

Tuková tkáň jako endokrinní orgán

Výcvik ke zdraví – střídmost v jídle

JAN POLÁK

Obezita, onemocnění charakterizované patologickým hromaděním tukové tkáně v podkožní či nitrobrusiň oblasti, představuje závažný celospolečenský problém už dnes a ještě většího významu nabude v následujících 20 letech, kdy se předpokládá zdvojnásobení počtu obézních.

Přes věrohodné závěry mnoha klinických studií, které řadí obezitu k významným rizikovým faktorům ovlivňujícím rozvoj diabetu 2. typu stále nejsou uspokojivě vysvětleny patofyzioligické pochody, které tyto vazby zprostředkovávají. Všimněme si proto, jak se hormony produkované tukovou tkání podílejí na poruše účinku inzulinu.

Hlavní funkcí tukové buňky (adipocytu) je hromadit nepotřebné energetické zdroje v podobě lipidů, a pak je uvolňovat při zvýšené potřebě energie nebo dlouhodobějším nedostatku živin. Při dlouhodobém nadbytku živin, provázeném hromaděním tukových zásob, jsou tukové buňky schopny velmi zvětšit objem v důsledku vzrůstajícího obsahu lipidů v cytoplazmě, ovšem nemohou se zvětšovat neomezeně. Další hromadění tukových zásob je možné pouze za předpokladu, že vzniknou nové tukové buňky z mezenchymálních buněk. Nové studie nasvědčují tomu, že k významnějšímu zmnožení tukových buněk dochází převážně v dětství a pubertě, zatímco v dospělosti se počet tukových buněk nemění ani při významných změnách hmotnosti (mění se pouze jejich objem). Přesné mechanismy regulující poměr mezi zvětšením a zmnožením buněk tukové tkáně i možnosti tyto děje ovlivnit představují cíl pro farmakologickou léčbu tohoto onemocnění. Již je ovšem známo, že metabolická rizika spojená s obezitou, včetně diabetu 2. typu, jsou přímo spojována s velikostí tukové buňky. Při stejném množství celkového tělesného tuku jsou jedinci s větším množstvím malých tukových buněk mnohem méně ohroženi metabolickými komplikacemi než jedinci s menším počtem velkých tukových buněk.

Některí autoři dokonce dokládají, že i štíhlí lidé s velkými tukovými buňkami mají obdobné metabolické riziko jako obézní lidé s týmiž buňkami. Hlavním onemocněním je tedy velikost tukové buňky v různých místech ukládání tuku a s tím spojené změny v metabolismu tukových buněk, které vedou k rozvoji poruchy účinku inzulinu a diabetu 2. typu. Které změny to jsou? Odpověď částečně najdeme, pokud se necháme inspirovat endokrinní funkcí tukové tkáně.

Hormony vznikající v tukové tkáni

Objev endokrinně aktivních látek proteinové povahy produkovaných v tukové tkáni a vyplavovaných do systémového oběhu znamenal posun v poznání úlohy tukové tkáně při regulaci intermediárního metabolismu. Souhrnně jsou tyto hormony označovány jako *adipokiny* či *adipocytokiny*. Mnohé tyto látky (například TNF- α) působí spíše jen na okolní tukové či další buňky, většinou jsou však vylučovány do krevního řečiště a ovlivňují sval, játra, mozek či cévní výstrelku (endotel). V posledních letech je značná pozornost věnována složení tukové tkáně, kde se kromě tukových buněk nalézají další významné buněčné populace: makrofágy, fibroblasty, endotelové či prekurzorové (dosud nediferencované) buňky. Ve skutečnosti je pouze menšina hormonů adipokinů produkována tukovými buňkami (adiponectin, leptin, SAA), většinu ostatních (TNF- α , IL-1, rezistin, visfatin, IL-10, IL-8, IL-6) produkuje makrofágy a další buňky tukové tkáně reagující na antigen. Postupně bylo identifikováno několik desítek *adipokinů* (viz tab. I). Účinky má tato skupina rozmanité, některé *adipokiny* se podílejí na regulaci metabolismu živin (zejména sacharidů a lipidů), jiné ovlivňují citlivost svalové a jaterní tkáně i tkání dalších k působení inzulinu, jiné mají podíl v aterogenezi, imunitní odpovědi, srážení krve, novotvorbě krevních cév a v dalších procesech.

Pochody spojující nárůst tukové tkáně se vznikem diabetu

Při energetickém nadbytku a snížené pohybové aktivitě se tukové buňky zvětšují. Zpočátku působí jako „nárazník“ omezující škodlivé ukládání lipidů v jiných orgánech. Lipidy se totiž mohou za určitých podmínek ukládat i jinde, zejména ve svalové a jaterní tkáni. Jejich buňky ovšem nejsou k této úloze uzpůsobeny a hromadění lipidů v těchto tkáních má dalekosáhlé dopady na řadu buněčných pochodů, zejména na schopnost ukládat glukózu do nitrobeněčného prostoru v závislosti na stimulaci inzulinem. Vzniká inzulinová rezistence, která je, společně s poruchou produkce a sekrece inzulinu v slinivce břišní (pankreatu), jedním z klí-

čových faktorů při vzniku diabetu 2. typu. Po dosažení určité kritické velikosti probíhá v metabolismu tukové buňky řada změn. Na jedné straně se tuky zvýšenou měrou rozkládají. Tuková buňka se v zájmu vlastního přežití zbavuje nahromaděných lipidů, címž stoupá hladina cirkulujících volných mastných kyselin. Zároveň stoupá, nebo naopak klesá produkce některých hormonů, které svým působením na cílové orgány podpoří vznik zánětlivého stavu a inzulinové rezistence.

V důsledku této produkce hormonů, zejména MCP (macrophage chemoattractant protein), jsou do tukové tkáně přitahovány makrofágy, které jsou pak aktivovány v daném tkáňovém prostředí a posilují produkci cytokinů podporujících zánět (zejména TNF- α). Ty dále zhoršují inzulinovou rezistenci a přispívají k rozvoji aterosklerózy. Omezuje se schopnost prekurzorů (nediferencovaných buněk) diferencovat v tukové buňky. Zbytnělá tuková tkáň trpí nedostatkem kyslíku, protože je daleko od využívajících kapilár, což dále podporuje produkci zmíněných cytokinů v tukové tkáni. Některé tukové buňky podléhají buněčné smrti a jsou likvidovány přičestovalými makrofágy, které tvoří prokazatelné korunkovité struktury kolem fagocytovaných zbytků buněk. V tomto bodě již není tuková tkáň dobrým sluhou, ale stala se krutým párem. Z metabolicky zdravého, byť obézního člověka se stává pacient s metabolickým syndromem (viz Vesmír 84, 356, 2005/6). Tuková tkáň přestává být funkční. Nejenže není schopna dále ukládat lipidy přijímané potravou, ale navíc se sama stává zdrojem dalších volných mastných kyselin, které jsou ukládány v játrech, kosterním svalu, srdeci, slinivce břišní, kde způsobují funkční a metabolické poruchy včetně inzulinové rezistence, vyšší produkce lipoproteinů játry a nedostatečné sekrece inzulinu slinivkou břišní. Z tukové tkáně se uvolňují cytosiny podporující zánět, které zhoršují citlivost okrajových tkání k inzulinu, urychlují aterosklerózu a poškození endotelu, přispívají k vzniku vysokého krevního tlaku. Ochranné, prospěšné cytokiny jsou produkované v menší míře. Brána k diabetu 2. typu a jeho komplikacím je otevřena.

Bílá místa na mapě vzájemně provázaných regulací

Přes rozsáhlá bílá místa ve vědomostech o regulacích existují některé jevy, které posilují platnost zmíněného konceptu. Například moderní léky určené pro léčbu diabetu 2. typu ze skupiny agonistů nitro-buněčných receptorů PPAR γ vedou k tvorbě nových tukových buněk v podkožní tukové tkáni, a tím mohou metabolicky „ulevit“ ostatní tukovým buňkám, zejména v břišní oblasti, a zasáhnout do bludného kruhu. Po podání těchto léků stoupala v plazmě hladina ochranného hormonu adiponectinu, jehož produkce je jinak u obézních a diabetických pacientů snížena. Podobně z expe-

Tab. I. Vybrané adipokininy produkované v tukové tkáni

tumor necrosis factor-α (TNF-α)	<ul style="list-style-type: none"> • produkovan jezírná makrofágy • prozářitivé účinky, snižuje inzulinovou citlivost • stimuluje lipolýzu lokálním parakrinním působením • snižuje schopnost diferenciace nových adipocytů z preadipocytů
adiponectin	<ul style="list-style-type: none"> • produkovan je adipocyty • beneficiální účinky – zlepšuje citlivost svalových a jaterních buněk k inzulinu – působí proti vzniku aterosklerózy • hladina snížena při obezitě či při diabetes mellitus 2. typu
leptin	<ul style="list-style-type: none"> • produkovan jezírná adipocyty • ovlivňuje centrum sytosti v hypothalamu a podílí se tak na dlouhodobé regulaci tukových zásob v organismu • podílí se na regulaci krevního tlaku • zhoršuje produkci inzulinu i inzulinovou citlivost tkání • vliv na reprodukční funkce a produkci FSH, LSH
macrophage chemoattractant protein (MCP)	<ul style="list-style-type: none"> • produkovan adipocytů i ostatními buněkami • přitahuje do hyperfrobované tukové tkáně makrofágy • zvyšuje diferenciaci adipocytů z prekurzorových buněk
interleukin-6 (IL-6)	<ul style="list-style-type: none"> • produkovan adipocyti i imunitními buněkami • z tukové tkáně pochází až 30 % cirkulujícího IL-6 • stimuluje lipolýzu v adipocytach • zvyšuje ukládání glukózy do svalových buněk
interleukin-1 a 3 (IL-1, IL-8)	<ul style="list-style-type: none"> • produkovan jezírná makrofágy • prozářitivé cytokiny intluující chronický zánět v organismu
visfatin	<ul style="list-style-type: none"> • produkovan jezírná ve viscerální tukové tkáni • váže se primárně na inzulinový receptor a zlepšuje citlivost k inzulinu • stimuluje transport glukózy do svalových buněk • podporuje diferenciaci adipocytů z prekurzorových buněk
serový amyloid typu A (SAA)	<ul style="list-style-type: none"> • produkovan adipocytů • produkce zvýšena s rozvojem obezity • možný podíl na systémové amyloidóze AA • možná interakce s metabolismem HDL cholesterolu
resistin	<ul style="list-style-type: none"> • produkovan jezírná makrofágy a imunkompetentními buněkami • snižuje inzulinovou citlivost periferních tkání • hladina vyšší při obezitě, snížena po terapii thiazolidindiony
retinol-binding protein 4 (RBP-4)	<ul style="list-style-type: none"> • produkovan adipocytů • snižuje citlivost svalových a jaterních buněk k inzulinu • vyšší hladina u pacientů s diagnózou diabetes mellitus 2. typu

rimentů na zvířecích modelech a klientkách salonů krásy víme, že odstranění podkožní tukové tkáně (liposukce) často nevede k významnějším změnám v profilu produkových adipokinů ani u přidružených metabolických komplikací. Tímto zákonem se naopak ještě více metabolicky zatíží zbylé tukové buňky, které tak teoreticky mohou ještě více zbytnět.

