ALTERNATOR
Misliti znanost.

Od kuščarjevega strupa do revolucije v zdravljenju debelosti

26. 3. 2026

Number: 05/2026

Author:

- Katarina Dolenc



Strupeni bradavičar (*Heloderma suspectum*)

V puščavah ameriškega jugozahoda živi kuščar, ki bi ga le malokdo povezal z medicinsko revolucijo. Strupeni bradavičar (*Heloderma suspectum*) je počasen, večino življenja preživi v podzemnih rovih, prehranjuje pa se le redko. Spomladi in poleti si z nekaj obsežnimi obroki nabere dovolj maščobnih zalog, da preživi zimske mesece. Kljub dolgim obdobjem brez hrane ohranja stabilen krvni sladkor mesec za mesecem.

Prav ta nenavadna sposobnost je leta 1992 pritegnila pozornost endokrinologa Johna Enga (https://www.diabetesincontrol.com/dr-john-engs-research-found-that-the-saliva-of-the-gila-monster-contains-a-hormone-that-treats-diabetes-better-than-any-other-medicine/) . Delal je v zdravstvenem centru za veterane, kjer je dneve preživljal ob bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so izgubili sposobnost uravnavanja ravni glukoze v krvi. Ko je prebiral starejše študije o živalskih strupih in njihovem vplivu na trebušno slinavko, se mu je porodila nenavadna misel: kaj če ima puščavski kuščar v svojem telesu snov, ki bi lahko pomagala bolnikom s sladkorno boleznijo?

Začel je raziskovati kuščarjevo slino. Iskal je molekule, ki bi vplivale na presnovo in ki bi morda pojasnile, kako kuščar tako učinkovito nadzoruje raven sladkorja v krvi. In našel je več, kot je pričakoval. V njegovi slini je odkril dotlej neznano molekulo, ki v telesu podaljša občutek sitosti in prepreči večja nihanja koncentracije glukoze v krvi.

A da bi razumeli, zakaj je bilo Engovo odkritje tako prelomno in zakaj je ta molekula danes temelj zdravil, ki spreminjajo življenja milijonov ljudi, se moramo najprej vrniti k vprašanju, ki je biologe begalo že več kot stoletje.

Skrivnostni signal iz črevesja

Ko pojemo obrok, prebavila hrano razgradijo na njene sestavine. Ogljikovi hidrati se razgradijo v glukozo, ki se skozi steno črevesja vsrka v kri. Glukoza je gorivo, ki ga celice potrebujejo za delovanje, a sama vanje ne more vstopiti. Potrebuje ključ – in ta ključ je inzulin, hormon, ki ga proizvaja trebušna slinavka. Ko inzulin celice odpre, glukoza vstopi in se porabi za energijo. Presežek glukoze se shrani v jetrih in mišicah (v obliki glikogena), še večji presežek pa se pretvori v maščobne zaloge. Če pa trebušna slinavka ne proizvaja dovolj inzulina ali se celice nanj ne odzivajo, glukoza ostane ujeta v krvi. To je sladkorna bolezen.

Vendar pa telo potrebuje energijo tudi takrat, ko dlje časa ne jemo. Ko nivo sladkorja v krvi pade, trebušna slinavka sprosti hormon glukagon. Ta deluje ravno nasprotno od inzulina: namesto da bi sladkor shranjeval, ga pokliče iz rezerv. Glukagon pošlje signal jetrom, naj shranjeni glikogen spremenijo nazaj v glukozo in jo spustijo v krvni obtok. Tako glukagon poskrbi, da imajo celice (predvsem možgani) stalen vir energije tudi med obroki ali med telesno aktivnostjo. To delovanje inzulina in glukagona ohranja naš krvni sladkor v ravnovesju.

Zdaj pa si predstavljajte, da imate dva načina, kako v telo vnesti enako količino glukoze. Pri prvem jo zaužijete, popijete sladko raztopino, ki potuje skozi želodec in črevesje. Pri drugem jo prejmete neposredno v žilo, mimo celotnega prebavnega trakta. Intuitivno bi pričakovali, da bo učinek na krvni sladkor enak, navsezadnje gre za isto snov v enaki količini. A ni tako. Ko glukozo zaužijemo, trebušna slinavka sprosti bistveno več inzulina, kot če jo vbrizgamo neposredno v kri. Kot da prebavila pošiljajo nekakšen signal, ki telo pripravi na prihajajočo glukozo.

