



HORIZONTY ANATÓMIE

**Eliška Kubíková
Peter Weismann
Jana Jakimová**



**Anatomický ústav LF UK v Bratislave
Slovenská anatomická spoločnosť
Dekan LF UK v Bratislave**

**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
LEKÁRSKA FAKULTA**

Eliška Kubíková
Peter Weismann
Jana Jakimová

HORIZONTY ANATÓMIE

**2018
UNIVERZITA KOMENSKÉHO BRATISLAVA**

© Vydavateľstvo PROPRINT s.r.o., Bratislava, 2018

Editori: doc. MUDr. Eliška Kubíková, PhD.
 doc. RNDr. Peter Weismann, PhD.
 MUDr. Bc. Jana Jakimová

Recenzenti: doc. MUDr. Luděk Vrtík, CSc.
 doc. MUDr. Augustín Prochotský, CSc.

ISBN: 978-80-89747-10-8
EAN: 9788089747108

MOLEKULOVÉ ZÁKLADY KOGNITÍVNEJ KREHKOSTI SENIOROV, VPLYV INTERVENCIE (FYZICKÁ AKTIVITA A/ALEBO SUPLEMENTÁCIA OMEGA-3 MASTNÝMI KYSELINAMI)

(Molecular bases of cognitive frailty in seniors, effect of intervention (physical activity and/or supplementation by omega- 3 fatty acids))

Jana Muchová, Mária Janubová, Ingrid Žitňanová

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave; jana.muchova@fmed.uniba.sk

Súhrn

Starnutie populácie je závažný demografický a sociálno-ekonomický problém v celej EÚ, ale aj v iných rozvinutých krajinách. Priemerná dĺžka života v Európe je približne 78 rokov a stále rastie. Dôsledkom tejto demografickej zmeny je exponenciálny nárast výskytu chorôb. S tým súvisí aj snaha o zvýšenie priemernej zdravej dĺžky života, čo si kladú za cieľ nielen stratégie EÚ, ale aj Národný program aktívneho starnutia SR na roky 2014-2020 a Implementačná stratégia MZ SR, nakoľko obyvatelia SR dosahujú očakávanú dĺžku zdravého života 52,4/52,1 rokov (M/Ž) v porovnaní s priemerom 62 rokov v EÚ. Hlavnými faktormi, ktoré sa podieľajú na znížení kvality života, zvýšeniu výskytu náhlej smrti, či celkovej úmrtnosti u starších osôb, sú kognitívne poruchy a fyzická krehkosť, resp. sarkopénia ako predchodca fyzickej manifestácie syndrómu krehkosti. Tieto dva procesy sa ukázali byť v epidemiologických štúdiách príbuzné a na základe toho bol v roku 2013 navrhnutý pojem "kognitívna krehkosť" ako heterogénny klinický prejav charakterizovaný súčasnou prítomnosťou fyzickej krehkosti a kognitívnej poruchy. Zároveň ju však charakterizuje potenciál pre reverzibilitu. Kognitívna krehkosť je očakávaným aspektom starnutia, avšak medzi jednotlivcami existujú výrazné rozdiely. Aj keď niektoré z týchto rozdielov sú podmienené fixnými faktormi, môžu byť ovplyvnené modifikovateľnými faktormi, ako je fyzická aktivita a výživa. Lepšie chápanie súvislosti medzi syndrómom krehkosti a kognitívnou poruchou môže pomôcť pri vytváraní stratégií zameraných na ich prevenciu a liečbu.

Kľúčové slová

starnutie, kognitívna krehkosť, intervencia, fyzická aktivita, omega-3 mastné kyseliny

Summary

Aging is a serious demographic and socio-economic problem across the EU, but also in other developed countries. The average life expectancy in Europe is approximately 78 years and is still growing. As a result of this demographic change, there is an exponential increase in disease incidence. This is also related to the effort to increase the average healthy life expectancy, which is aimed not only at the EU strategy, but also in the National Program of

Active Aging of the Slovak Republic for 2014-2020 and in the Implementation Strategy of the Ministry of Health, as the Slovak population achieves the expected life expectancy 52.4 / 52.1 years (M / F) compared to an average of 62 years in the EU.