Obezita představuje komplexní onemocnění, které přes všechny pokroky v různých oblastech medicíny stále představuje výzvu pro lékaře i pacienta s vědomím nepříliš uspokojivých dlouhodobých výsledků. Podrobné poznání mechanismů vedoucích k jejímu vzniku a udržení stejně tak jako mechanismů odpovědných za vznik metabolických komplikací je jistě základním kamenem, na kterém lze vyvíjet účinné terapeutické postupy, nejen farmakologické. Největší sílu ovšem i nadále bude mít prevence, kterou lze i přes běhy tisíciletí shrnout Hippokratovými slovy: *Výcvik ke zdraví – toť střídmost v jídle a píle v námaze.*



Bílkoviny

POŠKOZENÝ CUKR³⁾

Neenzymová glykosylace (glykace)

Poslední modely funkčních bílkovin názorně ukazují, jak je pro jejich fyziologickou a biochemickou činnost nesmírně důležitý neustálý kmitavý pohyb, jakýsi molekulární „třes“ jejich jednotlivých segmentů a podjednotek, který se děje v řádu nano- a pikosekund. Takový iontový kanálek o pěti podjednotkách se chová jako puget pěti snítek šeríku v rukou třesoucího se staríka.¹⁾

Jestliže protein ochlazujeme, kmitání se zpomaluje a bílkovina zpomaluje také svoji aktivitu, například katalýzu nějaké důležité biochemické reakce, jde-li o enzym, nebo schopnost otevírat svá vnitřní vrátka pro průchod či čerpání iontů přes buněčné a nitrobenčné membrány. K takovému zpomalení může vést také sled chemických reakcí, které se označují jako glykace (nebo neenzymové glykosylace), je-li přítomen nějaký redukující sacharid, ať už aldóza,²⁾ D-glu-

kóza nebo ketóza,³⁾ D-fruktóza či maltóza a xylóza.

**FRANTIŠEK
VYSKOČIL**

Milovníci sladkostí rychleji stárnou

I když glukóza nepatří z tohoto hlediska k těm nejreaktivnějším sacharidům (a proto se zřejmě stala prvořadým metabolickým cukrem), její přítomnost v krvi a tkáních může být nebezpečná, protože je jí nejvíce. A čím větší je koncentrace, tím rychleji se mohou bílkoviny glykovat, což má významné, především negativní důsledky. Jedno z největších nebezpečí diabetu spočívá právě v tom, že občas, nebo dokonce často roste po jídle koncentrace glukózy v krvi nad běžných 3,3–5,6 mmol/l a během této hyperglykemie jsou poškozovány bílkoviny téměř v každé části těla. Diabetici a milovníci sladkostí pak rychleji stárnou a mohou se u nich

1) <http://www.nature.com/nature/journal/v457/n7225/supplinfo/nature07462.html>,
Supplementary Movie.

2) S aldehydovou skupinou na prvním uhlíku C-OH v lineární konfiguraci.

3) S ketoskupinou C=O.

objevit různá, často kombinovaná onemocnění.⁴

Poškozené, málo pohyblivé a bídné fungující bílkoviny jsou označovány obrannými buněčnými mechanismy pro odstranění. Likvidovány jsou nejen nitrobenzenčné, ale i membránové proteiny, které jsou jakýmisi tykadly a okénky do buněk. Proces jejich zániku začíná vchlípením buněčné membrány s poškozeným proteinem dovnitř. Vlastní štěpení a doslovná fyzická likvidace poničených bílkovin se pak realizuje buď v drobounkých kyselých organelách lyzozomech, nebo v odpadkovém koší zvaném proteazom (viz Vesmír 86, 383, 2007/6) poté, co se k nim přes aminokyselinu lizin (její volný konec – NH₂) připojí krátké informační proteiny ubikvitiny (viz Vesmír 84, 73, 2005/2). Připojování ubikvitinů na proteiny slouží vlastně jako molekulární hodiny, které určují stáří proteinu a provázejí ho na cestě do buněčného hrobu. Je ale jasné, že se odstraněné poškozené bílkoviny muscij také rychleji nahrazovat novými, což buňky vyčerpává a zkracuje jejich životnost. Rychleji se vyčerpávají telomerami určený počet buněčných dělení tam, kde se tkáně obnovují a celý organismus se rychleji blíží zániku. Poškozují se ovšem nejen enzymy, pumpy a kanálky, ale i strukturální dlouhé bílkoviny, jako je třebas kolagen, a ty se obnovují mnohem pomaleji a mohou dlouho setrvávat v tomto stavu v našich tkáních. Proto glykace vede k jejich nefyziologickému propojování a síťování, ztrátě pružnosti, a naše tkáně (šlachy, klouby, pokožka) stárnu. Na kůži přibývají vrásky. Kdyby šlo ale jen o povadlejší pokožku, vrásky by nám to asi moc nedělalo (myslím nám mužům). Ovšem když v důsledku cukrem navozené glykace postupně ztrácejí pružnost třebas plíce, je to už skutečný zdravotní problém.

MITOCHONDRIE A METYLGLOYXAL

Mitochondrie jsou elektrárnami eukaryotických buněk. Na jejich vnitřních membránách je kaskáda enzymů. Ty jsou seřazeny do čtyř komplexů, které transportují elektrony vodíkových ekvivalentů vznikajících štěpením cukru směrem ke konečnému příjemci elektronů. Tím příjemcem je u aerobních organismů kyslík, u jiných třebas síra (sirné bakterie). Při tomto buněčném dýchání se setkávají v poměrně vyrovnáném stochiometrickém poměru vodík a kyslík, který se nakonec redukuje na vodu. 2–5 % elektronů ale uniká z tohoto elektrontransportního řetězce především v dýchacích komplexech I a III a interaguje s O₂ jaksi podloudně za tvorby volného radikálu superoxidu O₂[·], který je tak z 85 % v buňce tvorený právě v mitochondriích. Když dýchací řetězec v těchto místech inhibujeme, množství superoxidu dramaticky roste a stává se reálnou hrozou radikálového poničení proteinů, lipidů (membránová peroxidace) cukru a nukleových kyselin. Za běžných okolností se O₂[·] změní na peroxid vodíku H₂O₂ (likvidovaného dále peroxidázami, např. katalázou) pomocí superoxiddismutázy obsahující mangaan (MnSOD). Tato MnSOD je tak jedním z nejdůležitějších antioxidačních obranných enzymů v mitochondriích. V mitochondriích vzniká ještě jeden nebezpečný oxidant – peroxynitrit (ONOO[·]) – reakcí O₂[·] s jinak užitečným oxidem dusnatým (NO produkuje v mitochondriích specifická syntáza mtNOS).

Je zajímavé, že mitochondriální oxidativní stres je úzce spojen s diabetem typu 2 a jedním ze spojovacích článků je dikarboxylová sloučenina metylglyoxal, protože lehce vede ke vzniku koncových produktů glykace (např. typu N-karboxyethyl-lyzinu) odpovědných za diabetopatie, konkrétně za inzulinovou rezistenci (poškozuje i samotný inzulin) a za vysoký krevní tlak. A jak to souvisí s mitochondriálními volnými radikály? Doktorka Lingyun (Lily) Wu se svými kolegy v Kanadě letos ukázala, že metylglyoxal zvyšuje hladinu NO a ONOO[·]. Zřejmě to dělá tou „zlou“ glykací a inaktivací antioxidačního enzymu MnSOD a také glykací a poškozením respiračních proteinů v komplexu III dýchacího řetězce, a tedy i vyšším únikem elektronů za vzniku volného radikálu, superoxidu O₂[·] (se všemi negativními důsledky oxidačního stresu).

Pokročilé koncové produkty

Konkrétně stav kolagenu lze v tkáních poměrně dobře studovat; s věkem a glykací narůstá specifická fluorescence bílkovin, která je navozena právě těmito neenzymovými modifikacemi kolagenu glukózou. Výsledné fluoreskující produkty vedou k zesítování proteinů a ztrátě pružnosti kolagenu.⁵ Při studiu změn fluorescence v plicích se prokázalo, že koncových produktů glykace v plicích přibývá s věkem a v průběhu neléčeného diabetu. Glykace má mnoho podob. Některé glykované proteiny spouštějí například nenormální reakci bílých krvinek ze skupiny mikrofágů, aktivují výlev interleukinu-1 a faktoru nekrotizujícího tumoru (TNF), který působí dál na trombocyty (krevní destičky) a na cévní endotel. Odtud jsou uvolněny další cytokiny a růstové faktory (TGFβ, IGF), které podněcují růst endotelu a vedou k poškození cévní stěny. Vznikají křehké výdutě (aneuryisma), jejichž prasknutí může být fatální.⁶ Častá je ateroskleróza věnčitých tepen v srdci a jinde s bezebolebnými infarkty a nedokrevností končetin. Hrozí běrcové vředy a amputace končetiny. Někdy je paradoxně zvýšena tako-

vá jakoby kompenzační tvorba kapilár, které jsou ale nekvalitní a často krvácejí (např. vzniká hemorrhagie oční sítnice). Zhoršuje se i obrana tkání proti volným radikálům.

