

Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta tělesné kultury

ENDOKRINNÍ ZMĚNY U POPULACE 50+ A JEJICH VLIV NA PORUCHY
POHYBOVÉHO SYSTÉMU ČLOVĚKA

Diplomová práce

(bakalářská)

Autor: Magdaléna Úlehlová

Vedoucí práce: doc. RNDr. Miroslava Přidalová, Ph.D.

Olomouc 2021

Jméno a příjmení autora: Magdaléna Úlehlová

Název diplomové práce: Endokrinní změny u populace 50+ a jejich vliv na poruchy pohybového systému člověka

Pracoviště: Katedra přírodních věd v kinantropologii, FTK UP Olomouc

Vedoucí diplomové práce: doc. RNDr. Miroslava Přidalová, Ph.D.

Rok obhajoby diplomové práce: 2021

Abstrakt:

Tento literární přehled nastiňuje fyziologické a imunitní důsledky snížené funkce hormonů, vykazujících s věkem související pokles sekrece nebo dostupnost v cílové buňce. Dále jsme se snažili teoreticky a přehledně sumarizovat faktory, které se podílí na procesu stárnutí se zaměřením na důležitost role GH a melatoninu v organismu. Sarkopenie u geriatrických pacientů se v současné době stává epidemií společně s rozvojem dalších civilizačních onemocnění. Tento stav progredujícího úbytku svalové hmoty má aktuálně limitované prostředky prevence nebo léčby. Úvodní část práce teoreticky reflektuje fyziologii jednoho z nejdůležitějších hormonů podílejících se na vzniku sarkopenie – růstového hormonu (GH), včetně změn a následných konsekvencí, které narůstají s věkem populace. V práci se zaměřujeme na vliv oxidačního stresu, jakožto významného zdroje volných radikálů, které se podílí na degradaci svalové hmoty. Další odstavce se věnují objasnění fyziologie i patofyziologie reparace kosterního svalstva. Poslední část zahrnuje komplexní údaje o stále opomíjeném hormonu melatoninu, jehož důležitost v organismu je zdůrazňována v mnoha současných studiích. V diskuzi vyzdvihují význam pohybové intervence ke zpomalení progresu sarkopenie, podporu a edukaci stárnoucí populace k možnému pozitivnímu ovlivnění hormonálních dysbalancí, včetně melatoninu.

Klíčová slova: sarkopenie, somatopauza, růstový hormon, melatonin, oxidační stres

Souhlasím s půjčováním bakalářské práce v rámci knihovních služeb.

Author's first name and surname: Magdaléna Úlehlová

Title of the bachelor thesis: Endocrine changes in population age 50+ and their effects on human musculoskeletal disorders.

Department: Department of Natural Sciences in Kinanthropology, FTK UP Olomouc

Supervisor: doc. RNDr. Miroslava Přidalová, Ph.D.

The year of presentation: 2021

Abstract:

This review outlines the physiological and immune consequences of reduced hormonal function, pointing to an age-related decrease in secretion or availability in the target cell. Furthermore, we summarized theoretically and clearly the factors that contribute to the process of ageing, focusing on the role of GH and melatonin in the organism. Sarcopenia in geriatric patients, along with other diseases of civilization, is becoming an epidemic. There are currently limited means of prevention or treatment of this progressive muscle loss. The introductory part of the thesis analyses the physiology of one of the most important hormones involved in the development of sarcopenia - growth hormone (GH), including the changes and consequences worsening with the increasing age of the population. This thesis focuses on the effect of oxidative stress, as an important source of reactive oxygen species that contribute to the degradation of muscle mass. Further paragraphs clarify the physiology and pathophysiology of skeletal muscle repair. The last part includes comprehensive information on the neglected hormone melatonin; its importance in the body is emphasised in many recent studies. The discussion shows the importance of physical intervention to slow the progression of sarcopenia, support and education of the ageing population to improve hormonal imbalances, including melatonin.

The key words: sarcopenia, somatopause, growth hormone, melatonin, oxidative stress

I agree the thesis paper may be lent within the library service.

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně pod vedením doc. RNDr. Miroslavy Přidalové, Ph.D., uvedla všechny použité literární a odborné zdroje a dodržovala zásady vědecké etiky.

V Olomouci dne 30. dubna 2021

Děkuji doc. RNDr. Miroslavě Přidalové, Ph.D. za pomoc, poskytnutí vysoce odborných a užitečných rad při zpracování bakalářské práce.

OBSAH:

1 ÚVOD	12
2 CÍL	13
3 STÁŘÍ A STÁRNUTÍ.....	14
3. 1 Vymezení stáří	14
3. 2 Demografie stáří.....	15
3. 3 Zdravé stárnutí – „healthy ageing“	16
Aktivní stárnutí	17
3. 4 Neúspěšné stárnutí.....	19
3. 4. 1 Polymorbidita	19
3. 4. 2 Geriatrická křehkost	19
3. 5 Funkční geriatrické vyšetření	21
4 SOMATOPAUZA.....	22
4. 1 Sarkopenie.....	22
4. 2 GH a GH-IGF osa	25
4. 3 Patofyziologie snížení GH a změny GH-IGF osy	27
4. 4 Příčiny úbytku GH	28
4. 5 Hypertrofie kosterního svalstva a GH.....	29
4. 6 GH a tělesná zátěž u starší populace	30
4. 7 Morfologické změny kosterního svalstva v období somatopauzy.....	33
4. 8 Substituční léčba GH.....	35
5 OXIDAČNÍ STRES	37
5. 1 Vliv oxidačního stresu na sarkopenii	37
5. 2 ROS	39
5. 3 Imunosenescence.....	41
5. 3. 1 Cytokiny	44
Zánětlivá reakce v důsledku oxidačního stresu a působení cytokinů	46
Působení cytokinů na proteinový metabolismus ve svalové tkáni	47

Sarkopenie na podkladě neurodegenerativních změn	47
5. 3. 2 Mitochondriální dysfunkce a rozvoj sarkopenie	47
5. 4 Oxidační stres a tělesná zátěž u stárnoucí populace	48
6 REGENERACE SVALOVÉ TKÁNĚ	49
6. 1 Fyziologická regenerace svalové tkáně	49
6. 2 Regenerace svalové tkáně u starších osob	53
7 MELATOPAUZA	55
7. 1 Melatonin	55
7. 2 Epifyza a její funkce	55
7. 4 Produkce melatoninu a biologický věk	57
7. 5 Antioxidační schopnosti melatoninu	57
7. 6 Melatonin a spánek u stárnoucí populace	58
7. 7 Melatonin a nervový systém	59
7. 8 Melatonin a kosterní svalstvo	60
Systémová zánětlivost	60
Indukce autofagie	60
Melatonin a degradace proteinů	61
Vliv melatoninu na produkci satelitních buněk a apoptózu	61
Vaskulární stárnutí	62
Osteoporóza	62
Melatonin a imunitní systém	63
7. 9 Substituční léčba melatoninem	64
8 METODIKA	65
9 DISKUZE	66
10 ZÁVĚR	71
11 SOUHRN	73
12 SUMMARY	74
13 REFERENČNÍ SEZNAM	75

14 PŘÍLOHY	123
------------------	-----

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AA-NAT	arylalkylamin N-acetyltransferázu
ACTH	adrenokortikotropní hormon
ADAM	Androgen Decline in the Aging Male
ALS	acid-labile subunit
ANS	autonomní nervový systém
APL	alkalická fosfatáza
ATP	adenosintrofosfát
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CAT	kataláza
CGA	comprehensive geriatric assessment
CNS	centrální nervová soustava
COX	cyklooxygenázu
CRP	C-reaktivní protein
CSA	cross-sectional area
DAF (-2, -16)	název genu
DFLE	disability free life expectancy
DNA	deoxyribonucleic acid
ECM	extracelulární matrix
ECT	extracelulární tekutina
EWGSOP2	European Working Group on Sarcopenia in Older People 2
FFM	Fat Free Mass (Index)
FGF	fibroblast growth factor
FMI	Fat Mass Index

GH	growth hormon
GHR	growth hormone receptor
GHRH	growth hormone releasing hormon
GPx	glutathionperoxidáza
H ₂ O ₂	peroxid vodíku
HLY	healthy life years
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein
ICT	intracelulární tekutina
IFN	interferon
IGF-1	insuline like growth factor-1
IGFBP	insulin-like growth factor-binding protein
IL-1p	interleukin-1p
IL-1β	interleukin-1β
IRS-2	insulin receptor substrate 2
JAK-2	Janusova tyrozin kináza-2
LDL	low-density lipoprotein
LED	light-emitting diode
LH	luteinizační hormon
MAPK	mitogen-activated protein kinases
MHC	myosin heavy chain
MMSE	Mini-Mental state examination
mRNA	messenger ribonucleic acid
mtDNA	mitochondrial DNA
NADPH	nikotinamidadenindinukleotidfosfát

nDNA	nuclear DNA
NE	norepinefrin
NF- κ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NO	oxid dusnatý
Non-REM	non- rapid eye movement
PADAM	Partial Androge Deficiency of Aging Male syndrom
PDGF	platelet derived growth factor
PVJ	paracentrikulární jádro
RAAS	renin–angiotensin–aldosterone system
RAS	Ras GTPase
REM	rapid eye movement
RNS	reactive nitrogen species
ROS	reactive oxygen species
SASP	senescence-associated secretory phenotype
SCJ	suprachiasmatické jádro
SOD	superoxiddismutáza
SOS	Son of Sevenless
TGF- β	transforming growth factor β
TNF	tumor necrosis factor
TNF- α	tumor necrosis factor- α
VO ₂ max	maximální množství využitého kyslíku
WHO	World Health Organization

1 ÚVOD

Postupné zhoršování funkčních vlastností na úrovni celého organismu nebo buněk nazýváme senescencí. Somatické změny stárnoucího organismu se dějí na podkladě endokrinologických změn a vyčerpávání obranných buněčných mechanismů působících proti oxidačního stresu. Tyto změny se dějí v průběhu času, jsou podkladem degenerativních změn, způsobují progresivní ztrátu funkcí organismu a zvyšují riziko úmrtí.

Práce je věnovaná patologickým dějům, které ovlivňují zejména pohybový systém. Jedná se o somatopauzu, působení volných radikálů na kosterní svalstvo a melatopauzu, která bývá často opomíjena.

Důvodem vzniku této práce je zjistit na základě sběru a vyhodnocení současné literatury, co tyto procesy v organismu způsobují, prozkoumat jejich rozsah účinnosti a zaměřit se na možnosti fyzioterapeutického ovlivnění těchto degenerativních změn.

Geneticky determinovaná průměrná délka života je sice částečně způsobena expresí genů, avšak podle novějších teorií stárnutí jsou tyto změny významně ovlivněny epigenetickým působením, tedy vlivem prostředí. Konečným cílem bude definovat, jak můžeme zasáhnout a pomoci stárnoucí populaci s adaptací na proces stárnutí a zaujmout aktivní přístup.

2 CÍL

Cílem bakalářské práce je popsat dle endokrinní teorie stárnutí změny v populaci 50+, a to somatopauzu a melatopauzu na základě literární rešerše (literature review) s ohledem na endokrinní vlivy těchto hormonů na pohybový systém.

Dílčí cíle:

1. Popsat roli GH v procesu stárnutí.
2. Zdokumentovat význam melatoninu a jeho vliv na podpůrně pohybový systém.
3. Definovat oxidační stres jako prediktor dřívější somatopauzy a melatopauzy.
4. Popsat změny v komponentách imunitního systému v návaznosti na somatopauzu a melatopauzu.

3 STÁŘÍ A STÁRNUTÍ

WHO (2018) definuje stárnutí z biologického hlediska jako důsledek akumulace nejružnějších molekulárních a buněčných poškození v průběhu trvání života. To vede k postupnému snižování fyzické a duševní kapacity, rostoucímu riziku vzniku degenerativních onemocnění a smrti. Tyto změny nemají lineární průběh ani konzistenci. Biologické stáří nelze přesně časově ohraničit. Někteří sedmdesátníci se těší extrémně dobrému zdraví a fungování, jiní sedmdesátníci jsou křehcí a vyžadují od ostatních výraznou pomoc.

Mezi znaky stárnutí patří vyčerpání kmenových buněk, změněná mezibuněčná komunikace, genomová nestabilita a oslabení telomer, epigenetické změny, ztráta homeostázy bílkovin (proteostáza), změněná vstřebatelnost živin a syntéza růstových faktorů, mitochondriální dysfunkce a buněčná senescence (Pinti et al., 2016). Studie o vzájemné provázanosti těchto charakteristických dějů chybí. Objevuje se pouze literatura poukazující na společný rys, tj. nízkoprahový chronický zánět probíhající ve stárnoucím těle.

Kromě biologických změn je stárnutí spojeno také s dalšími životními přechody a sociálními důsledky, jako je odchod do důchodu, přemístění do vhodnějšího bydlení, konfrontace se smrtí přátel a partnerů. Sociálně ekonomické aspekty významně ovlivňují přímo i nepřímo fyzický i psychický stav. Zdatní senioři vlivem těchto aspektů mohou přejít do skupiny křehkých seniorů (Kalvach et al., 2007).

3. 1 Vymezení stáří

Kalendářní:

- 65–74 let: mladí senioři – problematika penzionování, volného času, aktivit, seberealizace;
- 75–84 let: staří senioři – problematika adaptace, tolerance zátěže, specifického stonání, osamělosti;
- 85 a více: velmi staří senioři – problematika soběstačnosti a zabezpečení (Kalvach et al., 2004).

Dle WHO:

- období stárnutí 60–75 let;

- období starého věku 75–90 let;
- období stařecké (kmetské) nad 90 let.

Stáří je označení pozdních fází ontogeneze, přirozeného průběhu života, projev a důsledek involučních změn – funkčních a morfologických, probíhajících *druhově specifickou rychlostí, s výraznou interindividuální variabilitou* a vedoucí k typickému obrazu – *stařecký fenotyp*. Modifikován vlivy prostředí, zdravotním stavem, životním stylem, vlivy sociálně ekonomickými, psychickými, včetně aspirace, sebehodnocení, adaptace a přijetí určité konkrétní role.

Sociální periodizace:

- první věk – *předproduktivní* – období dětství, mládí, učení, profesní příprava, získávání sociálních zkušeností;
- druhý věk – *produktivní* – období dospělosti, produktivita biologická, ekonomicko-sociální;
- třetí věk – *postproduktivní stáří*;
- čtvrtý věk – období *závislosti* (koncept úspěšného stárnutí, zdravého stáří, pojetí závislosti jako patologie, nikoliv zákonitosti stáří);
- proměna sociálních potřeb, životního stylu, ekonomického zajištění, zdroj dehonestujícího pohledu na stáří – „čtvrtý věk, postproduktivní, věk, důchodový věk“ (Čavela, Čeledová & Kalvach, 2012).

3. 2 Demografie stáří

Za dolní hranici demografického stáří je považován věk 65 let. Demografické stárnutí vyjadřuje zvyšování procentního podílu seniorů v populaci. Z dostupných statistik vyplývá, že:

- Podíl osob starších 65 let činil podle statistik z r. 2015 18,3 % z celkového počtu obyvatel.
- Střední délka života se pohybovala v roce 2016 v ČR u mužů 76,2 let a u žen 82,1 let.
- V červnu roku 2017 žilo v ČR 523 sto a víceletých seniorů. S výraznou převahou dominovaly ženy (468) nad muži (55).

Důležitými fenomény souvisejícími se stárnutím je dlouhověkost a rostoucí počet stárnoucích žen.

Dlouhověkost je z historického hlediska chápána jako určitá forma vítězství člověka nad přírodou. Dnes již víme, že dispozice k dlouhověkosti je dána dědičnými faktory v kombinaci se stylem života. Převažují však faktory epigenetické, tedy práce na fyzické zdatnosti, stravovací návyky, psychologické a sociální faktory, vlivy prostředí a přítomnost nemoci.

V ČR se současně zvyšuje tzv. index femininity, který vyjadřuje poměr žen na 100 nebo 1000 mužů v populaci. Index femininity se s rostoucím věkem zvyšuje. Ženy se sice dožívají statisticky vyššího věku než muži, ale ve stáří se potýkají s horším funkčním stavem. Z toho také vyplývá větší počet ovdovělých žen a s tím spojené psychologické problémy.

Rychlost stárnutí probíhá odlišně v zemích rozvojových a hospodářsky vyspělých. Předpokládá se, že evropská populace bude jednou z nejstarších populací vůbec. Historicky po roce 1990 začalo docházet k demografickému stárnutí české společnosti nejen v důsledku snižování porodnosti (relativní stárnutí), ale také prodlužováním života (absolutní stárnutí). V budoucnu se podle předpokladů bude tento trend stárnutí české populace dále prohlubovat. Podle odhadů se ČR postupně stane jednou z nejstarších evropských populací (Krahulcová & Ondrušková, 2020).

3. 3 Zdravé stárnutí – „healthy ageing“

Zdravé stárnutí neboli „healthy aging“ je dle WHO (2020) snaha o vytváření prostředí a příležitostí, které starým lidem umožňuje, aby po celý život mohli dělat činnosti a práci, které sami považují za důležité. Zdravé stárnutí neznamena osvobození od nemoci, jako spíše zvládnutí aktuálního či potenciálního zhoršení stavu spojeného s procesem stárnutí.

WHO (2020) definuje zdravé stárnutí jako „*proces rozvoje a udržování funkčních schopností, které umožňují tzv. well-being i ve vyšším věku*“. Funkční schopnost je schopnost vykonávat činnosti spojené nejen s prováděním denních potřeb, ale také s kreativní realizací osobnosti v práci a volnočasových aktivitách, udržováním a budováním vztahů, schopností rozhodovat se, učit se a být přínosem pro společnost.

Aktivní stárnutí

Dle WHO představuje „*proces optimalizace příležitostí pro zdraví, participaci a bezpečnost za účelem zvýšení kvality života stárnoucí populace.*“ (Edwards, 2002).

Nejvýznamnější současná priorita **sociální a zdravotní prevence**:

- úspěšné
- zdravé
- aktivní
- spokojené
- funkčně zdatné

Se zdravým stárnutím souvisí také termín zdravá délka života. **Zdravá délka života (HLY)** je *střední délka života bez zdravotního postižení (nebo "bez omezení") (DFLE, disability free life expectancy) nebo délka života ve zdraví (health expectancy)*, tj. v dobrém zdraví – měří počet let, které průměrně prožije osoba narozená v daném roce v dobrém zdraví.

HLY je ukazatel střední délky života prožité ve zdraví (nepřítomnost/ omezení funkčních schopností/zdravotního postižení, který kombinuje informaci o **úmrtnosti a nemocnosti** (zvlášť pro muže a pro ženy). Tento ukazatel je rozdílný pro muže a ženy. Téměř ve všech zemích EU se naděje na dožití zvyšuje, zatímco zdravá délka života stagnuje.

Prodlužování DFLE (health expectancy) je prioritním úkolem WHO Zdraví pro všechny v 21. stol. V projektu *Zdraví 21* se předpokládá do r. 2020 prodloužení naděje dožití i naděje dožití bez zdravotního postižení alespoň o 20 % (*Zdraví 21*).

V ČR byla **zdravá naděje dožití** v roce 2001 odhadnuta WHO na 63,8 let u mužů a 69,5 let u žen. Muži tak stráví 11,3 % a ženy 11,8 % svého života mimo zdraví.

Nejvyšší: Malta, Norsko, Švédsko, Švýcarsko

Nejnižší: Slovensko, Rumunsko, Litva, Estonsko (Eurostat, 2008 – 2019)

HLY dosahovala v ČR v roce 2011 hodnoty 8,4 roku pro muže a 8,7 roku pro ženy ve věku 65 let (Eurostat, 2005 – 2019).

Lze s jistotou předpokládat, že v následujících letech se tato čísla budou snižovat s ohledem na pandemii COVID-19.

Za aktivní, a tedy i úspěšné stárnutí dle Kalvacha (2004) považujeme:

- Zachovávání pohybové aktivity a udržení kondice oběhového systému a svalů.
- Edukace optimálních pohybových stereotypů, kloubních vzorců a udržení dostatečné aktivity hlubokého stabilizačního systému včetně kompenzace bolesti k prevenci poruch pohybového systému.
- Udržení přiměřené tělesné hmotnosti, snížení energetického příjmu, zejména k prevenci cukrovky.
- Prevence aterosklerózy (srdeční infarkt, cévní mozková příhoda, ischemická choroba srdeční na dolních končetinách, demence) optimalizací hladin cholesterolu v krvi, glykémie a krevního tlaku.
- Prevence plicních chorob (rozedma plic) - především nekouření.
- Prevence osteoporózy a jí podmíněných zlomenin – dostatečný pohyb, cvičení, zvýšený přísun vitamínu D, u žen se kostní denzita sleduje po menopauze. U osob s pokročilou osteoporózou kromě léčby i prevence pádů umístěním do bezbariérového prostředí a používání kompenzačních a ochranných pomůcek (hole, chodítka, chrániče kyčlí).
- Prevence osteoartrózy nosných kloubů - včasné ortopedické a fyzioterapeutické intervence, kvalitní obuv.
- Prevence poškození oční sítnice (tzv. makulopatie).
- Včasná diagnostika i léčba chorob vyššího věku při pravidelných preventivních prohlídkách - např. onkologický screening, vyšetření zraku (šedý a zelený zákal, makulopatie či diabetické komplikace).
- Péče o duševní zdraví a adaptace na involuční změny ve stáří.
- Přizpůsobení bydlení v případě poklesu funkční zdatnosti, aby umožňovalo aktivní nezávislý život.
- Zachovávání a rozvíjení psychických, komunikačních a sociálních aktivit včetně celoživotního vzdělávání (univerzity a akademie 3. věku), rozvoje seniorských center, tzv. náhradních aktivit pro volný čas a dobrovolnických činností po odchodu do důchodu.

3. 4 Neúspěšné stárnutí

O neúspěšné stárnutí se jedná, pokud funkční a psychický stav jedince neodpovídá stavu populaci přibližně stejného věku. Choroby vyššího věku u nich nastupují dříve, adaptace na proces stárnutí je neoptimální. Zrychlení procesu stárnutí vede k předčasné potřebě dispenzární péče kvůli ztrátě soběstačnosti.

3. 4. 1 Polymorbidita

Na základě epidemiologických studií je prokázáno, že asi 90 % osob nad 75 let trpí jednou či více chorobami (Divo, Mannino & Martinez, 2014). Obvykle se jedná o sdružování nemocí bez kauzální souvislosti. Problematická je u starší populace diagnostika např. z důvodu mikrosymptomatologie, kdy jsou příznaky chorob manifestovány jen minimálně, především z důvodu imunosenescence, kdy se např. u bakteriálních infekcí neprojeví typická horečka a leukocytóza. Mnoho starších pacientů trpí nespecifickými příznaky jako je nechutenství a únava. Závažné je řetězení chorob, kdy např. po zlomenině krčku femuru následkem dlouhodobé imobilizace může dojít k řadě komplikací již při hospitalizaci (flebotrombóza s následnou embolií do plic, uroinfekce). Dochází tak k poklesu fyzické zdatnosti, soběstačnosti a obtížnému znovunabytí ztracené kondice. Toto prudké zhoršení stavu nazýváme tzv. akcelerační fenomén, kdy pacient „zestárne před očima“. Invalidizace starého člověka vede k závislosti na druhé osobě, neschopnost samostatného bydlení. To vše zasahuje do sociálního statutu nemocného (Topinková, 2005).

3. 4. 2 Geriatrická křehkost

Jednou z nejčastějších chorob vyššího věku jsou nemoci pohybového aparátu (osteoporóza, osteoartróza). V praxi fyzioterapeuta je třeba dbát na zvýšenou opatrnost při manipulaci s pacientem. Celková křehkost je rizikovým faktorem v každodenním fungování geriatrického pacienta. Fyziologický pokles výkonnosti na úrovni všech orgánových soustav.

Geriatrická křehkost je soubor symptomů, nejedná se o chorobu. Je to multikauzálně a variabilně podmíněný stav organismu. Problémy a obtíže mají senioři alespoň ve dvou

ze čtyř oblastí: tělesné; paměťové, kognitivní; sensorické a výživové (nutriční) (Kalvach et al., 2007).

Xue (2011) definoval křehkost jako stav zvýšené zranitelnosti vzniklé z poklesu funkční rezervy organismu převážně v pokročilém stáří, a to na úrovni všech fyziologických systémů.

Fried (2001) definoval geriatrickou křehkost (z angl. frailty) mezi prvními jako soubor typických symptomů vyznačující se zvyšující se slabostí a vznikem negativní energetické bilance. Současně dochází k poklesu funkčních rezerv a rezistenci ke stresorům, doprovázené disabilitou. O geriatrické křehkosti lze z jeho pohledu hovořit, pokud jsou přítomné alespoň 3 z 5 následujících symptomů: nízká síla stisku, snížení energie, redukováná ostražitost / snížená bdělost, úbytek fyzických aktivit a neúmyslné hubnutí.

Dle Kalvacha et al. (2007) geriatrickou křehkost lze chápat jako pokles potenciálu zdatnosti, odolnosti a adaptability organismu podmíněný věkem. Dochází ke kumulaci funkčně závažných deficitů. Je to tedy období fyziologického stárnutí a involučních změn. Jedná se o pokles výkonnosti, vznik presbyopie, dekondice, nástup postklimakterické osteoporózy, funkčních změn somatických i psychických. Tyto symptomy významně souvisí s hormonálními hladinami a také psychickou maladaptací. Hovoříme především o geriatrických syndromech, projevujících se **anorexií s hubnutím, hypomobilitou s dekondicí a svalovou slabostí, instabilitou s pády, imobilitou, kognitivním deficitem a poruchami chování, inkontinencí či terminální geriatrickou deteriorací.** Tento stav může vyústit až ke ztrátě soběstačnosti a k imobilitě.

Vzhledem k úbytku pohlavních hormonů dochází k genderově proměnlivým změnám. U mužů popisujeme v procesu stárnutí navíc projevy syndromu mužského stárnutí (syndrom PADAM – Partial Androge Deficiency of Aging Male syndrom; ADAM – Androgen Decline in the Aging Male, andropauza). U žen se jedná o akutní klimakterický syndrom (Kalvach, 2008). Oba syndromy jsou doprovázeny centrálními i periferními endokrinními změnami.

Fyzioterapeuticky jsme schopni ovlivnit úbytek svalové hmoty a kardiovaskulární výkonnost zařazením aerobní zátěže a zpomalit progres osteoporózy především odporovým cvičením. V prevenci disability v běžných činnostech považují má

klíčovou roli multidisciplinární přístup, kde má fyzioterapeut v tomto případě nezaměnitelné postavení.

3. 5 Funkční geriatrické vyšetření

Zhodnocení funkčního stavu geriatrického pacienta je důležité pro lékaře a fyzioterapeuty při posuzování účinku rehabilitace, návrhu rehabilitačních postupů, intenzity rehabilitace a doporučení rehabilitačních a kompenzačních pomůcek. Na základě tohoto vyšetření je pacientovi indikována domácí ošetrovatelská péče, přidělení příspěvku na péči nebo při umístění do dlouhodobé ústavní péče. U funkčně zdatných seniorů se vyšetření uplatňuje při posouzení schopnosti participace na sportovních aktivitách a náročných fyzických výkonech v rámci aktivního životního stylu.

Syndrom geriatrické křehkosti vzhledem ke své komplexnosti a přítomnosti polymorbidit může vést ke snížení funkční zdatnosti (disabilitě), proto při stanovení stavu geriatrického pacienta používáme tzv. CGA (z angl. comprehensive geriatric assessment). Toto vyšetření se skládá ze základního klinického vyšetření s doplňkem zhodnocení výkonnosti, kineziologického vyšetření (funkční rozsah pohybů, hodnocení tělesné zdatnosti) a podrobnějšího sociálního šetření. Podstatnou složkou vyšetření ve fyzioterapeutické praxi je hodnocení soběstačnosti a sebeobsluhy, schopnosti samostatně vykonávat činnosti každodenního života. K orientačnímu vyšetření z oblasti disability a soběstačnosti se běžně používá dotazník ADL (např. Barthelův test). Tělesnou zdatnost zjišťujeme orientačním testem v terénu na čas, podrobněji došetřujeme v laboratorních podmínkách na běhátku či bicykloergometru. Pro hodnocení kognitivních funkcí se využívá Folsteinova testu, známého spíše pod názvem Mini Mental State Examination (MMSE) a Test nakreslení hodin (z angl. clock drawing test) (Kalvach, Šnejdrlová et al., 2008).

Cíle CGA podle Topinkové (2005) jsou: zlepšit zdravotní a funkční stav pacienta, zpomalit a omezit rozsah zdravotního postižení, zlepšit kvalitu života, personalizovat zdravotních a podpůrných služeb.

4 SOMATOPAUZA

Progresivní pokles produkce růstového hormonu je u stárnoucí populace jednou z nejzávažnějších příčin somatických změn. Projevuje se širokým spektrem symptomů na úrovni celého organismu. Důsledkem úbytku tohoto hormonu jsou nejen změny somatické, ale v širším pojetí se týká i psychologického stavu seniora, zejména pokud nedojde k optimální adaptaci na proces stárnutí.

Hoffman (1993) definuje somatopauzu jako stav, kdy se sekrece růstového hormonu/somatotropinu/GH (z angl. „growth hormone“) hypofýzou s věkem progresivně snižuje. Tento děj je odpovědný za katabolické děje jako je osteopenie, svalová atrofie (sarkopenie) a snížení tolerance zátěže. To vše v důsledku snížené aktivity osy GH-IGF-1 ve stárnoucím organismu.

Z výzkumu Sattlera (2013) vyplývá, že snížená hladina GH, a tedy i cirkulujícího IGF-1 vede ke zvýšení viscerální tukové tkáně, zvýšení rizika vzniku kardiovaskulárního onemocnění, inzulinové rezistence a zvýšení LDL cholesterolu v krvi. Ve stáří se také zhoršují kognitivní funkce. U starších lidí vede snížená noční sekrece GH k rozvoji spánkových poruch (Garcia, 2019).

