

Stárnutí

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
- 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



Rozvoj gerontologie

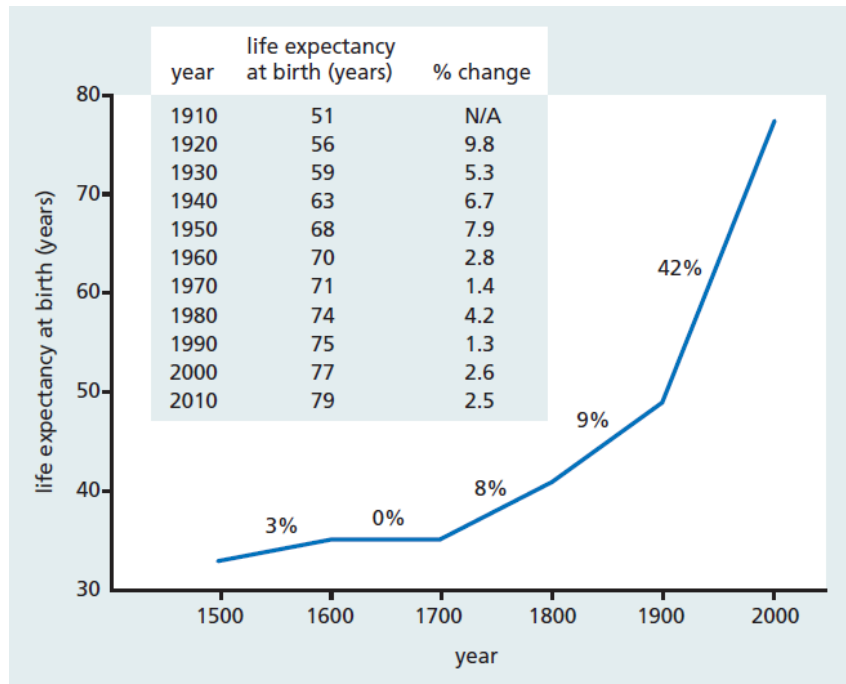


TABLE 1.1
LEADING CAUSES OF DEATH IN THE UNITED STATES FOR THE YEARS
1900 AND 2005

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

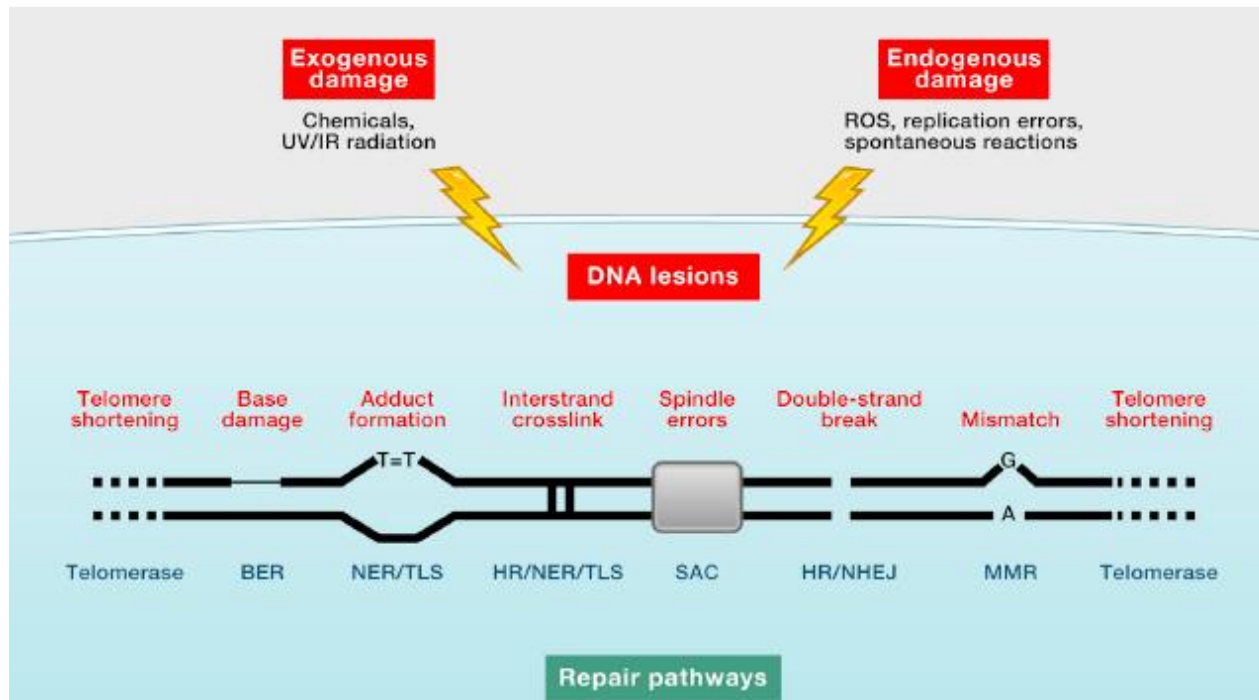
- stochastické
 - poškození životně důležitých molekul
 - akumulace poškození
 - teorie somatické mutace
 - stárnutí vyvoláno mutacemi DNA nebo deficitem reparačních enzymů
 - teorie radikálová
 - oxidativní metabolismus, radikály
- nestochastické
 - Hayflickův limit
 - limitovaná replikace kultivovaných 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

