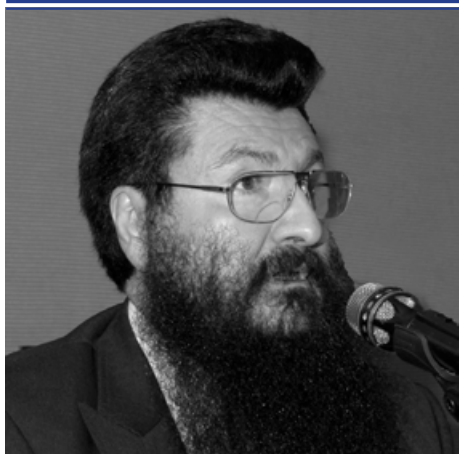


Chronobiologie zánětlivého procesu Od chronického mikrozánětu k akutnímu zánětu



prof. MUDr. Leonello Milani, Ph. D.
Sapienza – Università di Roma, Università di Siena, Itálie

Úvod – Caveat emptor

V posledním desetiletí se stále více ukazuje, že chronický systémový zánět nízkého stupně (*low-grade chronic inflammation*, LGCI) představuje základní pozadí a společný jmenovatel mnohých vážných, systémových i nesystémových chorob, jež jsou typické pro industriální a rychle se vyvíjející státy a souvisejí s tím, co bylo pojmenováno „**smrteľná čtveřice**“ (Kaplan, 1989): **nadváha/obezita, změněná homeostáza glukózy, arteriální hypertenze a aterogenní dyslipidémie.**

Tato kombinace úzce spojených a často vzájemně závislých klinických obrazů představuje prodromální stádium diabetu mellitu 2. typu (DM 2), kardiovaskulárních chorob, některých maligních neoplazií (např. karcinomu prsu, tlustého střeva a konečníku, pankreatu), neurodegenerativních onemocnění (Alzheimerova a Parkinsonova choroba, SLA), komplikací v průběhu těhotenství (gestační diabetes, preeklampsie), poruchy fertility (polycystóza ovarií) (**graf 1**). Samotné těhotenství se chápe jako fyziologický stav LGCI (Hangueł-de Mouzon a Guerra-Millo, 2006).

LGCI vede k inzulinové rezistenci a hyperinzulinismu, což je takřka nevyhnutelné, uvážíme-li, že Homo sapiens má, jak uvidíme, predispozici k metabolickým poruchám, jež souvisejí s chronickým zánětlivým procesem, se kterým lze bojovat radikálními a trvalými preventivními opatřeními, zaměřenými na změnu životního stylu.

Caveat emptor. Kupující nechť je ve střehu

K těmto opatřením patří například vyhýbání se škodlivým potravinám (*junk food*, *trashfood*), zpracovaným, bohatým na antigeny; dále slazeným nápojům, které nahradily vodu. Dále je vhodné nevysedávat dlouhodobě před televizí, videohrami a počítačem, vyhýbat se chronickému

stresu, negativním myšlenkám a činům, ale také neléčeným infekcím/zánětům, pouze částečně či příliš rychle vyléčeným infekcím a zánětům bez nutného respektování doby trvání určené chronobiologií zánětlivého procesu (např. dostatečně dlouhé farmakoterapie).

Návrat ke stravovacím návykům paleolitického člověka je prevencí, pomáhá léčit LGCI, a díky tomu celou řadu souvisejících vážných chorob. Nejde o znovuoživení rousseauovského mýtu o ušlechtilém divochovi. Ve hře je snížení počtu problémů 245 miliónů lidí na celém světě, kteří trpí nejběžnější formou diabetu, DM 2, jež se nejčastěji projevuje po čtyřicátém roce života, ale nejen těchto problémů.

Zvláště nadváha a obezita (globezita, jak ji definuje Světová zdravotnická organizace) jsou zodpovědné za zhruba 90 % případů DM 2, třebaže u 23 % obézních jedinců se neobjevuje žádný metabolický problém (Bonora et al., 1998).

De Silva a Frayling (2010) a Smushkin a Vella (2010) identifikovali několik variant sekvenční DNA chránící před DM 2. Máme silné důvody domnívat se, že tyto geny vedou k důležitým hormonálním odezvám v pankreatických ostrůvcích, játrech a svaľech.

Za LGCI jsou zodpovědné také vysoké hladiny endotoxinů gram-negativních bakterií (lipopolysacharid, LPS), častá konzumace alkoholu a kouření, nemoci dásní (Nakajima a Yamazaki, 2009) a věk (*inflamm-aging*). Vyšší příjem tuků způsobuje zvýšení hladiny LPS, jež stimuluje vylučování prozánětlivých látek a inhibuje působení inzulinu (Shoelson et al., 2006).

Slavný diabetolog, tři americké novinářky a *Pithecanthropus erectus*

Gerald M. Reaven (*1928), emeritní profesor Stanford University School of Medicine (USA), publikoval v roce 1988 článek, v němž je poprvé definován a kodifikován pojem inzulinové rezistence a jejích důsledků pro celou metabolickou homeostázu. Jde o 12 stránek v prestižním vědeckém časopise Diabetes, jež posléze otevřely nové výzkumné směry a revolučním způsobem ovlivnily životní styl miliónů osob na celém světě. Publikace následovala po jeho *Lectio Magistralis*, kterou Reaven proslovil v roce 1988 v rámci *Banting Lectures*. Každoroční *Banting Lectures* jsou pojmenované po Fredericku Bantingovi (1891–1941), který v roce 1923 obdržel společně s Johnem MacLeodem Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii za objev inzulinu. V roce 1988 ještě nebylo rozlišení mezi DM 1 a DM 2 všeobecně kodifikováno, natož aby byl určený úzký vztah mezi LGCI a DM 2.