Z výše uvedeného vyplývá, že pokles GH se projevuje komplexní symptomatikou. V celkovém důsledku můžeme říci, že úbytek GH se podílí na rozvoji civilizačních chorob jako je metabolický syndrom, neurodegenerativní onemocnění (Parkinsonova nemoc, Alzheimerův syndrom), ateroskleróza a riziko srdečního a moznového infarktu v důsledku zvýšených hladin LDL v krvi.

4. 1 Sarkopenie

Sarkopenie je progresivní a generalizovaná porucha kosterního svalstva, vyznačující se zrychlenou ztrátou svalové hmoty a funkce. Sarkopenie je spojena s nepříznivými důsledky včetně pádů, funkčním poklesem, slabostí a úmrtností. Vyšší incidenci pozorujeme u starších lidí. Kromě rizikových faktorů prostředí přispívají ke vzniku sarkopenie genetické vlivy (Cruz-Jentoft & Sayer, 2019).

Sarkopenie koreluje s nastupující disabilitou, zhoršenou kvalitou života a přicházející smrtí. Ztráta svalové hmoty a síly se pojí se zvýšením tělesného tuku, odborně tento jev nazýváme sarkopenická obezita (Santilli et al., 2014).

Sarkopenie se však nevztahuje pouze ke změnám kosterního svalstva. Pod tento pojem řadíme také změny ve smyslu vaskulární dysfunkce, sníženou aerobní kapacitu, infiltraci tuků do kosterního svalstva (tzv. sarkopenická obezita) a zhoršenou mineralizaci kostí (McGregor, Cameron-Smith & Poppitt, 2014; Tarantino, 2015).

V posledních letech se pro definici a diagnostiku využívá již jednou revidovaný koncept navržený European Working Group on Sarcopenia in Older People (European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP2). Tento koncept obsahuje:

- doporučení a dané postupy pro klinickou diagnostiku pro určení závažnosti sarkopenie
- Vyšetření svalové kvality/ kvantity, svalové výkonnosti a síly
- Konsenzuálně jsou zde definována diagnostická rozhraní pro určení této diagnózy. tzv. cut-off points

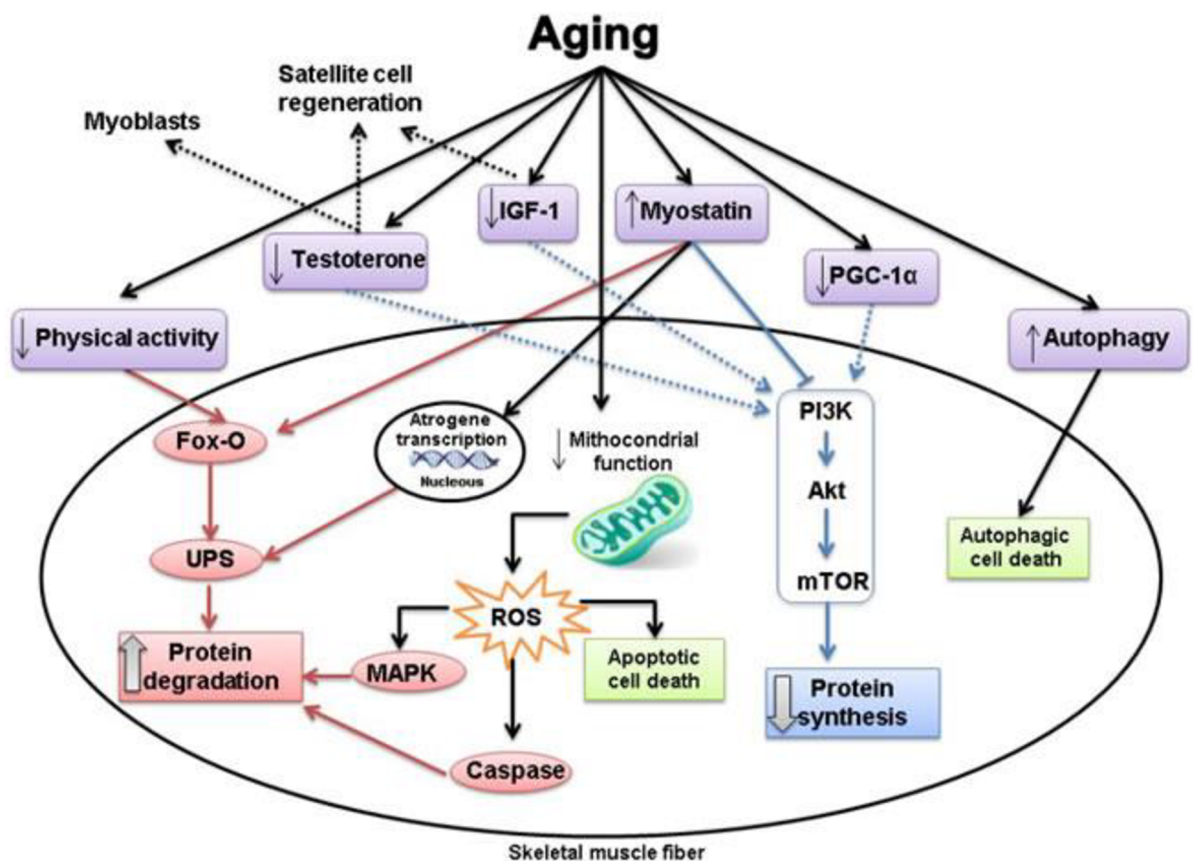
Hodnocení fyzické výkonnosti je objektivní měření celotělové funkce s ohledem na lokomoci.

Hodnotí se objektivní fyzická výkonnost celotělových, zejména lokomočních funkcí. Jedná se o testování: síly stisku, vstávání ze židle (chair stand), apendikulárního objemu kosterních svalů, rychlosti chůze, Timed-Up and Go testu a testu Short Physical Performance Battery (Cruz-Jentoft, 2010).

Ze studie Moreira et al. (2016) vyplývá, že ženy s prokazatelnou sarkopenickou obezitou měly významně nižší sílu stisku, sníženou sílu flexorů a extenzorů kolene a delší časy v provedeném chair stand testu v porovnání s neobézními a nesarkopenickými ženami. V metodice této studie jsou uvedené pouze tyto testy, není zde využito celé baterie dle EWGSOP2. Navíc bylo provedeno vyšetření bioimpedanční metodou. Výsledky studie mají určitou vypovídací hodnotu, avšak nebylo provedeno komplexní vyšetření např. oběhového systému k určení, zda svalová síla nekoreluje spíše s mírou vaskulárních poruch, což opomíjí i EWGSOP2.

Studie o endokrinních vlivech přispívajících ke vzniku sarkopenie jsou hlavním předmětem současného výzkumu (Sakuma & Yamaguchi, 2012). S progresí sarkopenie se hladiny hormonů rychle mění, zejména kvůli morfologickým změnám a přeměně

svalové tkáně v tkáň tukovou. Současně dochází ke změnám v renin-angiotenzin-aldosteronovém systému (RAAS), který je odpovědný za udržení tělesné homeostázy. Dysregulace tohoto systému je částečně odpovědná za progresi inflamatorních procesů v kosterním svalu, vzniku mitochondriální dysfunkce a indukci apoptózy (Carter et al., 2005). Vznik inzulinové rezistence vede k narušení metabolismu a patologické buněčné signalizaci (Kob et al., 2015). Dále dochází k poklesu hormonu testosteronu a dehydroepiandrosteronu, což přispívá ke ztrátě svalové hmoty nebo svalové slabosti (Samaras et al., 2014). Kromě pohlavních hormonů je významně potlačena fyziologická aktivita osy růstového hormonu a inzulinu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1) (Giovannini et al., 2008), o které se zmíním podrobněji v následujících odstavcích. K významnému poklesu dochází také v produkci a sekreci hormonu melatoninu, kterému se věnuji v poslední části této práce.



Obrázek 1. Faktory a signální dráhy ovlivňující rozvoj sarkopenie

4. 2 GH a GH-IGF osa

Ve stáří dochází k mnoha somatickým změnám nejen na úrovni pohybového aparátu. Pochopení fyziologického působení růstového hormonu je klíčové pro odvození poruch a důsledků, které nastávají ve stárnoucím organismu.

GH-IGF-1 osa neboli osa růstového hormonu (z angl. growth hormone/ GH) a růstového faktoru podobného inzulinu (z angl. insulin-like growth factor-1) hraje od jednoho roku věku zásadní roli při longitudinálním tělesném růstu. GH je uvolňován cirkadiálně z adenohypofýzy pulzovou sekrecí, a to po předchozím vyplavení hormonu somatoliberinu (GHRH – growth hormone releasing hormon). GH ve zdravém organismu pomáhá regulovat tělesnou kompozici účastí na metabolismu sacharidů a tuků, dále zajišťuje růst kostí a svalů, reguluje proudění tělesných tekutin. Podílí se částečně na funkci myokardu (Lombardi et al., 1997). Inhibice sekrece GH je pod kontrolou hormonu somatostatinu. Somatoliberin je vylučován výhradně hypotalamem (Vance, 1990), zatímco somatostatin je produkován navíc gastrointestinálním traktem, pankreatem a centrálním nervovým systémem (O'Toole & Sharma, 2020). Žaludeční enteroendokrinní peptid ghrelin je také silným sekretagogem GH, který zesiluje hypothalamickou sekreci GHRH a synergizuje s jeho hypofyzárními stimulačními účinky (Kargi & Merriam, 2013). Buňky imunity včetně několika lymfocytárních subpopulací, exprimují receptory pro GH a reagují také na jeho stimulaci (Bodart et al., 2017).

GH reaguje dvěma způsoby – přímo skrze svůj receptor GHR složitým intracelulárním mechanismem přes Janusovu kinázu (JAK-2) nebo nepřímo prostřednictvím IGF-1. GHR byly nalezeny v tukové tkáni, lymfocytech, játrech, svalech, srdci, ledvinách, mozku a slinivce (Dehkhoda et al., 2018).

GH působí zejména v játrech, kde podněcuje uvolnění jaterního glykogenu, dále IGF-1, a také indukuje uvolnění mastných kyselin z tukové tkáně. GH se tedy aktivuje při nedostatku energetických zdrojů (pokles proteinů, hypoglykemie, nedostatek mastných kyselin, hladovění), psychický stres, dlouhodobé tělesné namáhání (Kittnar, 2020).

IGF-1 (somatomedin C) je protein složený z 70 aminokyselin. Produkce IGF-1 dominuje v jaterních hepatocytech, ale vyskytuje se i v mnoha dalších tkáních. IGF-1 se napojuje na specifický protein, tzv. IGFBP (angl. insulin-like growth factor-binding protein). V lidském těle se nachází celkem 7 těchto receptorů (IGFBP-1-7), které se liší

svou funkcí. Produkce IGFBP-1 a -2 je GH inhibována, zatímco IGF-3, -4 a -5 GH stimuluje. IGFBP-3 je produkován v jaterních hepatických sinusoidních buňkách. Až 75% IGF-1 koluje v těle v inaktivním komplexu s IGFBP-3 z důvodu vysoké afinity IGFBP-3 k IGF-1. IGFBP-3 komplex se napojuje na protein ALS (ang. acid-labile subunit) a vytvořením triády tak stabilizuje komplex IGFBP-3-IGF-1, což prodlužuje jeho poločas cirkulace na cca 16 hodin (Firth & Baxter, 2002). IGFBP-1 je naproti tomu v plazmě přítomen v nižší koncentraci než IGFBP-2 a 3. Avšak kvůli nižší afinitě k IGF-1, se IGFBP-1 nachází obvykle v nenasyceném stavu. Hladiny IGFBP-1 jsou důležité pro stanovení nevázaného podílu/ frakce IGF-1 (Cabrera-Salcedo et al., 2017).

K aktivaci dochází např. prostřednictvím proteolýzy v periferních tkáních. Volné IGF-1 se poté připojuje k receptorům na buněčném povrchu a spouští signální kaskádu uvnitř buňky. Receptor IGF-1 je exprimován v mnoha tkáních v těle. Počet receptorů v každé buňce je však přísně regulován několika systémovými a tkáňovými faktory včetně cirkulujícího GH, jodotyroninů, růstového faktoru odvozeného z krevních destiček a fibroblastového růstového faktoru. Po navázání molekuly IGF-1 prochází receptor konformační změnou, která aktivuje tyrosinkinázu, což vede k auto-fosforylaci tyrosinu. Kaskádovitou signalizační reakcí tak dochází k fosforylaci některých proteinů v pořadí IRS-2 (z ang. insulin receptor substrate 2), RAS (z ang. Ras GTPase), SOS (z ang. son of sevenless). Tento komplex aktivuje dráhu MAPK (mitogenem aktivovaná protein kináza) vedoucí ke stimulaci buněčného růstu (Denley et al., 2005; Kim & Accili, 2002).

Kromě IGF-1 a IGFBP-3, GH podle Leunga (2000) ovlivňuje také sekreci inzulínu, hormonů štítné žlázy (T_3 a T_4) (Purandare et al., 2003), androgenů (Meinhardt & Ho, 2006) – všechny stimulují uvolňování IGF-1. Estrogeny v nízkých hladinách stimulují a ve vysokých hladinách inhibují sekreci GH (Meinhardt & Ho, 2006).

Vzhledem k fyziologii GH a IGF-1 Moller a Jorgensen (2009) postulují, že během dětství a dospívání kombinované působení GH a IGF-1 za účasti dostatečné výživy stimuluje longitudinální růst a tělesné zrání. Pokračující nadměrná aktivita IGF-1 v dospělosti zvyšuje riziko kardiovaskulárních a karcinogenních onemocnění, a tím snižuje možnosti dožít se vysokého věku.

4. 3 Patofyziologie snížení GH a změny GH-IGF osy

Pokles GH i IGF-1 začíná pozvolna již po dosažení dospělosti. Velmi nízké hladiny GH byly zaznamenány v populaci starší 60 let (Zadik et al., 1985). Snížená aktivita cAMP v podvěsku mozkovém ve stárnoucím organismu může za úbytek GHRH a tím pádem i GH. Příčinou úbytku růstového hormonu je dále snížení aktivity GHRH receptorů, úbytek hypotalamického GHRH mRNA, též hypofyzárního mRNA. Důsledek sníženého hypotalamického cholinergního tonu je zvýšení transmise somatostatinu z hypotalamu, a tím i snížení množství sekrečních pulzů GH. I samotný objem hypofýzy se také s věkem snižuje. Stejně tak dochází ke snížení hladin IGF-1. Sérové hodnoty GHBP klesají a poločas působení endogenního GH se u starší populace snižuje. U žen se hladina IGF binding proteinu mění s věkem, kdy současně dochází k poklesu IGFBP-3 (Coiro et al., 1992).

Patologickým rysem zodpovídající za hyposomatotropismus během stárnutí je porušení normálního, pulzatorního vylučování GH v rámci GH-IGF-1 osy. Důsledkem je obecný pokles v neuroendokrinním servomechanismu kontroly, což také ovlivňuje mechanismus ACTH-kortizolu, LH-testosteronu a inzulínu (Velduise, 1997).

IGF-1 a PDGFBB zprostředkovávají anabolický účinek GH. Kaplan et al. (2008) prokázali, že celková hladina IGF-1 má vliv na svalovou sílu a v případně chronicky nízkých hladin také na zvýšené riziko předčasného úmrtí. Ačkoli si stárnoucí sval zachovává schopnost syntetizovat IGF-1, dochází k redukci tvorby izoformy IGF-1, jejíž tvorba však z důvodu snížení fyzické aktivity není dostatečná. Tato izoforma IGF-1 podporuje proliferaci satelitních buněk (Owino, Yang, & Goldspink, 2001).

Kromě fyzické aktivity, o které se zmiňují v následujících odstavcích, má příznivý vliv na podporu tvorby GH i kalorická restrikce. Ta potlačuje aktivitu IGF-1 a stimuluje sekreci GH, což jde ve prospěch dlouhověkosti, tedy zdravého stárnutí. Nejnovější studie dokonce vyzdvihují nutnost časově ohraničeného jení v rámci dne, tzv. *time restricted eating* neboli přerušované hladovění. Důležitost tohoto režimového opatření zdůrazňuje např. Jason Fung, který zkoumal vliv přerušovaného hladovění na kompenzaci i kompletní zvrácení diabetu druhého typu (Fung, 2016). Biolog David Sinclair přisuzuje pravidelnému praktikování přerušovaných půstů zpomalení, zástavu stárnutí nebo dokonce obnovení kapacity organismu do stavu před progresí stárnutí a orgánových změn. Sérový IGF-1 je významným prediktorem toho, jak rychle bude tělo stárnout.

Genetické teorie stárnutí jsou mimo rámec této práce, nicméně existují korelace mezi geny kódující inzulínové receptory a rychlostí stárnutí. Starší, ale stále uznávané teorie dokazují, že přítomnost mutace v genu DAF-2 a DAF-16, které vybrané inzulínové receptory kódují, uděluje predispozici k dlouhověkosti, resp. délka života živočichů *Caenorhabditis elegans* se podle studie prodloužila na dvojnásobek. Neaktivní DAF-2 receptor vede k produkci enzymů zabráňující oxidativnímu poškození a opravujících DNA prostřednictvím transkripčních faktorů FOXO/ DAF-16. Tento DAF-2 receptor snižuje mitochondriální elektronový transport a citlivost k ROS. Brání tedy oxidativnímu poškození. (Kenyon et al., 1993). O tuto studii se opírá i výše uvedený Sinclair (2019), který uvádí, že kalorická restrikce může tlumit inzulínovou signální dráhu a snižovat tak hladinu inzulínu i IGF-1. I přesto, že tyto poznatky nejsou přesně exaktně u lidí prokázány, tvoří jednu z možných teorií stárnutí.

4. 4 Příčiny úbytku GH

Patofyziologie úbytku GH je dána spolupůsobícími faktory měnící neuroendokrinní aktivitu GH-IGF osy a doprovází tak proces stárnutí (Velduise, 1997). Podle Velduis et al. (1997) mezi nejvlivnější proměnné řadíme věk, množství tukové tkáně (především viscerální) a sérové hodnoty androgenů. Výsledky studií dále upozorňují na korelaci mezi úbytkem GH a následujícími tělesnými změnami:

- Množství tukové tkáně: U starších jedinců se střední až vysokou obezitou, byla noční sekrece GH výrazně potlačena (Walters, 2008).
- Snížená produkce pohlavních steroidních hormonů: pokles hodnot testosteronu u mužů a estrogenů u žen negativně ovlivňuje sekreci GH. Ve studii Velduise (1997) je popsán také protektivní vliv estrogenů na pokles denní sekrece GH u premenopauzálních žen ve srovnání s muži stejného věku. Genderová tendence ve prospěch žen se odráží také v množství tukové tkáně a celkové kondici, a to až 2x výrazněji než u mužů.
- Snížení celkové kondice: studie popisují silnou korelaci mezi aerobní i anaerobní kapacitou a 24-hodinovou sérovou koncentrací GH (Cuneo, 1991; Velduise, 1997; Scott, 2003; Gonzales, 2017).
- Přerušovaný spánek: Sekrece GH hormonu převažuje v noci (Vermeulen, 1987; Corpas a kol., 1992) a souvisí s non-REM fází spánku (Van Coervorden et al., 1991).

Vermeulen (1987) došel k závěru, že časné změny v redukci pulzní amplitudy vylučování GH vedou k jeho dennímu poklesu (Finkelstein et al, 1972), zatímco po dosažení věku 50 let dochází k poklesu nočního nárůstu. Z toho vyplývá, že všechny noční sekreční pulzy nastanou během prvních 3 nebo 4 hodin (Prinz a kol., 1983).

- Malnutrice: Podvýživa stárnoucí populace negativně ovlivňuje syntézu a působení IGF-I (Morley, 1998; Raynaud-Simon, 2003). Hawkes (2015) také uvádí, že malnutrice je také silným inhibitorem IGF-1, IGFBP-3 a ALS.

4. 5 Hypertrofie kosterního svalstva a GH

Pro pochopení účinků GH na pohybovou soustavu, resp. na kosterní svalstvo je zásadní popsat, jak probíhá růst svalové hmoty a jak GH tento proces reguluje.

Existují dva hlavní mechanismy, kterými dochází ke zvýšení svalové hmoty: hypertrofií nebo zvýšením velikosti myofibril nebo zvýšením počtu myofibrilových jednotek. Obecně podle starších teorií se udává, že počet vláken ve svalu je během perinatálního období stálý (Stickland, 1981). Novější teorie dokazují, že k rozštěpení myofibril dojde, pokud se myofibrily nadprahově zvětší (Antonio & Gonyea, 1993). To bylo poprvé popsáno u ptactva. Nové myofibrily se mohou také tvořit v důsledku fúze satelitních buněk (viz níže) - malé myotubuly a myofibrily exprimující myogenní markery lze nalézt v lidském svalu bezprostředně po tréninku (Kadi & Thornell, 1999). Současně ale i tak převládá názor, že zvýšením svalové hmoty se děje v důsledku zvětšení myofibril/ jejich objemu spíše než zvýšením počtu myofibril.

Myofibrily jsou post-mitotické buňky a jejich jádra neproliferují. Nová jádra myocytů vznikají prostřednictvím satelitních buněk (Zammit et al., 2006). Tyto buňky leží těsně pod bazální vrstvou myofibril a obvykle se nacházejí v klidovém stavu. Jakmile se tyto satelitní buňky aktivují cvičením nebo po poškození svalů, samy se zmnoží a fúzí s existujícími svalovými vlákny, čímž poskytují nová jádra pro hypertrofii a opravu (Rosenblatt & Parry, 1992).

Regulace svalové hmoty zahrnuje mnoho signálních drah (Glass, 2005, Shavlakadze, & Grounds, 2006). Důležitá je dráha PI3K/AKT (fosfatidylinositol-3-kináza/ protein kináza B), protože aktivuje syntézu proteinů a současně inhibuje jejich degradaci. Klíčové je, že dráha PI3K/AKT je aktivována cvičením a leží za IGF-I a inzulínovými receptory.

Inzulín i IGF-I mohou stimulovat syntézu proteinů v kosterním svalu (Bolster et al., 2004).

Účinky GH jsou zprostředkovány především přes IGF-1 (Le Roith et al., 2001, Mauras & Haymond, 2005). Infúze IGF-1 do hypofyzektomizovaných krys indukují růst i za nepřítomnosti GH (Behringer et al., 1990). Pokud byl ale suplementován IGF-1 spolu s GH, účinek se ještě zvýší. Tímto Lupu et al. (2001) dokazuje určitou nezávislost těchto dvou hormonů. Ve studii na hypofyzektomizovaných potkaních bylo prokázáno, že podávání GH zvyšuje produkci IGF-1 mRNA kosterního svalstva až dvacetinásobně v porovnání s výsledky, kdy byl podáván pouze IGF-1 (účinek pouze 2,5násobný) (Gostelli-Peter et al., 1994). Z toho vyplývá, že hladiny autokrinního IGF-1 se zdají být důležitější než cirkulující hladiny systémového IGF-1.

Je pozoruhodné, že u krys s laboratorně geneticky pozměněným receptorem GH je snížena absolutní hmotnost svalů i poměr svalů k tělesné hmotnosti ve srovnání se zvířaty „wildtype“ (Sotiropoulos et al., 2006). Myofibrilární CSA (cross sectional area), tedy svalový průřez byl také snížen, což naznačuje, že systémový GH má roli při regulaci svalové hmoty. Protože tyto krysy mají snížené hladiny cirkulujícího IGF-1 a exprese IGF-1 ve tkáni je alespoň z části závislá na GH, je obtížné oddělit účinky těchto dvou hormonů. Ukázalo se, že myši postrádající ve svalu receptor IGF-1 mají méně svalové hmoty a menší myofibrilární průřez než jejich protějšky wildtype (Kim et al., 2005).

Účelem studií bylo pouze demonstrovat jednak vzájemnou provázanost působení GH a IGF-1, a zároveň i zdůraznit částečné autonomní působení těchto dvou hormonů. Tyto experimentální pokusy jsou provedeny na zvířecích modelech, nemůžeme si tedy zatím být jistí obecnou platností na lidech.

4. 6 GH a tělesná zátěž u starší populace

Účelem následujících odstavců je prokázat z dostupných studií vliv tělesné zátěže na produkci GH. Pokud cvičení skutečně indukují vyplavení GH, můžeme konstatovat, že fyzická aktivita bude preventivně působit proti rozvoji sarkopenie, osteoporózy a pozitivně působit i na metabolismus živin.

Odporové cvičení má významně anabolický efekt na svalovou hmotu. Hypertrofie byla prokázána nejprve na zvířecích modelech, a to detekcí zvýšené produkce IGF-1 mRNA

a IGF-1 a následně zmnožení svalové DNA a obsahu nasycených bílkovin (Adams & Haddad, 1996). Celkové zvýšení syntézy bílkovin v těle bylo zjištěno u mladých netrénovaných jedinců průměrného věku 23 let (Yarasheski et al. 1992) i starší populace s průměrným věkem 67 let (Yarasheski et al., 1995), kdy obě skupiny prováděly odporová cvičení (75 – 90 % maximální síly 4 dny v týdnu) společně s užíváním GH nebo placebo. Několik výsledků studií poukazuje na efekt odporového cvičení na IGF mRNA (Bamman et al., 2001; Hameed et al., 2003, 2004).

Studie zkoumaly také účinky podávání GH nebo placebo v kombinaci s odporovým cvičením. Cirkulující hladiny GH a IGF-1 zdravých starších účastníků studie s věkem rapidně klesají, což má za následek rozvoj sarkopenie. Studie Rudmana a kol. (1990, 1991) prokázala, že podávání GH vede u stárnoucí populace ke zvýšení svalové hmoty a ke snížení poměru tuk / sval. Taaffe et al. (1994, 1996) ve studii naproti tomu prokazují, že starší muži (průměrný věk 70,3 roků) reagovali na silový trénink v kombinaci s podáváním GH ve srovnání se silovým tréninkem s užitím placebo tak, že se objem svalových vláken ve výsledku nezměnil. Zvýšení síly také nebylo zaznamenáno. V dalších studiích založených na stejném principu, provedené na mužích starších 70 roků se také neprokázal nárůst síly ani svalová hypertrofie. Studie se lišily dobou trvání 12 týdnů (Lange et al., 2002) a 6 měsíců (Hennessey et al., 2001).

Welle et al. (1996) pozorovali mírné zvýšení svalové síly u starších mužů s průměrným věkem 66 let při podávání GH. Strukturální změny (průměrná frakční rychlost rozpadu myofibrilárního proteinu a průměrná postabsorpční frakční rychlost myofibrilární proteinové syntézy) se neprokázaly ani v jedné ze dvou skupin, kdy jedné byl podáván GH a druhé placebo.

Zvýšená syntéza proteinů kosterní svaloviny i celková tělesná syntéza bílkovin byla zjištěna u starších lidí s nízkými hodnotami GH v séru po 1 měsíci léčby GH nebo IGF-1 (Butterfield et al., 1997). Podávání IGF-1 aktivuje syntézu svalových bílkovin (Fryburg et al., 1995), ale podobně jako u GH užívání po dobu 1 roku nevedlo ke zvýšení svalové hmoty (Friedlander et al., 2001).

Další studie byla provedena za účelem srovnání léčby IGF-1 podávaného samostatně a v kombinaci s GH. Kombinace IGF-1 a GH byla mnohem efektivnější než podávání samostatného IGF-1, což vedlo k pozitivní dusíkové bilanci do 2 dnů od zahájení léčby (Kupfer et al., 1993).

Lee et al. (2004) uvádí, že injekčním podáním IGF-1 lze, i bez synchronizace s tréninkem předcházet úbytku svalové hmoty. Efektivita nárůstu svalové hmoty se razantně zvýší, pokud se k podání IGF-1 zařadí i odporový trénink, který zvyšuje lokální produkci IGF-1. Odporový a vytrvalostní trénink indukuje uvolnění GH. Čím vyšší je intenzita cvičení, tím větší je peak jednotlivých pulzů uvolnění GH (Gibney et al. 2007). IGF-1 se mírně zvyšuje ihned po cvičební jednotce. Dlouhodobý trénink vede ke zvýšeným hladinám IGF-1 i GH v séru. Sportovci vykazují vyšší hodnoty těchto hormonů než běžná populace, což dokazuje význam GH a IGF-1 při adaptaci na cvičení (Healy et al., 2005).

Můžeme tedy říci, že GH i IGF-1 mají protektivní účinky na svalovou tkáň, navíc redukují během kalorické restrikce negativní dusíkovou bilanci (Clemmons et al., 1992; Fontana et al., 2008; Fontana et al., 2016).

Lidé s deficitem GH mívají ve srovnání s kontrolními subjekty zvýšený tělesný tuk a snížený objem svaloviny. Mají také redukovanou svalovou sílu a toleranci zátěže (Ayuk & Sheppard, 2006; Molitch et al., 2006; Woodhouse et al., 2006). Cuneo et al. (1991) prokázali, že u starších pacientů s nedostatkem GH se po 6 měsících podávání tohoto hormonu zvýšila síla, ale změny v myofibrilárním objemu na průřezu nebyly pozorovány (Cuneo et al., 1992). To poukazuje na fakt, že GH nemá vliv na množství svalové hmoty u dospělých. Podobný jev lze pozorovat také u populace postižené akromegalií. Jedinci s touto poruchou růstového hormonu mají nižší sílu a často vykazují histologické znaky myopatie (Nagulesparen et al., 1976; Woodhouse et al., 2006). Tito pacienti spíše disponují menším objemem myofibril typu II než s vlákny typu I (CSA).

Většina starších studií tedy nepozorují žádný účinek podávání GH na zvýšení svalového objemu ani svalové síly. Zřejmě díky přesnějším a kvalitnějším metodám výzkumu nyní můžeme potvrdit, že GH/ IGF-1 má na svalový objem i funkci pozitivní vliv. Pozornost bych věnovala spíše studiím, které kromě suplementace GH/ IGF-1 zařadily i pohybovou intervenci, zejména odporové cvičení. Tato kombinace vykazuje nejmarkantnější rozdíl hodnot rozvoje svalové síly.

