

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biofyziky a fyzikální chemie

Měření biologického věku u skupiny zdravých a u skupiny paraplegiků

Disertační práce

Vědní obor: Gerontofarmacie

2008

Mgr. Romana Mrázová

Poděkování

Děkuji svému školiteli Prof. RNDr. Ing. Stanislavu Ďoubalovi, CSc., který mě vedl po celou dobu mého studia a jehož cenné rady, připomínky a poznatky z vědecké práce mi pomohly a poskytovaly nekonečný zdroj při řešení dané problematiky.

Velké poděkování patří i Doc. RNDr. Petru Klemmerovi, CSc., jehož dlouholeté zkušenosti v oblasti statistiky byly výborným východiskem pro pochopení nekonečného množství grafů a studií a k získání praktické dovednosti v této oblasti.

Nemalý dík patří celému kolektivu katedry biofyziky a fyzikální chemie, která svým lidským přístupem dokázala vytvořit odborné zázemí pro vypracování této práce.

Poděkování patří i Prof. MUDr. Zdeňku Zadákovi, CSc., jehož bohaté zkušenosti v oblasti péče o seniory se pro mne staly východiskem k získání řady poznatků v oblasti gerontologie.

Poděkování všem dobrovolníkům, kteří poskytli své osobní údaje do testového souboru

Mgr. Romana Mrázová

OBSAH:

TEORETICKÁ ČÁST	4
1. CÍL PRÁCE	4
2. ÚVOD	4
2.1. Podstata stárnutí	4
2.2. Význam gerontologického výzkumu	9
2.3. Měřítko postupu stárnutí	11
3. VERIFIKACE TEORIÍ STÁRNUTÍ	11
3.1. Klasické teorie stárnutí	11
3.2. Současné teorie stárnutí	13
3.2.1. Teorie volných radikálů	13
3.2.2. Neuroendokrinní teorie stárnutí	15
3.2.3. Genetické teorie stárnutí	16
3.3. Verifikační metody založené na délce života	16
3.3.1. Verifikační metody založené na měření markerů stárnutí a biologického věku	18
4. BIOLOGICKÝ VĚK A JEHO MĚŘENÍ	19
4.1. Biologický věk	19
4.2. Definice pojmu biologický věk	20
4.3. Faktory ovlivňující proces stárnutí	20
4.4. Měření biologického věku, markery	30
4.4.1. Postup při výběru souboru testů pro určování biologického věku	31
4.4.2. Nejčastěji používané metody hodnocení biologického věku	33
4.4.3. Metody určování biologického věku založené na změnách při přenosu dýchacích plynů	34
4.4.4. Metody určování biologického věku založené na změnách sluchu	35
4.4.5. Metody určování biologického věku založené na změnách zraku	37
4.4.6. Metody určování biologického věku pomocí BMI	40
4.4.7. Metody určování biologického věku v závislosti na stárnutí skeletu	41
4.4.8. Metody určování biologického věku v závislosti na hodnotách krevního tlaku	42
II. PRAKTICKÁ ČÁST	44
5. VYBRANÝ SOUBOR PRO MĚŘENÍ A STANOVENÍ BIOLOGICKÉHO VĚKU	44
5.1. Charakteristika vybraného souboru zdravých jedinců a paraplegiků	44
5.2. Výběr a způsob měření vybraných markerů pro zařazení do testového souboru u skupiny zdravých jedinců a paraplegiků	50
6. VÝSLEDKY MĚŘENÍ A JEJICH VYHODNOCENÍ	53
6.1. Naměřené hodnoty markerů	53
6.2. Statistické vyhodnocení naměřených dat	55
7. DISKUSE	67
8. ZÁVĚR	69
9. SUMMARY	72
10. PŘÍLOHY	74
10.1. Přehled publikací a prezentací	74
10.2. Seznam použitých zkratk	78
10.3. Seznam obrázků a tabulek	79
10.4. Seznam použité literatury	81
10.5. Souhlas s poskytnutím osobních údajů	88
10.6. Ukázky baterií testů pro měření biologického věku	89

TEORETICKÁ ČÁST

1. CÍL PRÁCE

Cílem této disertační práce bylo určit, zda je rozdíl mezi skupinou zdravých mužů, ale žijících nezdravým stylem života a skupinou paraplegiků dán pouze mírou postižení – upoutáním na invalidní vozík - nebo tento jev vůbec nehraje roli. Zda jsou vybrané biomarkery vhodně vybrané nebo by bylo vhodnější zařadit jiné. Disertační práce měla rekapitulovat možnosti ve výběru biomarkerů a na vybraných biomarkerech v testovaném souboru ukázat jejich závislost na věku, potvrdit či vyvrátit významnost použití vybraných biomarkerů v nejčastěji používaných bateriích testů a ukázat praktické možnosti do budoucna.

Právě naměřené a přesně definované odchylky u použitých biomarkerů by v budoucnu mohly napomoci v ordinacích praktických lékařů cíleně provádět prevenci (i zpoplatněnou), jak již v době dospívání, tak především u generace dnešních třicátníků, kteří mohou aktivně přispět ke zpomalení stárnutí svého organismu.

2. ÚVOD

2.1. Podstata stárnutí

..... *“stárnutí není nic jiného než zlovyk, na který nemá zaměstnaný člověk čas“.....Maurois*

Významným rysem současných vědních disciplín je péče o zdraví, starostlivost o seniory, které jsou doprovázeny nadhodnocováním pojmu prevence. Je opravdu prevence lepší než léčba? Mnoho druhů prevence závisí na vystříhání se něčeho, co již činíme: přestaneme kouřit, začneme zdravě jíst, dostatečně spát a nezapomeneme na pitný režim. Řada preventivních opatření a strategií stojí nemalé finance, které se týkají především screeningů nemocí. Na tuto činnost se právě pohlíží jako na prevenci. Ale prevence to není, je to jen časná diagnóza nemocí. Kritéria tohoto byla již dávno popsána a jasně formulována. Tato kritéria zahrnují i soubory testů, které mají prokázat nemoc nebo varují před opotřebením organismu a jeho skutečný neboli biologický věk.

Všechny biologické druhy mají vymezenou délku života. Rostliny, bezobratlí, obratlovci, lidé. Horní hranice lidského života může být někde kolem 116 – 120 let, ale nejobvyklejší délka života je asi 85 let. Někteří z nás mohou být programováni na smrt před sedmdesátkou,

málokterí pak na život přes sto let. Tento program je zakódován v našich genech a nedá se dost dobře měnit. Staří zmirají spíše nemocí než na nemoc. V dnešním bohatém světě se pravděpodobnost dožití blíží biologické délce života.

Prevence může být účinná tehdy, pokud se rozumí příčině choroby. Dnes rozumíme příčinám řady infekčních a parazitárních onemocnění a řadě můžeme předcházet. Často míru pracovní, fyzické nebo jiné zátěže přizpůsobujeme našemu skutečnému, kalendářnímu věku. Víme, jak předcházet rakovině děložního čípku, spalničkám, malárii, AIDS, ale neznalost nám brání účinně předcházet stárnutí. Na řadě vědeckých konferencí hovoříme o příčinných faktorech či spouštěcích procesu stárnutí, ale pokusy s laboratorními zvířaty nebo dlouhověkost některých našich spoluobčanů mohou ukázat, že vysoká hladina cholesterolu nemusí být vždy příčinou koronární choroby srdce a je jen asociovaným jevem.

Preventivní opatření bývají úspěšná, když nezávisí jen na vlastní změně chování daného jedince. Velké změny v mortalitě nebo ve zpomalení procesu stárnutí by měly být multioborovým pohledem, protože v našich podmínkách víme, že nejúspěšnější prevence je spojena s individuálními změnami. Proto vznikají na celém světě kromě výzkumných pracovišť i pracoviště komerčního charakteru, která nabízejí měření biologického věku a ukazují na možnost ne zastavit proces stárnutí, ale aspoň ho zkvalitnit. Nejde o to vyděsit daného jedince, ale ukázat mu pomocí testovacích souborů s některými důležitými biomarkery cestu, jak žít kvalitněji a možná déle.

S postupujícím poznáním a vědomostmi týkajícími se fyziologie procesů stárnutí obecně se začíná rozvíjet nový medicínský obor, jehož náplň a předmět zájmu se de facto vůbec nekryjí s oborem geriatrie, respektive gerontologie. Tento nový obor je označován jako antiageing neboli medicína proti stárnutí. Snahy o zachování zdatnosti, zdraví a mladistvého vzhledu do vysokého stáří jsou naprosto pochopitelné, významné a převážně většinou pozitivní a žádoucí jak individuálně, tak z hlediska celé společnosti. Snaha vypadat „dobře“ je snahou pro většinu z nás celoživotní. Psychologicky problémový a nežádoucí je jen nepřiměřený strach ze stáří, kdy chce člověk zůstat nejen zdatný, ale opravdu mladý. To znamená, že chce být považován za skutečného mladíka, nikoliv za zdatného seniora. Tomuto honu věnuje řada z nás nepřiměřeně mnoho pozornosti, obav, prostředků a především času.

Současná medicína zavedla účinné formy prevence a léčby mnoha závažných chorob stáří, např.: aterosklerózy, osteoporózy a mnoha jiných. Neméně významným úspěchem je pro

dnešní vědce např. zvládnutí metabolického syndromu. Všeobecně můžeme říci, že se zdravotní a funkční stav starých a velmi starých lidí zlepšuje. Cíleně se involucí a vývojem zdravotního stavu ve stáří zabývá obor gerontologie a geriatrie. Na řadě světových pracovišť probíhá výzkum dlouhověkosti, involuční deteriorace a křehkosti, kompenzace involučních deficitů.

K již tradičním pracovištím a organizacím, např. International Association on Gerontology and Geriatrics, IAGG (založená 1952) přibývají ve světě další, která se zabývají výzkumem a edukací úspěšného stárnutí: International Longevity Center, Alliance for Aging Research nebo International Institute on Ageing.

Stárnutí populace je objektivní vývojový jev. Přes emotivní reakce, které vyvolává, není dobré ani špatné, prostě je. Dle demografů jde o zákonitou pozdní fázi demografických změn mnohdy označovaných jako demografická revoluce, jež probíhá v hospodářsky vyspělých zemích od počátku 19. století. Klesá mortalita i natalita a pravděpodobně se prodlužuje doba dožití. Nejvýrazněji toto vnímáme v přibývání jedinců ve věku nad 80 let.

Demografické perspektivy rozvojových zemí tak optimisticky chápány nejsou. Můžeme ale předpokládat, že pokud nebudou zdecimovány obtížně řešitelnými epidemiemi, jako jsou AIDS, malárie, TBC a lokální válečné konflikty, je pravděpodobné, že vývoj bude pokračovat s podobnou tendencí.

Stárnutí vnímáme jako postupné a zákonité změny fyziologických funkcí u dospělého člověka v závislosti na postupujícím věku, kdy se nejedná o chorobný stav zkoumaného jedince, ale o pokles jednotlivých funkcí. S touto nebo podobnou definicí by se určitě smířil běžný laik, ale k současnému pohledu na stárnutí jedince tato definice nestačí.

Problematika stárnutí není dosud vyřešena, byť gerontologie, věda o stárnutí, dospěla a stala se plnohodnotnou přírodní vědou^[18]. Hodnocení stárnutí organismu a posuzování celkového zdravotního a funkčního stavu organismu je všeobecně dosti složité a neustálé. Stárnutí je proces, jehož průběh je druhově nastaven. Délka života je právě tak dlouhá, aby umožnila jedincům vývoj a zplození a výchovu potomků. Univerzální příčina stárnutí zřejmě neexistuje, i když současná gerontologie nabízí některé účinné způsoby, jak si uchovat psychické i fyzické síly ve vysokém věku, především jak ovlivnit svůj zdravotní stav. O skutečném zdraví jedince ve středním či seniorském věku pořád chybí dostatek informací. Na funkčně

zdravotním stavu organismu se podílejí limitace chorobné, involuční, dekondiční, ale i faktory psychosociální. Ne nadarmo se říká, že staří jsme tak, jak navenek vystupujeme. Právě koncept úspěšného stárnutí a zdravého stáří by měl být přáním každého z nás. Koncept úspěšného stárnutí by měl být zaměřen na zlepšení funkčního stavu organismu a fenotypu stáří nad rámec pouhého odstranění dlouhodobé ústavní péče a obnovy bazální soběstačnosti. Zatím to ale mezi jedinci naší populace vypadá jako hon za věčným mládím.

Boj proti stárnutí a hon za věčným mládím, tak by se opravdu daly charakterizovat články pro laickou a odbornou veřejnost v gerontologické i jiné literatuře nebo na internetových stránkách domácích nebo zahraničních. Boj proti nadváze, stárnutí a proti volným radikálům, o nichž jsme předpokládali, že stárnutí organismů způsobují.

Mnohočetnost a individuálnost příčin a projevů stárnutí jedince je zkoumaným jevem gerontologů, kteří se snaží o přesné, ale obtížné vymezení a členění stáří. Nejčastěji dělíme stáří na kalendářní, biologické a sociální.

Kalendářní stáří je pro každého jedince jednoznačně vymežitelné. Proč se ale dnešní gerontologie nespokojí s tímto stavem je z toho důvodu, že kalendářní věk nepostihuje individuální rozdíly. Věková hranice populace se sice posouvá, neboť se prodlužuje doba dožití a zlepšuje se zdravotní a funkční stav současné stárnoucí generace. Za počátek stáří dnes považujeme věk 65 let a o vlastním stáří hovoříme od věku 75 let, kdy tento věk nazýváme jako uzlový ontogenetický bod. V 60. letech B. L. Neugartenová^[46] navrhla pojmy „mladí senioři“ pro věk 55 – 74 let a „staří senioři“ pro 75 a více let. Z jejího pojetí je odvozeno i současné orientační členění stáří:^[46]

65 – 74 let: mladí senioři

75 – 84 let: staří senioři

85 a více let: velmi staří senioři

Právě období mladých seniorů je významným životním zvratem v životě jedince, protože je ukončena jeho profesní kariéra a odchází z aktivního pracovního života do penze. Problematika penzionování je zaměřena na hledání sama sebe ve svém volném čase, hledání nových podnětů k vlastní seberealizaci a hledání nových pohledů na vztah s životním

partnerem, protože oba partneři zůstávají spolu v domácím prostředí a učí se znovu komunikovat a žít sami dva.

U starých seniorů se zabýváme problematikou adaptace, kdy je významně snížena tolerance organismu vůči změnám a zátěži. Dost často dochází v tomto období ke ztrátě životního partnera a novým fenoménem této životní etapy ve vývoji jedince je období se závažným psychologickým důsledkem mužské nadúmrtosti, které je s věkem narůstající. Ve stáří se vyskytuje vysoká ovdovělost žen, která je podkladem gerontologického fenoménu osamělých starých žen.

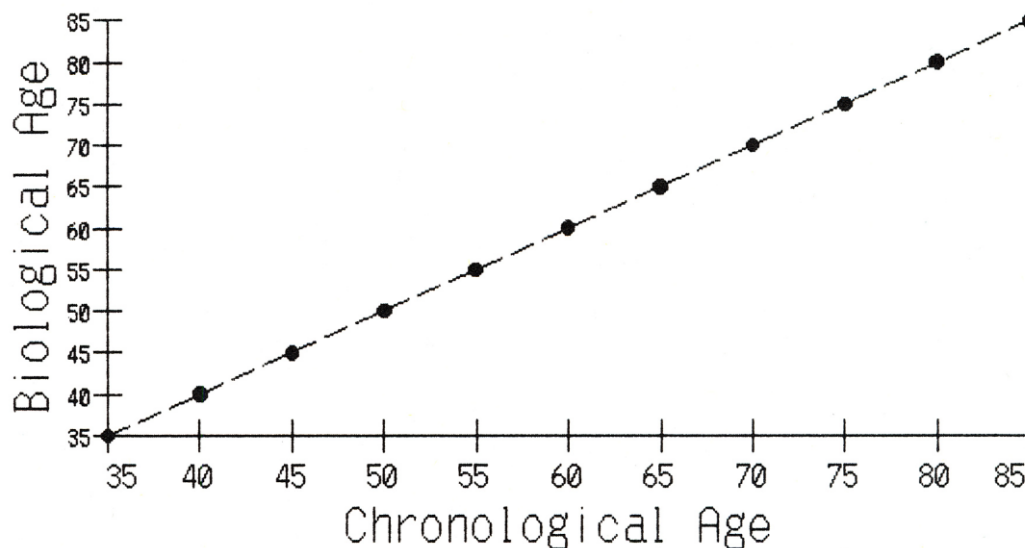
U velmi starých seniorů kromě stavu osamělosti monitorujeme i problematiku stonání, ztráty soběstačnosti a zabezpečení v nemohoucnosti.

Sociální stáří ve své podobě postihuje změny tzv. rolí, individuálních potřeb a změny životního stylu a to především v ekonomickém zajištění jedinců při odchodu ze zaměstnání do penze. U většiny dotazovaných se jako významný negativní faktor tohoto období jeví snížená úroveň životního stylu a ztráta ekonomického zajištění. Soudobá společnost ale vše směřuje na tzv. aktivní sociální stáří, kdy se hledají cesty znovuzáčlenění seniorů do společnosti a to v různých podobách. Kromě klasických zájmových kroužků to jsou i univerzity 3. věku, které mají významný přínos v celoživotním vzdělávání a seberealizaci. Pasivní „důchodcovství“ se jeví do budoucna jako jev sociální patologie. To znamená projev neúspěšného stárnutí.

S pojmem stáří úzce souvisí pojem maximální délka lidského života. Někteří se domnívají, že není pevně stanovena, jiní předpokládají, že se pohybuje kolem 125 let. S maximální délkou života dále souvisí prognózování nemocnosti ve stáří, kdy lze vyčíst z tabulek informace o stavu očekávané doby aktivního dožití (active life expectancy) bez funkčního omezení zdravotního stavu nebo o délce zdravého života.

Biologické stáří je dnes především spojeno s označením míry konkrétních involučních změn daného jedince. Do dnešního dne se vědcům nepodařilo exaktně vymezit biologické stáří ani definovat biomarkery, které s ním souvisí. Individuální involuce by totiž mohla být měřena pomocí molekulárních a buněčných markerů a ty by v bateriích testů ukazovaly aktuální funkčnost jednotlivých soustav. Rychlost změn ve stavu jejich opotřebování by korespondovala s hodnotou kalendářního věku jedince a dalo by se odhadnout, ve kterém

časovém období jedince je nevhodnější zaměřit se na prevenci a snížit tak úroveň involuce jednotlivých markerů



Obr. 1: Porovnání biologického a kalendářního věku. Biologický věk roste s každým kalendář. rokem ^[12]

2.2. Význam gerontologického výzkumu

S postupujícím poznáním a vědomostmi týkajícími se fyziologie procesů stárnutí se obecně začíná rozvíjet nový medicínský obor, jehož náplň a předmět zájmů se nevyvíjí, ale postupně opotřebovává. Tento nový vědní obor je označován jako antiageing neboli medicína stárnutí, která se stává partnerem dnes již tradiční gerontologie, vědy o stárnutí. To znamená, že předmětem gerontologického výzkumu není pouze samotný jev stárnutí, ale zajímá nás, kdo stárne rychleji. Muži nebo ženy? Které orgánové soustavy jsou rychleji opotřebovány? Které biomarkery signalizují stupeň opotřebování jako první? Které z běžně používaných biomarkerů jsou vhodné pro prevenci? Je opravdu stárnutí nutný a předem nastavený proces?

Podíváme-li se do historie lidstva, zjistíme, že stárnutí je natolik významným a rušivým elementem, že se mu již věnovala pozornost ve starověku a středověku. Výsledky tehdejší medicíny byly založené především na empirii a kvalitativním popisu pozorovaných jevů. Přejít od kvalitativních a empirických úvah ke kvantitativnímu popisu se ve studiu stárnutí odehrává postupně a není dosud ukončen. Mezníkem v tomto smyslu byla práce Benjamina Gompertze (1825)^[19], zabývající se zákonitostmi vývoje úmrtnosti v lidské populaci v

závislosti na stáří. Gompertz v ní dospěl k závěru, že úmrtnost v lidské populaci roste u dospělých jedinců s věkem exponenciálně.

Gompertzův zákon byl původně považován za málo přesnou aproximaci skutečného průběhu úmrtnosti s věkem. O řadu let později byla Mackehamem (1860) navržena přesnější definice, která pomocí Mackehamovy konstanty A statisticky lépe aproximovala získané informace. Toto platilo ovšem v Mackehamově době, ve druhé polovině 19. století. Pro současné populace ve vyspělých zemích je Mackehamova konstanta A zanedbatelná, resp. rovna nule.

Podle všeho však Gompertzův zákon skutečně odráží činnost základních mechanismů stárnutí, neplatí pouze pro nedospělé a velmi staré organismy ^[23,24]. Dalšími navazujícími teoriemi byly teorie, které poukazovaly na existenci určitých časových spouštěčů, tzv. pacemakerů, které ovlivňovaly průběh stárnutí. Názory na povahu a lokalizaci těchto „spouštěčů“ se ale velmi liší a jsou předmětem dalších spekulací a hypotéz.

Dnešní gerontologie se snaží o globální pohled na stárnutí organismu jako celku. Přibližně od šedesátých let minulého století se gerontologie začala měnit ve skutečnou vědní disciplínu, kterou provázely různé verifikační procedury doplňované řadou ověřených či neověřených hypotéz a začaly se objevovat i počátky vědeckých teorií popisujících stárnutí a jeho jednotlivé typy. Biologické stáří tedy můžeme brát jako konkrétní míru involučních změn daného jedince, kdy jednotlivé klinické výstupy ukazují na hodnocení funkčního stavu jedince. Můžeme porovnávat dostupné teorie stárnutí a z křivek úmrtnosti se můžeme snažit odvodit vzájemná verifikační kritéria pro teorie stárnutí. Právě křivky úmrtnosti a přežívání jsou dalším kvantitativním zdrojem informací o procesu stárnutí. Mezi křivkami přežívání a křivkami úmrtnosti existuje jednoznačný matematický vztah. Vzájemný převod nám může pouze komplikovat skutečnost, že křivky přežívání laboratorních živočichů jsou získávány na základě tzv. longitudinálních studií (sledujeme určitou skupinu stejně starých živočichů a počet přežívajících) a křivky úmrtnosti mají častěji původ ve studiích typu cross – section (sledujeme různý vzorek populace a dle věku rozdělíme do jednotlivých tříd (a u jednotlivých tříd následně stanovíme úmrtnost)).

2.3. Měřítko postupu stárnutí

Stárnutí je proces, který je druhově nastaven. Projevy stárnutí můžeme chápat jako postupné zhoršování většiny tělesných funkcí v závislosti na čase. Právě úbytek těchto sil může vést mnohdy až ke zvýšení rizika daného projevujícím se onemocněním a mnohdy končícím smrtí. Používání běžné délky života není ale validní. Můžeme sice zaznamenat, že vzrostla střední délka života, zlepšila se naše obranyschopnost vůči řadě onemocnění, ale samotný proces stárnutí se nezastavil a možná ani nezpomalil, ale pouze se změnila jeho kvalita. To znamená, že zdoláváním a odhalováním příčin jednotlivých civilizačních chorob získáváme pouze pár let navíc a ne celé desítky, jak jsme si představovali. Budoucí generace budou pořád hledat ta rizika, která jsou významnými spouštěcími faktory a která ukáží, zda existuje matematická závislost mezi stárnutím a vybranými zdravotními riziky.

3. VERIFIKACE TEORIÍ STÁRNUTÍ

K teoriím stárnutí můžeme řadit teorie zaměřené na určité buněčné spouštěče stárnutí, jednotlivé „prahy“ či „body“ zlomu, které zajistí spouštěcí mechanismy vedoucí k zestárnutí a ke smrti daného jedince. Právě existence velkého množství ověřených či neověřených hypotéz je jedním z problémů současné gerontologie a hledání těch „hlavních“ mechanismů stárnutí. Všechny známé teorie by se asi daly rozdělit do dvou základních skupin – teorie klasické a teorie současné. Nebo bychom je mohli rozdělit podle spouštěcích mechanismů.

3.1. Klasické teorie stárnutí

Klasické teorie stárnutí by mohly prezentovat období šedesátých let, kdy se hledala především univerzální příčina procesu stárnutí a řada studií byla pouze ve stádiu hypotéz nebo dokonce spekulací.

Východiska a závěry těchto teorií se často překrývají, v mnohých případech si dokonce odporují. Je běžné, že se závěry získané z experimentů či pozorování na určité organizační úrovni přenášejí bez náležité analýzy na ostatní organizační úrovně biologického systému. Dalším poměrně závažným problémem teoretické gerontologie je nevyjasněnost řady pojmů.