Ta pojav so fiziologi opazili že v devetnajstem stoletju. Claude Bernard, eden vodilnih raziskovalcev svojega časa, ga je pripisal vlogi jeter pri presnovi. Domneval je, da jetra nekako prestrežejo glukozo, preden ta vstopi v krvni obtok. A razlaga ni bila prepričljiva, pojav pa je ostal nepojasnjen. Pravi preboj je prišel šele leta 1902, ko sta William Bayliss in Ernest Starling odkrila sekretin (https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00387) , snov, ki jo črevesje izloči v kri in ki po krvnem obtoku

doseže trebušno slinavko ter ji sporoči, naj začne izločati prebavne sokove. To je bil prvi identificirani hormon sploh, odkritje, ki je utemeljilo endokrinologijo kot vedo. In če črevesje pošilja en tak signal, zakaj ne bi pošiljalo še drugih?

V tridesetih letih dvajsetega stoletja je belgijski fiziolog Jean La Barre predlagal razlago, da v črevesju nastaja hormon, ki spodbuja izločanje inzulina, in zanj skoval izraz *inkretin* (beseda je nastala iz črk angleškega izraza *intestinal secretion of insulin*, ki pomeni črevesno izločanje inzulina). A La Barrova ideja je bila prezgodnja. Metode za merjenje hormonov v krvi so bile še preveč preproste, znanstvena skupnost pa skeptična. Ideja o inkretinu je za desetletja potonila v pozabo.

Šele v šestdesetih letih so lahko raziskovalci z novimi metodami dokončno potrdili, da je razlika med oralnim in intravenoznim vnosom glukoze resnična in merljiva. Poimenovali so jo *inkretinski učinek* in izkazalo se je, da je njegova vloga odločilna: kar dve tretjini inzulinskega odziva na obrok je posledica signalov iz črevesja, ne neposrednega učinka glukoze na trebušno slinavko. Prebavila torej niso le cev za transport hranil, so tudi hormonski organ, ki aktivno usklajuje presnovo celotnega telesa.

Zdaj se je lov lahko začel: kateri hormoni se skrivajo za tem učinkom?

Iskanje manjkajočega člena

Ko so znanstveniki začeli iskati skrivnostni inkretin, so ugotovili, da ne gre za en sam hormon, temveč za skupino hormonov. Prvi resni kandidat, gastrin inhibitorni polipeptid (https://doi.org/10.1073/pnas.2415550121) ali na kratko GIP, je bil odkrit leta 1970. Ime je dobil po svoji sposobnosti zaviranja izločanja želodčne kisline (gastrin je hormon, ki to izločanje spodbuja). Kmalu pa se je izkazalo, da ima GIP še drugo, pomembnejšo vlogo, saj je trebušno slinavko močno spodbujal k sproščanju inzulina. Zdelo se je, da so iskani inkretin končno našli. Problem pa se je pokazal pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Njihova trebušna slinavka se na GIP preprosto ni več odzivala. Hormon je sicer krožil po krvi, a trebušna slinavka je bila zanj »gluha«. In vendar je inkretinski učinek pri teh bolnikih še vedno obstajal, le šibkejši je bil. Če je GIP odpovedal, a se je učinek vseeno ohranil, je morala obstajati še neka druga snov, ki je opravljala isto nalogo.

Ključni preboj se je zgodil sredi osemdesetih let, ko sta raziskovalca Joel Habener in Svetlana Mojsov (https://doi.org/10.1172/JCI186225) svojo pozornost usmerila v proglukagon. Gre za obsežno beljakovinsko molekulo, ki nastaja tako v trebušni slinavki kot v črevesju. Raziskovalca sta vedela, da v trebušni slinavki iz te molekule nastaja glukagon – hormon, ki zvišuje raven krvnega sladkorja in deluje nasprotno od inzulina. Ker so biokemiki takrat že spoznali, da se iz velikih beljakovin pogosto cepi več različnih hormonov, sta Habener in Mojsov domnevala, da bi se v črevesju iz iste strukture lahko sproščala še kaka druga, dotlej neznana snov. Slutila sta, da se v proglukagonu skriva prav tisti manjkajoči inkretin. Proglukagon si lahko predstavljamo kot dolg trak, ki ga celice v različnih organih razrežejo na različnih mestih in tako pridobijo različne končne izdelke. Habener in Mojsov sta odkrila, da v črevesju iz tega traku nastaja dotlej neznan hormon: glukagonu podoben peptid-1, krajše GLP-1.

