proLékaře.cz | 13.11.2026

doi: 10.14735/amcsnn2018278

Hypotalamický zápal a somatické choroby

Hypothalamic inflammation and somatic diseases

Súhrn

Hypotalamus je kľúčovou štruktúrou podieľajúcou sa na udržiavaní homeostázy. Viaceré faktory, ako napr. dlhodobé zvýšenie plazmatických hladín nasýtených mastných kyselín alebo prozápalových cytokínov, môžu vyvolať hypotalamický zápal. Tento zápal narúša homeostatické regulácie a môže sa podieľať na vzniku somatických chorôb, prípadne môže mať negatívny vplyv na priebeh už prítomných somatických chorôb. Hypotalamický zápal zohráva úlohu v etiopatogenéze obezity, diabetes mellitus, hypertenzie a kachexie. Poznanie príčin a mechanizmov, ktoré sa podieľajú na vzniku hypotalamického zápalu, umožňuje komplexnejší pohľad na etiopatogenézu somatických chorôb, a vytvára tak podklad pre zavedenie nových postupov v ich liečbe.

Abstract

The hypothalamus represents a key structure involved in maintenance of homeostasis. Several factors, such as long-term increases in plasma levels of saturated fatty acids or pro-inflammatory cytokines, can induce hypothalamic inflammation. Hypothalamic inflammation disrupts homeostatic regulations and may contribute to the development of somatic diseases or may have a negative effect on the course of already existing somatic diseases. Hypothalamic inflammation plays a role in the etiopathogenesis of obesity, diabetes mellitus, hypertension, and cachexia. Understanding the causes and mechanisms involved in the development of hypothalamic inflammation allows for a more comprehensive view of the etiopathogenesis of somatic diseases and thus creates a basis for the introduction of new approaches in their treatment.

Tato práca bola podporená grantom VEGA 2/0028/16 a grantom EÚ z programu cezhraničnej spolupráce Interreg V-A SK-AT V014 – NutriAging.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

B. Mravec, A. S. Černáčková

Fyziologický ústav, LF UK v Bratislave
Biomedicínske centrum SAV, Ústav experimentálnej endokrinológie, Slovenská akadémia vied, Bratislava

✉
prof. MUDr. Boris Mravec, PhD.
Fyziologický ústav
LF UK v Bratislave
Sasinkova 2
813 72 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: boris.mravec@fmed.uniba.sk

Prijato k recenzii: 8. 2. 2018
Prijato do tlače: 13. 3. 2018

Kľúčové slová

cytokíny – diabetes mellitus – hypertenzia – hypotalamus – kachexia – obezita – starnutie – stres – zápal

Keywords

cytokines – diabetes mellitus – hypertension – hypothalamus – cachexia – obesity – ageing – stress – inflammation

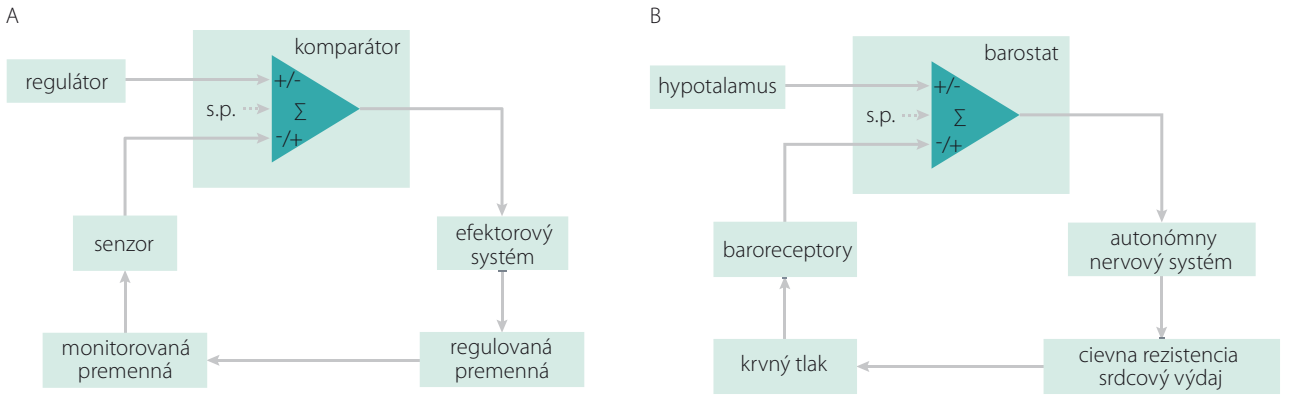
Úvod

Homeostaty prostredníctvom homeostatických regulácií umožňujú organizmu udržiavať hodnoty biologických premenných v rámci rozsahu ich fyziologických hodnôt, a to aj v podmienkach meniaceho sa vonkajšieho a/alebo vnútorného prostredia (obr. 1) [1]. Homeostaty pritom fungujú na úrovni buniek (napr. regulácia proteosyntézy a elektrického potenciálu na plazmatickej membráne), na úrovni tkanív (napr. regulácia počtu jednotlivých typov buniek a množstva extracelulárnej hmoty) a na systémovej úrovni (napr. regulácia krvného tlaku, glykémie, osmolality a pH krvnej plazmy) [2]. Pre väčšinu systémových homeostatov je charakteristické, že ich centrálna zložka (komparátor) sa nachádza v mozgu. V mozgu sa nachádzajú dve štruktúry, ktoré obsahujú početné skupiny neurónov tvoriace komparátory viacerých homeostatov. Jednou z týchto štruktúr je hypotalamus, druhou predĺžená miecha.