Mezi významné se dá zařadit teorie omezeného počtu dělení buněk ^[38,39], která předpokládá, že podstatou stárnutí a následně smrti je vyčerpání schopnosti buněk doplnit dělením buňky poškozené a zaniklé. Proliferační aktivita různých typů buněk byla studována na buněčných

liniích v in vitro podmínkách. S postupujícími pasážemi jsou u kultivovaných buněk patrné morfoloické, biochemické a molekulární změny související s vlastním procesem stárnutí. Lidské fibroblasty, označované jako model tzv. „normálních buněk“, stejně jako jiné nenádorové linie, se po určité pasáži přestanou dělit, i když kultivační médium zajišťuje buňkám všechny potřebné živiny. Počet buněčných cyklů (jedním buněčným cyklem je míněna interfáze a mitóza) je omezený stav, který souvisí s tzv. replikativním stárnutím, s replikativní senescencí. Ta znamená zástavu buněk v G1 – fázi buněčného cyklu. Buňky však nemusejí po zástavě replikace odumírat, ale mohou v buněčné kultuře v tomto stádiu setrvat při nebo po výměně média i několik roků. Stárnutí můžeme brát i jako důsledek vyčerpání redundance (nadbytečnosti) již na genetické úrovni nebo na úrovni redundantního uspořádání buněčných struktur ^[85]. Neméně důležitými se ukazovaly i teorie somatických mutací, které vycházely z faktu, že u řady buněk starých organismů byla nalezena zvýšená frekvence poruch DNA. Tato teorie předpokládala vznik somatických mutací způsobených fyzikálními, či chemickými mutageny, které mohly být zároveň i primární příčinou stárnutí ^[11,28]. Mezi genetické teorie stárnutí patří i teorie chyb – projevující se jako výsledek chyb v procesech transkripce a translace ^[60,65].

S procesem stárnutí organismu úzce souvisí i apoptóza, což je geneticky programovaná buněčná smrt. Je to fyziologický proces, který udržuje rovnováhu mezi buněčným růstem a smrtí buněk. Apoptóza reguluje počty buněk tkání během ontogeneze a postnatálního života. Je to proces, který se především uplatňuje při morfogenezi a vede k odstranění nepotřebných, změněných a poškozených buněk. Její základní úlohou je udržování homeostázy v tkáních ^[1]. Při programované buněčné smrti nedochází v okolní tkáni k zánětlivé reakci. Současné poznatky ukazují, že apoptóza může být vyvolána celou škálou různých signálů, jako je poškození DNA, zářením, chemickými látkami, infekcí viry (např. HIV, H5N1...), reakcemi imunitního systému, snížením hladiny růstových faktorů, poklesem hladiny hormonů, odpojením buněk od substrátu či dalšími faktory. Imunitní systém se podílí na apoptóze především prostřednictvím cytokinů. Schopnost organismu odstraňovat nežádoucí buňky procesem programované buněčné smrti bohužel s postupujícím věkem klesá. Příčinou mohou být poruchy ve složitém mechanismu signálních drah. Narušení průběhu programované buněčné smrti tvoří základ mnoha nemocí, u kterých je průvodním jevem především předčasné stárnutí. S postupujícím věkem totiž klesá schopnost organismu vyvolat transkripční aktivitu genů ovlivňujících geneticky programovanou buněčnou smrt. Například zvýšení některých autoimunitních onemocnění, která provázejí stárnutí, je možno vysvětlit

snížující se schopností odstranit procesem apoptózy buňky, které reagují proti vlastním tkáním. Význam apoptózy spočívá v přirozené selekci na buněčné úrovni. Apoptóza může úzce souviset i s výživou. Na experimentálních zvířatech bylo prokázáno její zvýšení u jedinců s omezeným přísunem energie. Zvýšená apoptóza může mít souvislost s pozitivním vlivem energetické restrikce na délku života ^[1,46,82].

3.2. Současné teorie stárnutí

Základy současných teorií stárnutí lze rovněž hledat v období šedesátých let, jen se od předchozích lišily tím, že příčiny stárnutí byly postupně ověřovány a jednotlivé hypotézy potvrzovány nebo vyvráceny a postupně doplňovány dalšími. Mezi nejnámější patří teorie rozebírající příčinnou souvislost stárnutí v závislosti na výskytu volných radikálů nebo neuroendokrinní teorie stárnutí v závislosti na genetické výbavě zkoumaného jedince. Zajímat nás budou především ty teorie, které ukáží komplexnost celého procesu stárnutí.

3.2.1. Teorie volných radikálů

Mezi molekulární aspekty stárnutí lze zařadit i teorie volných radikálů, což jsou vysoce reaktivní molekuly obsahující nepárový elektron ve vnější elektronové sféře. Existuje celá řada procesů, které se podílejí na vzniku těchto reaktivních molekul, které velmi často vyvolávají řetěz reakcí končící jejich neutralizací. Volné radikály se tvoří jako vedlejší produkty metabolismu nebo při respiračních pochodech v mitochondriích. Jejich vznik může být též vyvolán patologickými procesy organismu nebo xenobiotiky. V aerobních buňkách reakce radikálů souvisejí nejčastěji s volnými radikály kyslíku a od něho odvozenými deriváty, jako jsou například hydroxylové radikály nebo přechodná stádia molekul kovů. Místem, kde vzniká nejvíce volných radikálů, jsou mitochondrie. Tyto buněčné organely jsou i hlavním místem, které je volnými radikály nejvíce poškozeno. Dalším místem poškození jsou buněčné membrány. Právě reakce volných radikálů jsou příčinou četných poruch membrán a makromolekul v živém organismu. Po svém vzniku vstupují volné radikály velmi rychle do chemických reakcí s různými makromolekulami. Nadprodukce volných radikálů nebo nedostatečné odstraňování volných radikálů vede k nežádoucím účinkům. Mezi tyto projevy můžeme zařadit změny v činnosti enzymů, ovlivnění změn v činnostech buněčné membrány a oxidace celé řady makromolekul cytoplazmy, které přestanou vykonávat svou původní funkci ^[46]. Za velmi závažný účinek volných kyslíkových radikálů lze považovat reakci s nenasycenými mastnými kyselinami. Vysoká hladina membránových fosfolipidů v

místech, kde se vyskytují reaktivní kyslíkové radikály, jim umožňuje zasáhnout a reagovat s endogenními cílovými molekulami. Dochází zde k tzv. peroxidaci lipidů, což je přechod na jejich biologicky neúčinnou formu. Peroxidy lipidů nejsou schopny vykonávat původní funkci nenasycených mastných kyselin v tukových látkách, ale vstupují do reakcí s řadou biologicky důležitých molekul, jako jsou bílkoviny, nukleové kyseliny i látky s nízkou molekulární hmotností. S nimi následně vytvářejí nesourodé a chaotické celky, které jsou nefunkční a jsou v těle shromažďovány jako nepotřebný buněčný odpad nebo „stařecké barvivo“ lipofuscin. Volné radikály kyslíku mohou poškozovat téměř všechny buněčné molekuly a struktury. Modifikace proteinů oxidační reakcí je asociována s mnoha patologickými stavy, jako je revmatoidní artritida, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba nebo ateroskleróza [20,34]. Mezi další patologická spojení lze zařadit spojení cukru a proteinu, což se řadí mezi jednu z hlavních příčin stárnutí. Glykace je neenzymatická reakce, která nastává mezi proteiny a glukózou a nevyžaduje energii. Je považována za důležitý mechanismus, který může vyvolat některá involuční snížení funkce buněk a tkání. Glykace závisí na hladině glukózy. Zvýšená hladina glukózy v krvi vede k její patologické vazbě na proteiny a po několika následných krocích ke vzniku nežádoucích konečných produktů glykace, které ochotně reagují s okolními proteiny a tvoří s nimi patologická spojení. Projevem interakce modifikovaných proteinů je například tuhnutí pojivových tkání. Postupující modifikace proteinů s dlouhou životností, jako následek reakce s glukózou, vyvolává zejména u diabetiků závažné zdravotní problémy.

Teorie volných radikálů je a byla řadu let považována za řadu spouštěcích mechanismů, které stály v pozadí řady závažných nemocí jako je např. rakovina nebo ateroskleróza, autoimunní choroby, atd. Ve prospěch teorie volných radikálů hovořil i fakt zlepšení některých orgánových soustav vlivem antioxidantů, kdy došlo především k prodloužení střední délky života.

Schopnost odolávat faktorům, které poškozují organismus a opravovat poškozené molekuly, se tak stala základní podmínkou přežití. Některé jevy však teorie volných radikálů nedokáže uspokojivě vysvětlit. Patří sem i skutečnost, že vyšší aktivita savců včetně člověka, zpravidla prodlužuje dobu života. V protikladu s teorií volných radikálů i výsledky experimentů ukazují, že antioxidační látky nemusí ovlivňovat maximální délku života.

3.2.2. Neuroendokrinní teorie stárnutí

Mezi další rozhodující a na stárnutí se podílející faktory patří endokrinní systém a s ním existující endokrinní teorie stárnutí, která předpokládá, že právě stárnutí je řízeno endokrinním systémem. Jedna z endokrinních teorií předpokládá, že centrem řídícím stárnutí je epifýza a především její hormon melatonin, který řídí uvolňování dalších hormonů, které přímo ovlivňují dalších hormonů a buněk endokrinního systému pomocí specifických receptorů působících přes buněčnou membránu. Melatonin byl objeven koncem padesátých let Lernerem a jeho spolupracovníky (1958)^[19]. Zpočátku se předpokládalo, že se jedná o fylogeneticky archaickou látku, která u nižších obratlovců, zejména obojživelníků, řídí změny zbarvení kůže, a která u savců nemá prakticky žádný význam. Postupně se ukázalo, že melatonin má u mnoha skupin obratlovců roli látky, která řídí biorytmy.

Dle této hypotézy zahrnují účinky melatoninu řízení řady biorytmů, ovlivňují náš imunitní systém a mohou podporovat i řadu regeneračních procesů. V posledních letech byla předložena teorie, že melatonin řídí proces stárnutí^[31,76,67,27]. Závěry těchto teorií prezentují melatonin jako hormon, který řídí a podílí se na tvorbě a uvolňování dalších hormonů. Melatonin působí na většinu tkání a buněk v organizmu přímo pomocí specifických a nespecifických receptorů průnikem přes buněčnou membránu. Velikost molekuly melatoninu a její lipofilita umožňují průnik do nitra buněk přes fosfolipidovou dvojvrstvu. Epifýza produkuje melatonin jen v určitém denním období, v cyklech, které se opakují za normálních okolností, jednou za 24 hodin. Tyto cykly jsou zřejmě časovacím systémem uvnitř samotné hypofýzy. Podstata tohoto načasování není dosud zcela objasněna a podle některých autorů zřejmě souvisí s poměrně jednoduchými fyzikálně chemickými pochody uvnitř melatonin produkujících buněk – tzv. pinealocytů. Časovací systém uvolňování biorytmů je ovlivňován světelnými signály z okolí. Světlo inhibuje produkci melatoninu.

Produkce melatoninu výrazně klesá s věkem. Maximální hladiny melatoninu jsou u starých lidí sníženy na necelých 25 % hodnoty ve srovnání s hladinami v mladém věku^[76].

3.2.3. Genetické teorie stárnutí

V případě genetických teorií stárnutí nás nejvíce zajímá mutační teorie a teorie programovaného stárnutí.

Mutační teorie – vycházejí z předpokladu, že během života dochází v somatických buňkách k hromadění mutací, které jsou následně považovány za hlavní příčinu stárnutí.

Programované stárnutí, jak již prezentuje samotný název, vychází z předpokladu, že funkce jednotlivých genů je předem naprogramována a tudíž i časově ohraničena.

Stárnutí je tedy výsledkem genetického programu a geneticky determinováno ^[40].

Na základě výsledků studie podstaty genetické kontroly míry stárnutí vznikají rovněž teorie založené na existenci specifických a nespecifických genů stárnutí. V rámci výskytu dlouhověkých jedinců v populaci vzniká samostatná skupina teorií, které postulují, že existence dlouhověkosti je podmíněna existencí samostatného genu pro dlouhověkost. Experimentálně se však tyto hypotézy nepodařilo potvrdit.

3.3. Verifikační metody založené na délce života

Strehler ^[85] předpokládá, že konečným verifikačním kritériem pro teorie stárnutí jsou křivky úmrtnosti a zákonitosti jejich vzájemných vztahů. Jak již bylo zmíněno v oddílu 2.2, mimořádně důležitým mezníkem v tomto smyslu byla práce Benjamina Gompertze ^[19] zabývající se zákonitostmi vývoje úmrtnosti v lidské populaci v závislosti na stáří. Gompertz dospěl k závěru, že úmrtnost v lidské populaci roste u dospělých jedinců s věkem exponenciálně.

$$R = R_0 \exp k^{(t-t_0)},$$

kde R je úmrtnost v čase t , R_0 je úmrtnost na počátku sledovaného období (v čase t_0).

Makeham ^[59] navrhl další rovnici, která měla přesněji vystihovat tento jev.

$$R = R_0 \exp k^{(t-t_0)} + A$$

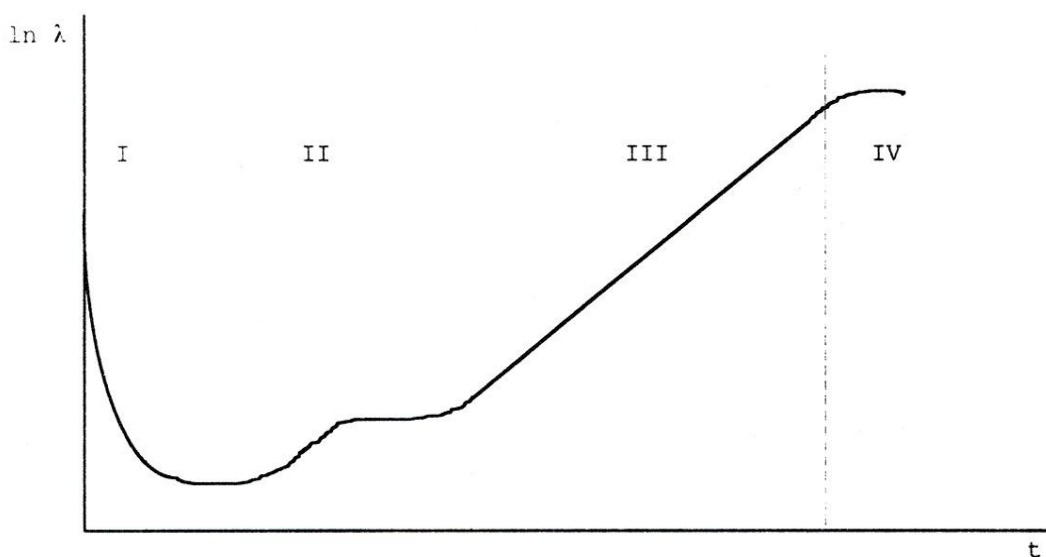
Tehdejší statistické údaje tak byly novou rovnicí aproximovány těsněji, než tomu bylo při použití samotného Gompertzova vzorce. Makehamova konstanta měla však význam

především pro nižší věkové kategorie, s rostoucím věkem rostla velikost prvního (gompertzovského) členu rovnice a pro vyšší věkové kategorie se Makehamova konstanta stávala postupně zanedbatelnou.

Pravděpodobnou příčinou tohoto jevu je zřejmě fakt, že Makehamova konstanta vyjadřuje vliv úmrtí, která nejsou závislá na stárnutí (například tragické či katastrofické případy smrti). V souladu s tímto vysvětlením je i fakt, že divoce žijící druhy mají křivky přežívání blízké exponenciále – to znamená, že jejich úmrtnost je přibližně konstantní. Jinými slovy, Makehamova konstanta je v těchto případech tak velká, že gompertzovský člen v posledním vzorci má na celkový průběh úmrtnosti zanedbatelný vliv. Neznamena to tedy, jak se často chybně uvádí, že divoce žijící organizmy nestárnou ^[20].

Dá se usuzovat, že Gompertzův zákon skutečně obecně odráží činnost základních mechanismů stárnutí. Na druhou stranu platnost Gompertzova zákona má i ontogenetická omezení. Pro nedospělé organizmy a pro organizmy velmi staré Gompertzův zákon totiž neplatí ^[23,24,50].

Gompertzův zákon je hlavním vodítkem pro historické i současné teorie stárnutí, které vycházejí z představy o jednotné příčině stárnutí. Tato skupina teorií se označuje jako „teorie pacemakerové“^[65]. Bazální myšlenkou teorií je předpoklad, že pro průběh stárnutí je rozhodující činnost určitého pacemakeru, tzn. časovacího systému. Názory na lokalizaci a povahu tohoto pacemakeru se liší a jsou předmětem spekulací a hypotéz. Tyto pacemakerové teorie stojí v protikladu k teoriím multifaktoriálním, předpokládají, že nalézt jedinou příčinu stárnutí nelze ^[65].



Obr. 2: Typický průběh křivky úmrtnosti pro současné lidské populace ^[19]

I – období vyšší úmrtnosti (období dětských nemocí – cca 0 – 2 roky)

II – období nízké úmrtnosti

III – „gompertzovské“ období (cca 30 – 90 let)

IV – období sníženého růstu úmrtnosti (nad 90 let)

3.3.1. Verifikační metody založené na měření markerů stárnutí a biologického věku

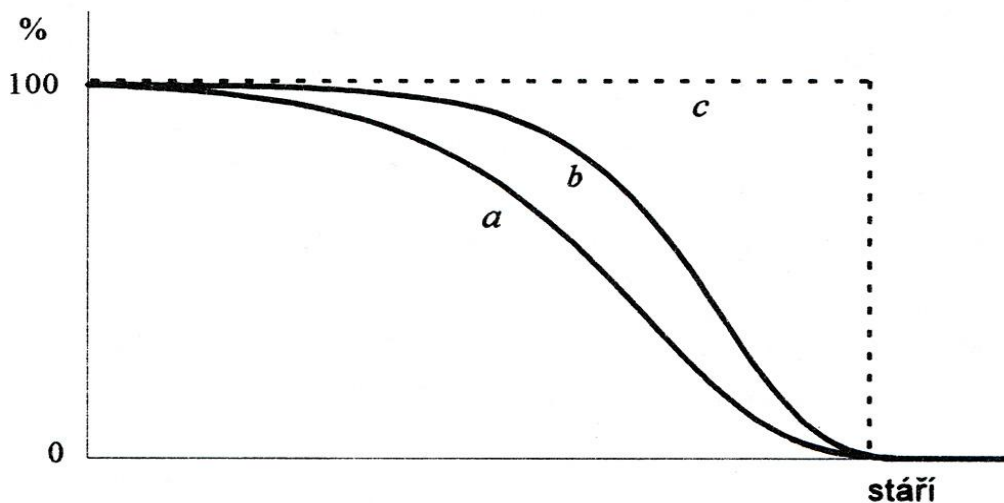
Jedním z dalších kritérií stárnutí může být i změna skutečného neboli hodnota *biologického věku organismu*, které se v dnešní době stává jedním z nejrozšířenějších verifikačních kritérií.

Proti verifikační metodě založené na posuzování vzájemných vztahů křivek úmrtnosti má toto kritérium jednu zcela zásadní výhodu. Zatímco zjištění průběhu křivek úmrtnosti vyžaduje rozsáhlé soubory jedinců a velmi dlouhou dobu, na základě měření biologického věku by bylo možno zjistit výsledek podstatně rychleji a především také individuálně. Objevení těch nejvhodnějších indikátorů, markerů, stárnutí je častým předmětem současného gerontologického výzkumu. Pod označením vhodné biomarkery si totiž můžeme představit reálně existující a prakticky měřitelné veličiny, jejichž vzájemné vztahy a korelace by korespondovaly se stupněm zestárnutí organismu.^[4,12,43,74,96]

4. Biologický věk a jeho měření

4.1. Biologický věk

Určování biologického věku (BV) je bohužel spojeno s některými teoretickými i praktickými problémy. Nejasná je i samotná definice pojmu biologický věk. Mnozí lékaři dodnes termín biologický věk neberou na vědomí. A přesto - riziko úmrtí a biologický věk jsou dnes hlavními vnějšími parametry popisujícími postup stárnutí. Zatímco riziko úmrtí jedince je určováno stavem hlavních fyziologických mechanismů, je stav organismu výsledkem společného působení vnějších vlivů, vývojových změn a výslednice přirozených destruktivních a reparačních procesů organismu. Jak hodnotit růst a vývoj jedince? Jak hodnotit svůj BV? Které vývojové změny organismu jsou významným indikátorem zdraví jedince? Vývojové a reparační procesy jsou určeny genetickými vlastnostmi organismu a opět vnějšími podmínkami. Reálný proces stárnutí je nepochybně výsledkem rovnováhy negativních procesů, vedoucích k dezintegraci a poklesu životaschopnosti, efektivity obranných, reparačních a regeneračních procesů. Které procesy jsou rozhodující pro nastavení rychlosti stárnutí organismu? Bylo by žádoucí orientovat veškerá úsilí tak, aby křivky přežívání, tj. grafická vyjádření počtu přežívajících lidí podle věkových kategorií, měly charakter blízký se co nejvíce obdélníkovému tvaru (viz obr. 3).



Obr. 3: Křivky přežívání lidských populací

Zlepšování životních podmínek vede k více „pravouhlému“ průběhu, k posunu od křivky a směrem ke křivce b a teoreticky až k průběhu podle c. Počátek časové osy je zde zvolen tak, aby se na křivkách neprojevila dětská úmrtnost^[19].

4.2. Definice pojmu biologický věk

Měření a ověřování BV má významný aplikační potenciál jako indikátor předčasného stárnutí, ale jeho důležitost spočívá z medicínského hlediska v možnostech ověřování metod a prostředků pro zpomalení stárnutí.^[19] Velmi obecnou a globální definici BV navrhuje Reis a Pöthing^[74]: BV charakterizuje obecný stav jedince v určitém okamžiku jeho chronologického věku, který je určen fyzickými, psychickými a sociálními charakteristikami. Dean^[12] naopak předkládá podstatně jednodušší definici: BV je objektivní ohodnocení osobního zdravotního stavu. Zdravotní stav však může být ovlivněn prostředím či nemocemi, a to i způsobem, který stupeň zestárnutí neovlivní. Je tedy správnější mluvit o funkčním stavu organismu či o stavu hlavních fyziologických systémů^[15]. Metody měření BV, které se prakticky používají, vycházejí ve své podstatě právě z tohoto pojetí.

4.3. Faktory ovlivňující proces stárnutí

Stárnutí je proces multifaktorový. Zajímá nás především to, zda jde o proces programovaný, determinovaný nebo nahodilý, stochastický. Kromě toho nesmíme opomenout, že povaha změn a rozhodujících faktorů (i těch nahodilých) může být a je převážně genetická či epigenetická. K metodickým problémům současné gerontologie patří obtížnost nalezení vhodného experimentálního modelu s vyhovující přirozenou délkou života. Většina teorií a hypotéz se zabývá kromě studia hlodavců, různých druhů hmyzu i longitudinálními studii, probíhajícími už od roku 1995, které doplněné studiem primátů, můžeme považovat za klíčové^[19] pro stanovování biomarkerů a biologického věku.

Základní zákonitost evolučního procesu je úspěšné přežití druhu, převedeno z pohledu dnešní civilizace na úspěšné stárnutí. U většiny biologických druhů došlo během evoluce k vývoji mechanismů, které zajišťují, že se veškerá životní energie soustřeďuje na reprodukci, po níž následuje rychlé stárnutí a smrt. Prodloužení života je považováno za odvozený adaptační znak získaný během evoluce. Teorie antagonistické pleiotropie^[46] vysvětluje vztah mezi délkou života, procesy stárnutí a smrtí. Vývoj lidstva byl a je stále významně ovládan evolučními silami, kdy evoluční procesy vždy stanovovaly a budou stanovovat délku života. Rychlost stárnutí a délka života různých živočišných druhů včetně člověka jsou řízeny dvěma hlavními mechanismy^[46]:

- genetickou složkou, která zajišťuje druhově specifickou přizpůsobivost uskutečňovat základní biologické procesy, které jsou nezbytné pro život a reprodukci
- vlivy vnějšího prostředí, které působí na genetickou výbavu jedince

V lidské populaci je schopnost přizpůsobit se vlivům prostředí důležitým činitelem, který ovlivňuje funkci a rychlost stárnutí jednotlivých orgánů a následně organismu jako celku. Ovlivnění procesu stárnutí a délky života v celé její šíři ukazuje, že faktory vnějšího prostředí mají nezanedbatelný vliv. Především vlastní životní styl jedince ve spojení s vnějšími faktory může významně ovlivnit vlastní průběh stáří daného jedince. Faktory životního stylu v podobě nedostatku tělesné aktivity, přejídání se, kouření, drogy a nadměrná konzumace alkoholu mají zhoubný vliv na zdraví a délku života. Je zřejmé, že proces stárnutí lze ovlivnit vnějšími faktory, jako jsou vyvážená fyzická aktivita, vyvarování se dlouhodobých stresů či chybné dietetické návyky. Prodloužení střední délky života v lidské populaci dosud nedosahuje maxima, ale není zřejmě nekonečné^[19,20,35]. Ještě menší shoda než ve stanovování biologického věku je ve vymezení dlouhověkosti. Gerontologicky přitom nejde o pouhou formální periodizaci stáří, ale převládá názor, že segment populace žijící extrémně dlouho představuje subpopulaci jedinců se zachováním mimořádné stability celovztažného uspořádání a homeostázy organismu. Předpokládá se, že tato vlastnost není vrozena (spíše dispozice k ní), nýbrž je dosažena v kontextu faktorů, působících během života. Proto se také v určité fázi zpomaluje nárůst rychlosti vymírání věkové kohorty, což např. vysvětluje teorie spolehlivosti poklesem biologické redundance. Ve vztahu ke kalendářnímu věku mohou být pojmem „dlouhověci“ rozuměni lidé ve věku nad 90 let. Ve většině společností je vyšší naděje dožití žen než mužů. Delší dobu života mají i samice většiny živočišných druhů, což je nejspíš endokrinní záležitost a může zřejmě souviset i s nižší rychlostí metabolismu. Mezi dlouhověkými je poměr žen a mužů asi 1:4. Tento rozdíl může být částečně vysvětlen předčasným úmrtím mužů v důsledku válek, nehod či nevhodným a rizikovým chováním. To se tradičně projevovalo i vyšší prevalencí chorob podmíněných nikotinismem či alkoholismem. Genetické rozdíly související s pohlavním dimorfismem mohou usměrňovat funkci genů, které jsou asociovány s procesy stárnutí. Delší střední délku žen mohou například pozitivně ovlivňovat estrogény, jejichž hladina významně klesá teprve po menopauze. Estrogény propůjčují ženám ochranu proti kardiovaskulárním chorobám, jedné z hlavních příčin úmrtí^[35,19,20,46].

