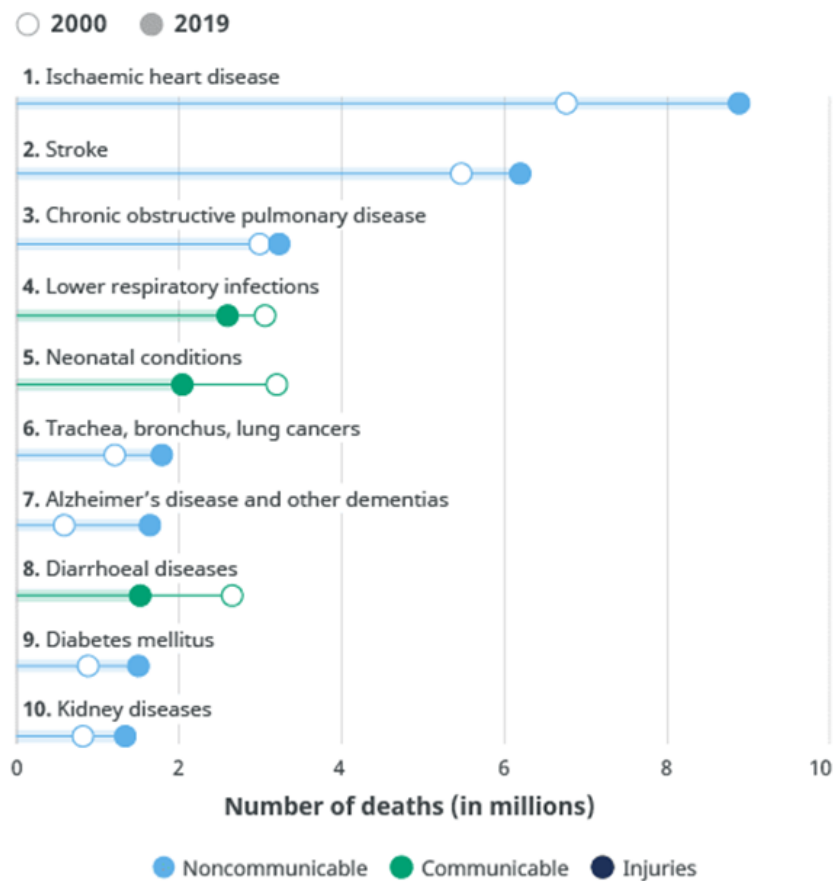


# Stárnutí

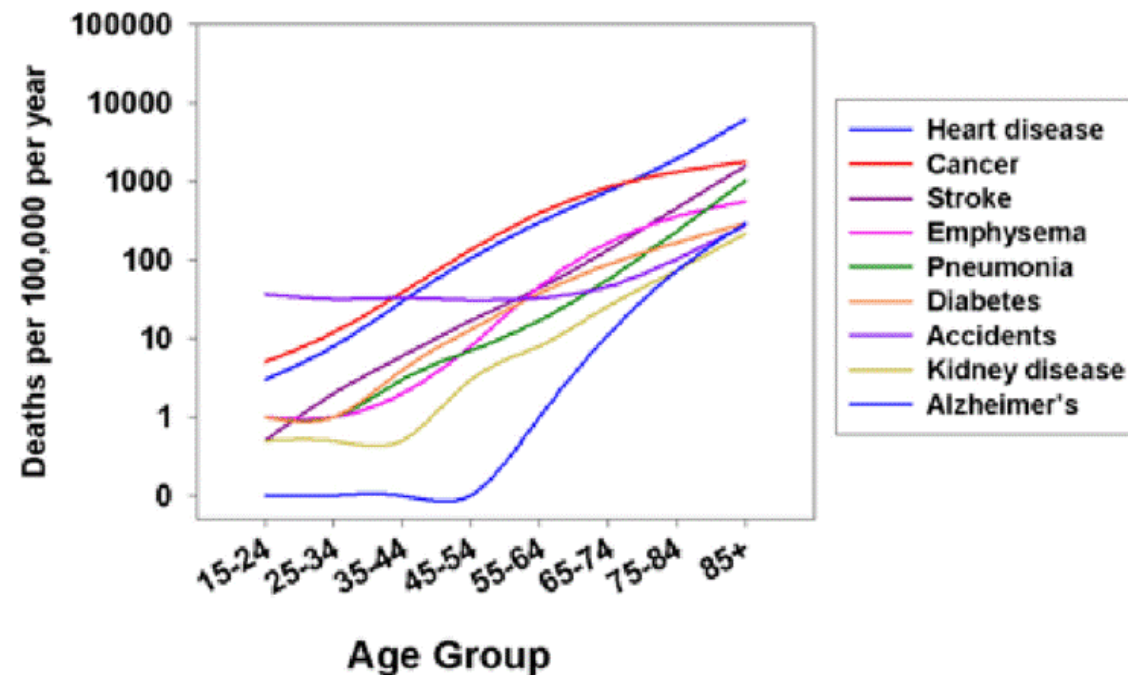
Definice, projevy, teorie a etiologie

# 10 nejčastějších příčin úmrtí

Leading causes of death globally



Source: WHO Global Health Estimates.

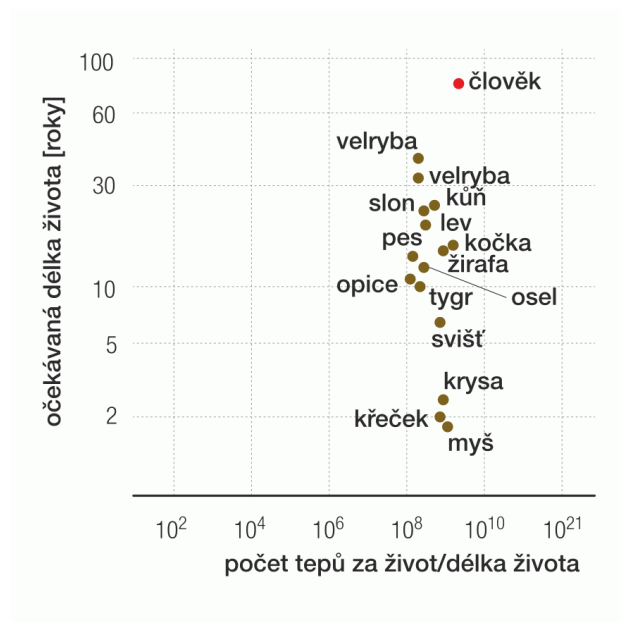
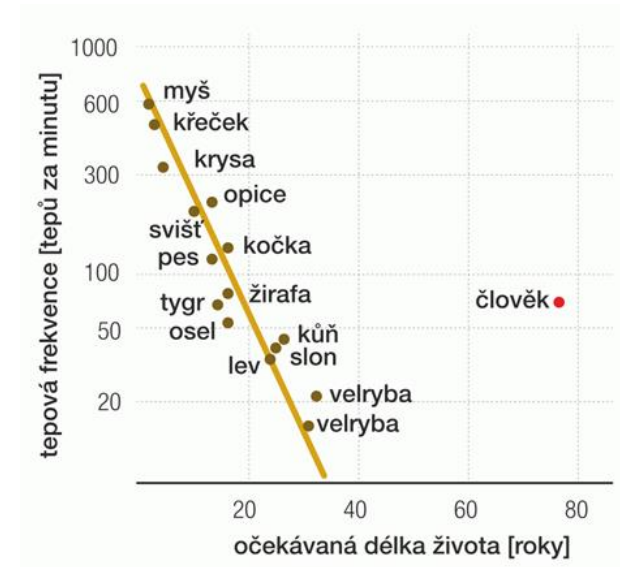


# Stárnutí - definice

- 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
  - u člověka 3 mld.
- 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



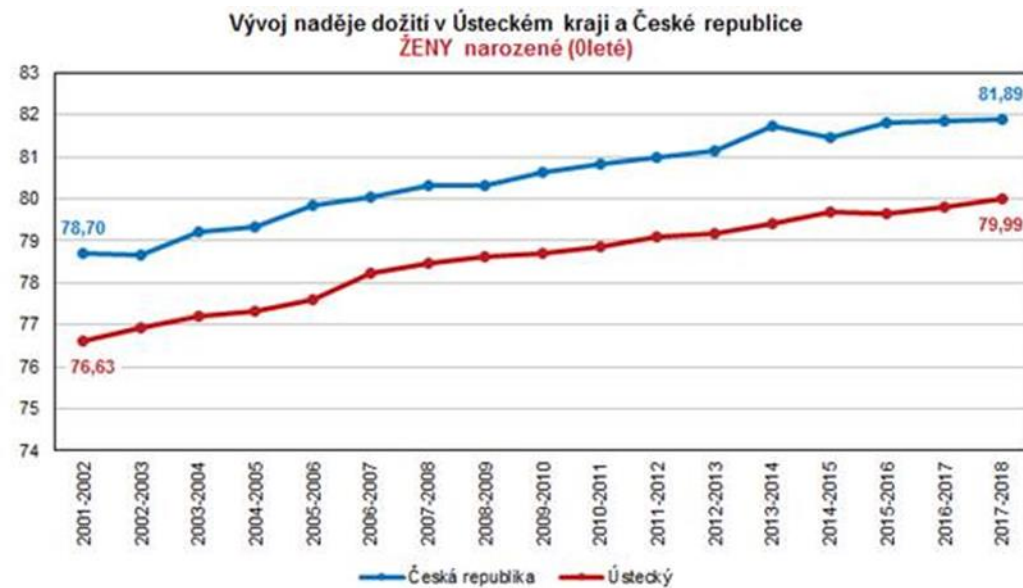
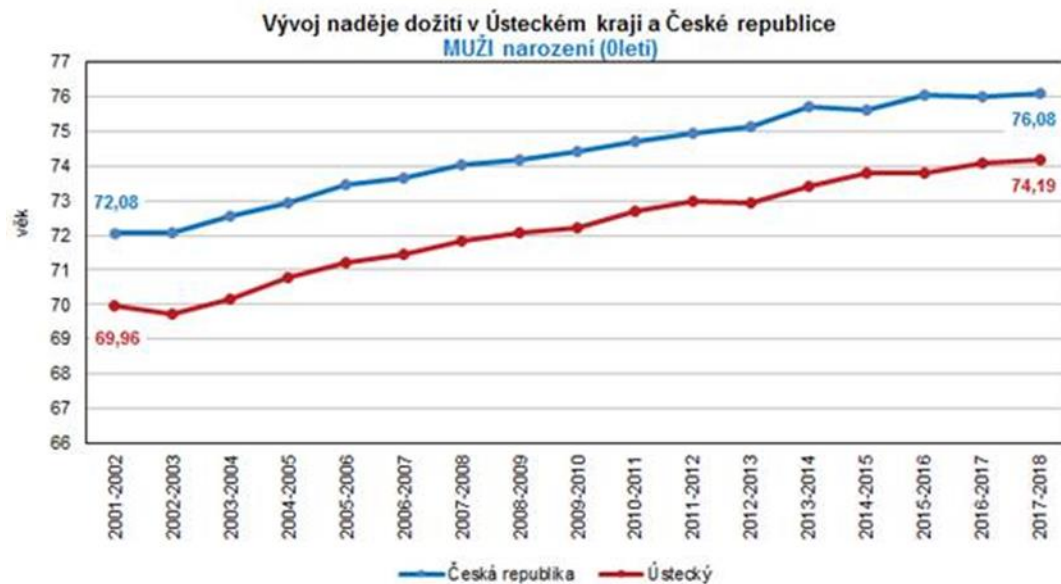
Jepice  
Minuty

