

Nízké dávky hormonů, cytokinů a růstových faktorů v prevenci bio aging



Prof. Ivo Bianchi
fakulta lékařství a
chirurgie Univerzity
Milano

Proces stárnutí je nevyhnutelný a souvisí především se dvěma mezi sebou úzce spojenými údělmi: snížením energetických zásob těla (v důsledku postupného snižování hladiny hormonů a růstových faktorů) a změnami ve fungování orgánů a buněk (v důsledku postupné akumulace endogenních a exogenních toxinů a současné anomální aktivity zánětlivých faktorů).

Homotoxikologie a fyziologická regulační medicína nabízejí cenné nástroje pro prevenci negativních procesů typických pro pokročilý věk prostřednictvím:

1. homotoxikologické drenáže toxinů a vhodných doplňků stravy, jež mohou pomoci omezit dopad potravních toxinů a toxinů z vnějšího prostředí na lidské zdraví;
2. podávání nízkých (low dose) účinných dávek hormonů s regulačním, nikoli substitučním působením, postrádajících nežádoucí účinky – to umožňuje ovlivňovat správným a fyziologickým způsobem různé aspekty stárnutí;
3. podávání nízkých (low dose) dávek cytokinů, které poskytnou možnost ovlivňovat anomální imunitní reakce, jež často doprovázejí stárnutí;
4. podávání nízkých (low dose) dávek růstových faktorů umožňujících udržovat správnou výživu buněk a tkání organismu, jež se s narůstajícím věkem postupně zhoršuje.

ZÁKLADNÍ POJMY

Proces stárnutí je nevyhnutelný a společný všemu, co v našem vesmíru existuje – ať již živým tvorům či neživým věcem. Pokud náš zájem omezíme pouze na živé bytosti, můžeme stárnutí definovat jako libovolnou změnu, jež je důsledkem plynutí času. Jedná se o zcela neutrální výraz bez negativních či pozitivních konotací, který pouze odkazuje na chronologický čas.

Fyziologické stárnutí živých organismů je spojeno se dvěma úzce provázanými ději:

1. s úbytkem energetických zásob těla, způsobeným postupným zhoršením funkce a množství mitochondrií;

2. se změnami funkcí orgánů a buněk, které vyžadují podpůrnou energii a opravu.

Stárnutí představuje velmi heterogenní proces, který z genetických příčin probíhá u každého jedince jinak. Hormonální a imunologické faktory způsobují, že proces stárnutí se liší rovněž v jednotlivých orgánech těla.

Stárnutí samo o sobě není žádnou nemocí. Pokročilý věk však je predispozicí pro celou řadu chorob, které souhrnně způsobují celkové zhoršení zdravotního stavu starších jedinců. Přírodní medicína se pokouší čelit stárnutí především v rámci prevence senility, která by pacientům měla umožnit klidné, fyziologické a přirozené stárnutí. Jsem přesvědčen, že v současné době nedochází ke skutečnému prodloužení lidského života, pouze se zmírňují příznaky stáří. Myslím si, že je nutné prodloužovat mládí, aktivní život, namísto toho, aby se oddalovala smrt nemohoucího člověka. A právě to je cílem přírodní medicíny, jejíž silná stránka se projevuje v prevenci nedostatků a chorob stáří.

Je třeba správně porozumět následujícím důležitým skutečnostem:

1. Doba života je výrazně podmíněna genetickou výbavou biologického druhu. Příslušníci druhu *Homo sapiens* jen stěží překročí hranici 120 let, což představuje jedinou realistickou hranici, k níž bychom se mohli přiblížit ve snaze o prodloužení lidského života pomocí výtvarů moderní medicíny.
2. Genetické faktory (specifická dědičnost) velmi výrazně ovlivňují průměrnou délku života, neboť u každého člověka se bude projevovat tendence ke vzniku více či méně závažných chorob v závislosti na tom, jakou genetickou informaci

nese ve svých chromosomech.

3. Rovněž vliv životního prostředí je nezanedbatelný. Výzkumy střeptých jedinců v Okinawě (Japonsko) dokazují důležitost kvalitní stravy a dobrého životního stylu pro dlouhověkost. Je dobře známo, že drastická kalorická restrikce představuje jeden z nemnoha účinných mechanismů prodloužení života. Homotoxikologická drenáž a správná integrace mohou přispět k omezení negativního účinku potravních toxinů a toxinů z vnějšího prostředí na lidské zdraví.
4. Rovněž hladiny hormonů, zvláště interakce mezi různými endokrinními žlázami, k níž dochází v každém jedinci v důsledku komplexních interakcí mezi psychickým a tělesným stavem člověka a jeho prostředím, podmiňují rychlost a kvalitu stárnutí. Existence nesubstitučních hormonů v nízkých dávkách (low dose), s regulačním účinkem a bez nežádoucích účinků, dovoluje správným a fyziologickým způsobem ovlivňovat tento aspekt stárnutí.
5. Západní styl života, především přejídání se a nadbytek potravy bohaté na cukry, sůl a tuky, predisponuje lidské jedince k projevům komplexu symptomů a chorob, jemuž říkáme metabolický syndrom. Tento klinický stav je dnes hlavní příčinou sklonu k acidóze a zánětlivým tkáním, jež představují nejčastější příčinu smrti v důsledku kardiovaskulárních a nádorových onemocnění. Použití cytokinů v nízkých dávkách (low dose) umožňuje ovlivňovat anomální imunitní reakci a regulovat nebezpečný a nadměrný zánětlivý proces bez rizika nežádoucích účinků.
6. Nedávný objev růstových faktorů, vyskytujících se ve všech tkáních, otevřel nové možnosti udržování

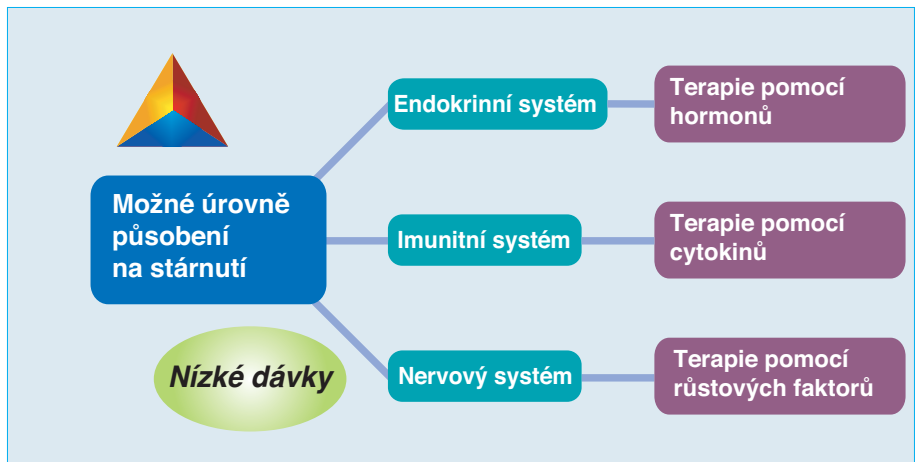
trofismu buněk, jednoho z principiálních faktorů stárnutí. Užití těchto látek v nízkých dávkách se opět zdá ideálním způsobem, jak získat optimální klinické výsledky, aniž bychom porušili rovnováhu jemných a velmi delikátních mechanismů řídicích turnover a udržování buněčné integrity.