Hypotalamus obsahuje centrálne zložky viacerých homeostatov

Viaceré hypotalamické jadrá sú súčasťou centrálnych zložiek systémových homeostatov. Tieto homeostaty sa podieľajú na celom spektre základných fyziologických regulácií zahŕňajúcich reguláciu osmolality krvnej plazmy, krvného tlaku, príjmu potravy, aktivity endokrin-

proLékaře.cz | 13.11.2026



Obr. 1. A – schéma základného usporiadania homeostatu; B – príklad homeostatu regulujúceho krvný tlak. Upravené podľa [56].

s.p. – nastavená (fyziologická) hodnota monitorovanej premennej

Fig. 1. A – scheme of the basic composition of the homeost; B – an example of the homeostat regulating blood pressure. Modified according to [56].

s.p. – set point, (physiological) value of monitored variable

Tab. 1. Prehľad vybraných hypotalamických jadier, ktoré sa významnou mierou podieľajú na systémových homeostatických reguláciách.

Jadro	Regulovaná biologická premenná	Spôsob regulácie vybraných biologických premenných
ncl. paraventricularis hypothalami	osmolalita krvnej plazmy	sekrécia AVP do systémovej cirkulácie
	krvný tlak	oxytocín a vazopresín uvoľňované autonómnymi premotorickými neurónmi
	aktivita imunitného systému	sekrécia CRH do hypotalamo-hypofyzárnej portálnej cirkulácie (regulácia plazmatických hladín glukokortikoidov)
ncl. suprachiasmaticus	cirkadiánne rytmy	synchronizačné (a antioxidačné) pôsobenie melatonínu
ncl. supraopticus	regulácia osmolality krvnej plazmy, krvného tlaku	sekrécia AVP do systémovej cirkulácie
ncl. preopticus	termoregulácia	regulácia tvorby a strát tepla
ncl. arcuatus	príjem a výdaj energie	ovplyvnenie centrálnych okruhov regulujúcich príjem potravy a metabolizmus (uvoľňované neuromodulátory – AgRP, NPY, POMC, CART, galanín)
ncl. ventromedialis	príjem a výdaj energie	ovplyvnenie centrálnych okruhov regulujúcich príjem potravy a metabolizmus (uvoľňované neuromodulátory – cholecystokinín)
ncl. dorsomedialis	príjem a výdaj energie	ovplyvnenie centrálnych okruhov regulujúcich príjem potravy a metabolizmus (uvoľňované neuromodulátory – CART, galanín, cholecystokinín)

AVP – antidiuretický hormón; AgRP – agouti príbuzný peptid; CART – transkript spojený s kokaínom a amfetamínom; CRH – kortikoliberín; NPY – neuropeptid Y; POMC – proopiomelanokortín

ných žliaz a imunitných buniek (tab. 1). Jadrá hypotalamu, ktoré regulujú rôzne biologické premenné, navzájom interagujú, čo umožňuje koordinovať činnosť orgánových systémov tak, aby bola udržiavaná homeostáza [3,4].

Hypotalamický zápal narúša činnosť centrálnych zložiek homeostatov

Vysoko stabilné millieu v mozgu zabezpečuje, že centrálne zložky hypotalamických homeostatov fungujú správne aj v situáciách, počas ktorých dochádza k zmenám vo vonkajšom a/alebo vnútornom prostredí organizmu. Viaceré faktory sú ale schopné indukovať v tkanive hypotalamu zápal, a tak narúšať činnosť centrálnych zložiek homeostatov nachádzajúcich sa v hypotalame. Dôsledkom hypotalamického zápalu potom môže byť vznik somatickej choroby, prípadne negatívne ovplyvnenie priebehu somatickej choroby, ktorá sa podieľala na vzniku hypotalamického zápalu (obr. 2).

Faktory podieľajúce sa na vzniku hypotalamického zápalu

Hypotalamický zápal môže byť vyvolaný celým spektrom faktorov:

- dlhodobý nadmerný príjem nasýtených mastných kyselín – v bunkách glie mediobazálneho hypotalamu aktivuje adaptačné mechanizmy, ktorých dôsledkom je tvorba

proLékaře.cz | 13.11.2026

prozápalových cytokínov pôsobiacich aj na okolité neuróny [5];
- chronický periférny zápal – súvisí napr. s chorobami spojenými s negatívnou energetickou bilanciou, príkladom je nádorová choroba; pri nádorových chorobách sa chronický hypotalamický zápal môže spolupodieľať na rozvoji kachexie s potenciálne fatálnymi dôsledkami [6];
- infekčné agensy – zápal v tkanive hypotalamu môžu vyvolávať baktérie, vírusy, parazity ako aj mykotické organizmy; hypotalamus je ale relatívne zriedka postihnutý infekciou [7];
- nadmerná aktivita neurónov (neurogénny neurozápal) – zvýšená aktivácia neurónov a zvýšené uvoľňovanie neurotransmiterov a neuromodulátorov indukuje vzostup v syntéze cytokínov imunitnými bunkami a bunkami ciev hypotalamu [8];
- ožiarenie mozgu: γ žiarenie zacielené na mozog potkana môže vyvolať prechodné zápalové zmeny aj v tkanive hypotalamu [9,10].