Sladká kukuřice  
Životní cyklus 4 měsíce

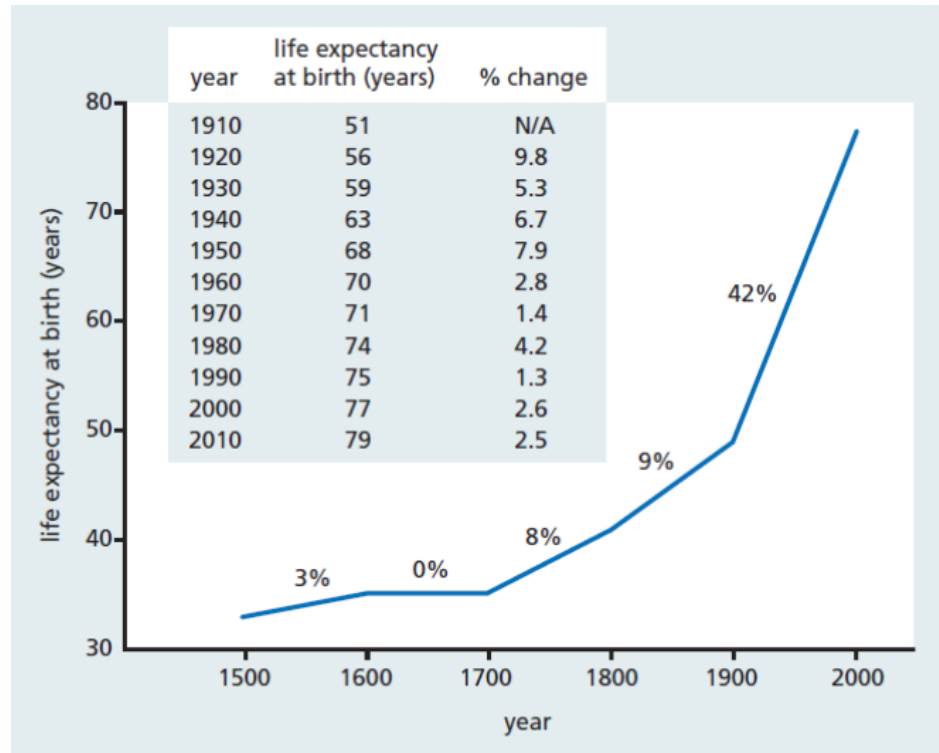


Bristlecone pine  
5000 let

# Očekávaná doba dožití v ČR



# 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 <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	3	Accidents	2
Diphtheria	2	Septicemia	1

<sup>1</sup> COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

<sup>2</sup> 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



# Znaky stárnutí na molekulární a buněčné úrovni

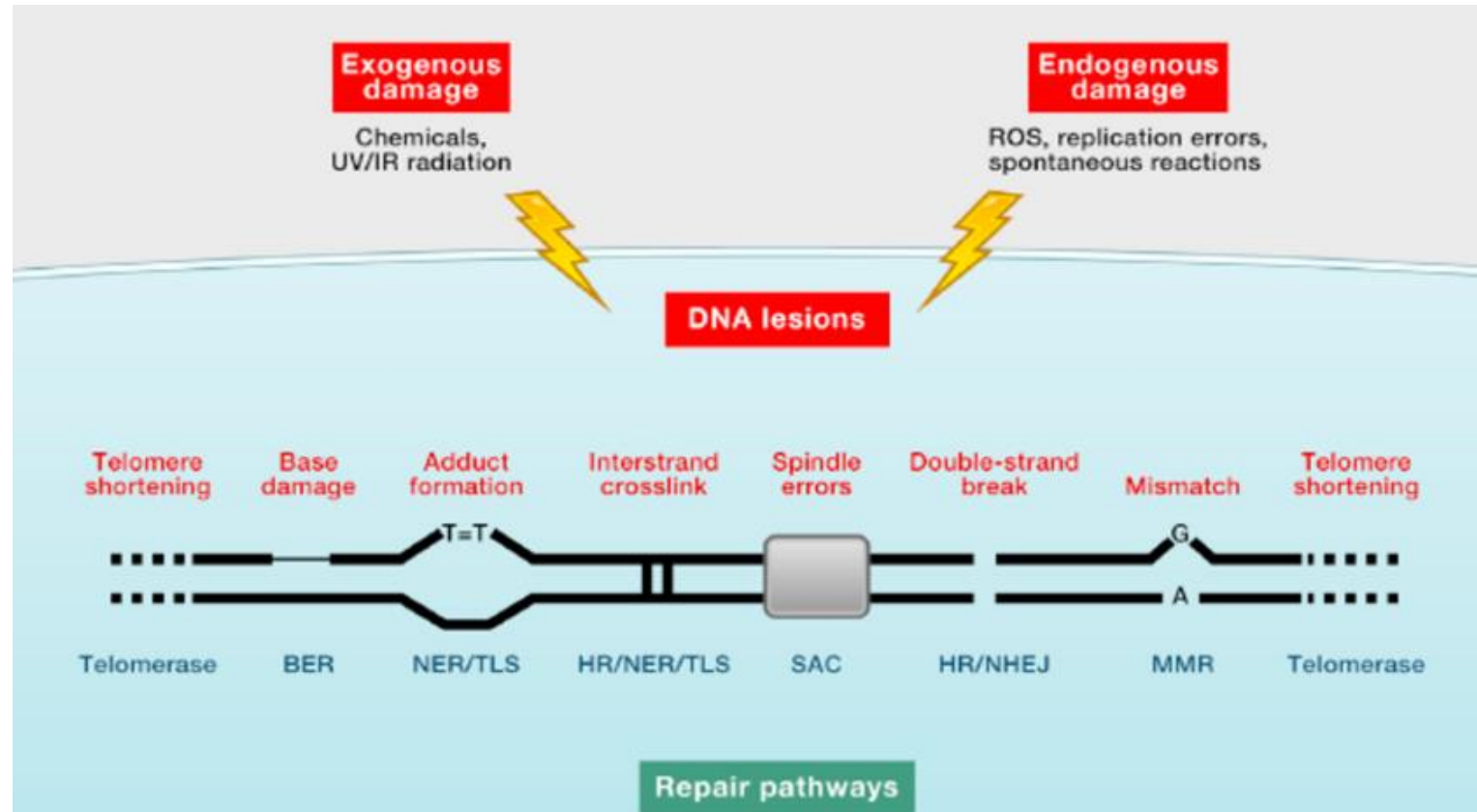


- každý znak by měl v ideálním případě splňovat tato kritéria
  - přítomnost v průběhu stárnutí
  - experimentální zesílení zrychluje stárnutí
  - exp. zeslabení stárnutí zpomaluje
    - obtížně dosažitelné

# Nestabilita genomu

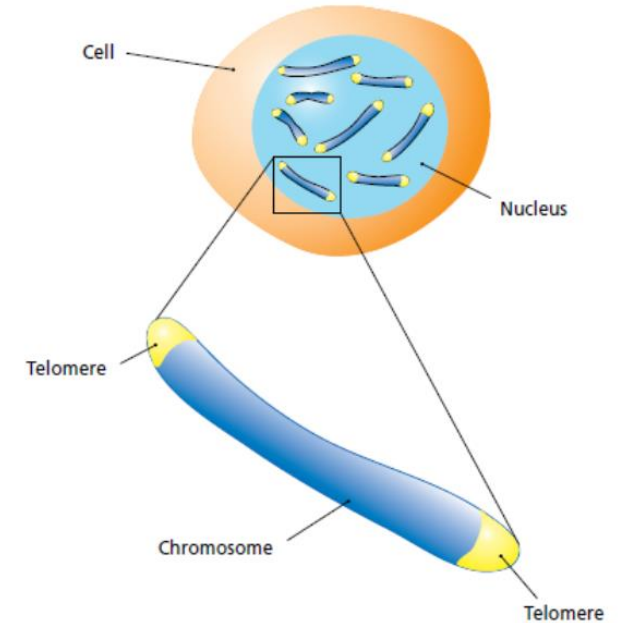
- akumulace genetického poškození v průběhu života
  - je velmi rozmanité (viz. obrázek na dalším slidu)
- integritu a stabilitu DNA ohrožují
  - exogenní faktory
    - fyzikální, chemické, biologické
  - endogenní faktory
    - replikační chyby, kyslíkové radikály
- poškození somatických i kmenových buněk
- existují systémy umožňující reparaci poškození DNA
  - deficit reparace způsobují zrychlené stárnutí
- mitochondriální DNA (mtDNA)
  - oxidativní mikroprostředí
  - chybí histony
  - méně účinná reparace
  - indukce buněčného stárnutí/apoptózy