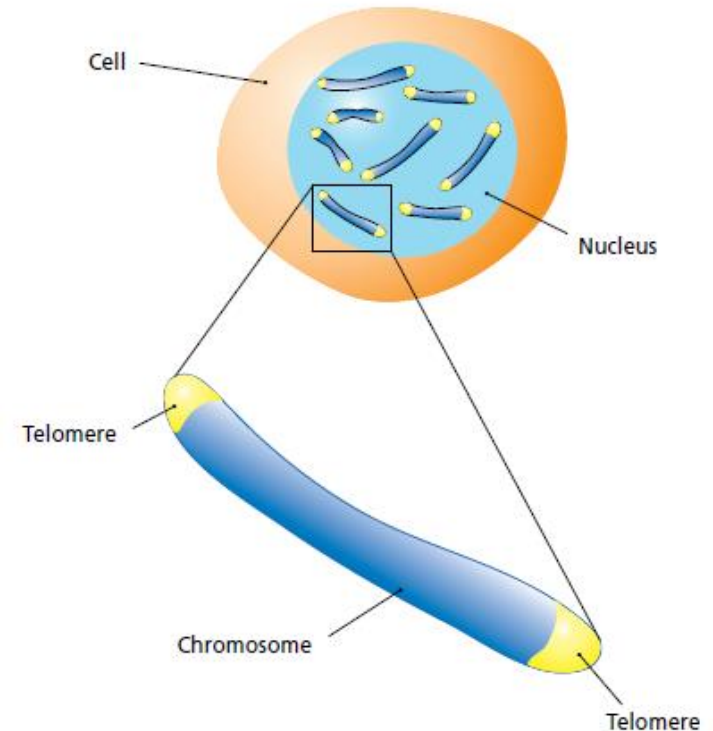
Genomová nestabilita



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

Zkracování telomer

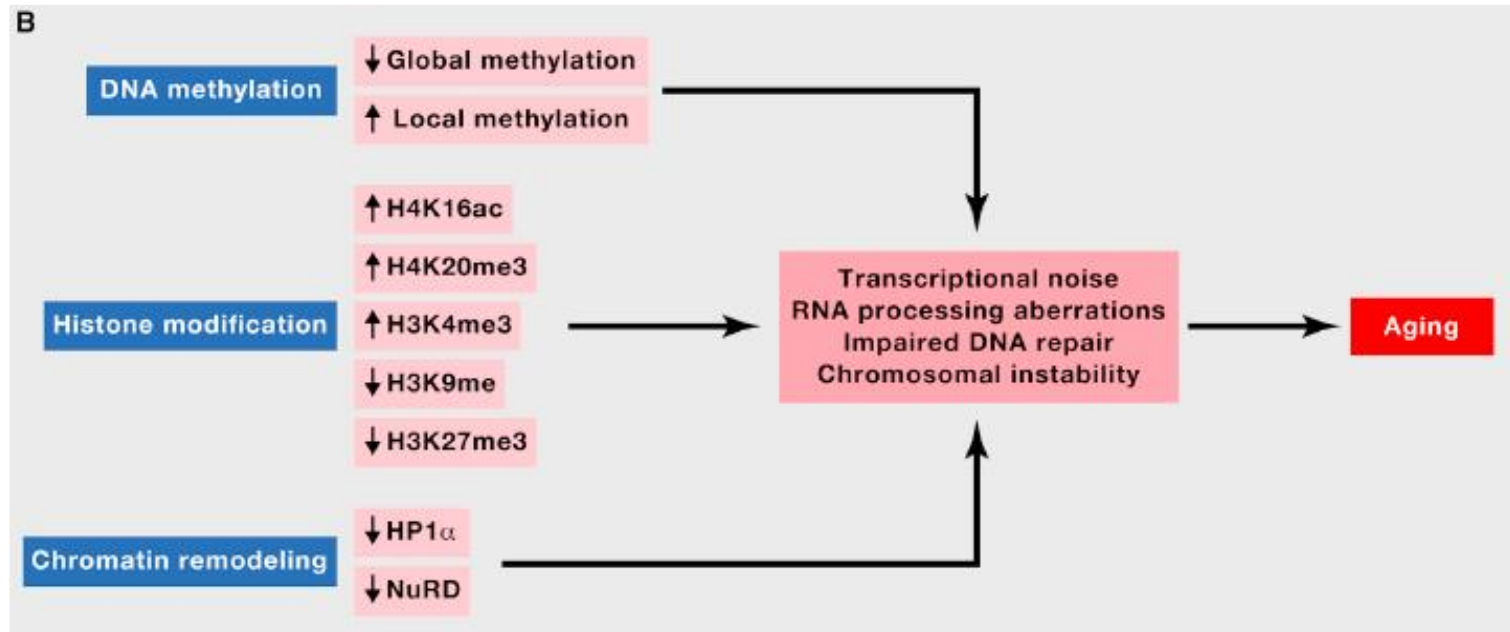
- omezená reparační schopnost
- konce DNA nejsou replikovány pomocí DNA polymerázy
- enzym telomeráza
 - chybí většině somatických buněk
 - omezená proliferační kapacita
- experimenty na zvířatech
 - aktivace telomer zpomaluje stárnutí
- humánní studie
 - vztah mezi délkou telomer a rizikem smrti, zvláště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