Pomůže monitorování růstu a znalost BV v prevenci před civilizačními chorobami jako je diabetes mellitus II. stupně, infarkt myokardu, obezita, ateroskleróza, hypertenze či ischemická choroba srdeční? Především by se měl změnit pohled na výživu u generace našich maminek, která neodpovídá nutričním požadavkům současné populace. Výživa je a zůstane nadále základní potřebou člověka, která zabezpečuje přívod energie a živin pro usměrňování a řízení životních pochodů, tj. dýchání, srdeční činnost, udržení tělesné teploty, svalový výkon atd. Potrava, která kryje výživové nároky člověka, představuje tedy faktor životního prostředí, jež může různou měrou uplatňovat pozitivní či negativní vliv na organismus. Ale musí to být pouze dostatečný přísun výživy a ne nadměrný či chorobný. Nutričně nevyvážená, málo pestrá a nepravidelná strava, založená převážně na potravinách živočišného původu je již takovým standardním prohřeškem proti zdravé výživě. Od starověku je naděje na dlouhý život spojována s životní střídmostí. Přejídání se tak stalo jasným a srozumitelným ukazatelem moralistního pojetí medicíny. K dietní střídmosti již vyzývali Hippokrates a Galén, který již ve 2. století zavedl ve spise „O udržení zdraví“ pojem gerocomica pro soubor hygienických a životosprávných opatření ve stáří, včetně opatření dietních. Ta se stala základem i středověkého spisu Gabriela Zerbiho z roku 1489 „Geromica, čili péče o starce a jejich výživu“. Přejídání se a obezita - s těmito pojmy vždy souvisela onemocnění jako dna a mrtvice. Zároveň se ukázalo, že dlouhodobé hladovění a nedostatek základních živin rovněž maří naději na dlouhý život. Zhruba od 70 let jsou známy informace o tzv. kalorických restrikcích (caloric restriction) o 30 – 40 % proti příjmu potravy ad libitum, což vede k adaptaci se sníženým energetického výdaje a tkáňového metabolismu a zároveň ke statisticky významnému prodloužení střední i maximální délky života experimentálních zvířat. Při „Minnesotské studii“ byli již na konci 40. let 20. století lidští dobrovolníci restringováni kaloricky po dobu 6 měsíců až drasticky o 55% z 3500 kcal na 1570 kcal. Energetický výdej se snížil v průměru o 1920 kcal, z čehož 32% připadlo na snížení bazálního metabolismu a 58% na snížení tělesné aktivity^[46]. Snížila se práce vynakládaná na pohyb poklesem tělesné hmotnosti, ale také došlo k omezení pohybové aktivity. Se stoupajícím věkem dochází k fyziologickým změnám, které ovlivňují homeostázu a metabolické procesy. Charakteristickým rysem jsou změny složení těla a energetické potřeby. Obecně dochází ke snížení netukové hmoty těla, buněčné hmoty, k poklesu kostní denzity, hmotnosti tělesného svalstva obsahu vody v organismu.

Naopak stoupá celkový podíl tukové tkáně, zejména akumulace tuku v centrálních oblastech (viscerální a abdominální akumulace tuku).

Ztráta hmoty svalstva má některé velmi závažné důsledky. Je spojena se zvýšenou úmrtností a morbiditou již za 2 – 3 dny stresové zátěže v průběhu kritických stavů. Podíl svalstva na tělesné hmotě se pohybuje kolem 30% ve věkovém rozmezí 20 – 30 let a klesá až na 15% mezi 70. – 80. věkem života. Tím dochází ke snížení energetické potřeby a ke snížení celkových zásob proteinů v organismu, které jsou nutné pro překonání závažných onemocnění. Svalstvo jako zdroj aminokyselin pro tvorbu reaktantů akutní fáze v průběhu systémové zánětlivé reakce, zdroj aminokyselin pro reparační procesy a tvorbu funkčních proteinů v zátěžové situaci a konečně také vitálně důležitých aminokyselin, které poskytují energii v situaci, kdy jsou v organismu ze stresových důvodů nevyužitelné zásoby tuků a sacharidů. Snížená spotřeba energie při redukci svalové hmoty vede mimo kritický stav k akumulaci tuku v organismu. Při redukované zásobě proteinů dochází v průběhu chronické malnutrice (marastické) i při stresovém hladovění (kwashiorkor – like malnutrition) k rychlé redukci hmotnosti svalstva, která dosahuje v průměru 300 g svalové tkáně denně. V důsledku rychle se rozvíjející malnutrice a svalové devastace vzniká ve stáří v krátké době imobilita, imunosupresivní stav, snížená rezistence proti infekci a při oslabení dechového svalstva i časté respirační selhání. Toto vše ukazuje na nutnost věnovat zvýšenou pozornost ve stáří kvalitě výživy a podporu základních stavebních jednotek jako jsou bílkoviny, tuky, sacharidy, minerální látky a voda.

Dosud není zcela jasné, zda nemocní starších věkových kategorií vyžadují vyšší dávku bílkovin. Podle nutričních studií 10 – 25% žen ve věku nad 75 let konzumuje méně než 30 g proteinů za den. Zcela nepochybně zmenšování svalové hmotnosti vede ke snížení syntézy proteinů a potřeby aminokyselin. Podle klinické studie je průměrná energetická potřeba starších 70 let přibližně 0,6g proteinů na kg tělesné hmotnosti a den^[98]. Expertní závěr WHO ale navrhuje, že bezpečná dávka bílkovin by ve stáří měla být v rozmezí 1,0 – 1,25 g na kg tělesné hmotnosti a den^[97,30,29,55]. Klíčový význam má otázka, zda je možné zvýšeným příjmem proteinů zlepšit poměr mezi svalovou hmotou a celkovou hmotností jedince.

Bílkoviny jsou součástí všech buněk v našem organismu a musí být neustále obnovovány. Příjem bílkovin se má co nejvíce přiblížit fyziologické potřebě. Nedostatečný přívod bílkovin vede k poruchám tělesného i duševního vývoje, snížení odolnosti k infekcím, zhoršení hojení ran a k edémům. Naproti tomu nadměrný přísun bílkovin zatěžuje látkovou přeměnu, a proto je také nežádoucí. Kromě toho je nadměrný příjem bílkovin obvykle spojen i s nadměrným příjmem tuků, protože většina potravin s vyšším podílem bílkovin obsahuje také „skrytý“ tuk.

Deficit energie způsobený sníženým příívodem tuku je ve střední Evropě vzácný. V dnešních průmyslových zemích je spíše opačný problém a tím je nadbytečný příjem tuků v potravě. Tuky jsou nejvydatnějším koncentrovaným zdrojem energie a průměrná spotřeba tuků u nás je vysoko nad doporučenou nebo i únosnou úrovní. Jednou z hlavních příčin špatného zdravotního stavu našeho národa je nadměrná spotřeba zejména živočišných tuků. Doporučený podíl tuku ve výživě by se měl z energetického hlediska pohybovat v rozmezí 26 – 28 %. Tuky samozřejmě nemůžeme zatratit úplně, jelikož jsou zdrojem energie a rozpouštějí se v nich důležité vitamíny A, D, E, K a některé jsou zdrojem esenciálních mastných kyselin, jež jsou důležité pro správný chod organismu.

Ve stáří, zvláště jsou-li přítomny kardiovaskulární poruchy, hypertenze, hyperlipidemie a DM, se doporučuje snížit příjem tuků na 30 % celkového energetického přísunu. Problém ale nastává, pokud je toto snížení prováděno na úkor celkového snížení přísunu potravy, což následně vede ke zhoršení proteinového deficitu a ke karenci některých esenciálních složek výživy.

Příívod sacharidů by měl krýt 55 – 60 % celkové potřeby energie. Z toho by převážně měly být využity komplexní sacharidy (škroby) se současným snížením jednoduchých cukrů. Mírné zvýšení dietní vlákniny zlepšuje glukózovou toleranci, neboť s pokračujícím věkem obvykle vzniká inzulínová rezistence a hyperinzulinemie stimuluje tvorbu a kumulaci tuku v organismu. Hrubá vláknina navíc zlepšuje střevní pasáž, snižuje vznik a komplikace divertikulózy tračníku a má i preventivní účinek při vzniku kolorektálního karcinomu. Mimořádné účinky mají především rozpustné vlákniny (galaktomanany, pektiny, glukomanany, guarová guma a další). Fermentace vlákniny zlepšuje trofický stav sliznice tračníku, střevní bariéry či diferenciaci kolonocytů. Sacharidy jsou nejdůležitějším zdrojem rychle využitelné energie. Podle současných doporučení by měly tvořit 55 - 60 % celkového energetického objemu stravy. Jednotlivé druhy sacharidů jsou v potravě zaměřeny nerovnoměrně. Polysacharidy (vláknina, škrob) by měly tvořit významnou složku jídelníčku. Hlavními zdroji vlákniny jsou obilná zrna, celozrnné výrobky, všechny druhy vloček, otruby, zelenina, luštěniny, ovoce, brambory, rýže a ořechy. Potraviny obsahující vlákninu jsou zároveň důležitým zdrojem minerálních látek, vitamínů, rostlinných bílkovin a dalších zdraví prospěšných látek. Příjem jednoduchých cukrů by neměl překročit 10 % celkového energetického příívjmu. Mělo by se stát pravidlem přidávání hrubé vlákniny do našich jídelníčků, protože dojde ke snížení energetické denzity diety a je to vhodné zejména tam, kde

má starý či nemocný člověk sklon k obezitě. Nevýhodou zvýšeného přívodu vlákniny ale je vzestup přívodu fytoátů snižující resorpci železa a dále zhoršující resorpci kalcia a zinku. Zvýšený přívod hrubé vlákniny může být kompenzován nutričními doplňky, které by tuto nevýhodu úspěšně eliminovaly.

Stárnutí je postupný a většinou dlouhodobý a zčásti ireverzibilní proces, který vede k výrazným změnám morfologie a funkce orgánových systémů. Populace ve stáří je mnohem různorodější než ostatní věkové skupiny. Potřeba energie i proteinů ve vyšším věku klesá, ale nesmí vzniknout výrazný deficit vitamínů a makroelementů, jejichž potřeba ve stáří převážně stoupá. Vitamíny jsou sloučeniny, které organismus potřebuje pro svůj metabolismus, ovlivňují jako katalyzátory nejrozmanitější biochemické procesy. Lidský organismus je sám nedokáže nebo jen v nedostatečné míře vytvořit. I když jsou nezbytné v poměrně malém množství, dochází při jejich nedostatečném přívodu k různým onemocněním. Vitamíny spolu se stopovými prvky se také významnou měrou podílejí na likvidaci chemické zátěže organismu různými látkami z životního prostředí a z poživatin samotných. Právě nutričně nevyvážená a málo pestrá a nepravidelná strava založená převážně na živočišném původu nás žene po desetiletí do záhuby a způsobuje to, že se cítíme a projevujeme starší, než jsme. Například zvýšený příjem antioxidantů v dietě (kyselina askorbová) může alespoň částečně potlačit nepříznivý účinek aktivních forem kyslíku, tzv. volných radikálů. Tento jev může zpomalit proces stárnutí a snížit frekvenci výskytu onemocnění vázaných na vysokou koncentraci aktivních forem kyslíku. Vlivem sníženého příjmu potravy je obvykle saturace starších jedinců vitamíny snížena a navíc se v některých případech vyskytuje ve stáří zvýšená potřeba vitamínů, která nemusí být při sníženém příjmu potravy starších jedinců kryta v dostatečném množství.

Zapomínat bychom neměli ani na dostatečnou hydrataci starších jedinců, protože v průběhu života se mění obsah vody v těle tak, že procentuálně je podíl vody největší v mládí a s postupujícím věkem klesá. Obsah celkové tělesné vody ubývá a s tím se objevuje výskyt řady komplikací. Za patologických stavů může dojít k výrazným ztrátám vody z organismu. A protože podíl vody u starých jedinců činí menší část tělesné hmotnosti než v mládí, jsou starší pacienti na ztráty vody mnohem citlivější než osoby středního věku. Ztráta vody kůží a plícemi (perspirace) činí při normální tělesné a venkovní teplotě přibližně 1 l za 24 hodin. V horečnatých stavech stoupá ztráta vody o 0,5 až 1 l za den na 1° C nad normální teplotu 37° C. Voda je univerzálním rozpouštědlem pro ionty a organické látky v tělesných tekutinách a

vytváří tak velmi složitý a jemně regulovaný iontový a koloidní roztok. Jedním z nejdůležitějších parametrů vnitřního prostředí je udržení objemu tělesných tekutin a jejich koncentrace. Zásadním předpokladem pro udržení objemu tělesných tekutin je rozhodující koncentrace sodíku ve vnitřním prostředí.

Nesmíme ani zapomínat na odlišování projevů fyziologické involuce od chorobných změn. K tradovaným omylům patří např. chybné považování aterosklerotických změn za projevy „fyziologického“ stárnutí. Na vzniku aterosklerózy se významně podílí inzulínová rezistence (hyperinzulinismus), která je v blízkém vztahu k obezitě a hypertenzi. V prevenci kardiovaskulárních onemocnění je proto základem snížení příjmu nasycených tuků pod 30 % denního energetického příjmu. Denní příjem cholesterolu by neměl překročit 200 – 300 mg. Pro postižené to znamená preferovat v optimální porci méně tučné mléčné výrobky, libové maso, ryby a rostlinné oleje. Důležité je i zvýšení příjmu vlákniny, omezení soli a zvýšení příjmu antioxidantů, které jsou obsaženy v ovoci a zelenině.

Nadměrný dlouhodobý přísun alkoholu vede k jaterní cirhóze, indukuje hypertriacylglycerolemii a akceleruje aterogenezi. Naopak mírný přísun alkoholu (20 g / den) se v odborné literatuře uvádí jako projektivní. Ohrožení lidé by neměli zapomínat na dostatečný přísun vitamínů a minerálních látek, především vitamínu C, E a beta – karotenu.

S výživou souvisí také nádorová onemocnění. Bylo prokázáno, že vyšší příjem tuků usnadňuje rozvoj tumoru prsu. Při přípravě – resp. úpravě pokrmů (smažením, opékáním na tuku) mohou vznikat látky, které podporují vznik rakoviny jícnu. Spouštěcím faktorem při vzniku tumoru jícnu může být vysoká teplota jídla. Při vzniku karcinomu dutiny ústní a jícnu je významným rizikovým faktorem alkohol, zejména v kombinaci s kouřením. Naopak konzumace ovoce a zeleniny snižuje riziko vzniku rakoviny střeva a konečníku. V prevenci nádorových onemocnění je tedy základem omezení příjmu nasycených tuků, zvýšení příjmu vlákniny, udržení optimální hmotnosti, umírněná konzumace alkoholických nápojů. K tomu patří omezení nasolovaných, nakládaných a uzených potravin a nekuřáctví. Další spojitost s výživou je prokázána u pacientů s těmito diagnózami: diabetes mellitus, potravinová alergie různého typu, osteoporóza a mnoho dalších nemocí, kde příjem jednotlivých živin může přímo i nepřímo spolupůsobit v terapii nebo v prevenci. Celková změna životního stylu může vést a v prokázaných studiích i vede ke snížení výskytu většiny „civilizačních“ onemocnění. Výživa je tedy nejen součástí prevence, ale i komplexního léčebného režimu u pacienta.

Je ale doba na prevenci a předcházení nemocem nebo doba na odstraňování příznaků nemocí? Neměli bychom zapomínat, že prevalence mnohých chorob je věkově podmíněná, ale přesto jde o choroby, které mohou být, na rozdíl od biologické involuce, preventibilní, léčitelné či alespoň účinně modulované. Spektrum nejvýznamnějších chorob, které se závažně podílejí na funkčním stavu organismu a spoluvytvářejí genotyp stáří, je proměnné ^[46,29,25].

Abychom měli přesná vstupní data, měli bychom začít s monitoringem jedince již v období růstu, protože víme, že růst a vývoj neprobíhají stejným tempem a už od období předškolního věku můžeme sledovat řadu znepokojivých momentů ve vývoji dítěte, mezi něž patří i obezita. Obezita je definována jako nadměrné hromadění energetických zásob v podobě tuku. Nejedná se pouze o estetický problém, ale především o nemoc. Obezita je komplexní multifaktoriální chronické onemocnění, zahrnující vztahy mezi faktory biologickými a psychologickými, prostředím a chováním jedince. Světová zdravotnická organizace (WHO) prohlásila obezitu za epidemické onemocnění 21. století. Obezita je významným rizikovým faktorem, který se podílí na vzniku a rozvoji závažných somatických onemocnění, tzv. komorbidit (doprovodných zdravotních problémů).

K pochopení jednotlivých příčin stárnutí je nutná i znalost jednotlivých vývojových období a jejich vzájemných zákonitostí.

I když se během období růstu zdokonaluje jemná motorika, stále převažuje nedokonalá schopnost koordinace a dokonce můžeme hovořit o neukončeném vývoji stereoskopického vidění (chybný odhad vzdálenosti), zpomalené akomodaci a zúženém zorném poli ^[5,78,51,52]. Všechny tyto nedostatky jsou u dětí zjevnou příčinou úrazové morbidity a mortality a při měření BV se právě proto měří a zjišťuje i hodnota *akomodační šíře* ^[12], která se považuje za jeden z velmi vhodných biomarkerů. Pořád ale zůstává otázkou, kdy začít s monitoringem vhodných stravovacích návyků, kdy se ve vývoji jedince zaměřit na prevenci a ve kterém vývojovém období jedince vybudovat ty správné stravovací návyky. Vhodný začátek prevence by měl být již v rodinách pomocí dětských praktických lékařů. Je to totiž především období adolescence (16 – 18let), kdy může hlavně u dívek docházet ke vzniku poruch příjmu potravy (mentální anorexie, mentální bulimie) a chybným stravovacím návykům. Přehnaný zájem o dokonalou postavu potom nastartuje řadu změn, které se ve vyšším věku mohou projevit i v podobě metabolických syndromů a významně se podílet i na individuálním BV.

Na základě dostupných informací a znalostí se ukazuje, že růstové a vývojové změny jsou opravdu významným indikátorem zdraví jedince, kdy monitorování růstu a vývoje patří mezi základní metody péče. Abychom konkrétního jedince mohli správně zhodnotit, potřebujeme mít k dispozici normativy, které vznikají na podkladě rozsáhlých výzkumů velkého počtu dětí, je potřeba stanovit tzv. faktický biologický věk dítěte, který se může lišit od kalendářního pomocí percentilových růstových grafů ^[56].

V posledních letech se stále dokola opakuje pojem obezita, protože prudký nárůst byl zaznamenán nejen u dospělých, ale i v dětském věku. Pojem obezita neznamena jen nadměrnou hmotnost, ale jedná se o zmnožení vrstev podkožního tuku. Někteří autoři uvádějí, že v průmyslově vyspělých zemích se vyskytuje 5 – 30 % obézních dětí, přičemž se jejich počet stále zvyšuje. A právě již zmíněné období adolescence je neopominutelné, jelikož dochází k hypertrofii již existujících tukových buněk ^[26,46,55,56].

Kromě zatěžování kostního systému a kloubů dochází u obézních dětí i k přetěžování cévního systému s následným vznikem rozšířených cév na dolních končetinách, k celkové změně metabolismu v podobě aterosklerotických změn a diabetu mellitu na inzulínu nezávislém.

Orientační pomůckou k odhalení obezity je graf hmotnosti vztažený k výšce.

Percentilové růstové grafy jako jedny z nejužívanějších vycházejí ze zakreslené výšky, kdy porovnáváme aktuální výšku vybraného jedince s jeho vrstevníky. Při pravidelném sledování a zakreslování výsledků zjistíme změny a výkyvy + / - , pásmo širší normy vymezuje 3. a 97. percentil, zahrnující 94 % empiricky zjištěných hodnot výšky jedinců daného věku. Pásmo střední tělesné výšky se nachází nad 75. percentilem, resp. 90. percentilem. Jedinci menší až malí se nacházejí pod 25. percentilem. Pod 10. percentilem leží hodnoty jedinců s velmi malou postavou.

Během měření a stanovování růstové diagnózy bychom neměli zapomínat na růstový dědičný potenciál. Stanovujeme cílovou výšku dle pohlaví dítěte a upravené střední tělesné výšky jeho rodičů (tzv. adjustovaná midparentální výška) dle vzorce:

celková výška chlapců = $[(\text{výška otce} + (\text{výška matky} + 13))] / 2 + 10 \text{ cm}$

celková výška dívek = $[\text{výška matky} + (\text{výška otce} - 13)] / 2 + 10 \text{ cm}$

Vzorec obsahuje hodnotu 13 cm představující průměrný rozdíl mezi mužskou a ženskou tělesnou výškou a rozsah ± 10 cm vymežující pásmo cílové výšky, kde se nachází 95 % pravděpodobnost hodnoty dospělého potomka^[56]. Jako ukazatel stavu výživy lze rovněž použít hodnoty středního obvodu paže, který se doporučuje u všech pacientů s poruchami výživy (obezita, malnutrice dlouhodobě hospitalizovaných a nemocných pacientů, anorexie). Dále lze obezitu stanovit vyšetřením tloušťky podkožního tuku kaliperem, antropometrickou metodou a denzitometrií. Celosvětově nejužívanějšími metodami hodnocení kostního věku jsou americká metoda Greulich a Pyelové (1959) založená na porovnávání rentgenogramů ruky a distální části předloktí s fotografickými standardy GP atlasu („Atlas matching“), britská metoda Tannera, Whitehouse et al. (1975), posuzující velikostní a tvarový vývoj 20 kostí ruky a distální části předloktí („Point scoring system“) a nová metoda TW3 (Tanner et al., 2001), která je inovací verze metody TW2. Do referenčního souboru byla začleněna data percentních populací evropského a euroamerického původu. Podle předběžných výsledků pilotní studie (Krásničanová, Kuchyňková, 2002) reflektuje TW3 sekulární trend a patří mezi nejpřesnější.

Stanovení indexů BMI slouží ale v dětském věku pouze jako orientační charakteristika.

Jako důležitá se ukazuje informace o rozložení tukových vrstev po těle, kdy bývá tuk uložen na prsou, trupu, hýždích, stehnech a nejrizikovějším faktorem je hromadění tuku v intraabdominální oblasti – tzv. androidní typ, který je spojován s větším výskytem kardiovaskulárních chorob^[56].

Obezita a poruchy příjmu potravy jsou vzájemnými antipóly a za společné lze označit skutečnost, že se vždy projevují nápadnými změnami habitu postiženého člověka. Abychom včas odhadli počínající příznaky začínajících závažných onemocnění, je potřeba změnit pohled na výživu jedince a především principy výživy již v samotné rodině především v období dospívání jedince. Může se zdát, že jsou termíny obezita a poruchy příjmu potravy a civilizační nemoci opakujícími se ve všech odborných a zábavných časopisech, ale realita zůstává pořád stejná. Obezita před 30 lety i dnes způsobuje zatěžování kostního systému a kloubů se vznikem deformit dolních končetin (vbočená kolena), páteře (kulatá záda, skolióza) a kloubní změny (ankylózy). Dochází ke statisticky významnému přetěžování cévního systému a žlučových vývodů – zvýšený výskyt rozšířených žil na dolních končetinách (varixy) a žlučových kaménků. Onemocnění žilního systému patří k nejrozšířenějším poruchám zdraví a odhaduje se, že většina bérceových vředů je žilní etiologie jako výsledek poruch látkové výměny a na podkladě chronické žilní insuficience. Právě změny metabolismu

způsobují v organismu četné arterosklerotické změny. Opět se orientační pomůckou v odhalení obezity stává graf hmotnosti vztažený k výšce. Hmotnost ve vztahu k výšce spadající pod 80. percentil je označována jako nadváha a hmotnost nad 85. percentilem jako počínající obezita^[52]. K dispozici jsou tabulky základních statistických charakteristik somatických, fyziologických a biochemických znaků českých obézních dětí^[52,56]. Míra rizika řady již výše uvedených onemocnění se též na některých pracovištích určuje objemem pasu. Z hlediska civilizačních chorob je totiž rizikovější uložení tuku v abdominální krajině, kdy pro ženy platí střední riziko od objemů nad 80 cm a vysoké při objemech nad 88 cm. Pro muže je to střední riziko při objemu pasu nad 94 cm a vysoké při objemu nad 102 cm.

4.4. Měření biologického věku, markery

Pojetí, vymezení a definování zdraví a nemoci není vždy v souladu s aktuálním kalendářním věkem člověka. Dost často jde o rozhraní změn involučních a chorobných a o pojetí „normálního“ stáří. Podle definic WHO můžeme brát zdraví jako stav úplné tělesné, duševní a sociální pohody, a nikoliv pouze nepřítomnost nemoci či vady. Dále můžeme o zdraví hovořit jako o stavu organismu, který vyjadřuje jeho adekvátní fungování za daných genetických podmínek a podmínek prostředí. Souhrnem lze zdraví považovat za nenarušenou tělesnou a psychickou integritu. K důležitým pojmům při posuzování zdraví patří adaptabilita, schopnost a kapacita vyrovnávat se s různými zátěžemi, nároky a změnami vnějšího a vnitřního prostředí. Dále funkčnost, schopnost a potenciál zachovávat integritu svého prostředí., svých činností a rolí, což je právě možné i na základě znalostí našeho biologického věku.