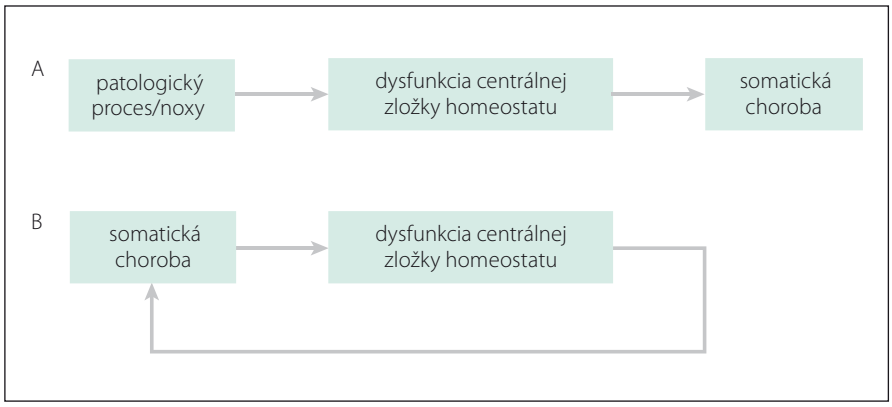
Intracelulárne procesy podmieňujúce zápalové zmeny v hypotalame

V závislosti od pôsobiaceho podnetu môže byť hypotalamický zápal dôsledkom viacerých intracelulárnych procesov:
- oxidačného stresu;
- stresu endoplazmatického retikula;
- aktivácie Toll-like receptorov (TLR);
- aktivácie receptorov pre cytokíny.

Väčšina týchto dejov napokon konverguje do aktivácie c-Jun N-terminálnej kinázy (JNK) a do aktivácie nukleárneho faktora-κB (NF-κB) [11].

JNK patrí do rodiny mitogénom aktivovaných proteínkináz (MAPK). Predpokladá sa, že aktivácia JNK v bunkách hypotalamu, ktorá vedie ku vzniku hypotalamického zápalu, súvisí s oxidačným stresom a stresom endoplazmatického retikula [12]. JNK môže na jednej strane aktivovať procesy vedúce k zápalovým zmenám v hypotalame, na druhej strane ale zápalové zmeny môžu aktivovať JNK. Aktivovaná JNK moduluje funkciu viacerých transkripčných faktorov, jadrových receptorov a iných signalizačných dráh, a tak ovplyvňuje široké spektrum biologických procesov [11].

NF-κB je kľúčovým mediátorom imunitnej odpovede na subcelulárnej úrovni. NF-κB môže byť aktivovaný širokým spektrom biologických faktorov. Tieto zahŕňajú imunitné podnety (napr. baktérie a ich produkty, vírusy, eukaryotické parazity), ale aj mnohé cytokíny a chemokíny [13]. Po aktivácii sa NF-κB presúva do jadra, kde spúšťa expresiu génov kódujúcich cytokíny, chemokíny, receptory pre imunitné signály, proteíny podieľajúce sa na prezentácii antigénov a proteíny akútnej fázy [13,14].



Obr. 2. A – Dlhodobé zvýšenie plazmatických koncentrácií nasýtených mastných kyselín alebo cytokínov podmieňuje rozvoj zápalu v hypotalame, čo vedie k poruchám v činnosti centrálnych zložiek homeostatov. Narušenie homeostatických regulácií následne vedie, resp. sa spolupodieľa na vzniku somatickej choroby (napr. obezita, hypertenzia); B – Somatická choroba (napr. nádorová choroba) podmieňuje dysfunkciu centrálnych zložiek homeostatov nachádzajúcich sa v hypotalame. Výsledkom je akcelerácia patologických procesov. V prípade onkologickej choroby dochádza k prestaveniu centrálnych zložiek homeostatov, ktoré regulujú energetickú rovnováhu v organizme, čím sa hypotalamus spolupodieľa na vzniku a progresii kachexie.

Fig. 2. A – Long-term increase of plasma concentrations of saturated fatty acids or cytokines induces inflammation in the hypothalamus that leads to disturbances in the activity of central components of homeostats. The disturbance of homeostatic regulation then induces or participates in the development of somatic disease (e.g. obesity, hypertension); B – Somatic disease (e.g., oncological disease) causes the dysfunction of central components of homeostats localized in the hypothalamus. It results in the acceleration of pathological processes. In the case of oncological disease, readjustment of hypothalamic central components that regulate energy balance in the body contributes to the development and progression of cachexia.