Časopis Time z 23. února 2004 nese na obálce titulky „Skrytý zabiják. Překvapující vztah mezi záněty a srdečním infarktem, rakovinou, Alzheimerovou chorobou a dalšími nemocemi“. Článek tří novinářek (Christine Gormanová, Alice Parkerová a Kristina Dellová) začíná následující otázkou: „Co spojuje zanícený palec či zaraženou třísku v prs-

tu s rizikem vzniku Alzheimerovy choroby, srdečního infarktu či úmrtí na karcinom tlustého střeva...?“ a na konci konstatuje: „jestliže mají vědci pravdu, a důkazy to potvrzují, mohlo by to znamenat radikální změnu (přístupu k prevenci a léčbě těchto chorob)“. Vědci měli pravdu a důkazy to potvrdily.

Paradigmatické je následující Rogersovo vyjádření (2008): „Úraz hlavy může usmrtit stovky tisíc neuronů, ale následný zánět jich může usmrtit milióny, nebo dokonce samotného pacienta.“

Mladý nizozemský lékař **Eugène Dubois** (1858–1940), anatom, vojenský chirurg v Nizozemské východní Indii, byl milovníkem geologie a paleontologie, fascinovaný teoriemi Ernsta Haeckela, Alfreda Wallace a Charlese Darwina. Pokoušel se objevit takzvaný chybějící článek. (Dnes se věda hledání chybějícího článku vzdala, jednoduše proto, že neexistuje. V průběhu evoluce rodu *Homo* existovalo současně více podobných druhů, rovněž ve stejném či blízkých biotopech.) Dubois v roce 1890 objevil na Jávě (Indonésie) v bahnitých nánosech záhybu řeky Begawan (město Surakarta) několik nepochybně „humanoidních“ fosilních nálezů: kompletní vršek hlavy, stehenní kost, pět drobných fragmentů stehenní kosti a jednu stoličku, které pocházely ze středního pleistocénu (mladý paleolit) a patřily dospělému mužskému jedinci, jež Dubois nazval *Pithecanthropus erectus* (Dubois, 1915).

V letech 1937–1941 pokračoval v Duboisových výzkumech německý paleontolog **Gustav von Koenigswald** (1902–1982) a objevil v Sangiranu (dnes archeologické naleziště Sangiran, střední Jáva, UNESCO World Heritage Centre) tři velké fragmenty lebky a velké množství zubů, nepochybně náležící k *Pithecanthropus erectus*. Obohatil tak naše poznatky o tomto pozoruhodném stvoření, jež představovalo skutečný milník v procesu evoluce vedoucí až k *Homo sapiens* (von Koenigswald, 1937; von Koenigswald a Tobias, 1964).

V současné době se jméno druhu *Pithecanthropus* (z řec. opice a člověk) nahrazuje jménem *Homo* (*Homo erectus*), což korektně zdůrazňuje jeho přináležitost do rodu *Homo*. *Homo erectus* před 1,8–1,3 milióny let migroval z východní Afriky do Asie a měl vztyčenou postavu (pohyboval se po dvou nohách). Průměrná lebeční kapacita jedince *Homo erectus* odpovídá 60–65 % (900 cm³) lebeční kapacity *Homo sapiens* (1450 cm³). Používal primitivní kamenné nástroje a ovládal oheň. Anatomie horních cest dýchacích mu však neumožňovala vydávat artikulované zvuky ztotožnitelné s rozvinutým jazykem.

Anatomie skeletu *H. erectus* byla velmi podobná (90 %) stavbě kostí *H. sapiens* (se zřetelnějším pohlavním dimorfismem), velikost mozku však byla výrazně menší (o 550–600 cm³), než je průměrná lebeční kapacita současného muže (průměrné hodnoty pro různé rasové skupiny se pohybují mezi 1000–1500 cm³). Enormní anatomický a fyziologický hiát se zacelil v krátkém evolučním čase od *Homo heidelbergensis*, *Homo neandertalensis*... až dodnes. Současný lidský mozek je vlastně mozkem předimenzovaného primáta.

Nuže, jak k sobě „pasují“ slavný diabetolog, tři mladé novinářky z magazínu Time a paleolitický člověk? Navenek nijak, ve své podstatě však velmi dobře, neboť výchozím momentem vzniku LGCI je – právě – to, že jsme ***Homo sapiens***... 21. století.

Starobylý genom adaptovaný na prostředí před 1,5 milióny let dospěl – prakticky nezměněný – k tomu, že se musí vyrovnávat s odlišným prostředím, jiným klimatem a také s excesy současného životního stylu.

