápalom indukovaná IR prispieva k zvýšeniu glukoneogenézy. Dôsledkom IR sa zvyšuje aj lipogenéza a produkcia veľkých VLDL1-častíc.

Inzulínová rezistencia v tukovom tkanive

sa prejaví najmä zvýšenou lipolýzou s následným zvýšením VMK v cirkulácii, ktoré sa podieľajú na IR v ďalších metabolických tkanivách (kostrový sval, pečeň). Znížené vychytávanie TAG v tukovom tkanive vedie k ich zvýšenej akumulácii v tzv. ektopických tukových tkanivách – kostrovom svalstve a pečeni, čo významne prispieva k IR v týchto tkanivách. IR pri obranných imunitných reakciách zvyšuje dostupnosť VMK ako energetického substrátu.

Zvýšená adipozita pri obezite sa spája s indukciou postreceptorového typu IR v oblasti metabolických tkanív, na ktorom sa podieľa lipotoxický účinok cirkulujúcich VMK a subklinická zápalová reakcia. Tieto mechanizmy sa rovnako uplatňujú aj pri obranných imunitných reakciách [1,6–9].

Inhibícia metabolického inzulínového signálu

Pôvodne sa mechanizmus IR pri obezite a MS vysvetľoval reguláciou INZR smerom nadol (down regulation) účinkom kompenzačnej HI, nie je to však hlavný vysvetľujúci mechanizmus. Pôsobenie inzulínu je fyziologicky regulované smerom nadol na úrovni receptorov INZR ich internalizáciou a defosforyláciou. Kľúčovú úlohu v tomto procese má proteín **CEACAM1** (CarcinoEmbryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule 1), ktorý je substrátom pre intracelulárnu doménu INZR. Následne sa viaže a aktivuje proteínová tyrozínová fosfatáza **PTB1B**, ktorá defosforyláciou inhibuje inzulínový signál. Proximálnu časť inzulínového signálu na úrovni INZR negatívne regulujú adaptérové proteíny z rodiny GRB (Growth factor Receptor-Bound protein), **GRB10** a **GRB14**. Tieto proteíny sa cez SH2-domény viažu na fosforylovanú intracelulárnu doménu INZR, čím inhibujú transdukciu inzulínového signálu, a tak vytvárajú negatívnu spätnoväzbovú slučku.

Inzulínový metabolický signál je pri obezite a MS inhibovaný až na ďalšej poreceptorovej úrovni viacerými intracelulárnymi molekulami, ktoré sa uplatňujú v navodení IR lipidmi a zápalovými cytokínmi [1,6].

Lipidmi indukovaná inzulínová rezistencia

Na indukcii poreceptorového typu IR sa podieľa predovšetkým zvýšená adipozita. Vplyv viscerálnej obezity na vznik IR sa pôvodne vysvetľoval lipotoxickým účinkom zvýšenej hladiny VMK na utilizáciu glukózy v kostrovom svalstve prostredníctvom mechanizmu **Randleho cyklu** ako kompetenčného vzťahu medzi oxidačným metabolizmom glukózy a mastných kyselín. Tento mechanizmus, experimentálne overený ex vivo s perfundovanými orgánmi experimentálnych zvierat, sa za určitých okolností v metabolizme fyziologicky uplatňuje, ale nevysvetľuje komplexnosť problému IR pri obezite a MS in vivo.

Saturované VMK môžu priamo pôsobiť ako signálne molekuly, ktoré rôznymi mechanizmami inhibujú intracelulárny inzulínový signál. Inzulínovú rezistenciu priamo

proLékaře.cz | 24.11.2026

indukujú aj rôzne molekuly lipidov, ako sú diacylglyceroly a sfingolipidy.

Aktivácia zápalových mechanizmov cez Toll-like receptory (TLR)

TLR-proteíny sú rodinou membránových a intracelulárnych proteínov s významnou úlohou v indukcii imunitnej odpovede proti mikroorganizmom. Saturované VMK, ako kyselina laurová (C12:0), myristová (C14:0) a palmitová (C16:0), pôsobia ako nemikrobiálne agonisty receptora TLR4. V adipocytoch indukujú IR, spojenú so zvýšenou lipolýzou a uvoľnením VMK do cirkulácie, a tak ovplyvňujú aj systémovú periférnu IR.