Hypotalamický zápal sa podieľa na vzniku somatických chorôb

Obezita

U obéznych jedincov je prítomný subklinický zápal, ktorý sa vyznačuje mierne zvýšenou koncentráciou prozápalových cytokínov v tukovom tkanive, priečne pruhovaných svaloch a pečeni [15]. Zistilo sa tiež, že podobný zápal, aký je prítomný pri obezite v periférnych tkanivách, je prítomný aj v hypotalame [16–18]. Postihuje pritom tie jadrá hypotalamu, ktoré sa podieľajú na regulácii metabolických procesov (napr. nucleus arcuatus, nucleus paraventricularis hypothalami). Hypotalamický zápal preto ovplyvňuje príjem potravy, výdaj energie, sekréciu inzulínu, tvorbu glukózy v pečeni, metabolizmus mastných kyselín, centrálnu inzulínovú a leptínovú signalizáciu. Zápalové zmeny v hypotalame tak môžu predstavovať významnú zložku v etiopatogenéze obezity, diabetes mellitus a metabolického syndrómu [19]. Predpokladá sa, že hypotalamický zápal spojený s pozitívnou energetickou bilanciou vzniká primárne v dôsledku nadmerného príjmu potravy, obsahujúcej najmä nasýtené mastné kyseliny. Poukazujú na to viaceré štúdie na laboratórnych zvieratách kŕmených potravou s vysokým obsahom tukov [17]. Aj keď stále nie je zrejmé, či sú zápalové zmeny v hypotalame pri chronickom príjme vysokotukovej potravy primárne dôsledkom ovplyvnenia činnosti neurónov, alebo buniek glie [5,20], zdá sa, že pre indukciu a najmä udržiavanie hypotalamického zápalu je nevyhnutná interakcia oboch typov buniek. Predpokladá sa, že nadmerný príjem potravy (predovšetkým nasýtených mastných kyselín) môže vyvolávať hypotalamický zápal priamo prostredníctvom indukcie oxidačného stresu a stresu

proLékaře.cz | 13.11.2026

endoplazmatického retikula, ako aj prostredníctvom aktivácie TLR. Na udržiavaní hypotalamického zápalu ako aj na vzniku ďalších zmien v CNS, ktoré sú zodpovedné za narušenie regulácie energetického metabolizmu, sa môžu podieľať aj cirkulujúce prozápalové cytokíny. Väčšina vyššie uvedených faktorov potom následne konverguje do aktivácie JNK a najmä NF-κB [11,21].

Hypertenzia

Na vzniku hypertenzie sa môže podieľať neurozápal vyvolaný pôsobením angiotenzínu II na organum subfornicale, v ktorom zvyšuje tvorbu kyslíkových radikálov [22,23]. Následne sa zvyšuje tvorba reaktívnych kyslíkových radikálov a expresia prozápalových cytokínov IL-1β, IL-6 a TNF-α v nucleus paraventricuaris hypothalami. Stimulácia tohto hypotalamického jadra prostredníctvom IL-1β a TNF-α všeobecne zvyšuje sekréciu adrenokortikotropného hormónu ako aj aktivitu sympatikového nervového systému [24]. Na rozvoji hypertenzie sa však môžu podieľať aj iné mechanizmy, napr. modifikovaná leptínová signalizácia alebo zmenená aktivita centrálneho melanokortínového systému [25–27]. Zápalové zmeny v hypotalame zároveň môžu viesť k aktivácii centrálneho renín-angiotenzínového systému, a tak k ďalšej progresii hypertenznej choroby [28].

Kachexia

V súčasnosti sa čoraz viac akceptuje predpoklad, že vznik kachexie nie je iba dôsledkom priameho pôsobenia prozápalových cytokínov na svalové tkanivo, ale že významný faktor pri jej rozvoji predstavujú aj zápalové zmeny v hypotalame vyvolané periférnym zápalom. Tento predpoklad podporuje aj pozorovanie, že intraventrikulárne podaný IL-1β zvyšuje v musculus gastrocnemius expresiu MurF1 proteínu (muscle ring finger protein 1, označovaný aj ako tripartite motif containing 63), ktorý sa podieľa na procesoch súvisiacich so vznikom svalovej atrofie v priečne pruhovaných svaloch [29].

Neurozápal, hypotalamus a starnutie

Vo všetkých typoch tkanív dochádza počas života jedinca k zmenám na bunkovej úrovni, k starnutiu buniek, ktoré následne získavajú tzv. senescentný sekrečný fenotyp [30]. Tieto zmeny súvisia so skracovaním telomér, nestabilitou genómu, epigenetickými zmenami a narušením proteostázy [31]. Senescentné bunky môžu vznikať aj u mladých jedincov, za normálnych okolností sú ale aktívne odstraňované imunitným systémom. V priebehu starnutia však dochádza k akumulácii senescentných buniek v tkanivách [30,32]. Keďže majú bunky so senescentným profilom prozápalový fenotyp, ich hromadenie je sprevádzané chronickým subklinickým zápalom. V periférnej cirkulácii starnúceho organizmu sú tak prítomné zvýšené koncentrácie prozápalových cytokínov (IL-6, TNF-α), proteínov akútnej fázy, reaktívnych kyslíkových radikálov a protilátok [33,34]. Periférny subklinický zápal súvisiaci so starnutím môže následne iniciovať alebo potencovať starnutie mikroglie, a tak prispievať k vzniku neurozápalu v hypotalame [33,35,36]. Komunikácia a vzájomná potenciácia medzi centrálnym a periférnym zápalom v starnúcom organizme tak môže viesť k vzniku choroby alebo pôsobiť negatívne na už prítomné choroby (napr. hypertenziu, metabolický syndróm či aterosklerózu, ale aj neurodegeneratívne choroby a psychiatrické poruchy) [30].