Typologie metabolických zánětů: obezitogenní životní styl

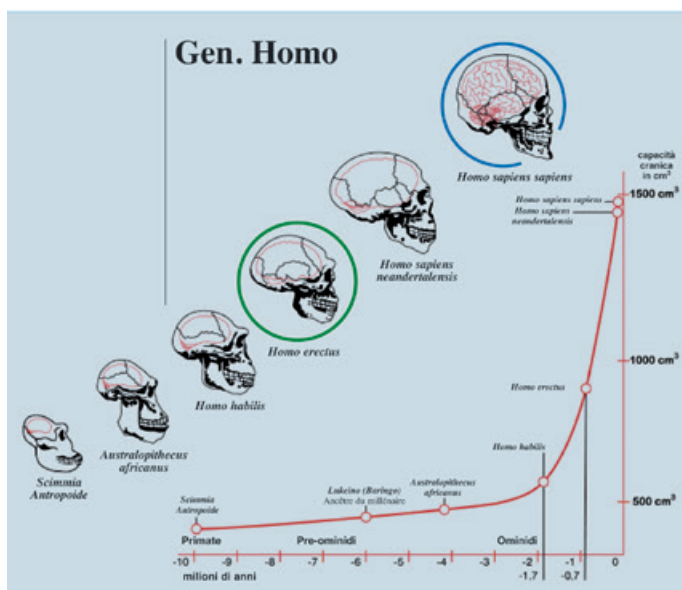
Geny druhu ***Homo*** byly selektovány v průběhu všeobecné (třídy savců) a specifické evoluce (řád primátů) a spojeny s imunitním sys-

témem, který se velmi obtížně adaptuje na současný životní styl průmyslových zemí.

Mezi **prozánětlivé faktory** západního stylu stravování lze zařadit: nasycené mastné kyseliny; triacylglycerol rostlinného a živočišného původu (maso, mléčný tuk, máslo, sádlo, kokosový olej) (Jimenez-Gomez et al., 2009); průmyslově vyráběné transmastné kyseliny (např. margarín) (Mozaffarian, 2006; Mozaffarian et al., 2009); vysoký poměr W6/W3 (Serhan and Chiang, 2008; He et al., 2009); nedostatečná konzumace W3 nenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem pocházejících z rybího masa (Din et al., 2004); nízký příjem vitamínu D (Adorini and Penna, 2008); vitamínu K (Shea et al., 2008); hořčiku (Kim et al., 2010); strava složená z mnoha tuků a nedostatku vlákniny (Cani and Delzenne, 2010); cukry s vysokým glykemickým indexem (Lihu et al., 2002; Levitan et al., 2008); nerovnováha mezi oxidanty a antioxidanty (Vertuani et al., 2004); nedostatečný příjem ovoce a zeleniny (Pan et al., 2009; Holt et al., 2009).

Mezi **nepřímé faktory** spojené se stravováním patří abnormální složení bakteriální flóry dutiny ústní (Koren et al., 2011), především na dásních (Humphrey et al., 2008; Takahashi et al., 2010), ve střevech (Humphrey et al., 2008; Koren et al., 2011); patologický stres a chronická tíseň (Black and Garbutt, 2002; Garcia-Bueno et al., 2008); kouř a znečištěné prostředí (Egger and Dixon, 2011).

Ke zhoršení situace způsobené současným životním stylem mimo jiné přispívají: omezení fyzické aktivity (Petersen et al., 2005; Huffman et al., 2006; Petersen et al., 2007; Roubenoff, 2008; Handschin and Spiegelman, 2008) a nedostatek spánku (Simpson and Dinges, 2007; Irwin et al., 2008; Mullington et al., 2010).



Obrázek 1: Lebeční kapacita některých hominoidů, hominidů a druhu *Homo*. *H. erectus* (Trinil) a další příslušníci *H. erectus* objevení na Jávě měli průměrnou lebeční kapacitu 800 cm³. Další známí příslušníci *H. erectus* (např. *H. erectus pekinensis* – člověk z Čchou-kou-tien) měli vyšší lebeční kapacitu (950 cm³).

Imunitní systém jedince *Homo sapiens* 21. století je sice dobře schopný čelit akutním infekcím (neutrofily/lymfocyty), je však částečně nepřipravený bojovat s chronickými zánětlivými procesy (makrofágy, plazmatické buňky), a pak také a především se záněty nízkého stupně.

Bakteriální flóra se vyvíjela společně s člověkem a u různých lidských ras je odlišná: např. bakteriální flóra Japonců pochází z mořských bakterií (Hehemann et al., 2010) a vyskytuje se pouze



u Japonců (Koshiyama, 2010). Hlístí a bakterie také přispěly k rozvoji vrozené imunity.

Volné mastné kyseliny uvolňující se v nadměrném množství z tukové tkáně umlčují toll-like (TLR) receptory buněk vrozené imunity a stimulují zánětlivou odpověď makrofágů (srov. násl. výklad): **LGCI je důsledkem zvýšené činnosti imunitního systému, jenž se ve své aktivitě zacykluje, protože dochází k jeho neustálé stimulaci.**

Enormní a velmi rychlý vývoj mozku během evoluce „nahé opice“ (podle názvu knihy D. Morrisse *The Naked Ape* z roku 1967) plně vysvětluje lidskou evoluci a její dopad na vnější... a také vnitřní prostředí. Rozměr mozku souvisí s množstvím neuronů (Azevedo et al., 2009; Herculano-Houzel, 2010; Gabi et al., 2010) a s inteligencí (Deaner et al., 2007).

Homo sapiens a dnešní šimpanzi (*Pan troglodytes* Blum., 1775) a bonobo (*Pan paniscus* Schwarz, 1929) mají společného předka, který žil v Africe zhruba před 5–6 milióny let. V posledních 2,5 miliónu let se objem mozku zvětšil ze zhruba 400 cm³ (např. *Australopithecus afarensis*, současný dospělý šimpanz či novorozený lidský jedinec)

na zhruba 1450 cm³. (**obr. 1**) Tato pozoruhodná encefalizace byla umožněná příjmem vysoce kvalitní potravy, obsahující např. mastné kyseliny eikosapentaenovou (EPA) a dokosapentaenovou (DHA) (z ryb), jod, selen, železo, vitaminy A a D apod., snadno dostupnou v tehdejší ekosystému (Broadhursts et al., 1988; Broadhursts et al., 2002; Muskiet and Kuipers, 2010).

