

Stárnutí

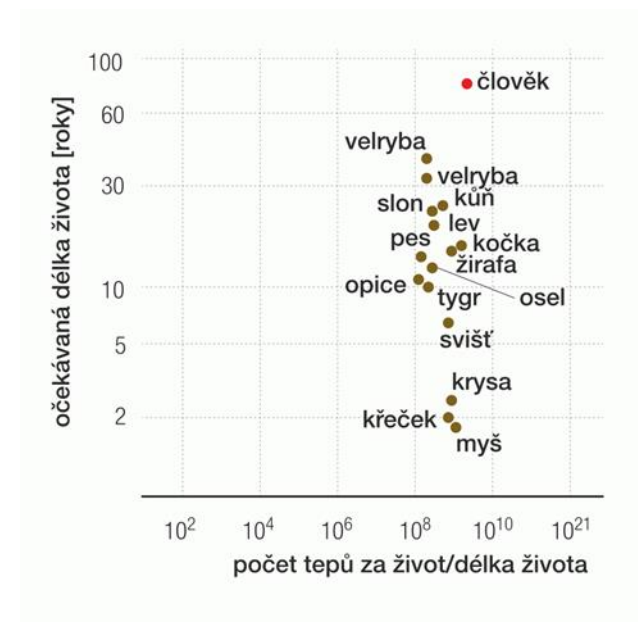
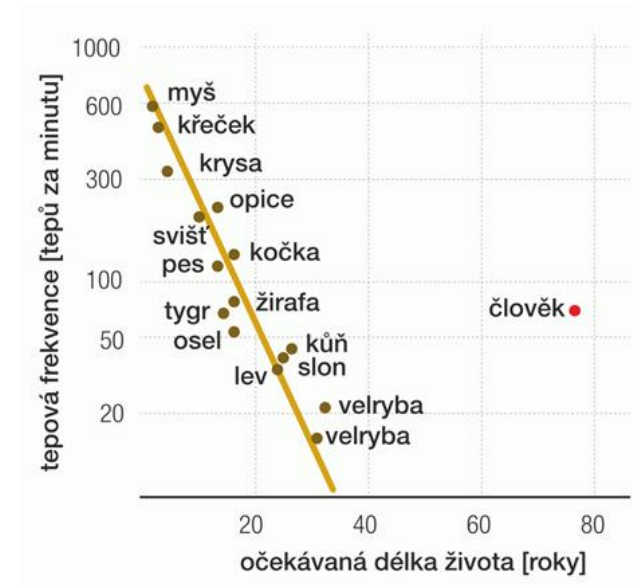
Definice, projevy, teorie a etiologie

Stárnutí - definice

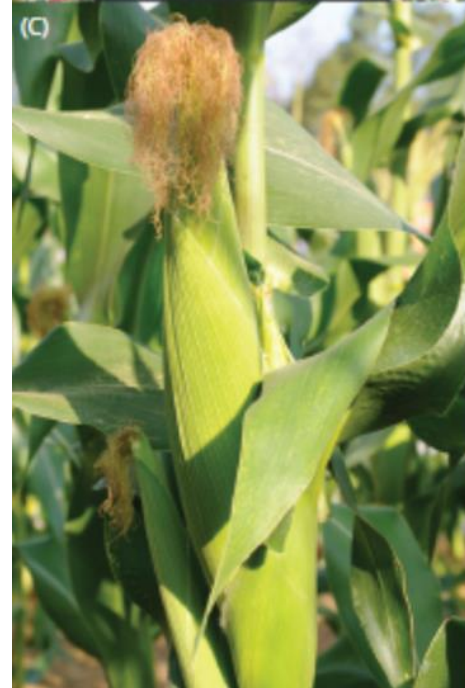
- stárnutí
 - přirozený celoživotní proces
 - změny postihující
 - tělesné funkce
 - fyzickou výkonnost
 - kognitivní funkce
- gerontologie
 - obor zabývající se stárnutím
 - gerontos = starý člověk
 - logos = nauka
 - studium změn a patologických projevů spojených se stárnutím
- geriatrie
 - obor zabývající se diagnózou a léčbou chorob starých osob
- stárnutí ≠ nemoc
 - starší jedinec je schopen vykonávat většinu funkcí
 - může trvat déle
 - větší motivace/úsilí
 - méně „precise“
 - k udržení funkce/schopnosti je nutné její používání
- starší populace
 - > 65 let
 - arbitrární
 - 1935 – Social Security Act – první penzijní systém v USA
 - „young old“: 65 – 74
 - „middle-old“: 75 – 84
 - „old-old“: > 85

Délka života

- nejdéle žijící žena
 - Jeanne Calment – 44 726 dní (122 let a 164 dní)
- nejdéle žijící muž
 - Jiroemon Kimura – 42 424 dní (116 let a 54 dní)
- souvislost mezi tepovou frekvencí a délkou života
 - u savců k dispozici přibližně miliarda srdečních tepů
- očekávaná délka života 80 let
 - platí pro rozvinuté země, jen poslední desítky let
 - příčiny
 - změna životního stylu
 - lepší výživa, hygiena a zdravotní péče



Jeanne Calment
122 let



Bristlecone
pine

Rozvoj gerontologie

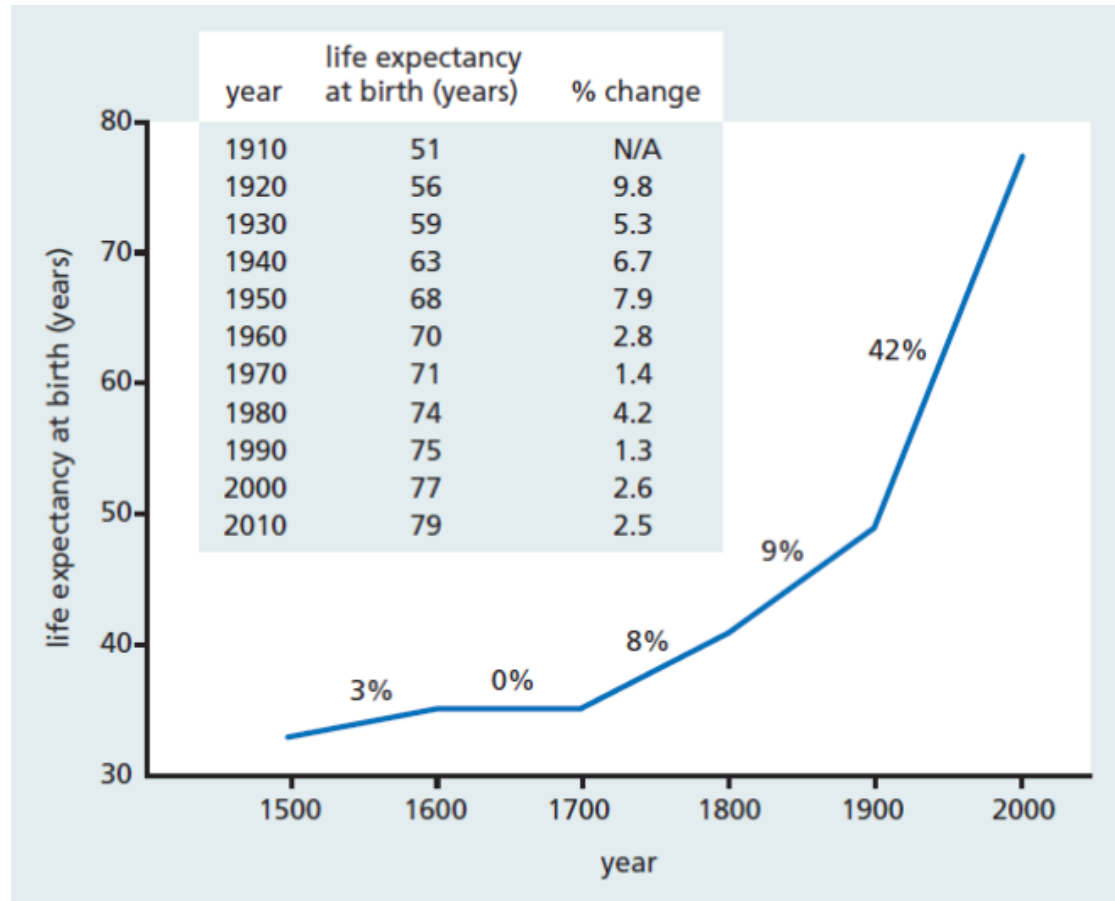


TABLE 1.1
LEADING CAUSES OF DEATH IN THE UNITED STATES FOR THE YEARS
1900 AND 2005

1900	% of deaths	2005	% of deaths
Influenza and pneumonia	12	Heart disease	31
Tuberculosis	11	Cancer	26
Diarrheal disease	8	Stroke	8
Heart disease	8	COPD ¹	6
Stroke	6	Influenza and pneumonia	3
Kidney disease	5	Alzheimer's disease	3
Accidents	4	Diabetes mellitus	3
Cancer	4	Kidney disease	2
Senility ²	3	Accidents	2
Diphtheria	2	Septicemia	1

¹ COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

² All dementias were referred to as senility. Alzheimer's disease had not yet been characterized.