Biologický věk se nejčastěji kvantifikuje průměrným kalendářním věkem, který v populaci odpovídá stavu konkrétního organismu.

Biologický věk je objektivní ukazatel zdravotního stavu konkrétního člověka. Teoreticky by měl biologický věk z hlediska vzevření a fyziologické kapacity konkrétní osoby korespondovat s jejím chronologickým věkem.

K výpočtu biologického věku se používají soubory vybraných markerů stáří. Jedná se o vybrané veličiny, které charakterizují stav organismu z hlediska zestárnutí. Soubory se obvykle označují jako „baterie testů“, vycházející z měření funkceschopnosti fyziologických systémů, z měření biochemických, antropometrických i dalších. Vratme se ale k samotnému smyslu měření BV. Potřebujeme znát objektivní kontrolu zpomalení či zrychlení stárnutí?

Ano, abychom se pokusili o ovlivnění stupně zestárnutí a naší zranitelnosti, jedná se o významnou prevenci jak řídit některé naše biomarkery .

Zařízení pro určování BV jsou určena pro celkově zdravé lidi všech věkových kategorií od raného středního věku. Obsahují soubory testů, soubory tzv. markerů, které určí míru zestárnutí vybraných funkčních systémů v organismu a následně umožní odhad celkového reálného stáří. Přínosem bude zjištění jaký je stav našeho organismu s porovnáním průměrného stavu v populaci a to, jaké je vlastní tempo stárnutí našeho organismu. Jaká je funkčnost našeho organismu jako fyziologického celku. Pokud zjistíme, že BMI je v oblasti nadváhy mám ve 40 letech reálnou šanci na snížení hmotnosti a oddálení některých onemocnění než stejné zjištění v 50, 60 či 70 letech věku. A to by mělo být hlavním preventivním přínosem měření BV. Měli bychom si uvědomit, že měření BV není primárně diagnostický prostředek. Neslouží k odhalení nemoci ani k určení jejího charakteru. Měření BV má nejen praktický, ale především důležitý PREVENTIVNÍ význam. Dá se předpokládat, že změnami v oblasti sociální a vlivem nutnosti spoluúhrad pacientů na léčbě řady civilizačních chorob celospolečensky poroste i zájem o individuální znalost biologického věku. Pokud by se zdravotní pojišťovny začaly dívat na biologický věk jako na indikátor obecného rizika onemocnění, mohlo by dojít i k racionalizaci plateb za některé zdravotní úkony. Neméně důležitá znalost biologického věku je pro lékaře, kteří by mohli tyto informace využívat nejen v prevenci, ale i v řešení příčin některých onemocnění.

Neměli bychom zapomínat, že stárnutí je proces, který se začíná projevovat řadou negativních vlivů viditelně již ve čtvrté dekádě našeho života.

4.4.1. Postup při výběru souboru testů pro určování biologického věku

Výběr souboru testů se řídí cíli, které si konkrétní studie klade. Jiné cíle budou pro použití v experimentální gerontologii a jiné pro individuální využití. Obvyklý postup při vývoji metod určování biologického věku spočívá ve výběru a měření vhodných veličin, popisujících co nejúplněji stav organismu z hlediska stupně jeho zestárnutí. Matematickým zpracováním výsledků těchto měření se pak stanoví biologický věk, hodnocený zpravidla jedním číslem. Nejčastěji se vyjadřuje biologický věk jako průměrný kalendářní věk v populaci, odpovídající stavu příslušného jedince. Výběr testů se řídí cíli, které si kladou konkrétní studie, protože dosud neexistuje standardizace těchto metodik a existující soubory testů vycházejí většinou z možností daných pracovišť či z erudice pracovníků provádějících měření.

Postup výběru markerů by měl obsahovat následující kroky: ^[14]

1. Výběr veličin pro hodnocení biologického věku

Vycházíme z teoretického významu daných veličin pro charakterizaci stárnutí a z našich možností aplikovat tyto znalosti u konkrétního vzorku jedinců v populaci.

2. Zjištění závislosti vybraných veličin na chronologickém věku

3. Provedení matematického zhodnocení závislosti, zejména určení korelačních koeficientů, provedení redukce původního souboru a stanovení definitivního souboru testů.

4. Volba vhodného vztahu pro výpočet biologického věku za použití známých matematických metod, především za použití vícenásobné regrese. Nejčastěji se používá následující vztah:

$$Y = A_0 + \sum A_i X_i$$

kde Y je biologický věk, A_i jsou koeficienty (váhy) vypočtené pro jednotlivé veličiny, X_i jsou hodnoty měřených veličin. V poslední době však bylo použití tohoto vztahu podrobena principiální kritice ^[14]

V populaci lidí shodného kalendářního věku (KV) odpovídají rozdíly v biologickém věku (BV) rozdílům individuálního stupně stárnutí. Poměr mezi BV a KV lze vyjádřit rovnicí

$$BV = KV + R(0, S^2),$$

ve které $R(0, S^2)$ představuje náhodnou proměnnou s nulovým průměrem a odchylkou S^2 ^[17]. Odchylka i typ rozložení R mohou záviset na KV. Jakákoliv měřitelná vlastnost lidského organismu, která se mění systematicky s KV, může být ovlivněna individuálním stupněm stárnutí a použita jako biomarker. Většina autorů, až na pár výjimek, stále používá jako základní nástroj pro výpočet veličiny zvané BV vícenásobnou lineární regresi

(MLR = *multiple linear regression*). V poslední době však bylo zjištěno, že metoda vícenásobné lineární regrese (MLR) není k výpočtu BV vhodná.

$$BV = \frac{\sum_{j=1}^m (x_j - q_j) k_j / s_j^2 + KV / s_B^2}{\sum_{j=1}^m k_j / s_j^2 + 1 / s_B^2}$$

Veličiny x_1, \dots, x_m představují jednotlivé/individuální hodnoty markerů BV. Hodnota k_j označuje sklon přímky, q_j je průsečík a s_j^2 reziduální rozptyl lineární regrese závislosti markeru x_j na KV. Symbol s_B^2 představuje odhad rozptylu rozdílů ($BV - KV$) v hodnocené populaci.

5, Určení skrytých parametrů, tzv. vlastních příčin stárnutí za pomoci metody faktorové analýzy^[14].

4.4.2. Nejčastěji používané metody hodnocení biologického věku

V gerontologické literatuře byla již popsána řada baterií testovacích souborů. Na internetu nebo v řadě i odborně naučných publikacích najdeme desítky „spolehlivých“ testů na měření biologického věku, ale většinou nenajdeme žádné kvalitní baterie testů, protože se v podstatě měří pouze pár veličin charakterizujících stav fyziologických systémů, které doprovází rodinná anamnéza a aktuální životní styl. Kdo najdete odvahu a této „rošády“ se na internetových stránkách zúčastníte, získáte zaručeně spolehlivou (hodnocení baterie testů příslušného autora) informaci o vašem biologickém věku, který se ale významně neliší od vašeho kalendářního věku.

Veličiny, které se nejčastěji vyskytují v používaných bateriích testovacích souborů, jsou většinou ty veličiny, u nichž se předpokládá nejtěsnější vazba na procesy stárnutí. Spektrum veličin vyskytujících se v rozsáhlých bateriích testů je velmi rozsáhlé a zahrnuje veličiny antropometrické, fyziologické, psychologické, biochemické či fyzikální.

Je zřejmé, že korelace mezi změnami různých veličin a stárnutím je rozdílná. U vybraných veličin se dá předpokládat úzká vazba na proces stárnutí. A proto se mezi běžně používané a v řadě dostupných testů již standardizované markery zařazuje BMI, tepová frekvence, hodnoty systolického a diastolického tlaku, elasticita kůže, hodnota reakčních časů, zraková ostrost, glukózotoleranční test.

Obecně platí, že jednotlivé baterie testů obsahují jen kolem jedné desítky měřených veličin vybraných většinou dle možností pracoviště. Jako příklad můžeme uvést baterii testů používanou v institutu preventivní medicíny v Leidenu v Holandsku^[12]:

Veličiny

- Práh vnímání vysokých frekvencí zvuku
- Zraková ostrost
- Reakční časy
- Maximální systolický tlak při zátěži
- Maximální dechová frekvence při zátěži
- Maximální spotřeba kyslíku při zátěži
- Vitální kapacita plic

4.4.3. Metody určování biologického věku založené na změnách při přenosu dýchacích plynů

Přenos dýchacích plynů mezi okolním prostředím a tkáněmi zabezpečují dýchací a cirkulační systémy, a proto se za vhodným marker považuje vitální kapacita plic. Změny ve funkci těchto systémů mohou závažně ovlivnit plynovou výměnu a vzniklé poruchy se projevují snížením rozsahu metabolických rezerv organismu. Při hodnocení funkce respiračního systému si všímáme především:

- ventilace – schopnosti uskutečnit plynovou výměnu mezi vzduchem a plicními sklípkami, průchodnosti dýchacích cest,
- difúze – přenosu plynů z plicních sklípků do krve, poměr ventilace / perfúze, souhry mezi prokrvením plic a ventilovanými alveolami.

V praktickém životě můžeme snadno změřit objem plic jako objem vdechnutého a vydechnutého vzduchu. Tak zjistíme hodnotu klidového nádechu a výdechu (dechový objem), inspirační rezervní objem a expirační rezervní objem. Jejich součtem získáme plicní kapacity. Vitální kapacita plic = inspirační rezervní objem + expirační rezervní objem + vitální kapacita a inspirační kapacita = dechový objem + inspirační rezervní objem.

Nejobvyklejší způsob měření objemu plynu se nazývá *spirometrie*. Vyšetřovaný jedinec je při tomto měření přímo spojen s přesným kalibrovaným spirometrem. Spirometry jsou zkonstruovány tak, aby kladly co nejmenší odpor pohybům a aby měly co nejmenší setrvačnost a hmotnost. Podle způsobu utěsnění vaku plynoměru se spirometry dělí na suché a mokré, kdy suché jsou založeny na principu měchů z umělé hmoty a mokré mají jako těsnící

médium kapalinu, zpravidla vodu. Vodní spirometr je možné využít i pro základní zjištění průchodnosti dýchacích cest za předpokladu, že svalová aktivita a pohyblivost dýchacího koše není při tomto vyšetření výrazněji snížena. Pro standardní vyšetřování se používá usilovné vydechnutí vitální kapacity z maximálního nádechu, měří se objem takto vydechnutý celkový a v první sekundě.

Objem, který po usilovném výdechu zůstane v plicích = reziduální objem – na spirometru zjistit nemůžeme a k jeho měření můžeme použít pouze nepřímých metod. K posouzení změřených objemů je potřeba získané výsledky porovnat s normálními hodnotami. Náležitě hodnoty je třeba hledat podle etnické příslušnosti, pohlaví, věku a tělesných rozměrů – výšky, váhy, případně tělesného povrchu. Individuální odchylky mohou být značné, avšak za patologickou změnu se většinou pokládá odchylka větší než 2 sigma nebo 20 %. Absolutní hodnota vitální kapacity je u mužů 5000 – 5300 ml a u žen 3200 – 3300 ml vzduchu.

4.4.4. Metody určování biologického věku založené na změnách sluchu

Především v seniorském věku zaznamenáváme převodní poruchy sluchu, které vznikají poškozením převodního aparátu, tj. zevního nebo středního ucha. Příčinou jsou nejčastěji záněty sluchové trubice, akutní a chronické záněty středního ucha, popř. jejich následky. Mnohdy za tyto převodní poruchy mohou neprůchodnosti zevního zvukovodu získané nebo vrozené nebo otoskleróza ^[46].

Převodní vadu charakterizují následující skutečnosti:

- sluchová ztráta je větší pro hluboké tóny nebo alespoň rovnoměrná ve všech frekvencích
- zvuky nad oblastí sluchového prahu slyší postižený v hlasitosti, která je úměrná ztrátě při sluchovém prahu

Dále je příznačná změna slyšení vlastního hlasu, který zní dunivě – autofonie, zatímco hlas druhých jedinců je popisován jako tichý s omezením hlubokých tónů. Důsledkem těchto jevů může být dokonce i posun emocionálního nastavení vůči okolí. Výhodou převodní poruchy je skutečnost, že není-li možné ji operativně odstranit, lze ji při vhodně zvoleném zesílení zvuku dobře korigovat.

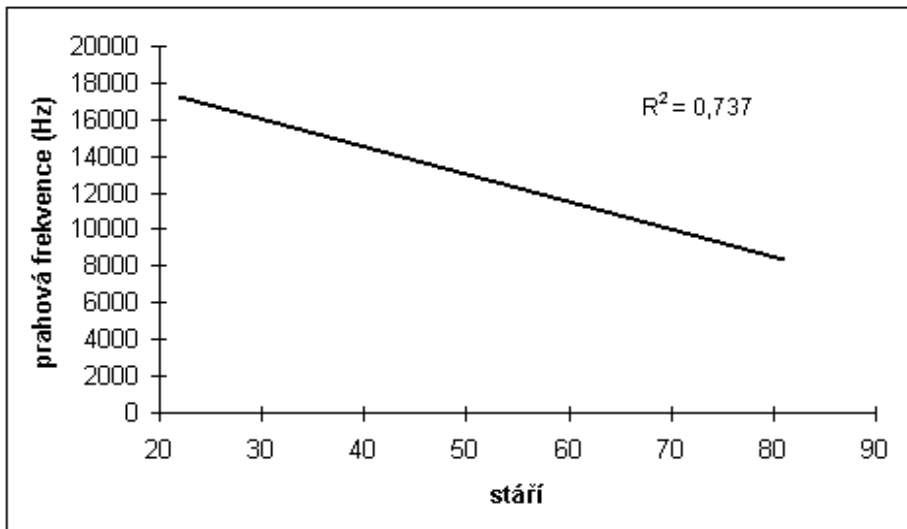
Etiologie percepčních poruch může být vrozená nebo jde o poruchy získané. Mezi hlavní faktory získaných poruch řadíme virové a bakteriální infekce vnitřního ucha, toxické vlivy včetně ototoxických vlivů způsobených některými léky, poškození hlukem z pracovního provozu nebo vaskulární poškození. Velká skupina poruch vznikne za etiologicky nejasných okolností. Specifická je percepční porucha spojená se stárnutím sluchového ústrojí jako celku – presbyakuze.

Involuční změny jsou jednoznačně nejčastější příčinou sluchového postižení v populaci a náklady s nimi spojené jsou na jednom z předních míst mezi zdravotnickými náklady. Podstatou poruchy je fyziologické stárnutí sluchového ústrojí jako celku^[46] obdobné stárnutí všech ostatních smyslů. Historicky byla příčina nejprve hledána v oblasti středního ucha, ale s rozvojem audiometrie byla později podstata presbyakuze lokalizována v uchu vnitřním a klasifikována jako porucha senzorineurální.

Většina metod určování biologického věku založených na změnách sluchu vychází z tzv. audiometrických měření. Audiometrická měření spočívají v tom, že se proměřuje schopnost vnímat tóny různých výšek. Zpravidla se měří jakou intenzitou zvuků dané frekvence je ucho ještě schopno vnímat. U komplexnějších vyšetření se měří ještě subjektivní hladiny hlasitosti při jednotlivých frekvencích. Frekvence, na nichž se měření provádí, se volí "skokově", tj. postupně se nastavují pevně určené výšky tónů a na nich se změří příslušné parametry. Frekvence se volí tak, aby pokryly celý rozsah vnímaných tónů. Měřené parametry (prahové intenzity, hladiny hlasitosti atd.) jsou silně individuálně závislé a mají i věkovou závislost.^[14]

Věková závislost zmíněných parametrů umožňuje použití audiometrických veličin jako markerů biologického věku. Komplikace při praktickém použití těchto parametrů v bateriích testů pro určování biologického věku spočívají v silné individuální závislosti a ve složitosti metodiky po technické stránce. Individuální rozmanitost parametrů ztěžuje vzájemné porovnávání stupně zestárnutí jednotlivých osob. Technická náročnost spočívá zejména ve zdlouhavosti měření a v problémech s reprodukovatelností výsledků.

I když nám změny v audiometrických měřeních dokáží ukázat rozdíl mezi chronologickým a biologickým věkem, tak bychom neměli zapomínat na to, že prostředky vynaložené na sluchovou rehabilitaci i u pacientů pokročilého věku se vyplatí. Zisk pro psychiku nemocného a pro jeho socializaci zlepšuje podstatně kvalitu života a pomáhá nemocnému i jeho okolí lépe snášet i další problémy spojené s věkem.



Obr. 4: Zjištěná věková závislost prahu vnímání vysokých tónů. ^[104]

4.4.5. Metody určování biologického věku založené na změnách zraku

Tělesné projevy a změny, jimiž se odlišují staří lidé od mladých, bývají označovány jako fenotyp stáří. Mají obecné rysy, ale jejich časová manifestace, rozsah i úplnost vyjádření jsou velmi individuální. Je tedy značná interindividuální variabilita. Významně se projevují i fylogenetické vlivy – dlouhodobě nové generace stárnou v lepší tělesné kondici, v lepším zdravotním stavu a sociálně ambicióznější než generace starší.

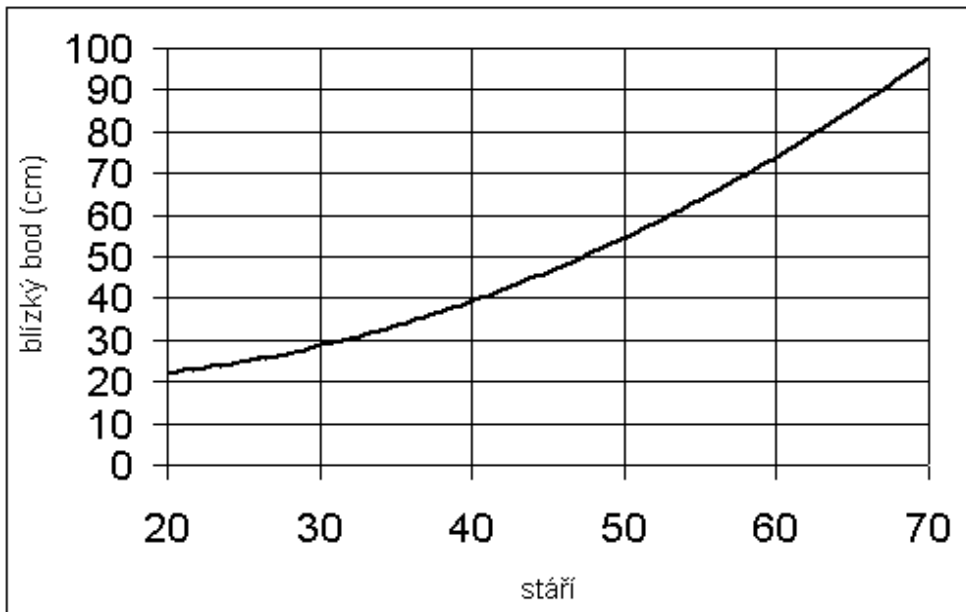
U zraku se projevují změny akomodace. Punctum proximum, nejbližší vzdálenost, v níž je jasně vidět předmět či text, činí v 10 letech 7 cm, ve 30 letech 15 cm, ve 45 letech 35 cm, v 50 letech 40 cm, v 60 letech 100 cm, v 70 letech 400 cm ^[46,71]. Podle V. V. Effimova (1964) se s věkem snižuje poloměr zornice, její plocha i množství světla dopadajícího na sítnici. Mění se refrakční schopnosti (nápadně přibývá hypermetropie) a zraková ostrost. Pokud jde o barvocit, zhoršuje se rozlišovací schopnost pro tmavočervené a tmavozelené barvy ^[46].

S demografickým vývojem lze očekávat, že se bude zvyšovat podíl času očních lékařů věnovaný geriatrické populaci. Odlišení stavů podmíněných věkem a stavů patologických je i v očním lékařství obtížné. Přestože od 50 let věku statisticky stoupá křivka počtu lidí s poklesem zrakové ostrosti, je až do 75 let věku zraková ostrost u většiny populace překvapivě dobře zachována. Pouze 5% pacientů ve věkovém intervalu 65 – 75 let má korigovanou

zrakovou ostrost horší než 6/9. Ve věkovém intervalu 75 – 85 let toto procento stoupá na 10 – 21 % lidí s vizem horším než 6/9 ^[90].

Změny zraku se stárnutím jsou výrazné a poměrně snadno měřitelné. Obvykle se proto do souborů pro měření biologického věku zařazují parametry vycházející ze změn akomodačních schopností oka a ze změn zrakové ostrosti. Akomodační schopnosti je nejlépe posuzovat na základě změn akomodační šíře. V souboru testů používaném na farmaceutické fakultě odpovídá akomodační šíři parametr, který nazýváme korigovaný blízký bod. Některá pracoviště používají jednodušší metodu, spočívající v měření prostého blízkého bodu. Informační obsah tohoto měření je však nižší, protože nebere v úvahu celkovou změnu akomodační šíře.

Mohlo by se zdát, že měření akomodační šíře je málo významný parametr, který nemůže mít hlubší vazbu na hlavní procesy provázející stárnutí. Akomodační šíře oka je však velmi významný marker biologického věku. Měření akomodační šíře totiž vypovídá o změnách pojivových bílkovin. Tento parametr je velmi důležitý, zejména proto, že analogické změny probíhají v pojivových bílkovinách všech orgánů, mimo jiné i v cévních stěnách. Změny pružnosti cévních stěn jsou z velké míry způsobeny právě těmito změnami v pojivových bílkovinách a mají úzkou vazbu na výskyt cévních a srdečních onemocnění. Měření pružnosti cév je však prakticky nesnadné a pro svoji komplikovanost zpravidla málo přesné. Je proto z praktických důvodů vhodné měřit změny akomodační šíři oční čočky, jako reprezentanta obecného procesu změn v pojivových bílkovinách v celém organismu.



Obr. 5: Závislost měřených hodnot kvality zraku na věku ^[104]

Dalším typem testů pro určování biologického věku je měření změn zrakové ostrosti. Tento typ testů vypovídá o změnách stavu sítnice a o analogických změnách v buňkách nervového systému.



Obr. 6: Zraková ostrost v závislosti na věku ^[104].

Srovnáním výsledků měření po uplynutí dost dlouhé doby lze sledovat změny příslušných parametrů a srovnáním s přiloženými grafy odhadnout, zda tyto změny odpovídají

normálnímu průběhu stárnutí. Je možné také odečíst z grafu dílčí biologický věk pro daný parametr. Z grafu je možno určit, jakému průměrnému stáří v populaci parametr odpovídá. V tomto případě je třeba mít na paměti, že grafy uvádějí průměrné hodnoty, přičemž variabilita v populaci je pro jeden každý parametr velmi velká. Výsledky jsou proto pouze orientační. Stanovení celkového biologického věku nelze určit na základě měření jednoho parametru. Dokonce ani aritmetický průměr vypočtený z několika parametrů není vhodné měřítko celkového biologického věku, protože se liší významnost jednotlivých parametrů. Pro určení celkového biologického věku se používají speciální metody matematického zpracování a je pro tyto účely nutný počítač vybavený potřebnými programy^[104].

4.4.6. Metody určování biologického věku pomocí BMI

Ve vyspělých zemích dochází obecně k vzestupu hmotnosti a hmotnostního indexu (BMI) asi do věku 60 let. Následně začíná pozvolný pokles. Množství intraabdominálního tuku, které je významněji spjato s rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality se trvale s věkem zvyšuje^[25]. Tento trend je nezávislý na BMI.