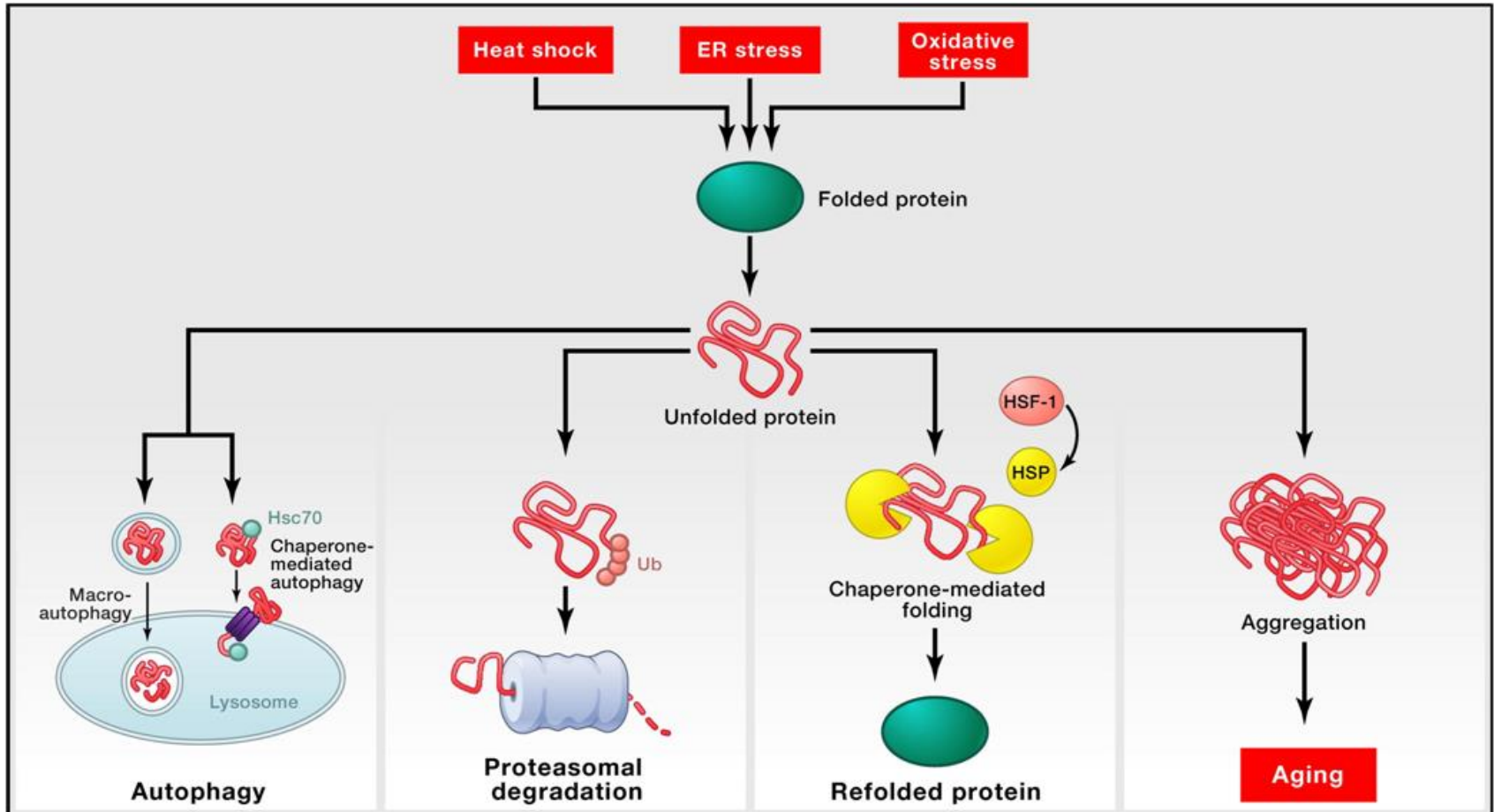
Ztráta proteostázy

- 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

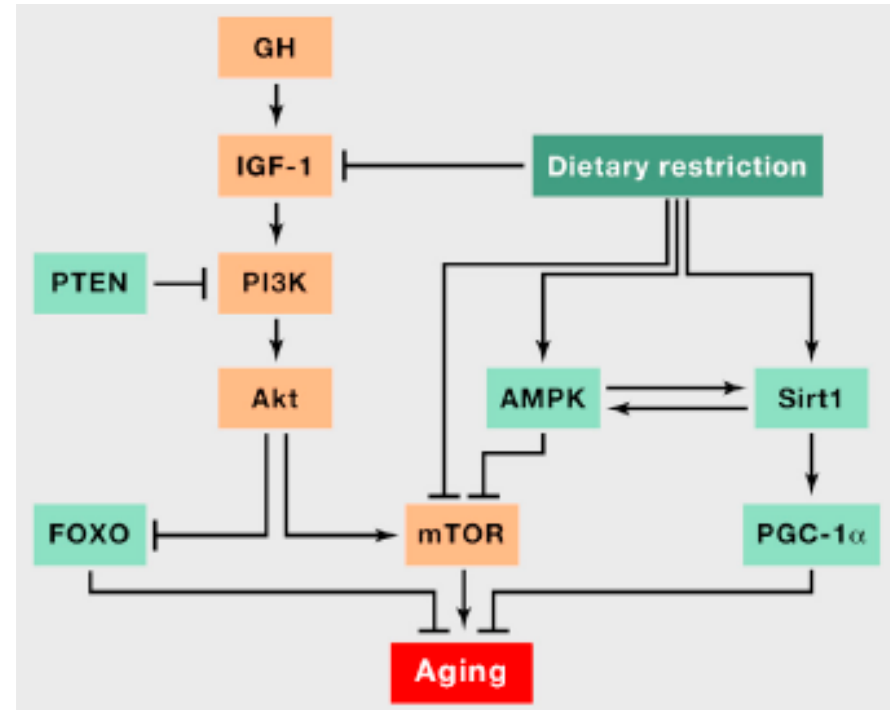
- proteiny teplotního šoku (HSP)
 - udržení prostorového uspořádání bílkovin
- jejich aktivace je odpověď na stres
- významný homeostatický mechanismus
 - umožňuje přežít poškození vyvolané faktory zevního i vnitřního prostředí
- označení podle molekulové hmotnosti
 - HSP90, HSP70 a HSP60