Teorie stárnutí

- stochastické
 - poškození životně důležitých molekul
 - akumulace poškození
 - teorie somatické mutace
 - stárnutí vyvoláno mutacemi DNA nebo deficitem reparačních enzymů
 - teorie radikálová
 - oxidativní metabolismus, radikály
- nestochastické
 - Hayflickův limit
 - limitovaná replikace kultivovaných fibroblastů
 - předtím zpomalení dělení, morfologické změny jako u starých buněk
 - telomeráza
 - při každém dělení se zkracují telomery
 - změny genové exprese
 - inhibice replikace buňky
 - nádorové buňky
 - telomeráza udržuje délku telomer

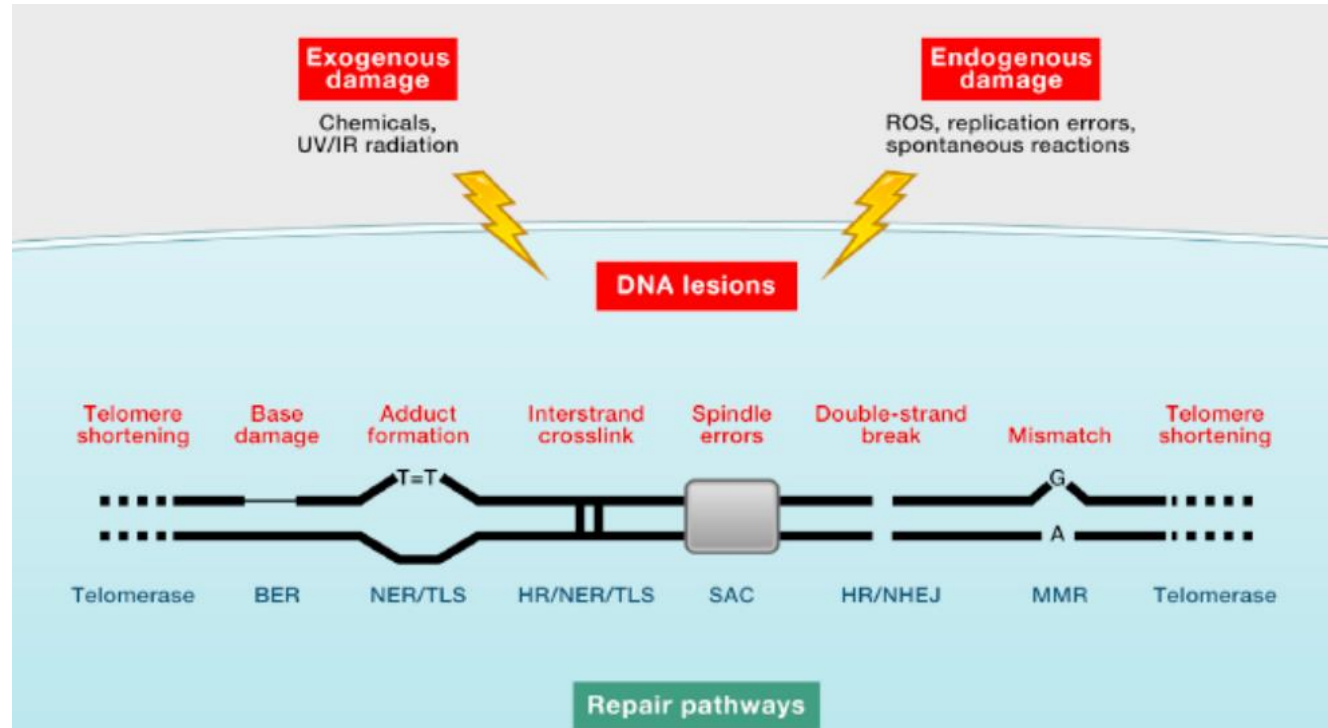
Známky stárnutí



- kriteria

- přítomnost v průběhu stárnutí
- experimentální zesílení zrychluje stárnutí
- zeslabení stárnutí zpomaluje

Genomová nestabilita

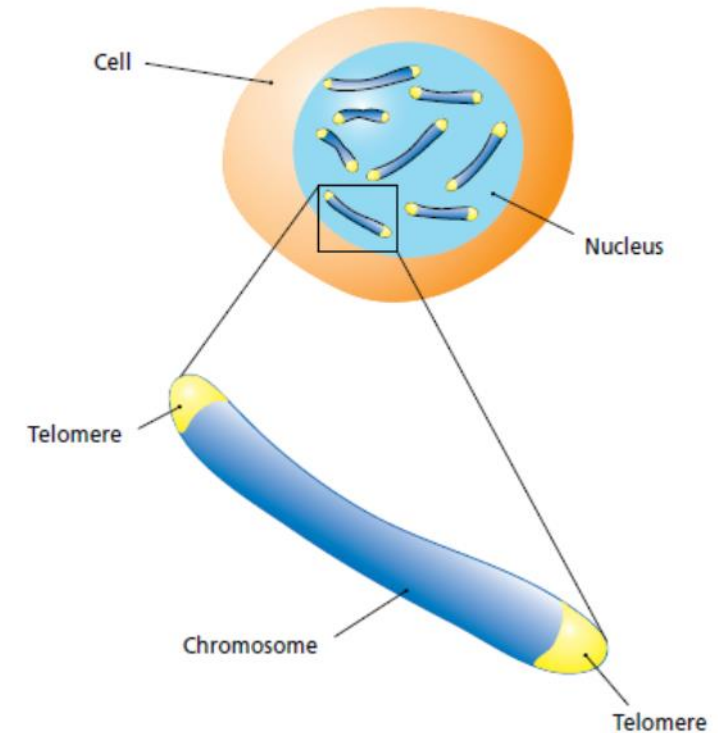


- mtDNA

- více radikálů
- chybí histony
- méně účinná reparace
- indukce buněčného stárnutí/apoptózy

Zkracování telomer

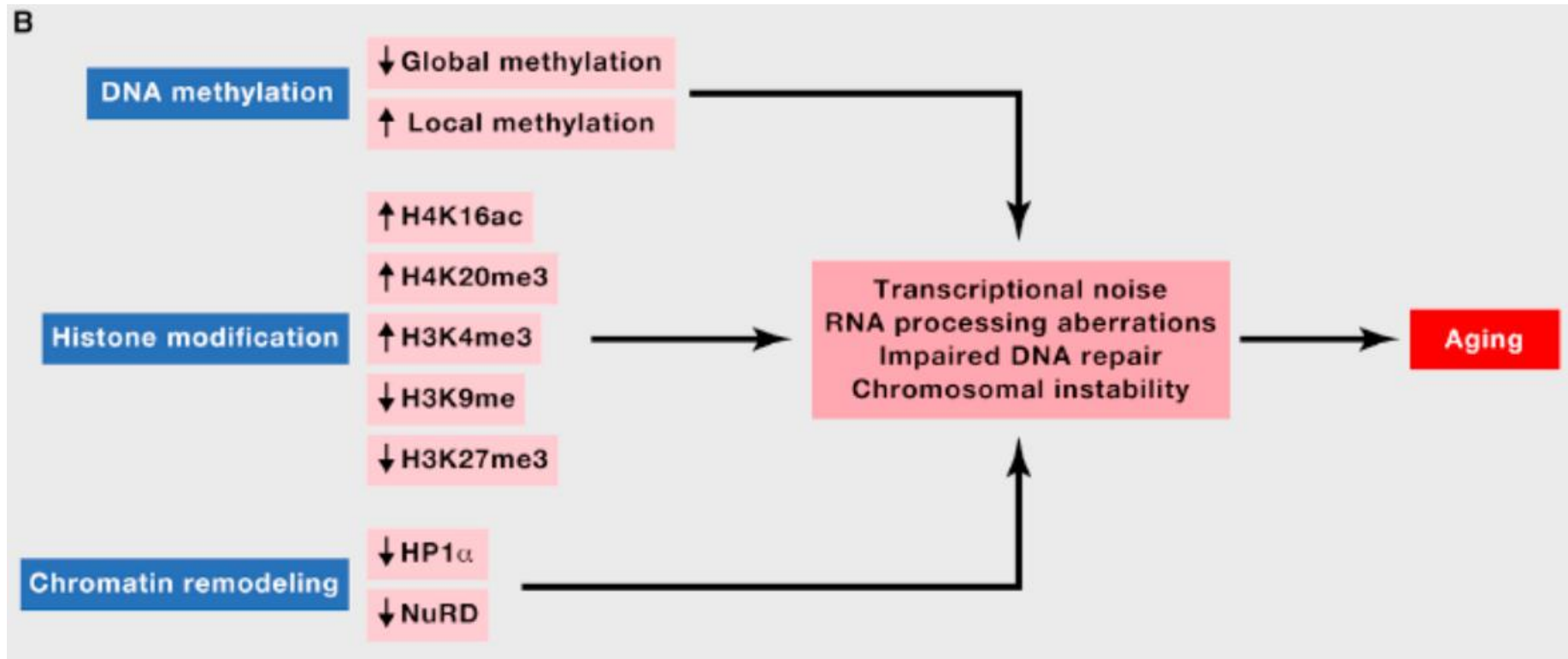
- omezená reparační schopnost
- konce DNA nejsou replikovány pomocí DNA polymerázy
- enzym telomeráza
 - chybí většině somatických buněk
 - omezená proliferační kapacita
- experimenty na zvířatech
 - aktivace telomer zpomaluje stárnutí
- humánní studie
 - vztah mezi délkou telomer a rizikem smrti, zvláště u mladších lidí



Epigenetické změny

- epigenetika
 - dědičné změny ve funkci genu, které nastávají bez ohledu na změny v sekvenci jaderné DNA
 - strukturní i chemické modifikace chromatinu, především DNA a histonů
 - reverzibilní
- enzymy
 - DNA metyltransferázy
 - acetylázy a deacetylázy
 - metylázy a demethylázy