4. 7 Morfologické změny kosterního svalstva v období somatopauzy

Úbytek GH u stárnoucí populace neboli nástup somatopauzy má svá specifika. V následujících odstavcích jsou popsány úrovně změn kosterní svaloviny při nástupu somatopauzy. Dnes již víme, že příčně pruhované svaly nejsou pouze generátorem síly, ale jsou také místem endokrinně aktivních procesů, které ovlivňují vzdálenější fyziologické a imunologické pochody v organismu.

Lidské tělo je tvořeno ze 40 % kosterní, příčně pruhovanou svalovinou, což odpovídá celkovému počtu kolem šest set svalů (Kittnar, 2020). Tato svalovina je podřízena nervovému systému a tvoří ho excitabilní tkáň zajišťující jak posturální, tak veškeré aktivní motorické funkce. Kosterní svalstvo je tvořeno tisíci svalovými vlákny obsahující malá vlákna myofibril, které jsou tvořeny základními funkčními jednotkami, tzv. sarkomery. Sarkomery zajišťují svalovou kontrakci a relaxaci. To svalům umožňuje vykonávat množství různých pohybů – od rychlých a silových úkonů až po rozsahově malé a jemné pohyby. Sarkomery jsou tvořeny myofibrilárními proteiny myozinem (tlusté filamentum) aktinem (tenké filamentum). Ty odpovídají za kontraktilní funkci svalu, zatímco tropomyozin a troponin jsou strukturální proteiny, které udržují kontraktilní složku ve správném uspořádání a zajišťují svalovým vláknům pružnost a roztažnost.

Z histologického hlediska dělíme svalová vlákna na pomalá (svalová vlákna I. typu) a rychlá (svalová vlákna II. typu). Toto dělení se opírá o klasifikaci svalových vláken podle různých struktur myozinu, tzv. izoformy nebo podle fyziologických schopností (Staron, 1997).

Pomalá vlákna typu I neboli červená vlákna obsahují mnoho mitochondrií a myoglobinu. Získávají energii primárně oxidativní fosforylací ATP. Aktivita těchto vláken převažuje při aerobních činnostech, kdy je dostatek kyslíku. Hlavy myosinu štěpí ATP pomaleji než ostatní dva typy vláken a jsou vhodnější pro vytrvalostní činnosti. Oproti tomu rychlá vlákna typu II mají málo mitochondrií, pracují tedy anaerobně. Současně obsahují málo myoglobinu, vysokou hladinu glykolytických enzymů i glykogenu, protože energii získávají glykolýzou. Tato vlákna mají vysokou kontraktilní sílu, ale rychle se unaví. Využíváme je zejména u intenzivních činností a aktivit jako je sprint a posilování (McCuller, 2020).

Kosterní svaly mají důležitou roli v udržení homeostázy glukózy (Otto & Dworzecki, 2003). Narušení těchto metabolických funkcí může vést až ke vzniku inzulinové rezistence, metabolickému syndromu a obezitě (Stump et al., 2006).

Z výzkumu Mitchella et al. (2012) vyplývá, že medián úbytku svalové hmoty je 0,37 % ročně u žen a 0,47 % u mužů. Dlouhodobé studie u lidí starších 75 let dokazují úbytek svalové hmoty o 0,64 – 0,70 % za rok u žen a o 0,80 – 0,98 % za rok u mužů. Snížení endogenní produkce GH je jeden z významných příčin sarkopenie u stárnoucí populace (Roubenoff, 1999).

Na buněčné úrovni studie uvádějí významné snížení velikosti svalových vláken u starších osob (Larsson, 1978; Verdijk et al., 2007). Úbytek závisí na typu svalových vláken, konkrétně o 10 – 40 % pro typ svalových vláken II. Svalová vlákna typu I zůstávají bez hypotrofických změn (Larson, 1978; Verdijk et al., 2007; Martel et al., 2006; Snijders et al., 2009). Úbytek svalových vláken typu II tedy může za snížení svalové síly u stárnoucí populace. Některé studie však uvádějí, že s věkem dochází k celkovému poklesu svalových vláken (Sjöström et al., 1992; Lexell et al., 1988; Lexell et al., 1983).

Kromě histologických změn svalových vláken dochází také ke zhoršení nervového přenosu, konkrétně ke snížení schopnosti neuromuskulární aktivace, což ovlivňuje rychlost pohybů a také sílu. Dochází k redukci počtu motorických jednotek. To vše vede potenciálně k funkční disabilitě (Reid & Fielding, 2012).

O svalové tkáni se v současnosti hovoří jako o endokrinně aktivní tkáni. Bylo zjištěno, že pracující příčně pruhovaný sval dokáže regulovat metabolickou a fyziologickou odezvu v ostatních orgánech. Děje se tak prostřednictvím substancí, které mají autokrinní, parakrinní a endokrinní účinek. Pokud jsou tyto proteiny a peptidy vylučovány do krevního oběhu, významně ovlivňují metabolismus vzdálených orgánů. Nazýváme je *myokiny* (cytokiny produkované myocyty). Myokiny mají v lidském organizmu imunoregulační roli. Myokiny zasahují také do regulace energetické homeostázy, ovlivňují regeneraci a růst svalových vláken, stimulují angiogenezi a podílí se na metabolismu glukózy a lipidů (Pedersen et al., 2007; Stránská & Svačina, 2015).

Architektonické změny kosterní svaloviny zahrnují změny v elasticitě tkání a zvýšený podíl vmezeřené tukové tkáně (Kragstrup et al., 2011). Z několika studií vyplývá, že kosterní svalovina obsahuje více intramuskulárního adipózního tuku (Delmonico et al., 2009; Song et al., 2004; Zoico et al., 2010). Zvýšený podíl ektopického tuku ve svalech

znamená vyšší produkci zánětlivých faktorů, což dále snižuje množství svalové hmoty. Tyto prozánětlivé působky (cytokiny) interagují s GH, inzulinem a testosteronem (Schaap et al., 2009 a 2006) což způsobuje rezistenci k normálně anabolickým stimulům, jako je fyzická zátěž nebo strava bohatá na bílkoviny (Tardif et al., 2014).

Morfologické změny vázané na úbytek GH se podle studií projevují zejména změnami ve fyzických svalových vláknech typu II. Z obecných znalostí víme, že tyto vlákna se zapojují při intenzivní svalové práci (sprint, posilování). Při práci se stárnoucí populací je tedy vhodné jako prevence sarkopenie volit odporové cvičení s individuálně zvolenou intenzitou. Práce na zachování svalové hmoty je nejen důležitá z hlediska rozvoje a udržení dobré kondice, prevence budoucích komplikací a diability, ale také ke správnému fungování metabolismu živin.

4. 8 Substituční léčba GH

Zda má podle současné vědy smysl dodávat GH uměle a jaké jsou indikace podávání tohoto hormonu, aby došlo k prevenci sarkopenie a dalších patologických procesů, je obsahem následujících odstavců.

Ze starších zdrojů bylo prokázáno, že pacienti s deficitem GH starší 60 let navíc velmi dobře reagovali i na malou dávku GH (Toogood & Shalet, 1999). Muži po podání růstového hormonu reagují vyšší produkcí IGF-1 než ženy a je sledován výraznější úbytek tukové tkáně. To je přisuzováno nižším hladinám estrogenu, který negativně ovlivňuje efekt růstového hormonu na tvorbu IGF-1 v játrech (Burman et al., 1997). To dokazuje, že do vlivů GH zasahují i sexuální hormony.

Baron (2015) a skupina autorů popisuje přímý vliv GH na buňky chrupavky na růstových ploténkách dlouhých kostí, které také lokálně vylučují IGF-1. Účinek GH tedy zasahuje i do metabolismu kostí.

Ze studie Hazema (2012) vyplývá, že dlouhodobá léčba GH zvyšuje podíl svalové hmoty, snižuje se tuková tkáň, ale současně byl pozorován zvýšený otok a ztuhlost v oblasti kloubů.

Borst (2004) ve svém přehledu upozornil na řadu vedlejších účinků a souhrnně sdělil, že terapie GH u stařecké sarkopenie není účinná ani z hlediska zvýšení svalové síly a

vyzdvihuje důležitost silového tréninku. Ve výzkumech na populaci s deficitem GH (Kehely et al, 2002) se zjistilo, že účastníci, kteří byli léčeni GH disponují vyšším podílem edému měkkých tkání a bolesti kloubů než ti, kterým GH podán nebyl.

Nežádoucí účinky související s podáváním GH jsou retence tekutin, syndrom karpálního tunelu, artralgie a gynekomastie. Edém měkkých tkání byl zvláště častým nežádoucím účinkem u účastníků, kteří užívali GH (Carroll et al., 1998). U žen byly otoky častější.

Léčba pacientů s deficitem somatotropinu spadá v ČR do pravomoci vybraných středisek pro léčbu tímto hormonem. Tato střediska jsou součástí fakultních a některých velkých nemocnic. Pro zahájení léčby musí pacient splňovat určitá kritéria, zejména co se týče deficitu růstového hormonu, tedy pokud je vzestup hladiny GH ve stimulačních testech u dětí nižší než 10 µg a u dospělých nižší než 3 µg (Marek, 2010).

Relativní kontraindikací k podávání GH je nádorové onemocnění. Žádná ohrožující rizika v souvislosti s užíváním GH nebyly potvrzené, pokud je hormon dávkován správně (Lebl, 2016). Substituční léčba je zatížena řadou vedlejších účinků, především se jedná o systematický edém, lokální otoky kloubů a syndrom karpálního tunelu (Bartke, 2019).

Geriatric v ČR ani v zahraničí substituční léčbu GH u stárnoucí populace jakožto prevence sarkopenie nepovoluje. Substituce se využívá se pouze v souvislosti s jinými onemocněními. Především se jedná o poruchy růstu u adolescentů. Z výše uvedených studií vyplývá, že podávání somatotropinu starším pacientům zvyšuje jejich aerobní kapacitu i tělesnou sílu. Podle Čápa (2005) jsou však tyto přírůstky minimální a efektivnějšího zlepšení funkce lze dosáhnout tělesným cvičením. Stejný autor považuje za prospěšné podávání růstového hormonu pacientům při onemocněním AIDS z důvodu pokročilé kachexie.

5 OXIDAČNÍ STRES

Nejvýznamnější fyziologické procesy související s úbytkem svalové hmoty ve stáří jsou oxidační stres, chronický zánět a mitochondriální dysfunkce (Carter et al., 2007).

Oxidační stres je proces způsobený nerovnováhou mezi produkcí a akumulací reaktivních forem kyslíku (reactive oxygen species – ROS) ve tkáních a schopnost biologického systému prostřednictvím antioxidačních mechanismů ROS odstraňovat. ROS se za fyziologických podmínek účastní buněčné signalizace. Vznikají v mitochondriích jako odpadní produkt metabolismu. Procesy odpovědné za tvorbu ROS jsou např. fosforylace proteinů, aktivace několika transkripčních faktorů, apoptóza, imunitní reakce a buněčná diferenciaci. Pro zdravé stárnutí je stěžejní udržovat ROS v nízké hladině (Rajendran et al., 2014). K výraznému zvýšení produkce ROS přispívají environmentální stresory (tj. UV záření, ionizující záření, znečišťující látky a těžké kovy) a xenobiotika. To způsobuje negativní bilanci mezi oxidačními a antioxidačními procesy, následném poškození buněk a tkání (Pizzino G et al., 2017). Pokud je výskyt a produkce ROS příliš vysoká, působí negativně na buněčné struktury – proteiny, lipidy a DNA (Wu, Kosten, & Zhang, 2013).

5.1 Vliv oxidačního stresu na sarkopenii

Ze studie Menga (2010) vyplývá, že sarkopenie vzniká vzájemným prolínáním několika faktorů jako je oxidační stres, zvýšená zánětlivost, endokrinní změny, inaktivita a podvýživa. Interakcí těchto vlivů dochází ke změně intracelulární signalizaci regulující poměr mezi syntézou a rozpadem bílkovin. Následná apoptóza pak vede k sarkopenii (Pizzino, G. et al., 2017). Apoptóza je mechanismus tzv. programované buněčné smrti vedoucí k zániku opotřebovaných/ nepotřebných buněk, při kterém nedochází ke vzniku zánětlivé reakce (Elmore S., 2007).

Mezi příčiny sarkopenických změn řadíme abnormality ve smyslu poruch buněčné signalizace, které jsou důsledkem oxidačního stresu, mitochondriální dysfunkce a snížení kapacity antioxidačních systémů. Dochází ke snížení buněčného metabolismu, k výraznému poklesu počtu satelitních buněk, zvýšení proteolytické aktivity a autofágické dysregulaci. V širším kontextu má pak na vznik a progresi sarkopenie vliv pokles

pohlavních hormonů (Iannuzzi-Sucich, Prestwood, & Kenny, 2002) a zvýšený prozánětlivý stav organismu (Coto-Montes et al., 2016).

Prokázány jsou vlivy nízkoprahového chronického zánětu na změny v nervosvalovém systému souvisejících s věkem (Salminen, Kaarniranta, & Kauppinen, 2012). K zánětlivosti přispívá poškození tkáně, dysfunkční imunitní systém (Deeks, 2011), prozánětlivé cytokiny vylučované senescentními buňkami, zvýšená hladina NF- κ B (nukleární faktor kapa-zesilovač lehkého řetězce aktivovaného aktivace B buněk) a nedostatečná schopnost autofágie (Salminen et al., 2012). Tyto faktory aktivují prozánětlivé signální dráhy a indukují produkci cytokinů, jako je interleukin 1 β (IL-1 β), tumor nekrotizující faktor (TNF- α) a systém ROS (Cannizzo, et al., 2011; Green, Galluzzi, & Kroemer, 2011; Salminen et al., 2012). Nárůst prozánětlivých faktorů je výrazně nižší než pozorujeme u akutní infekce. Jedná se o chronický, protražovaný stav (Hansen, Baptiste, Fjeldborg, & Horohov, 2015).

Toth et al. (2006) prokázali negativní vztah mezi rychlostí syntézy proteinů těžkého řetězce myosinu a cirkulujícími markery imunitní odpovědi. Visser et al. (2002) zjistili, že vysoké hodnoty TNF- α korelují s nižší svalovou silou při testu siloměrem o 1,2 – 1,3 kg.

Zdá se, že reaktivní formy kyslíku (ROS) působí jako druzí poslové pro TNF- α v kosterních svalech, zvyšují náchylnost mitochondrií k indukci apoptózy, snižují mitochondriální biogenezi a tím dochází k úbytku svalstva, síly a zrychlení stárnutí (Chabi et al., 2008; Meng, 2010). Mitochondrie jsou hlavním zdrojem ROS a mohou způsobit oxidační poškození okolních struktur. Obzvláště zranitelná je mitochondriální DNA (mtDNA), která je v těsné blízkosti místa produkce ROS. Oxidace volnými radikály vede k syntéze vadných proteinů, degradovaných lipidů a mutacím mtDNA. Tyto děje vedou k buněčné a mitochondriální dysfunkci a také může urychlit apoptózu satelitních svalových buněk (Peterson, C. M., Johannsen, D. L., & Ravussin, E., 2012).

Poškození vláken kosterního svalstva, například v důsledku excentrického cvičení nebo mechanického přetížení stimuluje místní produkci zánětu cytokiny, které se uvolňují v místě zánětu. Tato cytokinová kaskáda ve svalu po poškozujícím inzultu je převážně prozánětlivá (Wong & Lam, 2003).

Regenerace a funkční zotavení poškozeného kosterního svalu jsou ovlivněny TNF- α , protože vede k inhibici aktivity NF- κ B během procesu regenerace a tím deficitu svalové síly (Warren et al., 2002). Aktivace nukleárního faktoru NF- κ B může tedy inhibovat myogenezi. TNF- α a IL-1 podporuje aktivaci NF- κ B a inhibuje myogenní diferenciaci (Tidball & Villalta, 2010; Mourkioti & Rosenthal, 2005; Langen, 2001).

5. 2 ROS

Reaktivní formy kyslíku (ROS) jsou vedlejšími produkty normální buněčné aktivity. Produkce volných radikálů mitochondriemi vede k oxidativní destrukci mitochondriálních proteinů, membrán a DNA, zhoršení schopnosti mitochondrií syntetizovat ATP a plnit metabolické funkce. ROS jsou produkovány v mnoha buněčných kompartmentech. Buňky si udržují oxidační homeostázu díky aktivitě různých antioxidačních systémů, které řídí produkci ROS prostřednictvím změn v metabolických a signálních drahách. Při trvalém zvýšení hladin ROS mohou antioxidační obranné mechanismy podporovat buněčnou smrt. Oxidační stres poškozuje mnoho molekul, buněčných struktur a funkcí vedoucích k rozvoji patologických stavů jako je zánět, stárnutí, neurodegenerativní poruchy a rakovina. ROS vznikají v nadprodukcí také při tumorogenezi. Vysoké hladiny ROS jsou spojeny s rozvojem civilizačních onemocnění, včetně rakoviny, kardiovaskulárních, neurodegenerativních a metabolických poruch, zánětů a významně přispívá ke stárnutí (Snezhkina, et al., 2019).

Produkce ROS závisí na enzymatických i neenzymatických reakcích. Enzymatické reakce schopné generovat ROS jsou ty, které se účastní dýchacího řetězce, syntézy prostaglandinů, fagocytózy a systému cytochromu P450 (Halliwell & Gutteridge, 2015; Bahorun, et al., 2006; Valko, et al., 2007; Pacher, Beckman, & Liaudet, 2007; Genestra, M., 2007).

Superoxidový radikál ($O_2^{\bullet-}$) je generován NADPH oxidázou, xanthinoxidázou a peroxidázami. Jakmile se vytvoří, podílí se na několika reakcích, které zase generují peroxid vodíku, hydroxylový radikál (OH^{\bullet}), peroxyinitrit ($ONOO^-$), kyselinu chlornou ($HOCl$) a další. Hydroxylový radikál (OH^{\bullet}), nejreaktivnější ze všech druhů volných radikálů in vivo, je generován reakcí $O_2^{\bullet-}$ s H_2O_2 , s Fe^{2+} nebo Cu^+ jako katalyzátor tzv. Fentonovy reakce. Radikál oxidu dusnatého (NO^{\bullet}), který se účastní řady důležitých

fyziologických funkcí, je syntetizován oxidací argininu na citrulin pomocí syntázy oxidu dusnatého (NOS) (Valko, et al., 2004; Dröge, 2002)

I neenzymatické reakce se podílejí na produkci volných radikálů, např. když kyslík reaguje s organickými sloučeninami nebo když jsou buňky vystaveny ionizujícímu záření. K produkci neenzymatických volných radikálů může docházet také během mitochondriální respirace (Valko, et al., 2007; Dröge, 2002; Genestra, 2007).

Volné radikály jsou potřebné k syntéze některých buněčných struktur, plní obranný význam systému hostitele při boji proti patogenům. Fagocyty syntetizují a ukládají volné radikály, a uplatňují se při napadení patogenními mikroby (Dröge, 2002; Young, & Woodside, 2001). Volné radikály jsou také zapojeny do řady buněčných signálních drah (Pacher, Beckman, & Liaudet, 2007; Genestra, 2007; Halliwell, 2007).

Volné radikály se účastní řady intracelulárních dějů, signálních kaskád. Nachází se různých typech tkání, např. ve fibroblastech, endotelových buňkách, buňkách hladkého svalstva cév, srdečních myocytech a tkáni štítné žlázy.

Pravděpodobně nejznámějším volným radikálem působícím jako signální molekula je oxid dusnatý (NO). Je to důležitý mezibuněčný posel, který moduluje správný průtok krve a podílí se na vzniku trombózy. Zabezpečuje normální funkci nervové aktivity (Pacher, Beckman, & Liaudet, 2007). NO nespécificky chrání hostitele tím, že eliminuje intracelulární patogeny a nádorové buňky. NO je důležitý regulátor extravazace zánětlivých buněk do poškozené svalové tkáně, patří mezi hlavní modulátory poškození a zánětu svalů (Tidball, 2005; Hickner et al., 1997).

Další fyziologickou aktivitou volných radikálů je indukce mitogenní odpovědi (Pacher, Beckman, & Liaudet, 2007; Genestra, 2007).

Není proto cílem se volných radikálů úplně zbavit. Mají zásadní význam pro lidské zdraví, pokud jsou udržovány v nízké hladině. Mitochondrie mají vlastní schopnost vychytávat ROS, často ale antioxidační kapacita není dostačující pro odstranění velkého množství volných radikálů. Buňky využívají antioxidačního obranného systému založeného hlavně na enzymatickém principu detoxikace, jako je superoxiddismutáza (SOD), kataláza (CAT) a glutathionperoxidáza (GPx), aby se chránily před poškozením buněk vyvolaným ROS (Pizzino et al., 2017).

Volné radikály jsou produkovány z endogenních i exogenních zdrojů. Aktivace imunitních buněk, zvýšená zánětlivost, ischemie, infekce, rakovinotvorné procesy, nadměrná tělesná zátěž, psychický stres a stárnutí jsou odpovědné za produkci endogenních volných radikálů. Exogenní produkce volných radikálů může nastat v důsledku expozice látkám znečišťujícím životní prostředí, těžkým kovům, některým lékům, chemickým rozpouštědlům, tepelnou úpravou potravin (uzené maso), použitý olej a tuk, cigaretový kouř, alkohol a ionizační záření. (Pizzino G et al., 2017). Když tyto zevní negativní vlivy pronikají do těla, jsou metabolismem degradovány a volné radikály pak vznikají jako vedlejší produkt.

Oxidační stres se podílí na všech procesech, které jsou spojeny s procesem stárnutí. Jedná se o nádorové bujení (Valko, et al. 2004 a 2006), kardiovaskulární procesy (Bahorun, 2006; Ceriello, 2008), neurologické onemocnění (Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba, amyotrofická laterální skleróza, deprese, problémy s pamětí) (Halliwell, 2001; Singh, Sharad., & Kapur, 2004; Christen, 2000), onemocnění dýchacího aparátu (Caramori & Papi, 2004; Hoshino & Mishima, 2008; MacNee, 2001), revmatoidní artritida (Walston et al., 2006; Mahajan & Tandon, 2004).

5.3 Imunosenescence

Schopnost imunitního systému člověka odolávat různým podnětům v průběhu života není konstantní. U starších osob funkčnost imunitního systému s věkem klesá. Právě toto postupné „vyvanutí“ imunitního systému je označováno termínem imunosenescence. (Vytlačil, 2015).

Na imunosenescenci se podílí dysregulace cytokinů, která hraje klíčovou roli při poklesu imunitního systému ve vyšším věku. Z tohoto důvodu selhávají regulační mechanismy kontroly zánětlivých procesů a rozvíjí se systémový zánět, který je ukazatelem neúspěšného stárnutí. Tento zvrát ve smyslu nekontrolovatelné převahy prozánětlivých cytokinů vede k progresi a vzniku tzv. prozánětlivého fenotypu.

Množství senescentních buněk se s věkem zvyšuje a významně přispívá k progresi prozánětlivého fenotypu (Campisi, 2013). Dva hlavní znaky buněčné senescence jsou nezvratná buněčná proliferace a produkce prozánětlivého sekretomu nazývaného SASP (z. angl. senescence-associated secretory phenotype). Senescence je stresová odezva

buněk vyvolaná nejen oslabením telomer, jak bylo původními teoriemi udáváno (Rea et al., 2018), ale také např. jevy jako je genomová nestabilita, poškození DNA, agregace proteinů a ROS.

Senescentní buňky se vyskytují v organismu ve spojení s nemocemi souvisejícími s věkem jako je ateroskleróza, revmatoidní artritida, neurodegenerativní a onkologická onemocnění (Rea et al., 2018). Z aktuálních poznatků víme, že u stárnoucí populace trpící neurodegenerativními chorobami se vyskytuje nárůst stárnoucích buněk neuronálního původu exprimujících SASP v mozku, což dále přispívá k progresi těchto nemocí (Chinta et al., 2015).

Stárnutí imunitního systému se liší u pohlaví. Ženy se obecně dožívají v průměru o 7 let déle. Kromě sociokulturních vlivů se na této skutečnosti výrazně podílejí vlivy genetické a biologické. Vina et al. (2011) a Iorga (2017) potvrdili, že ženské mitochondrie produkují méně ROS než mužské. Estrogeny mají schopnost zvyšovat HDL lipoproteiny a snižují lipoproteiny s nízkou hustotou (LDL). Za rozdíly v délce života mezi muži a ženami tedy může být odpovědné pohlaví jedince, dokazují zdroje Candore et al. (2010) a Pan (2012).

Estrogenové receptory byly detekovány nejen v reprodukčních tkáních, ale také v populaci imunitních buněk včetně lymfocytů, monocytů a makrofágů (Candore, 2010). Platí, že estrogen zvyšuje imunitní odpověď. Účinek progesteronu a androgenů je opačný (Oertelt-Prigione, 2012). Estradiol aktivuje mitogenem aktivovanou dráhu proteinkinázy (MAPK), která vede k aktivitě signálních drah nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B). Obě cesty MAPK a NF- κ B se účastní exprese genů podílejících se na imunitní odpovědi a genů kódujících antioxidantní enzymy (Viña, 2005).

Chronický subklinický zánět může být ukazatelem **funkčního omezení** u starších, dlouhodobě nemocných osob (Brinkley, et al. 2009).

Meng a kol. (2015) prokázali, že systémové zánětlivé markery jsou spojeny s nižší **svalovou hmotou, redukcí svalové síly, pomalejší chůzí, horší rovnováhou a nižšími funkčními schopnostmi a kapacitami.**

Ve studii Bahadori et al., (2006) klinicky měřili u mužů indexy beztukové hmoty (FFM) a tukové tkáně (FMI), doplněné o BMI vždy pro danou věkovou kategorii.

Specifické ukládání tuku ve svalech se prokázalo u starších mužů zvýšenými hodnotami FMI (fat mass index).

Ve stárnoucím organismu dochází k poklesu hladiny tekutin. Rovnováha objemu tekutin mezi intracelulární tekutinou (ICT) a extracelulární tekutinou (ECT) se postupně vychyluje. ICT se po 70. roce prudce snižuje. Nerovnováha tekutin mezi obsahem ICT a ECT je způsobena sníženým objemem buněk a úbytkem svalů (Ohashi, 2018).

Oxidační stres přispívá k patogenezi chronických onemocnění, která jsou doprovázena úbytkem svalů (Moylean & Reid, 2007). Bylo prokázáno, že nízké hladiny sérových karotenoidů (antioxidační látky) jsou nezávisle asociované s nízkou svalovou silou a rozvojem poruch chůze vedoucí k disabilitě (Meng, & Yu, 2010).

Za normálních podmínek dochází k nepřetržitému vyvažování procesů degradace a resyntézy proteinů kosterního svalstva. Během procesu stárnutí a následného zvýšení oxidačního stresu je však tato rovnováha narušena, což vyústí až k převaze rozpadu svalových vláken (Koopman & van Loon, 2009). Tato nerovnováha je způsobena zhoršenou anabolickou signalizací ve prospěch katabolických procesů (Meng, 2010). Chronicky mírně zvýšená zánětlivost pod vlivem oxidačního stresu je predispozicí ke ztrátě svalové hmoty (Howard, et al., 2007).

Výzkum Totha, et al. (2005) poukazuje na významný negativní poměr mezi rychlostí syntézy proteinů skeletární svaloviny s MHC (těžký řetězec myosinu) a cirkulujícími koncentracemi několika markerů imunitní aktivity, včetně IL-6 a TNF- α .

Zánětlivost může negativně ovlivnit kosterní sval prostřednictvím přímých katabolických účinků nebo nepřímých mechanismů jako je pokles koncentrací GH a IGF-1 indukci anorexie (Roubenoff R., 2003). Snížené hladiny IGF-1 jsou spojeny se vznikem sarkopenie a tělesné fragility. Rovněž jsou prokázány anorektické účinky prozánětlivých cytokinů, tedy i malnutrice přispívá ke ztrátě svalové hmoty. Stárnutí je spojeno se zvýšenou hladinou/ produkcí cytokinů a sníženými koncentracemi IGF-1, jak již bylo zmíněno výše. Studie ukázaly, že cytokiny a IGF-1 si navzájem antagonizují v účinkování na syntézu proteinů kosterního svalstva (Toth, M. J. et al., 2005).

Jedním z možných katabolických účinků zánětlivých mediátorů na kosterní sval je inhibice syntézy proteinů a myogeneze v myoblastech. Dřívější studie prokázaly, že po stimulaci IL-1p se celková hladina proteinu nezvýšila, ale snížila se kapacita syntézy

proteinů akutní fáze (Weissman, 1990). Studie ukazují, že TNF- α přispívá k narušení signálních drah růstových faktorů, a tím dochází k nesprávnému mechanismu růstu a regenerace svalů (Strle et al., 2004). TNF- α je také odpovědný za spuštění apoptózy, která hraje významnou roli při progresi atrofie svalových vláken, zejména vláken typu II (rychlých).

Cytokiny IL-1 β a TNF- α se podílejí nejen na snižování svalové hmoty, ale také na zvyšování množství tukové tkáně. V extrémním případě tyto dva procesy vedou ke stavu nazývaným *sarkopenická obezita*. Studie poukazují na roli prozánětlivých cytokinů produkované tukovou tkání, které urychlují svalový katabolismus a přispívají tak ke vzniku a progresi sarkopenie (Schrager et al., 2007). Studie potvrdila, že tuková tkáň může být zdrojem zánětlivých mediátorů, které zvyšují úbytek svalové hmoty související s věkem. Starší muži s vysokou hodnotou FMI (Fat Mass Index) prokázali vysoké koncentrace IL-1 β a TNF- α .

Zvýšená hladina prozánětlivých cytokinů negativně ovlivnila koncentrace růstových faktorů IGF-I a PDGFBB, které hrají ústřední roli v mechanismu hypertrofie a atrofie myofibril. Tato rovnováha má zásadní význam pro úbytek svalové hmoty ve stárnoucím organismu. Grounds, Radley, Gebiski a Shavlakadze (2008) zdůrazňují, že účinky IL-1 β a TNF- α na svalovou atrofii mohou být podmíněny inhibicí anabolické signální kaskády pod IGF-I receptorem na svalovém vlákně. Dlouhodobě zvýšené koncentrace TNF- α a IL-1 β mohou indukovat svalovou rezistenci na IGF-I (O'Connor et al., 2008). Kromě toho může TNF- α zrušit antiapoptotické účinky IGF-I a snížit tak přežití diferencovaných myoblastů (Grounds et al., 2008). Lohr et al. (2014) na velkém vzorku probandů prokázali, že zvýšené zánětlivé markery, jako je hsCRP s nízkým IGF-1, mohou dokonce zvýšit úmrtnost u mladých i starších mužů a žen.