The main factors contributing to a decrease in quality of life in the elderly are cognitive impairment and physical frailty or sarcopenia as a precursor to physical manifestation of frailty syndrome. These two processes have been shown to be related in epidemiological studies and, in 2013, the term "cognitive frailty" has been proposed as a heterogeneous clinical manifestation characterized by the simultaneous presence of physical frailty and cognitive impairment. At the same time, however, it has the potential for reversibility. Cognitive frailty is the expected aspect of aging, but there are significant differences between individuals. Although some of these differences are conditioned by fixed factors, they can also be affected by modifiable factors such as physical activity and nutrition. A better understanding of the link between frailty syndrome and cognitive impairment can help to develop strategies for their prevention and treatment.

Keywords

senescence, cognitive frailty, intervention, physical activity, omega-3 fatty acids

Starnutie populácie je závažný demografický a socio-ekonomický problém v celej EÚ ale i v iných rozvinutých krajinách. Priemerná dĺžka života v Európe je približne 78 rokov (74 rokov u mužov a 81 rokov u žien) (1). Okrem toho sa predpokladá, že počet ľudí vo veku viac ako 85 rokov stúpne na 19 miliónov do roku 2020 a na 40 miliónov do roku 2050 (2). Dôsledkom tejto demografickej zmeny je exponenciálny nárast výskytu chorôb.

Preto hľadanie preventívnych stratégií na zníženie výskytu chronických ochorení by mohlo byť najväčšou zdravotnou výzvou 21. storočia. S tým súvisí aj zvýšenie priemernej zdravej dĺžky života, čo si kladú za cieľ nielen stratégie EÚ, ale aj Národný program aktívneho starnutia SR na roky 2014-2020 aj Implementačná stratégia MZ SR, nakoľko obyvatelia SR dosahujú očakávanú dĺžku zdravého života 52,4/52,1 rokov (M/Ž) v porovnaní s priemerom 62 rokov v EÚ.

Starnutie je na úrovni celého organizmu charakterizované súborom rôznych degeneratívnych procesov, ktoré prirodzene prebiehajú v živých organizmoch, pričom negatívne ovplyvňujú ich funkčnosť, čím zvyšujú riziko rozvoja chronických ochorení až predčasnú smrť. Počas života sa v organizme akumulujú poškodenia na úrovni molekulových, bunkových a tkanivových štruktúr. Rozsah poškodení spôsobených starnutím a rýchlosť, akou sa v organizme tvoria, je podmienená genetickými mechanizmami a taktiež biochemickými procesmi.

Hlavnými prispievateľmi k strate kvality života, zvýšeniu výskytu náhlej smrti, či celkovej úmrtnosti u starších osôb sú kognitívne poruchy a fyzická krehkosť, resp. predchodca fyzickej manifestácie syndrómu krehkosti - sarkopénia.

Tieto dva procesy sa ukázali byť v epidemiologických štúdiách príbuzné, avšak ich patofyziologické mechanizmy sa zvyčajne skúmali oddelene ako nezávislé procesy. Avšak nedávne štúdie a výsledky 3- a 12-ročných kohortov spochybnili tradičný pohľad a potvrdili medzi nimi úzky vzájomný vzťah (3). Na základe týchto výsledkov bol v roku 2013 navrhnutý pojem "*kognitívna krehkosť*" ako heterogénny klinický prejav charakterizovaný súčasnou prítomnosťou fyzickej krehkosti a kognitívnej poruchy (4). Kognitívna krehkosť môže predstavovať predchodcu neurodegeneratívnych procesov. Zároveň ju však charakterizuje potenciál pre reverzibilitu. Diagnostické kritériá pre tento klinický prejav navrhli Panza et al. (5).

Kognitívna krehkosť je očakávaným aspektom starnutia, avšak medzi jednotlivcami existujú výrazné rozdiely. Aj keď niektoré z týchto rozdielov sú podmienené fixnými faktormi

(pohlavie, dedičnosť) môžu byť ovplyvnené aj životným štýlom, a teda modifikovateľnými faktormi, ako je fyzická aktivita a výživa (6). Získanie lepšieho pochopenia súvislosti medzi syndrómom krehkosti a kognitívnou poruchou môže pomôcť pri vytváraní stratégií zameraných na prevenciu a liečbu).

Mierne kognitívne poruchy sú bežným javom u starších ľudí. Sú charakterizované zhoršením pamäti, pozornosti a kognitívnej funkcie, ktorá je nad rámec toho, čo sa očakáva na základe vekovej a vzdelanostnej úrovne.