Chceme-li rozvinout problematiku stárnutí, musíme nejprve definovat několik klíčových prvků. Předpoklady, o nichž zde budu hovořit, se zakládají na určitých experimentálních pracích, především však na osobní zkušenosti praktického lékaře.

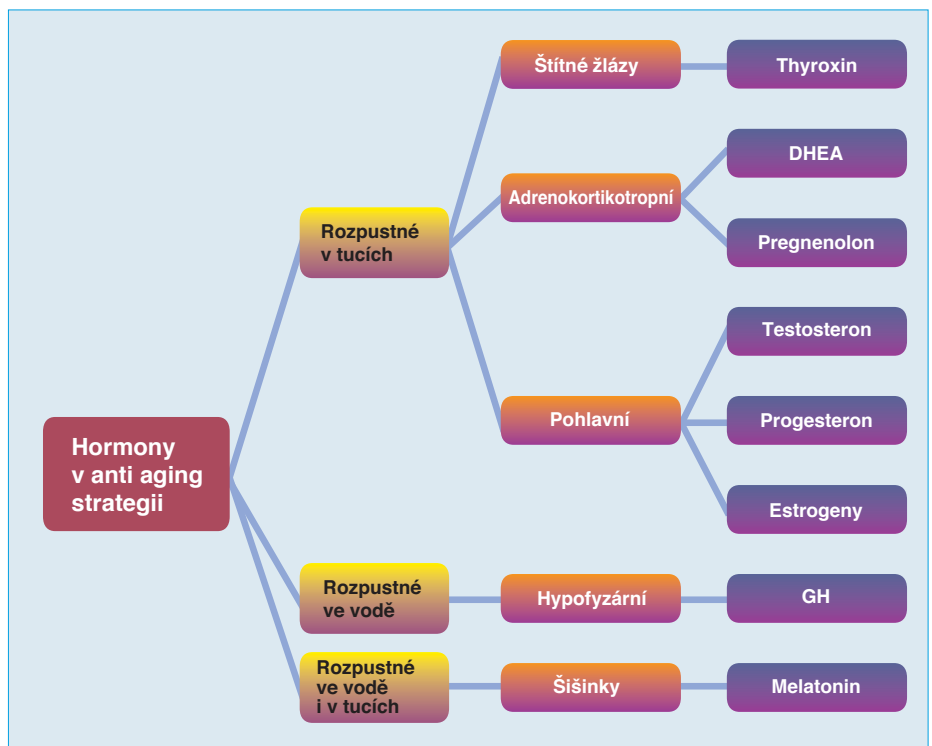
Vycházíme z následujících tvrzení:

- A. Zředěné a dynamizované hormony, cytokiny a růstové faktory si udržují farmakologickou aktivitu.
- B. Prokazatelný účinek v klinické praxi mají nejen látky v nízkém (low dose), ale i v extrémně nízkém (ultralow dose) zředění, při kterém molekuly látky nepůsobí přímo, ale pouze prostřednictvím svého specifického otisknutí (imprinting) do rozpouštědla.
- C. Použití těchto látek v různém zředění přináší účinek farmakologicko-regulačního typu, užitečný ve snaze o obnovení imunologicko-hormonální rovnováhy organismu, někdy i ve spojení s konvenční léčbou.

Praktické terapeutické návrhy fyziologické regulační medicíny (FRM) se soustřeďují na působení prostřednictvím výše uvedených látek na různé systémy lidského organismu a výrazné ovlivňování patologických procesů spojených se stárnutím (obrázek 1).



Obrázek 1. Úrovně působení na stárnutí v rámci FRM



Obrázek 2. Správně použité hormony v terapii, jejich původ a chemické vlastnosti

ENDOKRINNÍ SYSTÉM (obrázek 2)

Endokrinologie stárnutí je mimořádně zajímavým tématem, jež umožnilo pochopit množství patofyziologických procesů spojených s plynutím času a jeho následky ve tkáních. Přispělo však i ke vzniku extrémních terapeutických postupů a k vynucenému, nebezpečnému podávání léků, jehož je třeba se vyvarovat. Hlavním omylem stojícím v pozadí byla snaha o vyrovnaní hladiny hormonů na normální úroveň v mládí. Zapomnělo se na skutečnost, že v mladém organismu se vyskytuje celá řada ochranných a kompenzačních mechanismů, jež umožňují přesné zacílení účinku hormonů. Například růstový hormon (GH), který u mladého člověka v důsledku stimulace fyzickým cvičením podporuje nárůst svalové hmoty, vyvolává u starého člověka,

často rezistentního vůči inzulínu, diabetes a stimuluje případné neoplastické proliferace. Podávání melatoninu, jenž má zřejmě příznivé účinky na všechny starší osoby, je mimořádně důležité u sangviniků, u nichž často dochází k zánětům, avšak u melancholiků, konstitučně inhibovaných a hyporeaktivních jedinců může způsobovat deprese.

Protože základem konstituce každého jedince je jeho endokrinní nastavení, bude užitečné neztrácet ze zřetele rovněž tyto pojmy, jež k sobě vztahují konstituci a endokrinní žlázy, neboť určitý hormonální stimul ovlivňuje specifickou reaktivitu jedince. V posledních desetiletích dosáhl vědecký výzkum na poli endokrinologie pozoruhodných pokroků.

Lidský život prochází sérií dobře určených stadií, které charakterizují různé fyzické a psychické projevy, rytmicky řízené snížením aktivity určitých endokrinních žláz a nastolením nové hormonální rovnováhy. Ve zkratce níže uvedeme endokrinní pochody, které postupně vedou k zestárnutí organismu, což je proces začínající v tom okamžiku, kdy jedinec přestává růst, a tudíž využívat adekvátní buněčné výměny.

Tato stadia jsou ve stručnosti následující:

A. Stadium 1: od 21 do 25 let

- » Zastavuje se růst. Postupně klesají hladiny GH a dalších hormonů, spouští se první fáze stárnutí.

» Hypofyzární stárnutí

B. Stadium 2: od 35 do 40 let

- » Involuce brzlíku, postupné zhoršování imunitní odpovědi.
- » Stárnutí brzlíku

C. Stadium 3: od 49 do 52 let

- » Pokles gonadální aktivity s postupným poklesem hladiny pohlavních hormonů, nedostatečnost jejich trofického působení na orgány.
- » Stárnutí gonád

D. Stadium 4: od 56 do 60 let

- » Vyčerpání nadledvin spojené se sníženou produkcí dehydroepiandrosteronu (DHEA) a zvýšenou produkcí kortizolu.
- » Stárnutí nadledvin

E. Stadium 5: od 65 do 70 let

- » Prudký pokles citlivosti a reaktivity hypothalamu spojený s celkovými endokrinními změnami a možným rozvojem metabolického syndromu.
- » Stárnutí hypothalamu

Chování hormonů stárnoucího jedince je velmi variabilní a specifické. Existují totiž různé typy hormonů:

• **Hormony, jejichž hladina s věkem postupně klesá**

U obou pohlaví:

- » aldosteron, renin, kalcitonin, GH

U žen:

- » estrogeny, prolaktin
- » Hormony, jejichž hladina se s věkem nemění, nebo velmi mírně klesá

U obou pohlaví:

- » T3, T4, kortizol
- » U žen:
- » androgeny

• **Hormony, jejichž hladina má tendenci se s věkem zvyšovat**

U obou pohlaví:

- » FSH, LH

Všechny tyto hormony – v syntetické podobě, či řidčeji jako přírodní extrakty – se užívají v současné lékařské praxi. Zavedení dalších, např. thyroxinu, zlepšilo kvalitu života a

dodalo energii milionům pacientů omezených po tělesné i psychické stránce hypothyreoidismem. Existují farmaka získaná z výměšků endokrinních žláz, jež mají specifické využití v terapiích proti stárnutí.

