

Zmiany narządowe w procesie starzenia

Katarzyna Wieczorowska-Tobis

Zakład Geriatrii i Gerontologii, Katedra i Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

SŁOWA KLUCZOWE

homeostaza,
starzenie, zmiany
narządowe

STRESZCZENIE

Starzenie rozumiane jako postępujące pogorszenie funkcji narządów utrudniające utrzymanie homeostazy rozpoczyna się między 30. a 40. rokiem życia. Jednak wyznaczenie wyraźnej granicy pomiędzy zwykłym starzeniem a procesami chorobowymi jest często trudne, dlatego wraz z uzyskaniem nowych danych staje się jasne, że wiele zmian przypisywanych wcześniej upływowi czasu wynika ze współistnienia patologii. Zgodnie z aktualną wiedzą starzenie się układu sercowo-naczyniowego oznacza zmniejszenie elastyczności naczyń tętniczych, zmniejszenie zdolności relaksacji zwłaszcza lewej komory i jej podatności, osłabienie funkcji węzła zatokowo-przedsionkowego oraz zmniejszenie odpowiedzi na stymulację β -adrenergiczną. W układzie oddechowym w procesie starzenia następuje zwiększenie wymiarów pęcherzyków płucnych i oskrzelików końcowych z tendencją do zapadania się przestrzeni powietrznych, zmniejszenie powierzchni wymiany gazowej i zmniejszenie objętości oddechowej (statycznej i dynamicznej). W konsekwencji zmian w układzie oddechowym, krążenia i mięśniach znacznemu zmniejszeniu ulega maksymalne zużycie tlenu. Starzenie nerek obejmuje zmniejszenie nerkowego przepływu krwi i filtracji kłębuszkowej (do 1 ml/min/rok). W konsekwencji zmian w obrębie cewek nerkowych zmniejsza się zdolność nerek do zagęszczania i rozcieńczania moczu oraz regulacji pH, a także zdolność do zmian ilości sodu wydalanego z moczem. Najmniejsze zmiany obserwuje się w układzie pokarmowym. Jak wynika z najnowszych badań, częste u osób starszych zmiany atroficzne błony śluzowej żołądka i zmniejszenie kwasności soku żołądkowego są konsekwencją infekcji *Helicobacter pylori*, a zaparcia raczej wynikiem braku aktywności oraz diety, a nie upływu czasu. Uważa się, że żadna z opisanych zmian nie wystarcza do wywołania procesu chorobowego, wszystkie jednak ułatwiają występowanie procesów chorobowych, torują więc drogę chorobom nawet u zdrowych osób starszych.

Starzenie oznacza stopniowe, następujące wraz z upływem czasu pogorszenie funkcji narządów, które utrudnia utrzymanie homeostazy. W warunkach stresu może to prowadzić do patologii. Ta zawężona homeostaza w starości określana jest mianem homeostenozy. Jej kruchość powoduje, że choć sam proces starzenia nie wystarcza do wywołania patologii, to jednak jej sprzyja. Tak więc częstość występowania wielu chorób zwiększa się z wiekiem, a w konsekwencji wielochorobowość należy do typowych cech geriatrici. Zgodnie z powyższą definicją proces starzenia się rozpoczyna się w obrębie wszystkich tkanek i narządów między 30. i 40. rokiem życia i bardzo powoli, ale nieuchronnie, postępuje.

Starzenie zwyczajne i starzenie patologiczne Proces starzenia zachodzący bez współistnienia chorób określa się jako zwyczajne starzenie. W tym

przypadku zmiany narządowe wynikają tylko i wyłącznie z upływu czasu. U osób, u których tempo tych zmian jest nawet wolniejsze od spodziewanego, mówi się o starzeniu pozytywnym (*successful aging*). Przykładem takiego starzenia się są sprawni stulatkowie^{1,2}, w tym uważana za najstarszą Jeanne Calment, która przeżyła ponad 122 lata³. Niestety o starzeniu się zwyczajnym i pozytywnym można mówić w odniesieniu zaledwie do 10% populacji. U pozostałych osób występuje tzw. starzenie patologiczne, czyli takie, w którym zmiany w narządach wynikają zarówno z upływu czasu, jak i z toczących się w organizmie procesów chorobowych. Te ostatnie w oczywisty sposób potęgują wpływ procesu starzenia się na poszczególne narządy.