Epigenetické změny

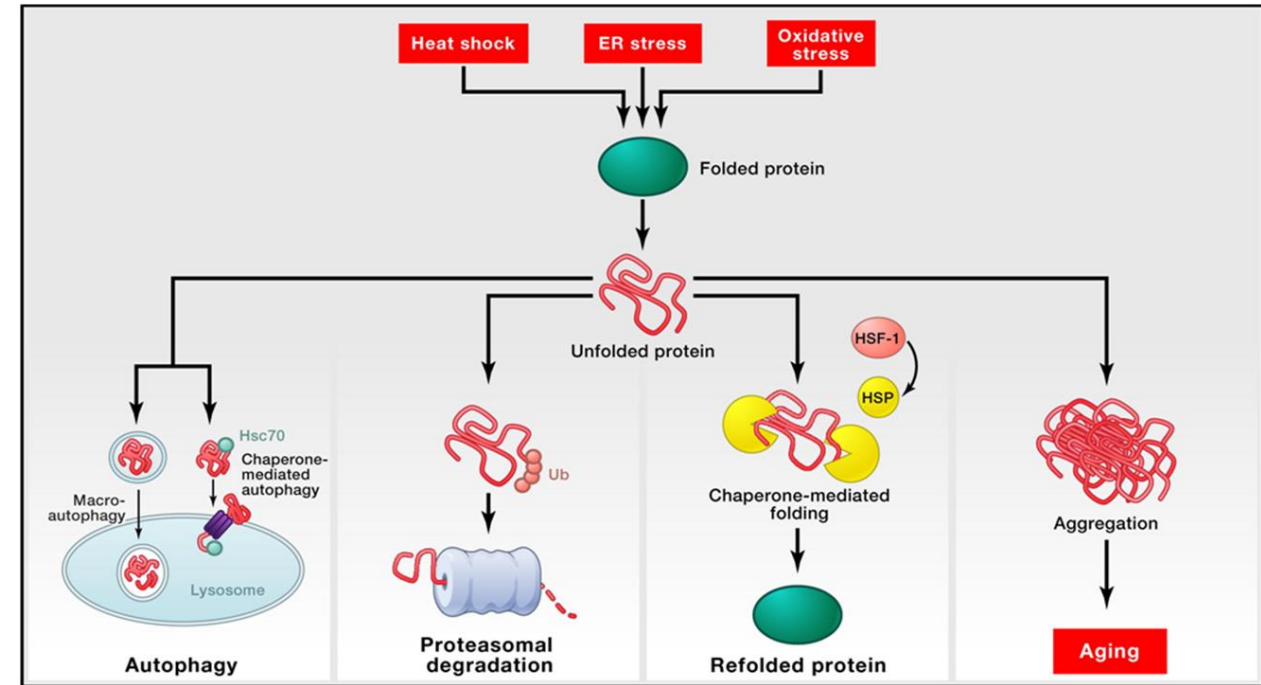


Ztráta proteostázy

- proteostáza
 - proteinová homeostáza
- kontrolní mechanismy udržující stabilitu a funkčnost proteinů
 - heat-shock proteiny (HSP)
- mechanismy degradace proteinů
 - proteazom
 - lyzozom
- stárnutí
 - změny v proteostáze
- změny se uplatňují u některých nemocí spojených se stářím
 - Alzheimerova a Parkinsonova choroba

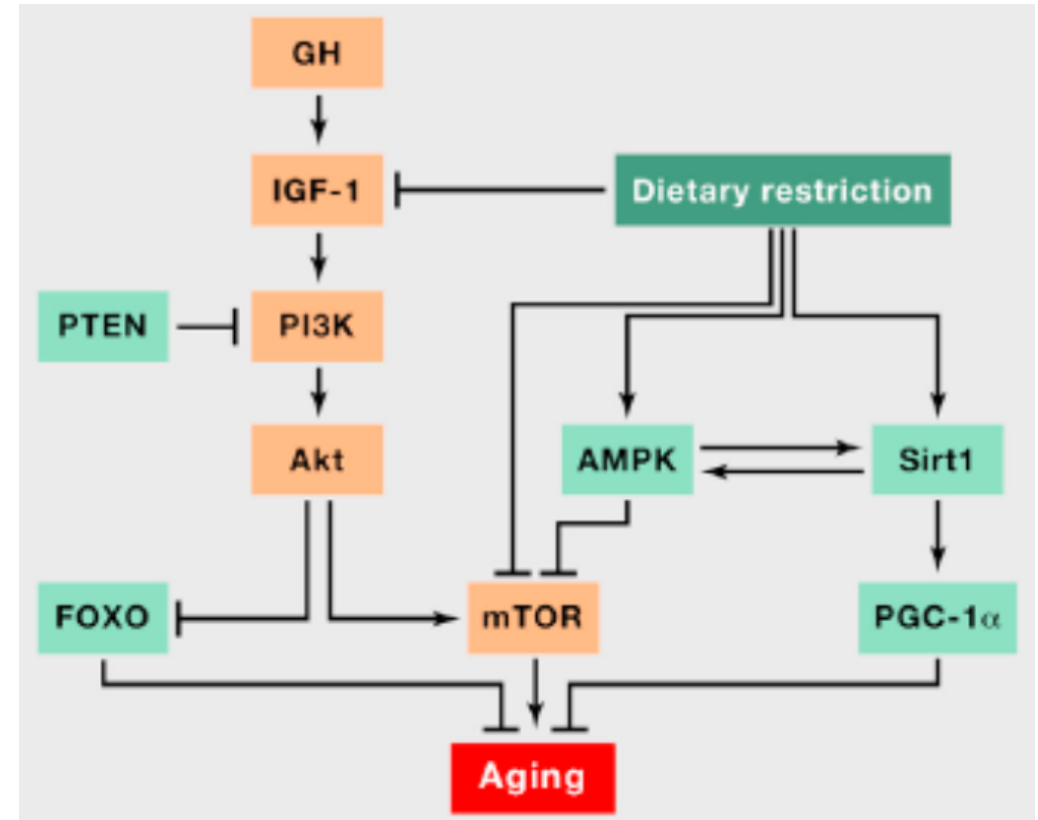
Proteostáza

- proteiny teplotního šoku (HSP)
 - udržení prostorového uspořádání bílkovin
- jejich aktivace je odpověď na stres
- významný homeostatický mechanismus
 - umožňuje přežít poškození vyvolané faktory zevního i vnitřního prostředí
- označení podle molekulové hmotnosti
 - HSP90, HSP70 a HSP60



Dysregulace detekce živin

- somatotropní osa
 - adenohipofýza – růstový hormon
 - IGF1
 - produkován hl. hepatocyty
 - intracelulární signalizace
 - experimentální zeslabení této osy vede k prodloužení života
 - kalorická restrikce
 - aktivita osy paradoxně klesá při stárnutí
 - možná i reakce na poškození
 - záleží na intenzitě potlačení
 - polymorfizmy spojené se sníženou aktivitou
 - dlouhověkost