Hypotalamický zápal ako príčina alebo dôsledok somatickej choroby

Vyššie uvedené štúdie poukazujú na úlohu hypotalamického zápalu v etiopatogenéze rôznych somatických chorôb. Na druhej strane ale zápalové zmeny na úrovni hypotalamu môžu byť dôsledkom patologických procesov súvisiacich s chorobami už prítomnými u daného jedinca. Preto môže byť obtiažne určiť, či je choroba dôsledkom hypotalamického zápalu a s ním súvisiacej alterácie homeostatických regulácií alebo či daná choroba až sekundárne indukuje hypotalamický zápal, ktorý následne ovplyvňuje ďalší priebeh tejto choroby.

Akútny a chronický hypotalamický zápal

Hypotalamický zápal nie vždy musí viesť k vzniku patologických zmien v periférnych tkanivách organizmu, nakoľko môže predstavovať aj adaptačnú reakciu. Tak napr. zvýšenú expresiu zápalových markerov možno v hypotalame zaznamenať v rozmedzí hodín až dní po expozícii určitým podnetom, pričom dostupné údaje naznačujú, že úloha hypotalamického zápalu je v akútnej reakcii na vyvolávajúce podnety skôr adaptačná. Maladaptačnou sa stáva až pri chronickom pôsobení faktorov, ktoré zapríčiňujú dlhodobé pretrvávanie neurozápalu v tkanive hypotalamu (napr. v dôsledku dlhodobého nadmerného príjmu potravy s vysokým podielom nasýtených mastných kyselín). Dlhodobé pôsobenie týchto faktorov vedie k vytvoreniu circulus vitiosus, kedy sa chronický hypotalamický zápal môže zásadnou mierou spolupodieľať na ďalšej progresii somatickej choroby a naopak, somatická choroba môže potencovať zápalové zmeny na úrovni tkaniva hypotalamu. Tým dochádza k prehlbovaniu patologických zmien na viacerých úrovniach a narušeniu homeostázy. Ak zlyhajú aj ďalšie kompenzačné reakcie, ako je tomu napr. pri nádorovej kachexii, môže mať hypotalamický zápal fatálne dôsledky.

Detekcia hypotalamického zápalu

Mechanizmy a dynamiku hypotalamického zápalu je možné skúmať aj prostredníctvom neinvazívnych zobrazovacích metód, ako sú napr. PET, jednofotónová emisná výpočtová tomografia (SPECT) a MR [37]. Tak napr. niektoré z markerov aktivácie mikroglie, ako aj reaktívnej gliózy možno detegovať pomocou rádioligandov prostredníctvom PET alebo SPECT [38,39]. Pomocou spomínaných zobrazovacích metód je tiež možné detegovať enzýmy súvisiace so zápalovými reakciami, ako sú metaloproteinázy alebo cyklooxygenázy [40–42]. Niektoré moderné techniky, napr. zobrazovacie metodiky využívajúce značené nanočastice, umožňujú detekciu zápalom indukovaných zmien v endoteli ciev hematoencefalickej bariéry prostredníctvom sledovania expresie cievnych adhezívnych molekúl (VCAM) [43]. Značené nanočastice sa tiež využívajú pri detekcii intracelulárnych adhezívnych molekúl (ICAM) [44]. Pomocou PET a SPECT možno stanoviť aj zmeny v priepustnosti hematoencefalickej bariéry [45]. Magnetická rezonančná spektroskopia (MRS) navyše umožňuje sledovať rôzne aspekty zápalu prostredníctvom *in vitro* detekcie vybraných látok. Príkladom je sledovanie aktivácie mikroglie prostredníctvom detekcie kreatinínu a myoinozitolu alebo sledovanie množstva neurónov, resp. ich dysfunkcie prostredníctvom detekcie N-acetylaspartátu [46].

Ďalšie smerovanie výskumu a možné klinické implikácie

Hypotalamický zápal je spojený ako s fyziologickými adaptačnými reakciami, tak aj s patologickými procesmi. Ako však bolo vyššie opakovane uvedené, zápalové zmeny na úrovni tkaniva hypotalamu nemajú uni-

proLékaře.cz | 13.11.2026

formný charakter, ale odlišujú sa v závislosti od štádia zápalu ako aj od vyvolávajúceho podnetu. Súčasné poznatky zároveň naznačujú, že chronická forma hypotalamického zápalu je významným faktorom podieľajúcim sa na vzniku, resp. progresii viacerých somatických chorôb, ktorých spektrum sa stále rozrastá. Okrem obezity, kachexie alebo hypertenzie nedávno publikovaná práca poukazuje na úlohu hypotalamického zápalu pri srdcovom zlyhaní [47]. Otáznou ostáva jeho úloha pri osteoporóze, anémii, syndróme polycystických ovárií a ďalších chorobách. Podrobnejšie poznanie mechanizmov hypotalamického zápalu preto môže v budúcnosti viesť k lepšiemu pochopeniu etiopatogenézy celého spektra somatických chorôb a k zavedeniu nových terapeutických postupov v ich liečbe. Potenciálne liečebné postupy sa však vďaka rýchlo postupujúcemu výskumu v oblasti hypotalamického zápalu objavujú už dnes.