Ztráta proteostázy



Dysregulace detekce nutrientů

- 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

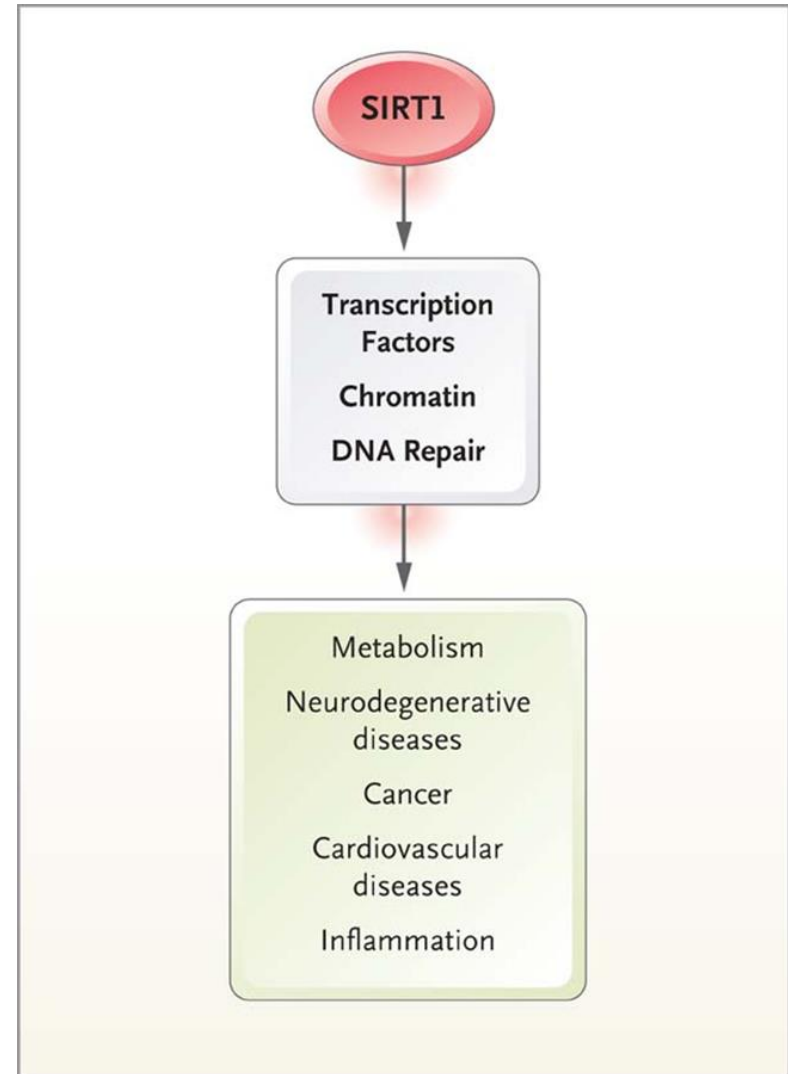


Další systémy detekující dostupnost živin

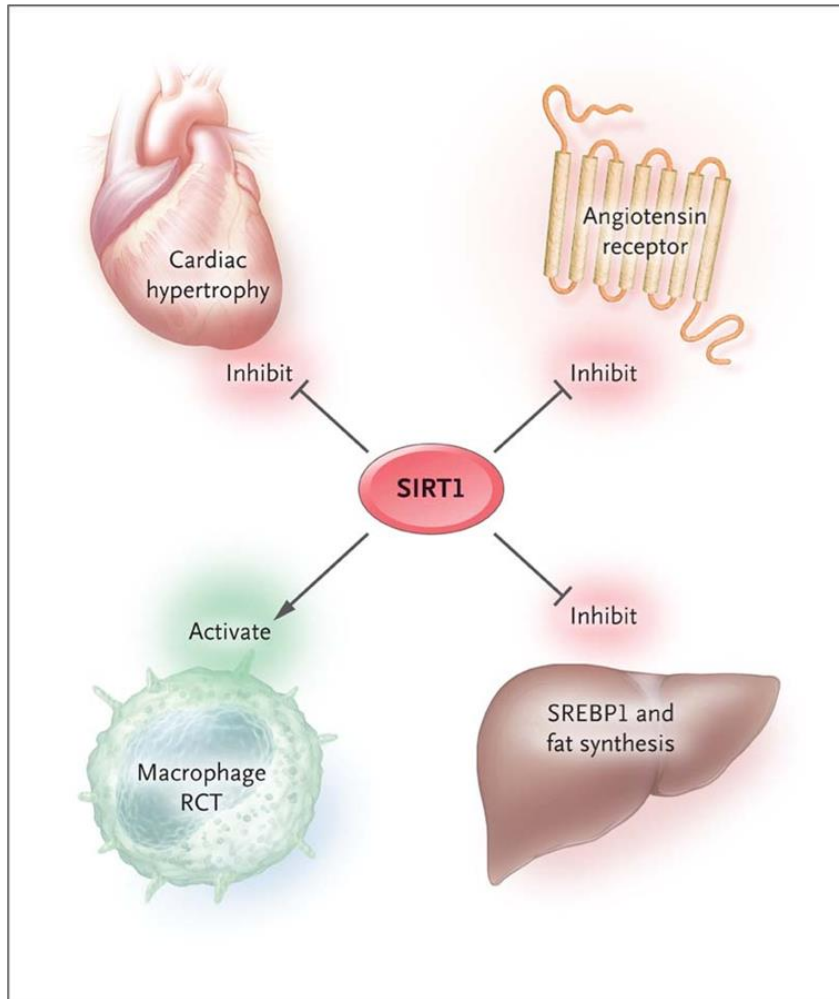
- mTOR
 - Mammalian target of rapamycin
 - detekce aminokyselin
 - regulace anabolických reakcí
- inhibice mTOR
 - zpomalení stárnutí
 - vedlejší účinky
 - zhoršené hojení ran
 - inzulinová rezistence
- AMPK a sirtuiny
 - AMP-activated protein kinase
 - detekce nedostatku energie
 - působí opačně
 - 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
 - Zánět
- aktivátory
 - resveratrol
 - malé syntetické aktivátory