Pro praktické účely se v klinických laboratořích měří stupeň ohrožení glykací a poškození bílkovin na vzorové bílkovině s pravidelnou obměnou – na krevním hemoglobinu. Nízká hodnota glykovaného hemoglobinu (kolem 5 %) ukazuje, že je případný diabetes dobře kompenzován a k výkyvům glukózy nedochází. Platí to pro období 3 měsíců před tímto stanovením, protože se erytrocyty s hemoglobinem zhruba každě 3 měsíce obměňují.

Děsivý proces glykace

O co vlastně při tomto děsivém procesu jde? Neenzymová glykace patří obecně k post-translačním modifikacím bílkovin, k nimž dochází v každé buňce s jádrem až po přeložení kódu z RNA do přesného pořadí aminokyselin. Glykace začíná spontánní reakcí některého z cukrů s volnými aminoskupinami bílkovinných řetězců, které z nich vystupují jako štětičky na všechny strany kolem centrální dvoušroubovice nebo skládaného lístku, podle toho, jak je bílkovina uspořádána. Reakci cukrů a proteinů popsal jako první francouzský fyziolog a chemik Louis Camille Maillard (1878–1936) *in vitro* jako „neenzymové hnědnutí“ potravin. Je to ta kruplavá kůrčička na pečívku potřeném vajíčkem, na koblize nebo na bramborovém čípu, ano, je to i to božské grilované, voňavé a nasládlými ochucovadly potřené žebírko či bifteček. Maillardovy produkty jsou dokonce i v kokakole a dalších tmavých limonádách, kam bývají přidávány jako ochucovadla a barviva. Při této „exogenní“ kuchyňské glykaci (urychlených teplotou nad 120 °C) vznikají nejen koncové produkty, ale i nebezpečný akrylamid v důsledku reakce cukrů a asparagine v proteinech, což se nyní snaží hlídat potravinářští chemici a technologové.

Je zajimavé, že malým dětem zpočátku tmavé kůrky nechutnají. Až později se po nich můžou „utlout“ v důsledku pochutinového systému stravování odkoukaného od nás dospělých. U brambůrků smažených doma můžeme riziko takové exogenní kulinarické glykace snížit, když hranolky 10–15 minut máčíme, a až po osušení je vhodné do fritovacího hrnce.

Vratme se ale k „endogenní“, vnitřní glykaci. Prvním krokem neenzymové glykace je reakce mezi redukujícím cukrem a volnou aminoskupinou bílkoviny (obvykle ε-aminoskupinou lizinu). Na první OH skupinu cukru se naváže postranní aminoskupina

VAZBA CUKRŮ NA PROTEINY

Vazba cukrů na proteiny není vždycky škodlivá. Cílené, enzymy dobře ovládané navázání cukrů (např. mannózy, galaktózy, kyseliny neuroaminové nebo krátkých oligosacharidů) proteinům neškodí, ba naopak. Jde o běžný, enzymy řízený proces, nezbytný pro desítky „protekovaných“ bílkovin, glykoproteinů nebo proteoglykanů (podle toho, čeho je v molekule více). Takové cukry, trčící jako anténky z bílkovinného klubíčka, mohou být důležitou adresou určující, kam bude protein v buňce nakonec doručen a kde umístěn. Přirozené glykosylace jsou typické především pro membránové proteiny, například iontové kanály nebo pumpy (viz Vesmír 75, 65, 1996/2). Jejich odděleně syntetizované podjednotky se v rámci posttranslační úpravy glykosylují v endoplazmickém retikulu (viz Vesmír 79, 24, 2000/1) na přesně definovaných částech bílkovinných řetězců. Tako „označeny“ se transportují nitrobuněčnými motorky, poháněnými ATP po kolejničkách mikrotubulů až do patřičného úseku membrány (např. na synapsi). Tam se spojují do funkčního komplexu o několika podjednotkách. Proto tyto glykoproteiny nacházíme často na vnějším povrchu plazmatické membrány buňky, nebo i na některých membránách nitrobuněčných.

Navázání sacharidů může také stabilizovat tvar proteinů (jejich terciární a kvartérní strukturu) pomáhá při rozpoznávacích interakcích bud protein-sacharidových, nebo nedávno objevených sacharid-sacharidových.

bílkoviny, vzniká Schiffova báze, a posléze Amadoriho produkty, které jsou dále modifikovány. Výsledkem je řada zatím neúplně identifikovaných sloučenin, které se označují jako ony koncové produkty pokročilé glykace. Co je pro ně typické (viz poslední vzorec vpravo na obrázku), je propojení (crosslinking) sousedních proteinových segmentů a ztížení pohyblivosti celé té trojrozměrné struktury. Často se v tomto ničivém procesu uplatňují ještě další oxidační reakce a působení volných kyslíkových radikálů. Tento typ poškozených proteinů se pak označuje jako koncový produkt pokročilé glykooxidace (AGoE). Trochu útěchy může přinést konstatování, že vazba cukrů na proteiny nemusí být vždycky škodlivá (viz rámcík Vazba cukrů na proteiny) a že řada látek jsou kombinované glykoproteiny nebo proteoglykany.

Jaká je ochrana? Lze glykaci zvrátit?

Chrání nás především rozumná výživa, omezení sladkostí a smažených potravin. Někteří biochemici tvrdí, že glykaci a stárnutí zabírají karnosin,⁷ aminokyselinu taurin a kupodivu i metformin, což je preparát dnes hojně užívaný při diabetu 2. typu. Metformin⁸ působí pozitivně i u osob s normální hladinou cukru, avšak s metabolickým syndromem, tj. s bříškem, nadýhou a hypertenzí. Snižuje u nich krevní glukózu, trošku možná i hmotnost a systolický krevní tlak, a tedy i riziko srdečního a mozkového infarktu. Někteří badatelé hledají možnost (viz rámcík Mitochondrie a methylglyoxal) jak odstranit glykované produkty novou skupinou enzymů (typu fruktosamin 3-kinázy), které snižují hladinu glykovaného hemoglobinu u experimentálních zvířat.

Prof. RNDr. František Vyskočil, DrSc., (*1941) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze. Ve Fyziologickém ústavu AV ČR, v. v. i., se zabývá neurofyziologií a biofyzikou buněčných membrán.

Objevil nekvantové uvoľňování neuropřenašečů na synapsích savců. Hirshův index (viz Vesmír 85, 555, 2006/9) jeho prací je 31. Je členem Učené společnosti ČR, The Physiological Society (Londýn a Cambridge) aj. Na PřF UK v Praze a na Lékařské univerzitě v Kazani přednáší fyziologii živočichů a člověka a neurofyziologii.

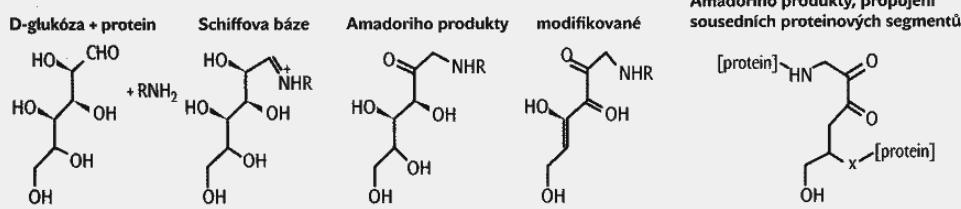
4) Obecně se nazývají diabetopatie - diabetická neuropatie, kardiopatie, angiopatie, nefropatie a další. Sem patří i gangrény končetin, poníčená sítnice, zmatnění oční cívek, poruchy filtrace ledvin, degenerace mozkových jáder, vznik β Amyloidních plátek u Alzheimerovy nemoci a mnoho dalších onemocnění i patologických procesů.

5) Označují se obecně jako AGEs. To znamená „starý“ a zároveň je to zkratka pro výraz „advanced glycation endproducts“, pokročilé koncové produkty glykace.

6) Například cévní mozková příhoda.

7) Dipeptid obsažený ve svalech, antioxidant a chelátor těžkých kovů.

8) Např. Siophor apod.



„uzota z lidí lotry činí a volky z lesů žene hlad.“¹⁾ Tak to platilo odnepaměti. Všechny organismy, které chtěly v evoluci uspět, se musely s neustálým nedostatkem potravy nějakým způsobem vyprádat. Jak se jim to podařilo? Jednoduše si navykly dosyta se nažrat při každé z těch nemnoha příležitostí, které se jim naskytly, a přebytečné živiny potom uložit jako energetickou zásobu na horší časy.

O blahobytu a strádání

Ukládání zásob a jejich opětná mobilizace musí být ovšem citlivě regulovány, což u člověka zajišťují zejména hormony Langerhansových ostrůvků slinivky břišní. „Hormon nadbytku“ inzulin podporuje vychytávání glukózy i lipidů z krve a syntézu tuku (triglyceridu) v tukové tkáni i škrobu (glykogenu) v játrech a svalech, kdežto „hormon nedostatku“ glukagon, sekretovaný v době hladovění, působí opačně. Povzbuzuje rozklad zásobních tuků a glykogenu stejně jako jaterní syntézu glukózy (glukoneogenezi), a tím zvyšuje hladinu glukózy i hladinu lipidů v plazmě.

Po miliony let tak četní živočichové přežívali navzdory nepravidelnému příjmu potravy. Dnes ovšem musíme úvodní citát revidovat. Lesy jsou již víceméně odvlčeny a také rozmístění lotrů je rovnoměrnější, méně svázané se sociálními podmínkami. Neustálý růst životního úrovně ve vyspělých zemích zbabil moderního člověka hrozby skutečné existenční nuzoty. Naše těla, projektovaná po miliony let za účelem přestát hladové roky, v čase všeobecného dostatku utěšeně tloust-

1) F. Villon: Závět (Velký testament).

2) Adenozintrifosfát (ATP) – molekula složená z adeninu, ribózy a tří fosforečných skupin pevně spojených vysokoenergetickými vazbami. Přenáší energii v živých buňkách.