5. 3. 1 Cytokiny

Cytokiny patří mezi extracelulární polypeptidy schopné zprostředkovat mezibuněčné komunikace skrze řadu různých buněčných reakcí navázáním k receptorům na površích cílových buněk. Termín cytokin byl původně používán k označení molekul produkovaných buňkami imunitního systému. Později se ukázalo, že molekuly, které

imunitnímu systému nenáleží, jsou produkovány podobným způsobem a mají i podobný mechanismus působení. Například lymfokiny a monokiny (secernovány lymfocyty a monocyty) jsou také součástí dalších produktů vylučovanými např. neutrofilů, žírnými buňkami, endotelovými buňkami, fibroblasty, astrocyty a dalšími. Mezi cytokiny řadíme 40 druhů odlišných interleukinů, tumor necrosis faktor (TNF), IFN (interferony), chemokiny, růstové faktory a fibroblastový růstový faktor. Cytokiny působí lokálně a svým účinkem modulují chování sousedních buněk (parakrinní signalizace). Některé ovlivňují přímo buňky, které je vylučují (autokrinní signalizace) nebo účinkují na delší vzdálenost (endokrinní signalizace). Cytokiny tvoří při výkonu svých funkcí síť. V některých případech funkce jediného cytokinu (např. IL-1, TNF- α), může ovlivnit mnoho navazujících cytokinů a modulovat jejich působení (např. uvolňování IL-6 a IFN- γ z lymfocytů) (Wong & Lam, 2003).

Cytokiny lze rozdělit také na zánětlivé / protizánětlivé cytokiny a monokiny. TGF- β rodina cytokinů reguluje biologické procesy včetně buněčného růstu, proliferace, diferenciace a apoptózy. Dále podporuje syntézu extracelulární matrix (ECM), hojení ran a tkáňovou fibrózu. Mezi protizánětlivé cytokiny/ biologické inhibitory zánětlivých cytokinů patří IL-4 a IL-10. Monokiny jsou produkovány monocytami, řadíme mezi ně IL-1 a TNF (Wong & Lam, 2003).

Prozánětlivé cytokiny jsou vylučovány lokálně v poškozeném svalu svalovými buňkami, fibroblasty, neutrofilů a makrofágy. Intenzita jejich uvolňování závisí na délce a velikosti poškození svalových vláken (Smith, 2008).

Lokální zánětlivé reakci dominují neutrofilů, makrofágy, lymfocyty a další imunitní buňky. Přispívají k očištění od nekrotického tkáňového odpadu, sekundárního poškození nebo slouží k reparaci svalů. Tyto zánětlivé buňky jsou aktivovány sekrečními buňkami, které se akumulují v místě svalového poškození a mohou uvolňovat mimo jiné cytokiny, které jsou schopné ovlivnit transkripční aktivitu a viabilitu regenerujících svalových buněk. Postupný influx zánětlivých buněk v poškozeném svalu je facilitován produkcí a uvolněním cytokinů již v místě zánětu z poškozeného svalů (jak od kosterní, tak srdeční svaloviny), ačkoli imunologicky neaktivní tkáň je zdrojem prozánětlivých cytokinů. Zánětlivá reakce je řízena syntézou endogenních cytokinů svalové tkáně. Ty rozhodují o tom, zda se sval reparuje nebo dojde k rozpadu tkáně. Lokální zánětlivá reakce ve svalu může být podpořena cirkulujícími cytokiny s původem v játrech a slezině. Cytokiny jsou

také produkovány mnoha jinými buňkami, včetně buněk endotelových, cirkulujících leukocytů a tkáňově místních leukocytů. Přispívají tak ke specifickým aspektům akutní zánětlivosti a mají prozánětlivý charakter (Philippou, A., Maridaki, M., Theos, A., & Koutsilieris, M., 2012).

Zánětlivá reakce v důsledku oxidačního stresu a působení cytokinů

Zánětlivost je asociovaná se ztrátou svalové síly a svalové hmoty ve stárnoucím organismu (Thomson & Gordon, 2006). Studie na zvířatech dokazují, že podávání IL-6 nebo TNF- α se zvyšuje rozpad kosterního svalstva, snižuje se rychlost syntézy bílkovin i plazmatické koncentrace IGF-1 (Degens, H., 2010; Grounds, M. D. 2002).

U starších mužů a žen byly vyšší hladiny IL-6 a CRP spojeny s dvakrát až třikrát vyšším rizikem ztráty více než 40% síly úchopu během 3 let (Schaap, Pluijm, Deeg, & Visser, 2006). Vysoká koncentrace hsCRP (high-sensitivity C-reactive protein) zhoršuje svalové funkce a snižuje hladiny růstových faktorů u starších mužů. Zvýšené hladiny predikují riziko rychlejšího poklesu svalové síly a fyzického výkonu u starších dospělých (Verghese, Holtzer, Lipton, & Wang, 2012). Pozorované čtyřnásobné zvýšení koncentrace hsCRP u starších mužů dokazuje přítomnost nízkoprahového zánětu. Inflamatorní děje jsou nejen prediktorem křehkosti, ale také patogenním faktorem při rozvoji nemocí spojených s rostoucím věkem (Franceschi & Campisi, 2014; Lohr et al., 2014).

Narušení intracelulárního redoxního systému ve stárnoucím organismu je primárním faktorem pro rozvoj vzniku chronické nízkoprahové zánětlivé reakce. Chronický molekulární zánět je považován za příčinu stárnutí a chorob vznikajících primárně ve stárnoucím organismu. Sekrece transkripčního faktoru NF- κ B, která se s věkem zvyšuje, indukuje zánětlivé reakce. Vylučování hlavních, nejlépe prozkoumaných prozánětlivých cytokinů, tedy IL-6 a TNF- α (van Hall & Gerrit, 2012), je regulována NF- κ B (Chung, et al., 2009; Reid & Li, 2001).

Funkce TNF- α je při poškození a regeneraci svalů komplexní. Alternativní signalizací může vyvolat migraci satelitních buněk, proliferaci myoblastů a inhibici jejich fúze (Tidball & Villalta, 2010).

Působení cytokinů na proteinový metabolismus ve svalové tkáni

Akutní snížení hladin aminokyselin v krvi pozorované po infuzi IL-6 a injekci endotoxinu může snížit obrat syntézy svalových bílkovin a přispět ke zvýšení proteolýzy svalových bílkovin. U těžkých onemocnění mohou být cytokiny pozorované u akutní hyperglykémie/ inzulínové rezistence, což může ovlivnit syntézu i rozpad svalových bílkovin (van Hall, 2012).

Cytokiny stimulují osu hypotalamus-hypofyza-nadledviny, zvyšují produkci kortizolu a mohou zvýšit odbourávání svalových bílkovin. Osa GF transportní proteiny pro růstový faktor 1 (IGF-binding proteins) může být potlačena ve spojení s vysokými hladinami cytokinů (Elijah et al., 2011), a může synergicky působit s katabolickými hormony při deregulaci rovnováhy mezi syntézou a degradací svalových bílkovin (van Hall, 2012).

Sarkopenie na podkladě neurodegenerativních změn

Svalové změny související se také projevují ztrátou spinálních motorických neuronů a snížení počtu motorických jednotek v důsledku apoptózy, snížené signalizace růstových faktorů, absorpcí bílkovin, zvýšeným množstvím cirkulujících cytokinů a tvorbou ROS atd. (Aagaard et al., 2001; Marzetti et al., 2010; Zembron-Lacny et al., 2014).

Studie prováděné jak *in vitro*, tak na zvířecích modelech ukazují, že generalizovaná zánětlivost a zejména faktory IL-1 β a IFN α inhibují neurogenezi (Burns & Swerdlow, 2014). V důsledku tohoto neurologického deficitu rostoucího s věkem dochází k poklesu počtu a velikosti svalových vláken, což má za následek zhoršený mechanický výkon svalů (maximální svalovou sílu a rychlost kontraktibility), což se projevuje sníženou funkční kapacitou během každodenních aktivit (Aagaard et al., 2001; Zembron-Lacny et al., 2014).

5. 3. 2 Mitochondriální dysfunkce a rozvoj sarkopenie

Vysoké hladiny ROS mohou způsobit přímé poškození molekul, jako jsou lipidy, nukleové kyseliny a proteiny. Mitochondrie jsou hlavním zdrojem ROS v kosterním svalu a mtDNA může být obzvláště citlivá na poškození oxidační DNA (Bua, et al., 2006).

Akumulované poškození mtDNA a nDNA zhoršuje funkci a způsobuje následnou ztrátu myocytů (Figueiredo et al., 2008). Toto poškození mitochondrií neznámá pouze ztrátu kapacity generovat energii ve formě ATP, ale také aktivaci drah, které vedou k nevratné ztrátě buněk, která je typická pro neurodegeneraci a sarkopenii (Meng, 2010). Dysfunkční mitochondrie, které nejsou recyklovány z důvodu neefektivní mitofágie produkují ROS, které stimulují produkci prozánětlivých cytokinů (Bar-Shai, Carmeli, & Reznick, 2005). Negativní efekt oxidativního stresu a zánětlivosti na úrovni molekul vede k mitochondriální dysfunkci, poklesu apoptotické kapacity, snížené schopnosti syntézy proteinů a jejich degradace (Meng, 2010). Tyto změny vedou k celkovému úbytku kosterního svalstva, jak bude diskutováno níže.

Short et al. (2005), studující mitochondrie kosterních svalů prokázali, že starší lidé mají významně vyšší hladiny oxidačního poškození DNA. Počet mtDNA klesá s věkem.

5. 4 Oxidační stres a tělesná zátěž u stárnoucí populace

Cvičení je prokazatelně nejúčinnější dostupnou intervencí při prevenci sarkopenie u starších jedinců. Cvičení tlumí oxidační stres, a zároveň zvyšuje syntézu svalové hmoty, sílu, a zlepšuje funkční kapacitu svalstva. Mitochondrie jsou stimulovány fyzickou zátěží. Při cvičení dochází ke zvýšení a podpoře funkce mitochondrií a brání snížení jejich obsahu. Zdá se, že odporové cvičení snižuje expresi TNF- α v kosterním svalstvu. Cvičení působí příznivě na angiogenezi kosterních svalů a zlepšuje funkci endotelu u starších jedinců. Ze studií vyplývá, že pravidelná fyzická aktivita s vysokou intenzitou vykazuje lepší výsledky než střední intenzita cvičení z hlediska zvýšení antioxidační kapacity. Optimálního aerobního tréninku pro zlepšení oxidačně-antioxidační rovnováhy lze dosáhnout při intenzitách mezi dvěma ventilačními prahy (50 – 80 % VO₂ max) s frekvencí 2–3 sezení týdně (Gomes et al., 2017).

6 REGENERACE SVALOVÉ TKÁNĚ

Pro objasnění dějů vedoucích ke sarkopenii je nutno uvést fyziologii regenerace svalové tkáně u zdravých osob. Následně je popsána regenerace kosterního svalstva ve stárnoucím organismu, kdy selhávají mechanismy pro kompenzaci prozánětlivé složky, zvýrazňuje se role ROS a cytokinů. Tyto pochody řadíme pod děje na úrovni chronické buněčné senescence. Tento proces je nevratný, můžeme však zpomalit progresi sarkopenie prostřednictvím podpory regenerace.

6. 1 Fyziologická regenerace svalové tkáně

Oprava svalů po poškození je proces čtyř, na sobě závislých fázích - tj. degenerace, zánět, regenerace a fibróza. Oprava nebo regenerace kosterního svalstva je vysoce koordinovaná činnost a zahrnuje aktivaci různých buněčných a molekulárních kroků (Mourkoti & Rosenthal, 2005; Tidball, 2005; Tidball & Villalta, 2010). Proces začíná rozrušením uvnitř poškozených svalových buněk. Svalová vlákna obsahují degradační a proteolytické dráhy, které reagují na iniciální mechanickou lézi a zahajují degradaci lipidové a proteinové struktury v poškozených svalových buňkách. Tato fáze nastává během několika hodin před invazí zánětlivých buněk a pokračuje během fáze zánětu (Järvinen, et al., 2005).

Vyvážená regulace degradačních a regeneračních procesů je stěžejní pro zachování svalové tkáně a její optimální regeneraci. Mechanismus poškození zahrnuje akutní zánětlivou reakci a aktivaci svalových satelitních (kmenových) buněk (Mourkoti & Rosenthal, 2005; Tidball, 2005; Clarkson & Hubal, 2002).

Makrofágy, leukocyty a polymorfonukleární lymfocyty, dále několik růstových faktorů, jako je růstový faktor hepatocytů, oxid dusnatý (NO), interleukin IL-6 se účastní aktivace satelitních buněk in vivo (Prisk & Huard, 2003; Seale & Rudnicki, 2000). Dále řada dalších cytokinů a růstových faktorů jako růstový faktor fibroblastů (FGF), růstový faktor odvozený z krevních destiček (PDGF), růstový faktor podobný inzulinu (IGF), transformační růstový faktor-b (TGF-b) rodiny a IL-1 beta jsou poté exprimovány v kosterním a srdečním svalu (Chargé & Rudnicki, 2004) po reakci na fyziologické podněty, jako je napínání kosterního svalstva, mechanické přetížení nebo infarkt myokardu (Clarkson & Hubal, 2002). Tyto faktory jsou také považovány za silné mitogenní aktivátory proliferace myogenních satelitních buněk, a některé z nich jsou také

silnými stimulatory myogenního prekurzoru diferenciaci buněk a fúze myotubů do vícejaderných zralých svalových vláken během regeneračního procesu (Järvinen, et al. 2005; Chargé & Rudnicki, 2004; Philippou, Maridaki, Halapas, & Koutsilieris, 2007).

Poměr prozánětlivých a protizánětlivých faktorů určuje, zda rozrušení svalových vláken povede k náhradě svalových buněk a rekonstituci funkčního kontraktálního aparátu nebo tvorbě fibrotizované tkáně (Mourkioti & Rosenthal, 2005). Pokud v místě poškození dojde po invazi zánětlivých buněk k aktivaci, proliferaci a nakonec diferenciaci a fúzi svalových satelitních buněk, proces je úspěšně zakončen tvorbou nových myofibril nebo opravou svalové tkáně (Tidball & Villalta, 2010; Mourkioti & Rosenthal, 2005).

Opravný proces je zahajován dvěma průvodními, kompetitivními a vzájemně podpůrnými jevy: regenerací poškozených svalových vláken a proces fibrózy tvořený formací pojivové tkáně (děje se během svalového zánětu, kdy fibroblasty uvnitř poškozeného svalu jsou aktivovány a přitáhnuty na stranu zánětlivého procesu). Vyvážený progres obou dějů je předpokladem pro optimální regeneraci kontraktální funkce svalu (Järvinen, et al. 2005; Philippou, Maridaki & Koutsilieris, 2008).

Vlákna kosterního svalstva u dospělých již nemají schopnost se replikovat. Jsou totiž definitivně diferencované, vícejaderné s postmitotickým jádrem (Alberts, Johnson, Lewis, et al., 2002).

Kosterní svalovina mladých dospělých lidí má vysoký potenciál k regeneraci po předchozím poškození nebo atrofii díky přítomnosti nediferencovaných mononukleárních myogenních buněk – tzv. satelitních buněk (Lowe, et al., 1995).

Satelitní buňky jsou pokládány za myogenní kmenové buňky. Jsou schopny vést jak k vzniku nových myofibril, tak také k produkci nových satelitních buněk (Fridén & Lieber, 2001). Satelitní buňky se nachází pod bazální membránou obklopující každé svalové vlákno. (Snijders, et al. 2015). Ačkoli se satelitní buňky nacházejí ve všech svalových vláknech, jejich distribuce je nevyvážená. Zvýšený počet satelitních buněk se nachází ve svalech typu I (pomalých oxidativních vláken), např. m. soleus, ve srovnání s typy typu II., rychlých typů vláken. Rovněž bylo pozorováno zvýšení hustoty satelitních buněk na místech, kde dochází ke křížení motorických neuronů s kapilárami (Lee, McArdle, & Griffiths, 2007).

Satelitní buňky se aktivují po poranění svalů a následně po invazi makrofágů proliferují. Poté migrují do poškozeného vlákna (Morgan & Partridge, 2003), diferencují se a fúzí buď k sobě navzájem, aby vytvořily nová svalová vlákna, nebo putují k již existujícím poškozeným vláknům, aby je opravily (Hawke & Garry, 2001; Zammit & Beauchamp, 2001). Aktivace satelitních buněk se neomezuje pouze na místo poškození. Na poškozená místa pronikají také z oblastí vlákna, která jsou vzdálená od místa regenerace. Nedávné důkazy naznačují, že satelitní buňky mohou mít somatický původ (Lee, McArdele, & Griffiths, 2007). Nově reparované myofibrily se vyznačují centrálně umístěnými jádry, která časem migrují na periferii. Rozsah sekundárního poškození souvisí se závažností primárního poškození, ale je nezávislé na příčině poškození (Roubenoff & Hughes, 2000).

Akutní fáze začíná ihned po poškození svalového vlákna aktivací neutrofilů do hodiny po poškozujícím inzultu. Faktory uvolněné poškozeným svalem aktivují usídlené buňky zánětu, které dále uvolňují chemotaktická činidla a signalizují tak aktivaci cirkulujících zánětlivých buněk k napadení poškozeného svalu (Clarkson & Hubal, 2002; Chazaud, 2020). Neutrofilové jsou prvními zánětlivými buňkami, které infiltrují poškozené svaly. Neutrofilové a specifické populace makrofágů přispívají k počáteční zánětlivé reakci uvolňováním prozánětlivých cytokinů (Philippou, Maridaki, & Koutsilieris, 2012; Smith, Kruger, Smith, & Myburgh, 2008; Tiidus, 1998). Svalovou tkáň destrukují tím, že vyvolávají oxidační vzplanutí uvolněním ROS a NO. Jejich sérové hodnoty dosahují maxima mezi 6 a 24 hodinami po poškození a poté strmě klesají (Tidball & Villalta, 2010; Stupka, Tarnopolsky, Yardley & Phillips, 2001). Neutrofilové mohou však také uvolňovat cytolytické a cytotoxické molekuly jako je $\bullet O_2^-$ nebo H_2O_2 , který může lyzovat buněčné membrány a ještě více poškodit sval (Tidball, 2005; Armstrong, Warren, & Warren, 1991; Tiidus, 1998).

Délka sekundárního poškození se váže k závažnosti primárního poškození, ale je nezávislá na příčině poškození (Smith, et al., 2008). Neutrofilové jsou poté nahrazeny monocyty. Ty jsou poté transformovány v makrofágy.

Makrofágové populace se do dvou dnů od poškozujícího inzultu stávají dominantními zánětlivými buňkami. Spolu s neutrofilové přispívají k degeneraci uvolňováním lyzozomálních enzymů, fagocytózou a proteolýzou poškozených buněčných zbytků (Tidball, 2005; Lowe, et al., 1995; Järvinen, et al., 2005; Farges et al., 2002). Dále produkují ROS a také prozánětlivé cytokiny (Tidball, 2005; Peake, 2005). Stimulují

proliferativní fázi myogenních (satelitních) buněk prostřednictvím nekrotického faktoru (TNF- α) a IL-6 (Nguyen & Tidball, 2003; Peake, Nosaka, & Suzuki, 2005; Tidball & Villalta, 2010). Aktivované svalové satelitní buňky okamžitě uvolňují faktory, které přitahují monocyty a makrofágy na místo poškození (Mourkioti & Rosenthal, 2005; Chazaud et al., 2003). Makrofágy fagocytují nekrotizovaný obsah v okolí aktivovaných satelitních buněk, které již tvoří nové myofibrily, a zároveň secernují rozpustné faktory pro životaschopnost těchto myogenních buněk a mohou také aktivně přispívat k regeneraci svalů (Chazaud et al., 2003; Järvinen, 2005; Nguyen & Tidball, 2003). Zatímco makrofágy prozánětlivého, fagocytického fenotypu se rekrutují nejprve z poškozených svalů, později změni svou funkci na protizánětlivý fenotyp, začnou uvolňovat faktory k podpoře svalové reparace a regenerace (Tidball & Villalta, 2010; Tidball, 2005; Arnold, et al., 2007). Poté, co fagocytující makrofágy dosáhnou své maximální koncentrace v místě poškození během počáteční zánětlivé reakce, jsou nahrazeny jinou subpopulací, která může snížit zánět a podporovat opravu a regeneraci svalů. Dojde k útlumu prozánětlivé populace makrofágů M1 a aktivaci M2 fenotypu makrofágů, které mají schopnost poškozování svalů volnými radikály a zánětlivou reakci zmírňovat. Dokonce M2 makrofágy stimulují regeneraci svalů. (Tidball & Villalta, 2010). Některé makrofágy tedy působí antagonisticky tím, že zprostředkovávají sekreci růstových faktorů a protizánětlivých cytokinů, jako jsou IL-4 a IL-10. Tento krok oslabuje počáteční zánětlivou reakci, omezuje sekundární poškození svalů, a podporuje diferenciaci satelitních buněk a regeneraci svalů (Arnold, et al., 2007; Gordon & Taylor, 2005). Malá míra zánětu by teoreticky mohla snížit nadměrnou degeneraci svalů a signály pro tvorbu fibroidních jizev, ale může také potlačit silné signály, které podporují regenerační proces kvůli snížené dostupnosti růstových faktorů, prostaglandinů (PG) a cytokinů (Tidball, 2005; Prisk & Huard, 2003; Tidball & Wehling-Henricks, 2007). Makrofágy přispívají k přežití satelitních buněk, inhibují apoptózu diferencovaných myoblastů a myotubulů a zefektivňují růst svalové hmoty. Tato přeměna z makrofágového fenotypu M1 na M2 podléhá vlivu protizánětlivých cytokinů.

Revaskularizace a reinervace jsou také nezbytné procesy pro regeneraci svalů. Makrofágy hrají důležitou roli v podpoře angiogeneze poškozeného svalů. (Chargé & Rudnicki, 2004; Corliss et al., 2016; Moldovan & Moldovan, 2005). M2 makrofágy řídí funkci satelitních buněk v úloze svalové reparace a regenerace. M1 makrofágy produkují cytokiny, které přispívají k proliferativní fázi myogeneze.

Existují však důkazy o tom, že regenerace a funkční zotavení poškozeného kosterního svalu jsou ovlivněny TNF- α , jelikož se podílí na diferenciaci myoblastů a neuromuskulární signalizaci (Warren et al., 2002).

6. 2 Regenerace svalové tkáně u starších osob

Mc Ardle et al. (2004) v laboratorních podmínkách na myších zjistili, že nezáleží na stáří organismu při sledování kapacity reparace. Ze studie vyplynulo, že u starých myší reparace a regenerace probíhá, ale nedochází k úplnému zotavení v porovnání s dospělými myši. Tvorba svalové síly byla omezena na 40 – 50 %, měřeno 28 dní po poškození a tento deficit přetrvával až 2 měsíce. Se zvyšujícím se biologickým věkem člověka hustota osídlení populacemi satelitních buněk klesá (Lee, McArdle, & Griffiths, 2007). Zachované satelitní buňky mají sníženou proliferativní kapacitu a zkrácené telomery, které mohou indukovat replikační stárnutí (Renault, Thornell, Butler-Browne, & Mouly, 2002).

Počet a funkce satelitních buněk s věkem klesá, zachovalé buňky si udržují adekvátní proliferační kapacitu k opravě poškození, avšak fúzí za vzniku menších a tenčích myotubulů, které jsou náchylnější k následnému poškození (Renault, et al., 2000).

Podle studie Comboye a Randa (2005) snížená regenerační kapacita kosterních svalů starých savců nezávisí na redukovaném počtu nebo funkci satelitních buněk jako spíše na vlivu okolní tkáně, kde satelitní buňky působí. Ze studie Conboye et al. (2005) vyplývá, že věk neomezuje schopnost svalu regenerovat, ale okolí stárnoucí svalové tkáně je stěžejní pro funkční regeneraci. Takovými faktory prostředí jsou např. pozměněný profil hodnot proteinu tepelného šoku, redoxního prostředí nebo reakce zánětlivých cytokinů pozorované u starších jedinců.

Příliv zánětlivých buněk do poškozeného svalu vede k uvolnění velkého množství zánětlivých cytokinů, jako je IL-6 a TNF- α , vedle toho i růstových faktorů, např. IGF-1 existuje stále více důkazů o tom, že zvýšení zánětlivých cytokinů v kombinaci se sníženou hladinou růstového faktoru, přispívá k rozvoji sarkopenie a fyzickému úbytku související pokročilým s věkem (Roubenoff, 2003; Visser, et al., 2002; Volpato, et al., 2001).

Cvičení indukuje lokálně transkripci genu IL-6 při kontrakci kosterního svalstva. Množství IL-6 s věkem narůstá. Vysoké hladiny IL-6 byly spojeny s poklesem fyzické

výkonnosti, svalové síly a vyšší úmrtností (Leng, et al., 2004; Bautmans, et al., 2005). Snižená svalová výkonnost byla spojena se zvýšenou hladinou IL-6 u hospitalizovaných geriatrických pacientů. (Bautmans, et al., 2005).

IL-6 vykazuje jak pro-, tak protizánětlivé vlastnosti. Zvýšené hladiny cirkulujícího IL-6 jsou spojeny s několika poruchami, jako jsou obézní jedinci, kuřáci, pacienti s diagnózou diabetes mellitus typu II (Bashir, et al., 2020) a jsou významným prediktorem celkové kardiovaskulární úmrtnosti (Fisman, 2006; Ridker, et al., 2000). Z výzkumu Pedersena, Steensberga a Schjerlinga (2001) vyplývá, že IL-6 produkovaný svalovou tkání má protizánětlivý efekt, narozdíl od IL-6 pocházející z tukové tkáně a buněk zánětu. Dokonce svaly produkovaný IL-6 může působit k inhibičně na prozánětlivé cytokiny. (Pedersen, 2001) Účinky IL-6 na úbytek svalové hmoty může tedy záviset na místě iniciace IL-6.

TNF- α je cytokin, který je produkován při úbytku svalstva zvláště během chronických stavů (Roubenoff, 2003; Reid & Li, 2001; Phillips & Leeuwenburgh, 2005; Popa, et al., 2005; Bowen, Schuler & Adams, 2015). Bylo zjištěno, že vyšší hodnoty IL-6 a TNF- α korelují s nižší svalovou silou m. quadriceps femoris. Zvýšené hladiny TNF- α souvisejí s nižší apendikulární hmotou kosterního svalstva a úbytkem buněčné hmoty. TNF- α tedy přispívá ke ztrátě svalové hmoty (Visser, et al., 2002).

Apoptóza je fyziologický proces nezbytný pro vývoj a remodelaci tkání. Je také odpovědný a důležitý při ztrátě svalových vláken, a tudíž při úbytku svalové hmoty při sarkopenii (Dupont-Versteegden, 2006; Leeuwenburgh, 2003).

Nedávno bylo prokázáno, že léčba TNF- α vedla ke zvýšené apoptóze myocytů u stárnoucích potkanů a má pravděpodobně vliv na ztrátu svalové hmoty související s věkem (Phillips & Leeuwenburgh, 2005). Phillips a Leeuwenburgh (2005) také zjistili, že dietní metodou kalorické restrikce se dá předejít apoptóze svalů vyvolané TNF- α . Soubor těchto studií poukazuje na to, že TNF- α je důležitým faktorem při úbytku svalové hmoty související s věkem.

7 MELATOPAUZA

Endokrinologickým změnám ve stáří podléhá také vylučování spánkového hormonu melatoninu epifýzou (glandula epiphysis). Melatopauza a její důsledky jsou předmětem současného výzkumu. Z dostupných zdrojů nyní víme, že melatonin nesouvisí pouze se spánkem, ale jeho význam je navázán na další důležité funkce v organismu včetně pohybového systému. Ve stáří se na nedostatek tohoto hormonu váží problémy vyplývající z jeho funkce.

7. 1 Melatonin

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) neboli spánkový hormon je hormon produkováný epifýzou. Hlavní funkcí epifýzy je přijímat informace z okolí o denním cyklu světlo-tma. Tyto informace z okolí pak určují produkci a vylučování hormonu melatoninu. Melatonin je vylučován pouze během temné fáze dne. Melatonin vykazuje ale také týdenní (cirkaseptální) a roční (cirkanuální) variabilitu sekrece (Goswami, 2020). Kromě své zásadní role při regulaci cirkadiálního systému a spánkových vzorců se melatonin mimo jiné podílí na ochraně buněk proti oxidačnímu stresu, má neuroprotektivní účinky a chrání reprodukční systém. Funkce epifýzy a sekrece melatoninu může být narušena v důsledku vzácných vrozených defektů nebo v průběhu života. Jedná se o nádory epifýzy, kraniofaryngiomy, poranění ovlivňující sympatickou inervaci epifýzy. Výrazný úbytek melatoninu nacházíme u stárnoucí populace (Aulinas, 2019).