V mnohých randomizovaných klinických štúdiách sa hodnotil účinok fyzickej aktivity na prevenciu kognitívnych porúch (7-10), ako aj na mentálnu výkonnosť, odolnosť voči stresu a v terapii depresie. Pravidelné cvičenie má potenciál zlepšiť funkciu mozgu a predchádzať kognitívnemu úpadku prostredníctvom niekoľkých ciest vrátane regulácie rôznych rastových a neurotrofných faktorov: (inzulín-like growth factor-1 (IGF-1)]; mozgový rastový faktor (BDNF)] a / alebo modulácie systémového zápalu (11). Zároveň zlepšuje mentálne schopnosti (12). Pohyb taktiež predstavuje účinný prostriedok prevencie neurodegeneratívnych ochorení mozgu.

Starnutie kostrového svalstva alebo sarkopénia sa prejavuje úbytkom svalovej hmoty (13). Ak tento úbytok presiahne kritickú hranicu, dochádza k narušeniu funkčnosti pohybového aparátu - k poklesu fyzickej výkonnosti a sily, poklesu vytrvalosti a schopnosti udržiavať rovnováhu (14), čo má veľký vplyv na kvalitu života starších ľudí. Avšak komplexná etiológia a základné biochemické a molekulárne mechanizmy zostávajú stále nejasné (13). Nedávne dôkazy naznačujú, že počas starnutia dochádza ku iniciácii a progresii svalovej atrofie účinkom rôznych vnútorných faktorov (zníženie syntézy proteínov, zmeny v hormonálnej regulácii, zmeny funkčnosti CNS a nervovej stimulácie, oxidačný stres, mitochondriálna dysfunkcia a chronický zápal) (13, 15), ako aj vonkajších faktorov (malnutrícia, sedavý spôsob života, poranenia, ochorenia). Jednou z najdôležitejších výziev v oblasti verejného zdravia je preto nájsť možnosti na zachovanie svalovej hmoty a s tým súvisiacich fyzických funkcií u starších ľudí (16).

Fyzická nečinnosť je jednoznačne spojená so stratami svalovej hmoty a sily, čo naznačuje, že pravidelné stimulovanie svalstva prostredníctvom cvičenia (najmä progresívny rezistentný tréning) by malo mať ochranné účinky (17).

Intervencia fyzickou aktivitou: Prospešný účinok fyzickej aktivity na syndróm krehkosti sa považuje za sľubnú intervenciu aj napriek malému počtu randomizovaných štúdií (18-20). Okrem zlepšenia fyzickej výkonnosti, zvýšenia svalovej sily a rozvoja svalovej hmoty dochádza k aktivácii antioxidantných aj protizápalových mechanizmov (21). Niektoré práce poukazujú na to, že záťažové cvičenie (22) alebo kombinované aeróbne a záťažové cvičenie (23) by mohlo byť najvhodnejšou stratégiou pri liečbe sarkopénie.

Zároveň sa objavujú prvé práce, ktorých cieľom bolo zistiť, či fyzická aktivita môže znížiť kognitívnu krehkosť. Liu et al. (3) zistili, že 24-mesačný štruktúrovaný, stredne intenzívny program fyzickej aktivity znížil kognitívnu krehkosť v porovnaní so zdravotným vzdelávacím programom u sedavých starších osôb. Ich zistenia naznačujú, že kognitívnu krehkosť je možné modifikovať a táto modifikácia môže podporiť zdravé starnutie.

Výživová intervencia: Zároveň existuje stále viac dôkazov, ktoré spájajú fyzickú krehkosť a kognitívny úpadok s nevhodnou stravou (nedostatočným príjmom bielkovín, vitamínu D, antioxidantov a omega-3 polynenasýtených mastných kyselín s dlhým reťazcom). Taktiež nízky príjem potravy a monotónna strava sú bežné v staršom veku a spôsobujú nedostatočný príjem živín. Intervencie na dosiahnutie zlepšenia stravovacích návykov seniorov môžu mať potenciál predchádzať alebo oddialiť oba procesy. Účinnosť výživovej intervencie (zmena stravovacích návykov, doplnky výživy) pri prevencii nástupu kognitívnych porúch a demencie sumarizuje Solfrizzi et al. (24). Viaceré štúdie potvrdili pozitívny vplyv výživovej intervencie na špecifické kognitívne domény aj kognitívne krvné biomarkery.