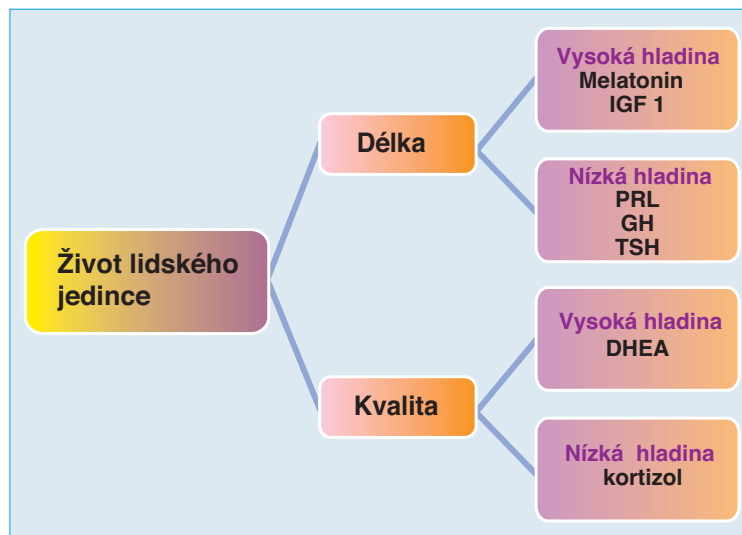
V současné době se setkáváme s rostoucím zneužíváním těchto látek: stačí pomyslet na DHEA, GH, testosteron, které neslouží na obnovu rovnováhy či jako podpůrný prostředek, ale jako skutečný doping starších jedinců.

Navzdory všemu, co jsme dosud uvedli, je velmi překvapivé, že podle nejnovějších vědeckých výzkumů nelze dlouhověkost spojovat se všemi těmito hormony. Zdá se, že člověk žije o tolik déle, o kolik je větší poměr mezi melatoninem a THS, stejně jako mezi IGF 1 a GH. Kvalita života a

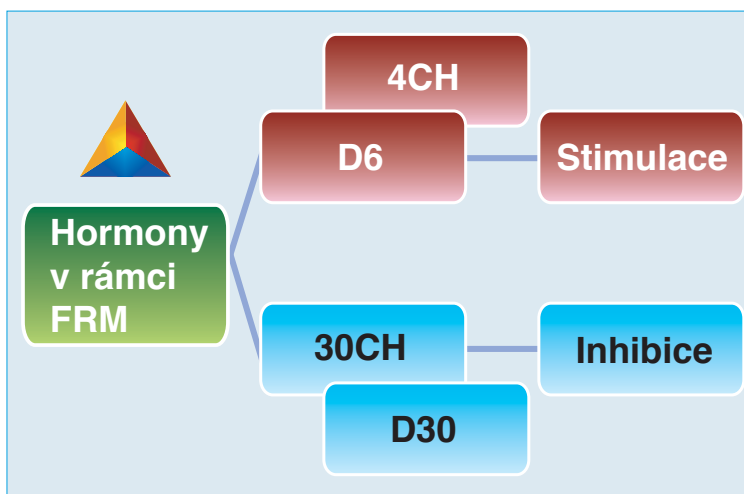
funkčnost imunitního systému jsou tím vyšší, čím větší je poměr mezi DHEA a kortizolem (**obrázek 3**); počet degenerativních onemocnění klesá.

V rámci FRM se využívá celé řady velmi specifických hormonů s účinkem proti stárnutí. Homeopatická příprava a vyzrálá zkušenosti v homeotoxikologii nám daly k dispozici velké množství léčivých přípravků, které v závislosti na míře zředění budou mít buď stimulační, nebo inhibiční účinek na odpovídající hormon.

Ve FRM se využívá podle potřeby ředění D či CH. Pravidlo zní: nízká ředění (D6 či 6CH) mají stimulační účinek, vysoká ředění (D30 či 30CH) působí inhibičně. Klinická data – třebaže neoficiální – tyto poznatky potvrdila (**obrázek 4**).



Obrázek 3. Rovnováha hormonů ve vztahu k délce a kvalitě



Obrázek 4. V rámci FRM musí být hladiny hormonů v závislosti na věku a klinické situaci pacienta regulovány s využitím různých zředění disponibilních hormonů.

Hladiny hormonů musí být ve fyziologické regulační medicíně upravovány s ohledem na věk a zdravotní stav pacientů s využitím různých koncentrací disponibilních hormonů.

Somatostatin

Samotná skutečnost, že somatostatin je inhibiční hormon tlumící uvolňování hypofyzárních trofických (růstových) hormonů, vysvětluje jeho zařazení v rámci terapie proti stárnutí. Již jsme se zmínili o tom, že vysoké hladiny TSH, a především GH, jsou specifickými příznaky stárnutí. Terapie v rámci FRM nemůže samozřejmě být náhodná či protokolární, musí však vždy mít nějaké klinické zdůvodnění. Z tohoto důvodu u oslabeného staršího jedince s velkým úbytkem svalové hmoty nesmíme somatostatin stimulovat. Pokud se však u starších jedinců projevují tendence k proliferaci (což není neobvyklé), je vhodné večer podávat somatostatin v nízkém zředění.

Somatostatin má výrazný antiangiogenní účinek a tlumí působení růstových hormonů ve tkáních. Důležité je rovněž inhibiční působení na gastrointestinální sekreci. Všechny tyto poznatky vysvětlují skutečnost, že podávání příliš vysokých dávek tohoto hormonu může způsobit atrofii některých orgánů (zvláště ledvin) a tkání a poškodit trávicí funkci žaludku. Mohou se však vyskytnout situace, v nichž se jeho stimulace může ukázat užitečnou. V **tabulce 1** se nachází popis stimulačních a inhibičních zředění somatostatinu.

Prolaktin

Prolaktin je mimořádně důležitý hormon, jenž působí na fyzickou a psychickou stránku člověka. Při jeho použití je třeba velké obezřetnosti, neboť jeho pozitivní působení je vždy spojeno s možnými nežádoucími účinky. Rád bych zdůraznil, že se jedná o obecné pravidlo fyziologie, jež v medicíně činí nevyhnutelnou dobře uváženou volbu a pečlivé vyhodnocení konkrétní klinické situace a základní konstituce pacienta. Z vývojového hlediska představuje prolaktin specializovaný druh GH.