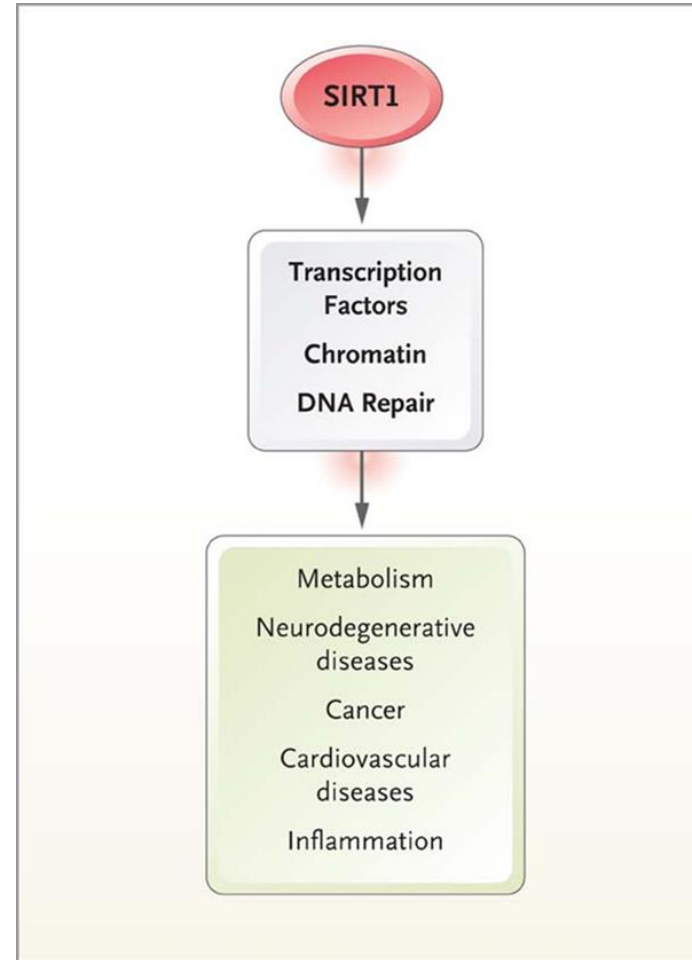


Další systémy detekující dostupnost živin

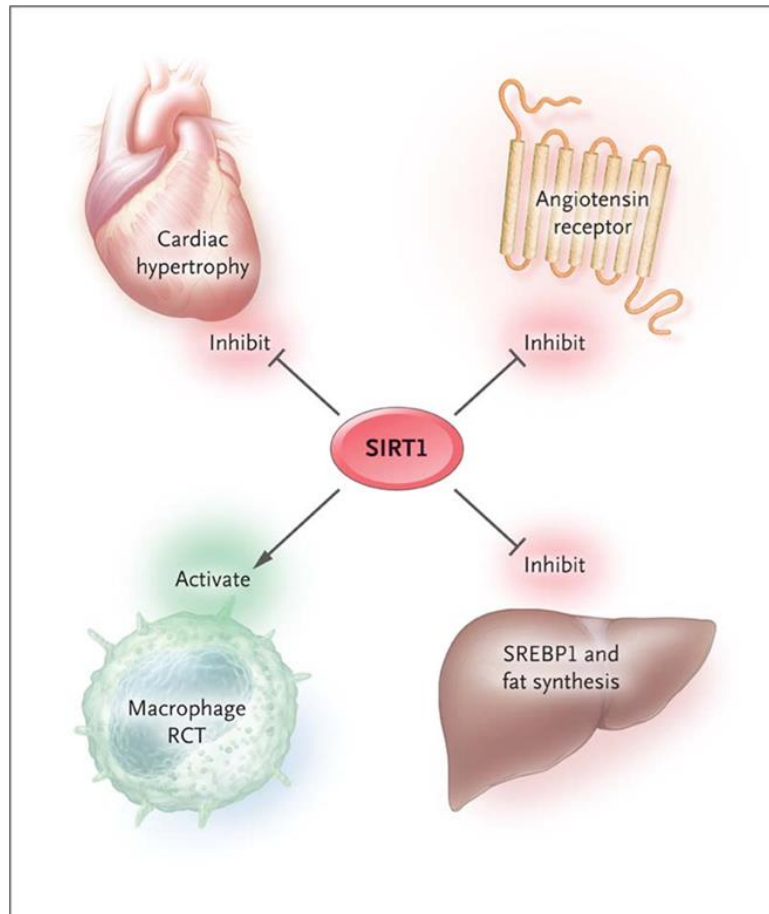
- mTOR
 - Mammalian target of rapamycin
 - detekce aminokyselin
 - regulace anabolických reakcí
- inhibice mTOR
 - zpomalení stárnutí
 - vedlejší účinky
 - zhoršené hojení ran
 - inzulinová rezistence
- AMPK a sirtuiny
 - AMP-activated protein kinase
 - detekce nedostatku energie
 - působí opačně
 - jejich aktivace podporuje „zdravé stárnutí“
 - SIRT1 aktivuje PGC-1a
 - komplexní účinek
 - mitochondriogeneze
 - stimulace antioxidační ochrany
 - oxidace mastných kyselin

Sirtuiny

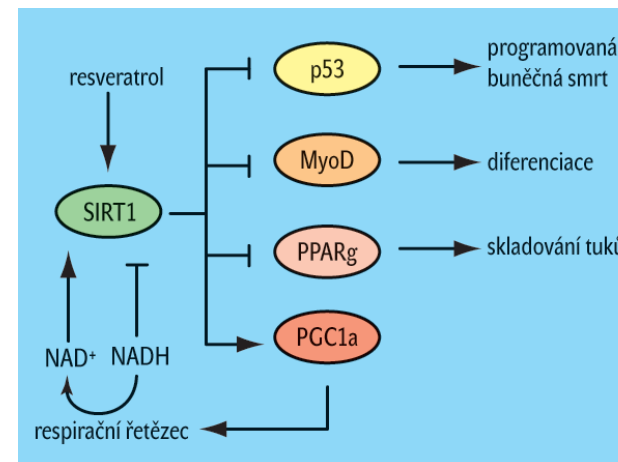
- NAD-dependentní deacetylázy
- u savců SIRT1-6
- cíle
 - energetický metabolismus
 - PGC1, FOXO
 - cirkadiánní rytmus
 - stres
 - p53, HIF
 - reparace DNA
 - záněť
- aktivátory
 - resveratrol
 - malé syntetické aktivátory



Sirtuiny – ochrana před kardiovaskulárním onemocněním

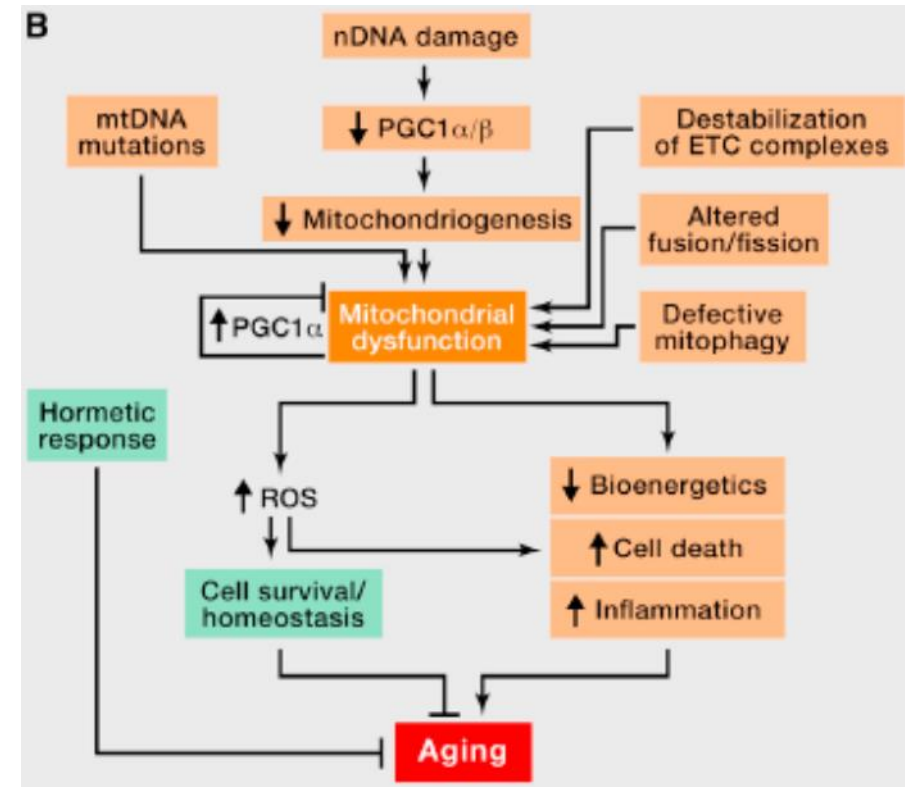


- hypertrofie srdce a hladké svaloviny
- snižuje tvorbu ROS
- aktivuje syntázu NO