Problem jednak w tym, że wraz z wiekiem coraz trudniej wyznaczyć wyraźną granicę między fizjologią a patologią. Dotyczy to między innymi

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med.
Katarzyna Wieczorowska-Tobis,
Zakład Geriatrii i Gerontologii,
Katedra i Zakład Patofizjologii,
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego,
ul. Świecickiego 6, 60-781 Poznań,
tel./fax: 061-854-65-73,
e-mail: kwt@tobis.pl
Pol Arch Med. Wewn. 2008;
118 (Suppl): 63-69
Copyright by Medycyna Praktyczna,
Kraków 2008

sytuacji, w której występują procesy chorobowe przebiegające subklinicznie. Odgraniczenie to jest jednak konieczne, by można było leczyć wszystkie patologie występujące u starszych pacjentów, a nie próbować leczyć zmiany wynikające z procesu starzenia, ze względu na nieodwracalność tego procesu nieuleczalne.⁴

Trudność powyższa wynika między innymi z kłopotów ze zdefiniowaniem zmian narządowych wynikających z procesu starzenia. Jest to konsekwencją problemów metodologicznych, na które napotykała badania tego procesu.⁵

Najbardziej obiektywne badania procesu starzenia powinny być badaniami długoterminowymi. Do badań tych należałoby zakwalifikować znaczną grupę zdrowych osób młodych i następnie dokonać oceny możliwie szerokiej gamy parametrów w odstępach na przykład 10-letnich, wykluczając z badań osoby, u których wystąpiły choroby przewlekłe. Prowadzenie takich badań na przykład przez 50 lat mogłoby dać rzeczywistą odpowiedź na pytanie o tempo zmian narządowych wynikających z procesu starzenia.

Jednak badania takie należą do rzadkości. Wynika to nie tylko z ograniczeń ekonomicznych, ale i metodologicznych, stanowiących konsekwencję opracowywania nowych metod badawczych. Przykładem takich badań jest Baltimore Longitudinal Study of Aging.⁶ Na podstawie wyników tego badania Lindeman i wsp.⁷ stwierdzili, że u 1/3 obserwowanych osób w ciągu ponad 20 lat nie stwierdzono pogorszenia funkcji nerek mierzonego klirensiem kreatyniny. Obecnie klirensu kreatyniny nie można uznawać za miarodajny parametr oceny funkcji nerek.⁸ Badania te zwróciły jednak uwagę na trudności związane z jednoznacznym zdefiniowaniem zmian wynikających z procesu starzenia. Należy przy tym pamiętać, że 20-letnich badań nadal nie można uznać za naprawdę długoletnie w porównaniu z procesem starzenia się.

W związku z brakiem badań longitudinalnych zmiany wynikające z procesu starzenia określa się na ogół na podstawie porównania analizowanych parametrów u zdrowych osób młodych z uzyskanymi u zdrowych osób starszych. Tymczasem nie tylko znalezienie, ale nawet zdefiniowanie „zdrowych osób starszych” jest trudne. Na potrzeby badań immunologicznych Lighthart i wsp. wprowadzili tzw. Protokół Seniora, obejmujący zbiór parametrów, które musi spełniać zdrowa osoba starsza.^{9,10}

Należy zwrócić uwagę, że prowadzone w przeszłości badania procesu starzenia dotyczyły niejednokrotnie osób hospitalizowanych, u których zakończono proces leczenia, czyli wykorzystywano w nich parametry oceniane tuż przed ich wypisem ze szpitala. Osoby takie traktowano jak zdrowe. Na podstawie takich badań wyprowadzono na przykład pochodzące z 1976 roku równanie Cockrofta i Gaulta, opisujące zależność klirensu kreatyniny między innymi od wieku.¹¹ Mimo upływu czasu i zastrzeżeń metodologicznych równanie wykorzystywane jest do dziś do szacowania czynności nerek w celu dostosowania dawek

nefrotoksycznych leków, ponieważ do badań, w wyniku których opracowano alternatywne równanie, nie zakwalifikowano osób >70. roku życia (równanie MDRD [Modification of Diet in Renal Disease]).¹² Co więcej, zwłaszcza w najstarszych grupach wiekowych różnice szacowanej za pomocą tych 2 równań czynności nerek są niekiedy znaczne,^{13,14} a nie ma jednoznacznych dowodów wskazujących na wyższość równania MDRD u osób starszych.¹⁵

Warto zdać sobie również sprawę, że w ramach analizy zmian narządowych charakteryzujących proces starzenia porównuje się najczęściej parametry uzyskane u osób 30–40-letnich, czyli takich, u których proces starzenia dopiero się rozpoczyna, z osobami 70–80-letnimi. Brak więc danych dotyczących późnej starości. Wynika to między innymi z problemów ze znalezieniem zdrowych osób w zaawansowanej starości. Dokonuje się więc ekstrapolacji na późną starość danych uzyskiwanych dla wczesnej starości, do czego brak podstaw i co może nie odzwierciedlać rzeczywistego procesu starzenia.