Kombinovaná intervencia: Účinok suplementácie výživovými doplnkami jednotlivo (vitamín D, keratín, aminokyseliny a proteíny) a v kombinácii s cvičením na sarkopéniu (predchodca fyzickej manifestácie syndrómu krehkosti) sumarizovali Denison et al. (25). Výsledky sumarizovaných štúdií boli nekonzistentné, avšak v niektorých z nich sa potvrdil prospešný účinok cvičenia v kombinácii s diétnymi stratégiami. Účinok multidoménovej intervencie (kognitívna stimulácia, telesná aktivita a výživa) a omega-3 polynenasýtených mastných kyselín (omega-3 PNML) sledovali Tabue-Teguo et al. (26) a aj keď nezaznamenali významný vplyv na zmeny kognitívnych funkcií u starších dospelých s pamäťovými ťažkosťami, tento prístup naznačuje určitý potenciál a sú potrebné ďalšie štúdie. Účinok *kombinovanej intervencie* (fyzická aktivita a výživová intervencia s omega-3 PNMK) na kognitívnu krehkosť však ešte nebol sledovaný.

Významnú úlohu procese starnutia zohráva aj starnutie buniek, tzv. bunková senescencia. Senescencia je ireverzibilné zastavenie bunkového cyklu sprevádzané zmenami v bunkovej morfológii a fyziológii. Senescencia je odpoveď bunky na skracovanie telomér (tzv. replikatívna senescencia) (27) a na rôzne formy stresu (28).

Senescentné bunky exprimujú β -galaktozidázu asociovanú so senescenciou (SA- β -gal), negatívne regulátory bunkového cyklu ako je p21, p16 a p53, obsahujú zvýšené množstvo reaktívnych foriem kyslíka a majú zväčšený tvar a jadro. Významným znakom senescentných buniek je produkcia veľkého množstva sekreovaných proteínov, medzi ktorými sú cytokíny (Il-1 α , Il-1 β , Il-6, Il-8), chemokíny (MCPs, GRO α) a proteínázy degradujúce medzibunkovú hmotu (matrixové metaloproteinázy - MMP) (27, 29) Syntéza týchto proteínov je známa aj ako sekrečný fenotyp asociovaný so senescenciou (SASP – senescence associated secretory phenotype) (30). Predpokladá sa, že práve SASP sa vo významnej miere podieľa na negatívnych účinkoch senescentných buniek na organizmus (27). Komponenty SASP môžu indukovať senescenciu v susedných bunkách (31), degradovať kolagén, elastín a iné komponenty medzibunkovej hmoty, a v konečnom dôsledku prispievať k rozvoju chronického zápalu a ochorení spojených so starnutím (32).

Senescentné bunky sa akumulujú v rôznych tkanivách a orgánoch so zvyšujúcim sa vekom jedinca a tiež sa nachádzajú v tkanivách a orgánoch postihnutých chorobami spojenými so starnutím ako je ateroskleróza, artritída a Alzheimerova choroba (33).

Experimenty na myšiach, ktoré sledovali vplyv eliminácie senescentných buniek (buniek, ktoré exprimovali gén p16/INK4a) z organizmu, viedli k potlačeniu poklesu fyziologických funkcií a tumorigenézy, k oddialeniu nástupu chorôb spojených so starnutím alebo zlepšeniu ich progresie a k predĺženiu celkovej dĺžky života (34). Hľadanie efektívneho spôsobu na odstránenie senescentných buniek z organizmu a/alebo spomalenie ich tvorby je preto dôležitým smerom výskumu.

Pod'akovanie

Projekt EÚ, programu spolupráce Interreg V-A SK-AT, V014.

Literatúra

- 1. Statista: The Statistics Portal**, 2013; Available at: <https://www.statista.com/statistics/274514/life-expectancy-in-europe/>
- 2. World Health Organisation Europe:** Demographic Trends, Statistics and Data on Ageing, 2015; Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/healthyageing/data-and-statistics/demographic-trends-statisticsand-data-on-ageing>
- 3. Liu Z, Hsu FCh, Trombetti A et al.** Effect of 24-month physical activity on cognitive frailty and the role of inflammation: the LIFE randomized clinical trial. BMC Medicine. 2018; 16:185