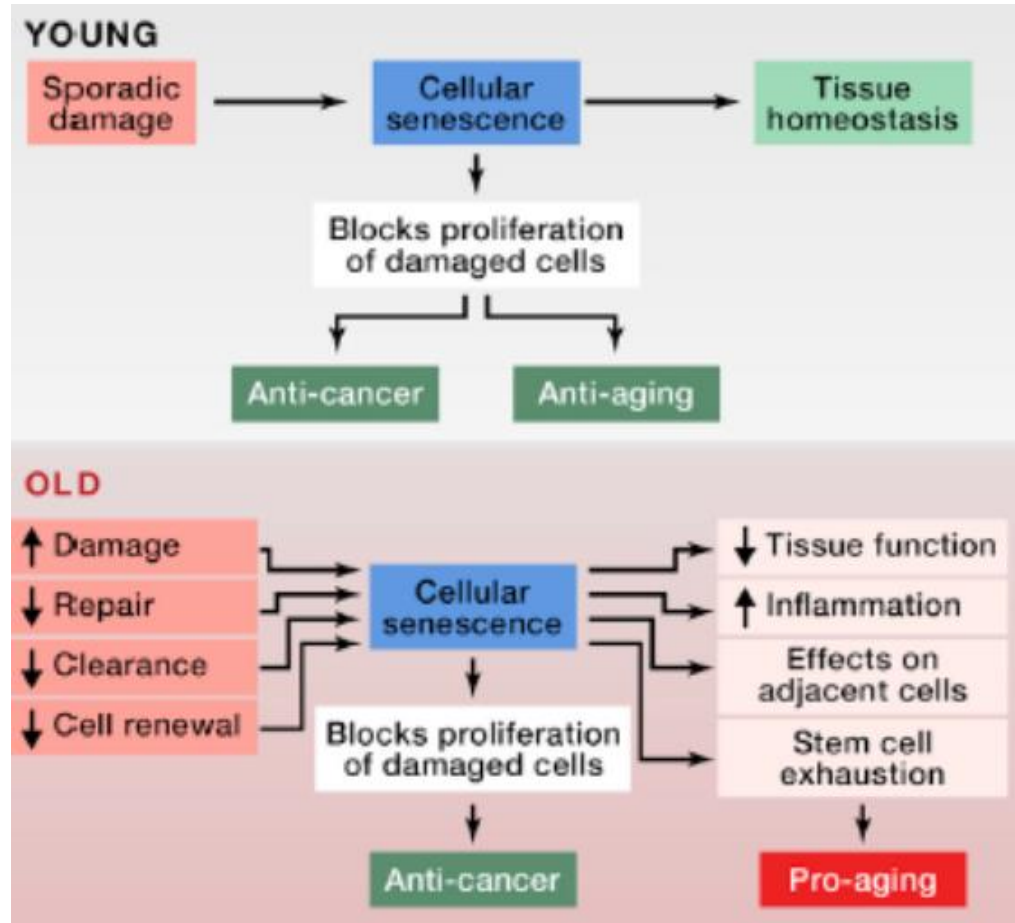


Mitochondriální dysfunkce

- snížená efektivita dýchacího řetězce
 - ↓ tvorba ATP
 - ↑ tvorba ROS



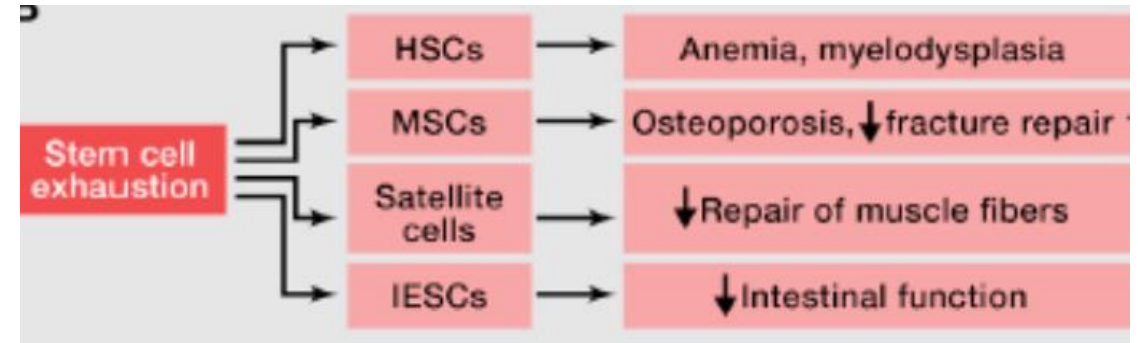
Buněčné stárnutí



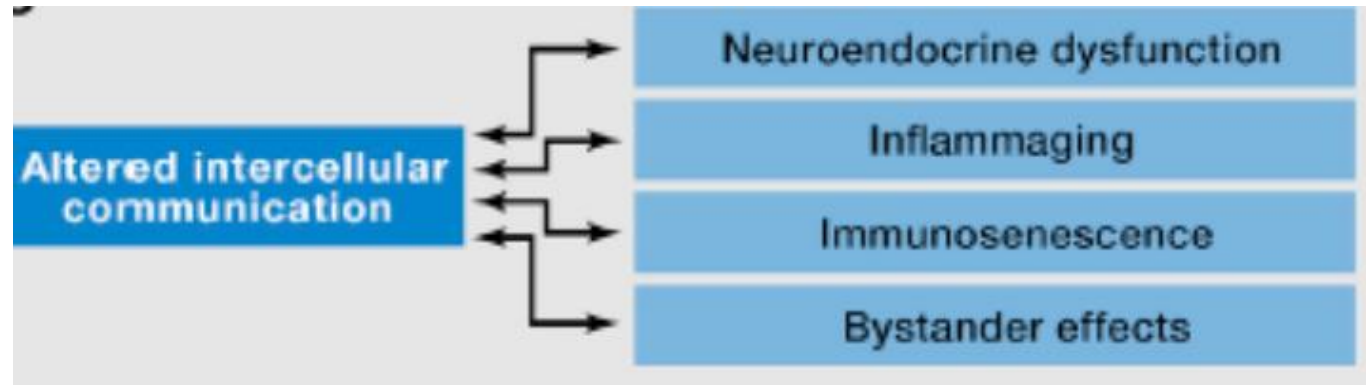
- zástava buněčného cyklu spojená s fenotypovými změnami
- odpověď na poškození
 - je-li vyčerpána regenerativní kapacita tkáně, stává se škodlivou a zrychluje stárnutí
- nejedná se o generalizovaný proces

Vyčerpání kmenových buněk

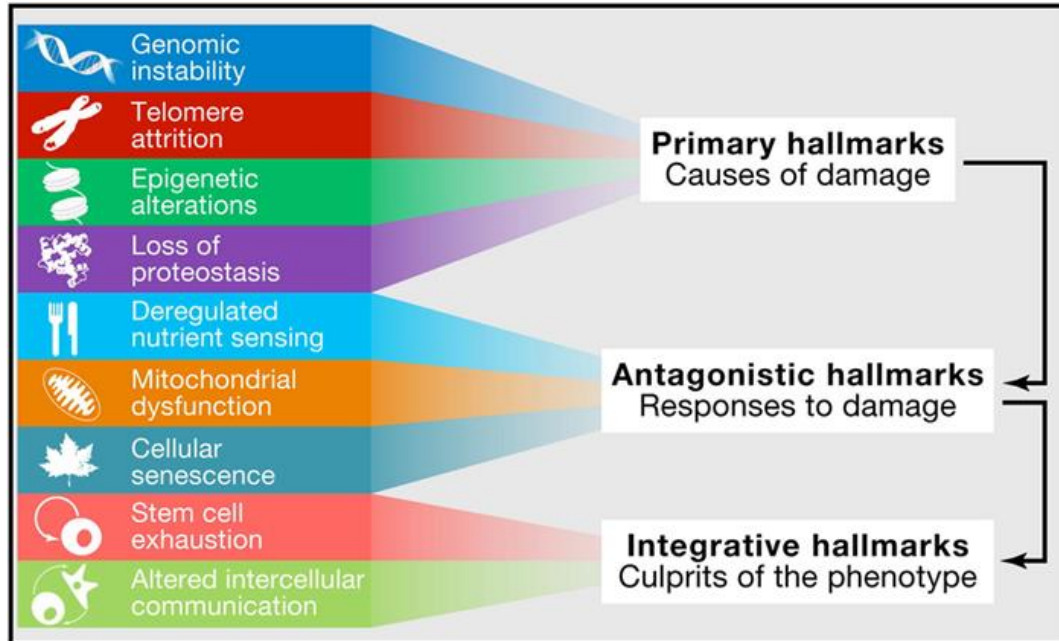
- snížení regeneračního potenciálu tkáně
 - pokles hematopoézy,
 - ↓ produkce imunitních buněk
 - ↑ incidence anemie a myeloidních malignit



Narušení mezibuněčné komunikace

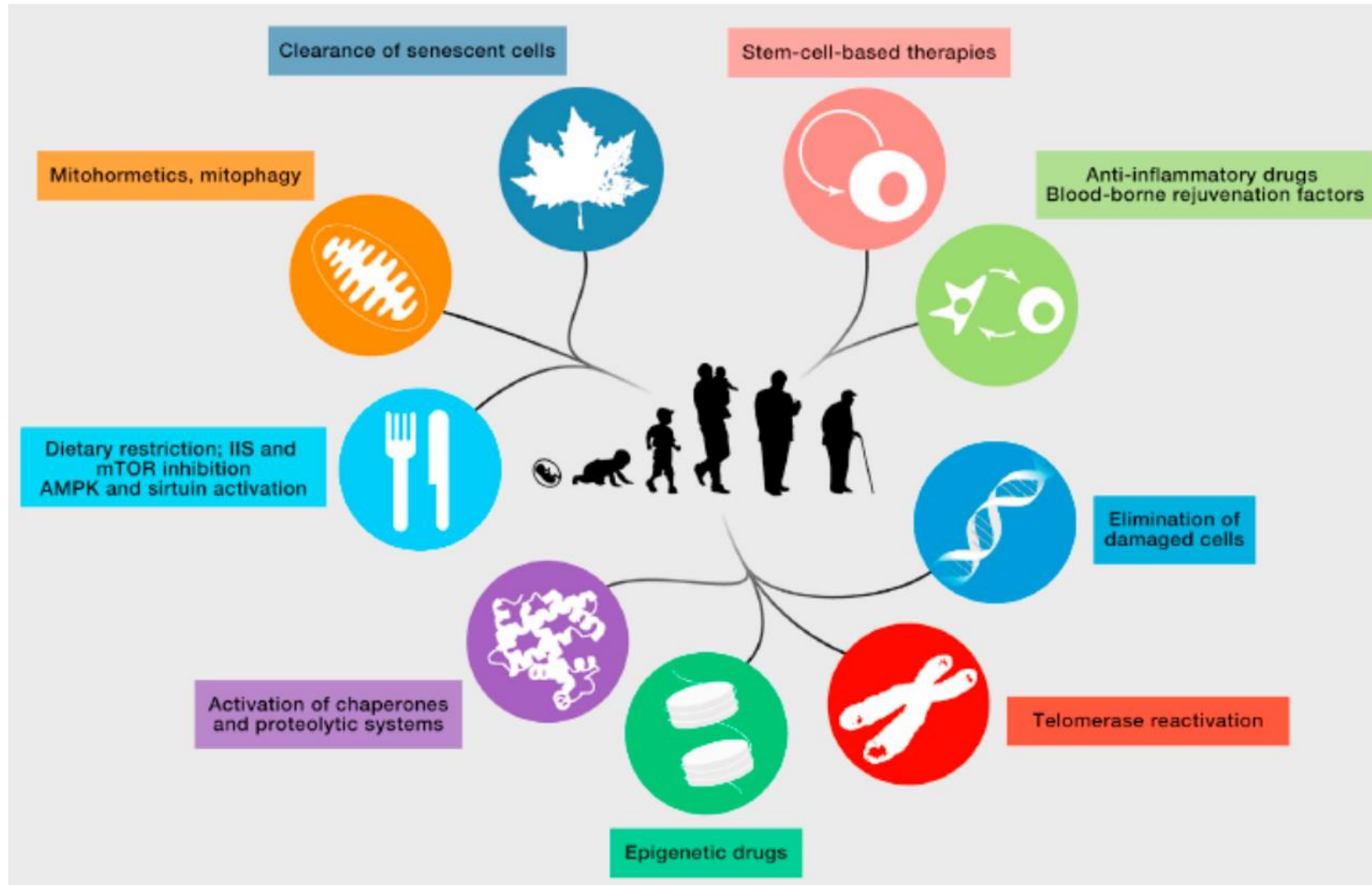


Celkový pohled na znaky stárnutí



- primární
 - škodlivé
- antagonistické
 - závisí na intenzitě
 - obrana před poškozením nebo nedostatkem
- integrativní