Při sledování vztahu BMI a celkové mortality bylo prokázáno stoupající riziko úmrtí se vzestupem BMI ve všech věkových kategoriích. Některé studie ukázaly relativně nižší riziko mortality na ICHS u starších osob. Obecně pokles hmotnosti v rámci involuce a snížení obsahu beztukové tělesné hmoty v pozdním věku znemožňuje správné hodnocení mortality ve vztahu k BMI. Křivka mortality s věkem stoupá (vyšší mortalita) a stává se plošší. U starých osob je mortalita lineárně stoupající funkcí obsahu tukové tkáně v těle. Vyšší obsah tukové tkáně vede k menší rychlosti chůze a větší pravděpodobnosti řady funkčních omezení^[32]. Vysoký BMI pozitivně koreluje s invaliditou a s rizikem zhoršené fyzické funkce ve vyšším věku. Nadváha může být často doprovodným jevem hypertenze i osob, které zatím nemívají žádné subjektivní potíže. Právě nadváha s hodnotou BMI nad 27 a hypertenze patří mezi hlavní příznaky metabolického syndromu.

	zvýšené riziko	vysoké riziko
obvod pasu - muži	> 94	> 102
obvod pasu - ženy	> 80	> 88

Tab. 1: Riziko abdominální obezity ^[29,30,46]

> 27	zvýšené zdravotní riziko
30 - 34,9	obezita I.st., středně vysoké riziko
35 - 39,9	obezita II.st., vysoké riziko
> 40	obezita III.st., velmi vysoké riziko

Tab. 2: BMI – index tělesné hmotnosti ^[29,30,46]

Vzorec pro výpočet BMI:

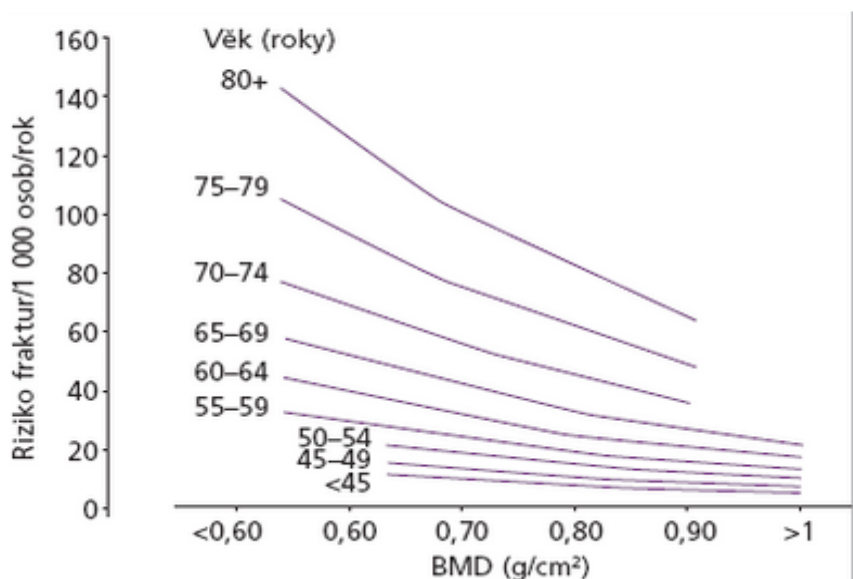
$$\text{BMI} = \text{hmotnost} / \text{výška}^2 \text{ [kg / m}^2\text{]}$$

4.4.7. Metody určování biologického věku v závislosti na stárnutí skeletu

Stárnutí se výrazně projevuje i na skeletu, kosti se stávají s věkem „křehčími“. Mechanická odolnost kostí je podmíněna množstvím a kvalitou kostního minerálu a organické matrix, dále mikroarchitekturou a makroarchitekturou kosti a dalšími aspekty kvality kostní hmoty ^[86]. V současné době je nejvíce prostudována souvislost stavu kostní hmoty s genetickou determinací receptoru vitamínu D.

Stupeň úbytku kostní hmoty, věk, prodělaná zlomenina, BMI, stupeň resorpce a novotvorby kosti a příčiny sekundární OST zastupují ukazatele kvality kosti, které nejsou zatím v klinické praxi dostupné, a které byly vhodnými ukazateli pro výběr prevence.

V základní baterii testů měření BV by tedy mělo svoje místo nalézt i vyšetření kostní denzity (hustota), jehož výsledky jsou obecně v korelaci s kalendářním věkem a případné odchylky mohou významně pomoci stanovit individuální BV.



Obr. 7: Závislost rizika zlomenin na densitě kostního minerálu (BMD) a na věku. ^[89]

4.4.8. Metody určování biologického věku v závislosti na hodnotách krevního tlaku

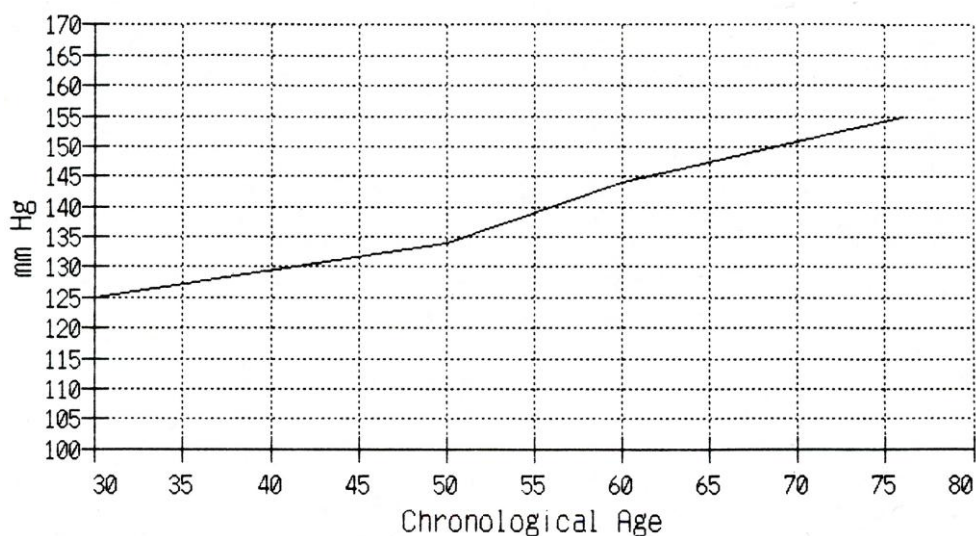
Hypertenze je pravděpodobně nejčastější patologie kardiovaskulárního systému. Odhaduje se, že 2/3 populace 65letých a starších má abnormální tlak krve. Asi 65 % všech případů hypertenze tvoří systolická izolovaná hypertenze, tedy systolický TK \geq 140 mm Hg při TKd $<$ 90 mm Hg. Další jsou nemocní s hypertenzí systolicko – diastolickou. Systolická hypertenze byla dlouho považována za standardní atribut stáří, který nevyžaduje léčbu. Nový aspekt pohledu na systolickou hypertenzi starých osob přinesly multicentrické studie SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), EWPHE (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly) a STOP – Hypertension (Swedish Trial in Old Patient with Hypertension) na počátku devadesátých let 20. století. Všechny shodně prokázaly, že i léčba systolické hypertenze je plně na místě, protože významně snižuje kardiovaskulární mortalitu a zejména snižuje výskyt ischemických mozkových příhod.

Cílem léčby hypertenze by mělo být dosažení poklesu zvýšeného tlaku krve na 140 mm Hg TKs, a to i u izolované systolické hypertenze. Hypertenzi je potřeba léčit a zároveň jí předcházet. Především konzumní a nezdravý způsob život v dnešní době se zvýšenou stresovou zátěží je alarmem pro většinu z nás, abychom se zamysleli nad svými zlovyky.

Hodnoty TKs a TKd jsou vhodnými biomarkery , které mohou ukázat jak na skrytý problém, na hypertenzi, tak i včas informovat o tom, že není něco v pořádku.

Základem pro léčbu a prevenci hypertenze je třeba:

- u obézních redukovat tělesnou hmotnost
- zvýšit tělesnou aktivitu a snížit tělesný příjem
- omezit přívod soli na 5 g denně a méně
- omezit konzumaci alkoholu na 30 g denně u mužů a 20 g denně u žen



Obr. 8: Závislost TKs na věku ^[12]

	Systolický TK (mm Hg)	Diastolický TK (mm Hg)
Normotenze	<140	< 90
optimální TK	< 120	< 80
normální TK	120 - 130	80 - 85
vyšší normální TK	130 - 139	85 - 89
Hypertenze	≥140	≥90
stupeň 1	140 - 159	90 - 99
stupeň 2	160 - 179	100 - 109
stupeň 3	>180	>110
Izolovaná systolická hypertenze (ISH)	≥140	< 90

Tab. 3: Klasifikace hypertenze podle výše TK a stratifikace normálního TK pro dospělé osoby starší 18 let (doporučení ESM / ESC Guidelines z r. 2003).

II. PRAKTICKÁ ČÁST

5. VYBRANÝ SOUBOR PRO MĚŘENÍ A STANOVENÍ BIOLOGICKÉHO VĚKU

5.1. Charakteristika vybraného souboru zdravých jedinců a paraplegiků

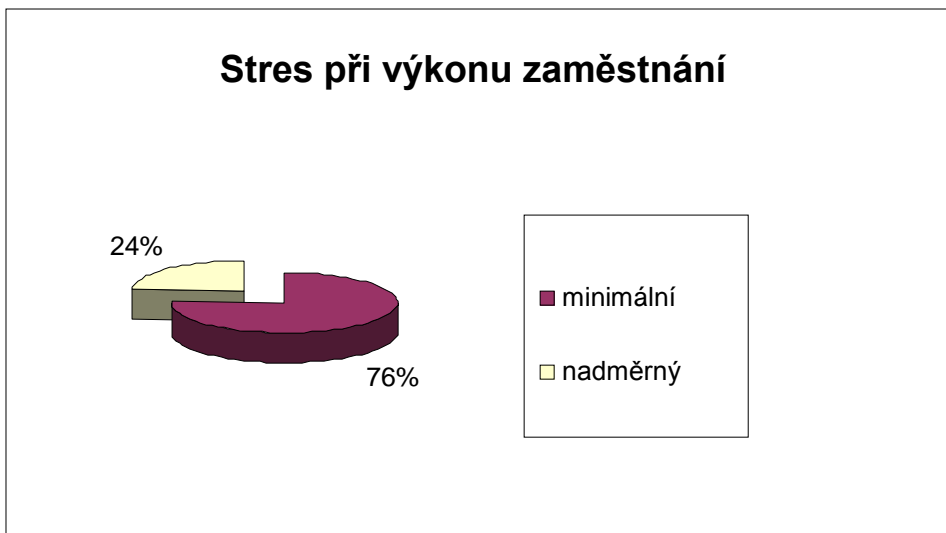
Výběr dospělých jedinců, ochotných poskytnout své osobní údaje pro tuto disertační práci byl náročnější, než se na počátku zdálo. Objevily se samozřejmě obavy z výsledku měření jejich biologického věku, někteří měli obavu o své soukromí a jiní zase byli tak pracovně vytíženi, že opakovanost některých měření téměř nepřicházela v úvahu. Nakonec jsem se rozhodla, že do první skupiny, skupiny zdravých dospělých, zařadím své pracovní kolegy, muže. Tuto skupinu představuje 25 mužů ve věku 36 – 54 let, kteří pracují jako obchodní zástupci farmaceutické společnosti. O jejich zaměstnání můžeme říci, že patří mezi sedavé, jelikož za místem svého pracovního působení dojíždějí osobním automobilem, v němž denně stráví cca 2 – 6,5 hodiny jízdy. Další jejich činností je práce na počítači, kdy jsem při dotazování zjistila, že tento čas je denně cca 1 – 4 hodiny. To znamená, že jejich zaměstnání je opravdu sedavé. Podíváme-li se na výživu těchto dospělých, v 75 % vysokoškolsky vzdělaných mužů, tak zjistíme, že stylu zdravé výživy odpovídá pouze část věnovaná pitnému režimu. Řada z vybraných jedinců nemá pravidelný stravovací režim, příjem potravy probíhá 1 – 3 x denně, mnohdy nahodile a především bez dostatku vlákniny, ovoce a zeleniny a minerálních látek. Podstatnou část jejich jídelníčku dost často představují plněné housky nebo bagety na čerpacích stanicích nebo cokoliv ze stánků s rychlým občerstvením. Tato strava je nejen nepestrá, ale také neodpovídá výživovým a kalorickým hodnotám pro danou věkovou kategorii, pohlaví a typ zaměstnání. O pitném režimu téměř nelze hovořit, protože je zastoupen 1 – 3 teplými nápoji v podobě černé kávy. Toto nezdravé stravování nahrazuje ve většině případů příjem živin za snídani a oběd. Další příjem potravy probíhá ve večerních až nočních hodinách a je rovněž kaloricky a dieteticky nevyvážen.

Než jsem začala zjišťovat a měřit hodnoty předem stanovených biomarkerů, položila jsem svým kolegům pár orientačních otázek pro navození vhodné pracovně – přátelské atmosféry.

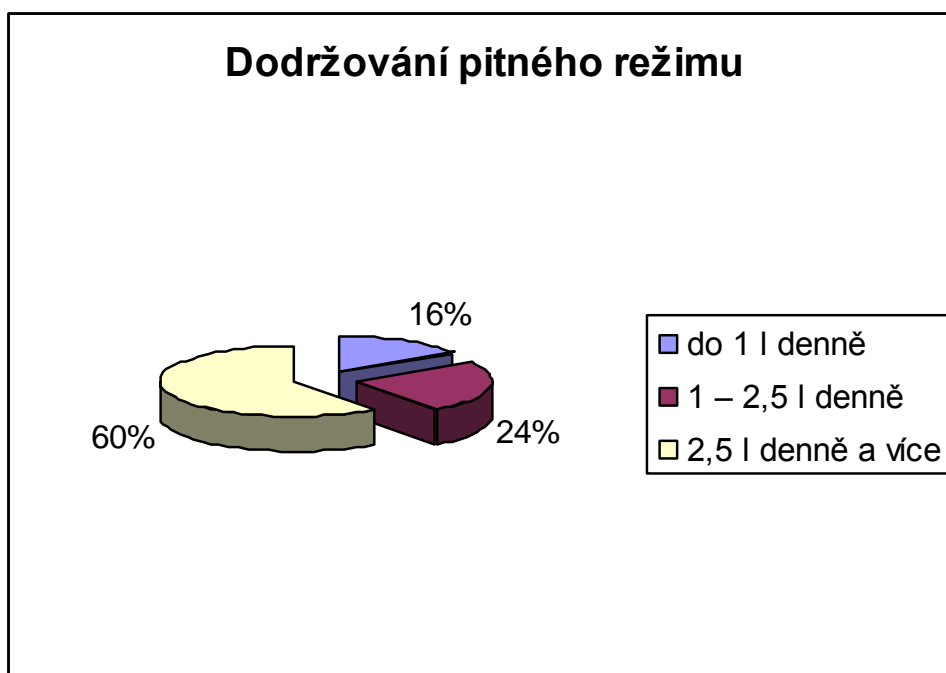
Výsledky odpovědí na tyto otázky zastupují níže uvedené grafy s procentuálním uvedením odpovědí.

Tab. 4: Ukázka testu pro výběr zdravých jedinců do testového souboru

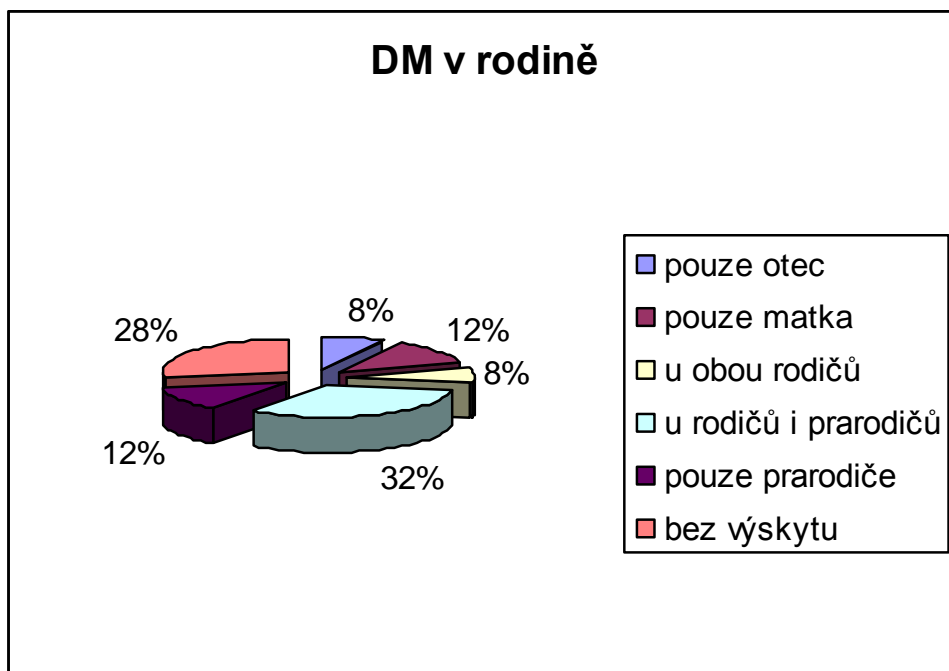
Dlouhověkost v rodině	Sportujete
ano	pravidelně
ne	nahodile
	nesportuji
V osobním autě denně strávím	Typ zaměstnání
méně než 3 hodiny	sedavé
3 – 5 hodin	zdravotník
více hodin	dělnická profese
Vysoký krevní tlak v rodině před 65. rokem života	Srdeční onemocnění v rodině před 65. rokem života
pouze otec	pouze otec
pouze matka	pouze matka
u obou rodičů	u obou rodičů
u rodičů i prarodičů	u rodičů i prarodičů
pouze prarodiče	pouze prarodiče
bez výskytu	bez výskytu
Výskyt mozkové mrtvice v rodině	DM v rodině před 65. rokem života
ano	pouze otec
ne	pouze matka
	u obou rodičů
	u rodičů i prarodičů
Výskyt cévních onemocnění v rodině (varixy aj.)	pouze prarodiče
ano	bez výskytu
ne	
Dodržování zásad zdravé výživy (dostatek vitamínů, vlákniny, minerálních látek a stopových prvků)	
ano	
ne	
Dodržování pitného režimu	Spánkový režim
do 1 l denně	méně než 6 hodin denně
1 – 2,5 l denně	6 – 8 hodin denně
2,5 l denně a více	více než 8 hodin denně
Stres při výkonu zaměstnání	
minimální	
nadměrný	



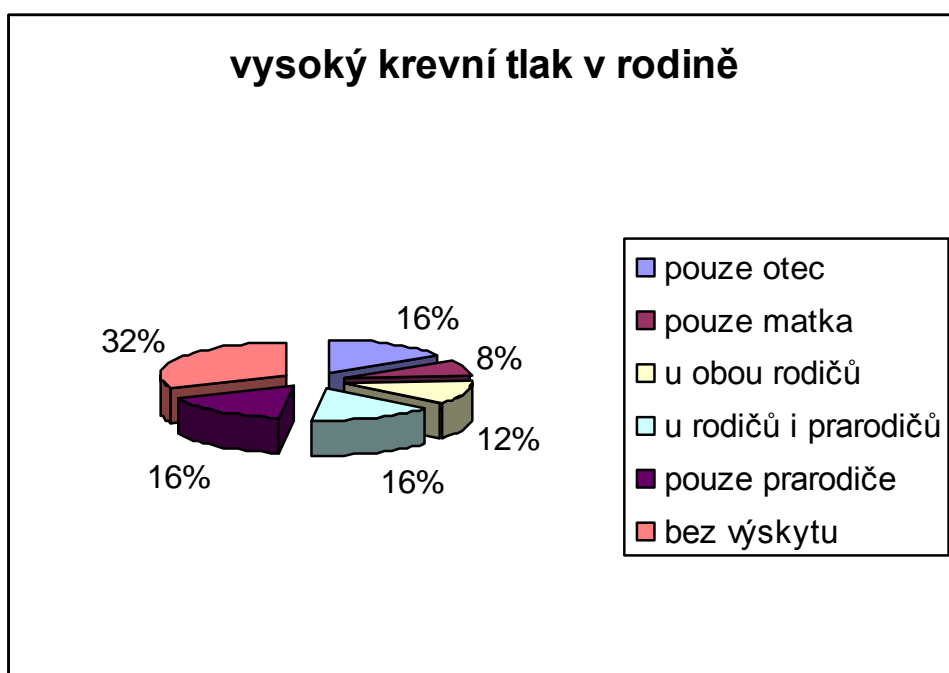
Obr. 9: Procentuální výskyt stresové zátěže při výkonu povolání.



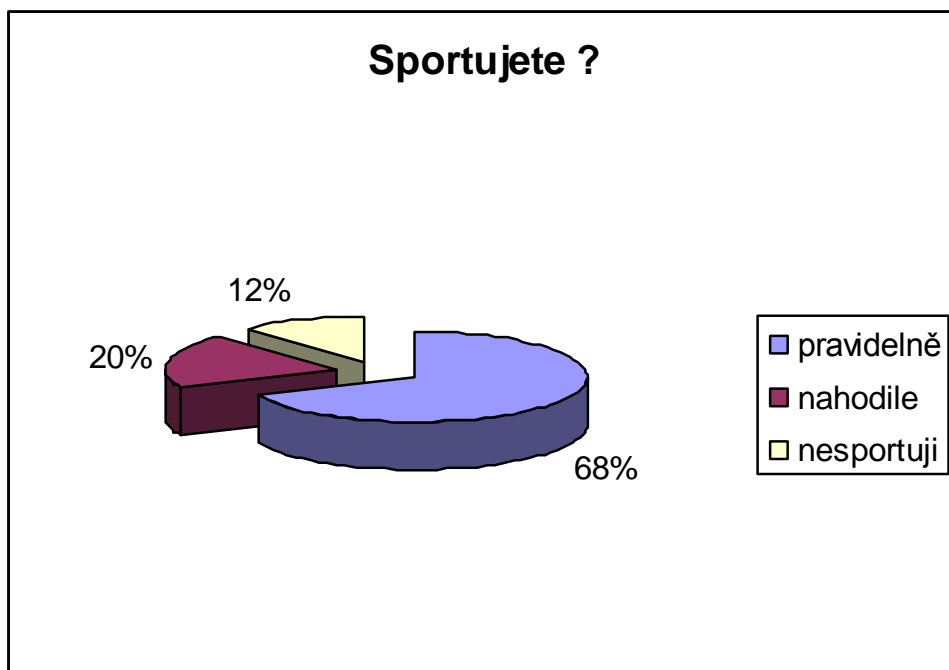
Obr. 10: Hodnocení pitného režimu zdravých jedinců testovaného souboru.



Obr. 11: Výskyt diabetu mellitu u zdravých jedinců testovaného souboru.



Obr. 12: Výskyt vysokého krevního tlaku u zdravých jedinců testovaného souboru.



Obr. 13: Sportovní aktivity zdravých jedinců testovaného souboru.

Pro zjištění a stanovení hodnot vybraných markerů jsem měla k dispozici skupinu paraplegiků – mužů, proto musela být skupina zdravých jedinců též zastoupena muži. Disertační práce porovnává pouze rozdíly v měření hodnot jednotlivých biomarkerů mezi skupinou dospělých zdravých mužů a skupinou mužů – paraplegiků.

Aby zjištěné hodnoty měřených veličin byly porovnatelné, snažila jsem se do obou skupin vybrat jedince shodného nebo velmi blízkého kalendářního věku.

Sehnat skupinu paraplegiků, podobně nebo shodně věkově starou bylo velmi obtížné a řešitelné pouze z toho důvodu, že jsem pracovně spolupracovala se skupinou vozíčkářů při výběru vhodných močových katetrů, kteří souhlasili se zařazením do testovacího souboru pro disertační práci. Jednalo se o skupinu 20 paraplegiků ve věku 33 – 50 let, kteří jsou upoutáni na invalidní vozík z důvodu poúrazového ochrnutí.

Paraplegie – úplné ochrnutí (plegie) poloviny těla, většinou obou dolních končetin. Vzniká např. při úrazovém poranění míchy nebo u nádorů míchu stlačujících. Zároveň mohou být porušeny i nervy zásobující orgány malé pánve, např. močové a pohlavní.

Každý rok přibývá 200 až 250 lidí ochrnutých po poranění míchy, převážně z úrazů. Podle místa přerušení páteře je člověk paraplegik (ochrnutí dolních končetin) nebo kvadruplegik (ochrnutí horních i dolních končetin). Tito jedinci se mohou pohybovat jen pomocí

ortopedického vozíku. Proč právě skupina paraplegiků byla druhou testovanou skupinou? Předpokládala jsem, že jejich postižení a některé fyziologické poruchy, by mohly ukázat na rozdíly mezi kalendářním a biologickým věkem. Většina paraplegiků trpí dýchacími obtížemi, které způsobují nedostatečné zásobení organismu kyslíkem, což může být i příčinou rychlejšího stárnutí organismu. Další velkou nevýhodu vozíčkářů spatřuji v tom, že mají omezenou schopnost oxygenace a použití síly horních končetin. Tyto snížené schopnosti jsou dále redukovány poruchami neuromuskulárními, jakož i sníženou svalovou a kardiopulmonální zdatností, což je výsledkem života na vozíku a tedy sedavého životního způsobu. Dalšími faktory, které přispívají k malé efektivitě ručního pohonu, je velká míra statické práce a nepříznivé histochemické poměry svaloviny horních končetin. Ty obsahují více rychle se smršťujících vláken, které vyžadují více energie k dané práci a rychleji se unaví ve srovnání se svalstvem dolních končetin. Proto je na místě posilování a zvyšování silových schopností horních končetin, které vozíčkářům slouží nejen k pohybu na vozíku, ale také především k přemísťování z vozíku, kdy paže musí nést celé tělo a zároveň jako podpora celkové obranyschopnosti organismu. Vozíčkáři jsou sužováni specifickými zdravotními problémy. Mnozí trpí poruchami kontroly moče a stolice, někteří mají problémy i s příjmem potravy, a proto jsou odkázáni na pomoc okolí. Tyto základní obtíže jsou komplikovány druhotnými projevy, jako jsou atrofie ochrnutých svalů, demineralizace kostí, zhoršená cirkulace v ochrnutých dolních končetinách, která může vyústit až v tvoření trombů nebo dekubitálních vředů a všeobecně snížená oxygenace organismu. Mezi nejdůležitější poruchy, se kterými se můžeme u vozíčkářů a o kterých bychom měli vědět, patří: poruchy močení, patologické vegetativní reflexy, poruchy dýchání nebo dokonce poruchy termoregulace.

Skupinu, kterou jsem oslovila, tvořili jedinci, kteří se odmítali svému handicapu podrobit a patřili mezi aktivní sportovce. Je nesporné, že vozíčkáři potřebují pěstovat fyzickou zátěž a sport stejně nutně jako zdravá populace - k udržení optimální fyzické a psychické kondice. Právě toto ale mohlo ovlivnit výsledky měřených hodnot vybraných biomarkerů, než kdybych vybrala pro výsledky své práce skupinu vozíčkářů bez sportovní zdatnosti a s postižením od dětství.