Mítotockondrie a necitlivost k inzulinu *Kde je pes zakopán?*

PETR ZOUHAR

nou. Kostra a oběhový systém jsou neúměrně přetěžovány a dostavuje se řada civilizačních poruch. Kéž bychom dokázali vz dorovat prastarému imperativu: Ulož, co můžeš! Ale ono by to možná šlo, stačilo by přece, kdybychom přestali reagovat na inzulin...

Tak se také opravdu děje. Obezita je stávem velmi podobným celkovému chronic-kémumu zánětu. V buňkách četných tkání jsou aktivovány prozánětlivé signální kaskády a některé jejich členy pak mohou potlačit činnost inzulinové dráhy. Způsob, jímž se to děje, se tkání od tkání liší, nicméně výsledkem je vždy snížená citlivost buněk k působení inzulinu (inzulinová rezistence). Tento stav má i odvrácenou tvář: β -buňky Langerhansových ostrůvků začnou produkovat nadby-

tek inzulinu. To se zpočátku vyřeší poklesem citlivosti tkání, posléze však selžou β -buňky a postupně se vyzvídne cukrovka (*diabetes mellitus*) 2. typu.

A co na to mitochondrie?

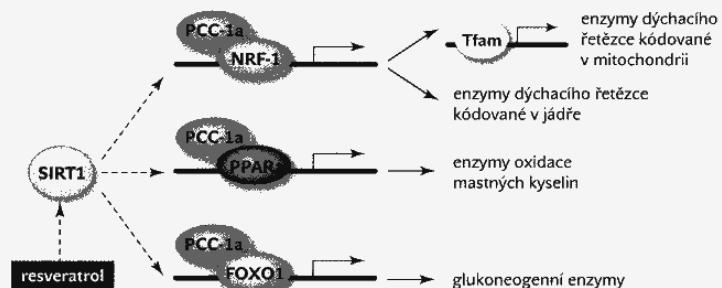
Co znamená cukrovka pro jednotlivou buňku? A jakou roli v ní zastává ústřední hráč energetického metabolismu – mitochondrie? Intuitivně očekáváme, že plynulý chod rozkladních procesů v mitochondriích bude nezbytný pro správný průběh buněčného metabolismu a že poruchy v činnosti mitochondrií budou svázány s narušením řídicích mechanismů.

Jak známo, v mitochondrii probíhají klíčové závěrečné kroky téměř všech hlavních

Petr Zouhar (*1985) studuje Přírodovědeckou fakultu UK v Praze. Na této fakultě a ve Fyziologickém ústavu AV ČR, v. v. i., se zabývá mimojiné roli mitochondrií v inzulinové rezistenci.

rozkladních drah. Právě zde se β -oxidací odbourávají mastné kyseliny, v matrix probíhá rovněž citrátový cyklus (viz Vesmír 81, 624, 2002/11; 82, 627, 2003/11) a ve vnitřní mitochondriální membráně jsou lokalizovány enzymatické komplexy dýchacího řetězce, který produkuje většinu adenozintrifosfátu² v buňce. Součinnost těchto pochodů je z velké části zajišťována látkou PGC-1 α , která zesiluje účinek četných transkripčních faktorů, a ovládá tak expresi jaderných i mitochondriálních genů pro enzymy dýchacího řetězce, expresi genů pro enzymy oxidace mastných kyselin i geny pro syntézu glukózy. Pokles hladiny PGC-1 α se projeví zastavením zmíněných pochodů, a posléze zablokováním mitochondriálních procesů.

Ovlivňování exprese různých enzymů transkripčním koaktivátorem PGC-1 α . Resveratrol stimuluje (mimo jiné) deacetylázu SIRT1, která také aktivuje PGC-1 α . PGC-1 α pak interaguje s různými transkripčními faktory (na obrázku jsou NRF-1, PPARa a FOXO1) a spouští expresi četných enzymů energetického metabolismu a také mitochondriálního transkripčního faktoru Tfam.



Jásání by bylo předčasné

Vypadá to tedy, že je všechno úplně jinak, než jsme se zpočátku domnívali: Mitochondriální dysfunkce zvyšuje citlivost k inzulinu. Je možné, že v situaci, kdy nedostatek pohybu a nadbytek vysokokalorické stravy vyvolávají obezitu a náběh na diabetes 2. typu, snaží se tělo čelit nastalé situaci snižováním metabolického obratu buněk (redukci mitochondrií). Teprve ve chvíli, kdy tato snaha selhává, klesne citlivost k inzulinu, a posléze se objeví cukrovka. Pokud je taková úvaha správná, očekávali bychom, že nefunkční mitochondrie nalezneme právě u diabetiků. A tak tomu skutečně je.

Jásání by ovšem bylo předčasné. Jakoby natruc se objevily také studie, ve kterých bylo dosaženo zvýšené citlivosti k inzulinu a rezistence k obezitě přesně opačným postupem – nepřímou stimulací dráhy PGC-1 α . K tomu účelu použili vědci resveratrol (viz Vesmír 80, 372, 2001/7), látku rostlinného původu známou blahodárnými účinky (prodlužováním života, protizánětlivým a protirakovinným působením aj.). Vzhledem k četným fyziologickým změnám po aplikaci resveratrolu lze předpokládat, že mechanismus jeho působení bude vícerý. Jednoznačně však bylo prokázáno, že aktivuje i deacetylázu Sirt-1 (viz Vesmír 84, 68, 2005/2), která stimuluje mimo jiné PGC-1 α . At už tedy PGC-1 α aktivujeme, nebo vyřadíme z činnosti, výsledkem je vždy zvýšení citlivosti k inzulinu. To je závěr sice optimistický, nicméně obtížně vysvětlitelný.

Co za inzulinovou rezistenci může?

Otázkou je, zda může takto porušená funkce mitochondrií vyvolat necitlivost k inzulinu. Jednoznačnou odpověď neznáme. Četné studie již přesvědčivě prokázaly souvislost mezi inzulinovou rezistencí a poruchou fungování mitochondrií. Ve svalech diabetiků a jejich příbuzných byla zjištěna snížená exprese PGC-1 α i dalších transkripčních faktorů a zmenšený obrat β -oxidace, který vyústil až v hromadění tuků ve svalových buňkách. Logickým vysvětlením pro tato pozorování by byl model, v němž narušení katabolických pochodů v mitochondriích³ vede postupně k přetížení mitochondrií a k hromadění neodbouraných metabolitů, což má nakonec za následek rozvoj inzulinové rezistence. Výsledky zmíněných studií ovšem samy o sobě příčinu téhoto procesu neobjasní. Je totiž možné, že necitlivost k inzulinu nejdříve navodí nějaké vnější faktory, a teprve v důsledku toho je činnost mitochondrií narušena. Názory na tuto problematiku se rozcházejí.

Hledaly se přímé důkazy pro důležitost mitochondrií v rozvoji cukrovky. Řada laboratoří se vrhla na studium modelových myších kmenů s vyřazenou funkcí některého důležitého genu. Očekávalo se, že myši s nefunkčními geny pro PGC-1 α a další důležité proteiny této dráhy budou náchylné k rozvoji inzulinové rezistence, a posléze i cukrovky. To by prokázalo, že příčinou inzulinové rezistence je narušená činnost mitochondrií. Druhá skupina vědců doufala, že se žádné změny v citlivosti k inzulinu neprojeví, což by jasně ukázalo, že nefunkční mitochondrie necitlivost k inzulinu nevyvolávají a jsou pravděpodobně pouze důsledkem patologického stavu při rozvoji diabetu.

Výsledek ale překvapil všechny: Tkáně knokautovaných myší (viz Vesmír 87, 170, 2008/3; 87, 410, 2008/6) byly navzdory všem předpokladům mnohem citlivější k inzulinu, než tomu bylo u kontrolních zvířat, a navíc knokautované myši netloustly ani při podávání vysokotučné diety.

Výsledky neházejme za hlavu

Nejjednodušší by jistě bylo hodit výsledky pokusu s resveratolem za hlavu s odůvodněním, že zde resveratrol působí skrče nějakou jinou, dosud neznámou dráhu, která nad stimulací PGC-1 α převažuje. Vzhledem k splitosti interakcí mezi jednotlivými transkripčními faktory, aktivátory a „aktivátory aktivátorů“ však takový přístup není nutný. Není totiž tak obtížné navrhnut mechanismus, který dvojznačné výsledky experimentů vysvětlí. Připomeňme si např., že PGC-1 α podnáší na jedné straně expresi enzymů působících proti cukrovce a na druhé straně i enzymy podporující vznik cukrovky. Lze si tak představit, že podněcování PGC-1 α resveratolem posiluje oxidaci mastných kyselin, a tím lze předejít jak obezitě, tak cukrovce. Na druhou stranu vyřazení genu PGC-1 α nebo jiného genu s podobnou funkcí znemožní podněcování jaterní glukoneogeneze, která přispívá k rozvoji cukrovky zvyšováním hladiny cukru v krvi. Svými důsledky tedy vlastně brání nástupu cukrovky oba pochody. Neumíme však předpovědět, jak a kdy jeden z nich převládne.

Poslední roky přinesly zásadní posun v našem pohledu na necitlivost k inzulinu a na roli mitochondrií při jejím navození. Ačkoliv jsou výsledky studií leckdy protichůdné, lze i ze současných kusých znalostí navrhnut model, který uvede všechna data v soulad. Rozhodně se však můžeme v blízké budoucnosti nadat v souvislosti s inzulinovou rezistenčí ještě mnohých překvapení.

³) Dané do jisté míry geneticky.

K DALŠÍMU ČTENÍ

- Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100, 8466–8471, 2003
- N. Engl. J. Med. 350, 664–671, 2004
- Biochem. Biophys. Res. Commun. 350, 202–207, 2006
- Cell 131, 46–53, 2007
- Cell 119, 121–135, 2004
- Cell 127, 1109–1122, 2006

Světová epidemie *diabetes mellitus*

Kořeny zapuštěné hluboko ve vývoji civilizace

MICHAL
ANDĚL

LUDMILA
BRUNEROVÁ

JAN POLÁK

Počet nemocných diabetem narůstá všude na světě nevidaným tempem. Česká data jsou pro tento nárůst typická. Zatímco v roce 1972 bylo u nás 275 000 nemocných, v roce 1990 již více než 550 000 a dnes byl diabetes diagnostikován přibližně u 800 000 pacientů. Z toho je nemocných 1. typem diabetes 50 000, druhým typem více než 600 000 (viz rámeček „Diabetes v číslech“).