W związku z przedstawionymi zastrzeżeniami należy zdawać sobie sprawę, że wraz z postępem badań nad procesem starzenia staje się jasne, że niektóre zmiany przypisywane wczesniej starzeniu wynikają z procesów chorobowych. Za przykład może posłużyć zmiana definicji nadciśnienia tętniczego – wcześniejsze definicje różnicowały wartości definicyjne w zależności od wieku. Wynika to ze zrozumienia faktu, że za wzrost ciśnienia w populacji osób starszych odpowiadają między innymi zmiany miażdżycowe, a te z kolei nie są konsekwencją zwyczajnego starzenia, tylko procesu chorobowego.

Co więcej, w przeszłości uważano, że proces starzenia opisuje tzw. reguła 1%, czyli że pogorszenie funkcji narządów następuje w tempie około 1% rocznie.¹⁶ Obecnie uważa się, że tempo to jest znacznie wolniejsze. Ta zmiana poglądów wynika właśnie z możliwości wykazania, że niektóre ze zmian uznawanych za konsekwencję starzenia wynikają z procesów chorobowych.

Zmiany wynikające z procesu starzenia w wybranych narządach Jedną z typowych cech procesu starzenia się jest jego indywidualny przebieg. Obejmuje on zarówno indywidualne tempo zmian u każdej osoby, jak i indywidualne tempo zmian w obrębie poszczególnych narządów, co może mieć związek m.in. z procesami chorobowymi przebytymi we wcześniejszych okresach. Dodatkowo, nawet jeśli porównuje się ten sam parametr w obrębie różnych narządów, nasilenie zmian zależnych od wieku może być różne, np. zmniejszenie perfuzji mózgu wynosi około 20% między 30.–40. a 70.–80. rokiem życia, podczas gdy w obrębie nerki wynosi ono aż 50%.¹⁷

Poniżej omówiono najważniejsze zmiany zachodzące w obrębie wybranych narządów, uważane obecnie za wynikające z procesu starzenia.

Starzenie się układu krążenia W układzie naczyniowym następuje zwiększenie sztywności dużych tętnic i zmniejszenie ich podatności. Zmniejszeniu elastyczności towarzyszy poszerzenie ścian naczyń między 20. a 80. rokiem życia (w przypadku aorty nawet o 15–35%). Zmiany te wynikają z uszkodzenia włókien elastynowych i jednocześnie zwiększenia zawartości kolagenu.¹⁸ Powoli też (nawet przy fizjologicznych stężeniach glukozy) postępuje glikacja białek macierzy pozakomórkowej, prowadząca m.in. do zmian w obrębie wiązań krzyżowych kolagenu; proces ten wpływa również na zmniejszenie elastyczności ścian naczyń. Równolegle obserwuje się ograniczenie (zaburzenie) funkcji *endothelium*, zwłaszcza w zakresie syntezy i uwalniania czynników naczyniorozkurczających,¹⁹ co poprzez zwiększenie napięcia ścian naczyń niekorzystnie wpływa na elastyczność tętnic.

Usztywnienie dużych naczyń tętniczych jest czynnikiem ryzyka występowania izolowanego nadciśnienia skurczowego, najczęstszej postaci nadciśnienia występującej u osób starszych. Tłumaczy ono również obserwowany w przebiegu procesu starzenia wzrost ciśnienia skurczowego. Należy jednak wyraźnie podkreślić, że jeśli w organizmie nie zachodzą inne procesy patologiczne, nie prowadzi to do nadciśnienia. Ze względu na obserwowane równolegle niewielkie obniżenie ciśnienia rozkurczowego w najstarszych grupach wiekowych typowy jest wzrost ciśnienia tętna.²⁰

W warunkach spoczynku obciążenie wstępne nie ulega zmianie, zmniejsza się jednak zdolność relaksacji zwłaszcza lewej komory. Jest to konsekwencją zmian w obrębie miokardium, przede wszystkim zwiększenia zawartości tkanki łącznej. Przynajmniej częściowo proces ten obejmuje zastrępowanie uszkodzonych komórek mięśnia sercowego tkanką łączną.²¹ Opisane zmiany z zakresu niewkraczającym w obręb patologii nie prowadzą do zwiększenia masy mięśnia sercowego. W przypadku lewej komory zmiany te są również wynikiem usztywnienia ścian aorty. Zmniejszenie zdolności relaksacyjnej lewej komory prowadzi do zmniejszenia podatności ściany. Wpływa to niekorzystnie na fazę rozkurczową i zwiększa ryzyko rozkurczowej niewydolności serca, której częstość występowania zwiększa się wraz z wiekiem; u osób w najstarszych grupach wiekowych (>80. roku życia) dysfunkcja rozkurczowa stanowi główny mechanizm niewydolności serca.²²

W procesie starzenia kurczliwość mięśnia sercowego w spoczynku nie ulega zmianie. Nie zmienia się również objętość wyrzutowa.