5.2. Výběr a způsob měření vybraných markerů pro zařazení do testového souboru u skupiny zdravých jedinců a paraplegiků

Pohlaví muž

Stáří (roky)

Zaznamenán aktuální kalendářní věk zkoumaného jedince zaokrouhlený na celé roky.

Počet let + (1 – 5) měsíců zaokrouhleno na aktuální věk bez příslušných měsíců

Počet let + (6 – 12) měsíců zaokrouhleno na nejbližší vyšší věk

Systolický krevní tlak (mm Hg)

K měření používáme digitální tonometr Aktivita Station společnosti B. Braun Medical, určený pro domácí použití. Hodnoty systolického krevního tlaku jsme 3 x opakovaně změřili v klidu a 3 x vsedě. Z naměřených hodnot byl určen aritmetický průměr a jeho výsledná hodnota byla zapsána do tabulek v mm Hg a použita pro další výpočty.

Diastolický krevní tlak (mm Hg)

K měření používáme digitální tonometr Aktivita Station společnosti B. Braun Medical, určený pro domácí použití. Hodnoty systolického krevního tlaku jsme 3 x opakovaně změřili v klidu a 3 x vsedě. Z naměřených hodnot byl určen aritmetický průměr a jeho výsledná hodnota byla zapsána do tabulek v mm Hg a použita pro další výpočty.

Vitální kapacita plic

Hodnoty vitální kapacity plic měříme pomocí osobního spirometru MSP1 od výrobce Mesit Uherské Hradiště, který je určen pro osobní měření FEV1 (vitální kapacita plic vydechnutá za první sekundu) a FVC (maximální výdech vitální kapacity). Hodnota vitální kapacity odpovídá maximálnímu množství vzduchu, který vydechneme po maximálním výsledku. Měření jsme 3 x opakovali. Z naměřených hodnot byl určen aritmetický průměr a jeho výsledná hodnota byla zapsána do tabulek a použita pro další výpočty.

Korigovaný blízký bod (cm)

Většina baterií pro měření BV obsahuje měření blízkého bodu. Tuto metodu ale nelze použít pro osoby s refrakčními vadami, a proto je vhodnější jako univerzálnější marker BV použít akomodační šíři.

Princip metody spočívá v tom, že blízký bod (B) je nejkratší vzdálenost, na kterou je oko schopno zaostřit. Tento marker má velmi silnou korelaci s věkem. B se s věkem vzdaluje. Vzdálený bod (V) je maximální vzdálenost, na kterou je oko schopno zaostřit. Normální mladé oko má V v nekonečnu. S věkem se vzdálený bod přibližuje, což je spojeno s růstem tuhosti čočky.

Akomodační šíře (A) je ovlivněna oběma těmito parametry a zároveň podstatně méně citlivá na přítomnost refrakčních vad.

Platí:

$$A = 1/B - 1/V \quad (\text{jednotka: dioptrie})$$

Pro baterii testů používanou na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové používáme převrácenou hodnotu akomodační šíře, tzv. „korigovaný blízký bod“ (K).

$$K = 1/A \quad (\text{m})$$

Korigovaný blízký bod je roven blízkému bodu, pokud je vzdálený bod v nekonečnu.

Veškerá měření probíhala opakovaně pomocí optické lavice (verze Santé), která se skládá z průzoru, čočky, měřítka a optotypu ^[104].

Měření jsme prováděli pro každé oko zvlášť v dobrých světelných podmínkách, neměřené oko zůstalo po dobu měření zakryto. Při měření měřená osoba seděla tak, aby se měřené oko dotýkalo průzoru. Měřená osoba po dobu měření pozoruje optotyp přes čočku a průzor, kdy poloha optotypu je nastavena tak, aby jej měřená osoba viděla ostře a pohodlně (soustředí se na tenké čáry, které tvoří kříž). Optotyp posuneme až na vzdálený konec optické lavice, kdy měřená osoba vidí pouze neostrý obraz optotypu. Následně se optotyp pomalu přibližuje směrem k oku. V určité vzdálenosti od oka začne být optotyp vnímán ostře. A právě v tomto okamžiku zaznamenáme vzdálenost optotypu od čočky (hodnota a_1). Optotyp dále pomalu

posunujeme směrem k oku. Po určitou dobu je sledovaný obraz vnímán ostře, ale po určité době se rozostří. V tomto okamžiku zaznamenáme vzdálenost optotypu od čočky (hodnota a 2). Do vyhodnocovacího systému počítače vložíme získané hodnoty a1, a2 a vzdálenost b, což je vzdálenost odměřená z akodometru mezi měřeným okem a čočkou. Měření jsme 3 x opakovali.

Hmotnost (kg)

Vybraného jedince zvážíme na osobní váze a požadovanou hodnotu zapíšeme do tabulky. Měření jsme 2x opakovali a použili jsme aritmetický průměr z těchto měření.

Výška (cm)

Vybraného jedince změříme antropometrickým měřidlem v cm a uvedenou výšku zaznamenáme do tabulky.

BMI (body mass index)

K výpočtu BMI použijeme zjištěných hodnot: hmotnost a výšku zkoumaného jedince, které jsme získali v předchozích a již dříve prezentovaných měření. Hodnoty z tabulek zadáme do níže uvedeného vzorce a vypočítáme hodnotu BMI testovaného jedince.

$$\text{BMI} = \text{hmotnost} / \text{výška}^2 \text{ [kg / m}^2\text{]}$$

6. VÝSLEDKY MĚŘENÍ A JEJICH VYHODNOCENÍ

6.1. Naměřené hodnoty markerů

Každá hodnota byla měřena opakovaně, až na výjimky třikrát, a do dalšího zpracování byly použity jejich průměry

Tab. 5: Tabulka průměrů všech opakovaně měřených hodnot pro zdravé muže.

zdraví muži - průměry						
věk	BMI	TKs	TKd	FEV1	FVC	KorigBB
36	25,3	121,0	80,3	4,40	5,60	0,425
37	27,2	125,0	81,0	4,13	5,50	0,403
37	27,2	125,0	81,0	4,22	5,40	0,406
37	25,2	120,7	79,7	3,97	4,70	0,368
38	24,6	128,0	80,3	4,16	5,53	0,429
38	26,1	122,0	78,7	4,10	4,90	0,366
39	24,2	122,0	80,7	4,11	5,40	0,440
40	24,1	125,0	80,7	4,23	5,37	0,406
40	24,4	133,3	82,7	3,93	5,00	0,448
41	26,8	121,0	80,3	4,23	5,53	0,441
41	26,8	127,7	80,3	4,17	5,33	0,412
41	25,8	132,7	83,3	4,09	5,35	0,432
42	25,8	125,7	80,7	4,13	5,50	0,408
43	26,8	139,0	82,7	3,80	4,98	0,416
43	25,1	131,3	85,7	4,17	5,20	0,436
43	24,2	120,3	82,3	4,13	5,17	0,415
44	27,5	138,3	82,7	3,83	4,70	0,406
44	29,6	134,7	85,3	3,93	4,73	0,399
45	25,1	138,3	80,7	4,11	5,40	0,439
45	25,8	125,7	81,7	3,93	4,77	0,415
46	24,2	133,0	81,3	4,03	4,90	0,458
47	26,2	134,3	83,7	3,67	4,63	0,488
48	29,4	139,0	82,7	3,67	4,50	0,429
53	23,7	121,0	80,3	4,40	5,60	0,455
54	27,5	139,3	88,0	3,25	4,37	0,490

Tab. 6: Tabulka průměrů všech opakovaně měřených hodnot pro paraplegiky

paraplegici						
věk	BMI	TKs	TKd	FEV1	FVC	KorigBB
33	22,6	127,0	83,0	4,25	5,00	
34	22,4	132,0	84,0	3,65	4,45	
35	25,1	140,0	80,0	3,50	4,65	0,430
36	22,6	123,0	80,0	4,15	5,50	0,470
36	26,6	137,0	87,0	3,70	4,30	0,444
37	27,2	125,0	80,0	4,20	5,50	0,413
37	23,5	125,0	80,0	3,96	4,75	
37	19,0	122,0	76,0	3,80	4,40	0,359
38	22,9	124,0	74,0	3,70	4,45	
38	26,1	123,0	77,0	4,10	5,00	0,409
39	23,7	134,0	82,0	3,70	4,40	0,481
39	22,8	133,0	84,0	3,60	4,30	0,467
40	24,1	125,0	79,0	4,20	5,40	
40	22,8	129,0	83,0	4,30	5,30	0,457
41	22,8	121,0	83,0	3,40	4,50	0,506
42	21,7	127,0	82,0	3,80	4,35	0,482
42	23,7	120,0	76,0	3,90	4,70	0,482
44	22,9	132,0	81,0	3,50	4,25	
45	23,0	134,0	79,0	3,60	4,10	0,398
50	23,7	139,0	92,0	3,18	4,30	0,446

6.2. Statistické vyhodnocení naměřených dat

Výsledky lineární regrese $y = kx + q$ pro jednotlivé markery y v závislosti na věku x

	zdraví muži	paraplegici								
TKs										
směrnice	<table border="1"><tr><td>k</td><td>0,717</td><td>±</td><td>0,262</td></tr></table>	k	0,717	±	0,262	<table border="1"><tr><td>k</td><td>0,290</td><td>±</td><td>0,348</td></tr></table>	k	0,290	±	0,348
k	0,717	±	0,262							
k	0,290	±	0,348							
absolutní člen	<table border="1"><tr><td>q</td><td>98,5</td><td>±</td><td>11,2</td></tr></table>	q	98,5	±	11,2	<table border="1"><tr><td>q</td><td>117,2</td><td>±</td><td>13,7</td></tr></table>	q	117,2	±	13,7
q	98,5	±	11,2							
q	117,2	±	13,7							
koeficient korelace	<table border="1"><tr><td>R</td><td>0,4963</td></tr></table>	R	0,4963	<table border="1"><tr><td>R</td><td>0,1926</td></tr></table>	R	0,1926				
R	0,4963									
R	0,1926									
reziduální odchylka	<table border="1"><tr><td>S_{rez}</td><td>6,01</td></tr></table>	S _{rez}	6,01	<table border="1"><tr><td>S_{rez}</td><td>6,18</td></tr></table>	S _{rez}	6,18				
S _{rez}	6,01									
S _{rez}	6,18									
hladina významnosti	<table border="1"><tr><td>0,01</td></tr></table>	0,01	<table border="1"><tr><td>NE</td></tr></table>	NE						
0,01										
NE										
TKd										
směrnice	<table border="1"><tr><td>k</td><td>0,249</td><td>±</td><td>0,078</td></tr></table>	k	0,249	±	0,078	<table border="1"><tr><td>k</td><td>0,278</td><td>±</td><td>0,082</td></tr></table>	k	0,278	±	0,082
k	0,249	±	0,078							
k	0,278	±	0,082							
absolutní člen	<table border="1"><tr><td>q</td><td>71,3</td><td>±</td><td>3,3</td></tr></table>	q	71,3	±	3,3	<table border="1"><tr><td>q</td><td>70,2</td><td>±</td><td>3,1</td></tr></table>	q	70,2	±	3,1
q	71,3	±	3,3							
q	70,2	±	3,1							
koeficient korelace	<table border="1"><tr><td>R</td><td>0,5544</td></tr></table>	R	0,5544	<table border="1"><tr><td>R</td><td>0,2770</td></tr></table>	R	0,2770				
R	0,5544									
R	0,2770									
reziduální odchylka	<table border="1"><tr><td>S_{rez}</td><td>1,79</td></tr></table>	S _{rez}	1,79	<table border="1"><tr><td>S_{rez}</td><td>4,52</td></tr></table>	S _{rez}	4,52				
S _{rez}	1,79									
S _{rez}	4,52									
hladina významnosti	<table border="1"><tr><td>0,001</td></tr></table>	0,001	<table border="1"><tr><td>NE</td></tr></table>	NE						
0,001										
NE										
FEV1										
směrnice	<table border="1"><tr><td>k</td><td>-0,0282</td><td>±</td><td>0,0094</td></tr></table>	k	-0,0282	±	0,0094	<table border="1"><tr><td>k</td><td>-0,0380</td><td>±</td><td>0,0158</td></tr></table>	k	-0,0380	±	0,0158
k	-0,0282	±	0,0094							
k	-0,0380	±	0,0158							
absolutní člen	<table border="1"><tr><td>q</td><td>5,23</td><td>±</td><td>0,40</td></tr></table>	q	5,23	±	0,40	<table border="1"><tr><td>q</td><td>5,30</td><td>±</td><td>0,62</td></tr></table>	q	5,30	±	0,62
q	5,23	±	0,40							
q	5,30	±	0,62							
koeficient korelace	<table border="1"><tr><td>R</td><td>0,5318</td></tr></table>	R	0,5318	<table border="1"><tr><td>R</td><td>0,4927</td></tr></table>	R	0,4927				
R	0,5318									
R	0,4927									
reziduální odchylka	<table border="1"><tr><td>S_{rez}</td><td>0,216</td></tr></table>	S _{rez}	0,216	<table border="1"><tr><td>S_{rez}</td><td>0,281</td></tr></table>	S _{rez}	0,281				
S _{rez}	0,216									
S _{rez}	0,281									
hladina významnosti	<table border="1"><tr><td>0,01</td></tr></table>	0,01	<table border="1"><tr><td>0,01</td></tr></table>	0,01						
0,01										
0,01										

zdraví muži

paraplegici

FVC

směrnice
absolutní člen

k	-0,037	±	0,015
q	6,69	±	0,64

k	-0,041	±	0,024
q	6,30	±	0,95

koeficient korelace
reziduální odchylka

R	0,4568
S _{rez}	0,344

R	0,3763
S _{rez}	0,427

hladina významnosti

0,01

NE

KorigBB

zdraví muži

paraplegici

směrnice
absolutní člen

k	0,00403	±	0,00102
q	0,254	±	0,043

k	0,00157	±	0,00283
q	0,384	±	0,113

koeficient korelace
reziduální odchylka

R	0,6365
S _{rez}	0,0234

R	0,1582
S _{rez}	0,0414

hladina významnosti

0,001

NE

BMI

zdraví muži

paraplegici

směrnice
absolutní člen

k	0,0471	±	0,0693
q	23,9	±	3,0

k	-0,0386	±	0,1032
q	25,0	±	4,1

koeficient korelace
reziduální odchylka

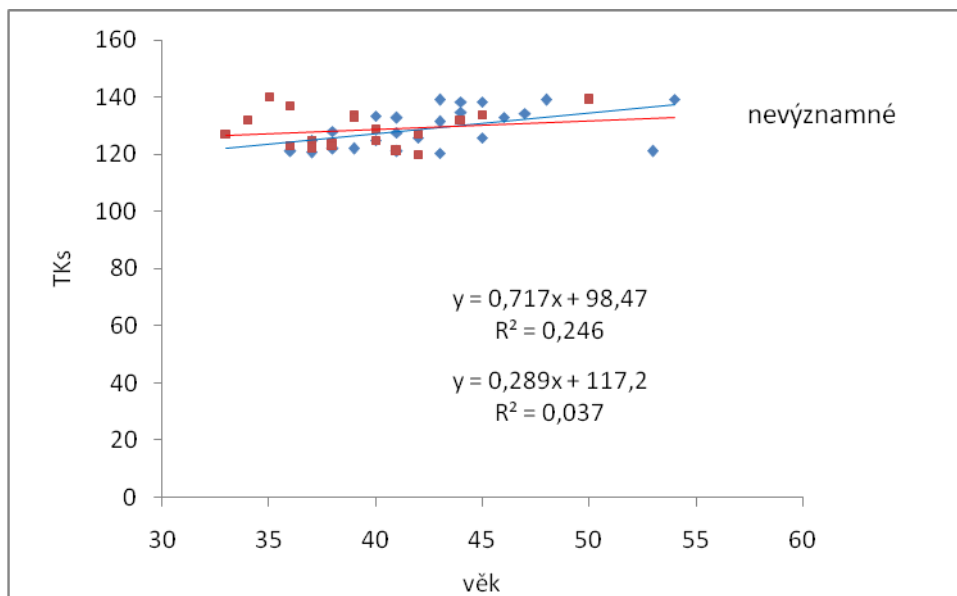
R	0,1403
S _{rez}	1,59

R	0,0877
S _{rez}	1,83

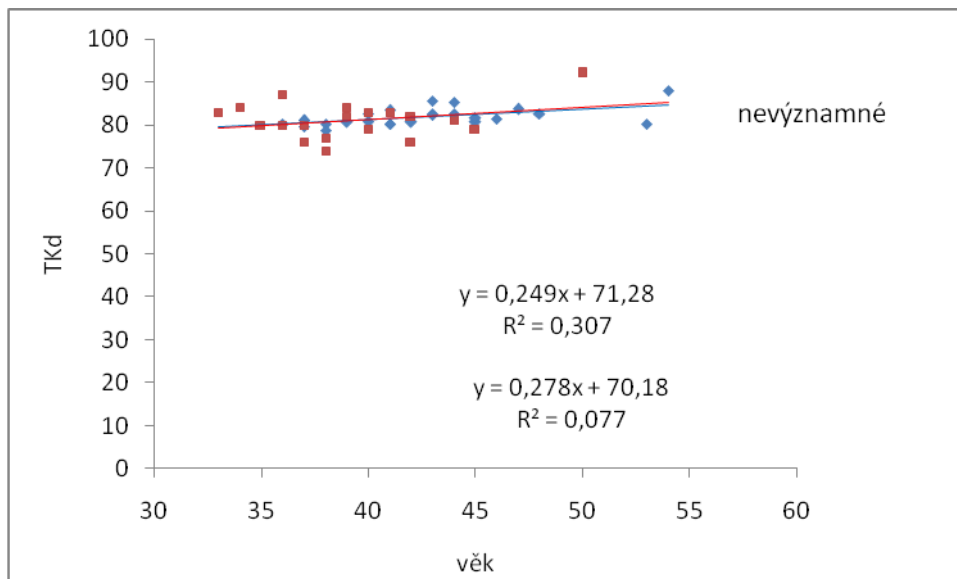
hladina významnosti

NE

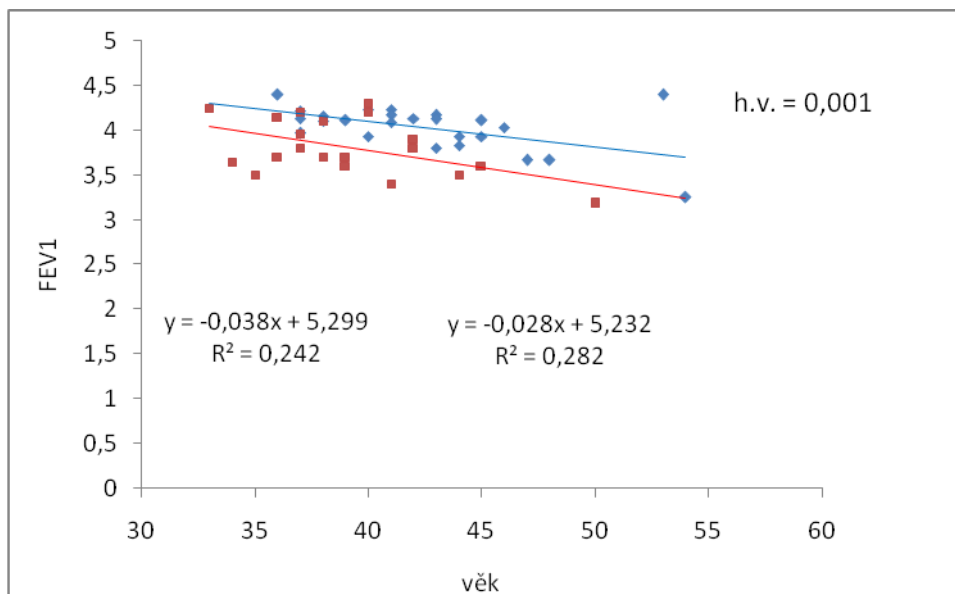
NE



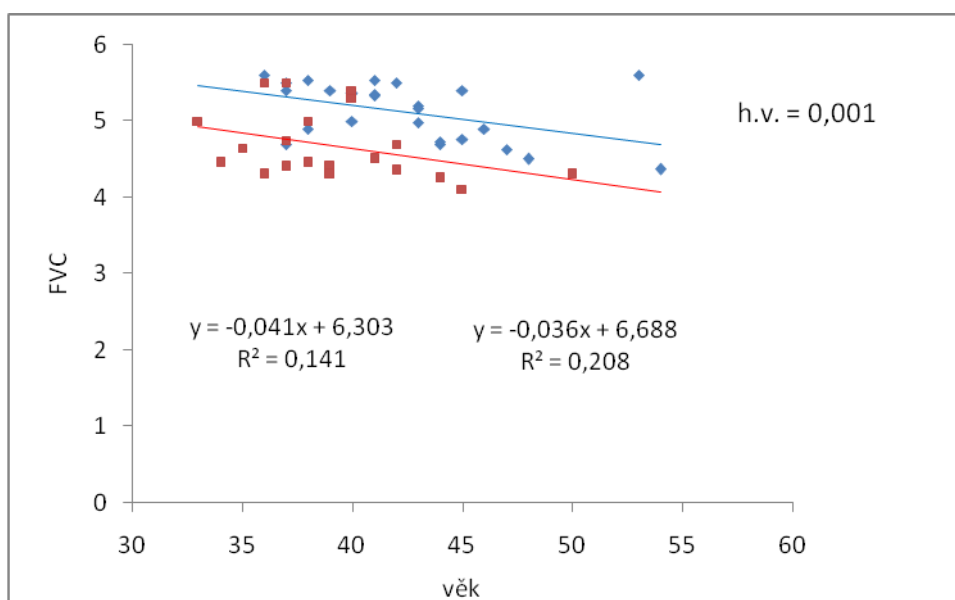
Obr. 14: Porovnání věkových závislostí systolického TK na věku u skupiny zdravých jedinců a u paraplegiků



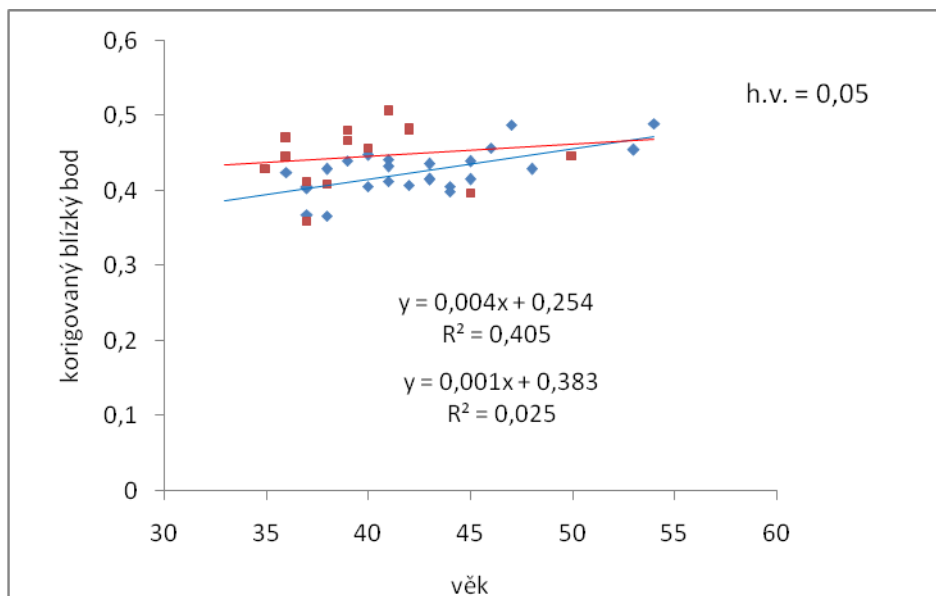
Obr. 15: Porovnání věkových závislostí diastolického TK na věku pro skupinu zdravých jedinců a paraplegiků



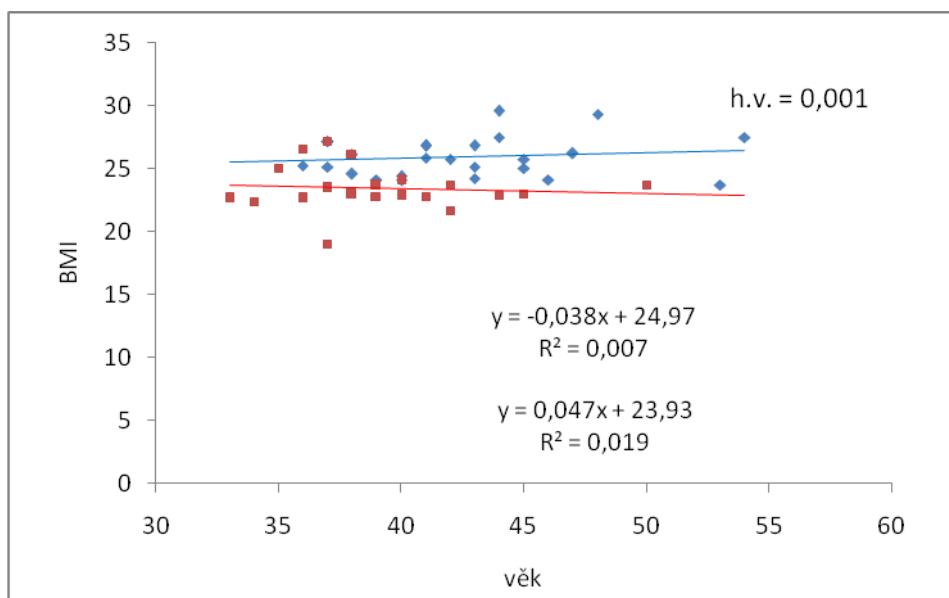
Obr. 16: Věková závislost FEV1 u skupiny zdravých jedinců a paraplegiků.