Těm, kteří mají hodnoty glukózy v úrovni poruchy glukózové tolerance, hrozí téměř stejně riziko kardiovaskulárních komplikací, jaké mají prokazatelní diabetici. A tady je zakopaný pes hodnocení hladiny glukózy v krvi: i pro normální glykemie platí, že kardiovaskulární riziko s hodnotou glykemie stoupá. Člověku, který má nalačno glykemii 5,0 mmol/l, hrozí tedy významně vyšší riziko infarktu myokardu než člověku, který má tuto hodnotu 4,0 mmol/l. Pokud se podíváme na glykemii obyvatel pralesů v Amazonii či na Filipínách, kteří žijí téměř na úrovni doby kamenné, dosahují maximálně 3,8 mmol/l. Také jejich cholesterol je hluboko pod nejpřesnější hranicí moderní normy. Ti to lidé téměř netrpí civilizačními chorobami, jako jsou diabetes, ateroskleróza či nádory.

Jak škodí hyperglykemie

Dlouhodobé vystavení tělesných proteinů glukóze vede k jejich neenzymatické glykaci. I fyziologicky je malá část proteinů glykována a stupeň glykace odpovídá vystavení glukóze. Čím vyšší glykemie, tím vyšší glykace (blíže viz článek F. Vyskočila na s. 713). Více glykovaný protein se však především špatně rozkládá a má poněkud odlišné fyzičkální vlastnosti od proteinu méně glykovaného. Tyto pokročilé produkty glykace jsou spoluodpovědné za vznik a rozvoj komplikací diabetu. Mírně odlišná struktura proteinu má jinou pružnost a zaujmá ve strukturách buněk a jejich okolí poněkud jinou pozici. To vede někdy k vyšším tahům, jindy k nepravidelnostem v této strukturách. Typicky je to vyjádřeno v membráně kapilár například sítnice oka či glomerulu ledviny (viz Vesmír 78, 193, 1999/4). Důsledkem je jednak ztlustění bazálních membrán kapilár, jednak jejich defekty. Porušenou membránou kapiláry či malé tepny proniká do tkání více proteinu, především albuminu. Ten se v případě ledvin objevuje v moči. Důsledky této poruch jsou další změny ve strukturách jak oka, tak ledvin i dalších orgánů. V ledvině dochází

k ztuhnutí či zvazivovatění glomerulů a k jejich zániku, v konečné fázi pak ledviny selžou. V sítinci tento stav vede k stálé dalšímu průsakům plazmy a jejích součástí albuminu a lipoproteidů mimo cévy, k horšímu prokrování a novotvorbě cév, k vazivovým srůstem mezi sítnicí a sklivcem, nakonec k odchlípení sítnice a ke krvácení do ní i do sklivce. Tyto změny již ohrožují nemocného slepotou.

Jak vzniká diabetes

- U *diabetu 1. typu* jsou postupně ničeny β -buňky Langerhansových ostrůvků pankreatu. Podstata tohoto procesu je ve zvláštním, autoimunním typu zánětu, u kterého se obrátí produkty imunitní reakce, především cytotoxických cytosinů, proti vlastním buňkám, v tomto případě β -buňkám. V nich je produkován inzulin, hormon odpovědný za transport glukózy do svalových, tukových a také jaterních buněk. K tomuto zánětu existují dědičné předpoklady, ale přímo dědičný není. Spouštěče autoimunního procesu jsou předmětem intenzivního výzkumu již přes 20 let. V poslední době se zdá, že vedle dlouho podezíraných virů coxsackie je to jeden z enterovirů.¹

- Rovněž *diabetu 2. typu* je složitější: většině případů předchází nadváha nebo obezita spojená s hromaděním tuku v dutině břišní. I neobézní nemocní diabetem 2. typu však mají významně širší pas, a tedy známky hromadění tuku v bříše. Obezita jednoznačně souvisí s ukládáním nespotřebovaných energetických substrátů do tukových buněk. Obézní lidé mají větší problém dostat do buněk tukové a svalové tkáň glukózu z mimobuněčné tekutiny. V důsledku toho a také kvůli přejídání u nich narůstá hladina inzulinu. Zatímco hladina inzulinu je vyšší, jeho očekávaný účinek klesá. Mluvíme o inzulinové rezistenci. S vyšší hladinou inzulinu je možné zajistit přesun glukózy do buněk po dlouhou dobu. Poté u mnoha nemocných začne sekrece vlastního inzulinu klesat. Za poklesem se skrývá zničení části β -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Na zániku β -buněk se mohou podílet dva mechanismy: zvýšená apoptóza a poškození chronickým mírným zánětem.

1) Ve velké skotské studii, která hledala u diabetiků zemřelých do roka po diagnóze diabetu (což je dnes absolutní výjimka) viry v ostrůvcích, byla nalezena významně často infekce jedním z enterovirů.

2) Většinou jde o hepatální (jaterní) nukleární faktory HNF. Tato skupina je spojena s poměrně rychlým rozvojem komplikací diabetu.

Prof. MUDr. Michal Anděl, CSc., (*1946) vystudoval Fakultu všeobecné lékařství UK. V Centru pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy a na II. interní klinice 3. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady se zabývá vnitřním lékařstvím, zejména problematikou diabetu, metabolismu a klinické výživy.

MUDr. Ludmila Brunerová (*1978) vystudovala 3. lékařskou fakultu UK. Na 3. lékařské fakultě UK v Praze se v Centru pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy zabývá diabetem.

MUDr. Jan Polák, Ph.D., (*1978) vystudoval 3. lékařskou fakultu UK. Na této fakultě v Centru pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, v Ústavu tělovýchovného lékařství a na II. interní klinice FNKV se zabývá endokrinní funkci tukové tkáně a vztahem mezi tukovou tkání a vznikem metabolických chorob, zejména nemoci *diabetes mellitus 2. typu*.

Důsledkem postupného zániku β -buněk je pokles sekrece inzulinu, u diabetu 2. typu původně zvýšené. Proto také na počátku onemocnění nacházíme hladiny inzulinu vyšší než normální. Nestačí však již překonávat danou úroveň inzulinové rezistence, a tedy přesunout glukózu z tekutiny do buněk svalů a tukové tkáně. Za této situace koncentrace stoupá, až dosáhne kritérií diabetu.

● *Další typy diabetu* jsou sice méně časté, postihují však také tisíce či desetitisíce lidí. Jediný jasné dědičný typ se vyskytuje u mladých pacientů: *MODY typy* (Maturity Onset Diabetes in the Young) diabetu. Dělí se do dvou skupin. V jedné jsou významně postiženy transkripční faktory, důležité pro syntézu a sekreci inzulinu.² Druhou skupinu tvoří mutace genu pro enzym glukokinázu, jenž funguje jako senzor hladiny glykemie, při které se spouští sekrece inzulinu. Tento typ je charakterizován trvalou mírnou hyperglykemií a minimálním rizikem rozvoje diabetických komplikací.

Diabetes mellitus je častý u onemocnění pankreatu – při chronickém zánětu nebo rakovině slinivky břišní a při cystické fibróze. Mechanismus vzniku diabetu je jednoduchý – v důsledku onemocnění zevně sekretující části pankreatu jsou současně postupně likvidovány i Langerhansovy ostrůvky slinivky včetně jejich β -buněk. Za těchto okolností jde vlastně o typ diabetu závislý na inzulinu. K diabetu vede i nadbytečný účinek některých hormonů, které mají působení opačné k inzulinu.³ Z hlediska porozumění funkci tukové tkáně je zajímavý vznik diabetu u dětí s extrémně vzácnou poruchou – *leprechaunismem*. U těchto dětí zcela chybí tuková tkáň, což je provázeno extrémní inzulinovou rezistencí a ve velmi časném věku se vyvine závažný diabetes podobný diabetu 2. typu. Děti s leprechaunismem se rodí naštěstí jen několik za rok v Severní Americe a snad jedno v Evropě. Jejich postižení však bylo jedním z impulzů, které odstartovaly výzkum

DIABETES V ČÍSLECH

Celkem trpí diabetem 8 % obyvatel Čech a Moravy. Výskyt choroby narůstá s věkem: po šedesátcie trpí diabetem 20 % obyvatel, v některých okresech 25–30 %. U pacientů nemocnic jde o 30 % všech nemocných, na kardiologicky orientovaných klinikách a odděleních dokonce 40–50 %. Diabetes je nejčastější přičinou chronického selhání ledvin, nejčastější přičinou získané slepoty a také nejčastější přičinou amputace dolních končetin nezpůsobené úrazem.

Celkové náklady na léčbu diabetu a jeho specifických komplikací – tedy bez komplikací způsobených aterosklerózou a jejími důsledky, jakými jsou infarkt myokardu a mozkové cévní příhody – se vyšplhaly na 15 % všech nákladů na zdravotnictví. Protože však diabetes a poruchy tolerance glukózy jsou nejzávažnějším rizikem aterosklerózy a jejich orgánových komplikací, je toto číslo ještě výrazně vyšší a tvoří odhadem 25–30 %. Také proto významně, ročně o 6 %, narůstá světový trh s antidiabetiky.

Diabetes není jedna choroba, ale syndrom (viz Vesmír 84, 356, 2005/6), jehož hlavním znakem je zvýšená plazmatická hladina glukózy, která normálně nalačno dosahuje hodnot 3,7–5,5 mmol/l. Pokud je hladina glukózy nalačno vyšší než 5,6 mmol/l, mluvíme o zvýšené glykemii nalačno, při hodnotách přes 7 mmol/l o diabetu. Po jídle má vystoupit hodnota glukózy v plazmě do 7,7 mmol/l. Při hodnotách přes 11 mmol/l jde o jasný diabetes, hodnoty mezi oběma těmito hranicemi patří do skupiny porušené glukózové tolerance typu zvýšené glykemie.

tukové tkáně, jež už dávno není jen „zásobnárou“ (viz článek Jana Poláka na s. 708.).