Jedným zo sľubných terapeutických prístupov, ktorý má preukázateľný vplyv na redukciu hypotalamického zápalu, predstavuje pravidelná fyzická aktivita (cvičenie). U myší bol preukázaný pozitívny vplyv fyzickej aktivity na redukciu hypotalamického zápalu vyvolaného príjmom potravy s vysokým podielom lipidov. Tento pozitívny účinok bol sprostredkovaný zvýšenou tvorbou protizápalových cytokínov [48]. Ďalší potenciálny liečebný prístup predstavuje kvantitatívna a kvalitatívna úprava prijímanej potravy. Príjem oleja z ľanových semienok a olivového oleja redukuje hypotalamický zápal, čo je spojené s obnovením leptínovej a inzulínovej signalizácie a zvýšením expresie anorexigénne pôsobiacich neuropeptidov [49]. Iná štúdia preukázala, že aktivácia hypotalamických receptorov pre polynenasýtené mastné kyseliny GPR120 (G-protein coupled receptor 120) a GPR40 (free fatty acid receptor 1) môže brániť rozvoju hypotalamického zápalu, keďže znižuje expresiu prozápalových cytokínov IL-1β a TNF-α a naopak zvyšuje expresiu protizápalového IL-10 v hypotalame myší, ktorým bola podávaná potrava s vysokým podielom tukov [50].

Obzvlášť žiaduca je redukcia hypotalamického zápalu pri negatívnej energetickej bilancii a pri rozvoji kachexie. U kachektických myší sa napr. preukázal pozitívny vplyv vytrvalostného cvičenia na redukciu hypotalamického zápalu [51]. Na periférnej úrovni sa preukázal pozitívny vplyv odporového cvičenia na uchovanie mäkkých telesných tkanív u myší s adenokarcinómom hrubého čreva [52]. Hoci sa teda zdá, že fyzická aktivita môže redukovať devastačné následky kachexie, jej prípadné využitie u ľudí je ale značne limitované aktuálnym fyzickým stavom pacientov. Ďalším potenciálnym terapeutickým prístupom je podávanie grelínu. Jedna z prác skúmajúca nádorovú kachexiu u myší zaznamenala pozitívny vplyv podania grelínu, resp. jeho agonistov na uchovanie mäkkých telesných tkanív [53]. Intracerebroventrikulárne aplikovaný grelín tiež u potkanov potláča anorexiu vyvolanú centrálnym podaním IL-1β [54]. Na druhej strane však grelín môže, prinajmenšom v *in vitro* podmienkach, zvyšovať proliferáciu a invazívnosť niektorých typov nádorov [55].

Záver

Aj napriek tomu, že mechanizmy podieľajúce sa na vzniku hypotalamického zápalu a jeho negatívnych dôsledkoch na činnosť organizmu sú popísané iba čiastočne, poznatky z posledných rokov poukazujú na to, že ide o proces, ktorý môže predstavovať významný terapeutický cieľ. Jednu z možností, ako redukovať hypotalamický zápal, predstavuje zmena životného štýlu. Pozitívne účinky fyzickej aktivity a racionálnej výživy nie sú sprostredkované iba ovplyvnením periférnych orgánových systémov (napr. kardiovaskulárneho systému alebo pohybového aparátu), ale ich efekt sa môže prejaviť aj na úrovni CNS, resp. centrálnych zložiek homeostatov nachádzajúcich sa v hypotalame a tak prispievať k udržiavaniu alebo obnove relatívnej stálosti vnútorného prostredia. Cvičenie a racionálna výživa tak predstavujú jeden z najdostupnejších mechanizmov prevencie vzniku mnohých somatických chorôb. Publikované štúdie zároveň naznačujú, že terapeutické postupy vedúce k redukcii zápalových zmien v tkanive hypotalamu zlepšujú prognózu viacerých somatických chorôb u jedincov, u ktorých bol hypotalamický zápal prítomný. Pohľad na obezitu, hypertenziu, kachexiu a ďalšie choroby a patologické procesy ako na komplexné poruchy spojené s hypotalamickým zápalom a následným narušením homeostázy tak vytvára priestor pre cielenejšiu a účinnejšiu terapiu a prevenciu týchto chorôb.

Literatúra

1. Billman GE. Homeostasis: the dynamic self-regulatory process that maintains health and buffers against disease. In: Sturmberg JP, Martin CM (eds). Handbook of systems and complexity in health. New York: Springer Science+Business Media 2013: 159–170.

2. Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. Mol Cell 2014; 54(2): 281–288. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.030.

3. Graebner AK, Iyer M, Carter ME. Understanding how discrete populations of hypothalamic neurons orchestrate complicated behavioral states. Front Syst Neurosci 2015; 9: 111. doi: 10.3389/fnsys.2015.00111.

4. Watts AG. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: the structure of the neuroendocrine hypothalamus: the neuroanatomical legacy of Geoffrey Harris. J Endocrinol 2015; 226(2): T25–T39. doi: 10.1530/JOE-15-0157.

5. de Git KC, Adan RA. Leptin resistance in diet-induced obesity: the role of hypothalamic inflammation. Obes Rev 2015; 16(3): 207–224. doi: 10.1111/obr.12243.

6. Burfeind KG, Michaelis KA, Marks DL. The central role of hypothalamic inflammation in the acute illness response and cachexia. Semin Cell Dev Biol 2016; 54: 42–52. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.10.038.

7. Swaab DF. Chapter 20 Hypothalamic infections. Handb Clin Neurol 2004; 80: 91–99. doi: 10.1016/S0072-9752(04)80006-X.

8. Xanthos DN, Sandkuhler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. Nat Rev Neurosci 2014; 15(1): 43–53. doi: 10.1038/nrn3617.

