

6. STARNUTIE

Ráčz Oliver a Chmelárová Anna

6.1. REVOLÚCIA DLHOVEKOSTI

Vo vyspelých krajinách sveta je podiel populácie vo veku nad 65 rokov okolo 15 – 20 % a rastie viac než dvakrát rýchlejšie ako celkový počet obyvateľov. V rámci tejto skupiny je navyše významný posun smerom k vyšším vekovým skupinám - nad 85 rokov a viac. S rastom počtu starých ľudí rastú aj požiadavky na zdravotné služby a zvlášť na dlhodobú starostlivosť. V súvislosti s týmito požiadavkami vznikli v druhej polovici nášho storočia dva nové lekárske odbory. **Gerontológia** je vedecká disciplína, ktorá skúma biochemické a biologické príčiny a zákonitosti starnutia, **geriatria** sa zaoberá praktickými zdravotnými problémami starých ľudí.

Podľa SZO obdobie dospelosti a staroby je možné rozdeliť do 4 štádií:

- **stredný vek (45 – 59 rokov);**
- **presénium – obdobie predchádzajúce starobe (60 – 74 rokov);**
- **sénium – staroba (75 – 89 rokov);**
- **veľmi vysoký vek (90 a viac rokov).**

Hranice medzi týmito vekovými kategóriami nie sú ostré. V bežnej praxi za starých považujeme ľudí vo veku nad 65 rokov a za veľmi starých ľudí vo veku nad 85 rokov.

Hlavné charakteristiky starnutia z lekárskeho hľadiska sú tieto:

- **zvýšená mortalita**
- **zmeny v biochemickom zložení tkanív**
- **progressívne zhoršenie fyziologických funkcií**
- **znížená schopnosť adaptácie na zmeny prostredia a**
- **zvýšená náchylnosť na rôzne choroby**

V starobe je častá kumulácia rôznych chorôb (**multimorbidita**) a zníženie rezervných schopností a adaptability organizmu. Následkom je obmedzenie celkovej aktivity starých ľudí a znížená kvalita ich života (tab. 6.1). Napriek tomu vysoký vek nie je nevyhnutne spätý s chorobami a nevládnosťou. Mnohí starí ľudia, ktorí žijú vo vyhovujúcich spoločenských a ekonomických podmienkach, majú intaktné fyzikálne a mentálne schopnosti aj v prekvapujúco vysokom veku. Hlavným cieľom geriatrickej starostlivosti je preto predovšetkým zlepšenie kvality života starých ľudí a nie predĺženie ľudského života za každú cenu.

TAB. 6.1.

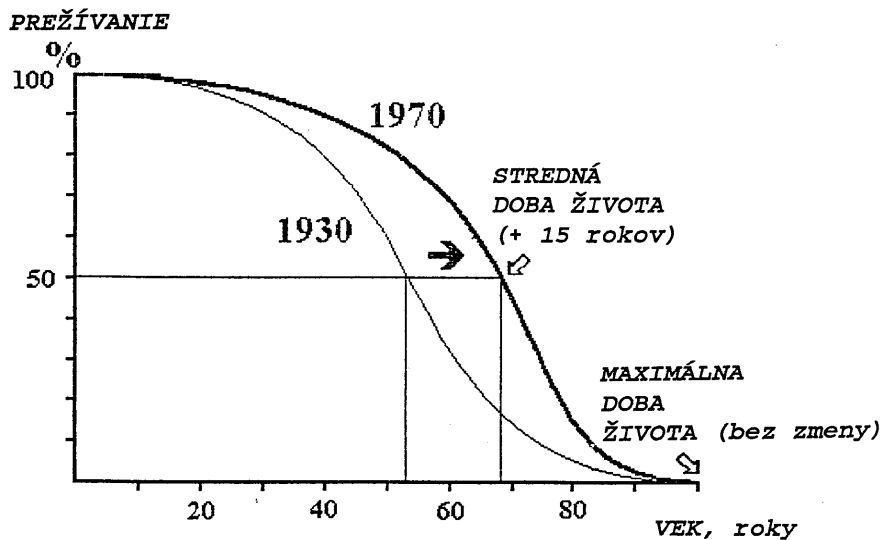
PODIEL ĽUDÍ V JEDNOTLIVÝCH VEKOVÝCH SKUPINÁCH, KTORÍ SÚ ODKÁZANÍ NA CUDZIU POMOC

VEKOVÁ SKUPINA ROKY	NESCHOPNOSŤ %
65 – 74	5
75 – 84	10
> 84	35

6.2. ZÁKLADNÉ POJMY

Smrť je nevyhnutný koniec (a nie opak) života. V lekárskej štatistike je **mortalita** počet úmrtí za 1 rok na 1000 ľudí. Na krivke **kumulatívnej mortality (Gompertzova krivka, obr. 6.1)**, ktorá má esovitý priebeh, vidieť dva základné ukazovatele súvisiace so starnutím:

1. **Stredná doba života** je vek, akého sa dožíva 50 % danej populácie.
2. **Maximálna doba života (MLSP - maximum life span potential)** je vek, akého sa dožijú najdlhšie žijúci jedinci populácie.



OBR. 6.1.

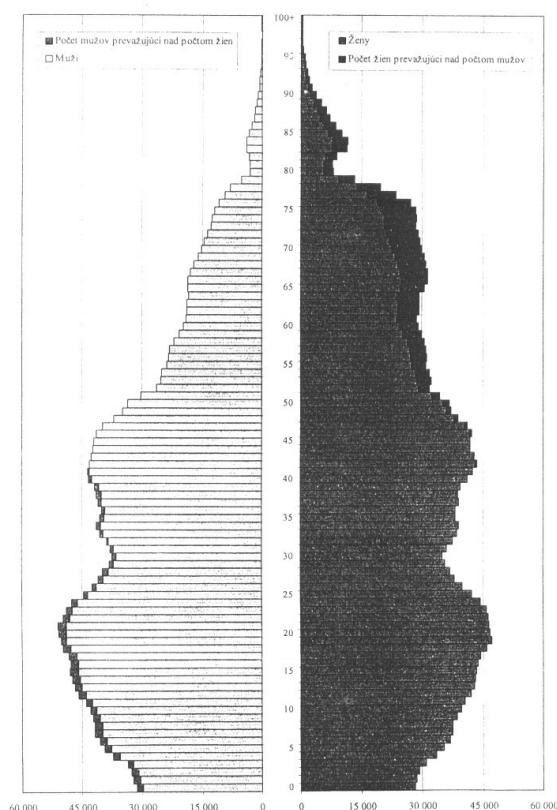
GOMPERTZOVA KRIVKA PREŽÍVANIA

Stredná doba života je totožná s **očakávanou dobou života pri narodení**. Štatistické metódy umožnia vypočítať očakávanú dobu života pre rôzne vekové skupiny, pre skupiny žijúce v rôznych podmienkach a pre skupiny ľudí postihnutých rôznymi chorobami. Očakávaná doba života v určitom veku je nižšia ako pri narodení, ale súhrn veku a očakávanej doby života je vyšší ako stredná doba života. Napríklad v krajine, kde je stredná doba života 70 rokov, veková skupina 65-ročných mužov môže mať očakávanú dobu života okolo 12 - 18 rokov.