Aktivácia systému DAG/PKC

Vnútrobunková zvýšená hladina VMK vedie ku akumulácii diacylglycerolov (DAG), ktoré sú schopné aktivovať serínové/treonínové proteínové kinázy, tvoriace rodinu proteínovej kinázy-C (PKC). Cestou DAG môžu byť aktivované rodiny konvenčných PKC (PKC α, βI, βII, γ) a nových PKC (PKC δ, ε, θ, η). Prostredníctvom DAG aktivované PKC-βII, PKC-δ, PKC-ε, alebo PKC-θ, fosforyláciou serínových, alebo treonínových zvyškov znižujú tyrozínovú fosforyláciu IRS-1, čím sa znižuje aktivita IRS-1/PI3K kaskády a navodzuje IR. U experimentálne navodenej obezite u hlodavcov sa v súvislosti s IR zistila zvýšená svalová expresia PKC-θ, PKC-ε a PKC-δ, pričom deplécia ich génov chráni pred lipidmi navodenou IR. Zvýšená aktivita PKC-θ v kostrovom svalstve sa potvrdila aj u obéznych jedincov s DM2T.

Aktivácia systému ceramid/PPA2

Pri obezite dochádza k zvýšenej orgánovej akumulácii ceramidu ako prekurzora komplexných sfingolipidov tvoriacich súčasť bunkových membrán. Ceramid alostericky aktivuje proteínovú fosfatázu 2A (PPA2), ktorá defosforyluje a inaktivuje PKB/AKT, a tým inhibuje inzulínový metabolický signál. Ceramid priamo aktivuje aj atypické PKC (PKCλ, PKCζ), ktoré blokujú aktiváciu PKB/AKT, a tým navodzujú IR [1,6,10–13].

Zápalom indukovaná inzulínová rezistencia

Dôležitým induktorom poreceptorovej IR je zápalový stimul navodený zápalovými cytokínmi, produkovanými v expandovanom tukovom tkanive. Hlavným zdrojom zápalových cytokínov, ako nádory nekrotizujúci faktor (TNFα), interleukín 1β (IL1β) a IL6, sú najmä makrofágy infiltrujúce tukové tkanivo pri obezite. Zdrojom interferónu-γ (IFNγ) sú Th1-lymfocyty a iné imunitné bunky v stróme tukového tkaniva. Induktorom zápalovej odpovede je aj bakteriálny endotoxín, ktorého cirkulujúce hladiny sa pri obezite zvyšujú dôsledkom črevnej dysmikróbie a zvýšenej permeability črevnej steny (metabolická endotoxémia). Podobným mechanizmom pôsobia aj saturované VMK, ktoré sa zvýšene lipolyticky uvoľňujú z tukového tkaniva pri obezite. Zápalové cytokíny cestou špecifických receptorov a saturované VMK spolu s endotoxínom cez TLR4 aktivujú viaceré intracelulárne dráhy, ktoré inhibujú inzulínový signál na úrovni IRS-1, čím navodzujú IR a znižujú utilizáciu glukózy. Pre zápalom navodenú IR má najväčší význam aktivácia IKK (Inhibitor of NFκB Kinase), JNK1 a JNK2 (c-Jun N-terminal Kinase) a p38 MAPK (mitogénmi aktivovaná kináza p38).

Aktivácia systému IKK/nukleárny faktor kappa B (NF-κB)

Aktivácia systému IKK/ NFκB súvisí s pôsobením TNFα cez špecifický TNF-receptor, alebo účinkom saturovaných VMK cez receptor TLR-4. Signalizačný komplex TNF receptora viaže multikomponentovú proteínovú kinázu **IKK** (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase), ktorá je aktivovaná ďalšou naviazanou serín-treonínovou kinázou RIP (Receptor-Interacting Protein). Aktivovaná IKK fosforyluje inhibičný proteín **IκBα** (Inhibitor of NFκB-alpha), ktorý sa uvoľní z komplexu s NFκB, čím sa umožní translokácia NFκB do jadra s následnou transkripciou viac ako 200 génov dôležitých pre zápalovú odpoveď a proliferáciu buniek. IKK fosforyluje serínové zvyšky na INZR a IRS-1, čím inhibuje inzulínový metabolický signál a blokáciou translokácie transportéra GLUT-4 znižuje utilizáciu glukózy v kostrovom svalstve. Zvýšená aktivita systému IKK u experimentálnych zvierat súvisí s IR a potvrdila sa aj v kostrovom svalstve obéznych pacientov s DM2T.