9. Velickovic N, Drakulic D, Petrovic S et al. Time--course of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and inflammation in juvenile rat brain after cranial irradiation. Cell Mol Neurobiol 2012; 32(7): 1175–1185. doi: 10.1007/s10571-012-9843-1.

10. Ballesteros-Zebadua P, Custodio V, Franco-Perez J et al. Whole-brain irradiation increases NREM sleep and hypothalamic expression of IL-1beta in rats. Int J Radiat Biol 2014; 90(2): 142–148. doi: 10.3109/09553002.2014.859767.

11. Cai DS, Liu TW. Hypothalamic inflammation: a double-edged sword to nutritional diseases. Ann Ny Acad Sci 2011; 1243: E1–E39. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06388.x.

12. Zhang KZ, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. Nature 2008; 454(7203): 455–462. doi: 10.1038/nature07203.

13. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. Oncogene 1999; 18(49): 6853–6866. doi: 10.1038/sj.onc.1203239.

14. Gilmore TD. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. Oncogene 2006; 25(51): 6680–6684. doi: 10.1038/sj.onc.1209954.

15. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol 2011; 29: 415–445. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.

16. Purkayastha S, Zhang G, Cai D. Uncoupling the mechanisms of obesity and hypertension by targeting hypothalamic IKK-beta and NF-kappaB. Nat Med 2011; 17(7): 883–887. doi: 10.1038/nm.2372.

17. Posey KA, Clegg DJ, Printz RL et al. Hypothalamic proinflammatory lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance in rats fed a high--fat diet. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 296(5): E1003–E1012. doi: 10.1152/ajpendo.90377.2008.

18. Zhang X, Zhang G, Zhang H et al. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. Cell 2008; 135(1): 61–73. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.043.

19. Rahman MH, Bhusal A, Lee WH et al. Hypothalamic inflammation and malfunctioning glia in the pathophysiology of obesity and diabetes: Translational significance. Biochem Pharmacol 2018: pii: S0006-2952(18)30024. doi: 10.1016/j.bcp.2018.01.024.

20. Thaler JP, Choi SJ, Schwartz MW et al. Hypothalamic inflammation and energy homeostasis: Resolving the paradox. Front Neuroendocrin 2010; 31(1): 79–84. doi: 10.1016/j.yfrne.2009.10.002.