Tyto živiny jsou „brain selective“ a dodnes jich je v celosvětovém měřítku nedostatek. Jsou drahé jak z ekonomického hlediska, tak i z hlediska energie vynaložené na jejich získávání.

Zemědělská (před 10 000 lety) a průmyslová revoluce (před 250 lety) s jejich masovou produkcí různých potravin vedly k hlubokému nesouladu a stále rostoucímu „neporozumění“ mezi naším starým genomem a moderním životním stylem. **Lidský mozek využívá 25 % veškerého bazálního metabolismu** (Aiello and Wheeler, 1995; Leonard et al., 2003; Brown et al., 2004; Muskiet, 2005), játra 18%, vnitřní orgány gastrointestinálního traktu 15 % a skeletální svaly 15 %.

Pouze lidský mozek spotřebovává tak velké množství glukózy denně (zhruba 130 gramů na den). Frontální kůra je nejcitlivější na obsah glukózy v krvi. Šimpanz, který s člověkem sdílí 97% genů (*The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium, 2005*), využívá méně než 10% bazálního metabolismu na fungování vlastního mozku.

Energetické zásoby určené pro mozek musí být stabilní i v období nedostatku potravy: důsledky tohoto nedostatku nesou ostatní orgány, což skvěle vysvětluje, proč v období dobrovolného či vynuceného hladovění dochází nejdříve k úbytku svalové, nikoli tukové hmoty. Vysvětluje to rovněž fenomén „**thin-fat baby**“ (doslova „hubené-tlusté dítě“), které se může narodit matce hladovějící v průběhu těhotenství (*Yajnik et al., 2003*). Thin-fat baby má nedostatek svalové hmoty a nadbytek tukové hmoty; je sarkopenické a trpí nadváhou. Thin-fat baby trpí při narození hyperglykemií, a bude-li žít v převážně obezitogenní společnosti, rozvine se u něj syndrom inzulínové resistance.

Omezený příjem sacharidů v průběhu vývoje od vegetariánů k masožravcům učinil člověka velmi závislým na **glukoneogenezi z aminokyselin** (maso, ryby, luštěniny). Lidský mozek se svými energetickými požadavky směřuje organismus k inzulínové resistenci. Tento fakt potvrzuje výskyt DM 2. Zánětlivý transdukční signál vede k inhibici postreceptorové pathway pro inzulín a vytváří inzulínovou rezistenci (*de Luca and Olefsky, 2008*). Inzulínová resistance a kompenzační hyperinzulinémie způsobená ICSBG jsou hluboce zakořeněné v evoluci druhu *Homo sapiens*. Vznikají a udržují se velmi snadno.

Některé genotypy, úspěšné za určitých podmínek, jsou neúspěšné za jiných (*trade off*). Syndrom inzulínové resistance popsán Reavenem v roce 2005 je ve své podstatě syndromem energetické realokace. LGCI by měl být přesněji definován jako chronický systémový zánět nízkého stupně způsobený energetickou realokací. LGCI způsobuje:

- Sníženou citlivost na inzulín (redistribuce glukózy a lipidů; hypertenze);
- Zvýšení aktivity sympatických nervů (stimulace lipolýzy, glukoneogeneze a glykoneogeneze);
- Zvýšení napětí osy HPA (hypothalamo-hypofyzární adrenální osy), mírné zvýšení hladiny kortizolu, glykoneogeneze s rezistencí na kortizol v imunitním systému;
- Inhibici HPG osy (hypothalamo-hypofyzárně-gonadální osy) s následnou sarkopenií, nerovnováhou mezi androgeny a estrogeny a potlačením sexuální aktivity;
- Sickness behaviour (energetická úspora, hypersomnie, minimální aktivita svalů, mozku a střev).

Glukóza → orgány závislé na glukóze (především mozek)

Více glukózy → ukládání v játrech a ve svalech (glykogen)

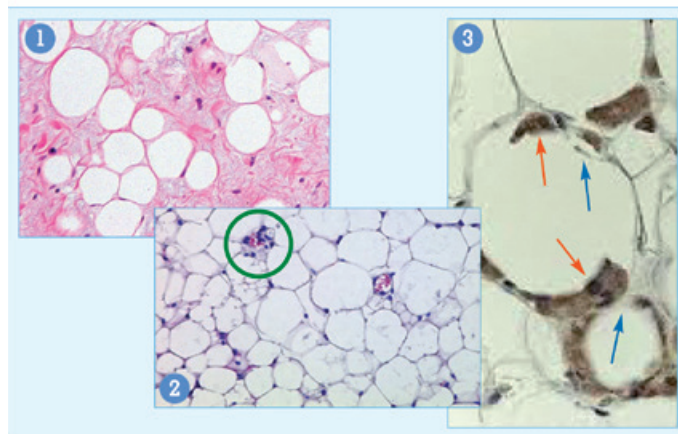
Nadbytek glukózy → břišní/jaterní tuk → inzulínová resistance.