Aktivácia systému JNK

Intracelulárna kináza JNK (C-Junction N terminal kinase; c-Jun NH2-terminal kinase) patrí do rodiny mitogénmi aktivovaných kináz (MAPK) a aktivuje gény zápalovej odpovede cez transkripčné faktory NFκB a aktivačný protein AP-1. Je aktivovaná viacerými zápalovými stimulmi, vrátane cytokínov TNFα, IL1β, ako aj saturovanými VMK. JNK fosforyluje serínové zvyšky na IRS-1, čím inhibuje inzulínový metabolický signál. Zodpovedá za navodenie IR v metabolických orgánoch.

Aktivácia kinázy p38 MAPK

Účinkom TNFα a saturovaných VMK sa aktivuje aj mitogénmi aktivovaná kináza p38 (p38 MAPK), ktorá znižuje tyrozínovú fosforyláciu IRS-1 a IRS-2 a inhibuje inzulínový metabolický signál, čím sa podieľa na vyvolaní IR v metabolických orgánoch.

Aktivácia systému JAK/STAT

Zápalový cytokín IFNγ, produkovaný Th1-lymfocytmi, navodzuje IR cestou aktivácie kináz JAK1 a JAK2 (Janus kinase) s následnou fosforyláciou transkripčných faktorov STAT1 a STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription). Mechanizmus navodenia IR zahŕňa aktiváciu proteínov SOCS1 a SOCS3 (Suppressor Of Cytokine Signaling), ktoré blokujú inzulínový signál na úrovni interakcie INZR s IRS-1-proteínom. Zvýšená aktivita SOCS3 v kostrovom svalstve sa spája s IR u experimentálnych hlodavcov a zvýšená expresia SOCS1 a SOCS3 v kostrovom svalstve sa potvrdila aj u obéznych pacientov s DM2T.

Zložité intracelulárne interakcie medzi inzulínovým signálom a zápalovými stimulmi, navodzujúce porecep-

proLékaře.cz | 24.11.2026

torovú IR, vyvolávajú otázku o ich funkčnom význame. Jedno z hlavných vysvetlení poskytuje imunometabolický pohľad na IR ako vzájomnú súhru metabolického a imunitného systému [1,6,14–18].

Adaptačný význam zápalom navodenej inzulínovej rezistencie

Výskum mechanizmov IR pri obezite a MS poukázal na dôležitosť jej navodenia zápalovými mechanizmami v rámci subklinickej zápalovej reakcie a na úzku kooperáciu medzi metabolickým a imunitným systémom. Zdôraznil význam zápalom navodenej IR ako dôležitý adaptačný mechanizmus a súčasť obrannej reakcie proti invadujúcim mikroorganizmom.

Pri akútnej infekcii dochádza k aktivácii systému prirodzenej imunity, ku ktorej sa po 2–3-dňovom období pridáva systém adaptívnej imunity, ktorého aktivita v predantibiotickom období pretrvávala 3–4 týždne 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 (d) v mozgu, imunitný systém spotrebuje v pokoji 1 600 kJ/d, pri miernej aktivácii 2 100 kJ/d a pri väčšej okolo 3 000 kJ/d. Pri závažných septických stavoch je to však až 15 000 kJ/d, 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.

Spojenie imunitných reakcií a metabolizmu je dôležité pre prežívanie infekcií. Rýchlo proliferujúce imunitné bunky využívajú aerobnú glykolýzu ako hlavný energetický mechanizmus a vyžadujú veľké množstvo glukózy. Zápalovými cytokínmi navodená IR v metabolických tkanivách je preto potrebná pre presun glukózy pre potreby imunitného systému a zvýšené uvoľnenie VMK z tukového tkaniva ako energetického substrátu pre glukoneogenézu v pečeni. Energia pre imunitný systém sa šetrí aj fyzickou inaktivitou v rámci pokojového režimu pri infekcii, čím sa znižuje potrebu glukózy pre kostrový sval a navodenou IR sa znižuje aj jej utilizácia. Zápalové cytokíny spôsobením spavosti znižujú spotrebu energie v mozgu.

Súhra medzi imunitným a metabolickým systémom bola dôležitá pre prežitie človeka v jeho prirodzenom prostredí. Vyvažovanie zvýšenej činnosti zápalových imunitných buniek pri príjme potravy s mikrobiálnou náložou bol v minulosti vyvažovaný fyzickou aktivitou lovu a zberu, ktorá pôsobí imunosupresívne a znižuje postprandiálnu produkciu zápalových cytokínov ako aj metabolickú endotoxémiu. Príkladom je aj fyziologický diurálny rytmus metabolizmu a imunitného systému. Kým denná mobilizácia energie katecholamínmi a glukokortikoidmi pre činnosť mozgu a kostrových svalov sa spája s ich imunosupresívnym účinkom, večer a v noci sa zvyšuje aktivita zápalového imunitného systému spojená s IR.