Typową zmianą jest natomiast osłabienie funkcji węzła zatokowo-przedsionkowego wynikające ze zmian w samym węźle, a w konsekwencji sprzyjające wystąpieniu zaburzeń rytmu serca w starości. Charakterystyczne jest również zmniejszenie odpowiedzi na stymulację β -adrenergiczną,²³ czego efektem jest zmniejszenie maksymalnej częstotliwości rytmu serca i maksymalnej kurczliwości podczas wysiłku, wymieniane wśród

przyczyn zmniejszonej tolerancji wysiłku u osób starszych.

Uważa się, że opisywane powyżej zmiany w układzie krążenia są najważniejszymi zmianami rzeczywistości wynikającymi z procesu starzenia.²⁴ Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym są więc znacznie mniej nasilone niż wcześniej sądzono.

Starzenie się układu oddechowego Ponieważ brak wieloletnich badań oceniających układ oddechowy i uwzględniających osoby starsze, a dodatkowo układ oddechowy jest najbardziej podatny na wpływy środowiskowe, w obrębie tego układu szczególnie trudno jednoznacznie zdefiniować zmiany wynikające z upływu czasu. Czynniki modyfikujące to ekspozycja na zanieczyszczenia atmosferyczne czy nikotynę (prawdopodobnie również bierna, nawet w przeszłości), dieta (w tym zawartość antyoksydantów) i stan odżywiania (niedożywienie i otyłość), a także styl życia (brak ruchu) i przebyte we wcześniejszych okresach życia infekcje dróg oddechowych (głównie w dzieciństwie).

Do zmian kojarzonych z procesem starzenia należy stopniowe zmniejszenie ruchomości klatki piersiowej, wynikające zarówno ze zmian szkieletowych (kostnienie połączeń chrzęstno-kostnych żeber), jak i zmian w obrębie mięśni (zmniejszenie siły mięśniowej i masy oraz wytrzymałość skurczu).

Obserwowane w przebiegu procesu starzenia zmniejszenie produkcji śluzu i zmniejszenie klirensu rzęskowego (osłabienie odruchu oczyszczania) sprzyja rozwojowi infekcji w drzewie oskrzelowym.

Do typowych zmian kojarzonych z upływem czasu należy zmniejszenie powierzchni wymiany gazowej i rezerwy oddechowej (do 20%). Obserwuje się również poszerzenie przestrzeni powietrznych w wyniku zwiększenia wymiarów pęcherzyków płucnych i oskrzelików końcowych. Wynika ono ze zmian struktury włókien elastynowych i kolagenowych śródmiąższu płucnego, co sprzyja zapadaniu się obwodowych dróg oddechowych podczas wydechu. W efekcie dochodzi do zwiększenia zarówno objętości zalegającej, jak i czynnościowej pojemności zalegającej. Zwiększeniu ulega również podatność tkanki płucnej. Ze względu na podobieństwo tych zmian do obserwowanych w przebiegu rozedmy określa się je mianem „rozedmy starczej”.^{25,26}

Zmniejszenie ruchomości klatki piersiowej oraz zapadanie się dróg oddechowych prowadzi do nierównomiernej wentylacji i w konsekwencji do powiększenia fizjologicznej przestrzeni martwej. Obserwowany brak równomierności w zakresie wentylacji w różnych obszarach płuc zmniejsza efektywność wymiany gazowej mierzonej różnicą pomiędzy ciśnieniem parcjalnym tlenu w pęcherzykach płucnych i we krwi tętniczej. Zmiany te nie są jednak wystarczające do wywołania zaburzeń utlenowania krwi, choć zwiększają ryzyko występowania tych zaburzeń w przypadku istnienia jakiegokolwiek patologii.

Kolejną cechą procesu starzenia się układu oddechowego jest zmniejszenie objętości oddechowej (statycznej i dynamicznej). Warto jednak pamiętać, że wartości referencyjne natężonej objętości wydechowej jednosekundowej (*forced expiratory volume* – FEV₁) oraz natężonej pojemności życiowej (FVC) są ekstrapolowane z młodszych grup wiekowych, brak bowiem wartości referencyjnych dla osób >85. roku życia.²⁷ Uważa się, że stosunek FEV₁/FVC od 40. roku życia zmniejsza się z 70% o ok. 0,2% rocznie.²⁸

Parametrem, który zmienia się najbardziej dramatycznie w procesie starzenia, jest maksymalne zużycie tlenu (VO_{2max}), podstawowy parametr definiujący wydolność fizyczną. Wpływają na to nie tylko zmiany w układzie oddechowym i układzie krążenia, ale również zmiany w mięśniach. Według niektórych autorów parametr ten zmienia się nawet o 70% między 30.–40. a 70.–80. rokiem życia, choć znacznie mniej u osób prowadzących aktywny tryb życia.²⁹

Starzenie się nerek Nerki są jednym z narządów, w obrębie których wraz z wiekiem dochodzi do znacznych zmian strukturalnych i czynnościowych.