# Nestabilita genomu



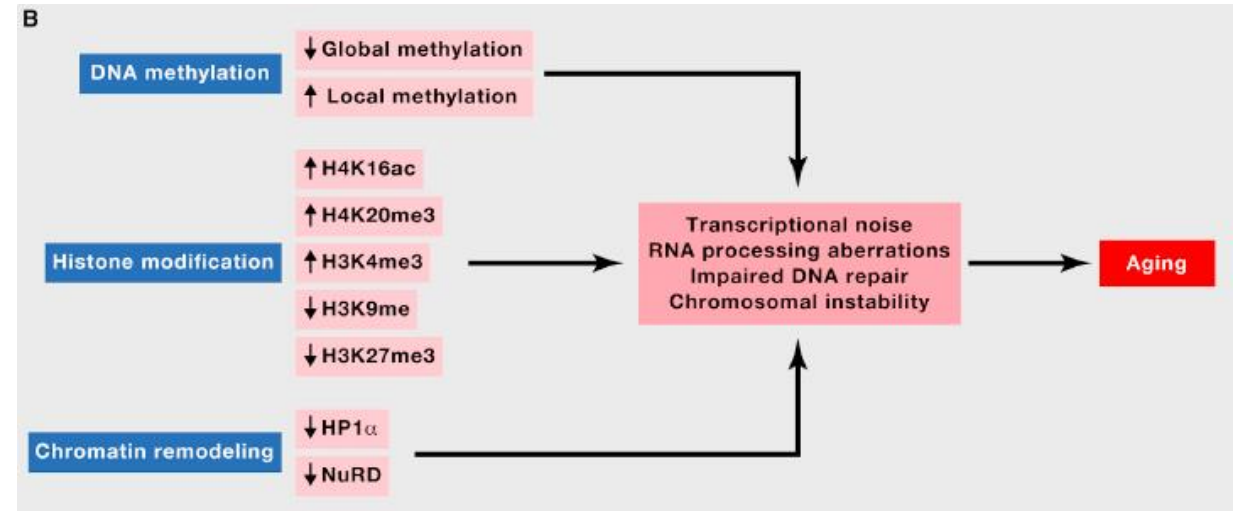
# Zkracování telomer

- omezená reparační schopnost
- konce DNA nejsou replikovány pomocí DNA polymerázy
  - progresivní zkracování telomer při dělení buňky (ztráta 50 – 200 bp)
    - fyziologická reakce umožňující předcházet genomové nestabilitě a tím i akumulaci poškození DNA
- 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

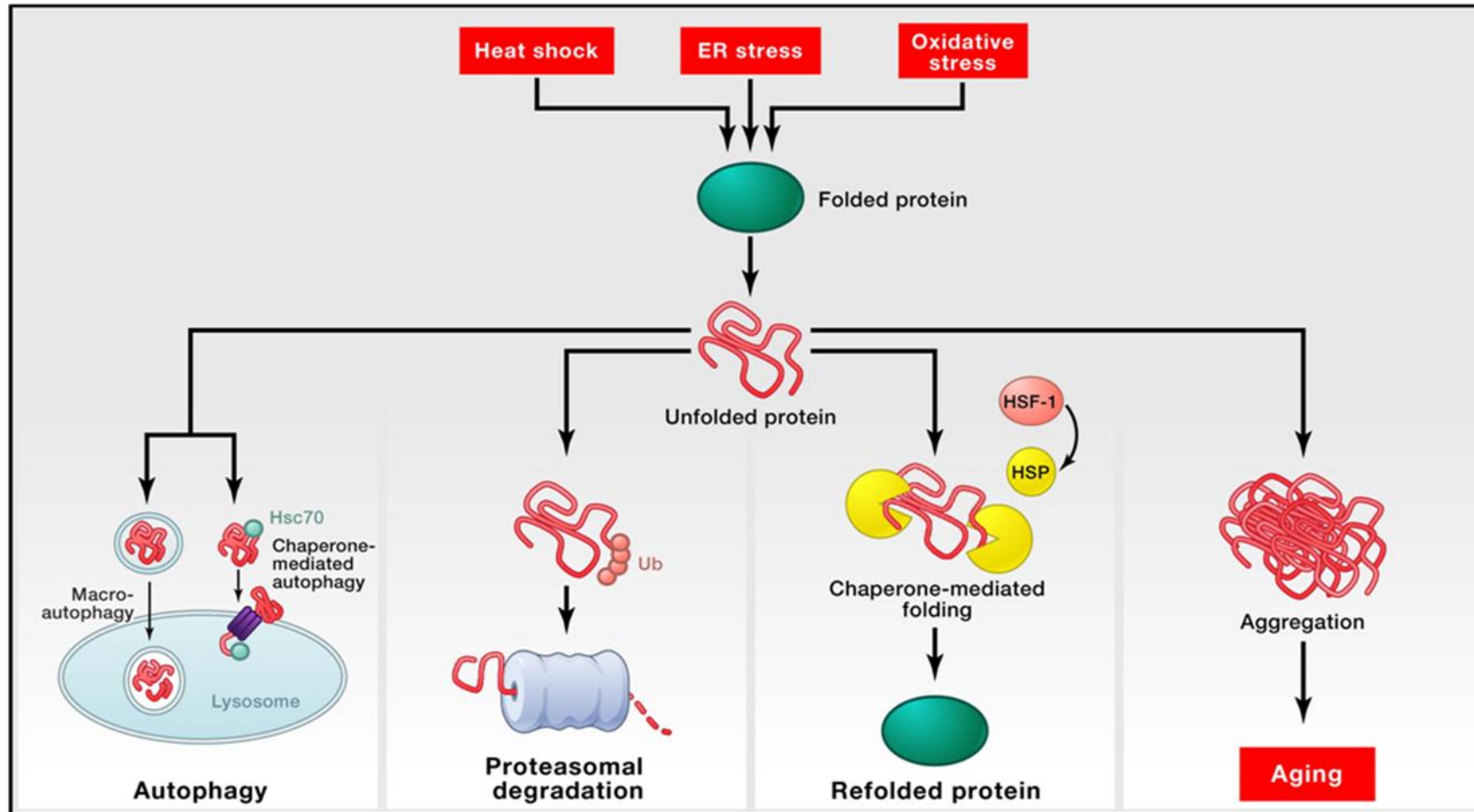
- epigenetika
  - dědičné změny ve funkci genu, které nastávají bez ohledu na změny v sekvenci jaderné DNA
- strukturní i chemické modifikace chromatinu, především DNA a histonů
- reverzibilní
- enzymy
  - DNA metyltransferázy
  - acetylázy a deacetylázy
  - metylázy a demethylázy
  - příklad: sirtuin 6 (SIRT6)
    - H3K9 deacetylase - regulace
      - genomové stability
      - NF-KB signalizace
      - glukózové homeostázy



# Ztráta proteostázy

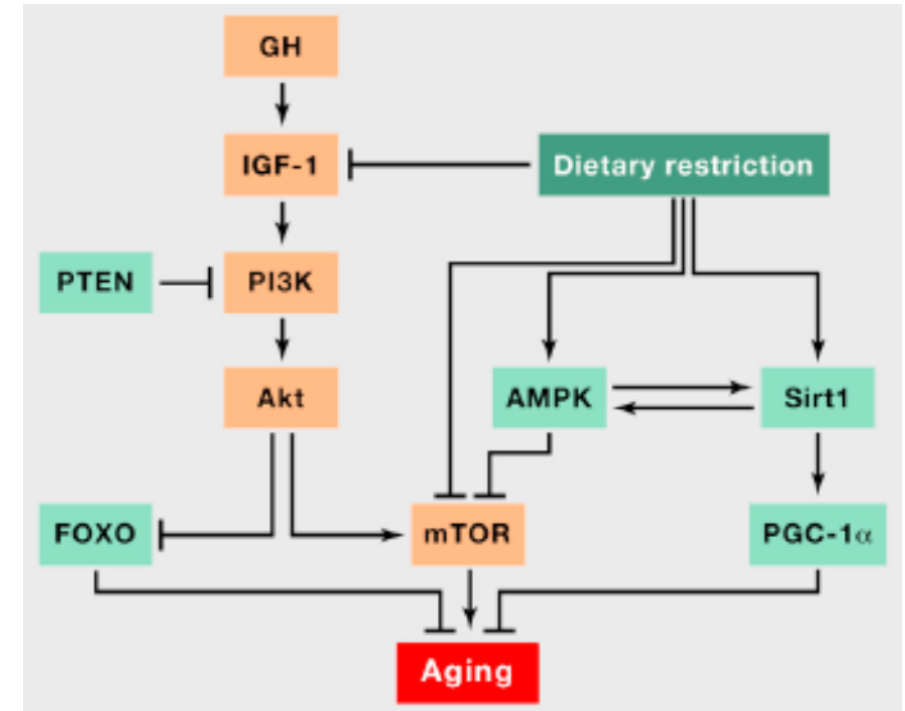
- proteostáza
  - proteinová homeostáza
- kontrolní mechanismy udržující stabilitu a funkčnost proteinů
  - heat-shock proteiny (HSP)
- mechanismy degradace proteinů
  - proteazom
  - lyzozom
- stárnutí
  - změny v proteostáze
    - uplatňují u některých nemocí spojených se stářím
      - Alzheimerova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