Za štatistickou hodnotou očakávanej doby života jednotlivých skupín ľudí sú skryté rôzne biologické, zdravotnícke alebo spoločenské vplyvy. Ženy žijú v priemere dlhšie ako muži (pravdepodobne geneticky determinovaný biologický jav), fajčiari žijú kratšie ako nefajčiari (vysoký výskyt rakoviny pľúc a iných ochorení), ľudia v chudobných častiach sveta majú nižšiu strednú dobu života ako ľudia žijúci v ekonomicky prosperujúcich krajinách, atď.

Stredná doba života v staroveku a stredoveku bola oveľa kratšia ako teraz (okolo 30 – 40 rokov). Rýchle zvýšenie hodnoty tohoto ukazovateľa v 20. storočí bolo dané drastickým znížením dožičeneckej úmrtnosti a elimináciou predčasných úmrtí na rôzne (predovšetkým infekčné) choroby. Najvyššia stredná doba života je v súčasnosti v Japonsku, kde novorodenci mužského pohlavia majú dobré šance dožiť sa veku 80 rokov, dievčatá až 85 rokov. Nízka stredná doba života, ktorá bola v minulosti neznáma, že vtedy sa nikdo nedožil vysokého veku, ale to, že väčšina ľudí zomrela predčasne. Dôležité je aj to, že na strednú dobu života majú väčší vplyv úmrtia mladých ľudí ako úmrtia starých. Príkladom bolo náhle zníženie strednej doby života v USA po roku 1918, čo nebolo dané vojnovými stratami ale pandémiou chrípky.

Priemerná doba života (ale nie očakávaná doba pri narodení) v populácii je ovplyvnená aj pomerom mladých a starých ľudí. Tento pomer vidieť na tzv. pyramíde života (obr. 6.2). Úzka báza tejto pyramídy v mnohých krajinách Európy je daná nízkou pôrodnosťou.



OBR. 6.2
VEKOVÁ PYRAMÍDA

Maximálna doba života človeka je konštantná - približne 115 – 120 rokov.

Genetický kód, enzýmy, metabolizmus, funkcia buniek, tkanív a väčšiny orgánov človeka a cicavcov zvieracej ríše sú principiálne rovnaké. Napriek tomu v maximálnej dobe života sú veľké medzidruhové rozdiely. (Myš - 3 roky, mačka - 20 rokov, kôň - 50 rokov, človek a slon viac ako 100 rokov). Rozdiely sú ešte väčšie, ak zoberieme do úvahy aj iné triedy zvieracej ríše. Rozdiel môže mať genetickú príčinu, ale je možné aj iné vysvetlenie (p. ďalej).

Samotný proces starnutia je biologicky (a pravdepodobne geneticky) determinovaný jav. Je ovplyvnený nepriaznivými činiteľmi prostredia (choroby, úrazy, socioekonomický stav, atď), ktoré určujú rýchlosť fenotypového starnutia. Rýchlosť starnutia vykazuje veľké individuálne variácie a preto **chronologický vek** nie je totožný s **funkčným** (telesným alebo intelektuálnym) vekom.

Podľa iného pohľadu samotný proces starnutia sa nedá oddeliť od chorôb, ktoré sa vyskytujú u starých ľudí. Opotrebovanie tkanív a orgánov sa skôr alebo neskôr musí prejavovať ako choroba a „čisté“ (primárne) starnutie neexistuje. Je len otázkou prekonaných chorôb, vplyv prostredia a náhody, či starnutie postihne najviac mozog (demencia), cievy a srdce (kôrnatenie tepien), lokomočný aparát (reuma), zmysly (sivý zákal, hluchota) alebo niektorý iný systém.

Napriek týmto názorovým rozdielom z hľadiska terénnej praxe je opodstatnené rozlíšiť **normálne** a **patologické**, resp. **úspešné** a **neúspešné** starnutie.

Predčasné starnutie sa vyskytuje za určitých patologických okolností (Downov syndróm, Hutchinson-Gilfordova a Wernerova choroba a i.) a môže sa týkať celého organizmu alebo niektorých systémov.

6.3. TEÓRIE STARNUTIA

Starnutie je nesmierne komplikovaný biologický jav, ktorý môže mať rôzny priebeh na molekulovej, biochemickej, subcelulárnej, bunkovej a orgánovej úrovni. Početné teórie a hypotézy, ktoré vysvetľujú starnutie na týchto rôznych úrovniach, je možné rozdeliť do dvoch skupín. **Stochastické** teórie sa dívajú na starnutie ako proces opotrebovania živej hmoty. **Genetické (pacemakerové, vývojové)** teórie tvrdia, že maximálna doba života rôznych druhov je kódovaná geneticky a starnutie je pokračovaním vývoja jedinca.

Stochastické teórie

Považovať starnutie za opotrebovanie organizmu (systémov, tkanív, buniek, atď.) je logické, ale pri detailnom rozbere problematiky narážame na množstvo nezodpovedaných otázok.

Úloha somatických mutácií a oslabených kontrolných a reparačných mechanizmov. Možná príčina starnutia je nahromadenie chýb v genetickom kóde somatických buniek a následné zhoršenie činnosti buniek. Viac premyslená verzia tejto hypotézy tvrdí, že hromadenie chýb je zapríčinené oslabením kontrolných a reparačných systémov genetického kódu. Je pravda, že zvýšená expozícia ionizačným žiarením zvyšuje počet mutácií v bunkách a skracuje život. Aj to je dokázané, že poruchy v reparačných systémoch genetického kódu vedú k rôznym ochoreniam (napr. ku vzniku malígnych nádorov). Napriek tomu nie sú dostatočné experimentálne dôkazy v prospech tejto hypotézy ako základnej príčiny starnutia.

Veľmi zaujímavá je hypotéza **katastrofy omylov** vyslovená Orgelom v roku 1963. Podľa tejto hypotézy chyby v štruktúrnych génoch pre rôzne bielkoviny bunky nemajú veľký účinok na organizmus. Akonáhle však vznikajú chyby v génoch, ktoré kódujú súčasti proteosyntetického aparátu (rôzne formy RNK, ribozomálnych bielkovín, enzýmov), poklesne účinnosť a presnosť translácie s katastrofálnymi následkami pre bunku. Žiaľ, aj pre túto hypotézu chýbajú jednoznačné experimentálne dôkazy.

Gény niektorých mimoriadne dôležitých bielkovín terminálnej oxidácie sa nachádzajú v mitochondriách. Rýchlosť mutácií mitochondriálnej DNK je v porovnaní s jadrovou DNK vysoká (nie sú prítomné reparačné mechanizmy) a hypotéza OXPHOS (skratka oxidatívnej fosforylácie) tvrdí, že mitochondriálne gény sú najslabším miestom celého informačného systému organizmu a určujú rýchlosť starnutia.

