

Tab. 1. Stádia a klinické projevy kardio-reno-metabolického syndromu (1)

Stadium 0: žádné rizikové faktory	Jedinci s normálním BMI a obvodem pasu, s normálním krevním tlakem, glykemií a normálním lipidovým profilem, bez CKD nebo KV postižení
Stadium 1: nadbytek dysfunkční tukové tkáně	Jedinci s nadváhou/obezitou, spojenou s břišní obezitou, nebo s přítomností dysfunkční tukové tkáně, bez dalších metabolických rizikových faktorů nebo CKD: BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (nebo $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ u jedinců asijského původu), obvod pasu $\geq 88/102 \text{ cm}$ u žen/u mužů (nebo $\geq 80/90 \text{ cm}$ u žen/u mužů asijského původu), popř. s glykemií nalačno $5,6\text{--}6,9 \text{ mmol/l}$ nebo HbA_{1c} mezi 39 a 46 mmol/mol
Stadium 2: metabolické rizikové faktory a CKD	Jedinci s dalšími metabolickými rizikovými faktory (hypertenze, hypertriglyceridemie $\geq 1,5 \text{ mmol/l}$), popř. kompletní metabolický syndrom, diabetes 2. typu) nebo CKD
Stadium 3: subklinické KV postižení	Subklinické aterosklerotické KV postižení nebo subklinické srdeční selhání u jedinců s nadměrnou/dysfunkční adipozitou, nebo s jinými metabolickými rizikovými faktory anebo CKD: Subklinické aterosklerotické KV postižení má být diagnostikováno průkazem kalcifikací koronárních tepen (koronární katetrizací/CT angiografií). Subklinické srdeční selhání má být diagnostikováno pomocí biomarkerů (NT-proBNP $\geq 125 \text{ pg/ml}$, hs-troponin T $\geq 14 \text{ ng/l}$ u žen a $\geq 22 \text{ ng/l}$ u mužů, hs-troponin I $\geq 10 \text{ ng/l}$ u žen a $\geq 12 \text{ ng/l}$ u mužů) nebo podle echokardiografických parametrů. Rizikovým ekvivalentem subklinického KV onemocnění je také velmi vysoké rizikové stadium CKD (4 nebo 5 podle klasifikace KDIGO), nebo vysoké předpokládané 10leté KV riziko.
Stadium 4: manifestní KV postižení (lze dále dělit na 4a: bez selhání ledvin a 4b: přítomno selhání ledvin)	Klinická manifestace KV onemocnění (ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, cévní mozková příhoda, onemocnění periferních tepen, fibrilace síní) u jedinců s nadměrnou/dysfunkční adipozitou, nebo s jinými metabolickými rizikovými faktory anebo CKD

BMI – body mass index; CKD – chronické onemocnění ledvin; KV – kardiovaskulární; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin A1C (stanovený podle IFCC); CT – výpočetní tomografie; NT-proBNP – N-terminální natriuretický propeptid typu B.

tivně pátrat. Klíčový je proto časný záchyt obezity, arteriální hypertenze, dyslipidemie a hyperglykemie, tedy základních komponent metabolického syndromu. Kumulace těchto rizikových faktorů akceleruje proces aterosklerózy, rozvoj myokardiální fibrózy a strukturální remodelaci srdce, což vede k manifestaci ischemické choroby srdeční a srdečního selhání. Současně dochází k rozvoji chronického onemocnění ledvin, které dále potencuje poškození srdce a cév v rámci kardio-renálního syndromu. Neurohumorální aktivace a vzájemné patogenetické interakce mezi srdcem a ledvinami následně urychlují progresi multiorgánového postižení.