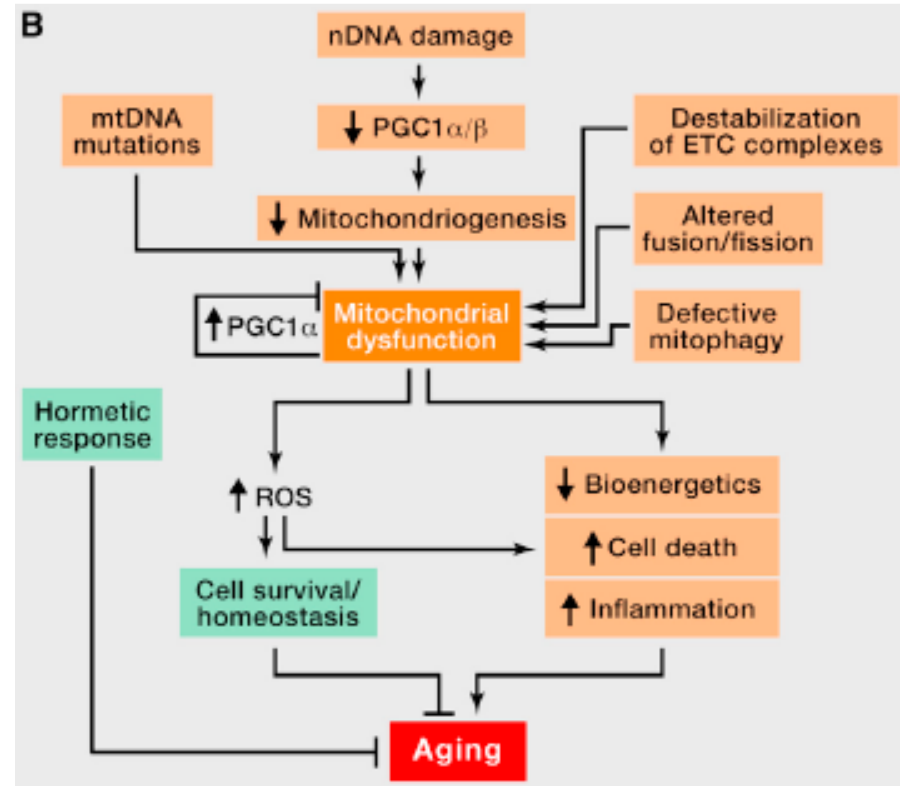
SIRT1 – ochrana před kardiovaskulárním onemocněním