Inzulínová resistance snižuje množství glukózy využívané neurony, které „fungují“ díky energii pocházející z **katabolismu proteinů a ketolátů** z mastných kyselin (aceton, kyselina acetoctová, b-hydroxybutyrová), přesně jak tomu bylo v paleolitu u druhu *Homo erectus*, kdy panoval nedostatek potravin bohatých na glukózu (dostupný byl zřejmě med divokých včel, občas ovoce a hlízy, játra ulovených živočichů) a jedinci tohoto druhu museli získávat energii pro svůj mozek – a pro svůj vývoj – z proteinů a tuků živočišného původu (lov, rybolov, sběr larev hmyzu). Tyto nezbytné skupinové aktivity podpořily vznik sociální struktury, vnitrodruhové hierarchizace a jazyka.

Není náhoda, že Mangyanové z Mindoru (Filipíny), Janomamové z Ori-

noka a Asmati z Papuy-Nové Guiney, kteří většinou žijí v podmínkách podobných spíše prostředí paleolitického člověka než životním podmínkám obyvatel velkých měst, netrpí metabolickým syndromem/syndromem inzulínové resistance a problémy s ním spojenými: žijí a stravují se jako paleolitický *H. erectus*.

V průběhu LGCI se signály metabolické adaptace přenášejí prostřednictvím prozánětlivých cytokinů. Inzulínová resistance, která je důsledkem těchto procesů, způsobuje energetickou realokaci. Hyperinzulinémie způsobuje problémy, které zapadají do rámce metabolického syndromu (ve svalech: snížení množství uloženého glykogenu = snadná únava; adipózní tkáň: zvýšená hydrolýza triglyceridů a jejich mobilizace ve formě glycerolu a volných mastných kyselin = zvýšení rizika kardiovaskulárních příhod). Nadměrný příjem „nevhodných potravin“ vede k patologickému hromadění mastných kyselin (triglyceridy) v adipózní tkáni, zvláště v podkožním, omentálním a útrobním tuku.

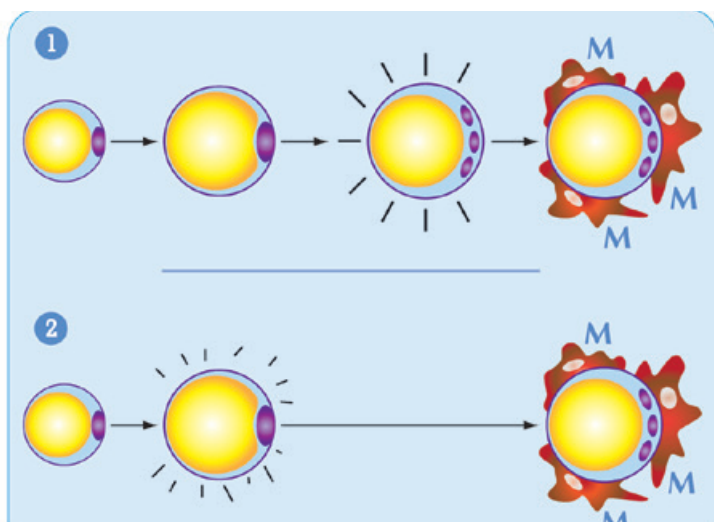


Obrázek 2: Tuková tkáň (endokrinní orgán). – Adipocyty: 1. Hypertrofie; 2. Hyperplazie. Na obrázku lze pozorovat 4 cluster makrofágů vytvářející struktury připomínající korunu (crown-like structure); 3. Každý cluster makrofágů je bezprostředně tvořen 10-12 buňkami. Na obr. číslo 3 je možné pozorovat vícejaderné makrofágy (červené šipky) a prvotní léze buněčné stěny adipocytu (modré šipky).

Lidé nejsou schopni přeměňovat tuk (s výjimkou glycerolu) na cukry. Zpočátku dochází k **hypertrofii** adipocytů (*Brook et al., 1972*), posléze k jejich **hyperplazii** (*in Hausman et al., 2001; in Cinti, 2005*). Na povrchu adipocytů se hromadí makrofágy vytvářející struktury připomínající korunu (*crown-like structure*). (**obr. 2**) Tyto makrofágy úzce souvisejí se smrtí adipocytů. Hypertrofický/hyperplastický nárůst adipocytů způsobuje jejich nedostatečnou vaskularizaci a následný nedostatek kyslíku (*Wood et al., 2009*), na něž navazuje alterace/destrukce a smrt buněk (*Weisberg et al., 2003; Duffault et al., 2009*).

Silně poškozené/mrtvé adipocyty vylučují **MCP-1** (monocytární chemotaktický protein), který přitahuje makrofágy *in situ* a způsobuje makrofágovou infiltraci tukové tkáně (*Kanda et al., 2006*) (jde o shluky makrofágů vytvářející struktury připomínající korunu; pozn. aut.). Prostřednictvím aktivace genu, který se podílí na buňkami zprostředkované imunitě, vylučují také **MIF-1 a 2** (inhibiční faktor migrace makrofágů). Tentýž gen je aktivní rovněž v případě juvenilní systémové revmatoidní artritidy (RASJ)[MIM: 604302] (*Fincane et al., 2012*) (**graf 2**).

Smrt adipocytů nastává v důsledku překročení „kritické velikosti“



Graf 2: Hypertrofie/hyperplazie adipocytu – Možné mechanismy zodpovědné za vznik struktury připomínající korunu (crown-like structures) na povrchu adipocytu, soubuní 10–12 makrofágů. 1) Hypertrofie způsobuje smrt adipocytu, jehož buněčné zbytky přitahují makrofágy. 2) Hypertrofie/hyperplazie způsobuje sekreci chemoatraktorů, které přitahují makrofágy k povrchu adipocytu a vedou k jeho lýze. Makrofágy spouštějí LGCI.