Intervence k prodloužení života



Neuromuscular function

- Loss of neurons, atrophy of neuronal dendrites, impaired synaptic connections
- Declined motor strength, slowed reaction time, diminished reflexes
- Decrease in proprioceptor function that controls balance

Cardiovascular function

- Increased stiffness of blood vessels
- Decreased responsiveness to catecholamines
- Decrease in exercise heart rate
- Decrease in diastolic ventricular relaxation

Immune function

- Altered function of helper T cells
- Diminished immune response

Stature and musculoskeletal changes

- Decrease in height
- Loss of bone mass
- Decrease in muscle strength
- Skeletal bone loss



Integumentary function

- Thin, dry skin
- Decreased sebum and sweat
- Thick and brittle nails
- Sparse, gray hair

Special senses

- Decline in visual acuity
- Hearing loss
- Decline in smell

Respiratory function

- Decrease in $\dot{V}O_2$ max
- Progressive loss of elastic recoil in lungs and chest wall
- Decrease in PO_2

Gastrointestinal function

- Dental problems
- Dry mouth
- Mucosal atrophy
- Constipation

Renal function

- Decrease in functional glomeruli
- Decline in renal blood flow
- Decreased glomerular filtration rate
- Decreased urine concentration ability

Genitourinary function

- Decreased bladder capacity, incomplete emptying
- Increased incidence of incontinence
- Decreased serum testosterone levels in men
- Increased vaginal dryness in women
- Decreased sexual response

Fyziologické změny spojené se stárnutím

- změny u starších odráží
 - proces stárnutí
 - expozice environmentálním agens
 - expozici nemocem
- obecně strukturní změny i pokles funkce se zvyšujícím se věkem
 - často začíná v rané dospělosti
 - kvůli vysoké funkční rezervě se projeví po dlouhé době
- snížená rezervní kapacita
 - zvýšená náchylnost ke stresorům
 - některé změny jsou viditelnější
 - držení těla, kůže

Změny integumentu

- výraznější než u jiných orgánových systémů
- kůže
 - vrásky, suchá
 - nerovnoměrná pigmentace
 - ↓ tloušťka dermis
 - změny kolagenu
 - přestavba
 - snížené napětí a elasticita
 - ↑ křehkost cév
 - senilní purpura
 - pomalejší hojení
 - nedostatečná výživa a cirkulace
 - změny imunitního systému
 - ↓ tvorba kožního mazu a pocení
- nehty
 - ↓ vaskularita
 - křehké
- vlasy
 - ↓ melanin – šedivá barva
- často kožní nemoci
 - nádory
 - hyperkeratóza
 - xerózy
 - dermatitida
 - pruritus

Pohybový aparát

- snížení výšky
 - komprese obratlů
- změny složení těla
 - více tuku, méně vody
- redukce svalové hmoty
 - objem i síla
 - ztráta svalových vláken i jejich zmenšení
- redukce kostní hmoty
 - výrazný pokles po menopauze
 - deficit estrogenů
- postižení kloubů
 - u 80 % starších 65 let
 - osteoartritida
 - ztráta chrupavky, novotvorba kosti
 - hlavní rizikový faktor – věk
 - další faktory
 - změny chrupavky
 - obezita
 - ukládání krystalů v kloubech
 - genetika

Kardiovaskulární systém

- krevní tlak
 - ↑ systolického tlaku
 - ↑ tuhost arterií
 - diastolický stejný nebo pokles
 - ↑ pulzní tlak
 - rizikový faktor kardiovaskulární události
- srdeční funkce
 - ↑ tloušťka levé komory
 - zpomalené plnění levé komory
 - ↓ reakce na katecholaminy
 - ↓ maximální frekvence a výdej
 - pokles rezervy
 - ↑ periferní odpor
 - ↓ kontraktilita
 - srdeční funkce v klidu u zdravých většinou adekvátní
 - při cvičení – udržení výdeje
 - ↑ tepový objem
 - SA uzel
 - fibróza, ↓ pacemakerových buněk
 - AV uzel
 - kalcifikace

Dýchání

- VO_2 max
 - pokles s věkem
 - lze zlepšit cvičením
- ztráta elasticity
 - elastin ani kolagen se nemění
 - ↑ průměr dýchacích cest
 - kalcifikace měkkých tkání
 - ↑ tuhost
 - ↑ práce dýchacích svalů
- změny struktury alveolů
 - ↓ povrch
- celková kapacita plic se nemění
 - ↑ reziduální objemy
 - ↑ funkční rezervní kapacita
 - ↓ vitální kapacita plic
- ventilačně-perfuzní nerovnováha
 - pokles PO_2

Neurologické funkce

- strukturní i funkční změny jsou normální
 - neovlivňují základní fungování
- ↓ hmotnost mozku
- ztráta neuronů
- atrofie dendritů
 - narušení synaptického přenosu
 - také změny acetylcholinu, dopaminu a serotoninu
 - zpomalení různých procesů
- ukládání lipofuscinu
- další změny
 - ↓ reakční doba
 - zhoršení reflexů
 - zhoršená rovnováha
 - ↓ krátkodobá paměť
 - ↓ vybavování si

Smysly

- zrak

- ztráta ostrosti
- příčiny
 - ↓ průměr zornice
 - ↑ rozptyl světla
- presbyopsie
 - stařecká dalekozrakost
 - porucha akomodace
 - ztráta elasticity čočky
 - přirozený jev, nápadný po 40. roce věku
 - slzení, bolesti hlavy, pálení očí
- zvýšené riziko pádů a úrazů
- problémy s rozlišením barev

- sluch

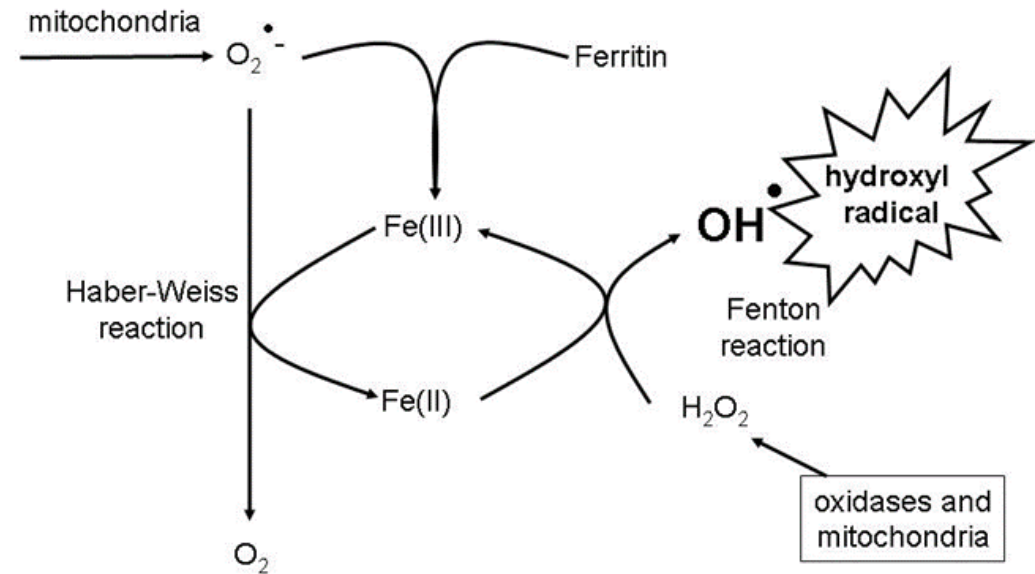
- určitý stupeň zhoršení téměř nevyhnutelný
- presbyakuze
 - stařecká nedoslýchavost
 - multifaktoriální
 - zvukový stres
 - trauma
 - prostředí
 - genetika
 - ztráta tónů o vysoké frekvenci