● *Gestační diabetes mellitus* vzniká u těhotných žen. Na jeho vzniku se podílejí především hormony působící opačně k inzulinu, vyplavované v těhotenství jak v organismu ženy, tak v placentě (placentární laktogen). Důsledky matčina diabetu pro plod a pro novorozence jsou značně nepříznivé tehdy, není-li choroba dobře kompenzována: častěji se vyskytuje velké plody s hmotností nad 4500 g, plíce takového novorozence bývají často velmi nezralé.

Jak diabetes léčíme

Tam, kde chybí inzulin, tedy především u diabetu 1. typu a u diabetu u onemocnění slinivky, se podává inzulin jako substituční léčba. Diabetes 2. typu se léčí kombinací životosprávných opatření a léků. Ty jsou dvojího typu: jedny omezují inzulinovou rezistenci, druhé zlepšují sekreci inzulinu.

3) Jde například o diabetes u nadbytku kortikosteroidů u Cushingova syndromu či nemoci, o diabetes v důsledku nadměrného účinku katecholaminů, hormonů dreně nadledvin u feochromocytomu, či o diabetes při nadměrné sekreci růstového hormonu, u akromegalie. Diabetes se vyskytuje častěji i u některých vrozených vývojových vad, například u dětí s Praderovým-Willyho syndromem.

LÉKY, KTERÉ OVLIVŇUJÍ REZISTENCI K INZULINU A LÉKY ZVYŠUJÍCÍ JEHO SEKRECI

V současné době vychází ze dvou principů. Jeden z nich představuje *metformin* – pod jeho vlivem klesá jaterní novotvorba glukózy, snad také i vstřebávání glukózy. K druhým patří glitazony (či též thiazolidindiony), které jsou farmakologickými ligandy receptorů PPAR- γ , jež se nacházejí zejména v tukovém tkáni, ale také v kosterních svalech a játrech: ovlivňují differenciaci adipocytů a dále ukládání triacylglycerolů. V důsledku aktivace receptorů PPAR- γ se aktivují látky zvyšující metabolismus mastných kyselin. Díky tomu je usnadněn i buněčný metabolismus sacharidů ve svaloch a odběr glukózy svalovými buňkami. Původně zvýšené hladiny inzulinu klesají. Proto klesá i inzulinová rezistence. Aktivace PPAR- γ zvyšuje sekreci adiponektinu a snižuje sekreci TNF- α a rezistinu z tukových buněk. Podání metforminu vede i k poklesu tělesné hmotnosti, především díky účinku inzulinu na zásobní tukovou tkáň. Tento efekt je složitější vyjádřen u léků ovlivňujících receptory PPAR- γ . Po jejich podání ustupuje břišní ukládání tuku, tuk se však přesune na jiná místa. Navíc stoupá sklon k otokům, proto se celková tělesná hmotnost po těchto léčicích často zvyšuje.

O diabetu 2. typu jsme si řekli, že se projeví, když u původní obezity a inzulinové rezistence začne klesat schopnost sekrece inzulinu i jeho hladina. Proto léky, které jsou schopny zvýšit sekreci inzulinu, mají v léčbě diabetu 2. typu své důležité místo. Klasicky se od poloviny padesátých let používají deriváty sulfonylurey, látky, která byla nalezena poté, co po podání prvních sulfonamidů došlo k těžkým hypoglykemii. Moderně bylo nalezeno, že pro sekreci inzulinu je zásadně důležitý střevní hormon glucagon-like peptid-1 (GLP-1), který je vyplaven po požití jídla z buněk ilea (koncového úseku tenkého střeva). U diabetiků 2. typu je sekrece GLP-1 významně snížena. Proto se hledají cesty, jak ji nahradit. Jednou z cest je inhibice enzymu dipeptidylpeptidáza IV (DPP-IV), který velmi rychle vyplavuje GLP-1 rozkládá. Jinou cestou je hledání takových analogů GLP-1, která jsou k DPP-IV rezistentní. Takový GLP-1 byl skutečně nalezen u ještěrky korovce jedovatého (*Gila monster*) a stal se základem léku používaného již nyní k léčbě diabetu 2. typu. Jak inhibice DPP-IV, tak analoga GLP-1 se v posledním roce tedy začínají významně uplatňovat v léčbě diabetu 2. typu a jsou významnými příklady průniku pochopení moderní fyziologie a molekulární biologie do praktické léčby.

Inzulin se dlouhá desetiletí vyráběl extrakcí z hovězích či vepřových slinivek. Od poloviny osmdesátých let 20. století je však technologie postavena na genovém inženýrství: Inzulin produkuje bakterie *E. coli* nebo kvasinky, do jejichž genomu byl přidán gen pro syntézu inzulinu. Na rozdíl od inzulinů zvířecího původu jde o inzulin, jehož struktura je identická s inzulinem lidským. Od devadesátých let a masově v tomto tisíciletí se vyrábějí genovým inženýrstvím i inzuliny s pozmeněnou sekvencí aminokyselin v řetězci. Tak je možné vyrobit inzuliny, které se po injekci extrémně rychle vstřebají a hned působí. Lze je podat těsně před jídlem a napodobit tak sekreci inzulinu po příjmu potravy. Jiný typ zámeny aminokyselin vedl k inzulinu, který se naopak po podkožní injekci velmi pomalu uvolňuje do krevního oběhu, jeho hladina vydrží stabilní 24 hodin a napodobuje tak účinek bazální sekrece inzulinu. Existují však i jiné léky podávané diabetikům (viz rámcík „Léky, které ovlivňují rezistenci k inzulinu“).

Prevence i léčba – návrat ke kořenům

Zatímco u nemocných s 1. typem diabetu je vždy třeba hledat vztah mezi dávkou sacharidů v dietě, dávkou inzulinu a tělesným pohybem, dieta u diabetu 2. typu má vést k redukcii hmotnosti, ovlivnit nejen hladinu sacharidů, ale také často zvýšené hladiny tuků (triacylglycerolů i cholesterolu). Všeobecně obsahuje diabetická dieta 55–60 % sacharidů, 30 % tuků a 10–15 % proteinů. Ukazuje se však, že tyto více než 40 let dané zásady mají řadu pro-

blémů. Především nejde jen o poměry základních živin, ale také o to, jaké sacharidy a tuky konzumujeme. Sacharidy je výhodné přijímat ve formě pomalu se vstřebávajících sacharidů. Sem patří hrubé semletá mouka, hnědá rýže, sacharidy v luštěninách či v zelenině. Naopak velmi vymletá mouka, bílá rýže, běžný řepný cukr, a dokonce i sacharidy z většiny ovoce mají glykemický index vysoký a je lépe jejich konzum omezit.

Z tuků jsou výhodné ty, které obsahují monoenoové nebo ω -3 polyenoové mastné kyseliny (nalezneme je v olivovém a řepkovém oleji, v tuku mnoha ořechů a v mase mořských ryb). Proto je jejich příjem podporován a omezován je příjem nasycených mastných kyselin (jsou v tuku hovězím, vepřovém, ale i v některých rostlinných olejích: palmovém, kokosovém, palmojádrovém). Některé oleje mají dokonce ještě nevýhodnější složení mastných kyselin než máslo či vepřové sádro.

Z mnoha důvodů se dieta inspiruje tím, co konzumovali lidé v době kamenné. Lovci a sběrači měli v jídelníčku vyšší poměr masa ryb, ptáků a savců, ale i vlákniny z listů, kořenů, sacharidy měli zejména z lesního ovoce a škrob jen ze zrní travin či podzemních hlíz. Je jisté, že lovci a sběrači, neustále se přemisťující z místa na místo v lesích a savanách, měli více pohybu, poměrně výhodné složení stravy, ale také byli vydáni všanci hladu, podvýživě, a to zejména v zimních a jarních měsících.

Zemědělská a průmyslová revoluce jako sociální příčina diabetu

Vzestup populace a rozvoj primitivní technologie vedl postupně k usazování neolitických lidí, k rozvoji zemědělských technologií a k domestikaci zvířat. To umožnilo obživu pro větší populace, ale také dělbu práce a stratifikovalo společnost na zemědělce, řemeslníky, vojáky a kněze. Toto rozdelení umožnilo postupně takový rozvoj technologie i kultury, že zcela změnil postavení člověka na Zemi. Zásadně se změnila výživa. Přinesla významně více sacharidů v podobě škrobu z obilí a méně bílkovin. Rozvoj zemědělství umožnil uživit na daném teritoriu mnohem více obyvatel. Populace se však stala závislou na úrodě a na faktorech, které úrodu ovlivňují. Proto jsou také hlad a hladomor mnohem více přítomny v době zemědělství, než tomu zřejmě bylo v době lovů a sběru.

Vývoj vedl k výměně potravin. Již ve starověku kvetl obchod s kořením, zámořské cesty, které zahájily novověk, nám přinesly zdroje škrobu v bramborách či kukuřici, zdroje sacharózy v třtinovém cukru z Jižní Ameriky a nové typy ovoce i zeleniny.

Úsvit doby moderní je spojen s revolucí průmyslovou. Jejím cílem bylo nahradit lidskou dřinu v dolech či primitivních manufakturách strojem. Myšlenka o náhradě práce svalů se stala neobyčejně přitažlivou a v průběhu 18. až 20. století nejen změnila tehdejší technologie, ale zavedla i technologie nové, které změnily svět. Vedle mnoha pozitivních

aspektů je však třeba vidět, že klesla potřeba svalové práce a nebyla ani třeba chůze. V důsledku toho jsou svaly méně využívány. Přísun energetických substrátů v potravě vede k ukládání nespálených substrátů. Z hlediska vzniku diabetu 2. typu je rizikové ukládání tuku zejména do břišní dutiny (viz článek Jana Poláka na s. 708). Teprve pronutí důsledků neolitické zemědělské revoluce a důsledků průmyslové revoluce mělo za následek globální epidemii diabetu a kardiovaskulárních onemocnění.

Jak ven ze začarovaného kruhu?