Skutočnosť, že zvieratá s podobnou štruktúrou genetického kódu, buniek a tkanív vykazujú veľké medzidruhové rozdiely v maximálnej dobe života, podporuje na prvý pohľad genetickú teóriu a nie stochastickú. Je však možné aj iné vysvetlenie, ktoré je zároveň najstaršou stochastickou hypotézou starnutia. **Hypotéza o tempe života** (rate of living) tvrdí, že maximálna doba života jednotlivých druhov je nepriamo úmerná ich spotrebe kyslíka na **1 g živej hmoty**. Slon má samozrejme vyššiu spotrebu kyslíka ako myš, ale po prepočte na jednotku hmotnosti vysvitne, že malé zvieratá majú intenzívnejší energetický metabolizmus ako veľké. Dnes vieme, že intenzívny metabolizmus je spojený so zvýšenou tvorbou bioreaktívnych foriem kyslíka a tieto poškodzujú všetky dôležité biomolekuly vrátane DNA. K dôkazom tejto teórie patria aj pozorovania, podľa ktorých zníženie spotreby kyslíka u nižších zvierat (obmedzenie pohybu u múch, podchladenie poikilotermných zvierat) predlžuje ich život. Chybou krásy tejto teórie je, že platí len v hrubých rysoch (najväčšie rozdiely oproti očakávaniu sú práve u cicavcov a u človeka). Je však prechodkyňou dnes najviac uznávanej teórie **náhodných postsyntetických modifikácií**.

V tejto teórii ide o pokus zjednotiť rôzne aspekty stochastických teórií podľa novších výsledkov výskumu. Príčinou poškodenia sú bioreaktívne formy kyslíka, neenzýmová glykácia bielkovín a iné analogické pochody. Dôležité je to, že následky na úrovni buniek a tkanív závisia do značnej miery od schopnosti antioxidantných a ostatných obranných systémov zabrániť poškodeniu resp. od možnosti odstránenia a nahradenia poškodených štruktúr novými. Výsledok teda závisí od **porušenia rovnováhy medzi poškodením a obrannými mechanizmami**. Je možné predpokladať, že najvyspelejšie živé tvory (cicavce, primáty, človek) majú najlepšie vyvinuté obranné a reparačné systémy a žijú preto dlhšie, ako by sa dalo predpokladať len na základe hodnotenia ich metabolickej aktivity. Stručný prehľad faktorov poškodenia (bioreaktívne formy kyslíka, glykácia bielkovín a obranných mechanizmov sú v prílohe č. 6.1.)

Napriek mnohým biochemickým dôkazom ani táto teória nemá dostatočné experimentálne dôkazy na úrovni celého organizmu. Transgénne zvieratá s vysokou aktivitou antioxidantných enzýmov majú len málo predĺženú dobu života oproti kontrolám. Pri Downovom syndróme je významne znížená doba

života napriek zvýšenej aktivite superoxidodismutázy. Podávanie exogénnych antioxidantov bolo úspešné v niektorých pokusoch, ale nie vo všetkých. Zaujímavý, ale pre humánne využitie sporný výsledok je predĺženie života potkanov, myši a opíc až o 30 – 50 % pomocou kalorickej reštrikcie (príjem mineráliev a mikronutrientov bol adekvátny). Hladujúce zvieratá mali zníženú intenzitu metabolizmu, ale žili dlhšie.

Genetické (vývojové) alebo pacemakerové teórie

Tieto teórie a hypotézy považujú starnutie za pokračovanie vývoja a zrenia. Vývoj jedinca je pod silnou genetickou kontrolou, postnatálne dozrievanie a celý život sú dané súhrou medzi génmi a prostredím. Pokračovaním týchto pochodov je starnutie a smrť, ktoré tiež môžu byť programované genetickými hodinami.

Gény kódujúce starnutie a smrť jedinca nie sú známe, ale niektoré údaje podporujú genetickú teóriu:

- Maximálna doba života je druhovo špecifická a teória tempa života neposkytuje dostatočné vysvetlenie medzidruhových rozdielov.
- Doba života jednovaječných dvojčiat je skoro rovnaká, doba života dvojvaječných dvojčiat nie.
- Ženy (a väčšina samíc vyšších zvierat) s dvoma X chromozómami žijú dlhšie ako muži (samce) s jedným X chromozómom¹.
- Dve zriedkavé ochorenia s výraznou progériou (Hutchinson-Guilfordova a Wernerova choroba) patria medzi dedičné choroby. Na druhej strane prítomnosť genetickej poruchy vedúcej k progérii ešte neznamená, že ten istý gén je vo svojej neporušenej forme udavačom kroku starnutia.
- Mutácia jedného génu červu *Caenorhabditis elegans* má za následok predĺženie doby jeho života o 50 %². Podobné mutácie boli nájdené aj u mušky octomilky (*Drosophila melanogaster*).

Na úrovni tkanív a buniek sú známe mnohé príklady programovaného starnutia a zániku buniek. Jeden z najdôležitejších dôkazov bol objavený Hayflickom a Moorheadom v roku 1961. Normálne fibroblasty v tkanivovej kultúre nie sú schopné sa neobmedzene dlho deliť a ich mitotická kapacita závisí aj od veku donora. Fibroblasty izolované z tela mladých ľudí sú schopné prejsť 40 až 50 deleniami, kým fibroblasty starých ľudí sa prestanú množiť oveľa skôr. Mitotická kapacita fibroblastov súvisí aj s maximálnou dĺžkou života jednotlivých zvieracích druhov a mitotická kapacita buniek izolovaných od chorých s progériou je znížená. Tento jav je pravdepodobný daný postupným skracovaním **telomérov** pri replikácii DNA a delení buniek. Bunky, ktoré pomocou telomerázy sú schopné reparovať teloméry, sú nesmrteľné.

Apoptóza. Zánik buniek môže byť následkom poškodenia (napr. hypoxiou, toxínmi), alebo môže byť programovaný dej. Apoptóza je geneticky kontrolovaný a regulovaný zánik buniek, ktoré organizmus nepotrebuje. Bez apoptózy by nebol možný vývoj CNS, jednotlivých prstov na ruke a nohe. Zvýšená alebo znížená apoptóza sa vyskytuje pri niektorých ochoreniach, ale význam apoptózy v procese starnutia nie je jasný.

Podľa **neuroendokrinnej** teórie sa hlavný regulátor starnutia nachádza na osi hypothalamus - hypofýza - nadobličky. Tento systém riadi rast a vývoj, kontroluje dozrievanie a funkciu reprodukčnej sústavy a reguluje výmenu látok. Funkčné zmeny neuroendokrinného systému môžu určiť začiatok starnutia celého organizmu. Pokles ženskej reprodukčnej schopnosti žien v relatívne mladom veku je dôkazom správnosti tohoto názoru.

Imunologická teória starnutia je založená na dvoch pozorovaniach:

- Funkčná kapacita imúnneho systému klesá vekom
- Autoimunitné poruchy sú častejšie vo vysokom veku.