Zmniejszeniu ulega masa nerki – z 250–270 g w wieku 40 lat do 180–200 g w wieku lat 80. Na poziomie mikroskopowym obserwuje się stopniową hialinizację i sklerotyzację części kłębuszków nerkowych, co prowadzi do zmniejszenia liczby czynnych nefronów i kompensacyjnego ich przerostu.³⁰ Zmiany zanikowo-degeneracyjne dotyczą w większym stopniu kory nerki niż rdzenia; wydaje się, że stanowią przede wszystkim konsekwencję przewlekłego niedokrwienia. Równolegle zmniejsza się filtracja kłębuszkowa. Proces ten postępuje w tempie około 0,8–1,0 ml/min/rok i nie towarzyszy mu zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, co wynika ze stopniowego zmniejszenia masy mięśni.³¹

Przyjmuje się od lat, że również wielkość efektywnego nerkowego przepływu osocza, określana mianem klirensu kwasu paraaminohipowego, ulega zmniejszeniu wraz z wiekiem. Między 4. i 9. dekadą może się ona zmniejszyć nawet o 50%, co odpowiada zmniejszeniu przepływu o około 10% w ciągu dekady.³² Dotyczy on w większym stopniu nefronów korowych niż przyrdzeniowych. Zmniejszenie przepływu nerkowego bez równoległego obniżenia ciśnienia krwi może wskazywać na zwiększenie oporu naczyniowego związanego ze skurczem naczyń.

Dla porządku należy wspomnieć o badaniach Flissera i wsp.³³, którzy stwierdzili, że u większości badanych zdrowych osób w wieku podeszłym bez nadciśnienia filtracja kłębuszkowa i nerkowy przepływ krwi były tylko nieznacznie zmniejszone w stosunku do osób młodych, co może wskazywać na to, że opisywany szybki postęp zmian w nerkach, określanych jako nefropatia zależna od wieku, nie jest konsekwencją starzenia, tylko częstych w populacji osób starszych procesów chorobowych.

Czynność cewek nerkowych u osób starszych jest w stanie doskonale zachować homeostazę wewnątrzustrojową w warunkach podstawowych, tj. w warunkach zdrowia. Jednak w sytuacjach ekstremalnych – stresowych, wymagających nagłych zmian przystosowawczych – bardzo łatwo dochodzi do jej zaburzeń.³⁴ Mechanizm i kliniczne konsekwencje tych zmian są takie same jak u osób młodych, jednak ich większa intensywność znacznie częściej prowadzi do patologii.

Wraz z wiekiem zmniejsza się zdolność nerek do zagęszczania i rozcieńczania moczu oraz regulacji pH. W wyniku tego na przykład ograniczenie spożycia płynów w starszym wieku wywołuje znacznie mniejsze zmiany osmolarności niż u osób młodszych, co przy jednoczesnym zmniejszeniu wrażliwości ośrodką pragnienia znacznie zwiększa ryzyko odwodnienia. Uważa się, że zdolność do zagęszczania moczu zmniejsza się o około 5% w ciągu dekady. Zmiany wynikają z osłabionego działania wzmacniacza przeciwpłciwego, a w konsekwencji ze zwiększonego przepływu przez naczynia rdzenia (*vasa recta*) oraz zmniejszenia resorpcji sodu w ramieniu wstępującym pętli Henlego. U osób w wieku podeszłym nie obserwuje się natomiast niedoboru hormonu antydiuretycznego, a wręcz stwierdzono tendencję do jego większych stężeń w surowicy.

Wraz z wiekiem wydłuża się czas potrzebny na zmniejszenie lub zwiększenie wydalania sodu w konsekwencji zmian zawartości sodu w diecie. Z tego względu u osób starszych na przykład po wprowadzeniu diety niskosodowej zbilansowanie gospodarki sodowej może być trudne lub wręcz niemożliwe. Mechanizm powyższych zmian związany jest ze zmniejszoną aktywnością układu renina–angiotensyna–aldosteron i wrażliwością receptorów cewek nerkowych na aldosteron, a także zmniejszeniem resorpcji sodu w ramieniu wstępującym pętli Henlego. W konsekwencji tych zmian zmniejszona podaż sodu u osób w wieku podeszłym szczególnie łatwo prowadzi do hiponatremii.

Starzenie się przewodu pokarmowego Obecnie uważa się, że zależne od procesu starzenia zmiany w przewodzie pokarmowym są znacznie mniejsze niż wcześniej sądzono. Przykładem mogą być zmiany w motoryce przełyku (określane mianem przełyku starczego – *presbyesophagus*),³⁵ które wcześniej przypisywano zmianom w mięśniówce zależnym od wieku, a dziś wiadomo, że są konsekwencją współistniejących chorób.