(plocha buněčné membrány narůstá výrazně méně než objem buňky = malá výměnná plocha pro velký objem vyžadující živiny) a nedostatečného zásobování buňky kyslíkem. **A právě toto je spouštěcí mechanismus, *primum movens* LGCI.**

Makrofágy shromažďující se kolem adipocytů jsou dvou morfotypů:

Jak jsme již řekli, kolem adipocytů se shlukují makrofágy M1 a vytvářejí soubuní obsahující 10–12 buněk. Vyskytují se zde také velké mononukleární buňky, typické pro chronické záněty. Od tohoto okamžiku se rozjíždí mechanismus smrtící kaskády – zvrácené osy, „osa zla“ (**graf 3**): z tukové tkáně se uvolňují látky, které budou později zodpovědné za vznik vážných onemocnění spojených s LGCI. LGCI, pravého původce všech chorob a chronostárnutí, způsobuje hypertrofie/hyperplazie adipocytů endoabdominální tukové tkáně.

Zvrhlá osa (graf 3)

Zvrhlá osa je podporována následujícími látkami:

IL-6

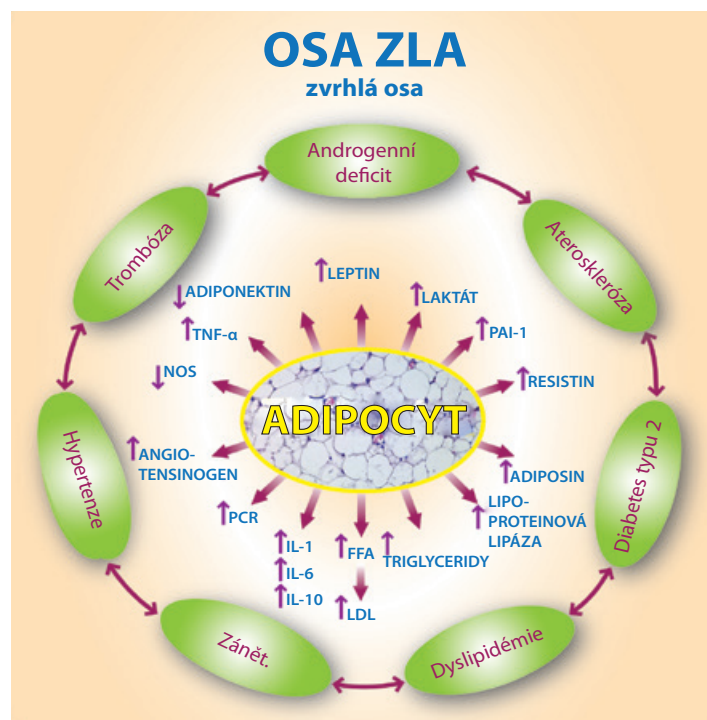
Prokázána úloha při vzniku:

- DM 2 (Kristiansen and Mandrup-Poulsen, 2005);
- aterosklerózy (Huber et al., 1999);
- karcinomu prostaty (Smith et al., 2001);
- revmatoidní artritidy (Nashimoto, 2006);
- osteoporózy v postmenopauze kvůli stimulaci osteoklastů (Theoharides et al., 2002);
- Alzheimerovy choroby (Swardfager et al., 2010);
- Behcetovy nemoci (Hirohata and Kikuchi, 2012);
- deprese (Dowlani et al., 2010; Capuron et al., 2011);
- epigenetických účinků na SNC (Foran et al., 2010).

- V nedávné době prokázali Mauer et al. (2014) částečné inhibiční působení IL-6 na zánět nízkého stupně, což prokazuje jeho bipolární modulační účinky a zdůrazňuje důležitost určení kontextu, v němž cytokiny působí. Toto představuje **druhý** pokus organismu zarazit prozánětlivou kaskádu.

Superrodina IL-1

Superrodinu IL-1 dodnes tvoří jedenáct cytokinů, především IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-18, IL-37, IL-38. Mechanismus účinku IL-1 je známý (Dinarello, 1988; 2002): díky stimulaci prostaglandinu E1 (především), COX-1 a 2 (především) a oxidu dusnatého má hlavně vazodilatační účinek. Právě na tyto servomechanismy terapeuticky (inhibičně) působí kortikosteroidy, FANS a kyselina acetylsalicylová. Nepřehlédnutelnou úlohu v kontrole LGCI hraje IL-37, jenž nepochybně působí protizánětlivě, a IL-38, který zřejmě působí stejně. Tyto dva cytokiny představují **třetí** pokus organismu o zastavení prozánětlivé kaskády.



Graf 3: Zvrhlá osa – The axis of evil, doslova: osa zla.

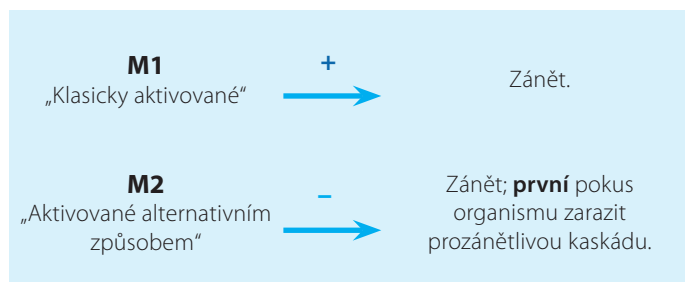
Hyperplazie a cytolýza adipocytů, především zomentální a periviscerální tukové tkáně, aktivuje spouštěcí mechanismy celé série nárůstu a poklesu hladiny signálních molekul, které vedou ke vzniku LGCI, DM 2, dyslipidémie, aterosklerózy, arteriální hypertenze, trombózy/embolie a androgenního deficitu.