Prolaktin měl zcela zásadní úlohu ve vývoji života na planetě Zemi prostřednictvím stimulace struktur schopných překonat oviparní způsob reprodukce její bezpečnější viviparní formou. Značný podíl na úspěchu savců nad plazy lze spatřovat právě v objevu tohoto hormonu, který nejen připravuje mléčnou žlázu pro výživu novorozence, ale stimuluje také nervový systém, přesněji inteligenci a motivaci.

SOMATOSTATIN

4CH

- Stimuluje REM fázi spánku
- Potlačuje vznik nádorového bujení
- Senilní diabetes
- Sympatikotonie
- Hypersekreční gastritida
- Průjem ze stresu

15CH

- Neuro-hormonální regulace
- Diabetes mellitus

30CH

- Trofická stimulace tkání
- Astenie
- Hyporeaktivita
- Impotence
- Frigidita

Tabulka 1. Klinické indikace různých zředění somatostatinu ve FRM

PROLAKTIN

D6

- Trofická stimulace především:
 - Nervové tkáně
 - Kůže
 - Sliznice
- Užitečný v atroficko-degenerativních senilních stádiích

D30

- Blokování tendencí k anomálnímu růstu zvláště:
 - Prostaty
 - Prsní žlázy
 - Vaječnicků

Tabulka 2. Klinické indikace různých zředění prolaktinu ve FRM

Prolaktin je hormon, který je ze strukturního hlediska úzce spjatý s GH, má však také výrazný angiogenní účinek. Ten je u žen nezbytný pro vývoj vývodů mléčných žláz v průběhu těhotenství, u mužů zase pro vývoj analogických struktur prostaty nezbytných pro efektivní reprodukční funkce. Jak se v přírodě často stává, pozitivní vliv v určité životní fázi se stává negativním v jiné fázi: prolaktin představuje jeden ze stimulačních proliferačních faktorů ductálního karcinomu prsu a prostaty.

Prolaktin má celou řadu účinků na tělo a psychiku. Jeho hlavní působení lze shrnout do následujících bodů:

- Zvýšení hmotnosti
 - » tělesné
 - » gonád
- Stimulace proliferace
 - » střevní mukózy
 - » hladké vaskulární svalové tkáně
- Stimulace proliferace
 - » melanocytů
 - » keratocytů
 - » astrocytů
- Stimulace růstu a výměny vlasů
- Stimulace exprese genu pro β-aktin.

Z čistě endokrinního hlediska je vylučování prolaktinu inhibováno dopaminem a

pohlavními hormony. Použití prolaktinu v nízkých dávkách nabízí mimořádné terapeutické možnosti rovněž v oblasti geriatrické za předpokladu, že se bere v potaz celkový zdravotní stav pacienta (**tabulka 2**).

Pokud existuje reálné riziko vzniku karcinomu prsu či prostaty, či pokud pacient těmito chorobami již trpí, potom se samozřejmě musíme zcela vyhnout stimulaci vylučování tohoto hormonu, s využitím vysokých zředění je však možné dosáhnout pozitivních efektů i v případě těchto onemocnění.

Kortikotropin

Buňky hypofýzy, které produkují kortikotropin (ACTH), se v průběhu fetálního vývoje formují jako první, což naznačuje důležitost tohoto hormonu, jenž stimuluje růst, udržování a funkce kůry nadledvin. V jistém ohledu je ještě zajímavější komplexní působení tohoto polypeptidu na centrální nervový systém. ACTH totiž způsobuje zlepšení schopnosti učení a funkce paměti, je to důležitý stresový hormon, zlepšuje výkonnost při vypracovávání stanovených úkolů, zkracuje čas reakce na vizuální podněty, posiluje aktivní pozornost a

pozitivně ovlivňuje EEG. ACTH rovněž zlepšuje mentální schopnosti testované výkonnostními metodami.

Kortizon je velmi silný inhibitor ACTH. Pokud si uvědomíme, jak často se u starších lidí používá léčba kortizolem, můžeme mnoho fyzických a kognitivních poruch pokročilého věku spojit s deficitem kortikotropinu. Úloha tohoto hormonu je natolik klíčová, že v průběhu stresu, tj. nadměrné produkce kortizonu inhibujícího ACTH, aktivuje organismus určité mechanismy zacílené na potlačení inhibičního působení kortizonu. Tyto mechanismy z velké části souvisejí s působením transkripčních faktorů NF- κ B.

Tyto faktory působí také v průběhu zánětu a jsou exprimovány rovněž nádorovými buňkami, což by mohlo vysvětlit vztah mezi stresem, zánětem a nádorovými onemocněními. Cena, kterou organismus platí za udržování kortikoadrenální integrity během stresu, je velmi vysoká, a může dokonce spustit nádorové bujení. To vysvětluje nutnost podávání ACTH v nízkých dávkách, aby byla zachována správná hladina jeho sekrece, aniž by se současně spustily nebezpečné regulační mechanismy (**tabulka 3**).

Thyreotropin

Základní funkcí thyreotropinu (TSH) je podpora syntézy thyroxinu (T₄), posiluje také prokrvení a látkovou výměnu štítné žlázy. V geriatrické se často setkáváme s atrofovanou štítnou žlázou, nejen v důsledku chronické thyreoiditidy, ale rovněž kvůli nadměrnému podávání vysokých dávek thyreoidálních hormonů. U pacientů s příliš nízkou hladinou TSH i u pacientů v hypothyreózním stavu je smysluplné podávat tento hormon v nízkých dávkách jako vhodný trofický stimul štítné žlázy.

Zajímavé jsou rovněž účinky TSH na nervový systém. Ty opravňují podpůrné podávání TSH v nízkém zředění (**tabulka 4**). TSH se podílí na udržování nálady, a je tudíž důležité podávat ho jedincům v depresi, třebaže se obvykle nejedná o jediný léčivý prostředek. Pokud u starších jedinců stimulujeme produkci TSH, aktivuje se u nich EEG a dochází k prospěšnému zvýšení motorické aktivity. Připomínám, že TSH obvykle inhibuje REM fázi spánku a v rovněž imunitního systému má opačné účinky než ACTH.

Kalcitonin

Zjištění, že kalcitonin inhibuje kostní resorpci spojenou s osteoklasty, vedlo k jeho terapeutickému využití u klinických stavů charakteristických kostní resorpcí, jako jsou osteoporóza a Pagetova choroba. Je však paradoxní, že u experimentálních zvířat, která nesyntetizují kalcitonin, dochází ke zvýšené tvorbě kostní hmoty a jsou chráněna před osteoporózou po ovariektomii. Kalcitonin je třeba vždy užívat velmi opatrně. Byly u něj dokázány analgetické účinky, díky nimž je prospěšný v případech vertebrálních fraktur, osteolytických metastáz a fantomové bolesti končetin.