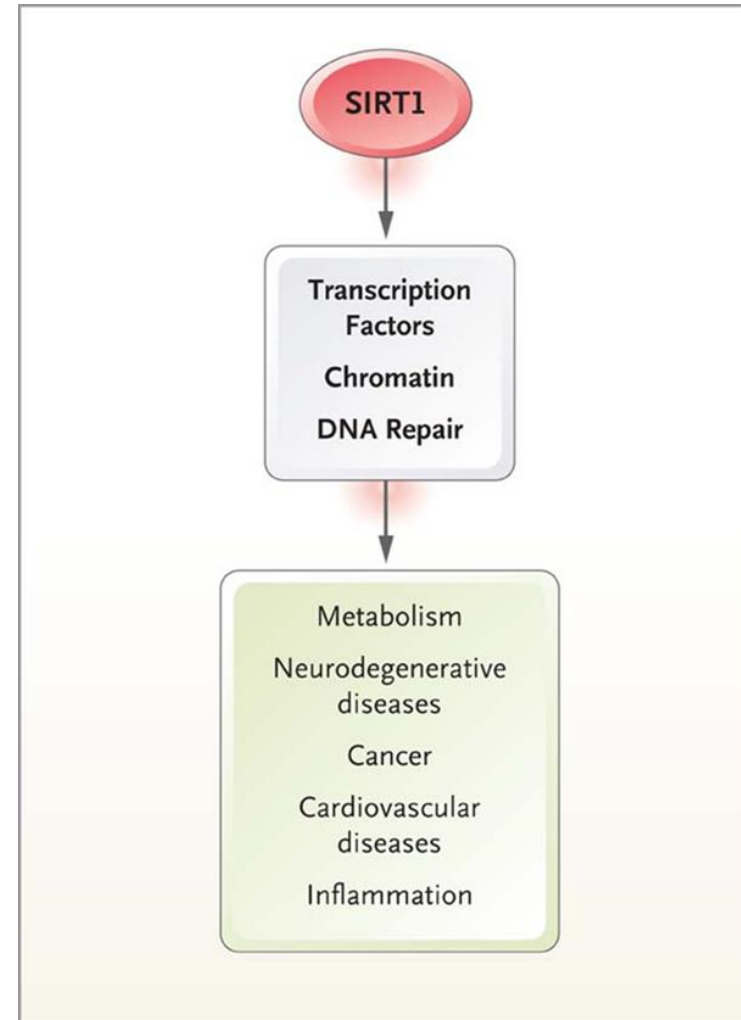


# Další systémy detekující dostupnost živin

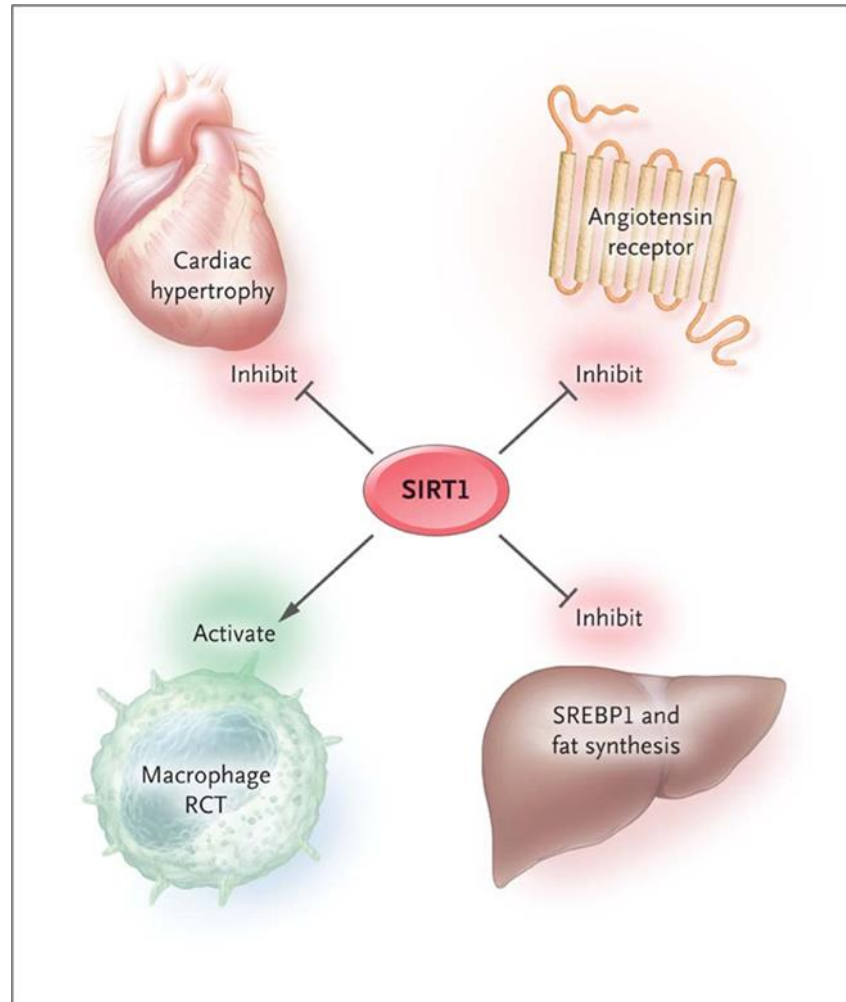
- mTOR
  - Mammalian target of rapamycin
  - detekce aminokyselin
  - regulace anabolických reakcí
- inhibice mTOR
  - zpomalení stárnutí
  - vedlejší účinky
    - zhoršené hojení ran
    - inzulinová rezistence
- AMPK a sirtuiny
  - AMP-activated protein kinase
    - detekce nedostatku energie (AMP)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

# Sirtuiny

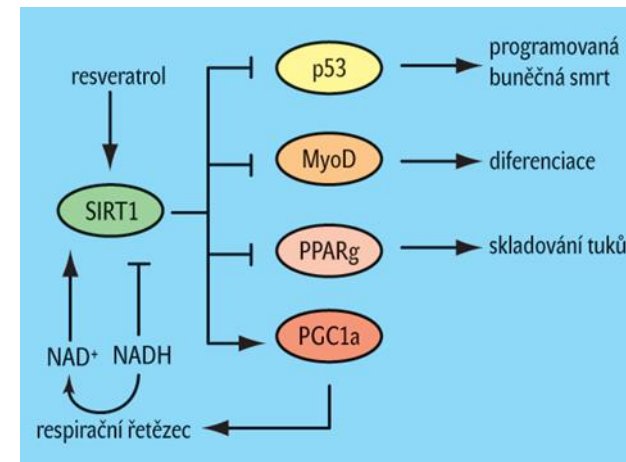
- NAD-dependentní deacetylázy
- u savců SIRT1-6
- cíle
  - energetický metabolismus
    - PGC1, FOXO
  - cirkadiánní rytmus
  - stres
    - p53, HIF
  - reparace DNA
  - zánět
- aktivátory
  - resveratrol
  - malé syntetické aktivátory



# SIRT1 – ochrana před kardiovaskulárním onemocněním

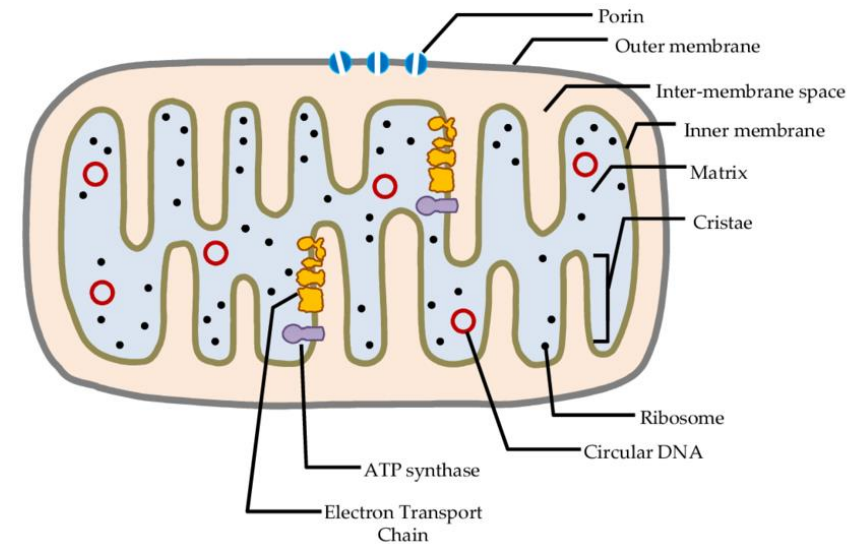


- hypertrofie srdce a hladké svaloviny
- snižuje tvorbu ROS
- aktivuje syntázu NO



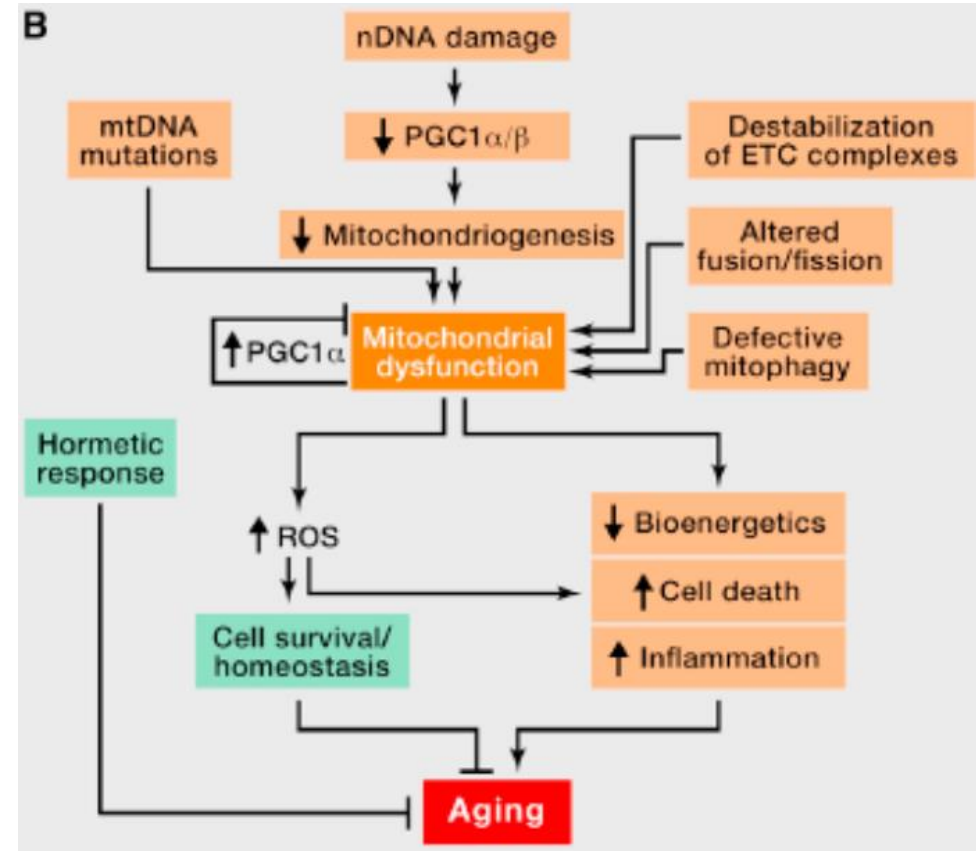
# Mitochondrie

- důležitá organela živočišné buňky
  - zajištění energie
- velikost mitochondrií
  - je variabilní a souvisí s typem buňky a s funkcí, kterou buňka vykonává
  - délka 0,5 - 20  $\mu\text{m}$  a šířka 0,1 - 5  $\mu\text{m}$
- počet mitochondrií v buňce
  - variabilní
  - záleží na
  - v hepatocytu 1000 – 2000
- mají vlastní molekulu DNA
  - 37 genů, 13 proteinů
  - v mitochondrii cca. 1000 proteinů