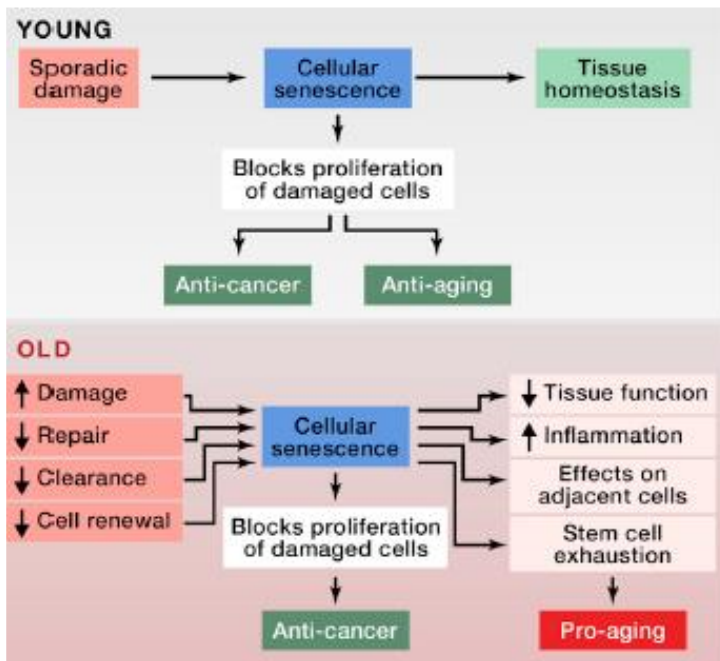
- hypertrofie srdce a hladké svaloviny
- snižuje tvorbu ROS
- aktivuje syntázu NO

Mitochondriální dysfunkce

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



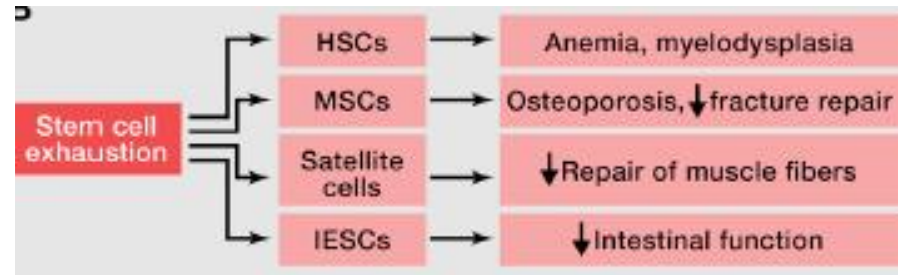
Buněčné stárnutí



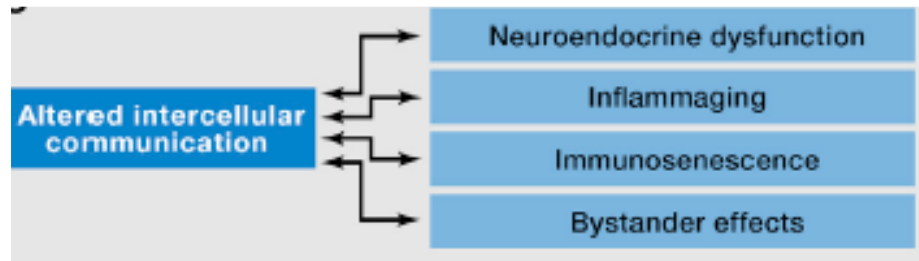
- zástava buněčného cyklu spojená s fenotypovými změnami
- odpověď na poškození
 - je-li vyčerpána regenerativní kapacita tkáně, stává se škodlivou a zrychluje stárnutí
- nejedná se o generalizovaný proces

Vyčerpání kmenových buněk

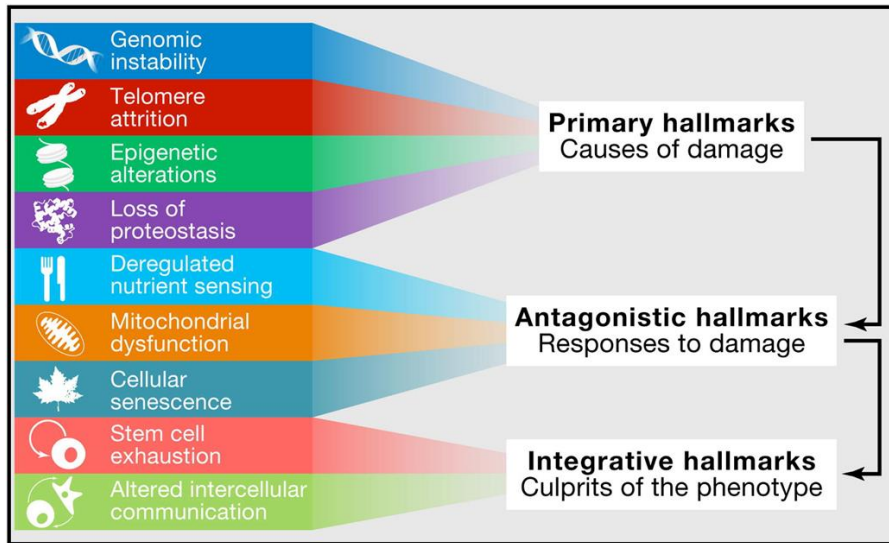
- snížení regeneračního potenciálu tkáně
 - pokles hematopoézy,
 - ↓ produkce imunitních buněk
 - ↑ incidence anemie a myeloidních malignit