Obr. 17: Věková závislost FVC u skupiny zdravých jedinců a u paraplegiků.



Obr. 18: Hodnota korigovaného blízkého bodu v závislosti na věku u zdravých jedinců a u paraplegiků



Obr. 19: Hodnota BMI v závislosti na věku u zdravých jedinců a u paraplegiků

Výsledky nepárového t-testu pro porovnání průměrných hodnot markeru zdravých s vozíčkáři a intervalové odhady rozdílu skutečných středních hodnot markerů pro spolehlivost $p = 0,95$.

Tks	
významnost	NE
Intervalové odhady rozdílu středních hodnot $\Delta\mu = \mu(\alpha) - \mu(\beta)$ <input type="checkbox"/>	
rozdíl průměrů	0,33
A < $\Delta\mu$ < B	
A	-3,60
B	4,26
Významnost neshody regresí:	NE
Významnost neshody směrníc:	NE
FEV1	
významnost	0,01
Intervalové odhady rozdílu středních hodnot $\Delta\mu = \mu(\alpha) - \mu(\beta)$ <input type="checkbox"/>	
rozdíl průměrů	0,22
A < $\Delta\mu$ < B	
A	0,05
B	0,39
Významnost neshody regresí:	0,001
Významnost neshody směrníc:	NE
korigBB	
významnost	NE
Intervalové odhady rozdílu středních hodnot $\Delta\mu = \mu(\alpha) - \mu(\beta)$ <input type="checkbox"/>	
rozdíl průměrů	0,02
A < $\Delta\mu$ < B	
A	-0,002
B	0,04
Významnost neshody regresí:	0,05
Významnost neshody směrníc:	NE

Tkd	
významnost	NE
Intervalové odhady rozdílu středních hodnot $\Delta\mu = \mu(\alpha) - \mu(\beta)$ <input type="checkbox"/>	
rozdíl průměrů	0,77
A < $\Delta\mu$ < B	
A	-1,29
B	2,83
Významnost neshody regresí:	NE
Významnost neshody směrníc:	NE
FVC	
významnost	0,01
Intervalové odhady rozdílu středních hodnot $\Delta\mu = \mu(\alpha) - \mu(\beta)$ <input type="checkbox"/>	
rozdíl průměrů	0,44
A < $\Delta\mu$ < B	
A	0,19
B	0,69
Významnost neshody regresí:	0,001
Významnost neshody směrníc:	NE
BMI	
významnost	0,001
Intervalové odhady rozdílu středních hodnot $\Delta\mu = \mu(\alpha) - \mu(\beta)$ <input type="checkbox"/>	
rozdíl průměrů	2,47
A < $\Delta\mu$ < B	
A	1,46
B	3,49
Významnost neshody regresí:	0,001
Významnost neshody směrníc:	NE

Tab. 7: Korelační koeficienty závislostí mezi markery zdravých mužů

	BMI	TKs	TKd	FEV1	FVC	KorigBB
BMI	1					
TKs	0,461	1				
TKd	0,391	0,648	1			
FEV1	-0,492	-0,706	-0,678	1		
FVC	-0,467	-0,561	-0,546	0,872	1	
KorigBB	-0,156	0,388	0,499	-0,354	-0,09868	1

Tab. 8: Hladiny významnosti korelací mezi markery zdravých mužů

	BMI	TKs	TKd	FEV1	FVC
BMI					
TKs	0,05				
TKd	NE	0,001			
FEV1	NE	NE	NE		
FVC	NE	NE	NE	0,001	
KorigBB	NE	NE	0,05	NE	NE

NE znamená pouze to, že se korelaci nepodařilo prokázat ani na hladině 0,05

Tab. 9: Korelační koeficienty závislostí mezi markery paraplegiků

	BMI	TKs	TKd	FEV1	FVC	KorigBB
BMI	1					
TKs	0,238	1				
TKd	0,139	0,638	1			
FEV1	0,140	-0,539	-0,390	1		
FVC	0,308	-0,457	-0,222	0,832	1	
KorigBB	0,022	-0,062	0,349	-0,140	0,00607	1

Tab. 10: Hladiny významnosti korelací mezi markery paraplegiků

	BMI	TKs	TKd	FEV1	FVC
BMI					
TKs	NE				
TKd	NE	0,05			
FEV1	NE	NE	NE		
FVC	NE	NE	NE	0,01	
KorigBB	NE	NE	NE	NE	NE

NE znamená pouze to, že se korelaci nepodařilo prokázat ani na hladině 0,05

Tab. 11: Korelační koeficienty závislostí mezi odchylkami markerů od regresních funkcí u zdravých mužů.

	BMI	TKs	TKd	FEV1	FVC	KorigBB
BMI	1					
TKs	0,455	1				
TKd	0,381	0,516	1			
FEV1	-0,498	-0,601	-0,543	1		
FVC	-0,457	-0,433	-0,395	0,835	1	
KorigBB	-0,321	0,108	0,228	-0,023	0,27993	1

Tab. 12: Hladiny významnosti korelací mezi odchylkami markerů od regresí u zdravých mužů

	BMI	TKs	TKd	FEV1	FVC
BMI					
TKs	0,05				
TKd	NE	0,010			
FEV1	NE	NE	NE		
FVC	NE	NE	NE	0,001	
KorigBB	NE	NE	NE	NE	NE

NE znamená pouze to, že se korelaci nepodařilo prokázat ani na hladině 0,05

Tab. 13: Korelační koeficienty závislostí mezi odchylkami markerů od regresních funkcí u paraplegiků

	BMI	TKs	TKd	FEV1	FVC	KorigBB
BMI	1					
TKs	0,261	1				
TKd	0,170	0,620	1			
FEV1	0,111	-0,520	-0,303	1		
FVC	0,298	-0,423	-0,132	0,802	1	
KorigBB	0,176	0,061	0,133	-0,036	0,049252	1

Tab. 14: Hladiny významnosti korelací mezi odchylkami markerů od regresí u paraplegiků

	BMI	TKs	TKd	FEV1	FVC
BMI					
TKs	NE				
TKd	NE	0,01			
FEV1	NE	NE	NE		
FVC	NE	NE	NE	0,001	
KorigBB	NE	NE	NE	NE	NE

NE znamená pouze to, že se korelaci nepodařilo prokázat ani na hladině 0,05

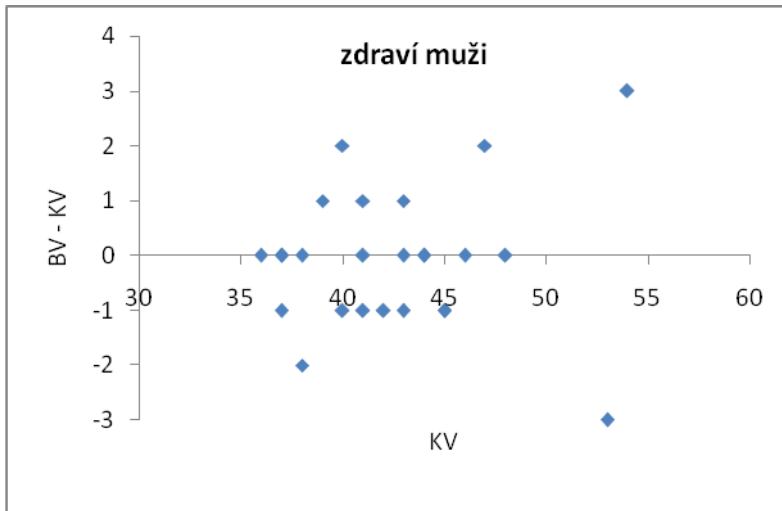
Tab. 15: Porovnání kalendářního a biologického věku, vypočteného na základě čtyř vybraných markerů (BMI, TKd, FEV1, KorigBB) a také věku kalendářního (A) pro zdravé muže, vypočtené z parametrů jejich regresních přímek, (B) pro paraplegiky – hodnoty BV1 vypočtené z parametrů jejich regresí, hodnoty BV2 vypočtené z parametrů regresí zdravých mužů

	<i>průměr</i>
(A) ZDRAVÍ MUŽI	-0,08

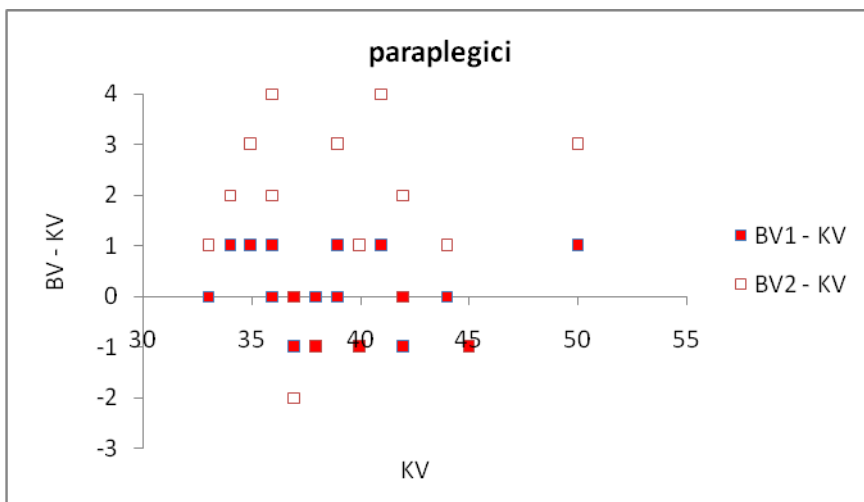
	<i>průměr diferencí</i>	
(B) PARAPLEGICI	0	1,15

KV	BV	BV - KV
36	36	0
37	37	0
37	37	0
37	36	-1
38	38	0
38	36	-2
39	40	1
40	39	-1
40	42	2
41	41	0
41	40	-1
41	42	1
42	41	-1
43	43	0
43	44	1
43	42	-1
44	44	0
44	44	0
45	44	-1
45	44	-1
46	46	0
47	49	2
48	48	0
53	50	-3
54	57	3

KV	BV1	BV2	BV1 - KV	BV2 - KV
33	33	34	0	1
34	35	36	1	2
35	36	38	1	3
36	36	38	0	2
36	37	40	1	4
37	36	37	-1	0
37	37	37	0	0
37	37	35	0	-2
38	38	37	0	-1
38	37	37	-1	-1
39	39	42	0	3
39	40	42	1	3
40	39	39	-1	-1
40	39	41	-1	1
41	42	45	1	4
42	42	44	0	2
42	41	42	-1	0
44	44	45	0	1
45	44	44	-1	-1
50	51	53	1	3



Obr. 20: Závislost odchylek vypočteného biologického věku od věku kalendářního na kalendářním věku u zdravých mužů.



Obr. 21: Závislost odchylek vypočteného biologického věku od věku kalendářního na kalendářním věku u paraplegiků. Vyplněné body odpovídají výpočtu BV1 podle parametrů regresí souboru paraplegiků, prázdné body výpočtu BV2 podle parametrů regresí zdravých mužů.

7. DISKUSE

Cílem této disertační práce bylo určit, zda existují rozdíly na věkové závislosti vybraných biomarkerů mezi skupinou mužů zdravých, ale žijících nezdravým stylem života a skupinou paraplegiků, a je-li případný rozdíl dán pouze mírou postižení – upoutáním na invalidní vozík - nebo tento jev vůbec nehraje roli.

Najít vhodné dobrovolníky mezi paraplegiky bylo bohužel velmi obtížné, stejně jako zjistit informace o jednotlivých fyziologických funkcích jejich orgánových soustav.

Pro příslušná měření byly vybrány dvě skupiny subjektů – skupina 25 zdravých dospělých mužů (ve věku od 36 do 54 let) a skupina 20 paraplegických pacientů (ve věku od 33 do 50 let) s poruchou pohybu získanou následkem úrazu v dospělém věku. Ve skupině zdravých jednotlivců mohly být BM ovlivněny sedavým typem zaměstnání, nedostatkem fyzického pohybu a příjmem energeticky bohaté stravy. Ve skupině paraplegiků bylo předpokládáným hlavním faktorem ovlivnění BM upoutání na invalidní vozík s následnou změnou životního stylu. Skupina paraplegiků byla zvolena záměrně, neboť nás zajímaly trendy stárnutí v těchto dvou skupinách s téměř shodným věkovým rozmezím.

Pro hodnocení potencionálních biomarkerů pro měření BV byly vybrány takové markery, kde byl předpoklad závislosti naměřených hodnot na kalendářním věku. Přestože vybraný soubor zdravých mužů i paraplegiků nebyl velký, vyhodnocení regresních přímek potvrdilo významnou závislost uvedených parametrů na věku u všech parametrů kromě BMI, a to vždy alespoň v jednom z obou souborů. Sklony přímek se u obou skupin lišily nevýznamně, nemění se tedy rychlost změn. S výjimkou TKs a TKd však došlo všude k významnému posunu naměřených hodnot, a to vždy směrem pro paraplegiky nepříznivým.

U paraplegiků byly prokázány jako statisticky významné věkově závislé pouze parametry FEV a FVC1, což ovšem může být zapříčiněno malým souborem a také relativně malým rozmezím stáří subjektů. Rovněž nevíme, jaké byly skutečné hodnoty vitální kapacity plic před úrazem a zda jsou tyto naměřené hodnoty spojené s omezením pohyblivosti či nikoliv.

Na rozdíl od přímých korelací mezi naměřenými hodnotami, které jsou především projevem věkové závislosti markerů, mají korelace mezi odchylkami hodnot markerů od jejich regresních přímek vliv závislosti na kalendářním věku odstraněn. Silné korelace, prokázané

mezi odchylkami dvojice markerů FEV a FVC1 a dvojice TKs a TKd jsou projevem jejich přirozené, funkční souvislosti - proto do baterie markerů bylo vhodné zařadit vždy jen jeden z takové dvojice. Naopak zbývající slabé korelace vypovídají o závislosti parametrů na odchylkách kalendářního a biologického věku.

Provedený výpočet biologického věku je vzhledem k velmi malému počtu použitých BM nutné považovat jen za orientační, naznačující spíše jen směr než skutečnou velikost odchylek od věku kalendářního. Odchytky mezi oběma odhady BV u paraplegiků v závislosti na tom, zda je BV vypočten z parametrů regresí zdravých či paraplegiků (viz Tab. 14) ukazují na nutnost rozhodnout, který z obou výpočtu je korektnější. Mimo jiné i fakt, že střední doba života paraplegiků je nižší než u lidí takto nepostížených vede k závěru, že správnější je výpočet podle regresí zdravých mužů. Problém by přesto vyžadoval hlubší analýzu.

8. ZÁVĚR

Cílem předkládané disertační práce bylo ukázat a porovnat věkovou závislost vybraných biomarkerů u dvou vybraných skupin: u skupiny zdravých jedinců a skupiny paraplegiků. Skupina paraplegiků byla vybrána záměrně, protože je málo informací o reálném stupni zestárnutí fyziologických funkcí jejich orgánových soustav a rešerše literatury nedoložila žádný dosavadní pokus o podobné porovnání.

Práce měla přispět k rozsáhlé problematice měření skutečného stupně zestárnutí lidského organismu pomocí měření BV. Pomocí měření funkceschopnosti fyziologických systémů jedince lze BV určit a použít jej jako indikátor předčasného stárnutí, a tím i indikátor rizika onemocnění.

Výsledky práce ukázaly, že většina studovaných markerů má oproti zdravým jedincům hodnoty systematicky posunuté v nepříznivém směru, přestože rychlost změn jejich hodnot s věkem je u obou skupin prakticky shodná. To lze interpretovat jako poznatek, že paraplegici jsou v průměru biologicky starší, než zdraví lidé téže věkové kategorie.

Při hodnocení zestárnutí lidského organismu bychom neměli zapomínat ani na důsledky inaktivity tělesné a duševní (dekondice, atrofie ex inactivate, řídnutí synoptické sítě v mozku), které bývají často zaměňovány za projevy zákonité biologické involuce a které se vzájemně potencují. Inaktivita je dnes patrně hlavní příčinou zkreslení průřezových studií funkčních involučních změn. Longitudinální studie vykazují výsledky odlišné a jsou závislé na životním stylu ve smyslu „*aktivita – pasivita*“, kdy výkonnost aktivního, pravidelně sportujícího sedmdesátníka může odpovídat výkonnosti neaktivního, či sedavě žijícího čtyřicátníka. Mezi další, významně ovlivňující fenotyp stáří, patří faktor v souhrnném názvu vliv prostředí. Kromě klasického vlivu klimatu na stav a vzhled pokožky nás zajímá ekonomická a sociální stránka jedince. Právě ekonomická stránka našich seniorů je řadí do skupiny jedinců aktivních či pasivních. A neopomenutelným faktorem by mělo být vlastní individuální pojetí stáří, kdybychom pro své úspěšné stáří mohli použít větu B.W.S.Mackenzieho (1900 – 1983): „Adding life to years“^[12], jež by nás měla provázet až do konce našich dnů, ale především by měla být hlavním cílem našich předních gerontologických a geriatrických pracovišť.

Pro praktické lékaře by znalost BV jejich klientů měla umožnit preventivně předcházet některým onemocněním a tím by následně docházelo k nečerpání úhrad zdravotní pojišťovny,

což by se dotyčnému a svědomitému jedinci mohlo nějakou poměrnou částkou zafixovat na jeho virtuálním zdravotním účtu, aby tyto prostředky mohl použít v okamžiku, kdy opravdu budou nutné. To by mělo být motivací každého, dosud zdravého jedince.

Pouze zdravé stáří s oddálením některých, pro něj charakteristických znaků, může být plnohodnotné.

Stárnutí společnosti, stárnutí jedince bychom měli vnímat jako zdravotní, demografický, sociální a ekonomický problém, na který by měl být jedinec postupně připravován již v období mladšího školního věku.

Ke stárnutí musíme neustále přistupovat jako k nejvýznamnějšímu rizikovému faktoru.

Nabídka i spotřeba zdravotní péče jsou výrazně determinovány nejen technologickým a vědeckým pokrokem, nýbrž velice podstatně demografickými procesy a změnami ve věkovém složení populace. A roste především v naší stárnoucí populaci.

Při hodnocení potřeb zdravotní péče je třeba nejen dobře poznat zdravotní stav obyvatelstva, ale i kvalitu a dostupnost zdravotnických služeb. Úkolem zdravotnického systému je reagovat na měnící se zdravotní potřeby obyvatelstva tak, aby byl minimalizován objem nadbytečné, imputované, naddimenzované potřeby – zbytečná léčba, tak i nekryté a neuspokojované potřeby – pozdní diagnózy, neúčinné terapie, nedostupnost léčby.

Problém péče o seniory spočívá v prolínání a kumulaci zdravotních a sociálních potřeb. Ukazuje se jako potřebné rozvíjet komplexní formy péče, které by byly budovány na principu subsidiarity, kontinuity a aktivní participace klientů či členů jejich rodin.

Princip subsidiarity zdůrazňuje nezbytnost organizovat sociální a zdravotní pomoc vždy na tom stupni, který je v hierarchii služeb nejnižší možný. Znamená to, že poskytování sociálních a zdravotních služeb sleduje linii od jedince přes rodinu až po institucionální zařízení.

Význam a znalost vlastního biologického věku by měla každému jedinci pomoci s výběrem preventivních opatření, která by byla přizpůsobena reálnému stupni individuálního stáří. Obecně bychom tak u jednotlivců mohli předejít některým nemocem nebo je alespoň oddálit, protože nesmíme zapomínat, že riziko onemocnění a úmrtí závisí v hlavní míře na reálném

stupni zestárnutí. Riziko úmrtí roste od 35 let stáří vždy o 100 % za každých 8 let. Jestliže si nevhodným životním stylem zvýšíme biologický věk o 8 let, zvyšujeme riziko úmrtí o 100 %. A to by mělo být mementem pro každého z nás.

9. SUMMARY

Hypothesis on correspondence among BA, CA and BMs.

Differences in BA, as far as people of mutually equal CA are concerned, correspond to the differences in their individual degree of aging. In accordance with ^[17], the relation between BA and CA can be expressed by equation: $BA = CA + R(0, S^2)$, where $R(0, S^2)$ is a random variable with zero mean and variance S^2 . The variance and even the type of the distribution of R might be dependent on CA. Any measurable property of human organism that changes systematically with CA might be affected by the individual degree of aging and used then as BM. With few exceptions, most authors still use multiple linear regression (MLR) as a basic tool for computation of quantity they call BA. Nevertheless, the MLR method is unsuitable for computation of BA as was found recently. The following formula was proved as an optimum method: ^[17]

$$BA = \frac{\sum_{j=1}^m (x_j - q_j) k_j / s_j^2 + CA / s_B^2}{\sum_{j=1}^m k_j / s_j^2 + 1 / s_B^2}$$

Variables x_1, \dots, x_m represent the individual values of the markers of BA. Value k_j is slope, q_j intercept and s_j^2 residual dispersion of linear regression of the dependence of marker x_j on CA. Symbol s_B^2 represents an estimate of variance of differences ($BA - CA$) for the population under study.

Two groups were selected for the measuring – a group of 25 healthy adult males (age 36 to 54) and a group of 20 paraplegics (age 33 to 50) with impaired locomotion due to accident in adulthood. It was expected that BMs in the group of healthy individuals might be influenced by their sedentary job, limited amount of exercise and greater consumption of energetically rich nutrients. In the group of paraplegics, wheel chair confinement together with consequent changes in life style was expected to be the main factor that influences BMs.

The group of paraplegics was chosen intentionally, as we were interested in the aging trends of the two groups of almost identical age range. Unfortunately, finding suitable volunteers was very difficult.

Sight change is a very prominent and easily measured aging marker; therefore, the changes reflecting the accommodative ability of the eye lens. Accommodative ability can be evaluated

based on the changes of the near point. The measuring of the near point cannot generally be used for individuals with errors of refraction. In the test file, the parameter corresponding to the amplitude accommodation is so called revised near point that is the reciprocal value to accommodation range. The measurement was performed using optical bench. The systolic and diastolic blood pressures were measured using a digital sphygmomanometer. Both parameters were included as they are age dependent and because we suspected that a limited physical activity of both groups as well as the unhealthy life style of the first group should have an impact even within the chosen age group. The weight was taken on the personal weighing scale, the height by the anthropometric gauge, for the lung vital capacity evaluation was used a personal spirometer MSP1 and the BMI was calculated by standard. The results of the measurements were analyzed by methods of linear regression and correlation analysis.

In most cases, regression analysis proved significant differences between parameters for healthy men and paraplegics, as illustrated in Figs. 1 to 6 and Tabs.1 to 3. No significant differences were found only for systolic and diastolic blood pressure. BMI was significantly lower for paraplegics, but its age dependence was not significant. Vital capacity of lung was significantly lower for paraplegics while the near point of eyes was higher. Unlike the vital capacity, differences for revised near point occur for younger individuals only.

Significant correlations between various pairs of parameters were proved only for couples (DBP, SBP) and (FVC, FEV1) as expected.

10. PŘÍLOHY

10.1. Přehled publikací a prezentací

Publikace v odborných časopisech:

Mrázová, R.: Antiaging – prevence, léčba nebo výchova současné populace? Geriatrická revue (2007 / 2)

Mrázová, R.: Koncept léčby ran Profese, ročník II / 1,2007, ISSN 1802 – 2081

Mrázová, R.: Koncept léčby ran, Mezioborová spolupráce při léčbě ran a kožních defektů – V. celostátní kongres ČSLR, Geum Praha s.r.o., 2007, ISBN 978 - 80 -86256 – 50 -4, str. 23.