7. 2 Epifýza a její funkce

U vyšších obratlovců včetně člověka je světlo snímáno gangliovými buňkami sítnice, které nervovým přenosem vysílají signály do zrakových center v týlním laloku. Řada gangliových buněk sítnice však obsahuje melanopsin, který plní funkci fotoreceptorů, které vysílají nervové signály do oblastí mozku, které obraz nevytváří. Jedná se např. o epifýzu prostřednictvím komplexních neuronových spojení. Informace z fotonů světla se přes sítnici šíří dál do suprachiasmatického jádra (SCJ). SCJ tvoří hlavní systém generující informace o tzv. cirkadiálním rytmu neboli našich biologických vnitřních „hodin“. Odtud se informace dostává do hypotalamu. Pokud na sítnici skutečně dopadne paprsek světla, SCJ vyloučí kyselinu γ -aminomáselnou, která je zodpovědná za inhibici

neuronů, které se synchronizují v paraventriculárním jádru (PVJ) hypotalamu. Následkem toho je signál do epifýzy přerušen a melatonin není syntetizován. Naopak za tmy SCJ vylučuje glutamát, který zajišťuje přenos přes PVJ k epifýze. PVJ komunikuje s vyššími hrudními segmenty páteře a přenáší informace do nadřazeného cervikálního ganglia, které přenáší konečný signál do epifýzy prostřednictvím sympatických postsynaptických vláken uvolňováním norepinefrinu (NE). NE je spouštěčem pro aktivaci pinealocytů k zahájení produkce melatoninu aktivací transkripce mRNA kódující enzym arylalkylamin N-acetyltransferázu (AA-NAT), což je první molekulární krok syntézy melatoninu (Aulinas, 2019; Masters et al., 2014; Peliciari-Garcia et al., 2013)

Existují důkazy o tom, že melatonin lze syntetizovat i v jiných částech těla (kůže, gastrointestinální trakt, sítnice, kostní dřeň, placenta), které působí autokrinně nebo parakrinně (Bubenik, 2001). V průměru se maximální hladiny melatoninu v plazmě u dospělých vyskytují mezi 02:00 a 04:00 hodinnou ranní (Grivas & Savvidou, 2007).

Endogenní melatonin tvořený v hypotalamu zpětnovazebně aktivuje receptory v SCJ. Jedná se o receptory spřažené s G proteinem - MT1 a MT2 (Liu et al., 2016). Dle přehledového článku autorů Comai & Gobbi (2019) není však přesně známá jejich fyziologická odlišnost. Z pilotních studií na myších vyplývá, že aktivace receptorů MT1 se podílí hlavně na regulaci REM spánku a cirkadiálním rytmu, zatímco působením na receptory MT2 se selektivně zvyšuje non-REM spánek a při nedostatečné stimulaci MT2 receptoru může docházet až k úzkostným poruchám. Tyto dva receptory se navíc odlišují svou anatomickou lokalizací. Receptory MT2 jsou umístěny v retikulárním thalamu (oblast NREM), zatímco receptory MT1 v locus coeruleus a laterálním hypotalamu (oblasti REM). Z toho tedy vyplývá, že receptory MT1 a MT2 mají specifické role v modulaci spánku.

Těchto poznatků by se potenciálně dalo využít nejen při léčbě spánkových poruch, ale také v neuropsychofarmakologii s cílem selektivně působit na jeden nebo druhý receptor podle individuální potřeby pacienta. Stále však chybí dostatek relevantních studií, které by toho zkoumali i na lidech.

7. 4 Produkce melatoninu a biologický věk

Nejvyšších koncentrací hladin melatoninu dosahují děti v období před pubertou, poté hladiny pomalu klesají (Waldhauser et al., 1984). Tyto hladiny se udržují poměrně stabilní až do 35 až 40 let věku, následuje pokles amplitudy vyplavování melatoninu. Snížené působení melatoninu spojené se stárnutím vede k nekvalitnímu, fragmentovanému spánku. U lidí starších 90 let hladiny melatoninu nedosahují více než 20 % koncentrací mladých dospělých (Scholtens et al., 2016). Pokles produkce melatoninu je zapříčiněn kalcifikací epifýzy, poruchou noradrenergní inervace žlázy nebo sníženou schopností detekce světla z důvodu oční mydriázy, katarakty (Gannon & Wang, 2019; Tan, 2018). Je zajímavé, že pinealektomie urychluje proces stárnutí a několik vědeckých zpráv uvádí, že melatonin má proti-stárnoucí efekt (Bubenik & Konturek, 2011; Karasek, 2004).

Ve studii Amstrup et al. (2016), podávání melatoninu ženám po menopauze vyvolalo snížení tukové hmoty a zvýšení hmoty kosterní svaloviny ve srovnání se skupinou žen léčené placebem. Noční sekrece melatoninu zvyšuje inzulínovou senzitivitu a zachovává funkci beta buněk pankreatu (Costes et. al, 2015). McMullan et al. (2013) spojují nízkou sekreci melatoninu s vyšším rizikem dřívějšího nástupu cukrovky typu II. Melatoninu jsou připisovány antihypertenzní vlastnosti, podílí se na regulaci srdeční frekvence a vaskulární rezistence (Dominguez-Rodriguez et al., 2012; Reiter, R. J., Tan, D. X., & Korkmaz, A., 2009).

7. 5 Antioxidační schopnosti melatoninu

Melatoninu byly také připisovány antioxidační vlastnosti působící proti stárnutí. Melatonin je silným působkem účastnící se v boji proti ROS. Působí nezávisle na přítomnosti receptoru. Chrání buňky před oxidačním stresem lipidů, bílkovin a DNA (Hacışevki & Baba, 2018; Karasek, 2004; Reiter, 2016). Melatonin v buňce podporuje syntézu antioxidačních enzymů jako je glutathion peroxidáza a glutathion reduktáza. Dále podporuje syntézu samotného antioxidantu glutathionu, který se nachází se ve vysokých koncentracích také v mitochondriích (Reiter et al., 2016). Melatonin vykazuje antiapoptotické schopnosti, významně se podílí na upregulaci imunitního systému a snižuje nízkoprahovou zánětlivost. Ze stejného článku vyplývá, že se melatonin uplatňuje

pro své protizánětlivé účinky modulací jak pro-, tak protizánětlivých cytokinů v různých patofyziologických situacích.

Melatonin navíc inhibuje expresi cyklooxygenázy (COX), a tím i produkci prostaglandinů, leukotrienů, oxidu dusného (NO) a dalších mediátorů zánětu. Enzym cyklooxygenáza a její produkty jsou důležitými mediátory zánětu. Jsou zodpovědné za bolest zánětem způsobenou tím, že senzitivizují receptory bolesti (Tarocco et al. 2019). V poslední době se rozšiřují důkazy o protinádorové aktivitě melatoninu (Straif et al. 2007; Blask, Dauchy & Sauer, 2005). Melatonin se zdá být užitečný jako onkostatikum díky svému působení na buněčné úrovni zpomaluje progresi rakoviny prsu a prostaty. Je zajímavé, že u potkanů, pokud byl karcinogen podáván v noci během nejvyšší hladiny melatoninu, bylo poškození DNA významně nižší (20 %) než u potkanů, kteří jsou během dne vystaveni karcinogenu (González-González, Mediavilla, & Sánchez-Barceló, 2018; Zharinov et al., 2020).

Jak již bylo zmíněno dříve, expozice světlu během „biologické noci“ může potlačit produkci melatoninu a je také spojena se škodlivým účinkem na zdraví (tj. se zvýšeným rizikem rakoviny ve většině epidemiologických studií u pracovníků v nočních směnách) (Blask, Dauchy & Sauer, 2005; Blask et al., 2002; Dumont, Lanctôt, Cadieux-Viau & Paquet, 2012; Peplonska et al., 2010).

7. 6 Melatonin a spánek u stárnoucí populace

Nespavost neboli insomnie je jedním z nejčastějších, subjektivně vnímaných symptomů postihující až 25 % starší populace. Jedná se o relativní úbytek kvality a/nebo délky spánku. O insomnii se jedná, pokud se problém objevuje nejméně třikrát týdně po dobu několika týdnů. Tento stav doprovází snížená fyzická i psychická výkonnost přes den. Příčiny nespavosti jsou somatické (nykturie, bolest, gastroezofageální reflux), psychogenní (stres, úzkost, deprese, demence), environmentální (nedostatek fyzické aktivity, nevhodné prostředí např. hluk a světlo v nemocnici) a farmakogenní (kofein, alkohol, kortikosteroidy, bronchodilatancia, nikotin) (Topinková, 2005). Jednou z příčin nespavosti je i nedostatek hormonu melatoninu, který není efektivně ve stárnoucím organismu hypofýzou vylučován.

U starší populace se zaznamenává zpoždění všech tří fází sekrece melatoninu: od západu slunce do nástupu pulzů spánkového hormonu, zpoždění peaku sekrece během

nocí a posunutí fáze mezi vrcholem sekrece a střední spánkovou fází. Nedostatečný spánek může snížit kognitivní schopnosti včetně pozornosti a paměti. Tyto příznaky jsou u starších osob mylně interpretovány jako příznaky demence / mírné kognitivní poruchy. Existuje silná asociace objektivně a subjektivně měřené kvality spánku s následným kognitivním poklesem (Osorio et al., 2011; Blackwell et al., 2014). Zjevný vztah mezi zvyšujícím se věkem, klesající produkcí melatoninu a zvyšující se prevalencí nespavosti vedl k hypotéze, že suplementace melatoninu je vhodná pro dosažení fyziologické kontroly spánkového cyklu a bdění u pacientů s nespavostí ve věku starších 55 let (Zisapel, 2018).

7.7 Melatonin a nervový systém

Jedinci s neurodegenerativními poruchami (tj. Alzheimerova a Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, autismus) měli ve srovnání s kontrolní skupinou významně oploštělé amplitudy sekrece melatoninu (Bordet et al., 2003; Song, 2019; Barceló, 2016).

Melatonin prokázal pozitivní dopad při léčbě nespavostí u starších lidí nebo při zlepšování kognitivních funkcí spojených s neurodegenerativními poruchami, pravděpodobně díky jeho antioxidačním a neuroprotektivním účinkům (Xie et al., 2017). Vzhledem k široké distribuci melatoninových receptorů v CNS se melatonin jeví jako slibná **neuroprotektivní molekula**.

Přerušování cyklu spánku-bdění je spojeno se změnami v cirkadiánní rytmu autonomního nervového systému (ANS). Za fyziologických podmínek parasympatická funkce převládá ve spánku a sympatická aktivita ve dne. Souvislost mezi stárnutím a narušeným cirkadiánním rytmem se projevuje rozvojem autonomní dysfunkce, která se obvykle prokazuje stanovením indexu variability srdeční frekvence. Existuje silná korelace mezi indexy variability srdeční frekvence a stárnutím. Podávání melatoninu by mohlo vést ke snížení rizika pádů starších osob, u kterých se projevuje častěji ortostatická hypotenze. Systematický přehled literatury dospěl k závěru, že výskyt pádů u starších osob sleduje cirkadiánní variaci (Goswami, 2020).

Pacchierotti et al. (2001) zdůrazňuje pozitivní vliv melatoninu k redukci symptomů u pacientů s některými psychiatrickými diagnózami, především se jedná o progredující demence.

V kazuistice zpracované autory Quintana et al. (2018) byl prokázán pozitivní neuroprotektivní efekt podávání GH společně s podáváním melatoninu u pacienta, který utrpěl subarachnoidální krvácení.

Motorické neurony s terminálním zakončením na nervosvalové ploténce zajišťují vznik kontrakce kosterního svalu a tedy i volní pohyb. Ztráta tohoto terminálního úseku motorického neuronu vlivem stárnutí ztrácí kontakt s nervovým systémem a není proto schopen generovat svalové kontrakce (Gonzalez-Freire, et al., 2014). Jedna z příčin vzniku sarkopenie je redukováný přenos vzruchů přes neuromuskulární junkci. Melatonin podle aktuálních zpráv dokáže zvrátit s věkem narůstající neuromuskulární transmisní dysfunkci a podporuje fyziologickou svalovou práci (Gomez-Pinilla, 2007).

7. 8 Melatonin a kosterní svalstvo

Systémová zánětlivost

Snížení plazmatických hladin melatoninu oslabené pokročilým věkem také souvisí s oslabením svalstva. Podávání melatoninu má protektivní i terapeutický účinek proti stárnutí nervového sytnému (Barceló, 2016). Nízké hladiny melatoninu jsou podle Obayashiho et al. (2016) spojeny s **menší reaktivitou CNS** při generování síly volním úsilím. Experimentální studie na lidech dokazují, že podávání melatoninu redukuje systematickou nízkoprahovou zánětlivost a zvýšený oxidační stres, **tlumí produkci prozánětlivých cytokinů TNF- α a IL-6** (Kedziora-Kornatowska et al., 2008; Koziróg et al., 2011; Mesri Alamdari et al., 2015; McMullan, 2013; Ochoa et al., 2011). Některé výsledky studií se spíše přiklání k názoru, že spíše než protektivní účinek melatoninu před oxidačním stresem je významný jeho ergogenní účinek (Beck et al., 2015). Existuje také korelace mezi vytrvalostním cvičením a denní dobou, kdy taková aktivita probíhá. Cvičení během světlé části dne nebo přímá expozice slunečnímu světlu zvyšuje koncentrace melatoninu (Mero et al., 2006).

Indukce autofágie

Melatonin jakožto stabilizátor homeostázy indukuje nebo inhibuje efektivitu autofágie. K indukci autofágie dochází v myoblastech v případě myogenní diferenciaci,

ale inhibičně melatonin působí proti oxidačnímu stresu vyvolanému teratogenní látkou (Coto-Montes et al., 2012; Coto-Montes et al., 2016).

Melatonin a degradace proteinů

Sarkopenie je syndrom, kdy dochází k dysregulaci katabolického aparátu buňky (Brunk & Terman, 2002). Melatonin redukuje stresovou aktivitu endoplasmatického retikula v kosterním svalstvu zvýšením exprese řady důležitých proteinů a mRNA, které se jsou nezbytné k syntéze proteinů. Melatonin reguluje činnost proteazomu a lyzozomálních mechanismů (Coto-Montes et al., 2016; Terman et al., 2010).

Vliv melatoninu na produkci satelitních buněk a apoptózu

Ve studii provedené na potkanech bylo zjištěno, že melatonin zvyšuje genu satelitních buněk snížením apoptotických procesů prostřednictvím modulace signálních drah, které umožňují regeneraci svaloviny (Stratos, et al., 2012). Antiapoptotické účinky melatoninu byly popsány i v mnoha jiných tkáních, např. v astrocytech (Jou, 2010). Prokázány jsou naproti tomu také protirakovinné účinky melatoninu díky jeho schopnosti apoptózu vyvolat. Podle několika zdrojů melatonin totiž dokáže rozlišit buňku normální od buňky rakovinné a modulovat tak její apoptotickou aktivitu (Leja-Szpak et al., 2010; Mao et al., 2010).

V normálním zdravém svalu melatonin pomáhá předcházet apoptóze a zamezuje působení oxidačního stresu, který způsobuje zvýšenou propustnost mitochondrií pro volné radikály a následnou smrt buněk (Hibaoui, Roulet, & Ruedg, 2009). Melatonin tlumí apoptotické procesy během ischemie a následné reperfuze v kosterním svalu (Wang et al., 2006). Tato fakta dokazují, že melatonin významně snižuje nebo dokonce protektivně působí proti patofyziologickým jevům v buňce (Tarantino, 2015).

Vaskulární stárnutí

Stárnutí cévního systému významně brání příjmu kyslíku a živin svalem buňky. To úzce souvisí s rozvojem sarkopenie.

Dalším vlivným mechanismem melatoninu je ateroprotektivní účinek. Cévní poškození a ischemie způsobují vznik ROS a tím rozrušují nejen svalová vlákna, ale i mitochondrie v kosterním svalu. To vede ke ztrátě svalové síly, která je častá u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin. (Obayashi et al., 2016).

Degenerativní změny cévního systému znemožní přísun kyslíku a živin do svalových buněk. Stárnoucí kosterní svaly vykazují snížený krevní průtok (DeVan, 2013), a tím redukcí vazodilatace kapilár. Tyto děje zapříčiňují poškození a destrukci mitochondrií v myocytech kvůli snížené dodávce kyslíku (Behnke et al., 2006). Dochází tak ke snížení produkce ATP, zvýšení ROS, které mají vliv na rozrušení cévní stěny.

Dosavadní výzkumy o vlivu melatoninu na poškození cévního systému jsou experimentálně prokázány na zvířecích modelech. Bylo dokázáno, že dlouhodobá léčba melatoninem má vaskuloprotektivní vlastnosti (Rosei et al., 2015).

Tento efekt byl prokázán na myších, které byly geneticky upraveny tak, aby u nich došlo ke zrychlenému stárnutí. Při podávání melatoninu došlo k obnově poškozeného endotelu a výraznému zlepšení struktury cév (Rodella, et al., 2015) V jiné studii, provedené také na uměle zestárlých potkanech se prokázal vliv melatoninu na kardiovaskulární zdraví.

Studii na lidech je stále nedostatek, ale na zvířecích modelech je již prokázáno, že melatonin má významný antioxidační efekt působení proti volným radikálům vznikajících v kosterním svalu (Obayashi et al., 2016).

Osteoporóza

Svalová síla má významný vliv na skeletární systém. Stav svalů předurčuje hmotnost, velikost a tvar kostí, dále dokonce i kostní architekturu (Coto-Montes et al., 2016). U starších sarkopenických pacientů dochází k poklesu svalového tonu pod prahovou, individuální hranici. Následkem toho dojde ke snížené tvorbě kostní tkáně a kostní resorpci (Tarantino et al., 2013). Někdy se proto hovoří o sarko-osteoporóze nebo sarko-osteopenii (Tarantino et al., 2013; Binkley, Krueger & Buehring, 2013).

Oxidační stres a autofagické změny patří mezi faktory mající vliv na rozvoj osteoporózy (Yang et al., 2014), což by opět mohlo vysvětlovat příznivé účinky melatoninu (Maria & Witt-Enderby, 2014).

Klinická studie publikovaná Amstrupem (2015) prokázala pozitivní vliv týkající se schopnosti melatoninu zlepšovat kostní minerální denzitu u postmenopauzálních žen. Melatonin by tedy mohl podpůrně řešit současně jak osteoporózu, tak svalovou sílu.

Melatonin a imunitní systém

Vysoké exogenní dávky melatoninu vykazují obecnou stimulaci imunitního systému. To zvyšuje aktivitu T buněk, růst lymfocytů, humorální reakce a mohou inhibovat involuci brzlíku s věkem. In vitro melatonin také zvyšuje aktivitu pomocných T a NK buněk, produkci interleukinu 2, interferonu gama a expresi mRNA interleukinu-1 v lidských monocytech. Tyto účinky se mohou dít přímým působením melatoninu na jeho receptor, protože melatoninové receptory byly identifikovány v různých tkáních imunitního systému (brzlík, slezina, lymfocyty, a pomocné buňky T). Kromě toho melatonin působí jako chronobiotikum - podílí se na cirkadiánní organizaci imunitního systému (počet a aktivita lymfocytů T, B, a NK vykazující denní rytmus). Sekrece melatoninu vykazuje sezónní periodicitu v závislosti na imunitní funkci. Peak vylučování melatoninu se v krátkých zimních dnech prodlužuje (Simonneaux & Ribelayga, 2003). Většina autorů se shoduje, že melatonin má imunostimulační účinek. Orální suplementace melatoninu během cvičení s vysokou intenzitou se ukázala jako účinná při snižování stupně oxidačního stresu (nižší hladiny peroxidace lipidů, s významným zvýšením aktivity antioxidantních enzymů); to by vedlo k udržení celulórní integrity a snížení sekundárního tkáňového poškození (Carrillo-Vico, 2013; Emet et al., 2016).

Získaná data také ukazují, že melatonin má silné ochranné účinky. Působí preventivně proti nadměrné expresi prozánětlivých mediátorů a inhibici účinků několika prozánětlivých cytokinů. Suplementace melatoninu před namáhavým cvičením snížila následné poškození svalové hmoty modulací oxidačního stresu a zmírnila signalizaci k tvorbě zánětu spojené s fyzickou zátěží (Stacchiotti, Favero, & Rodella, 2020).

7. 9 Substituční léčba melatoninem

Substituční léčba spánkových poruch melatoninem u starších pacientů snižuje latenci usnutí, zvyšuje celkovou délku spánku, snižuje noční buzení a zlepšuje celkovou kvalitu spánku, která je důležitá pro regeneraci organismu.

Studie ukazují, že melatonin s prolongovaným uvolňováním zachovává fyziologickou strukturu spánku ani nezpůsobuje amnézii. Tyto vedlejší účinky způsobují často předepsané hypnotika. Použití je bezpečné pro krátkodobé i dlouhodobé užívání u starších lidí, a to i v případě nejčastějších komorbidit a jejich léčbou (např. hypertenze, cukrovka, kardiovaskulární onemocnění, Alzheimerova choroba). Na základě klinických testů byl melatonin s prodlouženým účinkem schválen v EU a mnoha dalších zemích a je doporučován jako první možnost léčby insomnie charakterizované špatnou kvalitou spánku u pacientů ve věku ≥ 55 let (Zisapel, 2018). Účinnost se zvyšuje s dobou délky užívání, které dosáhne plató po 13 týdnech podávání (Zisapel, 2012).

Alternativou k suplementaci melatoninu mohou být imidazopyridinyl-amidy, které se používají k léčbě poruch melatonergního systému, poruchám spánku, deprese, schizofrenie, úzkostných stavů, Alzheimerova choroby, onkologických onemocnění a kardiovaskulárních onemocnění (Tomás-Zapico & Coto-Montes, 2007).

8 METODIKA

Tato práce je zasazená do konceptu tzv. literární rešerže. Práce obsahuje body současného vědeckého (teoretického) poznání, které se váží k tématu endokrinních změn u stárnoucí populace a jejich vlivu na poruchy pohybového systému. Text je založen na analýze dokumentů (kvalitativních datech). Většina zdrojů je z anglického jazyka.

1. Využívané databáze, ve kterých jsem vyhledávala na základě klíčových slov jsou: PubMed, Google Scholar a EBSCO. Klíčová slova, podle kterých byl proveden sběr dat jsou: sarkopenie, somatopauza, růstový hormon, melatonin, oxidační stres
2. Na základě vygenerovaných dat jsem provedla další selekci dat, a to na základě věkové skupiny (věk 50+) a sledovaných vlastností/ veličin.
3. Pro teoretické pasáže (úvod do problematiky) jsem dále vyselektovala z výběru pouze teoretické práce – přehledové články, výňatky z knih. Z těchto dat jsem dále seřadila nalezené výsledky podle roku vydání/ roku publikace. Na tomto podkladě jsem provedla přehled teoretických poznatků a zhodnotila, jak se v průběhu let pohled na problematiku změnil. Nejstarší použitá literatura je prevalenční studie z roku 1976 (cross-sectional study), a to z toho důvodu, že se jedná o obecně uznávané teorie, podporované i v dnešní době a novodobý výzkum zatím chybí.
4. Dále jsem provedla organizaci těchto informací do logických celků (kapitol a podkapitol).
5. Na teoretickou část vždy navazují kapitoly, které úzce souvisí s teoretickým úvodem. Jedná se o kapitoly, které slouží jako podpora dat teoretických, k potvrzení či vyvrácení hypotéz definovaných v úvodní části. Tyto celky jsem vybírala z vědeckých studií a provedla jsem sekundární analýzu dat nebo použila potřebná data z meta-analýz.
6. Výzkumné studie jsem recenzovala na základě korelačního výzkumu, který je zaměřen na zjišťování těsnosti vztahů, souvislostí a závislostí mezi sledovanými proměnnými. Tyto studie jsou již co možná nejaktuálnější z dostupných databází a vybrány byly pouze ty, u kterých se zkoumala/ sledovala stejná vlastnost.
7. Do závěru některých kapitol je vnesena osobní polemika a kritický pohled na danou problematiku.

9 DISKUZE

Nejprve je nutné podotknout, že téma stáří a stárnutí je velice široké. V této práci nejsou zohledněny některé endokrinologické změny, jako například andropauza, která také významně přispívá k regulaci stárnutí. To dokazuje např. studie Blackmana (2002), ve které jsou vyhodnocovány údaje o složení těla žen i mužů při podávání GH společně s testosteronem u mužů a estradiolem u žen a GH samostatně. Výsledky nasvědčují signifikantnímu zvýšení čisté svalové hmoty, síly, vytrvalosti a hodnot VO_2max u mužů i žen bez pohybové intervence. Výraznější rozdíl však nacházíme u obou pohlaví, kterým byly podávány jak GH, tak pohlavní hormony. U mužů se podáváním GH společně s testosteronem výrazně zvýšila svalová síla, ale hodnoty VO_2max se zvýšily jen nepatrně.

Hurel et al. (2000) prokázal pozitivní vliv vytrvalostní činnosti na přirozený vzrůst testosteronu i GH bez podávání těchto hormonů. V této studii autor porovnává dvě skupiny mužů ve věku 57 – 60 let. Do první skupiny byli zařazeni zdraví muži, kteří mají spíše sedavý způsob života, ve druhé byli muži sportovně aktivní, věnující se pravidelně vytrvalostnímu běhu. Hodnoty VO_2max i BMI se v porovnání s předchozí studií Blackmana (2002) neliší, naopak. Nárůst GH byl měřen průběžně každých 5 minut během jízdy na rotopedu při 40% VO_2max . Hodnoty GH mužů v první skupině se nelišily od probandů ve studii Blackmana (2002), kde byl podáván pouze GH, event. společně se sexuálními hormony. Dokonce u druhé skupiny, tedy u sportujících mužů byly hodnoty testosteronu a VO_2max vyšší než u první skupiny, a dokonce vyšší než ve studii Blackmana (2002).

Z výše uvedeného porovnání obou studií vyplývá, že pohybová intervence má efektivnější dopad na sekreci GH než substituce GH.

Tato fakta potvrzuje a doplňuje studie Lanfranca (2002). GH je důležitým regulátorem aktivity osy GH / IGF-1. Reakce sekrece GH na trénink závisí na jeho délce, intenzitě a úrovni kondice jedince. Čím vyšší intenzita tělesné zátěže, tím více se GH uvolňuje.

Novější dostupné studie na toto téma chybí. Vycházíme tedy z poznatků získaných v letech 1993 – 2002. Nejrelevantnější nalezené studie srovnávaly efekt placeba, podávání skutečného GH, podávání GH v kombinaci s doporučenou pohybovou

aktivitou nebo pouze efekt zásahu do životního stylu (pohybová aktivita a doporučená strava). V některých studiích je zohledněna genderová rozlišnost. Ženy mohou na léčbu GH reagovat odlišně než muži. Navzdory podáním vyšších dávek GH na kilogram tělesné hmotnosti ženám léčených GH se nezvýšila svalová hmota. Dosáhly pouze statisticky bezvýznamného snížení tukové hmoty, zatímco u mužů substituovaných GH, došlo v obou těchto případech k významnému zlepšení.

Z výzkumů jsou sice patrné změny v tělesném složení ve smyslu nárůstu svalové hmoty (zejména u mužů), z toho ale nevyplývají žádné důkazy o tom, že by substituce GH u zdravých starších lidí zlepšovala klinicky důležité výsledky, jako je maximální spotřeba O₂, kostní minerální hustota, hladiny lipidů a hladiny glukózy a inzulínu nalačno. Kromě toho zvýšení GH vede podle bioimpedanční spektroskopie k přírůstku čisté svalové tkáně. Tato metoda může zkreslovat výsledky studie, jelikož podávání GH vede k zadržování tekutin v těle. Tato retence tekutin může být přechodná (Bengtsson et al., 1993) a může odpovídat za menší, i když ne signifikantní rozdíl v tukové a svalové tělesné hmotě, který lze pozorovat spíše ve dlouhodobých studiích ve srovnání s krátkodobými studiemi. Podávání GH snižuje hladinu celkového cholesterolu pouze minimálně. I tak tento účinek v citlivějších analýzách nepřetržoval. To může souviset spíše se změnami složení těla než s lepší efektivností metabolismus cholesterolu (Gola et al., 2005).

Studie Vestergaarda et al., 2012 prokázala účinek injekčně podaného GH do patelární šlachy na syntézu kolagenu typu I u starších mužů. IGF-1 se tím zvýší, což má příznivý vliv na urychlení hojení tkáně. Můžeme tedy konstatovat, že lokální aplikací se vyhneme vedlejším účinkům. Lokální aplikace může být tedy vhodná pro starší pacienty např. po chirurgických zákrocích k rychlejší regeneraci.

Ačkoli se stimulační efekt fyzického cvičení na aktivitě osy GH / IGF-1 s věkem snižuje, pravidelné cvičení má potenciál u populace 50+ zlepšit celkovou kondici a kvalitu života. Z výše uvedeného vyplývá, že pohybová aktivita má podobný efekt jako podávání GH. Na rozdíl od podávání GH, jehož účinnost je sporná a nese s sebou řadu nežádoucích účinků, je pravidelná fyzická aktivita spojena s vyšší citlivostí na inzulín, menší tvorbou aterogenních lipidových plátů a zvýšení svalové hmoty. Víme také, že čím vyšší je intenzita vykonávané aktivity, tím více GH se do těla vyloučí. Je tedy otázkou, jak nastavit cvičební jednotku tak, aby u starších pacientů došlo

k dostatečnému stimulu pro vyloučení GH a zároveň aby nedošlo k přílišnému zatížení organismu. Je třeba zdůraznit, že aktivní pohyb, často spojen se socializací, má také pozitivní psychologický dopad na jedince. Je proto v kompetencích fyzioterapeuta vést a motivovat starší populaci ke zdravému životnímu stylu, zejména ke vhodné pravidelné pohybové aktivitě.

Některé oblasti endokrinologie stárnutí jsou prozkoumány méně. Jedná se např. o melatopauzu, tedy úbytek hormonu melatoninu, který má v těle nezastupitelnou funkci. Vliv podávání exogenního melatoninu na fyzický výkon je stále diskutován. Deficit melatoninu je popsán u stárnoucí populace a projevuje se primárně poruchami spánku. Díky svým antioxidačním vlastnostem působí na mnoha úrovních těla. Nepřímý, ale významný vliv má na pohybovou soustavu. Exogenně podávaný melatonin u starší populace působí protizánětlivě. Tento účinek má vliv na svalovou sílu a adaptaci během namáhavého cvičení (Borges da Silva et al., 2015; Ochoa et al., 2011; Trionfante et al., 2017). Příjem melatoninu před a během cvičení zlepšuje stav inzulínové rezistence, výkon i u netrénovaných osob (Leonardo-Mendonça et al., 2017). Ve studii na zvířecích modelech se ale prokázal efekt melatoninu na regeneraci svalstva, inhibici aktivace NF-kB a zánětlivých cytokininů a zpomalení degradačních metabolických drah ve svalu (Maarman & Reiter, 2018).