Představa, že bychom opustili naše byty vytápené ústředním topením, klimatizované automobily a kulturní i technický pokrok, který byl zahájen neolitickou zemědělskou revolucí a umocněn revolucí průmyslovou, je absurdní. Proto je třeba zkoumat mechanismy, které přispěly na úrovni organismu, orgánů, tkání i buněk k tomu, že se vytvořily podmínky pro vznik inzulinové rezistence, obezity a diabetu. Především je však třeba se poučit z chyb, které provázejí nás rozvoj v posledních desetiletích.

Výtahy, pohyblivé chodníky, automobily, dokonce i městská doprava mají své meze. Kult přejídání, zejména levnými nekvalit-

ními potravinami, je v zásadě stejně nebezpečný jako kouření či užívání drog. Aktivní přístup k prevenci obezity musí začínat již v rodinách v předškolním věku. Je třeba se zaměřit především na zeleninu a s určitou uměreností i na ovoce a dále na uměřený přísun sacharidů s nízkým glykemickým indexem. Rozumně prováděný jednodenní, ale i delší půst měly zřejmě své velké výhody. Přinejmenším napodobili doby menšího přívodu jídla, které se v naší historii vyskytovaly zcela pravidelně až do 19. století.

Sport může napodobit fyzickou práci dřívějška. Dvacet až třicet minut chůze denně může být základem prevence. Spojení vhodné stravy s pohybem může aspoň oddálit výskyt diabetu v desítkách procent. Protože je diabetes nemocí, která předchází chorobám, jakými jsou infarkt myokardu, mozkové příhody, selhání ledvin či slepotu, je načase uvažovat o takových opatřeních na úrovni obce, škol, zaměstnavatelů, zdravotních pojištoven, médií, a snad dokonce i církví, které by umožnily zvrátit cestu k nemoci spojené s dějinami naší civilizace. Už nyní se zdá, že jak míra individuálního utrpení, tak společenské náklady přestoupily akceptovatelnou hranici.

Inzulin

Cesta k jedinečnému objevu a k úspěšné terapii cukrovky

VLADIMÍR
PLIŠKA

Pozn. red.: Tento text je redakcí značně krácená a upravená verze původního rozsáhlého článku publikovaného v BioFokus Nr. 69, 2005; (viz <http://www.forschung-leben.ch/download/BioFokus69.pdf>).

Objev inzulinu změnil ve dvacátých letech minulého století osud pacientů trpících cukrovkou, tehdy téměř neléčitelným onemocněním. V posledních desetiletích počet nemocných cukrovkou stoupá, ale z obecného povědomí se už vytratilo, že právě objev inzulinu umožnil milionům pacientů žít bez větších obtíží.

Roli slinivky břišní (pankreatu) při regulaci hladiny krevního cukru předpokládali lékaři a fyziologové již v posledních desetiletích 19. století, definitivní důkaz však podal tým z Univerzity v Torontu až v letech 1921–1923. Látka získaná z pankreatu prasat (isletin, dnes inzulin) byla během následujících tří desetiletí čištěna a izolována. Teprve v roce 1955 se však biochemikům v Cambridge podařilo objasnit její strukturu. Tím otevřeli cestu pro chemickou a později i biotechnologickou syntézu inzulinových preparátů.

Objev inzulinu

Cukrovka byla od starověku známa jako nemoc, při níž pacient pocítuje velkou žízeň a vylučuje více moči. V polovině 17. století si všiml Thomas Wills, že moč pacientů obsahuje látku podobnou cukru (odtud „mellitus“, sladký jako med); na konci 18. století prokázali Francis Home a John Rolo cukr v moči postižených a později i v jejich v krvi.

V roce 1889 zkoumali ve Štrasburku Joseph von Mering a Oskar Minkowski úlohu slinivky břišní (obr. 2) v metabolismu tuků: odstranili slinivku pokusným psům a sledovali změny v jejich tukovém metabolismu. Psi ztráceli po chirurgickém odstranění slinivky břišní velmi rychle na váze, neustále pili a v jejich moči byl nalezen cukr; umírali nejpozději deset dní po zákroku. Minkowski a von Mering tak potvrdili hypotézu francouzského fyziologa Gustava-Edouarda Laguesse přisuzující endokrinní funkci shlukům buněk, které r. 1869 objevil německý patolog Paul Langerhans; Laguesse je označil jako Langerhansovy ostrůvky.

Laguessovu hypotézu podpořili svými pokusy další badatelé. Ruský fyziolog Leonid V. Sobolev někdy kolem r. 1900 podvázal psům vývod pankreatu, a tím zabránil odchodu pankreatické štavy do dvanáctníku. Buňky produkující tento sekret degenerovaly, protože jejich fyziologická funkce byla blokována. Zvířata sice trpěla poruchami trávení, ne však cukrovkou. Jeho poněkud ukvapeným a nepodloženým závěrem bylo, že Langerhansovy ostrůvky nedegenerovaly a dále mohly produkovat svůj dosud neznámý sekret. Americký patolog Eugene L. Opie zkoumal slinivky zemřelých diabetiků 1. typu mikroskopicky a dospěl k závěru, že mezi Langerhansovými ostrůvkami a cukrovkou existuje souvislost. Svoje závěry podpořil pitevními nálezy specifického poškození buněk ostrůvků v jinak nepoškozené tkáni slinivky diabetických pacientů.

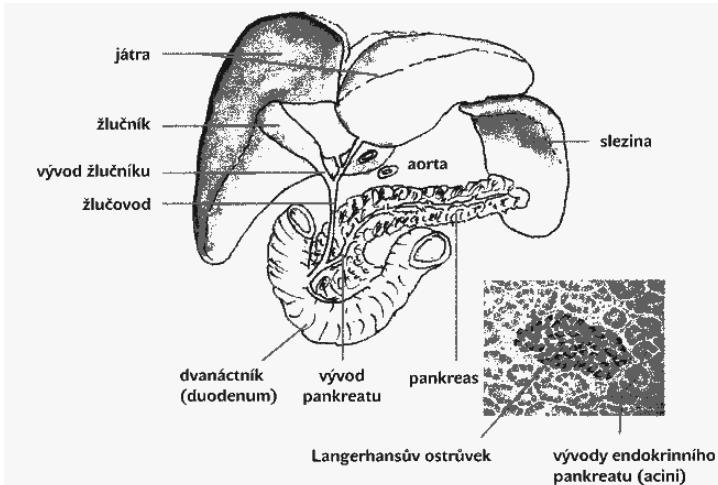
V roce 1908 použil berlínský dětský lékař a diabetolog Georg Ludwig Zuelzer poprvé extrakty z pankreatu telete (nazvané Acomatol) k snížení koncentrace glukózy v moči pacientů. Ačkolik jeho extrakty obsahovaly mnoho příměsí, působily pozitivně. V roce 1912 je Zuelzer v USA patentoval (obr. 1). Vyskytly se však i vedlejší účinky, které bylo možno pozorovat už při experimentech na zvířatech – třás, návaly pocení a zrychlená srdeční činnost. Proto Acomatol nebyl později používán. Dnes se kloníme k domněnce, že vedlejší účinky nebyly důsledkem nečistot v preparátu, ale spíše v důsledku předávkování a následného poklesu koncentrace glukózy v krvi.

Počátkem dvacátých let 20. století se o toto téma počal zajímat začínající kanadský lékař Frederick Banting. V roce 1920 četl v časopise *Surgery, Gynecology and Obstetrics* článek Moseesa Barrona, který zjistil u pankreatické tvorby kaménků (litiázy), že buňky, které se vyplavováním enzymů podílejí na produkci pankreatické štavy, jsou silně redukovány, kdežto buňky Langerhansových ostrůvků zůstaly nepoškozeny. Napadlo ho, že by takto degenerovaná slinivka mohla sloužit k získání antidiabetické látky, stačilo by odstranit trávicí enzymy, a tím i nebezpečí, že budou neznámou látku rozkládat během čištění. Rozhodl se dosáhnout podobné degenerace slinivky chirurgickým podvázáním vývodu do dvanáctníku.

Přesvědčil šéfa Fyziologického ústavu Univerzity v Torontu Johna Jamese Rickarda Macleoda, aby mu přenechal několik psů a poskytl laboratoř s asistentem. Tím byl



1. První stránka
Zuelzerova
amerického patentu
z roku 1912.



2. Orgány břišní dutiny s polohou slinivky břišní, vpravo dole histologický obraz slinivky s Langerhansovými ostrůvkami.

student biologie Charles Herbert Best. Spolu s Bestem provedl Banting v roce 1921 první operace. Po několika neúspěšných vyvinul pro částečnou blokádu pankreatického vývodu techniku, která skutečně vedla k degeneraci slinivky břišní. Degenerovanou slinivku extrahovali a filtrovaný extrakt injikovali do žily psům, u nichž byla odstraněním slinivky vyvolána cukrovka. Už první pokusy ukázaly, že koncentrace krevního cukru u psů poklesla zhruba na 50 procent.

Od experimentů na zvířatech k terapii diabetu

Protože při získávání extractů přicházelo o život příliš mnoho psů, uvažovali experimentátoři o vhodnějším zdroji – o slinivce telecích zárodků odebraných na jatkách poraženým březím kravám. Pravděpodobně na radu Macleoda změnili extrakční proceduru. Místo Ringerova roztoku používali alkohol okyselený kyselinou sírovou, aby neznámou látku chránili před účinkem pankreatických (slinivkových) enzymů. Tako získané extracty byly šetrně vysušeny a použity k přípravě injekčního roztoku. Jím bylo možno snížit krevní cukr až na 16 procent původní koncentrace. V dalším kroku zjistili, že i mírně kyselé extracty ze žláz dospělých jatečních zvířat vyvolávají tentýž efekt.

Ani Banting, ani Best – ani Macleod – neměli základní biochemické znalosti nutné pro izolaci a čištění látky z biologického materiálu. Toho se ujal na konci roku 1921 biochemik Albertské univerzity v Edmontonu James Bertram Collip, který byl právě v Torontu na stáži. Collip zavedl novou proceduru, založenou na etanolové frakcionaci, tj. postupném vyloučování jednotlivých substancí z roztoku se zvyšující se koncentrací alkoholu.