Kalcitonin má obecně ochranný účinek na kosti, zvláště na páteř. Tento mechanismus se spouští v průběhu laktace, která představuje období vyšší potřeby organického vápníku. Mohl by se aktivovat rovněž v dalších situacích vyžadujících vyšší pří-

ACTH

D6

- **Stimulace adrenokortikální funkce, vhodná v případě:**
 - Dlouhodobé terapie kortizolem
 - Chronické zánětlivé choroby
 - Poruchy paměti a učení
 - Poruchy motivace
 - Snahy o zlepšení mentálních funkcí

D30

- **Omezení adrenokortikální funkce, vhodné v případě:**
 - Chronického stresu
 - Imunodeficiencie

Tabulka 3. Klinické indikace různých zředění ACTH ve FRMM

jem vápníku, např. ve stáří. Kalcitonin vylučují různé nádory: inzulinom, karcinom plic, medulární karcinom štítné žlázy – jedná se tedy o skutečný nádorový marker. K nárůstu hladiny tohoto hormonu dochází rovněž v případech rozsáhlých popálenin a pankreatitidy.

Využití nízkých dávek kalcitoninu ilustruje **tabulka 5**.

Parathormon

Parathormon (PTH) ovlivňuje hladinu Ca²⁺ v krvi a extracelulární tekutině. Jeho působení probíhá především prostřednictvím stimulace tvorby 1,25-dihydroxycholecalciferolu (aktivního metabolitu vitamínu D) v ledvinách. Ten aktivuje absorpci vápníku ve střevech a transport minerálu z kostí a ledvinových tubulů. Konečným výsledkem působení PTH je zvýšení kalcemie a snížení fosforemie. Dochází k aktivaci metabolismu kostní tkáně a stimulaci aktivity osteoblastů i osteoklastů, což nakonec vyústí v kostní resorpci.

U starších lidí – pravděpodobně v důsledku snížené funkčnosti ledvin – se hladina PTH postupně zvyšuje současně se slábnutím svalů, snižováním fyzické výkonnosti a zvýšeným výskytem pádů (tabulka 6).

Melatonin

Melatonin fyziologicky vylučuje za tmy epifyza (ale i jiné žlázy) v průběhu spánku. Jedná se o hormon, jehož hladina s rostoucím věkem velmi rychle klesá z důvodu stářím podmíněné snížené fyziologické funkce epifyzy. Jeho nedostatek tak představuje velmi důležitý příznak stárnutí. Funkcí melatoninu je ochrana šišinky nepřímým ovlivňováním cirkadiánních rytmů organismu. Melatonin je jediný hormon, jenž je schopný prodloužit život. Existuje sice velmi zajímavý hormon dehydroepiandrosteron (DHEA), ten však sice zlepšuje celkový psychofyzický stav organismu, neprodlužuje však jeho život. Pro dlouhý život není ani tak důležitý melatonin jako dobrá funkce šišinky. Podávání melatoninu má trofický účinek na epifyzu a mnoho dalších orgánů. Pokud zpomalíme stárnutí šišinky, zpomalíme stárnutí celého organismu. Jedná se o mimořádně důležitý hormon pro prodloužení věku. Pro celkové pochopení endokrinních mechanismů a procesů stárnutí je velmi užitečné vzít v úvahu skutečnost, že melatonin inhibuje produkci prolaktinu a druhotně též DHEA, protože dehydroepiandrosteron je stimulován prolaktinem.

TSH

D6

- Trofická podpora štítné žlázy, vhodná v případě:
 - Dlouhodobé terapie thyroxinem
 - Obezity
 - Zpomalení metabolismu
 - Deprese
 - Pasivity

D30

- Omezení funkce štítné žlázy, vhodné v případě:
 - Nespavosti
 - Stavů psychického vzrušení

Tabulka 4. Klinické indikace různých zředění TSH ve FRM

KALCITONIN

D6

- Trofická podpora kostní tkáně, vhodná v případě:
 - Osteoporózy
 - Pagetovy choroby
 - Hypertenze
 - Přecitlivělosti na bolest

D30

- Potlačení tendence k nádorovému bujení, vhodné v případě:
 - Karcinomu prostaty
 - Karcinomu štítné žlázy
 - Inzulinomu

Tabulka 5. Klinické indikace různých zředění kalcitoninu ve FRM

PTH

D6

- Osteoporóza
- Nervová a svalová hyperexcitabilita

D30

- Přecitlivělost na bolest
- Úzkost
- Ektopické kalcifikace
- Spasmofilie

Tabulka 6. Klinické indikace různých zředění PTH ve FRM

Existuje tudíž ostré rozdělení hormonů na hormony zpomalující metabolismus, energetické úspory a následného prodloužení života,

a hormony s troficko-proliferativním účinkem, dodávající energii, ale nebezpečné z důvodu potenciální schopnosti stimulace proliferace.

MELATONIN

4CH

- Tendence k proliferaci
- Stres
- Deprese v klimakteriu
- Změny cirkadiánního rytmu

30CH

- Sezonní deprese

Tabulka 7. Klinické indikace různých zředění ACTH ve FRM

IGF 1

4CH

- Osteoporóza
- Svalová slabost
- Demence
- Srdeční nedostatečnost

15CH

- Předčasné stárnutí

30CH

- Tendence k nádorovému bujení
- Anomální proliferace
- Karcinom prsu

Tabulka 8. Klinické indikace různých zředění IGF-1 ve FRM

Z výše uvedených informací jasně vyplývá důležitost melatoninu jako antagonisty procesů stárnutí. Antagonistické působení se realizuje prostřednictvím určitého metabolického hospodářství. Podobně musíme interpretovat inhibiční působení melatoninu na hormon uvolňující gonadotropiny (GnRH).

Melatonin má důležitou úlohu také v oběhové soustavě a imunitním systému. V buňkách udržuje hladinu nejdůležitějšího antioxidantu glutathionu. Nesmíme zapomenat, že stimulační působení melatoninu na imunitní systém se projevuje pře-

devším v přítomnosti odpovídajících koncentrací interleukinů IL-2 a IL-12.

Uvedené poznatky ukazují na význam stimulace produkce melatoninu u starších jedinců, s nímž by se však mělo začít co nejdříve, nejpozději v klimakteriu, protože právě od tohoto období se začínají zřetelně projevovat funkční a anatomické poruchy vyznačující příchod stáří. Beta-blokátory, které starší jedinci velmi často užívají, způsobují dokonce i v normálních hypotenzních terapeutických dávkách pokles hladiny melatoninu a s tím spojené poruchy cirkadiánního rytmu. Proto by se po-

dávání nízkých dávek melatoninu, stimulačních produkci a biologickou dostupnost tohoto hormonu, mělo stát běžnou praxí (**tabulka 7**). Podávání melatoninu ve fyziologických dávkách se nedoporučuje.

Inhibiční působení melatoninu na dopamin může také vysvětlit vznik depresivních stavů u pacientů, kterým se podávají vysoké dávky melatoninu.

Inzulinu podobný růstový faktor 1 (somatomedin)

Inzulinu podobné růstové faktory (IGF) představují skupinu látek bílkovinného charakteru, částečně závislých na GH, jejichž funkce spočívá ve zprostředkování mnoha mitogenních a anabolických účinků GH. Poprvé se podařilo získat v čisté podobě IGF-1, jenž vylučují převážně játra v reakci na stimulaci růstovým hormonem. IGF-1 je znám díky svému výraznému stimulačnímu vlivu na růst dětí a významnému trofickému působení na tkáně dospělých jedinců.