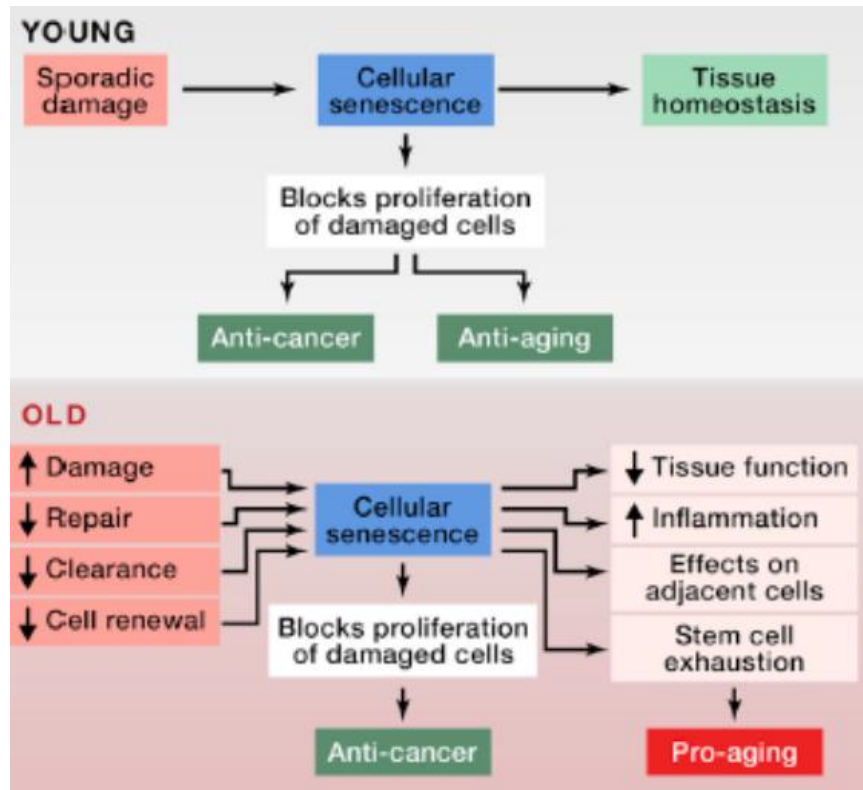


# Mitochondriální dysfunkce

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



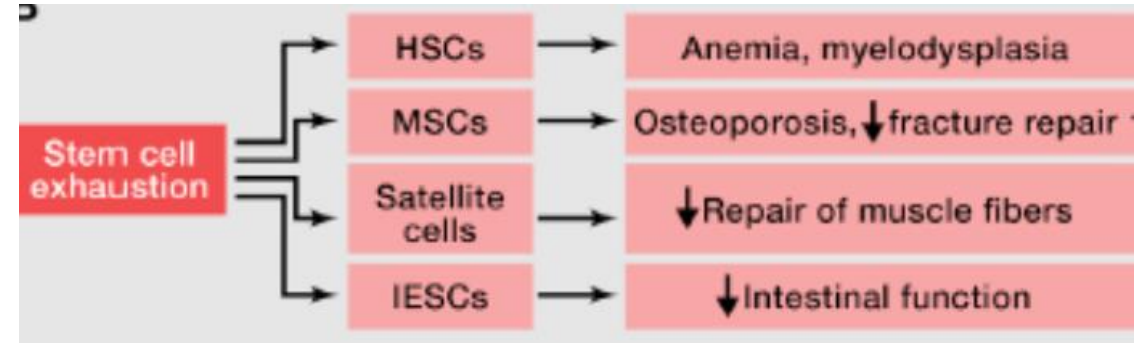
# Buněčné stárnutí



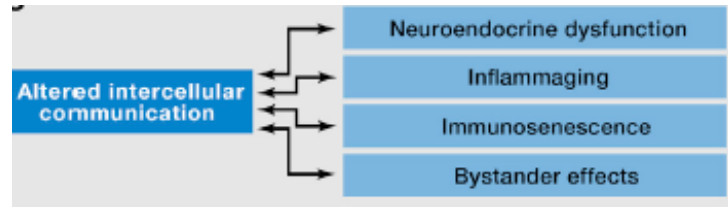
- zástava buněčného cyklu spojená s fenotypovými změnami
- odpověď na poškození
  - je-li vyčerpána regenerativní kapacita tkáně, stává se škodlivou a zrychluje stárnutí
- nejedná se o generalizovaný proces