Zásoba kmeňových buniek imunitného systému je nevyčerpatelná. Napriek tomu v starobe sa mení funkcia obranného systému. Najvýraznejšie zmeny sa týkajú T lymfocytov, ktorých počet

¹ To nie je dobré vysvetlenie – u žien len jeden X chromozóm je aktívny

² V posledných rokoch bolo objavených viac „génov dlhého života“ u zvierat a aj u ľudí. Ani jeden z nich nedeterminuje priamo starnutie alebo dlhovekosť, ale ovplyvňujú funkciu obranných a adaptačných mechanizmov organizmu.

v šiestej dekáde klesá o 30 % oproti mladosti. Znižuje sa schopnosť T lymfocytov reagovať na mitogénne podnety. Ide o primárny dej, ale zvýšením koncentrácie interleukínu 2 (IL-2) je možné reaktivitu lymfocytov do určitého stupňa obnoviť.

Zvyšovanie výskytu autoimunitných ochorení môže súvisieť s poruchou supresorových T lymfocytov, ktorá však nebola jednoznačne dokázaná. Patogenéza autoimunitných chorôb je multifaktoriálna a súvisí s kvalitatívnymi zmenami imúnneho systému. Počas starnutia sa znižuje tvorba protilátok. Počet B lymfocytov klesá a boli zistené zmeny aj v ich reaktivite.

Neuroendokrinný a imunitný systém hrá mimoriadne dôležitú úlohu pri adaptácii organizmu pri ochrane zdravia a v prežití jedinca, ale vymenované zmeny pravdepodobne nie sú primárnou príčinou starnutia.

Zjednotenie stochastických a genetických hypotéz

Stochastické a genetické teórie starnutia napriek ich zdanlivému antagonizmu je možné spojiť do logického celku. Poškodenie vyvolané vonkajšími náhodnými činiteľmi závisí do značnej miery od integrity subcelulárnych štruktúr a od schopnosti obranných a reparačných mechanizmov - a tieto sú geneticky kódované a regulované.

Poškodené molekuly a štruktúry sú spravidla rýchlo odstránené a nahradené novými. Niektoré, pre prežívanie jedinca kritické tkanivá (nervový systém, myokard), nie sú schopné regenerácie. Na základe toho je možné nájsť spojenie medzi stochastickými a genetickými hypotézami starnutia v zmysle **preventívnych bezpečnostných opatrení**. Kontrolné systémy sledujú integritu organizmu, a v prípade, že oprava alebo náhrada poškodenej štruktúry nie je možná, jej odstránenie je považované za menšie zlo v porovnaní s následkami činnosti chybného systému. Príkladom takého postupu je odstránenie starých červených krviniek z krvného obehu na základe signálu z ich povrchu. 120-dňové krvinky ešte sú schopné plniť svoje funkcie, ale pre organizmus je rozumnejšia ich výmena ešte pred tým, než by došlo k ich nedostatočnej funkcii.

Zaujímavý pohľad na starnutie poskytuje hypotéza nazvaná „**disposable soma**“. Z hľadiska prežívania druhu je najdôležitejším obdobím života obdobie reprodukčnej aktivity. Zložitosť živých systémov v procese evolúcie rástla paralelne s komplikovanosťou obranných a reparačných procesov. Tieto musia byť maximálne efektívne u druhov s dlhou dobou života, dlhou dobou dozrievania a nízkou reprodukčnou kapacitou. Na druhej strane obranné a reparačné systémy sú energeticky veľmi náročné a napriek ich zložitosti môžu zlyhať. Preto je logické ich udržiavať na maximálnej úrovni výkonnosti len do konca reprodukčného veku. Prežívanie druhu je zabezpečené a jedinec môže začať starnúť. Zrýchlené starnutie a smrť lososov po párení je extrémnym príkladom tejto stratégie. Ďalším dôkazom tejto hypotézy sú pozorovania, podľa ktorých **lipofuscín**, pigment starnutia, sa začína hromadiť v bunkách rôznych druhov krátko po ukončení reprodukčného veku.

6.4 ZMENY HLAVNÝCH FYZIOLOGICKÝCH FUNKCIÍ POČAS STARNUTIA

Z didaktických dôvodov by bolo veľmi užitočné stanoviť rozsah normálnych hodnôt fyziologických a biochemických ukazovateľov u starých ľudí. V skutočnosti je to však skoro nemožné, pretože zmenená hodnota ukazovateľa zistená v populácii starých ľudí nemusí byť následok skutočnej vekovej závislosti. Môže byť zapríčinená aj tým, že v populácii je podskupina vyšetrených s patologicky zmenenými hodnotami. Diskutuje sa aj o tom, že veľmi starí a klinicky zdraví ľudia tvoria zvláštnu genetickú skupinu. Dožívajú sa vysokého veku práve preto, lebo ich adaptačné a kompenzačné schopnosti sú nadpriemerné.

Koža, kostra a svalstvo

Vek človeka môžeme pomerne dobre odhadnúť podľa vzhľadu jeho pokožky. Pokožka starých ľudí je vráskavá, suchá, atrofická a posiatá stareckou purpurou. V histologickom obraze vidieť pokles počtu elastických vlákien. Šedivenie vlasov sa môže začať už v pomerne mladom veku, hlavne u ľudí so svetlou pokožkou a svetlými vlasmi. Aj strata vlasov u mužov závisí od veku, ale sklon k plešatosti je dedičný znak, urýchlený vylučovaním pohlavných hormónov.

Osteoporóza starých ľudí je multifaktoriálny pochod, ktorý sa skôr začína u žien ako u mužov. Je to patologický stav, charakterizovaný úbytkom celkovej hmotnosti kostí, ktorý vedie k zníženiu telesnej výšky, bolestiam končatín a chrbta a k patologickým zlomeninám (najčastejšie k zlomenine krčku stehnovej kosti). V ťažkých prípadoch môže vznikáť hrb (kvôli zrúteniu stavcov). Pravidelnou telesnou

aktivitou, adekvátnou dodávkou vápnika, fluóru a vitamínu D je možné predchádzať osteoporóze, alebo aspoň spomaliť jej postup. Niekedy je potrebná liečba kalcitonínom. U žien v menopauze sa používajú aj nízke dávky pohlavných hormónov, ale posledné klinické štúdie zistili, že tieto zvyšujú riziko vzniku nádorov prsníka.

Svaly starých ľudí sú slabšie ako u mladých (mnohé svalové vlákna sú v starobe nahradené väzivom). Pokles výkonnosti sa začína už po tridsiatke, ale najprv klesá rýchlosť a až pomerne neskoro vytrvalosť. Pravidelné cvičenie spomalí stareckú atrofiu svalov.

Srdce a cievy, krvný tlak

V starobe je znížená izometrická relaxácia a kontrakčná schopnosť srdcového svalu. Príčinou je pravdepodobne porucha intracelulárneho metabolizmu vápnika v bunkách srdcového svalu. Počet buniek myokardu klesá, ale ostatné zvyšujú svoj objem a u zdravých starých ľudí kľudový výdaj srdca ostáva nezmený. Frekvencia srdca je spravidla na dolnej hranici normálneho rozmedzia (58 - 65 úderov za minútu). Odpoveď srdca na záťaž je v starobe znížená kvôli poklesu intenzity reakcie svalových vlákien na β -adrenergickú stimuláciu.