Vysoké hladiny IGF-1 jsou u starších jedinců spojeny s nižší úmrtností na srdeční nedostatečnost. Vliv tohoto hormonu na celkovou svalovou hmotu a na srdce je jednoznačný, škála jeho pozitivních účinků je však zřejmě ještě širší díky působení na kmenové buňky různého druhu: srdeční, kostní, svalové a nervové kmenové buňky. U člověka jsou vyšší hladiny IGF-1 spojeny s prodloužením průměrné délky života o 20 %, třebaže maximální dosažený věk ovlivněn není. Náležitá hladina IGF-1 pravděpodobně chrání před osteoporózou, podporuje však vznik karcinomu prsu. Vysoká hladina tohoto hormonu vyskytující se u stoletých jedinců v Okinawě naznačuje, že jeho příznivý účinek je reálný a nezpůsobuje vznik nádorových bujení, pokud příslušný jedinec současně dodržuje dietu chudou na živočišné tuky.

IGF-1 působí na geny dlouhověkosti. Zřejmě zvyšuje citlivost na inzulín a snižuje termogenezi, což má za následek sníženou tvorbu volných

radikálů a nižší oxidační poškození. Hladina hormonu klesá při hladovění, potlačuje ztrátu tělesné váhy a proteinovou depleci při nedostatku jídla. Tento mechanismus vysvětluje, proč u některých pacientů nedochází navzdory přísné dietě k úbytku hmotnosti: právě díky interferenci IGF-1 s katabolismem.

Využití nízkých dávek tohoto hormonu ilustruje **tabulka 8**.

IMUNITNÍ SYSTÉM

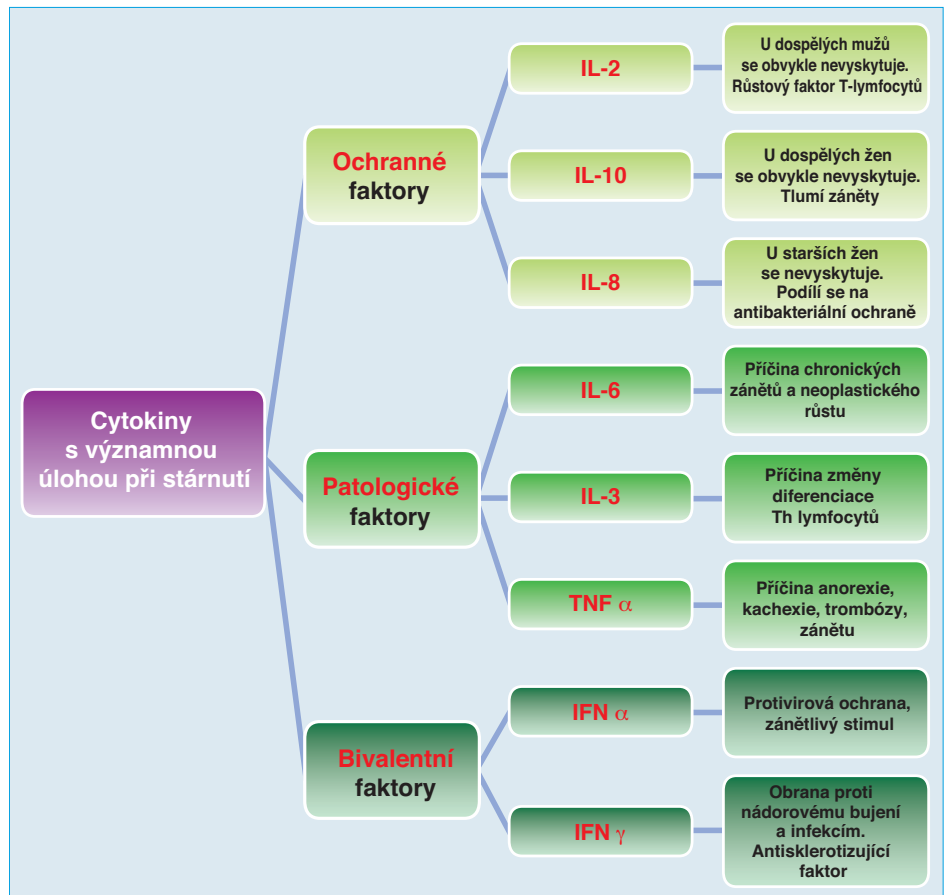
Je dobře známo, že stárnutí způsobuje celou sérii změn imunitního systému (je však také jejich důsledkem). Některé mohou být důsledkem chronických a akutních onemocnění, jež se u starších lidí často vyskytují, jiné zase odrážejí patofyziologický mechanismus stárnutí imunitního systému, částečně individuální (zřejmě ovlivnitelný pomocí dodržování určitých dietetických pravidel, doplňků stravy a nízkých dávek imunoaktivních látek).

Příčiny nedostatečné funkce imunitního systému u starších lidí je možno shrnout do tří tříd faktorů s různou etiologií:

1. involuce thymu, která je u každého jedince normální, její načasování je však ovlivněno jeho konstitucí – obecně platí, že u šedesátiletého jedince je hmotnost brzlíku pětiprocentní v porovnání s thymem novorozence;
2. postupné zkracování telomer uvnitř buněk, jejichž délka odpovídá předurčené délce života buňky;
3. oxidační stres způsobující poškození buněk, který souvisí s kvalitou potravy, znečištěním ovzduší a celkovým životním stylem.

Všechny tyto faktory způsobují chronické záněty a autoimunitní onemocnění, jež jsou společně s hormonálními změnami, o kterých jsme již hovořili, příčinou zvýšené a trvalé oxidační aktivity, stojící v pozadí typických degenerativních onemocnění stáří.

Experimenty in vitro a in vivo prokázaly, že nejvýraznější změnou u starších lidí je snížená schopnost odpovědi na exogenní antigenní stimuly, což in vivo potvrzuje i snížená schopnost proliferace T-lymfocytů vystavených působení mitogenů. Neklesá ani tak jejich celkový počet, jako spíše jejich vzájemný poměr: narůstá počet paměťových buněk produkujících především IL-3, IL-4 a IFN- γ na úkor naivních T-buněk, jež secernují IL-2, specifický proliferativní stimulační faktor celé lymfocytární populace.



U starších jedinců dochází k mírné chronické zánětlivé aktivitě, zjistitelné díky zvýšeným hladinám mediátorů zánětlivé odpovědi, zvláště:

- a. prozánětlivých cytokinů: IL-1, IL-6, IFN- γ ;
- b. proteinů akutní fáze: C-reaktivního proteinu, sérového amyloidního proteinu A;
- c. neutrofilů.

Chronická aktivace mírného zánětlivého stavu je způsobena především změnou regulací produkce interleukinů. Chronický zánět je hlavní etiologickou příčinou osteoporózy, diabetu, aterosklerózy apod. Modifikovaný poměr mezi cytokiny Th1 a Th2 s následným oslabením buněčné imunity a posílením imunity humorální může být příčinou, proč v populaci starších jedinců roste incidence nádorových onemocnění a vyšší náchylnosti k infekcím.

Je mimořádně důležité a prospěšné korigovat v možné míře narušené imunitní mechanismy prostřednictvím inhibičních a/nebo stimulačních dávek různých cytokinů (**tabulka 9**).