V súčasnosti pri tzv. západnom štýle života spojeného s nadbytočným príjmom energie v potrave a nízkou fyzickou aktivitou dochádza k expanzii dysfunkčného tukového tkaniva a navodeniu IR ako etiopatogenetického podkladu MS, DM2T a kardiovaskulárnych ochorení [1,19–22].

Záver

Inzulínová rezistencia je jedným z ústredných etiopatogenetických mechanizmov prediabetických stavov, metabolického syndrómu a ochorenia diabetes mellitus 2. typu. V etiopatogenéze IR pri obezite sa uplatňuje expanzia dysfunkčného tukového tkaniva s aktiváciou imunitného systému, navodením subklinickej zápalovej reakcie a indukciou inzulínovej rezistencie zápalovými cytokínmi a lipidmi.

Zápalom navodená IR v metabolických tkanivách ako dôležitý adaptačný mechanizmus je súčasťou obrannej reakcie proti invadujúcim mikroorganizmom. Je potrebná na presun glukózy k rýchlo proliferujúcim imunitným bunkám, využívajúcim aerobnú glykolýzu ako hlavný energetický mechanizmus. Pri tzv. západnom štýle života, spojeného s nadbytočným príjmom energie v potrave a nízkou fyzickou aktivitou sa však podieľa na vzniku metabolického syndrómu, diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárnych ochorení.

Autori deklarujú, že nemajú konflikt záujmov.

Literatúra

1. Galajda P, Mokáň M. Metabolický syndróm, diabetes mellitus a pridružené ochorenia. Vydavateľstvo QuickPrint: Martin 2020. ISBN 978–80–969713–9-8.

2. Keller SR, Lienhard GE. Insulin signalling: the role of insulin receptor substrate 1. Trends in Cell Biology 1994; 4(4): 115–119. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/0962–8924(94)90065–5>.

3. Holman GD, Kasuga M. From receptor to transporters: insulin signalling to glucose transport. Diabetologia 1997; 40(9): 991–1003. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1007/s001250050780>.

4. Kahn BB, Shepard PR. Glucose transporters and insulin action. N Engl J Med 1999; 341(4): 248–257. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJM199907223410406>.

5. Marchand-Brustel Y. Molecular mechanism of insulin action in normal and insulin – resistant states. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107(2): 126–132. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1055/s-0029–1212087>.

6. Petersen MC, Shulman GI. Mechanism of insulin action and insulin resistance. Physiol Rev 2018; 98(4): 2133–2223. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1152/physrev.00063.2017>.

7. Mokáň M, Galajda P. Primárna a sekundárna inzulínová rezistencia. Vnitřní lék 2019; 65(4): 264–272.

8. Galajda P, Prídavková D, Mokáň M, Michalová R jr, Mokáň M. Metabolický syndróm, prediabetické stavy a prevencia diabetes mellitus 2. typu. Ateroskleróza 2018; 22: 1143–1148.

9. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: The role of adipose tissue. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007; 17(2): 125–139. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.numecd.2006.10.005>.

10. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes 1996; 46(1): 3–10.

proLékaře.cz | 24.11.2026

11. Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. Am J Cardiol 1999; 84(1A): 28J-32J. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/s0002–9149(99)00355–0>.

12. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K et al. Disordered fat storage and mobilisation in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Endocrine Review 2002; 23(2): 201–229. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1210/edrv.23.2.0461>.

13. 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://doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.015>.

14. 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://doi: 10.2337/db06–1491>.

15. Jialal I, Rajamani U. Endotoxemia of metabolic syndrome: a pivotal mediator of meta-inflammation. Metab Syndr Relat Disord 2014; 12(9): 454–456. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1089/met.2014.1504>.

16. Eheim A, Medrikova D, Herzig S. Immune cells and metabolic dysfunction. Semin Immunopathol 2014; 36(1): 13–25. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1007/s00281–013–0403–7>.

17. Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by innate immune system. Nat Rev Endocrinol 2016; 12(1): 15–28. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1038/nrendo.2015.189>.

18. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. Molecular Metab 2020; 34: 27–42. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.molmet.2019.12.014>.

19. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspectives: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. Diabetologia 1999; 42(11): 1367–1374. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1007/s001250051451>.

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

21. 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://doi.org/10.5114/aoms.2020.92674>.

22. 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/download/article-file/936333>.