21. Cesar HC, Pisani LP. Fatty-acid-mediated hypothalamic inflammation and epigenetic program-

proLékaře.cz | 13.11.2026

ming. J Nutr Biochem 2017; 42: 1–6. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.08.008.
22. Cardinale JP, Sriramula S, Mariappan N et al. Angiotensin II-Induced hypertension is modulated by nuclear factor-kappa B in the paraventricular nucleus. Hypertension 2012; 59(1): 113–121. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.182154.
23. Erdos B, Broxson CS, King MA et al. Acute pressor effect of central angiotensin II is mediated by NAD(P)H-oxidase-dependent superoxide production in the hypothalamic cardiovascular regulatory nuclei. J Hypertens 2006; 24(1): 109–116.
24. Han C, Rice MW, Cai DS. Neuroinflammatory and autonomic mechanisms in diabetes and hypertension. Am J Physiol Endocrinol Metab 2016; 311(1): E32–E41. doi: 10.1152/ajpendo.00012.2016.
25. Simonds SE, Pryor JT, Ravussin E et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. Cell 2014; 159(6): 1404–1416. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.058.
26. Li P, Cui BP, Zhang LL et al. Melanocortin 3/4 receptors in paraventricular nucleus modulate sympathetic outflow and blood pressure. Exp physiol 2013; 98(2): 435–443. doi: 10.1113/expphysiol.2012.067256.
27. da Silva AA, do Carmo JM, Kanyicska B et al. Endogenous melanocortin system activity contributes to the elevated arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 2008; 51(4): 884–890. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100636.
28. Khor S, Cai DS. Hypothalamic and inflammatory basis of hypertension. Clin Sci 2017; 131(3): 211–223. doi: 10.1042/Cs20160001.
29. Braun TP, Zhu XX, Szumowski M et al. Central nervous system inflammation induces muscle atrophy via activation of the hypothalamic-pituitary--adrenal axis. J Exp Med 2011; 208(12): 2449–2463. doi: 10.1084/jem.20111020.
30. Ovadya Y, Krizhanovsky V. Senescent cells: SASPected drivers of age-related pathologies. Biogerontology 2014; 15(6): 627–642. doi: 10.1007/s10522-014-9529-9.
31. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L et al. The hallmarks of aging. Cell 2013; 153(6): 1194–1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
32. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. Annu Rev Physiol 2013; 75: 685–705. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183653.
33. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S et al. Inflamm-aging – an evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci 2000; 908: 244–254.
34. Deleidi M, Jaggle M, Rubino G. Immune aging, dysmetabolism, and inflammation in neurological diseases. Front Neurosci 2015; 9: 172. doi: 10.3389/fnins.2015.00172.
35. von Bernhardi R, Tichauer JE, Eugenín J. Aging-dependent changes of microglial cells and their relevance for neurodegenerative disorders. J Neurochem 2010; 112(5): 1099–1114. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06537.x.
36. Ye SM, Johnson RW. An age-related decline in interleukin-10 may contribute to the increased expression of interleukin-6 in brain of aged mice. Neuroimmunomodulation 2001; 9(4): 183–192. doi: 10.1159/000049025.
37. Jacobs AH, Tavitian B, consortium INMiND. Non--invasive molecular imaging of neuroinflammation. J Cereb Blood Flow Metab 2012; 32(7): 1393–1415. doi: 10.1038/jcbfm.2012.53.
38. Chauveau F, Boutin H, Van Camp N et al. Nuclear imaging of neuroinflammation: a comprehensive review of [C-11]PK11195 challengers. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35(12): 2304–2319. doi: 10.1007/s00259-008-0908-9.
39. Arlicot N, Katsifis A, Garreau L et al. Evaluation of CLINDE as potent translocator protein (18 kDa) SPECT radiotracer reflecting the degree of neuroinflammation in a rat model of microglial activation. Eur J Nucl Med Mol Imagining 2008; 35(12): 2203–2211. doi: 10.1007/s00259-008-0834-x.
40. Shukuri M, Takashima-Hirano M, Tokuda K et al. In vivo expression of cyclooxygenase-1 in activated microglia and macrophages during neuroinflammation visualized by PET with C-11-ketoprofen methyl ester. J Nucl Med 2011; 52(7): 1094–1101. doi: 10.2967/jnumed.110.084046.
41. Dolle F, Luus C, Reynolds A et al. Radiolabelled molecules for imaging the translocator protein (18 kDa) using positron emission tomography. Curr Med Chem 2009; 16(22): 2899–2923. doi: 10.2174/092986709788803150.
42. Pinas V, Windhorst A, Lammertsma A et al. Radiolabelled matrix metalloproteinase (Mmp) inhibitors for *in vivo* imaging of unstable plaques using PET and spect 1. J Labelled Comp Radiopharm 2009; 52(S1): S42–S42. doi: 10.1002/jlcr.1627.
43. McAteer MA, Sibson NR, von zur Muhlen C et al. In vivo magnetic resonance imaging of acute brain inflammation using microparticles of iron oxide. Nat Med 2007; 13(10): 1253–1258. doi: 10.1038/nm1631.
44. Shao X, Zhang HA, Rajian JR et al. I-125-Labeled gold nanorods for targeted imaging of inflammation. ACS Nano 2011; 5(11): 8967–8973. doi: 10.1021/nn203138t.
45. Saha GB, MacIntyre WJ, Go RT. Radiopharmaceuticals for brain imaging. Semin Nucl Med 1994; 24(4): 324–349. doi: 10.1016/S0001-2998(05)80022-4.
46. Quarantelli M. MRI/MRS in neuroinflammation: methodology and applications. Clin Transl Imaging 2015; 3(6): 475–489. doi: 10.1007/s40336-015-0142-y.
47. Rigas A, Farmakis D, Papingiotis G et al. Hypothalamic dysfunction in heart failure: pathogenetic mechanisms and therapeutic implications. Heart Fail Rev 2018; 23(1): 55–61. doi: 10.1007/s10741-017-9659-7.
48. Ropelle ER, Flores MB, Cintra DE et al. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition. PLoS Biol 2010; 8(8): pii: e1000465. doi: 10.1371/journal.pbio.1000465.
49. Cintra DE, Ropelle ER, Moraes JC et al. Unsaturated fatty acids revert diet-induced hypothalamic inflammation in obesity. PLoS One 2012; 7(1): e30571. doi: 10.1371/journal.pone.0030571.
50. Dragano NRV, Solon C, Ramalho AF et al. Polyunsaturated fatty acid receptors, GPR40 and GPR120, are expressed in the hypothalamus and control energy homeostasis and inflammation. J Neuroinflammation 2017; 14(1): 91. doi: 10.1186/s12974-017-0869-7.
51. Lira FS, Yamashita AS, Rosa JC et al. Hypothalamic inflammation is reversed by endurance training in anorectic-cachectic rats. Nutr Metab (Lond) 2011; 8(1): 60. doi: 10.1186/1743-7075-8-60.
52. al-Majid S, McCarthy DO. Resistance exercise training attenuates wasting of the extensor digitorum longus muscle in mice bearing the colon-26 adenocarcinoma. Biol Res Nurs 2001; 2(3): 155–166. doi: 10.1177/109980040100200301.
53. DeBoer MD, Zhu XX, Levasseur P et al. Ghrelin treatment causes increased food intake and retention of lean body mass in a rat model of cancer cachexia. Endocrinology 2007; 148(6): 3004–3012. doi: 10.1210/en.2007-0016.
54. Gonzalez PV, Cragnolini AB, Schioth HB et al. Interleukin-1 beta-induced anorexia is reversed by ghrelin. Peptides 2006; 27(12): 3220–3225. doi: 10.1016/j.peptides.2006.09.008.
55. Duxbury MS, Waseem T, Ito H et al. Ghrelin promotes pancreatic adenocarcinoma cellular proliferation and invasiveness. Biochem Biophys Res Commun 2003; 309(2): 464–468. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.08.024.
56. Goldstein DS. Adrenal responses to stress. Cell Mol Neurobiol 2010; 30(8): 1433–1440. doi: 10.1007/s10571-010-9606-9.