# Vyčerpání kmenových buněk

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

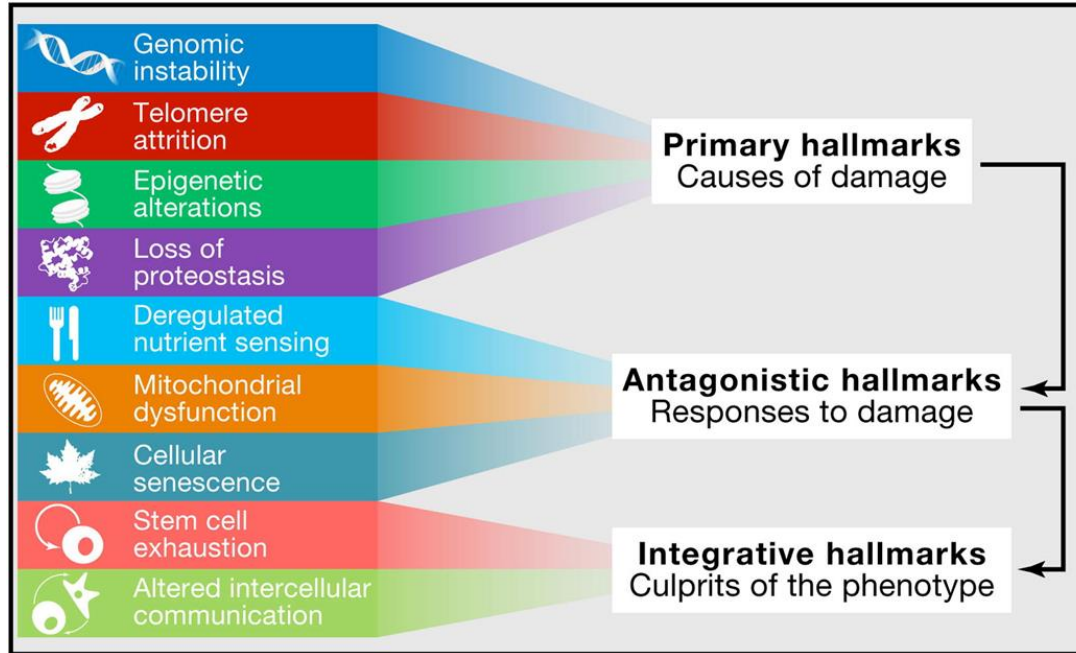


# Narušení mezibuněčné komunikace



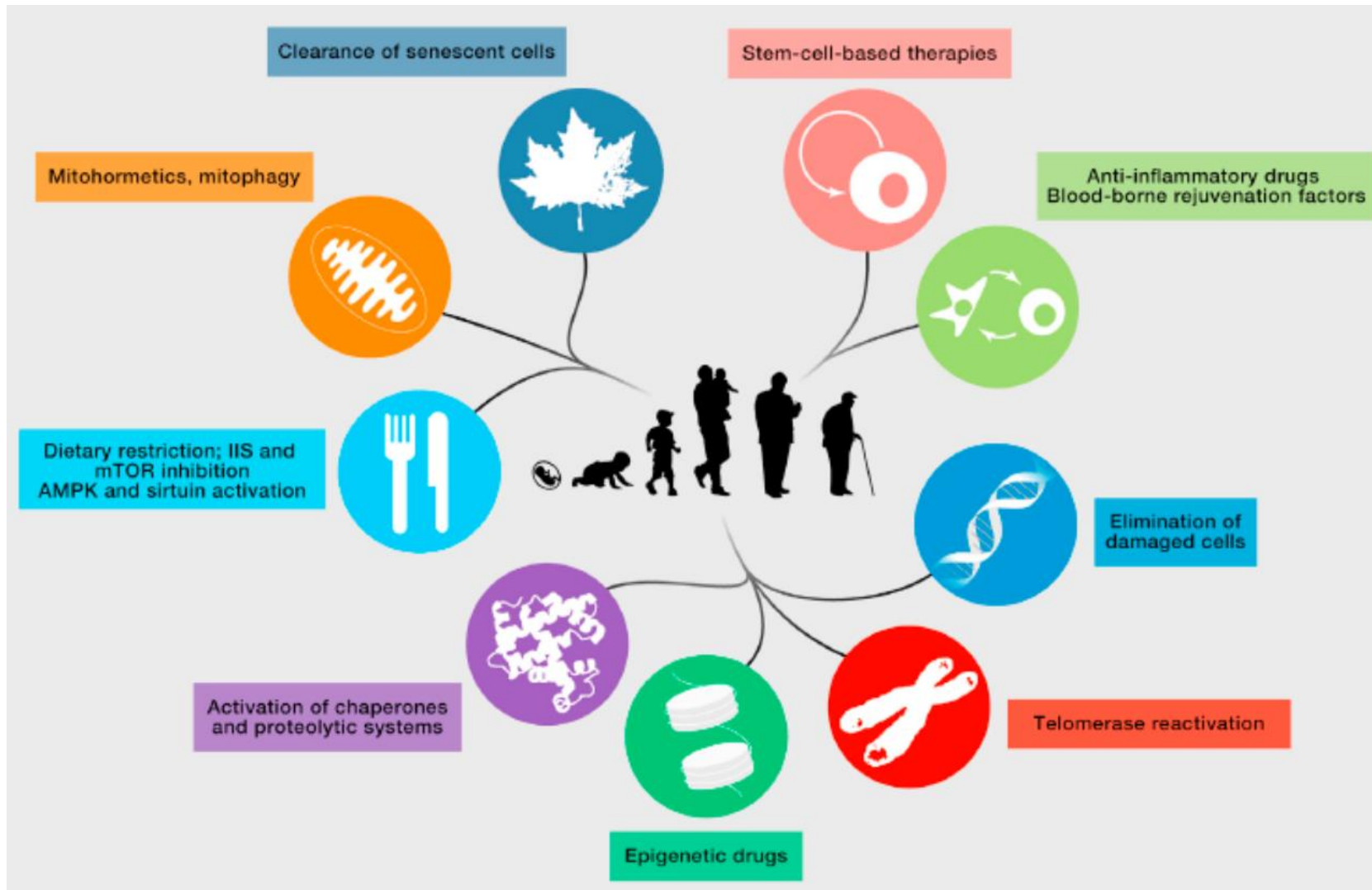


# Celkový pohled na znaky stárnutí



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

# Intervence k prodloužení života



# Orgánové změny spojené se stárnutím

## 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 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

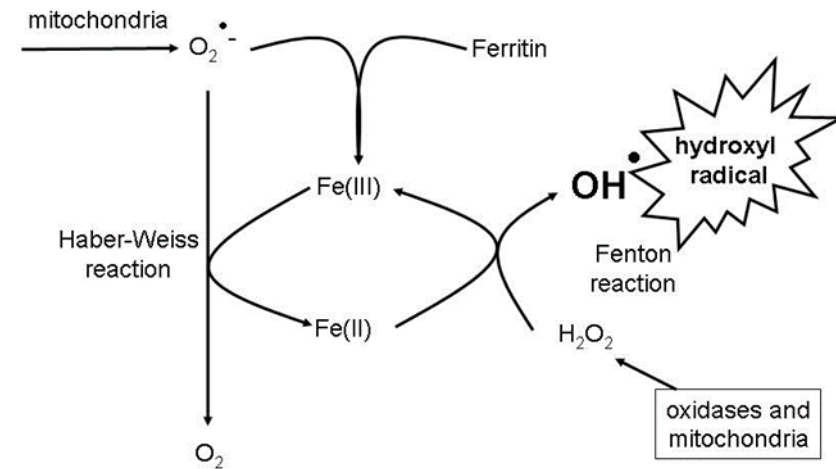
- určitý stupeň zhoršení téměř nevyhnutelný
- presbyakuze
  - stařecká nedoslýchavost
  - multifaktoriální
  - zvukový stres
  - trauma
  - prostředí
  - genetika
  - ztráta tónů o vysoké frekvenci

# Imunitní systém

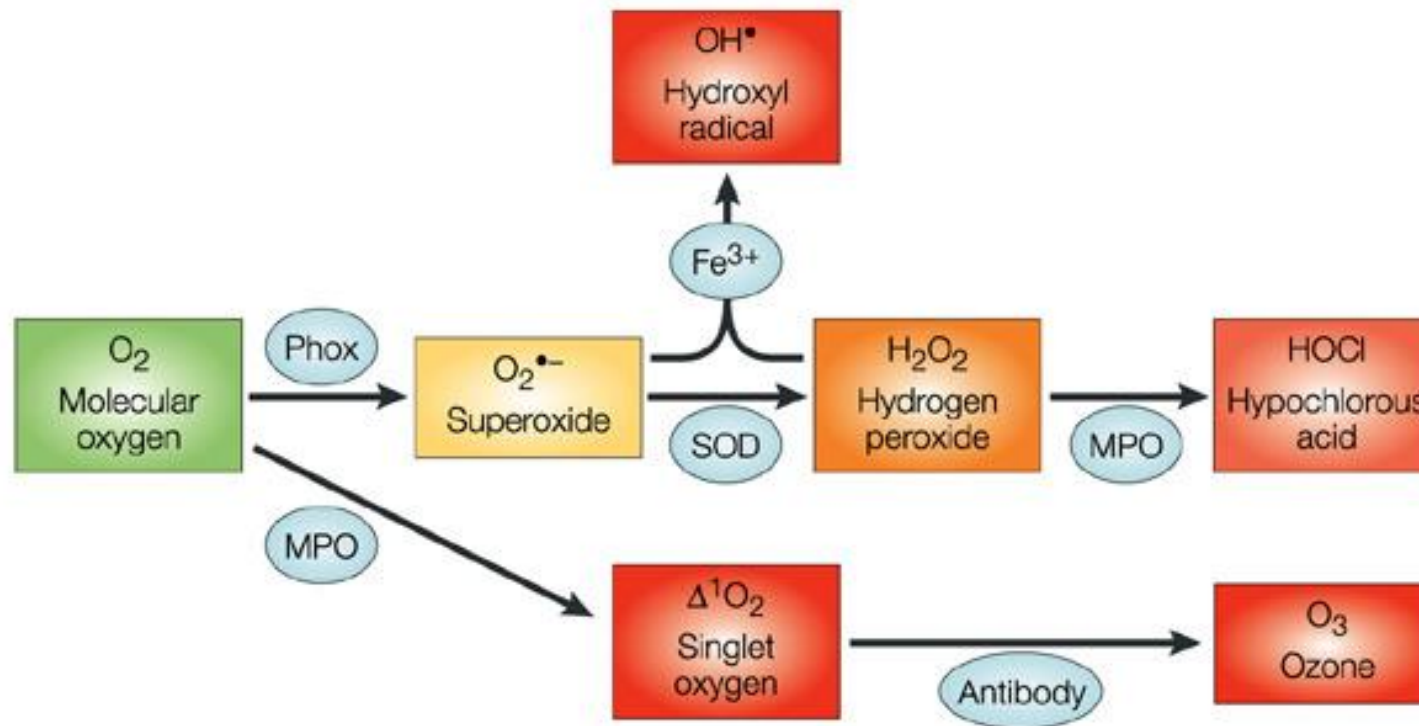
- involuce thymu mezi 45 a 50 lety
  - nemění se počet T buněk
  - změna funkce Th buněk
  - nárůst autoprotilátek
  - ↑ riziko autoimunity
  - častější chronické infekce

# Volné radikály

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



# Radikály a antioxidační obrana



Nature Reviews | Immunology

# Stárnutí – možnosti intervence

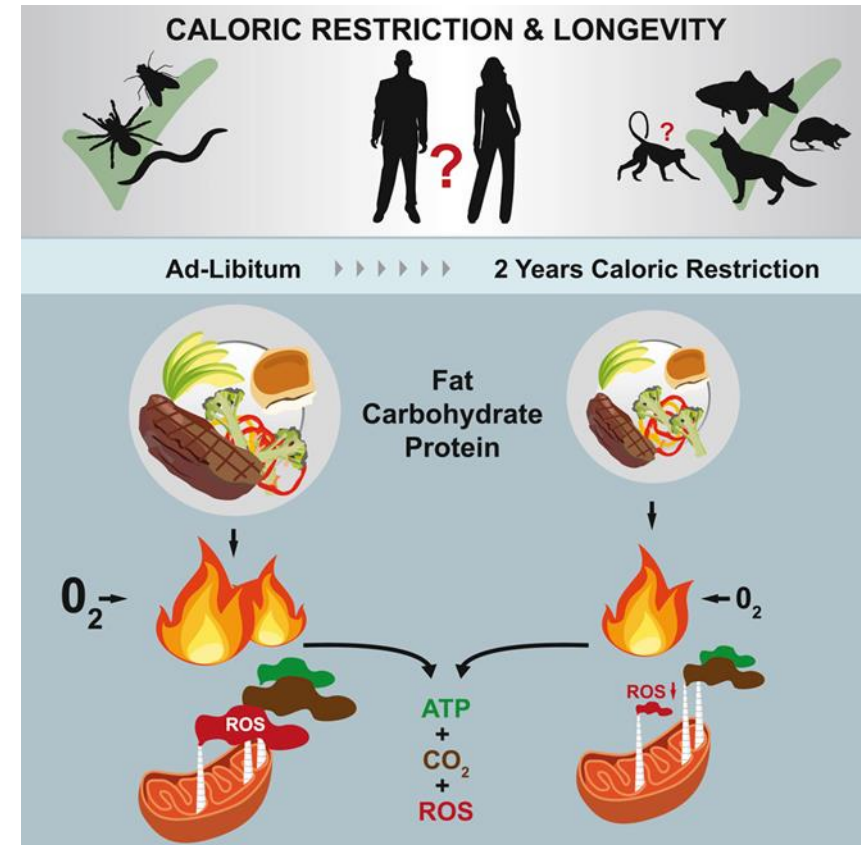
- kalorická restrikce
  - 1935
    - potkani, kterým je omezeno množství přijímané potravy, žijí prokazatelně déle
    - také vykazují lepší zdravotní profil
  - indukce některých sirtuinů
- cvičení
  - ovlivnění tepové frekvence
    - zvýšení okamžité, snížení klidové
    - snížení počtu tepů za 24 hod



# Kalorická restrikce (CR) a dlouhověkost

- intervenční studie
  - kalorický příjem snížený o 15 %
  - trvání 2 roky
- 53 neobézních dospělých
  - u 34 KR, 19 kontroly
- výsledky
  - změna hmotnosti
    - u CR – 8,7 kg
    - u kontrol + 1,8 kg
  - metabolická adaptace u CR
    - větší snížení energ. výdeje než by odpovídalo snížení kal. příjmu
  - 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**



# 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



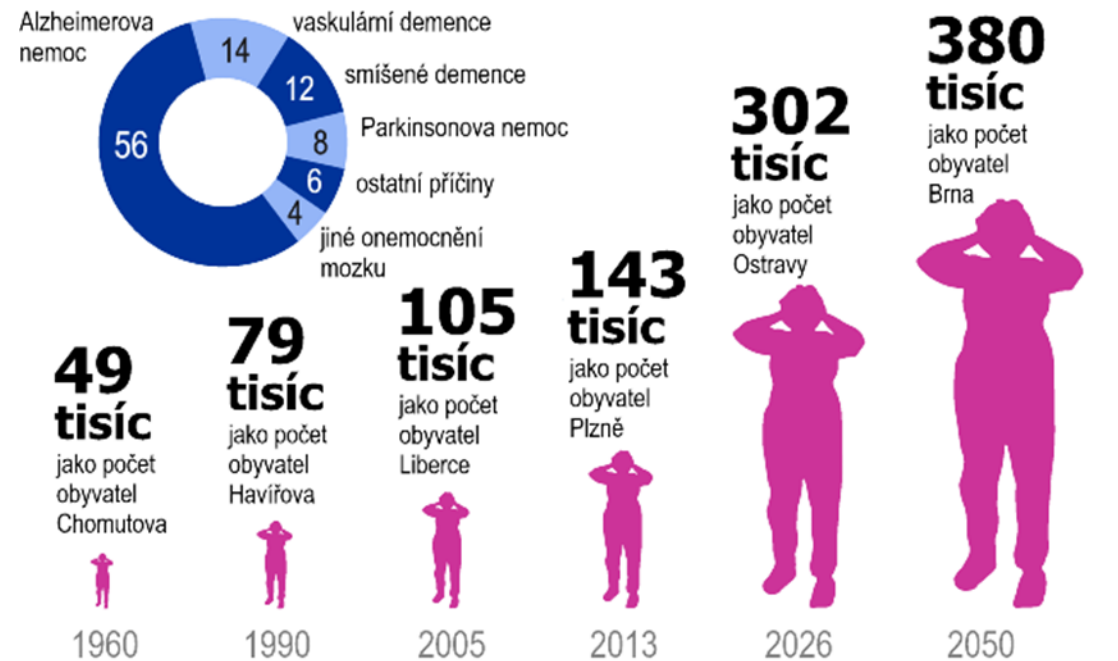
# Demence

- 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

## DEMENCE VČERA, DNES A ZÍTRA

Demence a její typy (%)