Mrázová, R., Ďoubal, S.,Klemera,P.: Comparison of potential markers of the biological age oh healthy male adults and paraplegic, Neuroendocrinology letters, ISSN 0172 -780 X, XII. 2007 (IF - NEUROENDOCRINOLOGY LETTERS 0.768)

Postery na odborných zahraničních kongresech:

Mrázová, R., Mráz, M.: How to Become ET Nurse in Czech Republic, 16th Biennial Congress of The World Council of Enterostomal Therapist, Hong Kong, červenec 2006

Mrázová, R., Mráz, M.: Using Polyhexanide in Stoma Care – Is it Benefit for Patiens? 16th Biennial Congress of The World Council of Enterostomal Therapists, Hong Kong, červenec 2006

Sansevičová, E., Mrázová, R., Bareková, L., Zálabská, E.: MRSA a chronické rány, VI. kongres Hygiena ve zdravotnických zařízeních a prevence nozokomiálních nákaz, SR, Tále, květen 2007

Přednášková činnost:

Mrázová, R.: Přidružené diagnózy v chirurgických oborech, Brno, listopad 2005 (přednáška)

Mrázová, R.: XIII. brněnské dny praktického lékařství, Brno, říjen 2005 (přednáška)

Mrázová, R.: Cílený program dekontaminace pacienta u MRSA (přednáška, seminář Epidemiologických aktualit, KN Pardubice, duben 2007)

Mrázová, R.: Komplexní péče o pacienta se stomií (přednáška, nemocnice Jindřichův Hradec, 2006)

Mrázová, R., Doudová, J.: Využití hydrogelů v péči o pacienty s traumatickým poraněním (přednáška, Motolské dny úrazové chirurgie, Harrachov, květen 2007)

Mrázová, R.: Komplexní péče o rány (přednáška, odborný seminář FN Na Bulovce, únor 2007)

Mrázová, R.: Komplexní péče o rány (přednáška, odborný seminář FN Na Bulovce, květen 2007)

Mrázová, R.: Komplexní péče o pacienta se stomií (přednáška, odborný seminář, Suchdol nad Lužnicí, říjen 2006)

Mrázová, R.: Moderní terapeutické materiály (přednáška, odborný seminář Chirurgické společnosti, Pardubice, listopad 2006)

Mrázová, R.: Využití terapeutických materiálů v péči o rány (přednáška, odborný seminář Chirurgické společnosti, Hodonín, duben 2006)

Mrázová, R.: MRSA a možnosti dekolonizace a dekontaminace pacientů ve zdravotnických zařízeních (přednáška, seminář nemocnice Prachatice, duben 2006)

Mrázová, R.: Význam polyuretanových pěn v péči o rány (II. kongres ošetrovatelské péče, České Budějovice, duben 2007)

Mrázová, R.: Principy vlhkého hojení ran (přednáška, odborný seminář VFN Praha, květen 2007)

Mrázová, R.: MRSA v ráně – materiály se stříbrem (přednáška, odborný seminář VFN Praha, květen 2007)

Mrázová, R.: Oplachové roztoky v péči o rány (cyklus 6 seminářů FN Brno, LDN Bílovice nad Svitavou, 2006, 2007)

Mrázová, R.: Význam oplachových roztoků v péči o chronické rány (cyklus 6 seminářů FN USA Brno, 2006, 2007)

Kojecký, Z., Mrázová, R.: Drenáže a drenážní systémy v polních podmínkách (přednáška, odborný seminář VI. polní nemocnice, duben 2006, Hradec Králové)

Mrázová, R.: Terapeutické materiály a metoda vlhkého hojení ran (přednáška, odborný seminář VI. polní nemocnice, duben 2006, Hradec Králové)

Mrázová, R.: Význam moderních terapeutických materiálů v péči o rány (cyklus odborných seminářů nemocnice Jihlava, 2006, 2007)

Mrázová, R.: Význam moderních terapeutických materiálů v péči o rány (cyklus odborných seminářů nemocnice Havlíčkův Brod, 2006, 2007)

Mrázová, R.: Význam moderních terapeutických materiálů v péči o akutní rány (cyklus odborných seminářů nemocnice České Budějovice, 2006)

Mrázová, R.: Význam moderních terapeutických materiálů v péči o chronické rány (cyklus odborných seminářů nemocnice České Budějovice, 2006, 2007)

Mrázová, R., Mezenský, L.: Terapeutické materiály a MRSA (přednáška, Anesteziologické dny Nové Město na Moravě, 2007)

Mrázová, R.: Chyby a omyly v používání terapeutických materiálů na hojení ran (přednáška Hojení chronických ran, DOST Svidník, Slovenská republika, 2007)

Mrázová, R.: MRSA – výskyt a řešení dekolonizace chronických ran (přednáška, Karlovy Vary, 2007)

Mrázová, R.: Komplexní péče – syndrom diabetické nohy (přednáška, X. odborná konference Diabetes mellitus pro nelékařské obory, POUZPČMS, Jindřichův Hradec, 2007)

Výuková činnost:

Specifická ošetrovatelská péče o chronické rány a defekty – certifikovaný kurz, LF
Masarykova univerzita v Brně, katedra ošetrovatelství

Mrázová, R.: Oplachové roztoky a laváže

Mrázová, R.: Generické skupiny obvazových materiálů

Mrázová, R.: Hydrogely a hydrokoloidy

Mrázová, R.: Hydropolymery a polyuretanové pěny

Mrázová, R.: Kalciumalgináty a krytí s aktivním uhlím

Mrázová, R.: Krytí s aktivním stříbrem

Mrázová, R.: Současné trendy v ošetrovatelství – péče o rány

Skripta:

Komplexní péče o rány

(B. Braun Medical, s.r.o. – Aeskulap Academie 2006)

Komplexní péče o stomie

(B. Braun Medical s.r.o. – FN Brno – Aeskulap Academie 2006)

10.2. Seznam použitých zkratk

BM	biomarkery
BMD	bone mass density
BMI	body mass index
BV	biologický věk
DM	diabetes mellitus
FEV1	maximální výdech vitální kapacity
FVC	vitální kapacita plic vydechnutá za první sekundu
IAGG	International Association on Gerontology and Geriatrics
ICHS	ischemická choroba srdeční
korig BB	korigovaný blízký bod
KV	kalendářní věk
MLR	vícenásobná lineární regrese
SD	směrodatná odchylka
TKs	krvní tlak systolický
TKd	krvní tlak diastolický
WHO	Světová zdravotnická organizace

10.3. Seznam obrázků a tabulek

Obr. 1: Porovnání biologického a kalendářního věku. Biologický věk roste s každým kalendářním rokem ^[12]	9
Obr. 2: Typický průběh křivky úmrtnosti pro současné lidské populace ^[19]	18
Obr. 3: Křivky přežívání lidských populací	19
Obr. 4: Zjištěná věková závislost prahu vnímání vysokých tónů. ^[104]	37
Obr. 5: Závislost měřených hodnot kvality zraku na věku ^[104]	39
Obr. 6: Zraková ostrost v závislosti na věku ^[104]	39
Obr. 7: Závislost rizika zlomenin na densitě kostního minerálu (BMD) a na věku. ^[89]	42
Obr. 8: Závislost TKs na věku ^[12]	43
Obr. 9: Procentuální výskyt stresové zátěže při výkonu povolání.	46
Obr. 10: Hodnocení pitného režimu zdravých jedinců testovaného souboru.	46
Obr. 11: Výskyt diabetu mellitu u zdravých jedinců testovaného souboru.	47
Obr. 12: Výskyt vysokého krevního tlaku u zdravých jedinců testovaného souboru.	47
Obr. 13: Sportovní aktivity zdravých jedinců testovaného souboru.	48
Obr. 14: Porovnání věkových závislostí systolického TK na věku u skupiny zdravých jedinců a u paraplegiků	57
Obr. 15: Porovnání věkových závislostí diastolického TK na věku pro skupinu zdravých jedinců a paraplegiků	57
Obr. 16: Věková závislost FEV1 u skupiny zdravých jedinců a paraplegiků.....	58
Obr. 17: Věková závislost FVC u skupiny zdravých jedinců a u paraplegiků.....	58
Obr. 18: Hodnota korigovaného blízkého bodu v závislosti na věku u zdravých jedinců a u paraplegiků	59
Obr. 19: Hodnota BMI v závislosti na věku u zdravých jedinců a u paraplegiků	59
Obr. 20: Závislost odchylek vypočteného biologického věku od věku kalendářního na kalendářním věku u zdravých mužů.....	66
Obr. 21: Závislost odchylek vypočteného biologického věku od věku kalendářního na kalendářním věku u paraplegiků. Vyplněné body odpovídají výpočtu BV1 podle paramentřů regresí souboru paraplegiků, prázdné body výpočtu BV2 podle parametrů regresí zdravých mužů.	66
Tab. 1: Riziko abdominální obezity ^[29,30,46]	41
Tab. 2: BMI – index tělesné hmotnosti ^[29,30,46]	41
Tab. 3: Klasifikace hypertenze podle výše TK a stratifikace normálního TK pro dospělé osoby starší 18 let (doporučení ESM / ESC Guidelines z r. 2003).	43
Tab. 4: Ukázka testu pro výběr zdravých jedinců do testového souboru.....	45
Tab. 5: Tabulka průměrů všech opakovaně měřených hodnot pro zdravé muže.	53
Tab. 6: Tabulka průměrů všech opakovaně měřených hodnot pro paraplegiky	54
Tab. 7: Korelační koeficienty závislostí mezi markery zdravých mužů	61
Tab. 8: Hladiny významnosti korelací mezi markery zdravých mužů.....	61
Tab. 9: Korelační koeficienty závislostí mezi markery paraplegiků.....	62
Tab. 10: Hladiny významnosti korelací mezi markery paraplegiků	62
Tab. 11: Korelační koeficienty závislostí mezi odchylkami markerů od regresních funkcí u zdravých mužů.	63
Tab. 12: Hladiny významnosti korelací mezi odchylkami markerů od regresí u zdravých mužů	63

Tab. 13: Korelační koeficienty závislostí mezi odchylkami markerů od regresních funkcí u paraplegiků	64
Tab. 14: Hladiny významnosti korelací mezi odchylkami markerů od regresí u paraplegiků. 64	
Tab. 15: Porovnání kalendářního a biologického věku, vypočteného na základě čtyř vybraných markerů (BMI, TKd, FEV1, KorigBB) a také věku kalendářního (A) pro zdravé muže, vypočtené z parametrů jejich regresních přímk, (B) pro paraplegiky – hodnoty BV1 vypočtené z parametrů jejich regresí, hodnoty BV2 vypočtené z parametrů regresí zdravých mužů	65

10.4. Seznam použité literatury

1. Alberts, B. Základy buněčné biologie: úvod do molekulární biologie buňky. 1. české vyd. Ústí nad Labem: Espero; 1977, 630 - 632
2. Armstrong, D., Sohla, R. I., Cutler, R. G., Slater, T. F. (eds): Free Radicals in Molecular Biology, Aging, and Disease. Raven Press, New York 1984, passim.
3. Austad, S. N.: Proč stárneme. Mladá fronta, Praha 1999.
4. Balin, A. K. (ed.): Human Biologic Age Determination, CRC Press, Boca Raton 1994, passim.
5. Bláha, P., Lisá. Víte o vašem dítěti, jak je veliké? Kolik váží? Co jí? Jak roste? Státní zdravotní ústav, Praha; 1999, ISBN: 80 – 7071 – 124 - 8
6. Bjorksten, J.: The Crosslinkage theory of aging. J. Am. Geriat. Soc. 4, 16, 1968, pp. 408-427.
7. Brown, W. T.: Human mutations affecting aging. Mech. Ageing Dev. 9, 1979, pp. 325-336
8. Comfort, A.: Aging. Molt, Rinehart and Winston, New York 1962, passim.
9. Cowdry EVENT. Problem of Ageing. Baltimore: Williams and Wilkins; 1942, 888 pp.
10. Crowley, C., Curtis, H. J.: The development of somatic mutations in mice with age. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 49, 1963, pp 626-628.
11. Curtis, H. J.: Biological mechanisms underlying the aging process. Science 141, 1963, pp 686-694.
12. Dean, W.: Biological Aging Measurement, The Center for Biogerontology, Los Angeles 1988, passim.
13. Dean, W.: Biological Aging Measurement. In : Chapter 1. Los Angeles: Clinical Applications, second ed. The Center for Bio-Gerontology, 1988;9.
14. Ďoubal, S. et al.: Teoretická gerontologie. Karolinum, Praha 1997. s.5-103.
15. Ďoubal, S., Klemra, P.: Biophysical Methods of biological age assesment. In: Kukurová, E. (ed.): Advances in Medical Physics. Malé centrum, Bratislava 1997, pp. 115-117.
16. Ďoubal, S., Klemra, P.: Changes in mechanical properties of skin as a marker of biological age. Sborník lékařský 99, 1998, pp. 405-410.

17. Ďoubal, S., Klemra, P.: A new approach to the concept and computation of biological age, www.elsevier.com/locate/mechagedev (14. 10. 2005).
18. Ďoubal, S., Klemra, P.: Měření biologického věku – biofyzikální soubor testů. Čas. Lék. Čs.2000;21:664-667.
19. Ďoubal, S., Klemra, P.: Metodika určování změn rychlosti stárnutí – klíčový problém experimentální gerontologie. Biologické listy 56, 1991, s. 50-61.
20. Ďoubal, S., Klemra, P.: Metody verifikace teorií stárnutí, Československá fyziologie 4, 1999, s. 171-177.
21. Ďoubal, S., Klemra, P.: Practical methodology of evaluation of mortality curves and detection of aging related interventions. AGE 20, 1997, pp. 229-233.
22. Ďoubal, S.: Perspektivy využití teorie spolehlivosti v gerontologii. Čs. Fysiol. 30., 1981, s. 1-16.
23. Ďoubal, S.: Teorie spolehlivosti a biologické systémy. Biologické listy 44, 1979, s. 45-55.
24. Ďoubal, S.: Theory of reliability, biological systems and aging. Mech. Ageing Dev. 18, 1982, s. 339-353.
25. Elia, M. Obesity in elderly. Obes Res 2001;9 (4 suppl):244 - 248
26. Engliš, M. Základy fyziologie a patologie poruch acidobazické rovnováhy III. Praktický lékař, 1972;558 - 560
27. Fabris, N.: A neuroendocrine-immune theory of aging. Intern. J. Neuroscience 51, 1990, pp. 373-375.
28. Failla, G.: The aging process and somatic mutations. In: Strehler, B. L. (ed.): The Biology of Aging. Am. Inst. Biol. Sci., Washington D. C. 1960, pp. 72-85.
29. Fábry, P., Petrásek, R., Kubalová, V. Adaptace na změněný příjem potravy. Státní zdravotnické nakladatelství, Praha, 1962; 128 s. (Babáková sbírka, No 29)
30. Gauner, V., Kunešová, M. Doporučený standardní postup při léčbě obezity v dospělosti (Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 4, 1998)
31. Grad, B., Rozenzweig, R.: The role of melatonin and serotonin in aging. Psychoneuroendocrinology 18, 4, 1993, pp. 208-213.
32. Greenberger, J.A. Biases in the mortality risk versus body mass index relationship in the NHANES – 1 epidemiologic follow up study. Int J Obesity, 2001;25: 1071 - 1078
33. Hála, T.: Rizikové faktory osteoporózy. Medicína pro praxi, 2005;4.
34. Harman, D.: Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. J. Gerontol. 11, 1956, pp. 298-300.

35. Harman, D.: Aging: Prospects for further increases in the functional life span. *Age* 17, 1994, pp. 119-146.
36. Harman, D.: Free radical theory of aging. V: *Modern Biological Theories of Aging*. Warner, H. R., Butler, R. N., Sprott, R. L., Schneider, E. L. (eds.), Raven Press, New York 1987, pp. 81-87.
37. Harman, D.: Free radical theory of aging: The free radical diseases. *Age* 7, 1984, pp. 111-131.
38. Hayflick, L.: Current theories of biological aging. *Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 34, 1975, pp. 9-13.
39. Hayflick, L.: The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 37, 1965, pp. 614-636.
40. Hayflick, L.: Theories of biological aging. *Exp. Gerontol.* 20, 1985, p.p. 145-159.
41. Hochschild, R., Validating biomarkers of aging-mathematical approaches and results of a 2462- person study. In: Balin, A. K. (Ed.), *Practical handbook of human biologic age determination*. CRC Press, Boca Raton, 1994, pp. 93 – 144.
42. Hofecker, G., Niedermüller, H., Skalicky, M.: Assessment of modification of the rate of aging. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 12, 1991, pp. 273-289.
43. Hosokawa, X. et al.: Grading score system: A method for evaluation of senescence in senescence accelerated mice. *Mech. Ageing Dev.* 26, 1984, pp. 91-102.
44. Hřčková, Y., Šarapatková, H.: Osteoporóza. *Interní medicína pro praxi* 2004;6: 37-39.
45. Huether, G.: Melatonin synthesis in the gastrointestinal tract and the impact of nutritional factors on circulating melatonin. In: Pierpaoli, W., Regelson, W., Fabris, N. (eds.): *The Aging Clock*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol 719, New York 1994, pp. 146/158.
46. Kalvach, Z., Zadák, Z., Jiráček, R., Závázalová, R., Sucharda, P. a kolektiv. *geriatrie a gerontologie*, 2004; Praha, Grada
47. Kirkwood, T. B. L.: Error propagation in intracellular information transfer. *J. Theor. Biol.* 82, 1980, pp. 363-382.
48. Kirkwood, T. B. L.: Evolution of aging. *Nature. Lond.* 270, 1977, pp. 301-304.
49. Klemera, P., Ďoubal, S.: Human mortality at advanced age might be constant. *Mech Ageing Dev.* 98, 1997, pp. 167-176.
50. Kowald, A., Kirkwood, T. B. L.: Towards a network theory of aging: A model combining the free radical theory and the protein error theory. *J. Theor. Biol.* 168, 1994, pp. 75-94

51. Krásničanová, H. Roste vaše dítě, jak by mělo? In Vše o zdraví. Online.<http://www.rodina.cz> (10. 2. 2004)
52. Krásničanová, H., Lesný, P. Kompendium pediatrické auxologie. CD-ROOM, 2000; Galén, Novonordisk
53. Krátká, J.: Proč stárneme? *Vademecum* 2006;4: 34-35.
54. Krátká, J.: Měření kostní denzity a její využití pro stanovení biologického věku, prevenci a indikaci osteoporózy, Farmaceutická fakulta UK Hradec Králové, 2007
55. Krejbichová, Š., Bendlová, B., Mazura, I. Obezita a její genetické pozadí (Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 1, 1999)
56. Lébl, J., Krásničanová, H. Růst dětí a poruchy. Praha; galén, 1966, 157., ISBN 80 – 85824 – 30 - 2
57. Lerner, A. B. et al.: Isolation Structure of melatonin. *J. Am. Chem. Soc.* 80, 1958, pp. 2587-2591.
58. Makeham, W. M.: On the law of mortality and the construction of annuity tables. *Journal of Institute of Actuaries* 8, 1860, pp. 1-14.
59. Mazelova, J., Popelar, J., Syka, J. Auditory function in presbycusis: peripheral vs. Central changes. *Exp. Gerontology*, 2003;38 (1 – 2): 87 - 94
60. Medvedev, S. A.: Starenie organizma na molekularnoj urovně. *Uspěchy sovr. biol.* 51, 1961, pp. 299-305.
61. Nakamura, E., Miyao, K., Ozeki, T.: Assessment of biological age by principal component analysis. *Mech. Ageing. Dev.* 46, 1988, pp. 1-18.
62. Nakamura, E.: A study on the basic nature of human biological aging processes based upon a hierarchical factor solution of the age-related physiological variables. *Mech. Ageing Dev.* 60, 1991, pp. 153- 170.
63. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285(6):785–95.
64. Olson, C. B.: A review of why and how we age: A defense of multifactorial theory of aging. *Mech. Ageing Dev.* 41, 1987, pp. 1-6.
65. Orgel, L. E.: The maintenance of accuracy of protein synthesis and its relevance to aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 49, 1963, pp. 517-521.
66. Pacovský, V., Heřmanová, H. *Gerontologie*, Praha, Avicenum, 1981;289 s.
67. Pierpaoli, W., Regelson, W., Fabris, N. (eds): *The Aging Clock*. Annals of New York Academy of Sciences. Vol. 719, New York 1994, passim.

68. Popper, X. et al.: Organ systems as a pacemakers of aging. In: Warner et al.: Modern Biological Theories of Aging. Raven Press, New York 1986, pp. 217-234.
69. Pryor, W. A.: Free Radicals in autoxidation and in aging. In: Armstrong, D., Sohal, R. S., Cutler, R. G., Slater, T. F. (eds): Free Radicals in Molecular Biology, Aging, and Disease. Raven Press, New York 1984, pp. 13-41.
70. Pryor, W. A.: Free Radicals. McGraw Hill, New York 1966, passim.
71. Příhoda, V. Ontogeneze lidské psychiky – díl 4. Praha. Státní pedagogické nakladatelství;1974,494 s.
72. Reeve, J. et al.: Determinants of the size of incident vertebral deformities in European men and women in the sixth to ninth decades of age: the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res 2003;18(9):1664-1673.
73. Reis, W., Pöthing, D.: Chronological and biological age. Exp. Gerontol. 19, 1984, pp. 211-219.
74. Reiter, R. J. et al.: Melatonin as a free radical scavenger. In: pierpaoli, W., Regelson, W., Fabris, N. (eds): The Aging Clock. Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 719 New York 1994, pp. 1-12.
75. Reiter, R. J.: Neuroendocrine effects of pineal gland and of melatonin. In: Ganong, W. F., Martini, L. (eds): Frontiers in Neuroendocrinology. Raven Press, New York 1982, pp. 52-65.
76. Reiter, R. J.: The pineal gland and melatonin in relation to aging. Experimental Gerontology 30, 3/4, 1995, pp. 199-212.
77. Riggs, J. E., Millecchia, R. J.: Mortality among the elderly in the U.S., 1956-1987: demonstration of the upper boundary to Gompertzian mortality. Mech. Ageing Dev. 62, 1992, pp. 191-199.
78. Rychtaříková, J. Úmrtnost v české republice podle rodinného stavu. Demografie 1998;40,89- 103 s.
79. Schuit, SCE, van der Klift, M., Weel, AEAM, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone 2004;34(1): 195–202.
80. Sinex, F. M.: Aging and labilityx of irreplaceable molecules. In: Strehler, B. L. (ed.): The Biology of Aging. Am. Inst. Biol. Sci., Washington D. C. 1960, pp. 24-29.
81. Slater, T. F. (eds): Free Radicals in Molecular Biology, Aging, and Disease, Raven Press, New York 1984.

82. Skulachev VP. Programmed death phenomena: from organele to organism, *Ann NY acad Sci* 2002; 959, 215-327 pp.
83. Smith, J. R., Lumpkin, Ch. K.: Loss of gene repression activity: a theory of cellular senescence. *Mech Ageing Dev.* 7, 1980, pp. 65-80.
84. Strehler, B. L.: *Time, Cells, and Aging.* Academic Press, New York 1962 (first edition).
85. Strehler, B. L.: *Time, Cells, and Aging.* Academic Press, New York 1977 (second edition)
86. Štěpán, J. et al.: Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Regul* 2003;37(4):225-238.
87. Štěpán, J.: Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy. *Farmakoterapie* 2005;5.
88. Štěpán, J.: Co je osteoporóza? *Zdravotní rádce* 2002;12.
89. Štěpán, J.: Osteoporóza a cíle její léčby. *Klinická farmakologie a farmacie*, 2005 (19);4.
90. Tielsch JM, Navity JC, Coleman A. The prevalence of visual impairment among nursing home residents in Baltimore. *N Engl J Med* 1995;322: 1205 - 1209
91. Touitou, Y., Haus, E.: Aging of the human endocrine and neuroendocrine systém. In: Pierpaoli, W., Regelson, W., Fabris, N. (eds.): *The Aging Clock.* Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 719, New York 1994, pp. 378-399.
92. Turturro, A., Hart, R. W.: Biomarkers of aging: An overview. *Biomed. and Environ. Sci.* 4, 1991, pp. 130-133.
93. Tvaroh, F. Vývoj československé gerontologie a geriatric. *Čas Lék čes.*, 1973;111, 667 s.
94. Vassiljev, N. et al.: The pineal gland and immunity. In: Pierpaoli, W., Regelson, W., Fabris, N. (eds.): *The Aging Clock.* Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 719, New York 1994, pp. 291-297.
95. Voitenko, V. P., Tokar, A. V.: The assessment of biological age and sex differences of human aging. *Exp. Aging Res.* 9, 1983, pp. 239-244.
96. Widimský J. *Hypertenze*, Praha: Triton;2002,422
97. WHO/FAO/UNU Report. Energy and protein requirements. Ženeva: WHO, 1985, 724.(technical Report Series)
98. Young VR. Human protein requirements: assesment of the adequacy of the current Recommended Dietary Allowance for dietary protein in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1982,35 (1), 6 - 15
99. Zadák, Z.: *Umělá výživa v intenzivní péči.* Praha, Grada publishing, 2002
100. 2003 European Society of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011 – 1053
101. www.bene.cz

102. <http://psychologie.doktorka.cz/>
103. <http://faf.cuni.cz/gerontology/biologicalage/doityourself/comp.asp>
104. [www.faf.cuni.cz/Gerontology/biologicalage/measurement/BiologicalAgeMeasurement
.asp](http://www.faf.cuni.cz/Gerontology/biologicalage/measurement/BiologicalAgeMeasurement.asp)
105. [http://www.arc.org.uk/about_arth/booklets/6051/6051 htm.](http://www.arc.org.uk/about_arth/booklets/6051/6051.htm)

10.5. Souhlas s poskytnutím osobních údajů

Já, **jméno příjmení, adresa**, svým podpisem potvrzuji, že souhlasím se zařazením do seznamu testovaných osob Mgr.Romany Mrázové, IČ: 70172561, se sídlem Na Jízdárně 304, 533 04 Sezemice, (dále jen „správce“). Potvrzuji svůj výslovný, svobodný a vědomý souhlas se zpracováním výše uvedených údajů, jakož i údajů o naměřených veličinách, a to na dobu neurčitou. Prohlašuji, že jsem byl při poskytování tohoto souhlasu informován o dobrovolnosti poskytnutí údajů a o mých právech vyplývajících z příslušných ustanovení zákona č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů, ve znění pozdějších předpisů, tedy o možnosti přístupu ke zpracovávaným údajům, a možnosti žádat vysvětlení při podezření, že správce zpracovává výše uvedené údaje v rozporu se zákonem; včetně práva tento souhlas kdykoliv odvolat, zasláním písemné žádosti na adresu správce uvedenou výše.

Tímto výslovně souhlasím se zpracování výše uvedených údajů pro účely:

- vedení seznamu testovaných jedinců správcem
- využití naměřených hodnot u vybraných veličin pro účel dizertační práce

V Sezemících dne

PODPIS

.....

(Jméno, příjmení)

10.6. Ukázky baterií testů pro měření biologického věku