Elasticita steny veľkých tepien je u starých ľudí znížená a z toho dôvodu dochádza k pomalému zvýšeniu systolického krvného tlaku a k miernej hypertrofii ľavej komory (prírastok vo veku medzi 30 - 90 rokov je 1 – 1,5 g za rok).

Aterosklerotické zmeny cievnej steny je možné nájsť často už v mladom veku, ale ich prítomnosť ešte neznamena zhoršenú perfúziu a hypoxiu tkanív. Bazálna kyslíková spotreba organizmu v starobe klesá. Menší počet buniek (kvôli atrofii svalov a vnútorných orgánov) potrebuje menej kyslíka, ale nie je vylúčené, že klesá aj spotreba kyslíka jednotlivými bunkami.

Častý výskyt patologicky zvýšeného krvného tlaku (hypertenzie) vo vyššom veku je všeobecne známe, ale pravdepodobne nepatrí do obrazu normálneho starnutia. U tých skupín ľudí, ktorí nepoužívajú na solenie jedál kuchynskú soľ, sa hypertenzia nevyskytuje ani vo vysokom veku.

Starých ľudí netrápi len hypertenzia, ale aj zníženie krvného tlaku. Zhoršená regulácia cievneho tonusu v starobe, užívanie liekov proti hypertenzii, skleróza tepien a rôzne choroby majú u nich za následok častý výskyt ortostatickej hypotenzie a kolapsu.

Dýchací systém

Pokles vitálnej kapacity pľúc vo vyššom veku je zapríčinený zníženou silou dýchacích svalov a nepoddajnosťou rebier. Vekom klesá aj elasticita pľúc a pri výdychu dochádza ku kolapsu malých bronchiolov. Reziiduálny objem je zvýšený. Bazálne časti pľúc sú slabo ventilované, čo pri dobrej perfúzii môže viesť k poklesu saturácie krvi kyslíkom.

Krv

Zdraví starí ľudia by mali mať normálny počet červených krviniek, normálnu koncentráciu hemoglobínu a normálny hematokrit. Ak je v starobe zmenený krvný obraz, je potrebné pátrať po jeho príčine. „Fyziologická anémia starých ľudí“ neexistuje. To isté platí o počte bielych krviniek a trombocytov.

Trávenie

Základnou príčinou tráviacich problémov v starobe je strata zubov (následok patologických pochodov paradontu). Vylučovanie žalúdočnej šťavy a ostatných tráviacich štiav vekom klesá. Starí ľudia sa často sťažujú na zápchu, v pozadí ktorej je znížená motilita čriev. Celková metabolická aktivita pečene je v starobe zhoršená, čo môže viesť k nebezpečným zmenám v metabolizme liekov.³

Vylučovanie

Vekom klesá prietok krvi obličkami a glomerulárna filtrácia. Klesá aj syntéza kreatinínu, a preto jeho koncentrácia u zdravých starých ľudí ostáva v normálnom rozmedzí. Najčastejšou príčinou ťažkostí s močením u mužov je hypertrofia prostaty - následná retencia moča môže viesť k infekciám a poškodeniu obličiek.

³ Základné princípy zdravej výživy pre starých ľudí sú v publikácii Kuzmová D: Naučme sa správne jesť a zostanme štíhly a Aktívny život v staršom veku. In: Kovářová M (Ed) Aktuálne problémy zdravotného stavu populácie. LF UPJŠ Košice, 2003, s. 40 – 44 a 45 - 48

Endokrinný systém

Koncentrácia hormónov vo vyššom veku nemusí klesať. Práve naopak, hladina somatotropínu, kortikotropínu a gonadotropínov je často zvýšená, ako následok spätiväzbovej snahy hypofýzy stimulovať atrofické cieľové žľazy.

Pokles vo vylučovaní hormónov štítnej žľazy vedie k zníženiu intenzity bazálneho metabolizmu.

V krvi starých obéznych ľudí je spravidla vysoká koncentrácia inzulínu. Ide o sekundárny, kompenzačný jav - prvotná je rezistencia na inzulín, ktorá vzniká kvôli poklesu počtu a citlivosti receptorov na inzulín. Po určitom čase napriek zvýšenému vylučovaniu inzulínu dochádza k porušeniu metabolizmu glukózy a ešte neskôr k vyčerpaniu B buniek Langerhansových ostrovčekov a k diabetes mellitus.

Reprodukcia

Reprodukčná schopnosť človeka je úzko spätá s činnosťou hypotalamu, hypofýzy a gonád. U žien sú **klimaktérium** a **menopauza** udalosti, ku ktorým dochádza už na začiatku starnutia. S veľkou pravdepodobnosťou ide o programované pochody. U mužov po päťdesiatke klesá spermatogenéza, ale ostáva dostatočná na to, aby zdraví starí muži mohli počať deti aj v pokročilom veku.

Metabolizmus tekutín, elektrolytov a acidobázická rovnováha

U zdravých starých ľudí sú základné ukazovatele vodného, elektrolytového metabolizmu a acidobázickej rovnováhy v normálnom rozmedzí, je však zúžená adaptačná schopnosť týchto systémov. Môže sa to prejaviť pri záťažových situáciách (úrazy, popáleniny, infekčné choroby a i.) rýchlym a nečakaným rozvratom vnútorného prostredia. Nebezpečie je ešte väčšie v prípade už existujúcej základnej choroby srdca, obličiek alebo výmeny látok (napr. diabetes mellitus).

Termoregulácia

Dôležitou charakteristikou starnutia je zhoršenie schopnosti regulovať teplotu tela. U starých ľudí ľahko vzniká hypotermia, ale aj hypertermia. Okrem toho majú starí ľudia zmenený pocit tepelnej pohody - nosia teplé šaty aj v lete a sťažujú si na zimu aj v dobre kúrených miestnostiach.

Zmysly

Strata sluchu je bežná vo vyššom veku a je viac výrazná u mužov ako u žien. Neprijemnejšia ako hluchota je hučanie v ušiach (**tinnitus**), ďalší veľmi častý príznak starnutia.

Znížená schopnosť akomodácie oka (**presbyopia**) sa začína už vo veku 40 - 45 rokov. Neskôr sa k tomu môže pridružiť zakalenie krystalínu očnej šošovky (**sivý zákal, katarakta**).

6.5. STARNUTIE MOZGU, SENILNÁ DEMENCIA, PSEUDODEMENCIA

Fyziologické starnutie mozgu

Napriek tomu, že počet neurónov od narodenia neustále klesá, umožňuje enormná plasticita nervového systému zachovanie všetkých funkcií mozgu až po vysokú starobu. Staré neuróny nestrácajú schopnosť vytvárať nové synapsy.

Vo veku medzi 60 a 70 rokov začínajú niektoré mentálne schopnosti klesať (hlavne vykonávanie úloh s rýchlostnou zložkou). Po tomto období je už pokles jednoznačný, ale individuálna variabilita je veľmi široká. Inteligencia založená na skúsenosti je lepšie zachovaná ako kreativita. Reakčný čas v nečakaných situáciách sa predlžuje. Je veľmi dôležité, že medzi intelektuálnym výkonom a očakávanou dobou života je u starších ľudí priama závislosť.