Niemal połowa populacji osób starszych uskarża się na suchość w jamie ustnej. Ponieważ jednak podstawowe wydzielanie śliny zmniejsza się jedynie nieznacznie, a sekrecja po stymulacji nie ulega zmianie,³⁶ wystąpienie *xerodermii* wymaga diagnostyki, jako że nigdy nie jest naturalną konsekwencją starzenia się.

Innym typowym przykładem zmian przypisywanych wcześniej procesowi starzenia jest zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego wynikające ze zmian atroficzných w błonie śluzowej.

Obserwuje się je nawet u 70% osób >80. roku życia. Okazuje się jednak, że wynikają one ze znacznego rozpowszechnienia infekcji *Helicobacter pylori* i związanego z tym przewlekłego procesu zapalnego. Szacuje się, że w Europie infekcja ta dotyczy ponad połowy populacji w wieku ≥ 70 lat, a w obrębie instytucji opieki długoterminowej odsetek ten jest nawet większy.³⁷ Jak wykazali Haruma i wsp., sekrecja kwasu solnego u osób starszych bez infekcji nie ulega zmniejszeniu.³⁸ Dodatkowy wpływ na stwierdzaną często w populacji osób starszych zmniejszoną kwaśność soku żołądkowego może mieć nadużywanie leków, m.in. inhibitorów pompy protonowej.

W świetle najnowszych badań kontrowersyjne staje się również zwolnienie motoryki żołądka w wyniku starzenia. Badania przeprowadzone u osób >80. roku życia z użyciem gammakamery lub testu oddechowego nie wykazały wpływu wieku na tempo opróżniania żołądka.³⁹ Co więcej, w badaniach przeprowadzonych u aktywnych i nieaktywnych seniorów stwierdzono zwolnienie perystaltyki tylko u tych ostatnich.⁴⁰

W obrębie jelita cienkiego nie obserwuje się zmian histologicznych. Również czas pasażu jelitowego nie ulega zmianie. Wpływ wieku na proces wchłaniania nie został jednoznacznie potwierdzony.

Jeśli chodzi o jelito grube, to wydaje się, że wynikające z wieku zwolnienie perystaltyki jelit, które sprzyja występowaniu zaparć w starości, wynika raczej z upodobań dietetycznych (dieta ubogoresztkowa) i stylu życia (znaczące ograniczenie aktywności fizycznej) czy nawet współistniejących chorób lub stosowanych leków.

Stosunkowo dużej inwolucji z wiekiem ulega wątroba, choć nie znajduje to odzwierciedlenia w stosowanej w praktyce klinicznej ocenie jej czynności. Zmniejszeniu ulega masa narządu (o >30% do 90. roku życia), czemu w obrazie histologicznym odpowiada zmniejszenie liczby i wielkości hepatocytów. Zmniejsza się również wątrobowy przepływ krwi (o 30–35%). Zmiany te składają się na pogorszenie funkcjonowania wielu szlaków metabolicznych, obserwowane m.in. jako spowolnienie metabolizmu leków w konsekwencji zwolnienia takich procesów, jak oksydacja, hydroliza czy redukcja. Zmniejsza się również przede wszystkim zdolność wątroby do regeneracji powstałych uszkodzeń.⁴¹

Zwiększone ryzyko wystąpienia patologii w starości

Zgodnie z definicją procesu starzenia każda z opisanych powyżej zmian predysponuje do występowania chorób, choć żadna – w zakresie wynikającym ze starzenia – nie wystarcza do ich wywołania.

To, że starzenie toruje drogę chorobom, znalazło swoje odzwierciedlenie między innymi w wieloprzyczynowości klinicznych problemów geriatrycznych. Wśród przyczyn ich występowania wyróżnia się między innymi konsekwencje zmian w organizmie wywołanych procesem starzenia (*tendency*).

Przykładem może być hipotonia ortostatyczna. Częstość jej występowania zwiększa się z wiekiem. Sprzyjają temu zarówno zmiany w układzie nerwowym, jak i w układzie krążenia, a zwłaszcza:⁴²

- 1 zmniejszenie wrażliwości baroreceptorów tętniczych
- 2 zwolnienie przewodzenia impulsu w układzie nerwowym (wydłużenie czasu reakcji),
- 3 zwiększenie sztywności naczyń
- 4 zmniejszenie odpowiedzi na stymulację β -adrenergiczną
- 5 zmniejszenie zawartości wody w ustroju.

Powyższe zmiany występują u wszystkich osób starszych (czyli również u tych, które starzeją się zwyczajnie), a ich nasilenie zwiększa się z wiekiem. Sprawiają jednak, że dodatkowe czynniki, takie jak długotrwałe unieruchomienie czy leki, dużo łatwiej niż u osób młodszych mogą spełniać rolę czynników spustowych.