Predikce vývoje počtu lidí s demencí v ČR



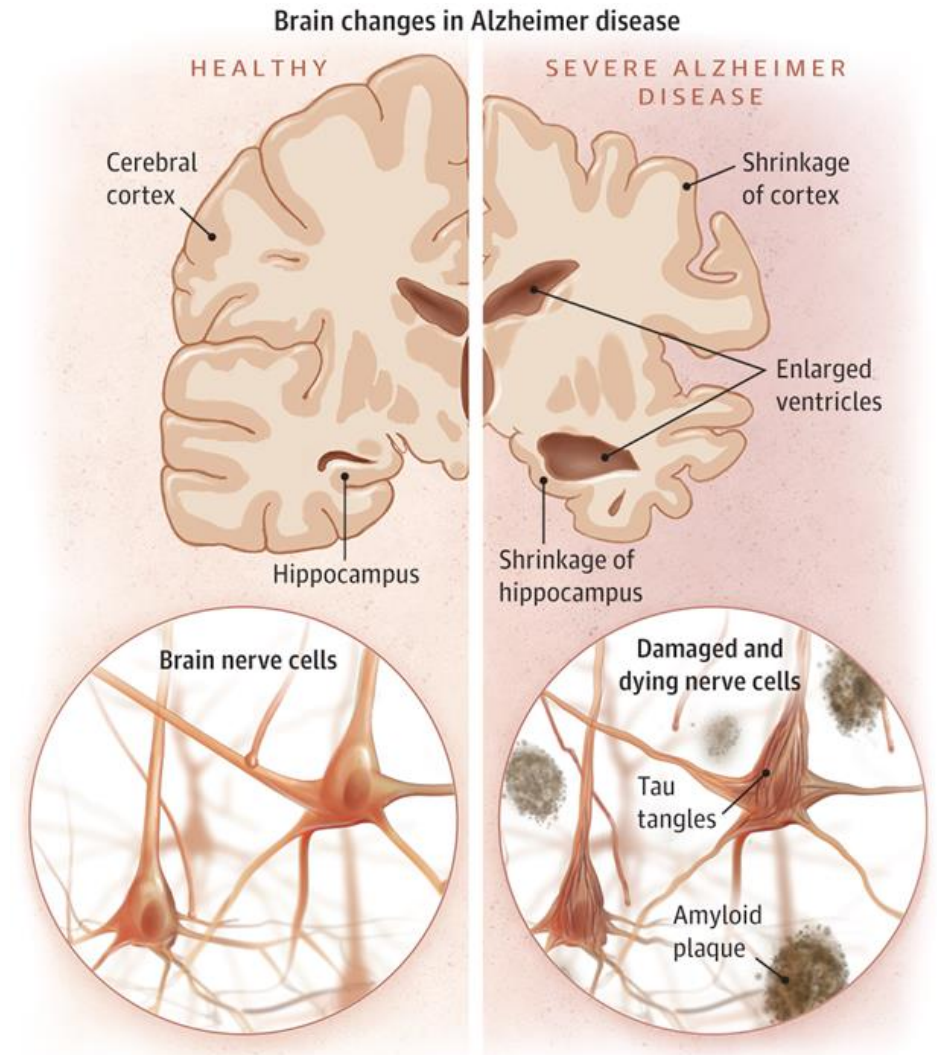
zdroj: Česká alzheimerovská společnost, graf: ČTK

# Alzheimerova choroba

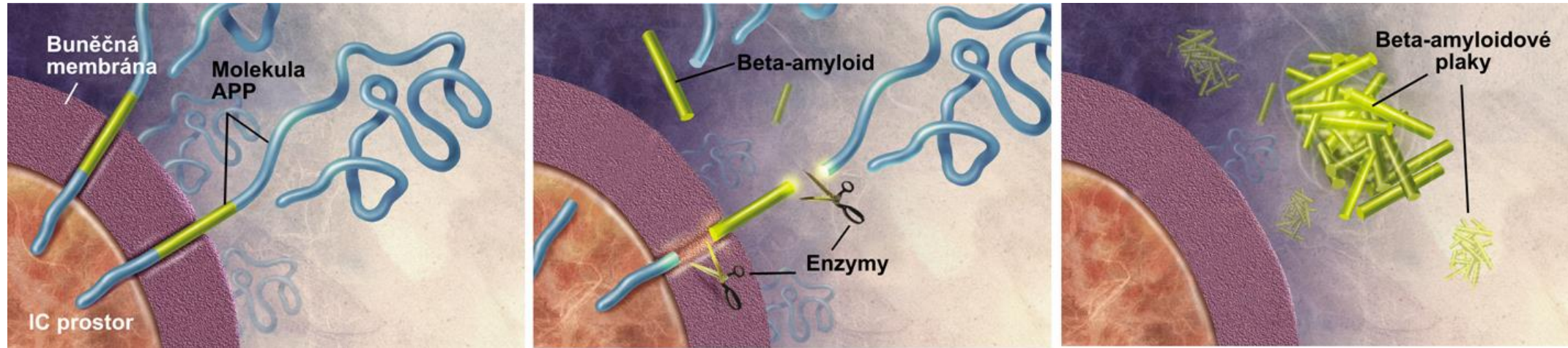
- progresivní neurodegenerativní onemocnění projevující se demencí
    - nejčastější příčina demence
      - získaná globální porucha intelektu, paměti a osobnosti
  - objevuje se většinou po 60. roce
    - 20 % familiární
    - 80 % sporadická
  - incidence roste s věkem
    - > 65 let: 1 – 6 %
    - > 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
  - $\beta$ -amyloid
    - patologické štěpení amyloidového proteinového prekurzoru (v membránách)  $\beta$  a  $\gamma$  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



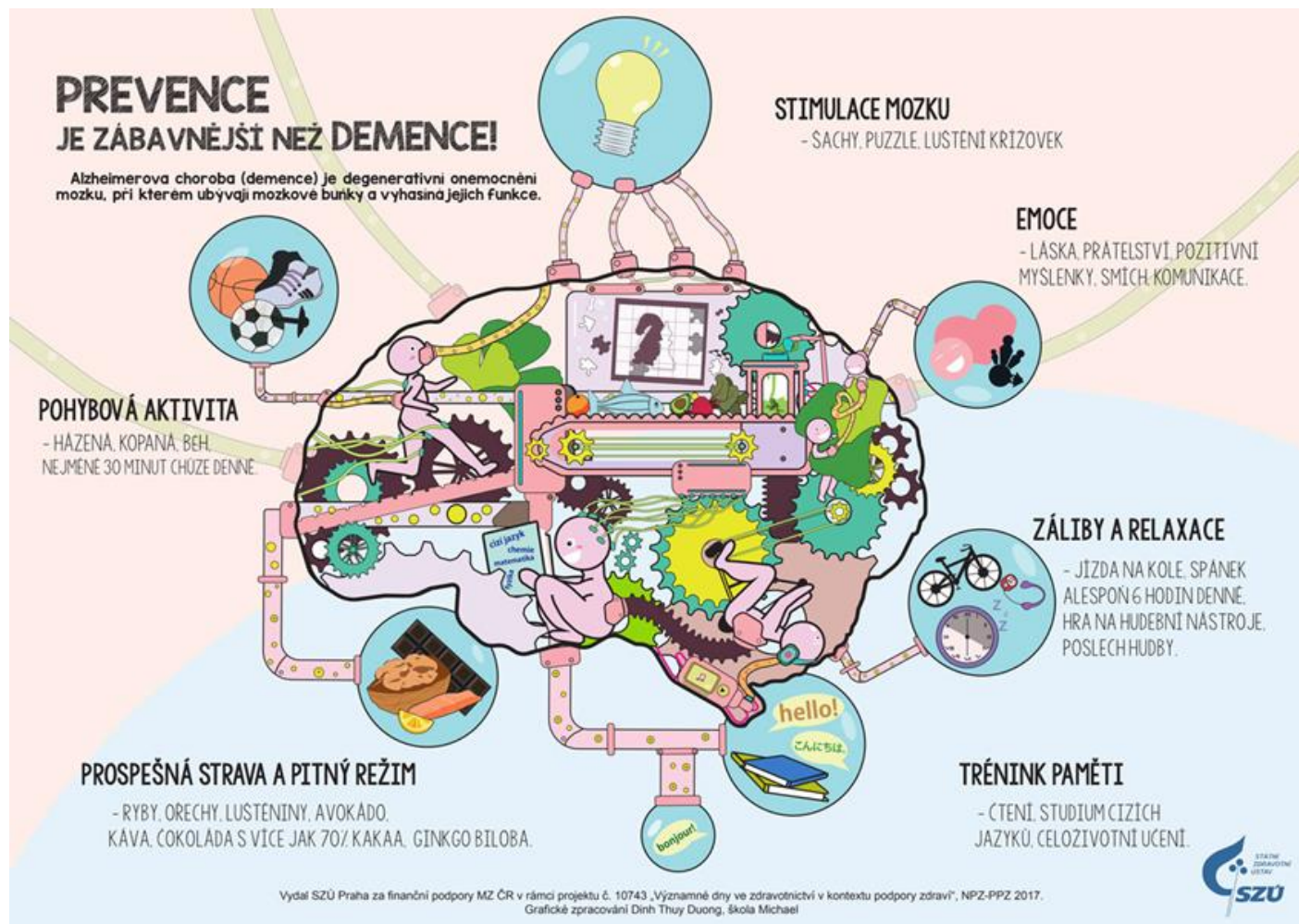
# Tvorba amyloidových plaků



$\alpha$ -sekretáza

- Normálně štěpí APP

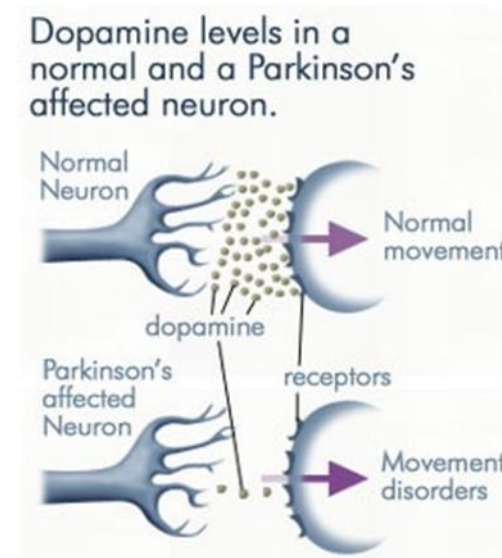
# Prevence Alzheimerovy choroby



# Parkinsonova choroba

- progresivní neurodegenerativní onemocnění CNS
- patologické ukládání  $\alpha$ -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