Interleukin 1

IL-1 (IL-1 α , IL-1 β) je cytokin produkovaný převážně monocyty a tkáňovými makrofágy

v důsledku sekrece TNF- α či jako odpověď na ni. Poznatky o produkci IL-1 u starších lidí jsou protikladné: nárůst solubilních receptorů pro tento interleukin (IL-1 RA) s inhibičním působením na IL-1 by mohl vysvětlit sníženou febrilní odpověď a nedostačující produkci IL-2 v reakci na mitogenní stimuly, která je typická pro stáří.

Interleukin 2

IL-2 představuje jeden z Th1 cytokinů produkovaných lymfocytů CD4. Pravděpodobně se jedná o nejdůležitější růstový faktor T-buněk s významným vlivem na buněčnou a humorální imunitu. Většina studií prokazuje pokles jeho produkce se zvyšujícím se věkem. To se pojí se sníženou účinností imunitního systému v závislosti na věku.

Snížená tvorba IL-2 by mohla souviset s poklesem celkového počtu T-buněk, popřípadě s nasměrováním T-buněk k paměťovým buňkám spojeném s deplecí naivních T-lymfocytů, které uvolňují právě IL-2. Nesčetné studie ukazují, že pokud aplikujeme na lymfocyty získané od starších jedinců exogenní IL-2, dojde k částečnému či úplnému obnovení jejich imunitních funkcí.

Kortizon, cyklofosamid, cyklosporin, rifampicin a mnohá další imunosupresiva mají snižují produkci IL-2. Ve všech těchto případech se doporučují nízké dávky IL-2. Jeho nejbezpečnější využití spočívá v podávání nízkých dávek, které mají imunostimulační účinek, využitelný v celé řadě případů – od senzibilizace přes reakci na vakcíny až po všeobecnou podporu pacienta se sníženou imunitou.

Interleukin 3

IL-3 je cytokin vytvářený lymfocyty Th1, Th2 a Th0. U starších jedinců dochází ke zvýšené produkci IL-3, nezbytného ve fyziologických dávkách pro diferenciaci T-buněk. Tento nárůst může být spojený s narušením regulace imunitního systému, a zvláště s posunem rovnováhy směrem k Th0 cytokinům.

Interleukin 6

IL-6 je cytokin produkovaný Th2 lymfocyty; jeho hlavní úlohou je mediace zánětů. Hlavní působení tohoto cytokinu spočívá ve stimulaci syntézy C-reaktivního proteinu (CRP) v játrech. Za normálních okolností je exprese IL-6 nízká a v nepřítomnosti zánětů, traumat, infekcí a stresových situací je v séru nezjistitelný. Testosteron a estrogény mají inhibiční účinek na expresi genu pro IL-6.

Nepřekvapuje, že mnohé studie prokázaly zvýšené hladiny IL-6 po menopauze a andropauze i v nepřítomnosti zánětlivých stavů. Jeho hladina s věkem roste také díky tomu, že je vylučován viscerální tukovou tkání, jejíž zastoupení v těle je u starších lidí vyšší. IL-6 je vylučován rovněž cévním endotelem. Jeho hladinu zvyšuje také stres prostřednictvím aktivace sympatiku a nadměrného vylučování kortizolu.

Mezi další účinky IL-6 patří inhibice hypofyzární syntézy TSH. IL-6 je zřejmě hlavní příčinou mnoha anatomických

a morfologických změn u starších lidí způsobených již zmínovaným stavem chronického zánětu. Jedná se především o následující situace:

- osteopenie,
- mírná anemie,
- ztráta aktivní tělesné hmoty,
- snížené hladiny sérového albuminu a transferinu,
- hypcholesterolemie,
- lymfoproliferativní onemocnění,
- pozměněná sekrece ADH,
- Alzheimerova choroba.

Nezapomínejme, že nedostatek IL-6 má mnoho důsledků pro imunitní systém, včetně snížené reaktivity v průběhu akutních onemocnění a nedostatečné produkce IgA.

Terapie je velmi individuální: je nezbytné rozhodnout, kdy stimulat a kdy inhibovat syntézu IL-6 vhodnou volbou léčivých přípravků FRM.

Interleukin 8

IL-8 je cytokin s chemotaktickým účinkem na polymorfonukleáry, nachází se v místech infekce a zánětu. Celá řada studií dokázala sníženou spontánní sekreci IL-8 u starších lidí v porovnání s kontrolním vzorkem dospělých jedinců. Starší muži mají zřejmě vyšší schopnost produkce IL-8 než ženy.

Interleukin 10

IL-10 je cytokin produkovaný Th2 lymfocyty. Studie provedené na stárlých pacientech prokázaly výrazný nárůst hladiny IL-10. Ukázalo se, že tento glykoprotein je výrazným regulačním činitelem zánětlivých mechanismů v protikladu vůči IL-6, jehož vysoké hladiny jsou spojeny s rozvojem a mírou závažnosti ischemické choroby srdeční a cévní mozkové příhody.

IL-10 má rovněž důležitou ochrannou úlohu při ateroskleróze, naproti tomu IFN- γ se podílí na vzniku aterosklerotických plátů. Cytokin IL-10 je významným inhibítozem procesu vzniku metastáz.

Interleukin 12

IL-12 je klíčový cytokin imunitního systému, který stimuluje produkci Th1 cytokinů.

Tumory nekrotizující faktor α

TNF- α je cytokin secernovaný různými buněčnými liniemi: např. monocytů, plicními makrofágy, Kupferovými buňkami či peritoneálními makrofágy. Působení TNF- α je velmi komplexní a probíhá částečně prostřednictvím syntézy dalších solubilních mediátorů buňkami, které TNF- α stimuluje.

TNF- α stimuluje uvolňování neutrofilů z kostní dřene, čímž indukuje expresi adhezních molekul endoteliálními buňkami. Podporuje jejich vstup endotelem a následnou aktivaci (produkci superoxidového aniontu a lysozymu). Podporuje také diferenciaci monocytů na makrofágy a spouští aktivaci makrofágů. Stimuluje syntézu proteinů akutní fáze, aktivuje komplementovou kaskádu a vnější systém koagulace. V závislosti na dávce indukuje TNF- α nárůst prokoagulační aktivity endoteliálních buněk a inhibuje expresi trombomodulinu na povrchu endoteliálních buněk. Stimuluje uvolňování IL-1 endoteliálními buňkami a makrofágy, a ten poté podporuje syntézu a sekreci dalších prozánětlivých cytokinů. Zvýšená produkce TNF- α , ke které dochází přibližně ve věku 60 až 70 let, je důležitým znakem zhoršeného zdravotního stavu. Nárůst produkce TNF- α snad můžeme považovat za pozitivní regulační reakci. Příliš vysoké hladiny tohoto cytokinu však mohou být nebezpečné, protože mohou spouštět nadměrnou zánětlivou odpověď u jedinců citlivých na stimulaci s TNF- α a na jeho škodlivé účinky.

TNF- α je faktor způsobující destabilizaci plátů, podporuje jejich rozrušení tím, že stimuluje vylučování metaloproteinázy makrofágy. Podporuje nejen cévní trombózu, ale podílí se rovněž na posílení aterosklerotického procesu prostřednictvím působení na metabolismus lipidů. Vykazuje velmi silný anorektický a kachektizující účinek.