Podobnie sytuacja wygląda w przypadku upadków. Ich ryzyko zwiększa się z wiekiem ze względu na:⁴³

- 1 zmianę postawy i schematu chodu
- 2 zmniejszenie sprawności (zmniejszenie masy mięśni i ich siły, ograniczenie ruchomości w stawach)
- 3 gorszą koordynację psychoruchową
- 4 pogorszenie funkcjonowania narządu równowagi (m.in. w wyniku pogorszenia perfuzji ośrodkowego układu nerwowego)
- 5 zwolnienie przewodzenia impulsu w układzie nerwowym (wydłużenie czasu reakcji)
- 6 pogorszenie wzroku.

Warto podkreślić, że tempo przedstawionych zmian może być modyfikowane przez styl życia. Na przykład średnie zmniejszenie masy mięśniowej między 30. a 60. rokiem życia wynosi około 5% na dekadę, podczas gdy po 60. roku życia nawet 10% na dekadę. Zmiany te są znacznie większe u osób prowadzących siedzący tryb życia i/lub niewłaściwie się odżywiających.^{44,45}

PIŚMIENNICTWO

- 1 Andersen-Ranberg K, Schroll M, Jeune B. Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: a population-based study of morbidity among Danish centenarians. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49: 900-908.
- 2 Ozaki A, Uchiyama M, Tagaya H, et al. The Japanese Centenarian Study: autonomy was associated with health practices as well as physical status. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55: 95-101.
- 3 Coles LS. Demography of human supercentenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59: B579-B586.
- 4 Changes associated with "normal" aging. In: Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB, eds. *Essentials of clinical geriatrics*. McGraw Hill. 1994: 4-8.
- 5 Sorkin JD, Katzell LI. Methodological problems in research on aging. In: Tallis RC, Fillit HM, eds. *Brockhurst's textbook of geriatric medicine and gerontology*. Churchill Livingstone. 2003: 37-50.
- 6 Gunby P. 'Life begins' for Baltimore Longitudinal Study of Aging – research group has 40th birthday. *JAMA.* 1998; 279: 982-983.
- 7 Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985; 33: 278-285.
- 8 Burkhardt H, Bojarsky G, Gretz N, et al. Creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula and cystatin C: estimators of true glomerular filtration rate in the elderly? *Gerontology.* 2002; 48: 140-146.
- 9 Ligthart GJ, Corberand JX, Fournier C, et al. Admission criteria for immunogerontological studies in man: the SENIEUR protocol. *Mech Ageing Dev.* 1984; 28: 47-55.
- 10 Ligthart GH. The SENIEUR protocol after 16 years: the next step is to study the interaction of ageing and disease. *Mech Ageing Dev.* 2001; 122: 136-140.