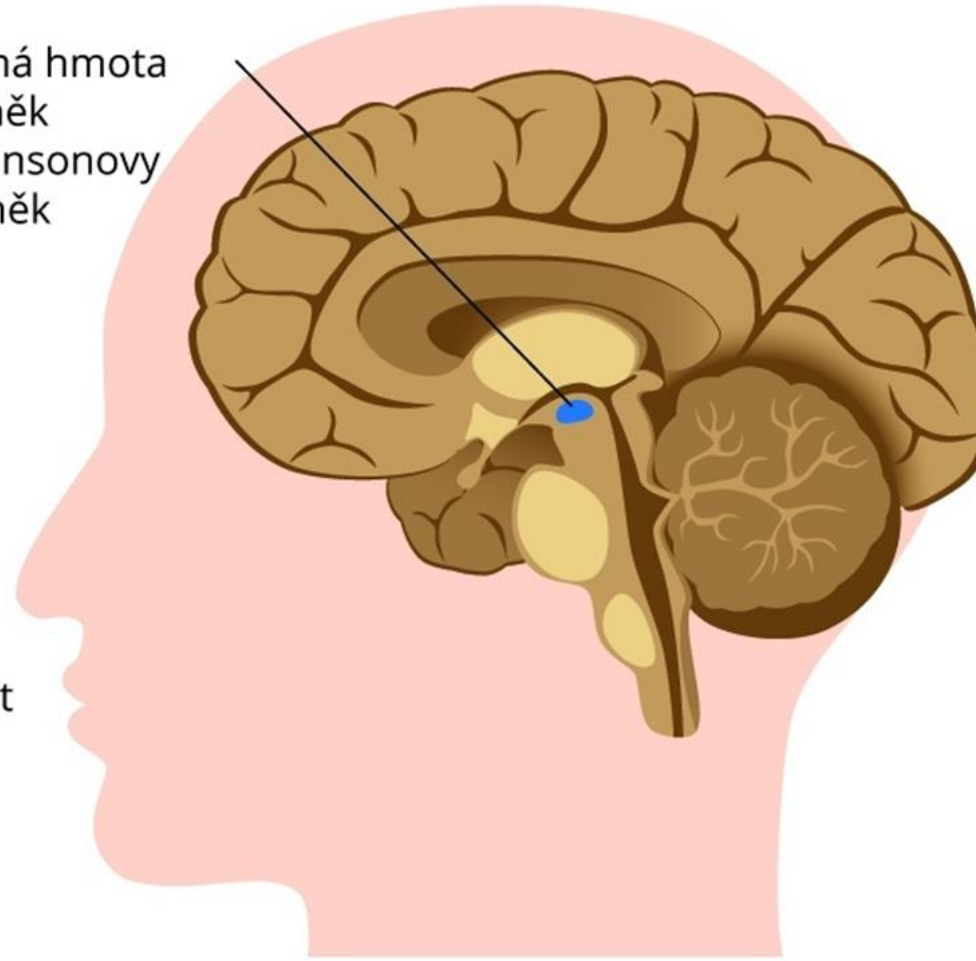
- další příznaky
  - neobratnost při pohybu
    - často jedna polovina těla
  - únava, křeče
  - chůze v předklonu



# 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.



# Diabetes mellitus

- DM je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných hyperglykemií v důsledku **nedostatečného účinku inzulínu**
  - porucha sekrece inzulínu (absolutní nebo relativní)
  - porucha citlivosti k inzulínu
- prevalence DM
  - celkové populaci cca 5%
  - nad 65 let je to již 20%
- chronická hyperglykemie vede ke vzniku **pozdních projevů** (komplikací) DM
  - sítnice
  - ledviny
  - nervy
  - velké cévy

**1. Diabetes mellitus 1. typu (T1DM) ~5%**

**2. Diabetes mellitus 2. typu (T2DM) ~90%**

**3. Jiné specifické typy:**

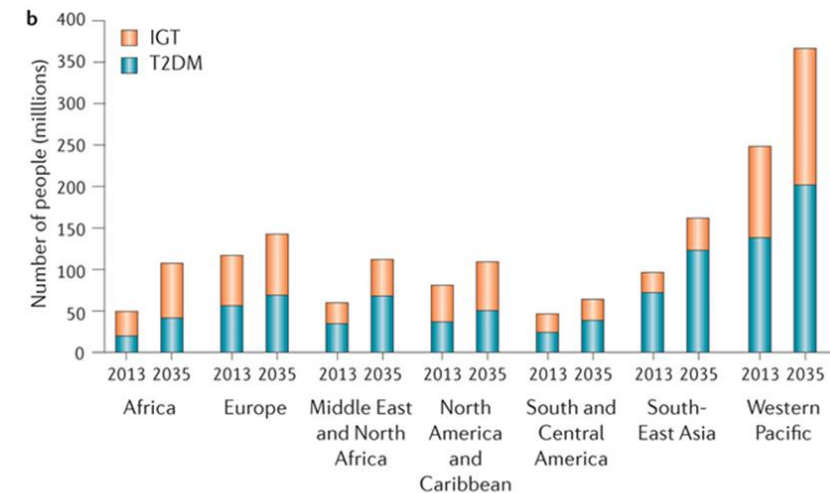
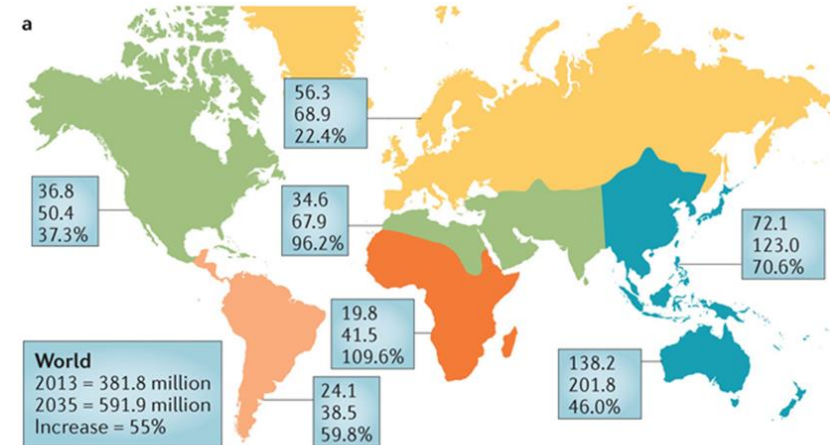
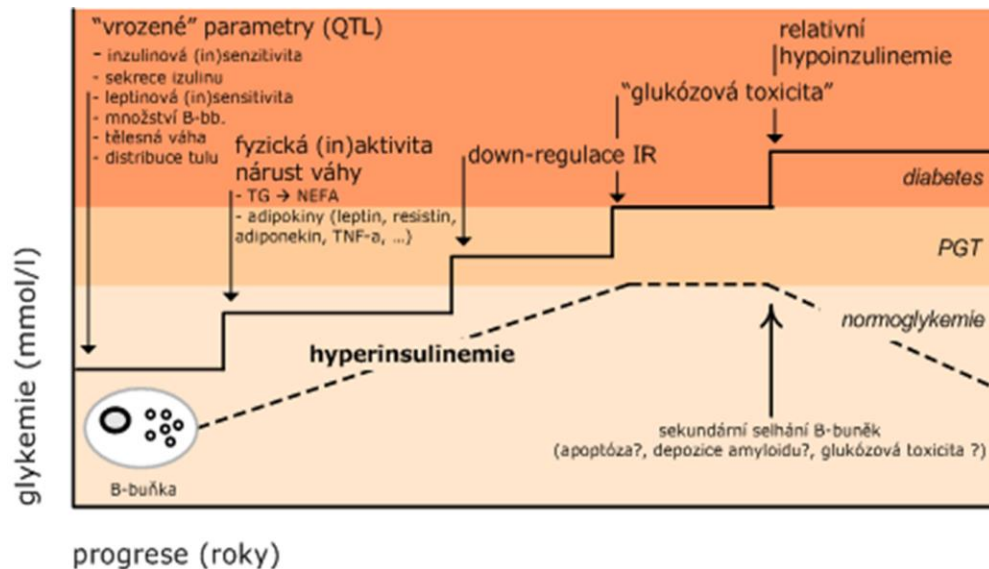
- a. genetické defekty B-bb
  - monogenní DM typu MODY (1 - 6)
  - mutace mitochondriální DNA
- b. genetické defekty způsobující inzulínovou rezistenci
  - inzulínová rezistence typu A, leprechaunismus, Rabson-Mendenhalův syndrom, lipoatrofický DM
- c. nemoci exokrinního pankreatu
  - pankreatitida, tumor pankreatu, cystická fibróza, hemochromatóza
- d. endokrinopatie
  - Cushingův syndrom, akromegalie, feochromocytom, hypertyreóza aj.
- e. iatrogenní DM
- f. jiné genetické syndromy asociované s DM
  - Downův, Klinefelterův, Turnerův syndrom, ...

**4. Gestační diabetes mellitus**



# Diabetes mellitus 2. typu (T2DM)

- chronické metabolické onemocnění
- hyperglykemie
  - důsledek inzulínové rezistence a poruchy sekrece inzulínu  $\beta$ - buňkou



Nature Reviews | Disease Primers

# Patogeneze T2DM