Normálne starnutie je sprevádzané zmenami spánku. Starí ľudia potrebujú menej spánku ako mladí, klesá u nich trvanie REM fáz a často sa v noci budia. Poruchy spánku, ako napr. **spánkové apnoe** nepatria do rámca normálneho starnutia. Sú časté predovšetkým u tučných mužov a môžu viesť k ťažkým kardiovaskulárnym následkom, k hypoxii buniek srdca a mozgu.

Najvážnejším problémom spojeným so starnutím mozgu je **zhoršenie pamäti**, ktoré vo veku 75 rokov dosahuje aj pri normálnom starnutí okolo 25 % pamäťovej kapacity.

Senilná demencia a Alzheimerova choroba

Mnohí starí ľudia trpia poklesom duševných schopností, ktoré presahujú rámec normálneho starnutia. Hlavné symptómy **senilnej demencie** sú:

- **intelektová dysfunkcia:** ťažká porucha pamäti, zhoršená orientácia v priestore a v čase, rozrúhanosť.
- **zmenená nálada:** strata záujmu o okolie, strach, tendencia k depresii, otupenie zmyslov.
- **zmeny správania:** apatia, iritabilita, agresivita a výkyvy nálady.

Veľmi dôležitý a dodnes nevyriešený problém je to, kde je deliaca čiara (ak je nejaká) medzi normálnymi prejavmi starnutia mozgu a senilnou demenciou. Rýchlosť poklesu výkonnosti mozgu vykazuje veľké rozdiely a okrem zániku neurónov je ovplyvnená úrovňou duševnej činnosti v mladom veku a organickými chorobami ostatných systémov. Neadekvátne liečené choroby, spoločenské a ekonomické problémy môžu viesť k poklesu výkonnosti nervového systému. Odstránenie týchto nepriaznivých faktorov vylieči zdanlivú demenciu (**pseudodemencia**). Napriek týmto neistotám v diagnostike je každý zreteľný pokles duševných schopností pred päťdesiatym rokom života patologický (**presenilná demencia**).

Demencia sa môže vyskytnúť u veľkého počtu rôznych ochorení, ale podľa dnešných poznatkov má senilná demencia dve základné formy: **Alzheimerovu chorobu** a **multi-infarktívnu demenciu**.

Primárna degeneratívna demencia alebo **Alzheimerova choroba** tvorí viac ako polovicu prípadov (tab. 6.2). Pokles intelektuálnych a kognitívnych funkcií je ireverzibilný. Po 2 - 3 rokoch dochádza k ťažkému poklesu výkonnosti CNS a v terminálnom období je chorý imobilný a plne dementný. Smrť nastáva po 4 - 12 rokoch od začatia choroby.

TAB. 6.2.
VÝSKYT ALZHEIMEROVEJ CHOROBY V POPULÁCIÍ USA

VEKOVÁ SKUPINA ROKY	VÝSKYT
< 65	1:1000
65 - 70	1:50
70 - 80	1:20
> 80	1:5

Multi-infarktívna demencia. Tento typ poklesu duševných schopností sa vyvíja následkom sklerotických zmien mozgových ciev. Symptómy sa objavujú náhle a niekedy sa dajú zistiť aj príznaky svedčiace o náhlej mozgovej príhode. Pri správnej liečbe niektoré príznaky (ľahšie obrny, poruchy reči a i.) sú čiastočne reverzibilné.

V diferenciálnej diagnóze senilnej demencie je potrebné vylúčiť **akútnu alebo chronickú depresiu** a **poruchy vedomia** spojené s rôznymi chorobami (napr. pri dekompenzovanom diabete, hypertenzii, mozgovej príhode, chorobách štítnej žľazy) alebo následky **neadekvátneho používania liekov** (benzodiazepíny, antihypertenzíva a i.).

6.6 SOMATICKÉ CHOROBY VO VYSOKOM VEKU

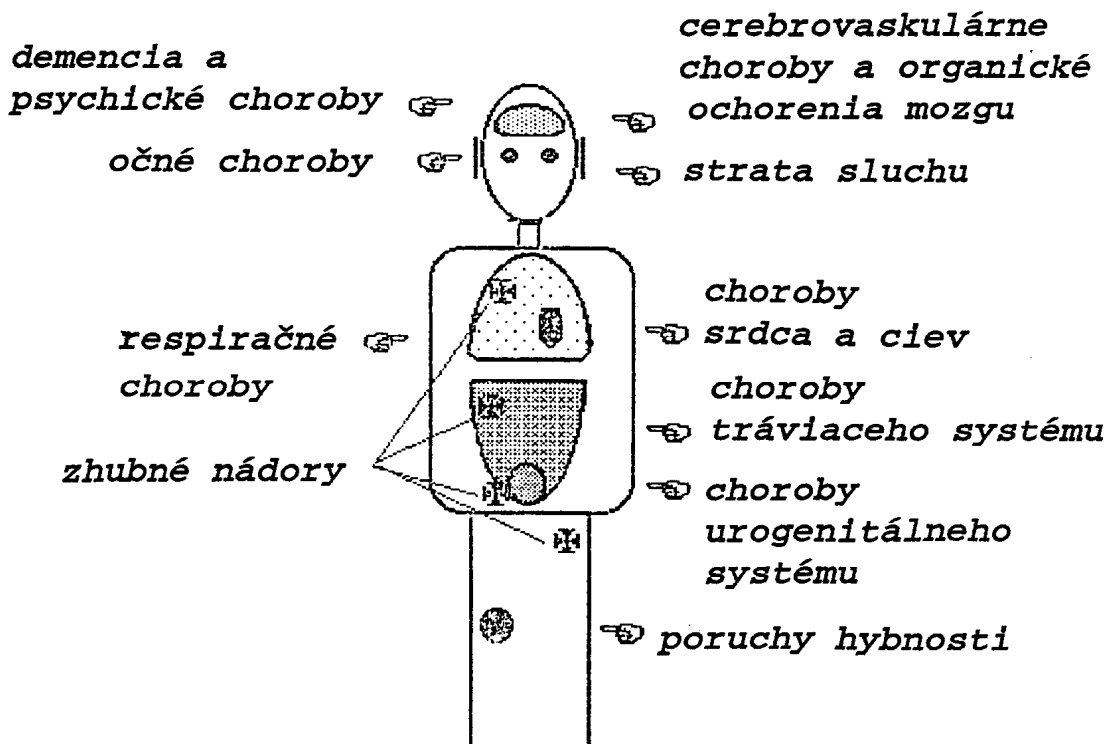
Choroby, ktoré sa často vyskytujú u starých ľudí, je možné rozdeliť do troch kategórií:

- **Choroby, ktoré sa vyskytujú u každého starého človeka**, ako napríklad následky kôrnatenia tepien. Napriek veľkým individuálnym rozdielom v rýchlosti tohoto pochodu vo veku nad 75 rokov sa aterosklerotické zmeny vyskytujú prakticky u každého človeka, čo však neznamená, že sa musia manifestovať aj klinicky.
- **Choroby, ktoré sú častejšie u starých ľudí ako u mladých.** Celkový výskyt zhubných nádorov je vyšší u starých ľudí, ako u mladých. Je to pravdepodobne následok rôznych náhodných postsyntetických zmien, kumulácie nepriaznivých vplyvov prostredia a poklesu aktivity obranných systémov. U starých ľudí je častý výskyt diabete, hypertenzie, reumatických ťažkostí a mnohých iných ochorení.