- 11 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.
- 12 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 461-470.
- 13 Wieczorowska-Tobis K, Niemir ZI, Guzik P, et al. DG. Difference in estimated GFR with two different formulas in elderly individuals. *Int Urol Nephrol*. 2006; 38: 381-385.
- 14 Gouin-Thibault I, Pautas E, Mahé I, et al. Is modification of diet in renal disease formula similar to Cockcroft-Gault formula to assess renal function in elderly hospitalized patients treated with low-molecular-weight heparin? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62: 1300-1305.
- 15 Van Den Noortgate NJ, Janssens WH, et al. Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50: 1278-1282.
- 16 Shock NW. Longitudinal studies of aging. In: Finch CE, Hayflick F, eds. *Handbook of the biology of aging*. Van Nostrand Reinhold. 1985: 721-735.
- 17 Knapowski J, Wieczorowska-Tobis K, Witowski J. Pathophysiology of ageing. *J Physiol Pharmacol*. 2002; 53: 135-146.
- 18 Wei JY. Understanding the aging cardiovascular system. *Ger Gerontol Int*. 2004; 4 (Suppl1): S298-S303.
- 19 Yavuz BB, Yavuz B, Sener DD, et al. Advanced age is associated with endothelial dysfunction in healthy elderly subjects. *Gerontology*. 2008; 54: 153-156.
- 20 Landahl S, Bengtsson C, Sigurdsson JA, et al. Age-related changes in blood pressure. *Hypertension*. 1986; 8: 1044-1049.
- 21 Lie JT, Hammond PI. Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90 to 105 years old. *Mayo Clin Proc*. 1988; 63: 552-564.
- 22 Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Normal left ventricular ejection fraction in older persons with congestive heart failure. *Chest*. 1998; 113: 867-869.
- 23 Lakatta EG. Diminished beta-adrenergic modulation of cardiovascular function in advanced age. *Cardiol Clin*. 1986; 4: 185-200.
- 24 Thomas S, Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2007; 23: 1-10.
- 25 Verbeken EK, Cauberghs M, Mertens I, et al. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 1. Structural aspects. *Chest*. 1992; 101: 793-799.
- 26 Verbeken EK, Cauberghs M, Mertens I, et al. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 2. Functional aspects. *Chest*. 1992; 101: 800-809.
- 27 Kozak-Szkopek E. Ocena kliniczna chorego w podeszłym wieku z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. *Gerontol Pol*. 2007; 15: 61-68.
- 28 Tager IB, Segal MR, Speizer FE, et al. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138: 837-849.
- 29 Fleg JL, Schulman SP, O'Connor FC, et al. Cardiovascular responses to exhaustive upright cycle exercise in highly trained older men. *J Appl Physiol*. 1994; 77: 1500-1506.
- 30 Andersen S, Brenner BM. Effect of aging on the renal glomerulus. *Am J Med*. 1986; 80: 435-442.
- 31 Rowe JW, Andres R, Tobin JD, et al. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol*. 1976; 31: 155-163.
- 32 Davies DF, Shock NM. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest*. 1950; 29: 496-507.
- 33 Fliser D, Franek E, Joest M, et al. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int*. 1997; 51: 1196-1204.
- 34 Meyer BR. Renal function in aging. *J Am Geriatr Soc*. 1989; 37: 791-800.
- 35 Tack J, Vantrappen G. The aging oesophagus. *Gut*. 1997; 41: 422-424.
- 36 Lovat LB. Age related changes in gut physiology and nutritional status. *Gut*. 1996; 38: 306-309.
- 37 Pilotto A, Salles N. *Helicobacter pylori* infection in geriatrics. *Helicobacter*. 2002; 7 (Suppl 1): 56-62.
- 38 Haruma K, Kamada T, Kawaguchi H, et al. Effect of age and *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 15: 277-283.
- 39 Madsen JL, Graff J. Effects of ageing on gastrointestinal motor function. *Age Ageing*. 2004; 33: 154-159.
- 40 Shimamoto C, Hirata I, Hiraike Y, et al. Evaluation of gastric motor activity in the elderly by electrogastrography and the (13)C-acetate breath test. *Gerontology*. 2002; 48: 381-386.
- 41 Mooney H, Roberts R, Cooksley WG, et al. Alterations in the liver with ageing. *Clin Gastroenterol*. 1985; 14: 757-771.
- 42 Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med*. 2007; 120: 841-847.
- 43 Morley JE. Falls – where do we stand? *Mo Med*. 2007; 104: 63-67.
- 44 Briggs AM, Greig AM, Wark JD, et al. A review of anatomical and mechanical factors affecting vertebral body integrity. *Int J Med Sci*. 2004; 1: 170-180.
- 45 Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. The contribution of bone loss to post menopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1990; 1: 30-34.

Organ alterations due to aging

Katarzyna Wieczorowska-Tobis

Department of Geriatrics and Gerontology, Department of Pathophysiology, Medical University, Poznań, Poland

KEY WORDS

aging, homeostasis,
organ alterations

ABSTRACT

Aging defined as progressive organ dysfunction which makes keeping homeostasis more difficult starts at the age of 30–40. However, due to difficulties with the distinction between aging and disease processes, changes previously believed to be caused by aging are often recognized as the effect of pathologies when new data is presented. According to current knowledge, cardio-vascular aging includes decreased elasticity of main arteries, decreased ability of left ventricle to relaxate, diminished function of sino-atrial node and decreased effect of beta-adrenergic stimulation. Aging in the respiratory system is attributed to increased size of alveoli and alveolar ducts (which easier collapse), a decrease in the gase exchange area, a decrease in respiratory volumes (both static and dynamic) and a severe decrease in maximal oxygen consumption. In aging kidneys both renal blood flow and glomerular filtration are decreased. As the result of tubular alterations the kidney ability to conserve and dilute urine, and its capability to regulate the pH and serum sodium level diminish. Less dramatic changes are seen in the gastrointestinal tract. According to available data, high prevalence of gastric atrophy and hypochlorhydria are a consequence of *Helicobacter pylori* infection. Also, constipation is attributed much more to sedative life style and diet than to aging itself. In summary, none of the presented alterations is severe enough to cause the disease, but all of them increase the risk of pathology and thus pave the way for the disease even in healthy elderly subjects.

Correspondence to:

Prof. Katarzyna Wieczorowska-Tobis,
MD, PhD, Zakład Geriatrii
i Gerontologii, Katedra
i Zakład Patofizjologii,
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego,
ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań,
Poland
phone/fax: +48-61-854-65-73,
e-mail: kwt@tobis.pl
Pol Arch Med. Wewn. 2008;
118 (Suppl): 63-69
Copyright by Medycyna Praktyczna,
Kraków 2008