Interferon α

IFN- α je protivirový cytokin produkovaný převážně monocyty. Schopnost vytvářet IFN- α v odpovědi na virový podnět postupně klesá s věkem. Dodávání zinku umožňuje in vitro zvýšit produkci IFN- α lymfocyty starších lidí na úroveň sekrece mladých buněk. Podávání zinku nemá žádný vliv na produkci IFN- γ , posiluje navíc vytváření Th2 cytokinů a prozánětlivých cytokinů, jejichž hladina je u starších lidí již zvýšená.

Interferon γ

IFN- γ je Th1 cytokin vytvářený CD4- a NK-buňkami. Je to velmi účinný aktivátor funkce mononukleárních fagocytů. U starších lidí pozorujeme sníženou kapacitu syntézy tohoto cytokinu spojenou se snížením počtu CD4 lymfocytů. Tato změna by mohla vysvětlit sníženou cytotoxickou aktivitu leukocytů u starších jedinců, a tudíž zvýšenou náchylnost ke vzniku nádorových onemocnění a infekcí.

IFN- γ se nachází pod kontrolou hormonů: estrogény zvyšují aktivitu promotoru genu pro syntézu cytokinu IFN- γ . To vysvětluje alespoň částečně schopnost estrogenů posilovat celou řadu druhů imunitní odpovědi a nepřiměřenou náchylnost žen k autoimunitním onemocněním. U žen je zvláště důležité kontrolovat prozánětlivou aktivitu IFN- γ .

NERVOVÁ SOUSTAVA

Nervové růstové faktory neboli neurotrofiny jsou endogenní proteiny spojené s vývojem, diferenciací, přežitím a výživou různých typů neuronů. Oddalují počátek procesu programované smrti neuronů a spouštějí diferenciaci progenitorových buněk na zralé neurony. Navzdory tomu, že se většina neuronů mozku savců formovala v prenatálním období, část mozku dospělého jedince (zvláště hippocampus) obsahuje buňky schopné neurogeneze čili neuronální kmenové buňky, z nichž mohou vznikat nové zralé neurony.

Nervové růstové faktory se zapojují také do běžné činnosti nervových buněk. Zřejmě hrají celou řadu úloh při Alzheimerově chorobě a jejich nedostatek způsobuje degeneraci neuronů. Jejich podávání příznivě ovlivňuje některé projevy degenerativních chorob nervového systému. Terapeutické využití však brzdí skutečnost, že neurotrofiny zřejmě mají určitý vliv na rozvoj mozkových nádorů. Podávání nízkých dávek (low dose) se naproti tomu zdá velmi slibným a bez nežádoucích účinků.

NGF

4CH

- Senilní degenerace mozku
- Těžká deprese
- Demence

15CH

- Poruchy neurovegetativní rovnováhy

30CH

- Sympatikotonie
- Arteriální hypertenze
- Stav psychického vzrušení
- Tachyarytmie

Tabulka 10. Klinické indikace různých zředění NGF ve FRM

BDNF

4CH

- Schizofrenie
- Těžká deprese
- Demence
- Alzheimerova choroba

15CH

- Poruchy příjmu potravy (anorexie/bulimie)
- Bipolární porucha

30CH

- Poruchy osobnosti
- Stav psychického vzrušení

Tabulka 11. Klinické indikace různých zředění BDNF ve FRM

NT-3

4CH

- Těžká deprese
- Demence
- Alzheimerova choroba

30CH

- Stav psychického vzrušení

Tabulka 12. Klinické indikace různých zředění NT-3 ve FRM

NGF (nerve growth factor)

Obecně lze říci, že mnohé tkáně (zvláště svalová tkáň) mají schopnost uvolňovat neurotrofiny nezbytné pro inervaci příslušné tkáně. K neurotrofinům patří:

- podporuje vývoj a přežití neuronů;
- nepřítomnost či nedostatek této látky způsobuje nedostatek neuronů periferních sympatických nervů.

NT-4

4CH

- Poruchy paměti
- Užívání opiátů a podobných látek
- Nadměrné užívání psychofarmak: anxiolytik, hypnotik
- Důsledky nehybnosti

30CH

- Nervová hyperexcitabilita
- Důsledky užívání opiátů
- Problémy spojené s nadměrnou svalovou námahou

Tabulka 13. Klinické indikace různých zředění NT-4 ve FRM

BDNF (brain derived neurotrophic factor)

- neaktivnější ze všech neurotrofinů, má klíčovou roli v průběhu normálního neurologického vývoje;
- působí na většinu neuronů centrálního a periferního nervového systému, zvláště v oblasti hippocampu, kortexu a bazálních ganglií, což jsou struktury důležité pro učení, paměť a myšlení;
- podporuje přežití neuronů a stimuluje růst a diferenciaci nových neuronů a synaptických spojení;
- je produkován nejen mozkem, ale rovněž sítnicí, prostatou a ledvinami;
- celá řada studií prokázala vztah mezi nízkými hladinami BDNF a chorobami jako deprese, schizofrenie, obsedantně-kompulzivní porucha, Alzheimerova choroba, Huntingtonova choroba, demence, anorexie – nervová bulimie;
- nepřítomnost či nedostatek této látky způsobuje deficit smyslových neuronů.

NT-3 (neurotrophin 3)

- reguluje synaptickou aktivitu zralých neuronů: přenos signálů i plasticitu;
- nepřítomnost či nedostatek této látky způsobuje deficit proprioceptivních neuronů.

NT-4 (neurotrophin 4)

- závisí na svalové aktivitě, reguluje synaptickou plasticitu tím, že ovlivňuje toleranci a paměť synapsí;
- podílí se na závislosti na opiátech;
- nepřítomnost či nedostatek této látky způsobuje deficit specifických smyslových neuronů.

Využití nízkých dávek NGF, BDNF, NT-3 a NT-4 je shrnuto v **tabulkách 10 až 13**.

ZÁVĚRY

Z poznatků uvedených v této studii vyplývají dva hlavní závěry:

1. Terapeutická anti aging strategie je velmi komplexní a těžko se vtěs-

nává do pevně daných terapeutických protokolů. Při předepisování léčivých přípravků je třeba nezapomínat na komplexní stavy rovnováhy, které se ustávají v průběhu času v každém organismu. Někdy změna určitého biochemického či imunitního faktoru představuje protiváhu jiné a důležitější změny.

2. To neznamená, že jsou vyloučeny lékařské výkony v případě stařeckých chorob a snahy o ovlivnění mechanismů stárnutí. To vše je k velké spokojenosti lékaře a pacienta možné – zvláště dnes, kdy máme k dispozici hormony, cytokiny a růstové faktory v inovativních nízkých (low dose) dávkách, které nemají žádné nežádoucí účinky. Intervence je však možná pouze s obezřetností a s ohledem na anamnézu pacienta, stejně jako s přihlédnutím k působení a interakci používaných léčiv. Pokud jsem ve své osobní klinické praxi dodržoval tato jednoduchá pravidla, byly výsledky často velmi překvapivé.

Literatura u autora