- **Choroby, ktorých výskyt nezávisí od veku, ale majú zlú progózu v starobe.** Ako príklad je možné uviesť zápal pľúc, chrípku a iné infekčné choroby a následky úrazov a popálenín.

Symptomatológia chorôb je v starobe často zmenená (infarkt myokardu bez bolesti, asymptomatická hypotyreóza alebo diabetes, atď.), čo sťažuje ich diagnostiku. Dôležitou vlastnosťou skoro každej vážnejšej choroby v starobe je to, že urýchľujú proces starnutia organizmu, a to často aj napriek úspešnej liečbe. Najčastejšie choroby a zdravotné problémy starých ľudí sú znázornené na obr. č. 6.3. Ich zvýšený výskyt sa začína už v preseníu. Neskôr sa začínajú hromadiť a manifestujú sa formou **multimorbidity**. Prítomnosť ochorení rôznych orgánov ďalej komplikuje symptomatológiu, urýchľuje celkové zhoršenie zdravotného stavu a sťažuje liečbu týchto ľudí.

Okrem patofyziologických pochodov často rozhoduje o vzniku zdravotných ťažkostí a chorôb **socioekonomický stav**. Chudoba, nízka úroveň vzdelanosti, problémy spojené s odchodom do dôchodku, strata životného partnera a priateľov majú veľký vplyv na duševný a telesný stav starých ľudí a často urýchľujú rozvoj organických ochorení, zhoršujú ich priebeh a prognózu a robia liečbu neúčinnou. Klinické obrazy, ktoré vznikajú kombináciou somatických, mentálnych a spoločenských činiteľov, sú označené ako **komplexné geriatrické syndrómy**. Patrí k nim **Diogenesov syndróm** - syndróm starých mužov žijúcich v úplnej spoločenskej izolácii, ktorí sa nestarajú ani o základné hygienické pravidlá alebo syndróm **Philemona a Baucis** - syndróm starého manželského páru, ktorých vlastné deti opustili a zanedbali.



OBR. 6.3.
NAJČASTEJŠIE ZDRAVOTNÉ PROBLÉMY STARÝCH ĽUDÍ

PRÍLOHA 6.1.

NÁHODNÉ POSTSYNTECKÉ MODIFIKÁCIE

POŠKODENIA BIOREAKTÍVNymi FORMAMI KYSLÍKA, GLYKÁCIA A OBRANNÉ MECHANIZMY PROTI TÝMTO FORMÁM POŠKODENIA

Glukóza a kyslík sú základné energetické substráty živých systémov. Možné škodlivé účinky týchto látok vyplývajú z toho, že sa nachádzajú v organizme v pomerne vysokej koncentrácii a sú schopné reagovať s biologickými molekulami aj bez účasti enzýmov (náhodne). Neenzýmová **glykácia bielkovín** a poškodenie makromolekúl **bioreaktívnymi formami kyslíka** sú najčastejšie sa vyskytujúce formy náhodných postsyntetických modifikácií.

Bioreaktívne formy kyslíka (BFK; reactive oxygen species; ROS) sú atómy, molekuly a radikály oxygénu, ktoré sú schopné na základe svojich chemických vlastností reagovať s biomolekulami (molekulami živých organizmov). Patria k nim medziprodukty, ktoré vznikajú pri postupnej redukcii kyslíka na vodu v mitochondriách, ale aj iné formy kyslíka (singletový kyslík a ozón). V širšom zmysle sem môžeme zaradiť niektoré zlúčeniny kyslíka s dusíkom (niektorí autori používajú aj označenie reactive nitrogen species-reaktívne produkty dusíka) a kyselinu chlórnu. Prehľad radikálových (atóm, molekula, alebo ión s nespáreným elektrónom) a neradikálových bioreaktívnych foriem kyslíka a dusíka je v tabuľke 6.3.

TAB. 6.3.

MOLEKULOVÝ KYSLÍK A BIOREAKTÍVNE FORMY KYSLÍKA A DUSÍKA

RADIKÁLY	
Kyslík (triplet) biradikál	$^{\circ}\text{O}_2$ alebo $^3\text{O}_2$
Intermediáty redukcie kyslíka	
Superoxidový anión	$^{\circ}\text{O}_2^-$
Hydroperoxyl	$^{\circ}\text{O}_2\text{H}$
Hydroxyl	$^{\circ}\text{OH}$
Iné	
Alkoxy	$\text{RO}^{\circ} / \text{LO}^{\circ}$
Peroxy	$\text{ROO}^{\circ} / \text{LOO}^{\circ}$
Oxid dusičitý	NO_2°
Oxid dusnatý	NO°
NERADIKÁLY	
Intermediáty redukcie kyslíka	
Peroxid vodíka	H_2O_2
Iné	
Ozón	O_3
Singletový kyslík	$^1\text{O}_2$
Kyselina chlorná	HOCl
Peroxynitrit	ONOO^-
Alkylperoxynitrit	ROONO
Nitróniový kation	NO_2^+

R= organická molekula

L= nenasýtená masťná kyselina

Tvorba bioreaktívnych foriem kyslíka je súčasťou **normálneho metabolizmu**. Príklady sú terminálna oxidácia, respiračné vzplanutie bielych krviniek, metabolizmus kyseliny arachidónovej a

mnohé iné. Za určitých okolností sa fyziologické pochody môžu zmeniť na **patologické** (únik reaktívnych foriem kyslíka z poškodených mitochondrií, zvýšená tvorba superoxidového radikálu a kyseliny chlórnej pri chronických zápaloch, autoimúnných ochoreniach a alergiách).

Vonkajšie a vnútorné príčiny vzniku BFK sú uvedené v tabuľke 6.4. V niektorých prípadoch nie je jednoznačná hranica medzi vonkajšími a vnútornými príčinami (autooxidačné reakcie liekov, zvýšený prívod železa do organizmu).