Systematický přehled Lopez-Flores et al. (2018) vyhodnotil, že efektivita působení melatoninu může záviset na typu fyzické aktivity. Sekrece melatoninu je během aerobního cvičení omezená, ale zvyšuje se při cvičení s vysokou intenzitou. Platí zde tedy podobný mechanismus jako u GH.

Zda je melatonin skutečně efektivní pro zlepšení motorických funkcí u starších lidí, je zatím vědeckou otázkou. Věda zatím vliv melatoninu na kosterní svalstvo testuje na myších a potkaních modelech. Proto nemůžeme vyvozovat obecné závěry. Zajímavé je, že u postmenopauzálních žen poklesl obsah melatoninu v moči současně s rozvojem sarkopenie. Z výzkumu Onera a Sahina (2008) se zjistilo, že u kastrovaných potkaních samců podání melatoninu zpomalilo svalovou atrofii. Podání melatoninu tedy mohlo svými protektivními účinky nahradit anabolickou funkci testosteronu. Bylo také zjištěno, že ve svalovině myši, u kterých bylo uměle navozeno stárnutí, se objevila abnormální produkce laktátu. Všechny tyto nežádoucí změny se výrazně redukovali po orálním podání melatoninu (Sayed et al., 2018). Zajímavé je, že exogenní melatonin

dokáže regulovat inzulínovou rezistenci, zlepšil mitochondriální funkci svalů a zabránil chemicky vyvolané apoptóze a stresu endoplazmatického retikula různé buňky kosterního svalstva in vitro (Favero, et al., 2015; Hibaoui, Roulet & Ruegg, 2009; Teodoro et al., 2014).

Melatonin je bezpečný, volně prodejný suplement. U stárnoucí populace, zejména u jedinců s poruchami spánku, může melatonin pomoci s problémy při usínání, s přerušovaným spánkem nebo probouzením z důvodu nykturie. Za zvážení stojí optimalizace cirkadiálních rytmů eliminací modrého světla z umělého osvětlení, které významně narušuje sekreci tohoto hormonu, a také výše zmíněná suplementace. Přirozený spánek je důležitý pro kvalitní regeneraci, což se projeví na celkové kondici pacienta. Melatonin je jeden z nejsilnějších antioxidantů lidského těla. Tím působí přímo proti produkci volných radikálů, které stojí společně s dalšími hormonálními vlivy za rozvojem sarkopenie. Pokud je stárnoucí člověk dlouhodobě spánkově deprivovaný, může se projevovat zmateností, častějšími pády a úrazy. Do fyzioterapeutické praxe toto téma řadíme spíše okrajově. Důležitost klademe na pečlivé odebrání anamnézy, včetně cílených dotazů na spánek. Nutné je však vyloučit somatickou příčinu nespavosti. K vyšetření v praxi můžeme pacientovi doporučit vést si spánkový deník, kam si bude zapisovat veškeré údaje týkající se spánku. Pacienta spíše edukujeme o důležitosti spánkové hygieny. Zdůrazňujeme důležitost denního režimu – nespát přes den, motivovat pacienta k fyzické aktivitě, vystavovat se pravidelně dennímu světlu přes den, vstávat i uléhat v přibližně stejnou hodinu. Z dalších režimových opatření jsou nejméně 2 hodiny před spaním, současně se vyhnout těžkému jídlu, omezit či ideálně vyloučit kofein, alkohol a nikotin. Před spaním je vhodné zařadit relaxační techniky k navození převahy parasymptiku a aromaterapii. Důležité je optimalizovat podmínky spánku, aby byl v ložnici klid, vhodná teplota (spíše chladněji), přes den v posteli nepobývat.

Taktéž je třeba zařadit vhodný světelný režim. Jedná se hlavně o blokaci modrého spektra světla po západu i před východem slunce, které negativně ovlivňuje sekreci melatoninu.

Prokazatelně neškodlivější jsou krátké vlnové délky (450 - 525 nm), které odpovídají tzv. modrému a zelenému záření. Obě mají sice zastoupení i v přirozeném denním světle, ale pokud používáme umělé osvětlení v nesouladu s cirkadiálním rytmem,

dochází k desynchronizaci ve vyplavování melatoninu. Dnes trh nabízí speciální červené brýle, které tuto modrou a zelenou složku odfiltrují a dochází tak k normalizaci produkce endogenního melatoninu (Kayumov et al., 2005).

Alternativou mohou být i žárovky zcela bez modré a zelené spektrální složky, a tedy bezpečné pro přípravu organismu na spánek. Čím temnější prostředí v ložnici vytvoříme, tím více melatoninu se vyplaví. Můžeme tedy využít těsně před spaním masky na oči k maximalizaci kvalitního spánku.

Vzhledem k demografickým údajům již víme, že střední délka života obyvatelstva se prodlužuje. V pokročilém věku bohužel dochází ke zvýšené nemocnosti, polymorbiditě, zhoršování fyzické zdatnosti a soběstačnosti. Dnes můžeme hovořit o tzv. geriatrizaci medicíny, avšak v českém zdravotnictví není geriatricke zcela integrována do všech oborů včetně fyzioterapie. V návaznosti na tyto fakta dochází k zatížení a vysoké spotřebě zdravotní péče. Lékaři i další zdravotnické profese včetně fyzioterapeutů by se měli dále vzdělávat, jak o starší pacienty pečovat. Teoretické poznatky vedoucí k pochopení procesů a příčin stárnutí mohou do budoucna účelně zefektivnit zdravotnickou péči, zmírnit progresi chronických onemocnění, udržet pacienta v dobrém fyzickém i psychickém stavu a zajistit tak kvalitní a samostatný život i v pokročilém věku. Dnes již víme, že včasné odhalení nemocí a neprodlený léčebný i terapeutický zásah minimalizuje následnou invaliditu a nesoběstačnost, a ulehčuje návrat do plného zdraví. Je třeba respektovat involuční změny ve stárnoucím organismu včetně endokrinologických souvislostí. To může pomoci zdravotníkům zaměřit se cíleně na to, co geriatrický pacient skutečně potřebuje a individuálně posuzovat zdravotní stav, aby zdravotnická intervence byla pro pacienta maximálně přínosná. Vše výše uvedené vyžaduje mezioborovou spolupráci nejen mezi lékaři různých specializací, ale také mezi lékaři a fyzioterapeuty.

10 ZÁVĚR

V současnosti neexistuje jednotná teorie stárnutí. Podle současné literatury je několik rozvíjejících se teorií. Jedná se o teorie působení volných radikálů a vznik oxidačního stresu, změny na úrovni poškození DNA (zkracování telomer, poškození mitochondriálního genomu, snížená odpověď na teplotní šok a další), stárí jako vedlejší produkt metabolismu, teorie alterace imunity a následná imunosenescence. V práci jsme se zaměřili na teorii oxidačního stresu, deficienci endokrinního a imunitního systému (somatopauza, melatopauza), a to se zaměřením na pohybový aparát.

Můžeme vyvodit tyto závěry:

1. Po zmapování současné teorie volných radikálů můžeme dodat, že ROS a RNS jsou produktem aerobního metabolismu a aktivit katalyzovaných oxidací, které způsobují oxidační stres. Ve stárnoucím organismu dochází ke snížení kapacity antioxidantních systémů, následně k degeneraci proteinů, lipidů, DNA a RNA oxidací. Dochází ke ztrátě katalytické funkce, preference hydrolýzy a následně ztrátě biologických funkcí.
2. Na pohybové soustavě se tyto děje projevují vznikem sarkopenie, osteoporózy a zhoršení motorických funkcí (koordinace, rovnováha, vytrvalost, síla).
3. V kardiovaskulárním systému se oxidační stres podílí na vzniku aterosklerózy a aterosklerózy s následnou sníženou perfuzí orgánů (i kosterního svalstva) a dalších komplikací (infarkt myokardu, mozkový infarkt, ischemická choroba dolních končetin)
4. Úbytek GH způsobuje sarkopenii, následně rozvoj sarkopenické obezity a s tím spojené svalové dysfunkce (především síla a vytrvalost).
5. Úbytek GH indukuje prevalenci metabolického syndromu.
6. Pravidelná fyzická aktivita, především odporové cvičení a intenzivní intervalové cvičení se zvýšenými nároky na energetický obrát, zvyšuje endogenní produkci GH.
7. GH se v současné době neidikuje k substituční léčbě u seniorské populace pro vysokou míru nežádoucích účinků.
8. Melatonin je jeden z nejsilnějších antioxidantních hormonů. Zkrácení cirkadiálního rytmu u stárnoucí populace způsobuje oxidační stres,

znesnadňuje regeneraci organismu a způsobuje rozvoj civilizačních onemocnění včetně neurodegenerativních chorob.

9. Suplementace melatoninu nebo jeho derivátů se využívá u spánkových poruch, je však vhodné věnovat se prevenci úbytku tohoto hormonu.
10. Pro zachování fyziologické hladiny melatoninu se doporučují režimová opatření: pobyt a pohyb venku na přirozeném světle co možná nejčastěji, ve večerních hodinách se vyhýbat arteficiálnímu světlu (zejména LED osvětlení) nebo nosit brýle blokující škodlivé složky elektromagnetického záření.
11. Všechny výše uvedené procesy se u stárnoucí populace prolínají. Nedá se tak přesně určit, který z faktorů stárnutí způsobuje.

11 SOUHRN

Tato práce nabízí přehled některých současných teorií stárnutí a senescenci.

Sarkopenie a na ni navázaná snížená fyzická zdatnost jsou typickými znaky doprovázející stárnutí. Somatické změny u populace 50+ jsou pod vlivem snižujících se hladin hormonů. V této práci jsou teoreticky popsány fyziologické mechanismy a patofyziologické změny z pohledu endokrinologické teorie stárnutí se zaměřením na pohybovou soustavu. Klíčový je zde GH, jehož úbytek exponenciálně klesá s rostoucím věkem. Významným negativním vlivem se zde uplatňuje oxidační stres a tvorba ROS, které na molekulární úrovni degradují tkáňové struktury. Současně dochází ke snížení antioxidační kapacity a nevyváženosti redoxních systémů. To se projevuje rozpadem svalové tkáně a v důsledku toho úbytkem fyzické zdatnosti. Účinnou prevencí proti progresi sarkopenie je pravidelná fyzická aktivita, která přirozeně zvyšuje hladinu GH. Substituční léčba GH je zatížena četností vedlejších účinků. U starší populace se substituce GH nedoporučuje, ani v našich podmínkách není povolena.

Jedním z opomíjených hormonů je melatonin. Melatonin je vylučován během temné fáze dne. Je silným antioxidantem a protektivně tak působí na subcelulární úrovni proti nadprodukci ROS. Melatonin ovivňuje celý organismus. Na základě dostupných zdrojů jsme zjistili, že melatonin předchází mitochondriálním poruchám, redukuje autofágické procesy ve svalových buňkách, zvyšuje počet satelitních buněk, a tím redukuje progresi sarkopenických změn v kosterním svalu. Stejně tak melatonin snižuje nízkoprahovou zánětlivost typickou pro imunosenescenci, a také snižuje vaskulární stárnutí, které pozorujeme v sarkopenickém svalu. Podobně melatonin zlepšuje endokrinní signalizaci, která u starších osob rovněž degraduje. V důsledku toho může melatonin sloužit k prevenci nebo léčbě nemocí spojených se sarkopenií, včetně osteoporózy a neuromuskulární dysfunkce. Melatonin může být užitečným nástrojem pro zpomalení degenerace svalstva prostřednictvím kvalitní regenerace během spánku. Dlouhodobá léčba tímto hormonem se projevuje zvýšenou mentální bdělostí, sníženou četností pádů a zlomenin, které obvykle vážně ohrožují zdraví starších osob. Studie na téma bezpečnosti užívání melatoninu nezaznamenaly žádné vedlejší účinky. U starší populace zdůrazňujeme důležitost zdravého životního stylu, do kterého se řadí také opomíjená synchronizace denních aktivit s cirkadiálním rytmem.

12 SUMMARY

This thesis offers an overview of some recent theories of ageing and senescence.

Sarcopenia and associated reduced physical fitness are typical features of ageing. Somatic changes in the 50+ population are affected by declining hormone levels. This thesis describes the physiological mechanisms and pathophysiological changes as seen in the endocrinological theory of ageing, with specific focus on the locomotor system. GH is essential here – its decline decreases exponentially with increasing age. Oxidative stress and the ROS production, which lead to the degradation of tissue structures at the molecular level, play a significant negative role here. At the same time, the antioxidant capacity and redox system balance are affected. This leads to the breakdown of muscle tissue and subsequently the loss of physical fitness. An effective prevention against sarcopenia progression is regular physical activity, which naturally increases GH levels. GH replacement therapy is associated with side effects. GH replacement is not recommended or permitted here in the elderly population.

One of the neglected hormones is melatonin. Melatonin is secreted during the dark phase of the day. It is a strong antioxidant with protective effects at subcellular level against ROS overproduction. Melatonin affects the whole organism. Available sources show that melatonin prevents mitochondrial disorders, reduces autophagic processes in muscle cells, increases the number of satellite cells, thus reducing the progression of sarcopenic changes in skeletal muscle. Likewise, melatonin reduces low-threshold inflammation typical of immunosenescence and vascular ageing – typical of sarcopenic muscles. Similarly, melatonin improves endocrine signalling, a function also affected in the elderly. As a result, melatonin can be used to prevent or treat diseases associated with sarcopenia, including osteoporosis and neuromuscular dysfunction. Melatonin can be a useful tool utilised to reduce muscle degeneration via regeneration during sleep. Long-term treatment with this hormone results in increased mental alertness, reduced frequency of falls and fractures, which usually pose a serious threat to the health of the elderly. Studies on the safety of melatonin have not shown any side effects. A healthy lifestyle is essential in the elderly population, including the neglected synchronisation of daily activities with circadian rhythms.

13 REFERENČNÍ SEZNAM

Aagaard, P., Andersen, J. L., Dyhre-Poulsen, P., Leffers, A. M., Wagner, A., Magnusson, S. P., Halkjaer-Kristensen, J., & Simonsen, E. B. (2001). A mechanism for increased contractile strength of human pennate muscle in response to strength training: changes in muscle architecture. *The Journal of physiology*, *534*, 613–623.

Adams, G. R., & Haddad, F. (1996). The relationships among IGF-1, DNA content, and protein accumulation during skeletal muscle hypertrophy. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *81*(6), 2509–2516.

Akamizu, T., & Kangawa, K. (2010). Ghrelin for cachexia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, *1*(2), 169–176.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. (2002) *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science. Genesis, Modulation, and Regeneration of Skeletal Muscle.

Amstrup, A. K., Sikjaer, T., Heickendorff, L., Mosekilde, L., & Rejnmark, L. (2015). Melatonin improves bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial. *Journal of pineal research*, *59*(2), 221–229.

Amstrup, A. K., Sikjaer, T., Pedersen, S. B., Heickendorff, L., Mosekilde, L., & Rejnmark, L. (2016). Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *Clinical endocrinology*, *84*(3), 342–347.

Anastasiya V. Snezhkina, Anna V. Kudryavtseva, Olga L. Kardymon, Maria V. Savvateeva, Nataliya V. Melnikova, George S. Krasnov, Alexey A. Dmitriev. (2019). ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.

Antonio, J., & Gonyea, W. J. (1993). Progressive stretch overload of skeletal muscle results in hypertrophy before hyperplasia. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 75(3), 1263–1271.

Armstrong, R. B., Warren, G. L., & Warren, J. A. (1991). Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 12(3), 184–207.

Arnold, L., Henry, A., Poron, F., Baba-Amer, Y., van Rooijen, N., Plonquet, A., Gherardi, R. K., & Chazaud, B. (2007). Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. *The Journal of experimental medicine*, 204(5), 1057–1069.

Aulinas A. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. [Updated 2019 Dec 10]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.

Ayuk, J., & Sheppard, M. C. (2006). Growth hormone and its disorders. *Postgraduate medical journal*, 82(963), 24–30.

Bahadori, B., Uitz, E., Tonninger-Bahadori, K., Pestemer-Lach, I., Trummer, M., Thonhofer, R., ... & Schaflinger, E. (2006). Body composition: the fat-free mass index (FFMI) and the body fat mass index (BFMI) distribution among the adult Austrian population-results of a cross-sectional pilot study. *International journal of body composition research*, 4(3), 123.

Bahorun T., Soobrattee M. A., Luximon-Ramma V., Aruoma O. I. Free radicals and antioxidants in cardiovascular health and disease. (2006) *Internet Journal of Medical Update*. 1(1), 17.

Bahorun, T., Soobrattee, M. A., Luximon-Ramma, V., & Aruoma, O. I. (2006). Free radicals and antioxidants in cardiovascular health and disease. *Internet Journal of Medical Update*, 1(2), 25-41.

Baker, J., Liu, J. P., Robertson, E. J., & Efstratiadis, A. (1993). Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell*, 75(1), 73–82.

Bamman, M. M., Shipp, J. R., Jiang, J., Gower, B. A., Hunter, G. R., Goodman, A., McLafferty, C. L., Jr, & Urban, R. J. (2001). Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 280(3), E383–E390.

Barceló, P., Nicolau, C., Gamundí, A., Fiol, M. A., Tresguerres, J. A., Akaârîr, M., & Rial, R. V. (2016). Comparing the Behavioural Effects of Exogenous Growth Hormone and Melatonin in Young and Old Wistar Rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 5863402.

Baron, J., Sävendahl, L., De Luca, F., Dauber, A., Phillip, M., Wit, J. M., & Nilsson, O. (2015). Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nature reviews. Endocrinology*, 11(12), 735–746.

Bar-Shai, M., Carmeli, E., & Reznick, A. Z. (2005). The role of NF-kappaB in protein breakdown in immobilization, aging, and exercise: from basic processes to promotion of health. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1057, 431–447.

Bartke A. (2019). Growth Hormone and Aging: Updated Review. *The world journal of men's health*, 37(1), 19–30.

Bashir, H., Ahmad Bhat, S., Majid, S., Hamid, R., Koul, R. K., Rehman, M. U., Din, I., Ahmad Bhat, J., Qadir, J., & Masood, A. (2020). Role of inflammatory mediators (TNF- α , IL-6, CRP), biochemical and hematological parameters in type 2 diabetes mellitus patients of Kashmir, India. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 34, 5.

Baulieu, E. E., Thomas, G., Legrain, S., Lahlou, N., Roger, M., Debuire, B., Faucounau, V., Girard, L., Hervy, M. P., Latour, F., Leaud, M. C., Mokrane, A., Pitti-Ferrandi, H., Trivalle, C., de Lacharrière, O., Nouveau, S., Rakoto-Arison, B., Souberbielle, J. C., Raison, J., Le Bouc, Y., ... Forette, F. (2000). Dayal, M., Sammel, M. D., Zhao, J., Hummel, A. C., Vandembourne, K., & Barnhart, K. T. (2005).

Supplementation with DHEA: effect on muscle size, strength, quality of life, and lipids. *Journal of women's health* (2002), 14(5), 391–400.

Bautmans, I., Njemini, R., Lambert, M., Demanet, C., & Mets, T. (2005). Circulating acute phase mediators and skeletal muscle performance in hospitalized geriatric patients. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 60(3), 361–367.

Beck, W., Botezelli, J., Pauli, J., et al. (2015). Melatonin Has An Ergogenic Effect But Does Not Prevent Inflammation and Damage In Exhaustive Exercise. *Sci Rep*, 5, 18065.

Behnke, B. J., Padilla, D. J., Ferreira, L. F., Delp, M. D., Musch, T. I., & Poole, D. C. (2006). Effects of arterial hypotension on microvascular oxygen exchange in contracting skeletal muscle. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 100(3), 1019–1026.

Behringer, R. R., Lewin, T. M., Quaife, C. J., Palmiter, R. D., Brinster, R. L., & D'Ercole, A. J. (1990). Expression of insulin-like growth factor I stimulates normal somatic growth in growth hormone-deficient transgenic mice. *Endocrinology*, 127(3), 1033–1040.

Bengtsson, B. A., Edén, S., Lönn, L., Kvist, H., Stokland, A., Lindstedt, G., Bosaeus, I., Tölli, J., Sjöström, L., & Isaksson, O. G. (1993). Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 76(2), 309–317.

Bhasin, S., Woodhouse, L., & Storer, T. W. (2001). Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle. *The Journal of endocrinology*, 170(1), 27–38.

Binkley, N., Krueger, D., & Buehring, B. (2013). What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?". *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation*

between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 24(12), 2955–2959.

Blackman M. R., Sorkin J.D., Münzer T, et al. (2002) Growth Hormone and Sex Steroid Administration in Healthy Aged Women and Men: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 288(18), 2282–2292.

Blackwell, T., Yaffe, K., Laffan, A., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Ensrud, K. E., Song, Y., Stone, K. L., & Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group (2014). Associations of objectively and subjectively measured sleep quality with subsequent cognitive decline in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep*, 37(4), 655–663.

Blask, D. E., Dauchy, R. T., & Sauer, L. A. (2005). Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal. *Endocrine*, 27(2), 179–188.

Blask, D. E., Dauchy, R. T., Sauer, L. A., Krause, J. A., & Brainard, G. C. (2002). Light during darkness, melatonin suppression and cancer progression. *Neuro endocrinology letters*, 23 Suppl 2, 52–56.

Blum, W. F., Alherbish, A., Alsagheir, A., El Awwa, A., Kaplan, W., Koledova, E., & Savage, M. O. (2018). The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocrine connections*, 7(6), R212–R222.

Bodart, G., Farhat, K., Charlet-Renard, C., Salvatori, R., Geenen, V., & Martens, H. (2017). The Somatotrope Growth Hormone-Releasing Hormone/Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor-1 Axis in Immunoregulation and Immunosenescence. *Frontiers of hormone research*, 48, 147–159.

Bodart, G., Farhat, K., Charlet-Renard, C., Salvatori, R., Geenen, V., & Martens, H. (2017). The Somatotrope Growth Hormone-Releasing Hormone/Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor-1 Axis in Immunoregulation and Immunosenescence. *Frontiers of hormone research*, 48, 147–159.

Bolster, D. R., Jefferson, L. S., & Kimball, S. R. (2004). Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acid- and exercise-induced signalling. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 63(2), 351–356.

Bolster, D. R., Jefferson, L. S., & Kimball, S. R. (2004). Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acid- and exercise-induced signalling. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 63(2), 351–356.

Bordet, R., Devos, D., Brique, S., Touitou, Y., Guieu, J. D., Libersa, C., & Destée, A. (2003). Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*, 26(2), 65–72.

Borges da Silva, L.; Dermargos, A.; Pinto da Silva Junior, E.; Weimann, E.; Herling Lambertucci, R.; Hatanaka, E. (2015). Melatonin decreases muscular oxidative stress and inflammation induced by strenuous exercise and stimulates growth factor synthesis. *J. Pineal Res.*, 58, 166–172.

Borst S. E. (2004). Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age and ageing*, 33(6), 548–555.

Bowen, T. S., Schuler, G., & Adams, V. (2015). Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 6(3), 197–207.

Brinkley, T. E., Leng, X., Miller, M. E., Kitman, D. W., Pahor, M., Berry, M. J., Marsh, A. P., Kritchevsky, S. B., & Nicklas, B. J. (2009). Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 64(4), 455–461.

Brunk, U. T., & Terman, A. (2002). The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis. *European journal of biochemistry*, 269(8), 1996–2002.

Bua, E., Johnson, J., Herbst, A., DeLong, B., McKenzie, D., Salamat, S., & Aiken, J. M. (2006). Mitochondrial DNA-deletion mutations accumulate intracellularly to detrimental levels in aged human skeletal muscle fibers. *American journal of human genetics*, 79(3), 469–480.

Bubenik G. A. (2001). Localization, physiological significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin. *Biological signals and receptors*, 10(6), 350–366.

Bubenik, G. A., & Konturek, S. J. (2011). Melatonin and aging: prospects for human treatment. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 62(1), 13–19.

Burman, P., Johansson, A. G., Siegbahn, A., Vessby, B., & Karlsson, F. A. (1997). Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82(2), 550–555.

Cabrera-Salcedo, C., Mizuno, T., Tyzinski, L., Andrew, M., Vinks, A. A., Frystyk, J., Wasserman, H., Gordon, C. M., Hwa, V., Backeljauw, P., & Dauber, A. (2017). Pharmacokinetics of IGF-1 in PAPP-A2-Deficient Patients, Growth Response, and Effects on Glucose and Bone Density. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(12), 4568–4577.

Campisi J. (2013). Aging, cellular senescence, and cancer. *Annual review of physiology*, 75, 685–705.

Candore, G., Balistreri, C. R., Colonna-Romano, G., Lio, D., Listì, F., Vasto, S., & Caruso, C. (2010). Gender-related immune-inflammatory factors, age-related diseases, and longevity. *Rejuvenation research*, 13(2-3), 292–297.

Cannizzo, E. S., Clement, C. C., Sahu, R., Follo, C., & Santambrogio, L. (2011). Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *Journal of proteomics*, 74(11), 2313–2323.

Caramori, G., & Papi, A. (2004). Oxidants and asthma. *Thorax*, 59(2), 170–173.

Carrillo-Vico, A., Lardone, P. J., Alvarez-Sánchez, N., Rodríguez-Rodríguez, A., & Guerrero, J. M. (2013). Melatonin: buffering the immune system. *International journal of molecular sciences*, 14(4), 8638–8683.

Carroll P.V., Christ E.R., Bengtsson B.A., Carlsson L., Christiansen J.S., Clemmons D., et al. (1998). Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab.*;83:382-95.

Carter, C. S., Hofer, T., Seo, A. Y., & Leeuwenburgh, C. (2007). Molecular mechanisms of life - and health-span extension: role of calorie restriction and exercise intervention. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 32(5), 954–966.

Carter, C. S., Onder, G., Kritchevsky, S. B., & Pahor, M. (2005). Angiotensin-converting enzyme inhibition intervention in elderly persons: effects on body composition and physical performance. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 60(11), 1437–1446.

Ceriello A. (2008). Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Diabetes care*, 31 Suppl 2, S181–S184.

Clarkson, P. M., & Hubal, M. J. (2002). Exercise-induced muscle damage in humans. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 81(11 Suppl), S52–S69.

Clarkson, P. M., & Hubal, M. J. (2002). Exercise-induced muscle damage in humans. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 81(11 Suppl), S52–S69.

Clemmons, D. R., Dehoff, M. L., Busby, W. H., Bayne, M. L., & Cascieri, M. A. (1992). Competition for binding to insulin-like growth factor (IGF) binding protein-2, 3, 4, and 5 by the IGFs and IGF analogs. *Endocrinology*, 131(2), 890–895.

Coiro, V., Volpi, R., Bertoni, P., Finzi, G., Marcato, A., Caiazza, A., Colla, R., Giacalone, G., Rossi, G., & Chiodera, P. (1992). Effect of potentiation of cholinergic tone by pyridostigmine on the GH response to GHRH in elderly men. *Gerontology*, 38(4), 217–222.

Conboy, I. M., Conboy, M. J., Wagers, A. J., Girma, E. R., Weissman, I. L., & Rando, T. A. (2005). Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature*, 433(7027), 760–764.

Corliss, B. A., Azimi, M. S., Munson, J. M., Peirce, S. M., & Murfee, W. L. (2016). Macrophages: An Inflammatory Link Between Angiogenesis and Lymphangiogenesis. *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)*, 23(2), 95–121.

Corpas E, Harman SM, Pineyro MA et al (1992) Growth hormone (GH)-releasing hormone--(1-29) twice daily reverses the decreased GH and insulin-like growth factor-1 levels in old men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 75: 530-535.

Costes, S., Boss, M., Thomas, A. P., & Matveyenko, A. V. (2015). Activation of Melatonin Signaling Promotes β -Cell Survival and Function. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 29(5), 682–692.

Coto-Montes, A., Boga, J. A., Rosales-Corral, S., Fuentes-Broto, L., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2012). Role of melatonin in the regulation of autophagy and mitophagy: a review. *Molecular and cellular endocrinology*, 361(1-2), 12–23.

Coto-Montes, A., Boga, J. A., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2016). Melatonin as a Potential Agent in the Treatment of Sarcopenia. *International journal of molecular sciences*, 17(10), 1771.

Coto-Montes, A., Boga, J. A., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2016). Melatonin as a Potential Agent in the Treatment of Sarcopenia. *International journal of molecular sciences*, 17(10), 1771.

Cruz-Jentoft, A. J., & Sayer, A. A. (2019). Sarcopenia. *The Lancet*, 393(10191), 2636-2646.

Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., Zamboni, M., & European Working Group on Sarcopenia in Older People (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*, 39(4), 412–423.

Cuneo, R. C., Salomon, F., Wiles, C. M., Hesp, R., & Sönksen, P. H. (1991). Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. II. Effects on exercise performance. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 70(2), 695–700.

Cuneo, R. C., Salomon, F., Wiles, C. M., Hesp, R., & Sönksen, P. H. (1991). Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. I. Effects on muscle mass and strength. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 70(2), 688–694.

Cuneo, R. C., Salomon, F., Wiles, C. M., Round, J. M., Jones, D., Hesp, R., & Sönksen, P. H. (1992). Histology of skeletal muscle in adults with GH deficiency: comparison with normal muscle and response to GH treatment. *Hormone research*, 37(1-2), 23–28.

Čáp, J. (2005). Deficit růstového hormonu v dospělosti. *Interní medicína*, 7(5), 237-240.

Degens, H. (2010). The role of systemic inflammation in age-related muscle weakness and wasting. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 20(1), 28-38.

Dehkhoda, F., Lee, C., Medina, J., & Brooks, A. J. (2018). The Growth Hormone Receptor: Mechanism of Receptor Activation, Cell Signaling, and Physiological Aspects. *Frontiers in endocrinology*, 9, 35.

Delmonico, M. J., Harris, T. B., Visser, M., Park, S. W., Conroy, M. B., Velasquez-Mieyer, P., Boudreau, R., Manini, T. M., Nevitt, M., Newman, A. B., Goodpaster, B. H., & Health, Aging, and Body (2009). Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *The American journal of clinical nutrition*, *90*(6), 1579–1585.