Narušení mezibuněčné komunikace

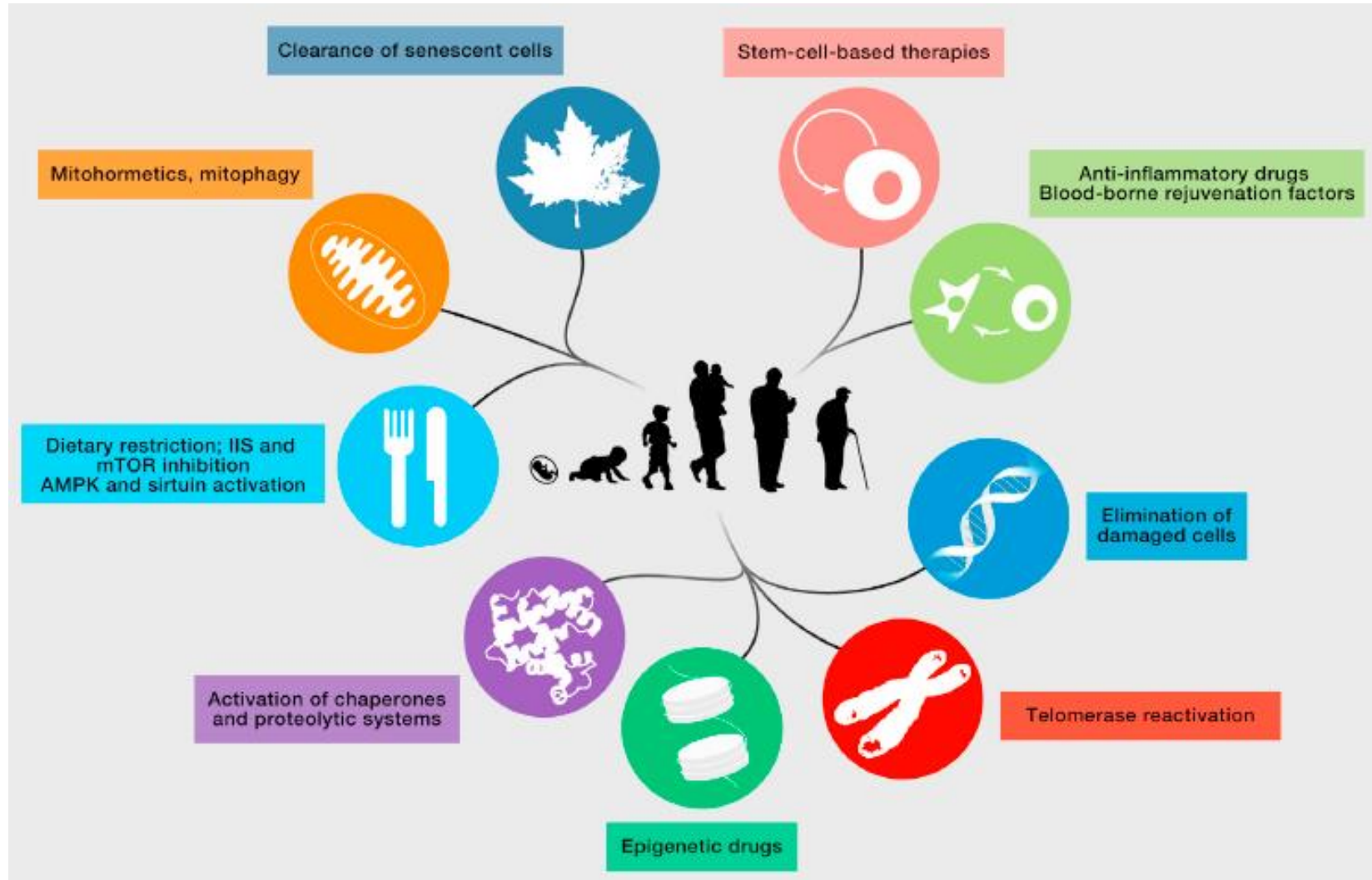


Celkový pohled na znaky stárnutí



- 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 VO_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 při stárnutí

- 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
- presbyopie
 - 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