GLP-1 se je izkazal za izjemno učinkovitega. Spodbudil je močnejše izločanje inzulina kot katerikoli dotlej znani signal, a le takrat, ko je bila glukoza v krvi povišana. Zakaj je to pomembno? Pri sladkorni bolezni tipa 2 telo ne sprošča dovolj inzulina ob pravem času oziroma se nanj ne odziva dovolj učinkovito. Posledica so previsoke ravni glukoze, ki dolgoročno poškodujejo žile, živce, ledvice in oči. Tedanja zdravila so sicer spodbujala izločanje inzulina, a na slepo, ne glede na dejansko raven glukoze, zato so lahko povzročila nevaren padec krvnega sladkorja, imenovan hipoglikemija. GLP-1 pa je deloval pametneje (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/) : spodbudil je inzulin le takrat, ko ga je telo zares potrebovalo.

A GLP-1 je imel usodno pomanjkljivost. V človeškem telesu je razpadel v manj kot dveh minutah. Encim z imenom dipeptidil peptidaza-4 (krajše DPP-4) ga je razgradil skoraj takoj, ko je vstopil v krvni obtok. To je podobno, kot da bi imeli sporočilo, napisano s črnilom, ki zelo hitro bledi: izginilo bi, še preden bi ga telo lahko prebralo. Raziskovalci so učinke GLP-1 lahko dokazali le s stalnim dovajanjem hormona v žilo prek infuzije, kar je postopek, uporaben v laboratoriju, a povsem nepraktičen za vsakdanjo uporabo. Neposredna uporaba GLP-1 kot zdravila zato ni bila mogoča.

Ključ se skriva v strupu

Znanstveniki so torej imeli v rokah hormon, ki je bil idealen kandidat za zdravilo, a je v telesu razpadel v manj kot dveh minutah. Tu se vrnemo h kuščarju iz arizonske puščave in k Johnu Engu, ki je v tem času, neodvisno od raziskav Joela Habenerja in Svetlane Mojsov, iskal odgovor na isto vprašanje, le iz povsem druge smeri. Eng je vedel za študije, ki so pokazale, da strupi nekaterih plazilcev vplivajo na trebušno slinavko. A namesto da bi v tem videl le toksikološko zanimivost, se je vprašal drugače: kaj če so te snovi pravzaprav signalne molekule, ki jih lahko izkoristimo?

Iz vivarija v Utahu je naročil posušene vzorce sline strupenega bradavičarja in jih analiziral. V njih je leta 1992 odkril dve dotlej neznani snovi. Eno od njiju je poimenoval eksendin-4 (https://www.nia.nih.gov/news/exendin-4-lizard-laboratory-and-beyond) ; posebna je bila zato, ker je bila strukturno podobna človeškemu GLP-1, vezala se je na iste receptorje na površini celic trebušne slinavke in sprožala enake odzive: izločanje inzulina, občutek sitosti, upočasnitev prebave. A za razliko od človeškega hormona je v telesu ostala aktivna več ur namesto le nekaj minut. Obe molekuli sta kot ključa, ki odpreta ista vrata, le da je eksendin-4 izdelan iz tršega materiala, ki ga encimi v telesu ne morejo tako hitro odstraniti.

Razlog za stabilnost je bil v drobnih razlikah v zgradbi molekule. Beljakovine, tudi hormoni, so verige aminokislin, osnovnih gradnikov, ki jih telo sestavlja v različnih zaporedjih. GLP-1 je razmeroma kratka veriga, sestavlja ga le 30 aminokislin,

brez pripetih sladkorjev ali drugih dodatkov. Eksendin-4 je le nekoliko daljši (39 aminokislin) in ima na ključnih mestih drugačne aminokisline kot človeški GLP-1, kar ga ščiti pred encimom DPP-4. Za Enga je bila ključna ugotovitev, da je to molekula, ki deluje kot človeški GLP-1, a je dovolj obstojna, da bi lahko postala zdravilo.

Vendar pot od odkritja do zdravila ni bila preprosta. Engov delodajalec, zdravstveni center za veterane v Bronxu, ni želel patentirati odkritja, ker da »ni povezano z veteranskimi zadevami«. Eng je patent vložil sam, nato pa tri leta neuspešno trkal na vrata farmacevtskih podjetij. Šele leta 1996 je na konferenci Ameriškega diabetološkega združenja pritegnil pozornost podjetja Amylin Pharmaceuticals, ki je prepoznalo potencial odkritja. Leta 2005 je eksendin-4 pod imenom eksenatid (Byetta®) prejel odobritev ameriške agencije za zdravila FDA in postal prvo zdravilo v razredu, ki ga danes imenujemo GLP-1 agonisti. To so zdravila, ki posnemajo delovanje hormona GLP-1. Eksenatid je bil, tako kot vsa kasnejša zdravila v tem razredu, najprej odobren za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, torej za bolnike, pri katerih trebušna slinavka sicer še proizvaja inzulin, a ga je premalo ali pa se celice nanj ne odzivajo dovolj učinkovito. Šele pozneje so odkrili, da imajo ta zdravila presenetljivo velik učinek tudi na telesno težo.