Denley, A., Cosgrove, L. J., Booker, G. W., Wallace, J. C., & Forbes, B. E. (2005). Molecular interactions of the IGF system. *Cytokine & growth factor reviews*, *16*(4-5), 421–439.

DeVan, A. E., Eskurza, I., Pierce, G. L., Walker, A. E., Jablonski, K. L., Kaplon, R. E., & Seals, D. R. (2013). Regular aerobic exercise protects against impaired fasting plasma glucose-associated vascular endothelial dysfunction with aging. *Clinical science (London, England : 1979)*, *124*(5), 325–331.

Diez, J. J., Sangiao-Alvarellos, S., & Cordido, F. (2018). Treatment with Growth Hormone for Adults with Growth Hormone Deficiency Syndrome: Benefits and Risks. *International journal of molecular sciences*, *19*(3), 893.

Divo, M. J., Martinez, C. H., & Mannino, D. M. (2014). Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *The European respiratory journal*, *44*(4), 1055–1068.

Dixit, V. D., Schaffer, E. M., Pyle, R. S., Collins, G. D., Sakthivel, S. K., Palaniappan, R., Lillard, J. W., Jr, & Taub, D. D. (2004). Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *The Journal of clinical investigation*, *114*(1), 57–66.

Dominguez-Rodriguez, A., Abreu-Gonzalez, P., Arroyo-Ucar, E., & Reiter, R. J. (2012). Decreased level of melatonin in serum predicts left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *Journal of pineal research*, *53*(3), 319–323.

Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*.

Dumont, M., Lanctôt, V., Cadieux-Viau, R., & Paquet, J. (2012). Melatonin production and light exposure of rotating night workers. *Chronobiology international*, 29(2), 203–210.

Dupont-Versteegden E. E. (2006). Apoptosis in skeletal muscle and its relevance to atrophy. *World journal of gastroenterology*, 12(46), 7463–7466.

E, L., Burns, J. M., & Swerdlow, R. H. (2014). Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation. *Neurobiology of aging*, 35(11), 2574–2583.

E, L., Burns, J. M., & Swerdlow, R. H. (2014). Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation. *Neurobiology of aging*, 35(11), 2574–2583.

Edwards, P. (2002). *Active Ageing: A policy framework*. Geneva: UNFPA.

Edwards, P. E. (2002). *Active Ageing: A Policy Framework* (1st ed.). World Health Organization.

Elijah, I. E., Branski, L. K., Finnerty, C. C., & Herndon, D. N. (2011). The GH/IGF-1 system in critical illness. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 25(5), 759–767.

Elmore S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*, 35(4), 495–516.

Emet, M., Ozcan, H., Ozel, L., Yayla, M., Halici, Z., & Hacimuftuoglu, A. (2016). A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *The Eurasian journal of medicine*, 48(2).

Eurostat. (2005–2019). *Healthy life years at age 65 by sex* [The indicator Healthy Life Years (HLY) at age 65 measures the number of years that a person at age 65 is still

expected to live in a healthy condition. HLY is a health expectancy indicator which combines information on mortality and morbidity. The data required are the age-specific prevalence (proportions) of the population in healthy and unhealthy conditions and age-specific mortality information. A healthy condition is defined by the absence of limitations in functioning/disability. The indicator is calculated separately for males and females. The indicator is also called disability-free life expectancy (DFLE).]. Eurostat.

Eurostat. (2008–2019). *Healthy life years at birth by sex* [The indicator Healthy Life Years (HLY) at birth measures the number of years that a person at birth is still expected to live in a healthy condition. HLY is a health expectancy indicator which combines information on mortality and morbidity. The data required are the age-specific prevalence (proportions) of the population in healthy and unhealthy conditions and age-specific mortality information. A healthy condition is defined by the absence of limitations in functioning/disability. The indicator is calculated separately for males and females. The indicator is also called disability-free life expectancy (DFLE).]. Eurostat.

Farges, M. C., Balcerzak, D., Fisher, B. D., Attaix, D., Béchet, D., Ferrara, M., & Baracos, V. E. (2002). Increased muscle proteolysis after local trauma mainly reflects macrophage-associated lysosomal proteolysis. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 282(2), E326–E335.

Figueiredo, P. A., Mota, M. P., Appell, H. J., & Duarte, J. A. (2008). The role of mitochondria in aging of skeletal muscle. *Biogerontology*, 9(2), 67–84.

Finkelstein J, Roffwarg H, Boyar Pet al (1972) Age related changes in the 24-hour spontaneous secretion of growth hormone in normal individuals. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 35: 665-670.

Firth, S. M., & Baxter, R. C. (2002). Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocrine reviews*, 23(6), 824–854.

Fisman, E. Z., Benderly, M., Esper, R. J., Behar, S., Boyko, V., Adler, Y., Tanne, D., Matas, Z., & Tenenbaum, A. (2006). Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular

events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 98(1), 14–18.

Fontana, L., Villareal, D. T., Das, S. K., Smith, S. R., Meydani, S. N., Pittas, A. G., Klein, S., Bhapkar, M., Rochon, J., Ravussin, E., Holloszy, J. O., & CALERIE Study Group (2016). Effects of 2-year calorie restriction on circulating levels of IGF-1, IGF-binding proteins and cortisol in nonobese men and women: a randomized clinical trial. *Aging cell*, 15(1), 22–27.

Fontana, L., Weiss, E. P., Villareal, D. T., Klein, S., & Holloszy, J. O. (2008). Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging cell*, 7(5), 681–687.

Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 69 Suppl 1, S4–S9.

Fridén, J., & Lieber, R. L. (2001). Eccentric exercise-induced injuries to contractile and cytoskeletal muscle fibre components. *Acta physiologica Scandinavica*, 171(3), 321–326.

Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., McBurnie, M. A., & Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 56(3), M146–M156.

Friedlander, A. L., Butterfield, G. E., Moynihan, S., Grillo, J., Pollack, M., Holloway, L., Friedman, L., Yesavage, J., Matthias, D., Lee, S., Marcus, R., & Hoffman, A. R. (2001). One year of insulin-like growth factor I treatment does not affect bone density, body composition, or psychological measures in postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(4), 1496–1503.

Fryburg, D. A., Jahn, L. A., Hill, S. A., Oliveras, D. M., & Barrett, E. J. (1995). Insulin and insulin-like growth factor-I enhance human skeletal muscle protein anabolism during hyperaminoacidemia by different mechanisms. *The Journal of clinical investigation*, 96(4), 1722–1729.

Fung, J., & Moore, J. (2016). *The Complete Guide to Fasting: Heal Your Body Through Intermittent, Alternate-Day, and Extended Fasting*. Victory Belt Publishing Inc.

Gannon, M., & Wang, Q. (2019). Complex noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease: Low norepinephrine input is not always to blame. *Brain research*, 1702, 12–16.

Garcia, J. M., Merriam, G. R., & Kargi, A. Y. (2019). Growth Hormone in Aging. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.

Genestra, M. (2007). Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cellular signalling*, 19(9), 1807-1819.

Gibney, J., Healy, M. L., & Sönksen, P. H. (2007). The growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in exercise and sport. *Endocrine reviews*, 28(6), 603–624.

Giovannini, S., Marzetti, E., Borst, S. E., & Leeuwenburgh, C. (2008). Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. *Mechanisms of ageing and development*, 129(10), 593–601.

Glass D. J. (2005). Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37(10), 1974–1984.

Glass D. J. (2005). Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37(10), 1974–1984.

Gobbi, G., & Comai, S. (2019). Differential Function of Melatonin MT₁ and MT₂ Receptors in REM and NREM Sleep. *Frontiers in endocrinology*, 10, 87.

Gola, M., Bonadonna, S., Doga, M., Mazziotti, G., & Giustina, A. (2005). Cardiovascular risk in aging and obesity: is there a role for GH. *Journal of endocrinological investigation*, 28(8), 759–767.

Gomes, M. J., Martinez, P. F., Pagan, L. U., Damatto, R. L., Cezar, M., Lima, A., Okoshi, K., & Okoshi, M. P. (2017). Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget*, 8(12), 20428–20440.

Gomez-Pinilla, P. J., Camello, P. J., & Pozo, M. J. (2007). Effects of melatonin on gallbladder neuromuscular function in acute cholecystitis. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 323(1), 138–146.

Gonzalez, S., Windram, J. D., Sathyapalan, T., Javed, Z., Clark, A. L., & Atkin, S. L. (2017). Effects of human recombinant growth hormone on exercise capacity, cardiac structure, and cardiac function in patients with adult-onset growth hormone deficiency. *The Journal of international medical research*, 45(6), 1708–1719.

Gonzalez, S., Windram, J., Sathyapalan, T., Javed, Z., Clark, A., & Atkin, S. (2017). Effects of human recombinant growth hormone on exercise capacity, cardiac structure, and cardiac function in patients with adult-onset growth hormone deficiency. *Journal of International Medical Research*, 1708–1719.

Gonzalez-Freire, M., de Cabo, R., Studenski, S. A., & Ferrucci, L. (2014). The Neuromuscular Junction: Aging at the Crossroad between Nerves and Muscle. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 208.

González-González, A., Mediavilla, M. D., & Sánchez-Barceló, E. J. (2018). Melatonin: A Molecule for Reducing Breast Cancer Risk. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(2), 336.

Gordon, S., & Taylor, P. R. (2005). Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature reviews. Immunology*, 5(12), 953–964.

Gosteli-Peter, M. A., Winterhalter, K. H., Schmid, C., Froesch, E. R., & Zapf, J. (1994). Expression and regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein messenger ribonucleic acid levels in tissues of hypophysectomized rats infused with IGF-I and growth hormone. *Endocrinology*, *135*(6), 2558–2567.

Gosteli-Peter, M. A., Winterhalter, K. H., Schmid, C., Froesch, E. R., & Zapf, J. (1994). Expression and regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein messenger ribonucleic acid levels in tissues of hypophysectomized rats infused with IGF-I and growth hormone. *Endocrinology*, *135*(6), 2558–2567.

Goswami, N., Abulafia, C., Vigo, D., Moser, M., Cornelissen, G., & Cardinali, D. (2020). Falls risk, circadian rhythms and melatonin: current perspectives. *Clinical interventions in aging*, *15*, 2165.

Goswami, N., Abulafia, C., Vigo, D., Moser, M., Cornelissen, G., & Cardinali, D. (2020). Falls Risk, Circadian Rhythms and Melatonin: Current Perspectives. *Clinical interventions in aging*, *15*, 2165–2174.

Green, D. R., Galluzzi, L., & Kroemer, G. (2011). Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science (New York, N.Y.)*, *333*(6046), 1109–1112.

Grivas, T. B., & Savvidou, O. D. (2007). Melatonin the "light of night" in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis*, *2*, 6.

Grounds, M. D. (2002). Reasons for the degeneration of ageing skeletal muscle: a central role for IGF-1 signalling. *Biogerontology*, *3*(1), 19-24.

Hacısevki, A., & Baba, B. (2018). An overview of melatonin as an antioxidant molecule: a biochemical approach. *Melatonin molecular biology, clinical and pharmaceutical approaches*, 59-85.

Halliwell B. (2001). Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs & aging*, 18(9), 685–716.

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, USA.

Hameed, M., Lange, K. H., Andersen, J. L., Schjerling, P., Kjaer, M., Harridge, S. D., & Goldspink, G. (2004). The effect of recombinant human growth hormone and resistance training on IGF-I mRNA expression in the muscles of elderly men. *The Journal of physiology*, 555(Pt 1), 231–240.

Hameed, M., Orrell, R. W., Cobbold, M., Goldspink, G., & Harridge, S. D. (2003). Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. *The Journal of physiology*, 547(Pt 1), 247–254.

Hansen, S., Baptiste, K. E., Fjeldborg, J., & Horohov, D. W. (2015). A review of the equine age-related changes in the immune system: comparisons between human and equine aging, with focus on lung-specific immune-aging. *Ageing research reviews*, 20, 11–23.

Hawke, T. J., & Garry, D. J. (2001). Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 91(2), 534–551.

Hawkes, C. P., & Grimberg, A. (2015). Insulin-Like Growth Factor-I is a Marker for the Nutritional State. *Pediatric endocrinology reviews: PER*, 13(2), 499–511.

Hazem, A., Elamin, M. B., Bancos, I., Malaga, G., Prutsky, G., Domecq, J. P., Elraiyyah, T. A., Abu Elnour, N. O., Prevost, Y., Almandoz, J. P., Zeballos-Palacios, C., Velasquez, E. R., Erwin, P. J., Natt, N., Montori, V. M., & Murad, M. H. (2012). Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*, 166(1), 13–20.

Healy, M. L., Dall, R., Gibney, J., Bassett, E., Ehrnborg, C., Pentecost, C., Rosen, T., Cittadini, A., Baxter, R. C., & Sönksen, P. H. (2005). Toward the development of a test for growth hormone (GH) abuse: a study of extreme physiological ranges of GH-dependent markers in 813 elite athletes in the postcompetition setting. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *90*(2), 641–649.

Hennessey, J. V., Chromiak, J. A., DellaVentura, S., Reinert, S. E., Puhl, J., Kiel, D. P., Rosen, C. J., Vandenberg, H., & MacLean, D. B. (2001). Growth hormone administration and exercise effects on muscle fiber type and diameter in moderately frail older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, *49*(7), 852–858.

Hibaoui, Y., Roulet, E., & Ruegg, U. T. (2009). Melatonin prevents oxidative stress-mediated mitochondrial permeability transition and death in skeletal muscle cells. *Journal of pineal research*, *47*(3), 238–252.

Hibaoui, Y., Roulet, E., Ruegg, U. Melatonin prevents oxidative stress-mediated mitochondrial permeability transition and death in skeletal muscle cells. *J. Pineal Res.* (2009), *47*, 238–252.

Hickner, R. C., Fisher, J. S., Ehsani, A. A., & Kohrt, W. M. (1997). Role of nitric oxide in skeletal muscle blood flow at rest and during dynamic exercise in humans. *The American journal of physiology*, *273*(1 Pt 2), H405–H410.

Hoffman A.R., Pyka G., Lieberman S.A., Ceda G.P., Marcus R. (1993) The Somatopause. In: Müller E.E., Cocchi D., Locatelli V. (eds) *Growth Hormone and Somatomedins during Lifespan*. Berlin, Heidelberg: Springer.

Hoffman, A. R., Lieberman, S. A., Butterfield, G., Thompson, J., Hintz, R. L., Ceda, G. P., & Marcus, R. (1997). Functional consequences of the somatopause and its treatment. *Endocrine*, *7*(1), 73–76.

Hoshino, Y., & Mishima, M. (2008). Redox-based therapeutics for lung diseases. *Antioxidants & redox signaling*, *10*(4), 701–704.

Howard, C., Ferrucci, L., Sun, K., Fried, L. P., Walston, J., Varadhan, R., Guralnik, J. M., & Semba, R. D. (2007). Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *103*(1), 17–20.

Chabi, B., Ljubcic, V., Menzies, K. J., Huang, J. H., Saleem, A., & Hood, D. A. (2008). Mitochondrial function and apoptotic susceptibility in aging skeletal muscle. *Aging cell*, *7*(1), 2–12.

Chargé, S. B., & Rudnicki, M. A. (2004). Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiological reviews*, *84*(1), 209–238.

Chazaud B. (2020). A macrophage-derived adipokine supports skeletal muscle regeneration. *Nature metabolism*, *2*(3), 213–214.

Chazaud, B., Sonnet, C., Lafuste, P., Bassez, G., Rimaniol, A. C., Poron, F., Authier, F. J., Dreyfus, P. A., & Gherardi, R. K. (2003). Satellite cells attract monocytes and use macrophages as a support to escape apoptosis and enhance muscle growth. *The Journal of cell biology*, *163*(5), 1133–1143.

Chinta, S. J., Woods, G., Rane, A., Demaria, M., Campisi, J., & Andersen, J. K. (2015). Cellular senescence and the aging brain. *Experimental gerontology*, *68*, 3–7.

Christen Y. (2000). Oxidative stress and Alzheimer disease. *The American journal of clinical nutrition*, *71*(2), 621S–629S.

Chung, H. Y., Cesari, M., Anton, S., Marzetti, E., Giovannini, S., Seo, A. Y., Carter, C., Yu, B. P., & Leeuwenburgh, C. (2009). Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing research reviews*, *8*(1), 18–30.

Iannuzzi-Sucich, M., Prestwood, K. M., & Kenny, A. M. (2002). Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, *57*(12), M772–M777.

Iannuzzi-Sucich, M., Prestwood, K. M., & Kenny, A. M. (2002). Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 57(12), M772–M777.

Iorga, A., Cunningham, C. M., Moazeni, S., Ruffenach, G., Umar, S., & Eghbali, M. (2017). The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biology of sex differences*, 8(1), 33.

Järvinen, T. A., Järvinen, T. L., Kääriäinen, M., Kalimo, H., & Järvinen, M. (2005). Muscle injuries: biology and treatment. *The American journal of sports medicine*, 33(5), 745–764.

Jou, M. J., Peng, T. I., Hsu, L. F., Jou, S. B., Reiter, R. J., Yang, C. M., Chiao, C. C., Lin, Y. F., & Chen, C. C. (2010). Visualization of melatonin's multiple mitochondrial levels of protection against mitochondrial Ca(2+)-mediated permeability transition and beyond in rat brain astrocytes. *Journal of pineal research*, 48(1), 20–38.

Kadi, F., & Thornell, L. E. (1999). Training affects myosin heavy chain phenotype in the trapezius muscle of women. *Histochemistry and cell biology*, 112(1), 73–78.

Kadi, F., Thornell, L. E. (1999) Training affects myosin heavy chain phenotype in the trapezius muscle of women. *Histochemistry* 112, 73–78.

Kalvach, Z. (2004). *Úspěšné stárnutí a aktivní stáří*. Státní zdravotní ústav.

Kalvach, Z., & Šnejdrlová M. (2008). Funkční stav v pokročilém stáří a genetická dispozice k dlouhověkosti. *Medicina pro praxi*, 5(4), 157-159.

Kaplan, R. C., McGinn, A. P., Pollak, M. N., Kuller, L., Strickler, H. D., Rohan, T. E., Xue, X., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., & Psaty, B. M. (2008). Total insulinlike growth factor 1 and insulinlike growth factor binding protein levels,

functional status, and mortality in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(4), 652–660.

Karasek M. (2004). Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Experimental gerontology*, 39(11-12), 1723–1729.

Kargi, A. Y., & Merriam, G. R. (2013). Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Nature reviews. Endocrinology*, 9(6), 335–345.

Kayumov, L., Casper, R. F., Hawa, R. J., Perelman, B., Chung, S. A., Sokalsky, S., & Shapiro, C. M. (2005). Blocking low-wavelength light prevents nocturnal melatonin suppression with no adverse effect on performance during simulated shift work. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90(5), 2755–2761.

Kedziora-Kornatowska, K., Szewczyk-Golec, K., Czuczejko, J., Pawluk, H., van Marke de Lumen, K., Kozakiewicz, M., Bartosz, G., & Kedziora, J. (2008). Antioxidative effects of melatonin administration in elderly primary essential hypertension patients. *Journal of pineal research*, 45(3), 312–317.

Kehely A, Bates PC, Frewer P, Birkett M, Blum WF, Mamessier P, Ezzat S, Ho KK, Lombardi G, Luger A, Marek J, Russell-Jones D, Sonksen P, Attanasio AF. (2002). Short-term safety and efficacy of human GH replacement therapy in 595 adults with GH deficiency: a comparison of two dosage algorithms. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 1974-1979

Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A., & Tabtiang, R. (1993). A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 366(6454), 461–464.

Kim, H., Barton, E., Muja, N., Yakar, S., Pennisi, P., & Leroith, D. (2005). Intact insulin and insulin-like growth factor-I receptor signaling is required for growth hormone effects on skeletal muscle growth and function in vivo. *Endocrinology*, 146(4), 1772–1779.

Kim, H., Barton, E., Muja, N., Yakar, S., Pennisi, P., & Leroith, D. (2005). Intact insulin and insulin-like growth factor-I receptor signaling is required for growth hormone effects on skeletal muscle growth and function in vivo. *Endocrinology*, *146*(4), 1772–1779.

Kim, J. J., & Accili, D. (2002). Signalling through IGF-I and insulin receptors: where is the specificity?. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, *12*(2), 84–90.

Kittnar, O. (2011). *Lékařská fyziologie*. Grada Publishing.

Kob, R., Bollheimer, L. C., Bertsch, T., Fellner, C., Djukic, M., Sieber, C. C., & Fischer, B. E. (2015). Sarcopenic obesity: molecular clues to a better understanding of its pathogenesis?. *Biogerontology*, *16*(1), 15–29.

Koopman, R., & van Loon, L. J. (2009). Aging, exercise, and muscle protein metabolism. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *106*(6), 2040–2048.

Koziróg, M., Poliwczak, A. R., Duchnowicz, P., Koter-Michalak, M., Sikora, J., & Broncel, M. (2011). Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Journal of pineal research*, *50*(3), 261–266.

Kragstrup, T. W., Kjaer, M., & Mackey, A. L. (2011). Structural, biochemical, cellular, and functional changes in skeletal muscle extracellular matrix with aging. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, *21*(6), 749–757.

Krahulcová B., Ondrušková, J. (2020). *Gerontologie pro sociální práci*. Karolinum.

Kupfer, S. R., Underwood, L. E., Baxter, R. C., & Clemmons, D. R. (1993). Enhancement of the anabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor I by use of both agents simultaneously. *The Journal of clinical investigation*, *91*(2), 391–396.

Labrie, F., Luu-The, V., Bélanger, A., Lin, S. X., Simard, J., Pelletier, G., & Labrie, C. (2005). Is dehydroepiandrosterone a hormone?. *The Journal of endocrinology*, *187*(2), 169–196.

Lange, K. H., Andersen, J. L., Beyer, N., Isaksson, F., Larsson, B., Rasmussen, M. H., Juul, A., Bülow, J., & Kjaer, M. (2002). GH administration changes myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle but does not augment muscle strength or hypertrophy, either alone or combined with resistance exercise training in healthy elderly men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *87*(2), 513–523.

Langen, R. C., Schols, A. M., Kelders, M. C., Wouters, E. F., & Janssen-Heininger, Y. M. (2001). Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor-kappaB. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *15*(7), 1169–1180.

Larsson L. (1978). Morphological and functional characteristics of the ageing skeletal muscle in man. A cross-sectional study. *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum*, *457*, 1–36.

Le Roith, D., Bondy, C., Yakar, S., Liu, J. L., & Butler, A. (2001). The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocrine reviews*, *22*(1), 53–74.

Lebl, J. (2016). Je léčba růstovým hormonem bezpečná? *Remedia*, *3*.

Lee, C. E., McArdle, A., & Griffiths, R. D. (2007). The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *26*(5), 524–534.

Lee, J. Y., Kim, J. H., & Lee, D. C. (2014). Urine melatonin levels are inversely associated with sarcopenia in postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)*, *21*(1), 39–44.

Lee, S., Barton, E. R., Sweeney, H. L., & Farrar, R. P. (2004). Viral expression of insulin-like growth factor-I enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rats. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 96(3), 1097–1104.

Leeuwenburgh C. (2003). Role of apoptosis in sarcopenia. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 58(11), 999–1001.

Leja-Szpak, A., Jaworek, J., Pierzchalski, P., & Reiter, R. J. (2010). Melatonin induces pro-apoptotic signaling pathway in human pancreatic carcinoma cells (PANC-1). *Journal of pineal research*, 49(3), 248–255.

Leng, S. X., Cappola, A. R., Andersen, R. E., Blackman, M. R., Koenig, K., Blair, M., & Walston, J. D. (2004). Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging clinical and experimental research*, 16(2), 153–157.

Leonardo-Mendonça, R. C., Ocaña-Wilhelmi, J., de Haro, T., de Teresa-Galván, C., Guerra-Hernández, E., Rusanova, I., Fernández-Ortiz, M., Sayed, R., Escames, G., & Acuña-Castroviejo, D. (2017). The benefit of a supplement with the antioxidant melatonin on redox status and muscle damage in resistance-trained athletes. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 42(7), 700–707.

Leung, K. C., Doyle, N., Ballesteros, M., Waters, M. J., & Ho, K. K. (2000). Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(12), 4712–4720.

Lexell, J., Henriksson-Larsén, K., Winblad, B., & Sjöström, M. (1983). Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle & nerve*, 6(8), 588–595.

Lexell, J., Taylor, C. C., & Sjöström, M. (1988). What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *Journal of the neurological sciences*, *84*(2-3), 275–294.

Liu, J., Clough, S. J., Hutchinson, A. J., Adamah-Biassi, E. B., Popovska-Gorevski, M., & Dubocovich, M. L. (2016). MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annual review of pharmacology and toxicology*, *56*, 361–383.

Lohr, J., Grotevendt, A., Nauck, M., Völzke, H., Wallaschofski, H., & Friedrich, N. (2014). Relation of insulin-like growth factor-I and IGF binding protein 3 with markers of inflammation: results of a population-based study. *Clinical endocrinology*, *80*(1), 148–154.

Lombardi, G., Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., Orio, F., Longobardi, S., & Merola, B. (1997). Effect of growth hormone on cardiac function. *Hormone research*, *48 Suppl 4*, 38–42.

Lopez-Flores, M., Luque-Nieto, R., Costa Moreira, O., Suarez-Iglesias, D., Villa-Vicente, J. (2018) Effects of melatonin on sports performance: A systematic review. *JEP Online* , *21*, 121–138.

Lowe, D. A., Warren, G. L., Ingalls, C. P., Boorstein, D. B., & Armstrong, R. B. (1995). Muscle function and protein metabolism after initiation of eccentric contraction-induced injury. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *79*(4), 1260–1270.

Lupu, F., Terwilliger, J. D., Lee, K., Segre, G. V., & Efstratiadis, A. (2001). Roles of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mouse postnatal growth. *Developmental biology*, *229*(1), 141–162.

Maarman, G., Reiter, R. (2018). Melatonin therapy for blunt trauma and strenuous exercise: A mechanism involving cytokines, NFκB, Akt, MAFBX and MURF-1. *J. Sport Sci.*, *36*, 1897–1901.

MacNee W. (2001). Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *European journal of pharmacology*, 429(1-3), 195–207.

Mahajan, A., & Tandon, V. R. (2004). Antioxidants and rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc*, 12, 139-142.

Mao, L., Cheng, Q., Guardiola-Lemaître, B., Schuster-Klein, C., Dong, C., Lai, L., & Hill, S. M. (2010). In vitro and in vivo antitumor activity of melatonin receptor agonists. *Journal of pineal research*, 49(3), 210–221.

Marek, J. (2010). Hormonální substituční terapie z pohledu endokrinologa, 6(5), 222-226.

Maria, S., & Witt-Enderby, P. A. (2014). Melatonin effects on bone: potential use for the prevention and treatment for osteopenia, osteoporosis, and periodontal disease and for use in bone-grafting procedures. *Journal of pineal research*, 56(2), 115–125.

Martel, G. F., Roth, S. M., Ivey, F. M., Lemmer, J. T., Tracy, B. L., Hurlbut, D. E., Metter, E. J., Hurley, B. F., & Rogers, M. A. (2006). Age and sex affect human muscle fibre adaptations to heavy-resistance strength training. *Experimental physiology*, 91(2), 457–464.

Masters, A., Pandi-Perumal, S. R., Seixas, A., Girardin, J. L., & McFarlane, S. I. (2014). Melatonin, the Hormone of Darkness: From Sleep Promotion to Ebola Treatment. *Brain disorders & therapy*, 4(1), 1000151.

Mauras, N., & Haymond, M. W. (2005). Are the metabolic effects of GH and IGF-I separable?. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 15(1), 19–27.

Mauras, N., & Haymond, M. W. (2005). Are the metabolic effects of GH and IGF-I separable?. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 15(1), 19–27.

McCuller, C., Jessu, R., & Callahan, A. L. (2020). Physiology, Skeletal Muscle. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

McGregor, R. A., Cameron-Smith, D., & Poppitt, S. D. (2014). It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longevity & healthspan*, 3(1), 9.

McMullan, C. J., Schernhammer, E. S., Rimm, E. B., Hu, F. B., & Forman, J. P. (2013). Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA*, 309(13), 1388–1396.

McMullan, C. J., Schernhammer, E. S., Rimm, E. B., Hu, F. B., & Forman, J. P. (2013). Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA*, 309(13), 1388–1396.

Meinhardt, U. J., & Ho, K. K. (2006). Modulation of growth hormone action by sex steroids. *Clinical endocrinology*, 65(4), 413–422.

Meng, S. J., & Yu, L. J. (2010). Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *International journal of molecular sciences*, 11(4), 1509–1526.

Meng, Y., Wu, H., Yang, Y., Du, H., Xia, Y., Guo, X., Liu, X., Li, C., & Niu, K. (2015). Relationship of anabolic and catabolic biomarkers with muscle strength and physical performance in older adults: a population-based cross-sectional study. *BMC musculoskeletal disorders*, 16, 202.

Mero, A. A., Vähälummukka, M., Hulmi, J. J., Kallio, P., & von Wright, A. (2006). Effects of resistance exercise session after oral ingestion of melatonin on physiological and performance responses of adult men. *European journal of applied physiology*, 96(6), 729–739.

Mesri Alamdari, N., Mahdavi, R., Roshanravan, N., Lotfi Yaghin, N., Ostadrahimi, A. R., & Faramarzi, E. (2015). A double-blind, placebo-controlled trial related to the effects of melatonin on oxidative stress and inflammatory parameters of obese women. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 47(7), 504–508.

Mitchell, W. K., Williams, J., Atherton, P., Larvin, M., Lund, J., & Narici, M. (2012). Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Frontiers in physiology*, 3, 260.

Moldovan, L., & Moldovan, N. I. (2005). Role of monocytes and macrophages in angiogenesis. *EXS*, (94), 127–146.

Molitch, M. E., Clemmons, D. R., Malozowski, S., Merriam, G. R., Shalet, S. M., Vance, M. L., Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee, & Stephens, P. A. (2006). Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(5), 1621–1634.

Møller, N., & Jørgensen, J. O. (2009). Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocrine reviews*, 30(2), 152–177.