Imunitní systém

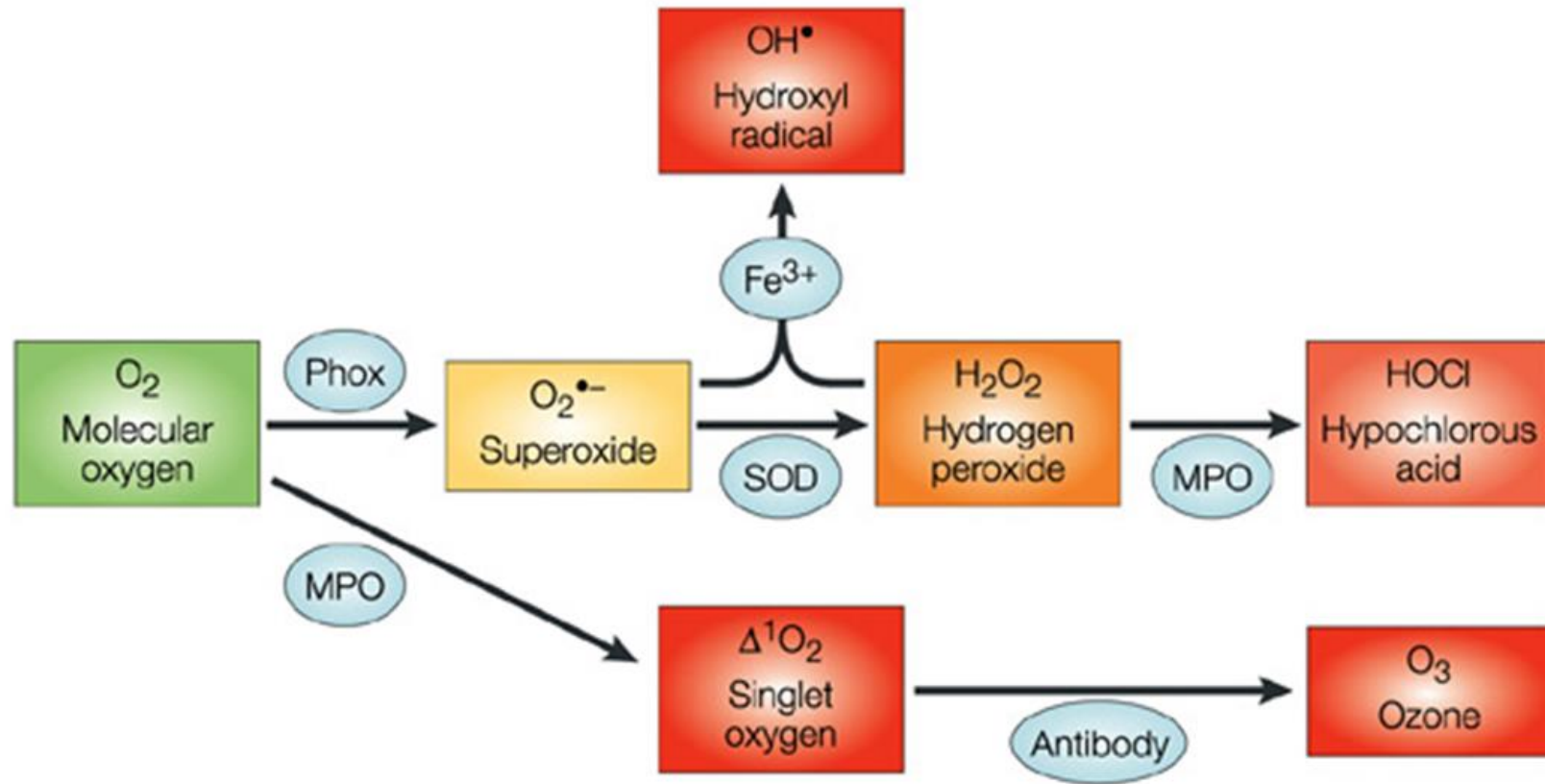
- involuce thymu mezi 45 a 50 lety
 - nemění se počet T buněk
 - změna funkce Th buněk
 - nárůst autoprotilátek
 - ↑ riziko autoimunity
 - častější chronické infekce

Volné radikály

- reaktivní formy kyslíku
 - superoxid
 - peroxid vodíku
 - Fentonova reakce
 - hydroxylový radikál
 - kyselina chlorná
- reaktivní formy dusíku
 - oxid dusnatý
 - peroxynitrit



Radikály a antioxidační obrana



Nature Reviews | Immunology

Stárnutí – možnosti intervence

- kalorická restrikce

- 1935

- potkani, kterým je omezeno množství přijímané potravy, žijí prokazatelně déle
 - také vykazují lepší zdravotní profil

- indukce některých sirtuinů

- cvičení

- ovlivnění tepové frekvence

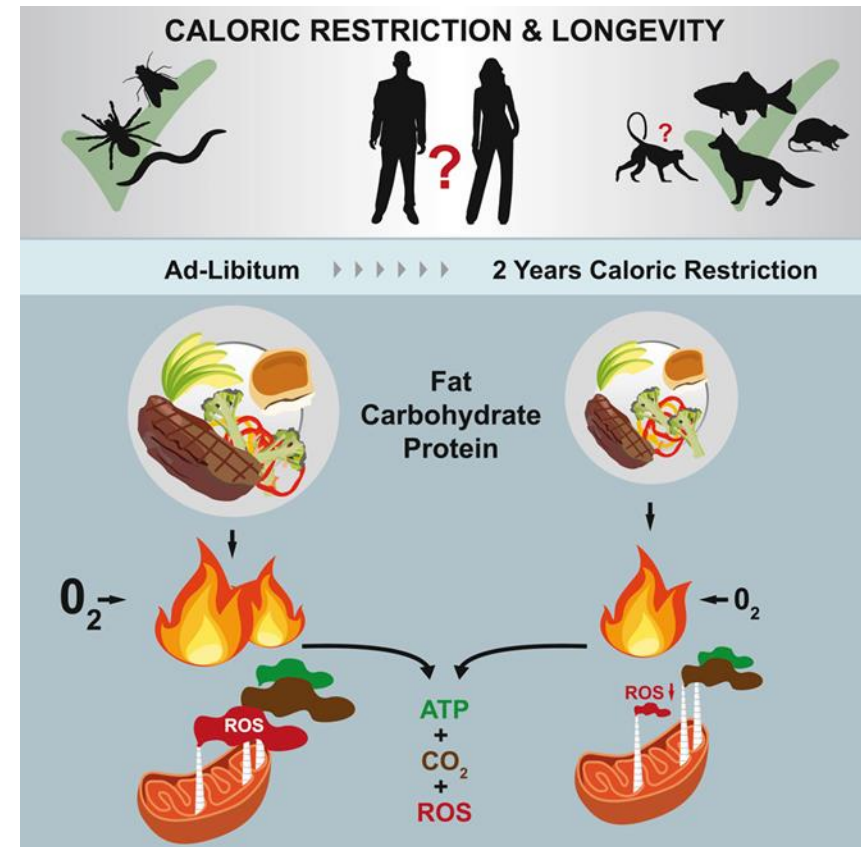
- zvýšení okamžité, snížení klidové
 - snížení počtu tepů za 24 hod



Kalorická restrikce a dlouhověkost

- kalorický příjem snížený o 15 %, trvání 2 roky
- výsledky
 - snížení systémového oxidačního stresu

Clinical and Translational Report
Cell Metabolism
Metabolic Slowing and Reduced Oxidative Damage with Sustained Caloric Restriction Support the Rate of Living and Oxidative Damage Theories of Aging



Redman LM et al. *Cell Metab.* 2018 Apr 3;27(4):805-815.

Demence

- definice
 - získaná progresivní porucha paměti a dalších kognitivních funkcí
 - rozvrat intelektuální kapacity jedince
- způsobuje významné omezení sociálních, pracovních a běžných denních aktivit
- mohou se objevit poruchy chování a nálady
 - podrážděnost, agresivita
 - apatie, úzkost, deprese
 - poruchy spánku, příjmu potravy
- časné symptomy
 - mohou probíhat téměř nepozorovaně
 - neschopnost řešit problém, pochopit situaci
 - „zpomalení“ myšlení
 - s progresí se objevují defekty základních mentálních funkcí
 - selhání paměti
 - poruchy chování
 - sociální potíže
- rizikové faktory
 - vyšší věk, ženské pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza, hypertenze, opakovaná traumata mozku, genetické faktory

Demence

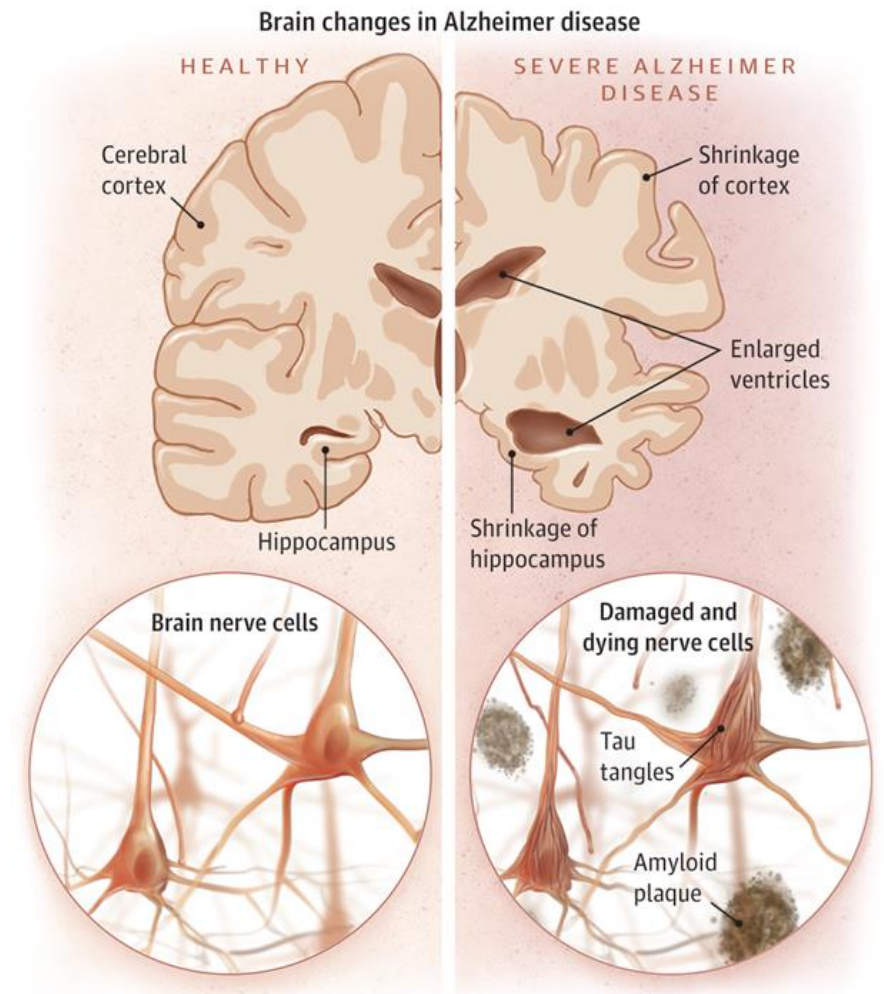
- riziko rozvoje demence podle věku
 - u starších 65 let je 5%
 - v 75 letech stoupá na 10 %
 - v 80 letech je 20 %
 - nad 90 let věku až 50 % nemocných s jasnými příznaky demence