Kako podaljšati čas delovanja molekule

Vzporedno z Engovo potjo iz živalskega sveta so raziskovalci pri danskem podjetju Novo Nordisk pod vodstvom znanstvenice Lotte Bjerre Knudsen (https://doi.org/10.1172/JCI186225) , ki je sredi devetdesetih let razvila inovativen postopek, iskali drugačen pristop: kako stabilizirati človeški hormon GLP-1, ne da bi se pri tem opirali na naravne strupe.

Ideja vodilne znanstvenice je bila, da bi na molekulo GLP-1 pripeli maščobno kislino, ki bi se v krvi začasno vezala na albumin, najpogostejšo beljakovino v krvni plazmi. Albumin v krvnem obtoku prenaša maščobne kisline, hormone, zdravila in številne druge snovi, njegova razpolovna doba pa je dolga – približno tri tedne. Snov, ki se nanj veže, potuje z njim in je zaščitena pred hitro razgradnjo in izločanjem skozi ledvice.

Razliko si lahko predstavljamo takole: naravni GLP-1 je kot potnik brez vozovnice na vlaku. Kontrolorji, to so encimi, ga hitro odkrijejo in odstranijo. GLP-1 s pripeto maščobno kislino pa je kot potnik, ki se usede v prvi razred in se nalepi na rednega potnika, albumin. Kontrolorji ga zato ne morejo tako zlahka izločiti in tako potuje po krvnem obtoku veliko dlje časa.

Na tej osnovi je bil leta 2010 odobren liraglutid (učinkovina, ki jo je mogoče najti pod zaščitenima imenoma Victoza® in Saxenda®), ki je omogočal odmerjanje enkrat dnevno. Toda raziskovalci niso obstali pri tem. Z nadaljnjimi kemijskimi izboljšavami, zamenjavo posameznih aminokislin za še večjo odpornost proti encimu DPP-4 in uporabo daljše maščobne kisline za močnejšo vezavo na albumin so razvili semaglutid, molekulo, ki je tako stabilna, da bolniku zadostuje ena injekcija na teden. Semaglutid je učinkovina, ki je bila leta 2017 pod zloglasnim imenom Ozempic® odobrena za zdravljenje sladkorne bolezni, leta 2021 pa kot Wegovy® tudi za zdravljenje debelosti.

Razvoj se nadaljuje. Tirzepatid (Mounjaro®), odobren leta 2022, je še korak naprej: gre za tako imenovanega dvojnega agonista, torej zdravilo, ki hkrati aktivira dva različna tipa receptorjev, tiste za GLP-1 in tiste za GIP. GIP je tisti drugi inkretinski hormon, ki so ga odkrili že leta 1970 in ki pri sladkornih bolnikih sam po sebi ni deloval, v kombinaciji z GLP-1 pa prispeva k še učinkovitejšemu nadzoru glukoze in telesne teže. Vse več zdravil je na voljo tudi v obliki tablet, v razvoju pa so trojni agonisti, ki združujejo učinke treh hormonov hkrati.

Ta nova zdravila predstavljajo prelomnico. Medicina je debelost desetletja obravnavala predvsem kot posledico šibke volje in neustreznega življenjskega sloga, zdaj pa je dokazano, da lahko na apetit in presnovo vplivamo neposredno. Kljub navdušenju pa ostajajo nekateri resni izzivi. Zavarovalnice zaradi visoke cene zdravljenje krijejo le manjšemu delu ljudi, prav tako še ne poznamo učinkov večdesetletne uporabe, po koncu terapije pa se izgubljeni kilogrami pogosto hitro vrnejo. Razkorak med medijskimi obljubami in dejansko dostopnostjo zdravil tako postaja eden največjih izzivov sodobnega zdravstva.

Pot od kuščarjeve sline do globalnega farmacevtskega preboja je trajala tri desetletja. In medtem ko v laboratorijih nastajajo nove generacije zdravil, v arizonski puščavi strupeni bradavičar še vedno počasi prebavlja svoj redki obrok, nevede, da so njegove biološki značilnosti sprožile eno največjih medicinskih revolucij 21. stoletja.

https://www.alternator.science/en/long/od-kuscarjevega-strupa-do-revolucije-v-zdravljenju-debelosti/