4. **Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M et al.** Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging*. 2013; 17(9):726–34
5. **Panza F, Seripa D, Solfrizzi V et al.** Targeting cognitive frailty: clinical and neurobiological roadmap for a single complex phenotype. *J Alzheimers Dis*. 2015; 47:793–813
6. **Montero-Fernández N, Serra-Rexach JA.** Role of exercise on sarcopenia in the elderly. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013; 49(1):131–143
7. **Saez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F et al.** Role of physical exercise on cognitive function in healthy older adults: a systematic review of randomized clinical trials. *Ageing Res Rev*. 2017; 37:117–34
8. **Sink KM, Espeland MA, Castro CM et al.** Effect of a 24-month physical activity intervention vs health education on cognitive outcomes in sedentary older adults: the LIFE Randomized Trial. *JAMA*. 2015; 314:781–90
9. **Williamson JD, Espeland M, Kritchevsky SB et al.** Changes in cognitive function in a randomized trial of physical activity: results of the lifestyle interventions and independence for elders pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64:688–94
10. **Brasure M, Desai P, Davila H et al.** Physical activity interventions in preventing cognitive decline and Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018; 168:30–8
11. **Yang JL, Lin YT, Chuang PC et al.** BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/apyrimidinic endonuclease. *NeuroMolecular Med*. 2014; 16 (1), 161–174
12. **Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW.** A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psych Res*. 2015; 60: 56–64
13. **Sakellariou GK, Pearson T, Lightfoot AP et al.** Mitochondrial ROS regulate oxidative damage and mitophagy but not age-related muscle fiber atrophy. *Sci Rep*. 2016; 29 (6), 33944
14. **Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B, Franzke B.** Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. *Nutrients*. 2016, 8, 338
15. **Tromm CB, Pozzi BG, Paganini CS, et al.** Aerobic and strength training induce changes in oxidative stress parameters and elicit modifications of various cellular components in skeletal muscle of aged rats. *Aging Clin Exp Res*. 2016; 28 (5), 833–841
16. **Vinod KA, Selby DR, Rekha PP, et al.** Age-related differences in the dose–response relationship of muscle protein synthesis to resistance exercise in young and old men. *J Physiol*. 2009; 587 (1), 211–217
17. **Kobayashi Y, Somoto Y, Mitsuyama E, et al.** Supplementation of protein-free diet with whey protein hydrolysates prevents skeletal muscle mass loss in rats. *J Nutr & Intermed Metab*. 2016; 4:1–5
18. **Cesari M, Vellas B, Hsu FC, et al.** A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons—results from the LIFE-P study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015; 70:216–22
19. **de Labra C, Guimaraes-Pinheiro C, Maseda A, et al.** Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatr*. 2015; 15:154
20. **Trombetti A, Hars M, Hsu FC, et al.** Effect of physical activity on frailty: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2018; 168:309–16.
21. **Vilela TC, Efftingb PS, Pedrosob GS, et al.** Changes in Predictive Task Switching with Age and with Cognitive Load *Exp Geront*. 2018; 106 21–27
22. **Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, et al.** The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev*. 2017; 278(1):246–262

23. **Xia Z, Cholewa JM, Zhao Y, et al.** A potential strategy for counteracting age-related sarcopenia: preliminary evidence of combined exercise training and leucine supplementation. *Food Funct.* 2017; 8 (12), 4528–4538
24. **Solfrizzi V, Agosti P, Lozupone M, et al.** Nutritional Interventions and Cognitive-related Outcomes in Patients with Late-life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018; S0149-7634(18)30507–4
25. **Denison HJ, Cooper C, Syaer AA, et al.** Prevention and optimal management of sarcopenia: a review of combined exercise and nutrition interventions to improve muscle outcomes in older people. *Clin Interv Aging.* 2015; 10 859–869
26. **Tabue-Teguo M, Berreto de Souza P, Cantet C, et al.** Effect of Multidomain Intervention, Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation or their Combination on Cognitive Function in Non-Demented Older Adults According to Frail Status: Results from the MAPT Study. *J Nutr Health Aging.* 2018; 22(8):923–927.
27. **Tominaga K,** The emerging role of senescent cells in tissue homeostasis and pathophysiology. *Pathobiol Aging Age-Relat Dis.* 2015; DOI: 10.3402/pba.v5.27743
28. **Hein N, Sanij E, Quin J, et al.** The Nucleolus and Ribosomal Genes in Aging and Senescence. *InTech.* 2012; 172–208
29. **Narita M, Young AR, Arakawa S, et al.** Spatial coupling of mTOR and autophagy augments secretory phenotypes. *Science.* 2011; 332, 966–970
30. **Campisi J and d’Adda di Fagagna F,** Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8(9), 729–740
31. **Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al.** A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol.* 2013; 15, 978–990
32. **van Deursen J M,** Nature, The role of senescent cells in ageing. 2014; 509, 439–446
33. **Naylor RM, Baker D J and van Deursen JM,** Senescent Cells: A Novel Therapeutic Target for Aging and Age-Related Diseases. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 93, 105–116
34. **Baker D J, Childs B G, Durik M, et al.** Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature.* 2016; 530, 184–189