V první polovině roku 1922 se Banting a Best odvážili Collipovy preparáty testovat na pacientech. Prvním z nich byl Leonard Thompson, čtrnáctiletý chlapec s těžkým diabetem, patrně 1. typu. Po nepříliš úspěšné počáteční fázi se jeho stav zlepšil během několika málo týdnů. Díky inzulinové terapii pak bez výraznějších obtíží žil dalších třináct let (zemřel na zápal plic, nikoli na cukrovku). Dalším pacientem byl Bantingův kolega Dr. Joseph Gil-

christ, který v té době už pět let trpěl těžkou cukrovkou (zřejmě rovněž 1. typu s pozdním začátkem). Od poloviny roku 1922 mu pravidelně podávání inzulinového preparátu umožňovalo normální život a lékařskou praxi. Mnozí tehdejší diabetici pak žili díky inzulinu dlouhá léta: Teddy Ryder, u něhož byla cukrovka diagnostikována v 5 letech, zemřel v 76, Jim Havens, první Američan léčený inzulinem, v 59; Elisabeth Ewans Hughesová (provdaná Gossettová) onemocněla v 11 letech a zemřela v 73; za svůj život dostala 43 000 inzulinových injekcí a vedla téměř normální život. Tak nečekaný a triumfální úspěch se v medicíně nepřihodil často.

Výsledky byly od počátku tak přesvědčivé, že fidel výzkumu farmaceutického podniku Eli Lilly, Georges Henry Alexander Clowes, zavedl ve spolupráci s torontskou skupinou výrobu inzulinu ze slinivek prasat a hovězího dobytka už v květnu 1922. Od podzimu toho roku měla většina diabetiků k dispozici vyčištěný inzulin; jeho chemické složení však ještě nebylo odhaleno. První krok k poznání jeho struktury učinili r. 1926 na Univerzitě Johnse Hopkinse v Baltimore Eugene Maximilian Karl Geiling a John Jacob Abelov, kteří z extraktu po přídavku zinečnatých solí získali čistý krystalický inzulin.

Poučení z příběhu

Úspěch inzulinu byl tak obrovský, že se mu nevyhnuly vášnivé spory. Nejprve Banting obvinil Macleoda z nedostatečné podpory a později dokonce z krádeže výsledků. Ve skutečnosti Macleod umožnil oběma mladým vědcům experimenty ve svém ústavu, dal jim patrně řadu užitečných rad, a navíc se sám aktivně zapojil, když viděl, že pokusy přinesly důležité výsledky. Jeho chování bylo, nahlíženo z odstupu, velkorysé: dal příležitost mladému lékaři bez vědeckých zkušeností a podpořil jím navrhovaný, profesionálně nepřipravený projekt, který nadto v rukou předchozích badatelů nevedl k výsledkům. Který vedoucí ústavu by si to dnes vzal na odpovědnost?

Celá tato historie nebyla pouze idylická a bez rozporů. Prvý z mnoha dalších konfliktů vzplál již v lednu 1922 mezi Collipem a Bantingem: Collip mu odmítl prozradit svou čistící proceduru pankreatických extractů a naznačil, že ji po domluvě s Macleodem přihláší k patentování. Banting se nechal strhnout až k tématu fyzickým útokům. Macleodovi se pak podařilo dosáhnout dohody, že prozatím inzulin nepatentuje nikdo ze zúčastněných.

Rok 1923 a Nobelova cena

Impulzivní chování Fredericka Bantinga se projevilo i při udělení Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu v roce 1923, která byla přiřčena jemu a Macleodovi. V první chvíli po zveřejnění laureátů chtěl cenu odmítnout, jednak proto, že se Macleod podle jeho mínění o vývoj inzulinu ve skutečnosti nezasloužil, a také proto, že Charles Best byl opomenut. Teprve po domluvě profesora hygieny

3. Předchůdci Bantinga a Besta:
nahore O. Minkowski,
dole J. von Mering
(snímky <http://www.altenpflegeschueler.de>).



v Torontu Johna Geralda Fitzgeralda a mecenáše tamější univerzity plukovníka Alberta Gooderhama uznal význam této jedincéni ceny pro Kanadu a odmítavý telegram do Švédska neposlal. Okamžitě však oznámil, že se o svůj finanční podíl ceny rozdělí s Charlesem Bestem. (Macleod se později o svou polovinu rozdělil s Jamesem Collipem). Při slavnostním předávání ve Stockholmu však nebyl přítomen ani Banting, ani Macleod.

Rozhodnutí Nobelovy komise bylo opravdu poněkud zvláštní a jistě bylo poplatné hierarchickému uvažování. Pominut byl nejen Charles Best, ale i řada dalších, kteří v přibližně stejnou dobu či dokonce dříve dospěli k podobným výsledkům jako Banting a Best.

Nároky na prvenství

Nepřekvapuje tedy, že po udělení Nobelovy ceny upozorňovala řada vědců na to, že oni sami nebo jejich kolegové při objevu inzulinu hráli rovněž pionýrskou roli. Už v první dekádě 20. století vyšel Georg Ludwig Zuelzer z téhož předpokladu jako Banting. Je pravděpodobné, že Banting jeho práce neznal: byly zveřejněny v německém, kterou Banting neovládal.¹ Nicolae Paulescu z Bukurešti, který skutečně publikoval před Bantingem a Bestem v letech 1920–1921 podobné výsledky s pankreatickými extrakty ve francouzštině, obvinil torontskou skupinu dokonce z „krádeže“ a požadoval revizi rozhodnutí Nobelovy komise. Rozhodujícím faktorem byl však tehdy čas. Paulescu si patrně plně neuvědomoval, jaký by jeho práce mohla mít klimický dosah. Torontský tým byl prostě rychlejší.

Také profesor fyziologie na Collège de France Marcel Eugen Emil Gley už v devadesátých letech 19. století zkoumal extrakty slinivky břišní, které byly ve způsobu přípravy i v úcincích velmi podobné těm, s nimiž zpočátku pracovali Banting a Best. Není jasné, proč své výsledky nezveřejnil. Protokoly zapečetil a deponoval je u francouzské Společnosti biologické. Na jeho přání byly otevřeny až v prosinci 1921, poté co už byly oznámeny první výsledky z Toronto. Tento počinek je dodnes nevysvětlitelný a eticky velmi pochybný.

K úspěchu neměl daleko ani Israel Simon Kleiner, který pracoval v Rockefellercově institutu v New Yorku spolu se známým fyziologem a diabetologem Samuelem Jamesem Melzelem. V jeho pracích, které publikoval před Bantingem a Bestem (v letech 1915 až 1919), byly už základy působení inzulinu popsány.

At je tomu jakkoli, klinické úspěchy, které svým významem daleko předčily fyziologické poznatky, přišly z Toronto. Z tohoto úhlu pohledu se rozhodnutí Nobelovy komise může zdát ukvapené, nicméně ospravedlnitelné.

Objev inzulinu a pokusy na zvířatech

Práce F. Bantinga, Ch. Besta i všech jejich předchůdců (viz obr. 3 a 4) stály život tisíce zvířat, zejména psů. Nevedly by k výsledkům i jiné cestě? Kategorická odpověď: rozhodně nevedly. Zaprvé až do poloviny 20. století neexistovala k pokusu na zvířeti žádná přesvědčivá alternativa. Zadruhé

je i dnes obtížné testovat biologickou aktivitu inzulinových preparátů *in vitro*. Zatřetí hrál roli i čas: podstatná modifikace tehdy užívaných metod by si vyžádala velmi dlouhou dobu. Výsledky torontské skupiny naznačovaly možnost zachránit lidské životy, a z tohoto hlediska by bylo jakékoli podstatné zdržení nezdopovědné.

Ovšemže nejsou tyto pokusy srovnatelné s dnešními standardy ani z právně-etického, ani z metodického hlediska. Během první sérii pokusů, které Banting a Best prováděli, zemřelo čtrnáct z celkového počtu devatenácti psů, a to často kvůli experimentálním chybám. Tchdejší podmínky, jako ostatně žádné historické děje, však nelze měřit dnešními právními ci morálními měřítky.

Vedlejší účinky a problém rizikovosti

Vedlejší účinky inzulinových injekcí u prvních pacientů nebyly zanedbatelné: preparáty nebyly dost vyčištěny docházelo tak k bolestivým abscesům v místě vpichu. Dostavovaly se rovněž obávané hypoglykemické reakce, dávkování nebylo spolehlivě stanoveno a inzulin byl občas předávkován. Ošetřující lékaři si také byli vědomi nebezpečí možných toxicitních účinků, horečky a imunitní reakce na cizí proticiny. Přesto pacienti jevili o tuto léčbu zájem, protože následky nemoci byly daleko závažnější než vedlejší účinky léku.

Tato historická zkušenosť hovoří i k dnešku. Rizika existují při každé terapii, zvláště je-li ještě v pokusném stádiu. Vyžadovat „nulová rizika“, jejichž záruku dnes proklamují některá zájmová seskupení nejen v terapii, ale i jinde, je buď prostředkem politické strategie, nebo projevem nedostatku smyslu pro realitu.

Závěrem

Tyto události z počátku dvacátých let minulého století byly nejen velkým vědeckolékařským, ale i skutečně humanitním krokem vpřed, a to přes všechny lidské a vědecké nedostatky, sváry mezi jejich protagonisty a opomíjími vědci. Pro všechny platí strohá včta tehdejšího pečlivého pozorovatele torontské scény, Dr. Lewellyse Barkera v listopadových číslech kanadských deníků: „*There is in insulin enough glory for all.*“

1) Kanadský historik Michael Bliss z Univerzity v Torontu nalezl nedávno v archivech nobelovského výboru dopis, v němž Zuelzer požaduje uznání svého prvenství.

4. Nahoře G. H. A. Clowes (snímek z knihy M. Blisse *The Discovery of Insulin, The University of Chicago Press 1982*), dole G. L. Zuelzer, patrně po r. 1933 (z knihy H. K. Mellingshoffa *Georg Ludwig Zuelzers Beitrag zur Insulinforschung*, M. Tritsch Verlag, Düsseldorf 1971).