TAB. 6.4.
TVORBA BIOREAKTÍVNYCH FORIEM KYSLÍKA V ŽIVÝCH SYSTÉMOCH

VNÚTORNÉ PRÍČINY

1. Terminálna oxidácia v mitochondriách
(Únik medziproduktov z nepoškodených mitochondrií je minimálny)
2. Respiračné vzplanutie - respiratory burst
3. Metabolizmus kyseliny arachidónovej
4. Systém P-450 v mikrozóмоch a NAD(P)H oxidázy viazané na membrány
5. Systém xantínoxidáza – hypoxantín pri reperfúziom poškodení
6. Glykované proteíny a pokročilé produkty glykácie
7. Uvoľnenie iónov prechodných kovov z komplexov alebo z transportných bielkovín
napr. železo pri hemolýze , meď pri m.Wilson
8. Autooxidačné a cyklické oxidačno-redukčné reakcie
(flavíny, chinóny, aromatické hydroxylamíny, tioly, katecholamíny a iné)

VONKAJŠIE PRÍČINY

9. Ionizujúce a ultrafialové žiarenie, ultrazvuk
10. Ozón, oxidy dusíka a iné látky znečisťujúce ovzdušie
11. Niektoré jedy a lieky
(ťažké kovy a oxidačné činidlá napr. adriamycín, primaquin, paraquat, fenylylhydrazín a iné)

Vyššie organizmy sú vybavené zložitým systémom, ktorý chráni ich štruktúry pred poškodením bioreaktívnymi formami kyslíka. Jednotlivé zložky antioxidantnej ochrany je možné deliť podľa rôznych hľadísk, ale v skutočnosti ide o jednotný, súčinný (synergický) fungujúci systém (Tab. 6.5)

V najširšom zmysle môžeme systém antioxidantnej ochrany rozdeliť na tri úrovne. **Prvú (preventívnu) líniu ochrany** tvorí integrita a forma štruktúr, v ktorých sa uskutočňujú oxidoredukčné pochody. V štruktúre mitochondrií sú enzýmové komplexy zakotvené vo vnútornej membráne takým spôsobom, aby nemohlo dôjsť k úniku čiastočne redukovaných foriem kyslíka. Hemoglobín, myoglobín ako aj mnohé enzýmy obsahujú v svojom aktívnom centre ióny prechodných kovov. Tieto kovy sú viazané vo forme komplexov, pretože voľné ióny by mohli katalyzovať vznik bioreaktívnych foriem kyslíka (Haberova- Weissova reakcia - vznik hydroxylového radikálu). **Druhú (aktívnu) líniu ochrany** tvoria enzýmové systémy, nízkomolekulové a vysokomolekulové látky, ktoré reagujú s bioreaktívnymi formami kyslíka za vzniku stálejších, menej toxických produktov. Tieto látky označujeme ako antioxidanty. Systém aktívnej ochrany je možné rozdeliť na priame a podporné zložky. **Tretia (reparačná) línia ochrany** spočíva v urýchlennom odstránení poškodených štruktúr a ich náhrade novými makromolekulami. V bunkách je možné nájsť systémy, ktoré rozoznávajú a prednostne hydrolyzujú zmenené bielkoviny (proteolytické enzýmy). Mimoriadne dôležitou časťou tejto línie obrany sú kontrolné a reparačné systémy genetického kódu.

TAB. 6.5.**OCHRANA ORGANIZMU PROTI POŠKODENIU BIOREAKTÍVNÝMI FORMAMI KYSLÍKA****TRI ÚROVNE OCHRANY**

1. Dizajn a integrita štruktúr
2. Aktívna ochrana
3. Reparácia a náhrada poškodených štruktúr

PRIAME A PODPORNÉ ZLOŽKY

- **PRIAME** superoxididismutáza (SOD), glutatiónpoxidáza (GPX), kataláza, glutatión, vitamíny C a E
- **PODPORNÉ** glukóza-6-fosfátdehydrogenáza, selén, zinok, nikotínamidadeníninukleotid transportné bielkoviny (transferín, feritín, ceruloplazmín)

DELENIE PODĽA LOKALIZÁCIE

- **INTRACELULÁRNE** enzýmy, napr. SOD, GPX; ubichinón (Q10)
- **EXTRACELULÁRNE (KRVNÁ PLAZMA)** napr. vitamín C
- **MEMBRÁNA** napr. vitamín E

DELENIE PODĽA PÔVODU

- **ENDOGENNE ZLOŽKY**
 - ENZÝMOVÉ SYSTÉMY (geneticky kódované)
 - GLUTATIÓN, UBICHINÓN (tvorené enzýmami)
- **EXOGENNE ZLOŽKY**
 - PRIRODZENÉ*
VITAMÍNY, STOPOVÉ PRVKY, BIOFLAVONOIDY
(v prirodzenej forme, alebo ako suplementácia)
 - UMELÉ*
SH – látky: tioktacid, N - acetylcysteín
Deriváty fenolu: butylhydroxytoluén (BHT), probucol
Modifikované vitamíny: trolox (E vitamín rozpustný vo vode)
askorbylpalmitát (C vitamín rozpustný v tukoch)
Chelátory: desferioxamín (viaže železo)
Látky imitujúce aktivitu enzýmov: ebselen (GPX), niektoré zlučiny medi (SOD)
Syntetické flavonoidy, lazaroidy

DELENIE PODĽA ŠTRUKTÚRY (ROZMANITÉ FORMY)

- ENZÝMY A ENZYMOVÉ SYSTÉMY
- MAKROMOLEKULY NEENZÝMOVÉHO CHARAKTERU
- NÍZKOMOLEKULOVÉ LÁTKY-VITAMÍNY, KOENZÝMY, SH-LÁTKY
- STOPOVÉ PRVKY

Zložitý a prepracovaný systém antioxidačnej ochrany u vyšších živočíchov zabezpečuje to, že zvýšená tvorba BFK nemusí zákonite viesť k poškodeniu organizmu. K poškodeniu makromolekúl dochádza pri porušenej rovnováhe medzi tvorbou reaktívnych foriem kyslíka a ich odstraňovaním antioxidačným systémom. Tento stav sa nazýva **oxidačný stres** a môže byť vyvolaný nadmernou produkciou reaktívnych látok, nedostatočnou funkciou antioxidačného ochranného systému, alebo kombináciou oboch týchto nedostatkov. V tabuľke 6.6. je uvedený cieľ ataku, charakter a následky poškodenia makromolekúl živých organizmov pri oxidačnom strese.

TAB. 6.6.

CIEĽOVÉ MAKROMOLEKULY, CHARAKTER A NÁSLEDKY POŠKODENIA ŠTRUKTÚR PRI OXIDAČNOM STRESE

CIEĽOVÁ MOLEKULA	CHARAKTER POŠKODENIA	NÁSLEDKY
Nenasýtené mastné kyseliny v lipidoch	<ul style="list-style-type: none"> • Strata dvojitych väzieb • Tvorba reaktívnych metabolitov (peroxydy, aldehydy) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmenená fluidita lipidov • Zmeny v priepustnosti membrán • Vplyv na enzýmy viazané na membránach • Tvorba chemoatraktívnych látok pre makrofágy
Proteíny	<ul style="list-style-type: none"> • Zhukovanie a sieťovanie • Fragmentácia a štiepenie • Oxidácia SH- skupín a benzenových jadier aminokyselín • Reakcia s hemovým železom 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmeny v aktivite enzýmov • Zmeny v transporte iónov • Vstup Ca²⁺ do cytosolu
DNA	<ul style="list-style-type: none"> • Štiepenie kruhu deoxyribózy • Úprava a poškodenie báz • Křížové väzby vo vnútri reťazcov 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutácie • Translačné (prepisové) chyby • Inhibícia proteosyntézy