TNF- α

TNF- α hraje více rolí v regulaci imunitního systému. Společně s IL-1 stimuluje v játrech proteiny akutní fáze.

- Navozuje inzulinovou resistenci (Nieto-Vazquez et al., 2008);
- Zvyšuje katabolismus v příčně pruhovaných svazech [dismetabolická sarkopenie] (Phillips and Leeuwenburg, 2005);
- Snižuje hladinu adiponektinu (Lihu et al., 2005).

Adiponektin (srov. dále) posiluje oxidaci mastných kyselin ve sva-
lech, redukuje jejich množství v játrech a snižuje jaterní produkci
glukózy. Snížení hladiny adiponektinu způsobené TNF- α přivádí „tuk“
do svalů a do jater a zvyšuje jaterní zásoby glykogenu. U pacienta
s DM 2 se může ve srovnání s hodnotami naměřenými dvě hodiny
po večeři zjistit vyšší hodnota ranní glykémie na lačno. Během deseti-
hodinového nočního hladovění se u něj může projevit hypoglykémie.
Případná noční hypoglykémie nesouvisí s ničím jiným než s jaterními
zásobami glukózy.



Úloha TNF- α byla prokázána také při vzniku:

- neoplazií (Locksley et al., 2001);
- Alzheimerovy choroby (Swardfager et al., 2010);
- zánětlivých onemocnění střev (Brynskov et al., 2002);
- deprese (Dowlati et al., 2010);
- předčasného stárnutí (zhoršení duševních schopností, snížená motiva-
ce, pesimismus, anorexie, poruchy paměti, snížení kognitivních schop-
ností, sickness behaviour) (Grohol, 2011);
- sarkopenie (Cruz-Jentoft et al., 2014);
- osteoporózy (McCormik, 2007);
- citlivosti na lepek (Dalla Pellegrina et al., 2009);
- poruchy autistického spektra (Rossignol and Frye, 2012);
- poruchy autistického spektra u dětí matek trpících LGCI (Harrison, 2013).

IL-10

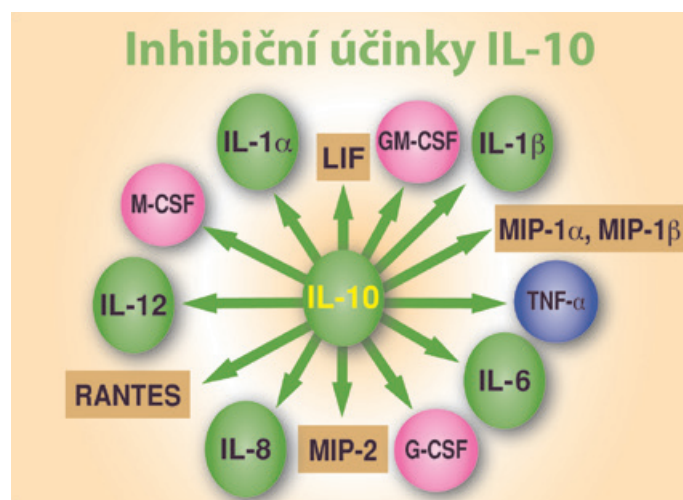
IL-10 je protizánětlivý cytokin, jehož působení probíhá prostřednictvím
stimulace či inhibice nejméně deseti signálních molekul (graf 4). IL-10 je kla-
sický protizánětlivý cytokin s pleiotropním účinkem a působí na různé látky,
díky nimž reguluje to, co bylo nazváno *the fire inside* (oheň uvnitř).

Leptin

- Když člověk s normální hmotností přibere, produkuje jeho tuková tkáň
leptin $\rightarrow$ snížení pocitu hladu (hypothalamus).
- Když člověk s **nadváhou/obézí** jedinec dále nabírá hmotnost, produ-
kuje jeho tuková tkáň leptin, vzhledem ke snížené citlivosti hypothala-
mu je však bez účinku.

Adiponektin (tuková a svalová tkáň)

Koncentrace adiponektinu je nepřímo úměrná indexu tělesné hmot-
nosti BMI. Působení, regulaci a spojitost s citlivostí na inzulín prokázal
Lihu et al. (2005). Bylo prokázáno protektivní působení adiponektinu
v případě onemocnění „tukových“ jater (FLD) (Wang et al., 2009). Byla
prokázána role nedostatku adiponektinu při vzniku kolorektálního kar-
cinomu (Fujisawa et al., 2008).



Graf 4: IL-10 působí jako inhibitor zánětu díky svému stimulačnímu či
inhibičnímu působení na: LIF (leukemický inhibiční faktor), M-CSF (faktor
stimulující kolonie makrofágů), G-CSF (faktor stimulující granulocytární
kolonie), GM-CSF (faktor stimulující granulocyto-makrofágové kolonie),
MIP (zánětlivý protein makrofágů) 1 (α , β) a 2, RANTES (cytokin
superrodiny IL-8), IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α . IL-10 je klasický
protizánětlivý cytokin s pleiotropním účinkem a působí na různé látky,
díky kterým reguluje to, co bylo nazváno *the fire inside* (oheň uvnitř).