V posledních letech se koncepce KRM syndromu rozšiřuje o významnou patogenetickou roli jater, což vedlo k formulaci konceptu kardio-reno-hepato-metabolického syndromu (2, 3). Játra jsou zpočátku postižena steatózou, označovanou jako metabolicky asociované steatotické onemocnění jater (MASLD; stadium 1), později dochází k rozvoji zánětlivé složky – metabolicky asociované steatohepatitidy (MASH) s nízkým stupněm fibrózy (F0–F1; stadium 2). Další progresi může vést k pokročilé jaterní fibróze (F2–F3; stadium 3) a až k rozvoji cirhózy (stadium 4), která může být komplikována vznikem hepatocelulárního karcinomu. Játra však v rámci tohoto procesu nehrají pouze pasivní roli orgánu s ektopickou akumulací tuku a zdroje chronického zánětu. Nadprodukci volných mastných kyselin vykazují významné lipotoxické účinky na další orgány, zejména myokard, pankreas, ledviny a kosterní svalstvo. Sekrecí signálních molekul (hepatokinů) se aktivně podílejí na regulaci metabolických dějů a zvýšenou syntézou lipoproteinů přispívají k rozvoji aterogenní dyslipidemie, která představuje klíčový rizikový faktor aterosklerózy.

Dyslipidemie u KRM syndromu (aterogenní dyslipidémie)

Dyslipidemie u KRM syndromu úzce souvisí s viscerální akumulací tukové tkáně a rozvojem inzulinové rezistence, a proto je někdy označována jako inzulinorezistentní či diabetická dyslipidemie (4).

Nedostatečný účinek inzulinu v tukové tkáni vede k aktivaci lipolýzy a ke zvýšenému uvolňování volných mastných kyselin (VMK). Ty nejsou dostatečně využívány ve svalové tkáni, a naopak se v nadbytku hromadí v játrech. Dalším významným zdrojem VMK jsou mastné kyseliny pocházející ze střeva, které se do jater dostávají prostřednictvím chylomikronů a jejich remnantů, stejně jako VMK vznikající de novo přímo v játrech. Volné mastné kyseliny slouží jako substrát pro syntézu triglyceridů (TG). Hyperinzulinémie navíc ovlivňuje expresi LDL receptorů v játrech. Zatímco normální fyziologické hladiny inzulinu mohou přechodně zvýšit aktivitu LDL receptorů, chronická hyperinzulinémie a inzulinová rezistence způsobují významnou dysfunkci receptorů (5, 6), což vede k jeho retenci v cévní řečišti a nedostatečnému potlačení endogenní syntézy v játrech. Kombinace zvýšené produkce TG a cholesterolu v hepatocytech vede k nadměrné syntéze lipoproteinů velmi nízké hustoty (VLDL). Tento proces, spolu se zpomaleným odstraňováním VLDL z cirkulace, způsobuje akumulaci velkých VLDL částic a manifestuje se hypertriglyceridemií (7, 8).

Zvýšené koncentrace TG jsou patrné zejména v postprandiálním období, kdy se k cirkulujícím VLDL přidávají chylomikrony a jejich remnanty. Remnantní lipoproteiny, které obsahují vysoký podíl cholesterolu, jsou na rozdíl od intaktních chylomikronů schopny pronikat do cévní stěny, kde indukují lokální zánětlivé reakce a poškození endotelu. Po uvolnění mastných kyselin a TG se cholesterol akumuluje v makrofázích a vede k tvorbě pěnových buněk. Z tohoto důvodu jsou remnantní lipoproteiny považovány za minimálně stejně aterogenní jako LDL částice (8, 9, 10, 11).

Postprandiální lipidemie je charakterizována zvýšením koncentrací TG a apolipoproteinu B-48 a úzce koreluje s inzulinovou rezistencí. Podle řady autorů představuje postprandiální hypertriglyceridemie – reflektující množství remnantních lipoproteinů (9, 10) – významnější KV rizikový faktor než elevace TG nalačno. K odhadu tohoto rizika lze využít stanovení tzv. remnantního cholesterolu, který se vypočítá jako: celkový cholesterol – (LDL-cholesterol + HDL-cholesterol). Remnantní