Alzheimerova choroba

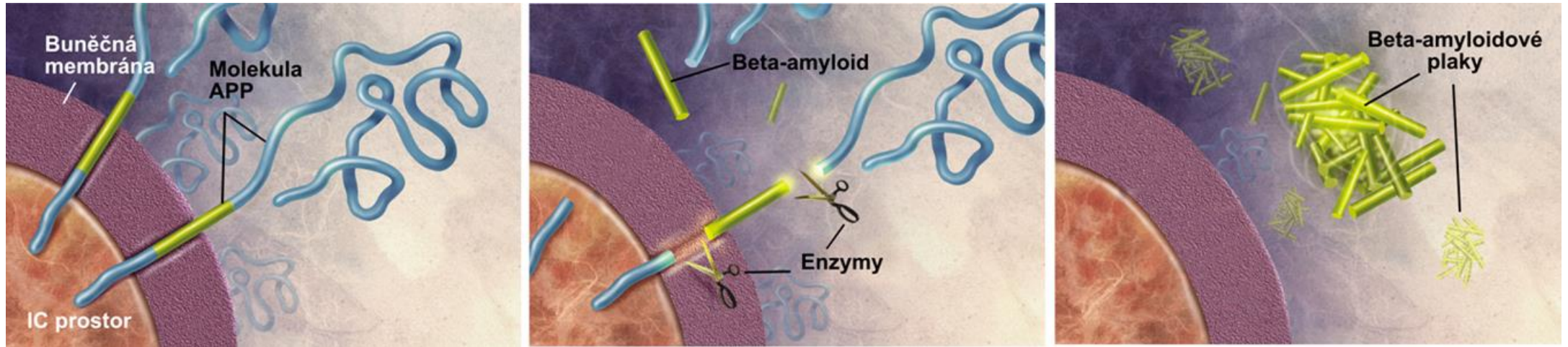
- progresivní neurodegenerativní onemocnění projevující se demencí
 - nejčastější příčina demence
 - získaná globální porucha intelektu, paměti a osobnosti
- objevuje se většinou po 60. roce
 - 20 % familiární
 - 80 % sporadická
- incidence roste s věkem
 - > 65 let: 1 – 6 %
 - > 80 let: 10 – 20 %
- atrofie některých částí mozku
 - odumírání nervových buněk
- definitivní průkaz možný pouze biopticky
- příznaky
 - poruchy paměti, abstraktního myšlení, rozhodování
 - zhoršená orientace
 - problémy při řeči a psaní
- počáteční období
 - časté opakování se
 - ztráta a zapomínání věcí
 - problém s pojmenováním běžných předmětů
 - bloudění i na známých místech
- další příznaky
 - změny osobnosti
 - pasivita, apatie
 - snížená soběstačnost
 - změny sociálního chování
 - bludy

Alzheimerova choroba

- akumulace špatně sbalených proteinů v mozku
 - β -amyloid
 - patologické štěpení amyloidového proteinového prekurzoru (v membránách) β a γ sekretázami
 - tau protein
 - stabilizace cytoskeletu
 - patologické štěpení
 - neurofibrilární tangles
- další změny
 - oxidační stres, zánět
 - úbytek neuronů a bílé hmoty
- omezené terapeutické možnosti
 - inhibitory cholinesterázy
 - zvýšení hladiny acetylcholinu



Tvorba amyloidních plaků



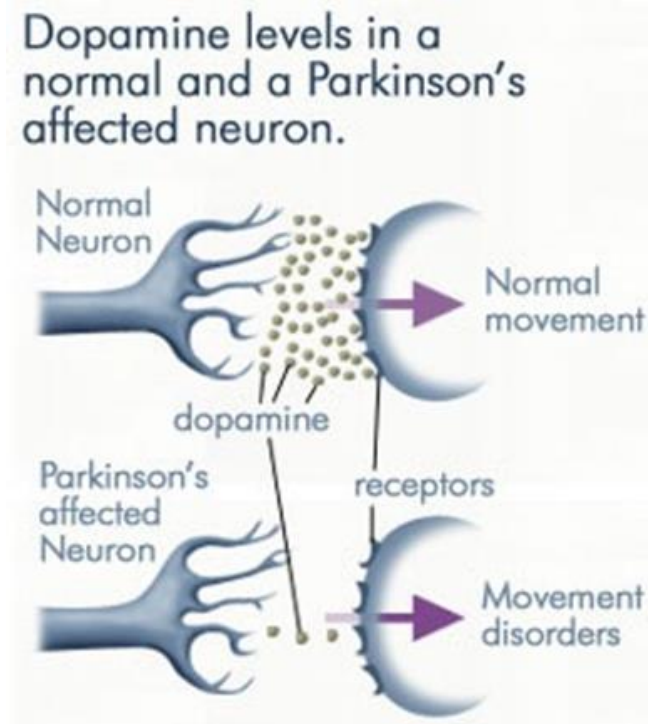
α -sekretáza

- normálně štěpí APP

Parkinsonova choroba

- progresivní neurodegenerativní onemocnění CNS
- patologické ukládání α -synukleinu v neuronech a gliových buňkách mozku
- u 1 % osob starších 60 let
- patologie
 - bazální ganglia
 - nedostatek dopaminu
- příznaky
 - bradykineze
 - porucha zahájení i provedení pohybu
 - svalová rigidita
 - klidový třes

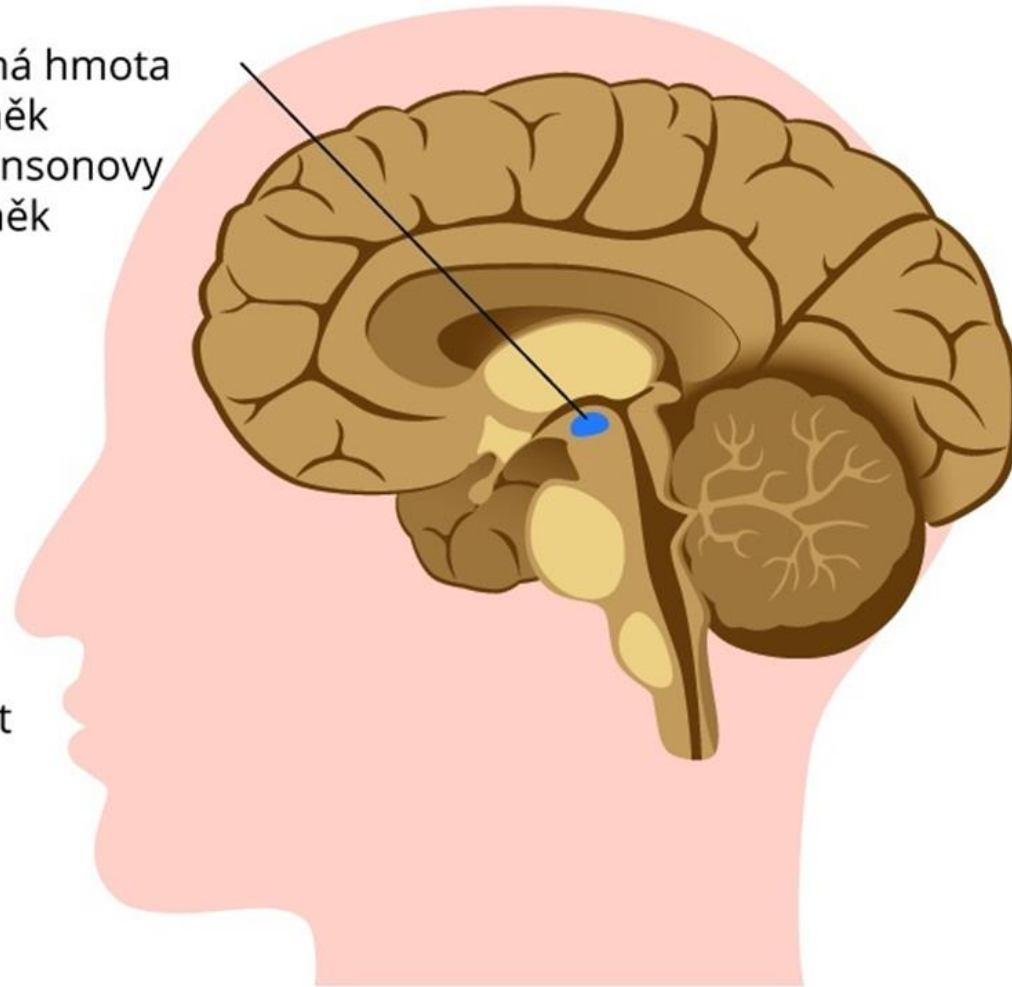
- další příznaky
 - neobratnost při pohybu
 - často jedna polovina těla
 - únava, křeče
 - chůze v předklonu



Parkinsonova choroba

Substantia nigra
(součást bazálních ganglií) – černá hmota
Přítomnost nervových buněk
produkujících dopamin – u Parkinsonovy
nemoci úbytek těchto buněk

Nedostatek dopaminu
parkinsonický třes - rigidita – tuhost
deprese
pomalé nekoordinované
pohyby aj.



Věková struktura české populace

- <https://www.czso.cz/staticke/animgraf/cz/>