Chronický systémový zánět nízkého stupně: návrh biologické léčby

V první řadě se doporučuje zdravá strava s nízkým obsahem sachari-
dů a tuků a dostatečným obsahem proteinů (ryby, bílé maso, luštěniny
a olejnatá semena), čerstvé ovoce a zelenina, dostatek pohybu a v ro-
zumné míře každodenní aerobní fyzické cvičení.

A. Obecná léčba

Na posílení:

1) Vnitrobuněčného metabolismu

GUNA-CELL, 10 kapek 3x denně (3x týdně).

2) Metabolismu extracelulární matrix

GUNA-MATRIX, 10 kapek 3x denně
+ GUNA-LYMPHO, 10 kapek 3x denně (3x týdně).

Na potlačení:

1) Systémového chronického zánětu nízkého stupně

GUNA-FLAM, 10 kapek 3x denně +
GUNA-ANTI IL1 4CH, 10 kapek 2x denně +
GUNA-TGF Beta1 4CH, 10 kapek 2x denně +
GUNA-INTERLEUKIN 10 4CH, 10 kapek 2x denně.

Dva poslední uvedené cytokiny snižují na „váze“ imunitní reakce prozánětlí-
vou „misku“. IL-10 působí také na cirkadiánní fyziologickou přestavbu extracelu-
lární matrix, což podporuje vnitrobuněčnou a mezibuněčnou výměnu.

2) Metabolické acidózy

GUNA-BASIC 1 sáček denně.

Obecná léčba výše uvedenými léčivými přípravky/potravinovými
doplňky by měla trvat jeden měsíc, poté na dva měsíce vysadit a opako-
vat další měsíc [1 cyklus]. Dva cykly ročně.

B. Terapie zaměřená na specifické orgány a funkce

1) Ochrana jater

GUNA-LIVER pelety.

Metabolické intermediární koenzymy Krebsova cyklu a z biosyntézy pyrimidinu, obsažené v přípravku Guna-Liver, podporují obnovení metabolismu glukózy a novou syntézu jaterního a svalového glykogenu.

2) Ochrana střev

COLOSTRO NONI sáčky
EUBIOFLOR kapky.

3) Energeticko-metabolická podpora

OMEOSPORT pelety.

4) Antioxidanty

5) Psychická a duševní podpora

GUNA SEROTONIN D6 kapky.

Denní dávky a délka léčby zde uvedenými léčivými prostředky/potravinovými doplňky jsou různé a specifikují se podle zánětlivého profilu jednotlivých pacientů.

Potřebujete taxi, pane?

Fosilie jávského člověka *Homo (Pithecanthropus erectus)*, objevené dr. Duboisem v letech 1890-1, typus druhu erectus, který je nám

dnes znám, se uchovávají v malém trezoru v Holandském přírodopisném muzeu v Leidenu a ukazují návštěvníkům (**obr. 7**). Pozůstatky vystavené v Národním indonéském muzeu v Jakartě představují dokonalé umělé kopie vytvořené z pryskyřice, prakticky nerozeznatelné od originálu.

Stehenní kost se z anatomického hlediska jevila jako zcela současná, třebaže byla během života poškozena v důsledku vážného úrazu komplikovaného vyléčeným zánětem kostní dřene – přesto patřila bytosti, která žila nejméně před jedním miliónem let.

Přemýšlel jsem o Eugènovi Duboisovi, o bouřlivých událostech následujících po jeho návratu do vlasti, o mimořádném objevu, který připraví cestu pro vznik paleoantropologie, ... o své návštěvě naleziště v Sangiranu před dvěma lety, kde von Koeningswald objevil pozůstatky dalších *H. erectus*, ... o obtížném kočovném životě jávského člověka... o možných příčinách jeho smrti: zásahu bleskem, bakteriální či virové chorobě, protivníkovi v loveckém/rybářském teritoriu, válce mezi tlupami, zvířecím predátorovi, možná se utopil. Šlo o pouhé domněnky a stále to jsou jen domněnky, hypotézy, jež se nikdy nepodaří potvrdit či vyvrátit.

Jeho zabiják nebyl skrytý ani nehluchý. Je však jisté, že jávský člověk nezemřel na akutní infarkt myokardu, na plicní embolii či kolorektální karcinom. Tyto závažné choroby a události se budou vyskytovat o milión let později, u civilizovaného *Homo sapiens*, který se vzdaluje tlaku přirozeného výběru.

Potřebujete taxi, pane?

Ne, děkuji, raději se projdu...

Přeloženo z časopisu La Medicina Biologica

POZVÁNKA ÚLOHA KOLAGENU PŘI MUSKULOSKELETÁLNÍCH POŠKOZENÍCH

Datum: 7.4.2017, Zahájení: 16:00 hodin

Místo: Břevnovský klášter, Praha

Datum: 8.4.2017, Zahájení: 16:00 hodin

Místo: Hotel Zámek Čejkovice, templářské sklepy

PROGRAM:

- | | |
|---------------|--|
| 16:00 - 16:20 | Registrace, občerstvení |
| 16:20 - 16:30 | Úvodní slovo ředitele spol. Edukafarm |
| 16:30 - 18:00 | Dr. Carlo Massullo, Orte, Itálie |
| 18:00 - 18:20 | Přestávka |
| 18:20 - 19:40 | Zkušenosti českých lékařů formou kazuistických sdělení |
| 19:40 - 20:00 | Diskuze a závěr |

Přednáška bude v italštině s překladem do češtiny.
Seminář je zařazen do celoživotního vzdělávání ČLK a je ohodnocen kredity.

Registrace: www.edukafarm.cz

Registrační poplatek: 600 Kč