Moreira, M. A., Zunzunegui, M. V., Vafaei, A., da Câmara, S. M., Oliveira, T. S., & Maciel, Á. C. (2016). Sarcopenic obesity and physical performance in middle aged women: a cross-sectional study in Northeast Brazil. *BMC public health*, 16, 43.

Morgan, J. E., & Partridge, T. A. (2003). Muscle satellite cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 35(8), 1151–1156.

Morley, J. (1998). Symposium on ‘Nutrition and the elderly’ Protein-energy malnutrition in older subjects. *Proceedings of the Nutrition Society*, 57(4), 587-592. doi:10.1079/PNS19980085

Morley, J. E., & Perry, H. M., 3rd (2003). Androgens and women at the menopause and beyond. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 58(5), M409–M416.

Mourkioti, F., & Rosenthal, N. (2005). IGF-1, inflammation and stem cells: interactions during muscle regeneration. *Trends in immunology*, 26(10), 535–542.

Moylan, J. S., & Reid, M. B. (2007). Oxidative stress, chronic disease, and muscle wasting. *Muscle & nerve*, 35(4), 411–429.

Mudali, S., & Dobs, A. S. (2004). Effects of testosterone on body composition of the aging male. *Mechanisms of ageing and development*, 125(4), 297–304.

Nagulesparen M., Trickey R., Davies M. J. & Jenkins J. S. (1976). Muscle changes in acromegaly. *Br Med J*, 2:91

Nguyen, H. X., & Tidball, J. G. (2003). Interactions between neutrophils and macrophages promote macrophage killing of rat muscle cells in vitro. *The Journal of physiology*, 547(Pt 1), 125–132.

Obayashi, K., Saeki, K., Maegawa, T., Iwamoto, J., Sakai, T., Otaki, N., Kataoka, H., & Kurumatani, N. (2016). Melatonin Secretion and Muscle Strength in Elderly Individuals: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 71(9), 1235–1240.

Oertelt-Prigione S. (2012). The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmunity reviews*, 11(6-7), A479–A485.

Ohashi, Y., Joki, N., Yamazaki, K., Kawamura, T., Tai, R., Oguchi, H., Yuasa, R., & Sakai, K. (2018). Changes in the fluid volume balance between intra- and extracellular water in a sample of Japanese adults aged 15-88 yr old: a cross-sectional study. *American journal of physiology. Renal physiology*, 314(4), F614–F622.

Ochoa, J. J., Díaz-Castro, J., Kajarabille, N., García, C., Guisado, I. M., De Teresa, C., & Guisado, R. (2011). Melatonin supplementation ameliorates oxidative stress and inflammatory signaling induced by strenuous exercise in adult human males. *Journal of pineal research*, 51(4), 373–380.

Ochoa, J. J., Díaz-Castro, J., Kajarabille, N., García, C., Guisado, I. M., De Teresa, C., & Guisado, R. (2011). Melatonin supplementation ameliorates oxidative stress and inflammatory signaling induced by strenuous exercise in adult human males. *Journal of pineal research*, 51(4), 373–380.

Ochoa, J.; Diaz-Castro, J.; Kajarabille, N.; Garcia, C.; Guisado, I.; De Teresa, C.; Guisado, R. (2011). Melatonin supplementation ameliorates oxidative stress and inflammatory signaling induced by strenuous exercise in adult human males. *J. Pineal Res.*, 51, 373–380

Osorio, R. S., Pirraglia, E., Agüera-Ortiz, L. F., During, E. H., Sacks, H., Ayappa, I., Walsleben, J., Mooney, A., Hussain, A., Glodzik, L., Frangione, B., Martínez-Martín, P., & de Leon, M. J. (2011). Greater risk of Alzheimer's disease in older adults with insomnia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(3), 559–562.

O'Toole TJ, Sharma S. (2020). Physiology, Somatostatin. [Updated 2020 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.

Otto Buczkowska, E., & Dworzecki, T. (2003). Mięśnie szkieletowe i ich rola w utrzymaniu homeostazy glukozy [The role of skeletal muscle in the regulation of glucose homeostasis]. *Endokrynologia, diabetologia i choroby przemiany materii wieku rozwojowego : organ Polskiego Towarzystwa Endokrynologów Dzieci*, 9(2), 93–97.

Pacchierotti, C., Iapichino, S., Bossini, L., Pieraccini, F., & Castrogiovanni, P. (2001). Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Frontiers in neuroendocrinology*, 22(1), 18–32.

Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological reviews*, *87*(1), 315-424.

Pan, Z., & Chang, C. (2012). Gender and the regulation of longevity: implications for autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, *11*(6-7), A393–A403.

Peake, J., Nosaka, K., & Suzuki, K. (2005). Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. *Exercise immunology review*, *11*, 64–85.

Pedersen, B. K., Akerström, T. C., Nielsen, A. R., & Fischer, C. P. (2007). Role of myokines in exercise and metabolism. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *103*(3), 1093–1098.

Pedersen, B. K., Steensberg, A., Fischer, C., Keller, C., Ostrowski, K., & Schjerling, P. (2001). Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. *Exercise immunology review*, *7*, 18–31.

Peliciari-Garcia, R. A., Andrade-Silva, J., Cipolla-Neto, J., & Carvalho, C. R. (2013). Leptin modulates norepinephrine-mediated melatonin synthesis in cultured rat pineal gland. *BioMed research international*, *2013*, 546516.

Peplonska, B., Bukowska, A., Gromadzinska, J., Sobala, W., Reszka, E., & Lie, J. (2010). Association between night shift work, melatonin and estradiol in nurses. *BMC Proceedings*, *4*(Suppl 2), P2.

Peterson, C. M., Johannsen, D. L., & Ravussin, E. (2012). Skeletal muscle mitochondria and aging: a review. *Journal of aging research*, *2012*, 194821.

Philippou A, Maridaki M, Koutsilieris M. (2008) The role of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and transforming growth factor beta 1 (TGFbeta1) in muscle regeneration. *In Vivo (Athens, Greece)*, *22*(6), 735–750.

Philippou, A., Maridaki, M., Halapas, A., & Koutsilieris, M. (2007). The role of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in skeletal muscle physiology. *In vivo (Athens, Greece)*, *21*(1), 45–54.

Philippou, A., Maridaki, M., Theos, A., & Koutsilieris, M. (2012). Cytokines in muscle damage. *Advances in clinical chemistry*, *58*, 49–87.

Phillips, T., & Leeuwenburgh, C. (2005). Muscle fiber specific apoptosis and TNF- α signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *19*(6), 668–670.

Pinti, M., Appay, V., Campisi, J., Frasca, D., Fülöp, T., Sauce, D., Larbi, A., Weinberger, B., & Cossarizza, A. (2016). Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination. *European journal of immunology*, *46*(10), 2286–2301.

Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2017*, 8416763.

Pomahačová, R. (2012). Současný stav léčby poruch růstu. *Pediatric pro praxi*, *13*(2), 83-87.

Popa, C., Netea, M. G., van Riel, P. L., van der Meer, J. W., & Stalenhoef, A. F. (2007). The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *Journal of lipid research*, *48*(4), 751–762.

Powell-Braxton, L., Hollingshead, P., Warburton, C., Dowd, M., Pitts-Meek, S., Dalton, D., Gillett, N., & Stewart, T. A. (1993). IGF-I is required for normal embryonic growth in mice. *Genes & development*, *7*(12B), 2609–2617.

Prinz PN, Weitzman ED, Cunningham GR & Karacan I (1983) Plasma growth hormone during sleep in young and aged men. *Journal of Gerontology* *38*: 519-524.

Prisk, V., & Huard, J. (2003). Muscle injuries and repair: the role of prostaglandins and inflammation. *Histology and histopathology*, *18*(4), 1243–1256.

Purandare, A., Co Ng, L., Godil, M., Ahnn, S. H., & Wilson, T. A. (2003). Effect of hypothyroidism and its treatment on the IGF system in infants and children. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, *16*(1), 35–42.

Quintana, A., Agra, C., Outeiral, L., Devesa, A., Llorente, D., & Devesa, J. (2018). Cognitive Evolution of a Patient Who Suffered a Subarachnoid Haemorrhage Eight Years Ago, after Being Treated with Growth Hormone, Melatonin and Neurorehabilitation. *Reports*, *1*(1), 2. doi:10.3390/reports1010002

Rajendran, P., Nandakumar, N., Rengarajan, T., Palaniswami, R., Gnanadhas, E. N., Lakshminarasaiyah, U., Gopas, J., & Nishigaki, I. (2014). Antioxidants and human diseases. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, *436*, 332–347.

Raynaud-Simon A. (2003). Levels of plasma insulin-like growth factor I (IGF I), IGF II, IGF binding proteins, type 1 IGF receptor and growth hormone binding protein in community-dwelling elderly subjects with no malnutrition and no inflammation. *The journal of nutrition, health & aging*, *7*(4), 267–273.

Rea, I. M., Gibson, D. S., McGilligan, V., McNerlan, S. E., Alexander, H. D., & Ross, O. A. (2018). Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Frontiers in immunology*, *9*, 586.

Reid, K. F., & Fielding, R. A. (2012). Skeletal muscle power: a critical determinant of physical functioning in older adults. *Exercise and sport sciences reviews*, *40*(1), 4–12.

Reid, M. B., & Li, Y. P. (2001). Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respiratory research*, *2*(5), 269–272.

Reid, M. B., & Li, Y. P. (2001). Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respiratory research*, 2(5), 269–272.

Reiter, R. J., Mayo, J. C., Tan, D. X., Sainz, R. M., Alatorre-Jimenez, M., & Qin, L. (2016). Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *Journal of pineal research*, 61(3), 253–278.

Reiter, R. J., Mayo, J. C., Tan, D. X., Sainz, R. M., Alatorre-Jimenez, M., & Qin, L. (2016). Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *Journal of pineal research*, 61(3), 253–278.

Reiter, R. J., Tan, D. X., & Korkmaz, A. (2009). The circadian melatonin rhythm and its modulation: possible impact on hypertension. *Journal of hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*, 27(6), S17–S20.

Renault, V., Piron-Hamelin, G., Forestier, C., DiDonna, S., Decary, S., Hentati, F., Saillant, G., Butler-Browne, G. S., & Mouly, V. (2000). Skeletal muscle regeneration and the mitotic clock. *Experimental gerontology*, 35(6-7), 711–719.

Renault, V., Thornell, L. E., Butler-Browne, G., & Mouly, V. (2002). Human skeletal muscle satellite cells: aging, oxidative stress and the mitotic clock. *Experimental gerontology*, 37(10-11), 1229–1236.

Ridker, P. M., Hennekens, C. H., Buring, J. E., & Rifai, N. (2000). C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *The New England journal of medicine*, 342(12), 836–843.

Rodella, L. F., Favero, G., Rossini, C., Foglio, E., Bonomini, F., Reiter, R. J., & Rezzani, R. (2013). Aging and vascular dysfunction: beneficial melatonin effects. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 35(1), 103–115.

Rosei, C.A., de Ciuceis, C., Rossini, C., Porteri, E., Rezzani, R., Rodella, L., Favero, G., Sarkar, A., Rosei, E.A., Rizzoni, D. (2015). Effects of melatonin on contractile responses in small arteries of ageing mice. *J. Hypertens*, 33, e103.

Rosenblatt, J. D., & Parry, D. J. (1992). Gamma irradiation prevents compensatory hypertrophy of overloaded mouse extensor digitorum longus muscle. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 73(6), 2538–2543.

Rosenblatt, J. D., & Parry, D. J. (1992). Gamma irradiation prevents compensatory hypertrophy of overloaded mouse extensor digitorum longus muscle. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 73(6), 2538–2543.

Roubenoff R. (1999). The pathophysiology of wasting in the elderly. *The Journal of nutrition*, 129(1S Suppl), 256S–259S.

Roubenoff R. (2003). Catabolism of aging: is it an inflammatory process? *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 6(3), 295–299.

Roubenoff R. (2003). Catabolism of aging: is it an inflammatory process?. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 6(3), 295–299.

Roubenoff R. (2003). Catabolism of aging: is it an inflammatory process?. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 6(3), 295–299.

Roubenoff, R., & Hughes, V. A. (2000). Sarcopenia: current concepts. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 55(12), M716–M724.

Sakuma, K., & Yamaguchi, A. (2012). Sarcopenia and age-related endocrine function. *International journal of endocrinology*, 2012, 127362.

Sakuma, K., & Yamaguchi, A. (2012). Sarcopenia and age-related endocrine function. *International journal of endocrinology*, 2012, 127362.

Salminen, A., Kaarniranta, K., & Kauppinen, A. (2012). Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging*, 4(3), 166–175.

Salucci, S., Battistelli, M., Baldassarri, V., Burini, D., Falcieri, E., Burattini, S. (2017). Melatonin prevents mitochondrial dysfunctions and death in differentiated skeletal muscle cells. *Microsc. Res. Tech.*, 80, 1174–1181.

Samaras, N., Papadopoulou, M. A., Samaras, D., & Ongaro, F. (2014). Off-label use of hormones as an antiaging strategy: a review. *Clinical interventions in aging*, 9, 1175–1186.

Santilli, V., Bernetti, A., Mangone, M., & Paoloni, M. (2014). Clinical definition of sarcopenia. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 11(3), 177–180.

Sattler F. R. (2013). Growth hormone in the aging male. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 27(4), 541–555.

Sayed, R., Fernandez-Ortiz, M Diaz-Casado, M., Rusanova, I., Rahim, I., Escames, G., Lopez, L., Mokhtar, D., Acuña-Castroviejo, D. (2018). The protective effect of melatonin against age-associated, sarcopenia-dependent tubular aggregate formation, lactate depletion, and mitochondrial changes. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 73, 1330–1338.

Scott G. T., John G. E., Shereen E. (2003). Exercise Training Benefits Growth Hormone (GH)-Deficient Adults in the Absence or Presence of GH Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(2), 5734–5738.

Scott, W., Stevens, J., & Binder-Macleod, S. A. (2001). Human skeletal muscle fiber type classifications. *Physical therapy*, 81(11), 1810–1816.

Seale, P., & Rudnicki, M. A. (2000). A new look at the origin, function, and "stem-cell" status of muscle satellite cells. *Developmental biology*, 218(2), 115–124.

Shavlakadze T, Grounds M. (2006) Of bears, frogs, meat, mice and men: complexity of factors affecting skeletal muscle mass and fat. *Bioessays : News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 28(10), 994-1009.

Short, K. R., Bigelow, M. L., Kahl, J., Singh, R., Coenen-Schimke, J., Raghavakaimal, S., & Nair, K. S. (2005). Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(15), 5618–5623.

Schaap, L. A., Pluijm, S. M., Deeg, D. J., & Visser, M. (2006). Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *The American journal of medicine*, 119(6), 526.e9–526.e5.26E17.

Schaap, L. A., Pluijm, S. M., Deeg, D. J., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Colbert, L. H., Pahor, M., Rubin, S. M., Tylavsky, F. A., Visser, M., & Health ABC Study (2009). Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 64(11), 1183–1189.

Scholtens, R. M., van Munster, B. C., van Kempen, M. F., & de Rooij, S. E. (2016). Physiological melatonin levels in healthy older people: A systematic review. *Journal of psychosomatic research*, 86, 20–27.

Simonneaux, V., & Ribelayga, C. (2003). Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacological reviews*, 55(2), 325–395.

Sinclair, A. D., & LaPlante M. D. (2019). *Lifespan: Why We Age—and Why We Don't Have To*. Atria Books.

Singh, R. P., Sharad, S., & Kapur, S. (2004). Free radicals and oxidative stress in neurodegenerative diseases: relevance of dietary antioxidants. *J Indian Acad Clin Med*, 5(3), 218-225

Sjöström, M., Lexell, J., & Downham, D. Y. (1992). Differences in fiber number and fiber type proportion within fascicles. A quantitative morphological study of whole vastus lateralis muscle from childhood to old age. *The Anatomical record*, 234(2), 183–189.

Smith, C., Kruger, M. J., Smith, R. M., & Myburgh, K. H. (2008). The inflammatory response to skeletal muscle injury: illuminating complexities. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 38(11), 947–969.

Smith, C., Kruger, M. J., Smith, R. M., & Myburgh, K. H. (2008). The inflammatory response to skeletal muscle injury: illuminating complexities. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 38(11), 947–969.

Snijders, T., Nederveen, J. P., McKay, B. R., Joannisse, S., Verdijk, L. B., van Loon, L. J., & Parise, G. (2015). Satellite cells in human skeletal muscle plasticity. *Frontiers in physiology*, 6, 283.

Snijders, T., Verdijk, L. B., & van Loon, L. J. (2009). The impact of sarcopenia and exercise training on skeletal muscle satellite cells. *Ageing research reviews*, 8(4), 328–338.

Song, J. (2019). Pineal gland dysfunction in Alzheimer's disease: relationship with the immune-pineal axis, sleep disturbance, and neurogenesis. *Mol Neurodegeneration*, 14(28)

Song, M. Y., Ruts, E., Kim, J., Janumala, I., Heymsfield, S., & Gallagher, D. (2004). Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), 874–880.

Sotiropoulos, A., Ohanna, M., Kedzia, C., Menon, R. K., Kopchick, J. J., Kelly, P. A., & Pende, M. (2006). Growth hormone promotes skeletal muscle cell fusion independent of insulin-like growth factor 1 up-regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(19), 7315–7320.

Stacchiotti, A., Favero, G., & Rodella, L. F. (2020). Impact of Melatonin on Skeletal Muscle and Exercise. *Cells*, 9(2), 288.

Staron R. S. (1997). Human skeletal muscle fiber types: delineation, development, and distribution. *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquee*, 22(4), 307–327.

Stickland N. C. (1981). Muscle development in the human fetus as exemplified by m. sartorius: a quantitative study. *Journal of anatomy*, 132(Pt 4), 557–579.

Stickland N. C. (1981). Muscle development in the human fetus as exemplified by m. sartorius: a quantitative study. *Journal of anatomy*, 132(Pt 4), 557–579.

Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Altieri, A., Benbrahim-Tallaa, L., Coglianò, V., & WHO International Agency For Research on Cancer Monograph Working Group (2007). Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *The Lancet. Oncology*, 8(12), 1065–1066.

Stránská, Z., & Svačina, Š. (2015). Myokiny – hormony svalové tkáně. *Vnitřní Lékařství*, 61(4), 365–368.

Stratos, I., Richter, N., Rotter, R., Li, Z., Zechner, D., Mittlmeier, T., & Vollmar, B. (2012). Melatonin restores muscle regeneration and enhances muscle function after crush injury in rats. *Journal of pineal research*, 52(1), 62–70.

Strle, K., Broussard, S. R., McCusker, R. H., Shen, W. H., Johnson, R. W., Freund, G. G., Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2004). Proinflammatory cytokine impairment of insulin-like growth factor I-induced protein synthesis in skeletal muscle myoblasts requires ceramide. *Endocrinology*, 145(10), 4592–4602.

Stump, C. S., Henriksen, E. J., Wei, Y., & Sowers, J. R. (2006). The metabolic syndrome: role of skeletal muscle metabolism. *Annals of medicine*, 38(6), 389–402.

Stupka, N., Tarnopolsky, M. A., Yardley, N. J., & Phillips, S. M. (2001). Cellular adaptation to repeated eccentric exercise-induced muscle damage. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *91*(4), 1669–1678.

Taaffe, D. R., Jin, I. H., Vu, T. H., Hoffman, A. R., & Marcus, R. (1996). Lack of effect of recombinant human growth hormone (GH) on muscle morphology and GH-insulin-like growth factor expression in resistance-trained elderly men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *81*(1), 421–425.

Taaffe, D. R., Pruitt, L., Reim, J., Hintz, R. L., Butterfield, G., Hoffman, A. R., & Marcus, R. (1994). Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *79*(5), 1361–1366.

Tan, D. X., Xu, B., Zhou, X., & Reiter, R. J. (2018). Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *23*(2), 301.

Tarantino, U., Baldi, J., Celi, M., Rao, C., Liuni, F. M., Iundusi, R., & Gasbarra, E. (2013). Osteoporosis and sarcopenia: the connections. *Aging clinical and experimental research*, *25 Suppl 1*, S93–S95.

Tarantino, U., Piccirilli, E., Fantini, M., Baldi, J., Gasbarra, E., & Bei, R. (2015). Sarcopenia and fragility fractures: molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, *97*(5), 429–437.

Tardif, N., Salles, J., Guillet, C., Tordjman, J., Reggio, S., Landrier, J. F., Giraudet, C., Patrac, V., Bertrand-Michel, J., Migne, C., Collin, M. L., Chardigny, J. M., Boirie, Y., & Walrand, S. (2014). Muscle ectopic fat deposition contributes to anabolic resistance in obese sarcopenic old rats through eIF2 α activation. *Aging cell*, *13*(6), 1001–1011.

Tarocco, A., Carocchia, N., Morciano, G., Wieckowski, M. R., Ancora, G., Garani, G., & Pinton, P. (2019). Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation:

molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell death & disease*, 10(4), 317.

Teodoro, B. G., Baraldi, F. G., Sampaio, I. H., Bomfim, L. H., Queiroz, A. L., Passos, M. A., Carneiro, E. M., Alberici, L. C., Gomis, R., Amaral, F. G., Cipolla-Neto, J., Araújo, M. B., Lima, T., Akira Uyemura, S., Silveira, L. R., & Vieira, E. (2014). Melatonin prevents mitochondrial dysfunction and insulin resistance in rat skeletal muscle. *Journal of pineal research*, 57(2), 155–167.

Terman, A., Kurz, T., Navratil, M., Arriaga, E. A., & Brunk, U. T. (2010). Mitochondrial turnover and aging of long-lived postmitotic cells: the mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. *Antioxidants & redox signaling*, 12(4), 503–535.

Thomson, D. M., & Gordon, S. E. (2006). Impaired overload-induced muscle growth is associated with diminished translational signalling in aged rat fast-twitch skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 574(Pt 1), 291–305.

Tidball J. G. (2005). Inflammatory processes in muscle injury and repair. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 288(2), R345–R353.

Tidball, J. G., & Villalta, S. A. (2010). Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 298(5), R1173–R1187.

Tidball, J. G., & Wehling-Henricks, M. (2007). Macrophages promote muscle membrane repair and muscle fibre growth and regeneration during modified muscle loading in mice in vivo. *The Journal of physiology*, 578(Pt 1), 327–336.

Tiidus P. M. (1998). Radical species in inflammation and overtraining. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 76(5), 533–538.

Tomás-Zapico, C., & Coto-Montes, A. (2007). Melatonin as antioxidant under pathological processes. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*, 1(1), 63-82.

Toogood, A. A., & Shalet, S. M. (1999). Growth hormone replacement therapy in the elderly with hypothalamic-pituitary disease: a dose-finding study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(1), 131–136.

Topinková, E. (2005). *Geriatric pro praxi*. Galén.

Toth, M. J., Ades, P. A., Tischler, M. D., Tracy, R. P., & LeWinter, M. M. (2006). Immune activation is associated with reduced skeletal muscle mass and physical function in chronic heart failure. *International journal of cardiology*, 109(2), 179–187.

Toth, M. J., Matthews, D. E., Tracy, R. P., & Previs, M. J. (2005). Age-related differences in skeletal muscle protein synthesis: relation to markers of immune activation. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 288(5), E883–E891.

Trionfante, C.; Davis, G.; Farney, T.; Miskowiec, R.; Nelson, A. (2017). A pre-exercise dose of melatonin can alter substrate use during exercise. *Int. J. Exer. Sci.*, 10, 1029–1037.

Urban, R. J., Bodenbun, Y. H., Gilkison, C., Foxworth, J., Coggan, A. R., Wolfe, R. R., & Ferrando, A. (1995). Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *The American journal of physiology*, 269(5 Pt 1), E820–E826.

Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C. J., & Telser, J. (2004). Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and cellular biochemistry*, 266(1-2), 37–56.

Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C. J., & Telser, J. (2004). Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and cellular biochemistry*, 266(1), 37-56.

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.

Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1), 1-40.

Van Coervorden A, Mockel J & Lanrent E (1991) Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *American Journal of Physiology* 206: 251-261.

van Hall G. (2012). Cytokines: muscle protein and amino acid metabolism. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 15(1), 85-91.

Vance M. L. (1990). Growth-hormone-releasing hormone. *Clinical chemistry*, 36(3), 415-420.

Veldhuis, J. D., Iranmanesh, A., & Weltman, A. (1997). Elements in the pathophysiology of diminished growth hormone (GH) secretion in aging humans. *Endocrine*, 7(1), 41-48.

Verdijk, L. B., Koopman, R., Schaart, G., Meijer, K., Savelberg, H. H., & van Loon, L. J. (2007). Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 292(1), E151-E157.

Verghese, J., Holtzer, R., Lipton, R. B., & Wang, C. (2012). High-sensitivity C-reactive protein and mobility disability in older adults. *Age and ageing*, 41(4), 541-545.

Vermeulen A (1987) Nyctohemeral growth hormone profiles in young and aged men: correlation with somatomedin-C levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 64: 884-888.

Vestergaard, P., Jørgensen, J. O., Olesen, J. L., Bosnjak, E., Holm, L., Frystyk, J., Langberg, H., Kjaer, M., & Hansen, M. (2012). Local administration of growth hormone stimulates tendon collagen synthesis in elderly men. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 113(9), 1432–1438.

Viña, J., Borrás, C., Gambini, J., Sastre, J., & Pallardó, F. V. (2005). Why females live longer than males: control of longevity by sex hormones. *Science of aging knowledge environment : SAGE KE*, 2005(23), pe17.

Vina, J., Gambini, J., Lopez-Grueso, R., Abdelaziz, K. M., Jove, M., & Borrás, C. (2011). Females live longer than males: role of oxidative stress. *Current pharmaceutical design*, 17(36), 3959–3965.

Visser, M., Pahor, M., Taaffe, D. R., Goodpaster, B. H., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Nevitt, M., & Harris, T. B. (2002). Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 57(5), M326–M332.

Visser, M., Pahor, M., Taaffe, D. R., Goodpaster, B. H., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Nevitt, M., & Harris, T. B. (2002). Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 57(5), M326–M332.

Volpato, S., Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Balfour, J., Chaves, P., Fried, L. P., & Harris, T. B. (2001). Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. *Circulation*, 103(7), 947–953.

Vytlačil, J. (2015). Imunosenescence – fenomén, se kterým musíme v rámci vakcinace starších osob počítat. *Avenier*.

Waldhauser, F., Weiszenbacher, G., Frisch, H., Zeitlhuber, U., Waldhauser, M., & Wurtman, R. J. (1984). Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet (London, England)*, *1*(8373), 362–365.

Walston, J., Xue, Q., Semba, R. D., Ferrucci, L., Cappola, A. R., Ricks, M., Guralnik, J., & Fried, L. P. (2006). Serum antioxidants, inflammation, and total mortality in older women. *American journal of epidemiology*, *163*(1), 18–26.

Wang, W. Z., Fang, X. H., Stephenson, L. L., Khiabani, K. T., & Zamboni, W. A. (2006). Melatonin reduces ischemia/reperfusion-induced superoxide generation in arterial wall and cell death in skeletal muscle. *Journal of pineal research*, *41*(3), 255–260.

Warren, G. L., Hulderman, T., Jensen, N., McKinstry, M., Mishra, M., Luster, M. I., & Simeonova, P. P. (2002). Physiological role of tumor necrosis factor alpha in traumatic muscle injury. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *16*(12), 1630–1632.

Waters, D. L., Qualls, C. R., Dorin, R. I., Veldhuis, J. D., & Baumgartner, R. N. (2008). Altered growth hormone, cortisol, and leptin secretion in healthy elderly persons with sarcopenia and mixed body composition phenotypes. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, *63*(5), 536–541.

Welle, S., Totterman, S., & Thornton, C. (1996). Effect of age on muscle hypertrophy induced by resistance training. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, *51*(6), M270–M275.

Wong, C. K., & Lam, C. W. (2003). Clinical applications of cytokine assays. *Advances in clinical chemistry*, *37*, 1–46.

Woodhouse, L. J., Mukherjee, A., Shalet, S. M., & Ezzat, S. (2006). The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocrine reviews*, 27(3), 287–317.

Wu, J. Q., Kosten, T. R., & Zhang, X. Y. (2013). Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 46, 200–206.

Xie, Z., Chen, F., Li, W. A., Geng, X., Li, C., Meng, X., Feng, Y., Liu, W., & Yu, F. (2017). A review of sleep disorders and melatonin. *Neurological research*, 39(6), 559–565.

Xue Q. L. (2011). The frailty syndrome: definition and natural history. *Clinics in geriatric medicine*, 27(1), 1–15.

Yang, Y. H., Li, B., Zheng, X. F., Chen, J. W., Chen, K., Jiang, S. D., & Jiang, L. S. (2014). Oxidative damage to osteoblasts can be alleviated by early autophagy through the endoplasmic reticulum stress pathway--implications for the treatment of osteoporosis. *Free radical biology & medicine*, 77, 10–20. '

Yarasheski, K. E., Campbell, J. A., Smith, K., Rennie, M. J., Holloszy, J. O., & Bier, D. M. (1992). Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth in young men. *The American journal of physiology*, 262(3 Pt 1), E261–E267.

Yarasheski, K. E., Zachwieja, J. J., Campbell, J. A., & Bier, D. M. (1995). Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *The American journal of physiology*, 268(2 Pt 1), E268–E276.

Young, I. S., & Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology*, 54(3), 176-186.

Zadik, Z., Chalew, S. A., McCarter, R. J., Jr, Meistas, M., & Kowarski, A. A. (1985). The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in

normal individuals. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 60(3), 513–516.

Zammit, P. S., & Beauchamp, J. R. (2001). The skeletal muscle satellite cell: stem cell or son of stem cell?. *Differentiation*, 68(4-5), 193-204.

Zammit, P. S., Partridge, T. A., & Yablonka-Reuveni, Z. (2006). The skeletal muscle satellite cell: the stem cell that came in from the cold. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, 54(11), 1177–1191.

Zammit, P. S., Partridge, T. A., & Yablonka-Reuveni, Z. (2006). The skeletal muscle satellite cell: the stem cell that came in from the cold. *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society*, 54(11), 1177–1191.

Zharinov GM, Bogomolov OA, Chepurnaya IV, Neklasova NY, Anisimov VN. Melatonin increases overall survival of prostate cancer patients with poor prognosis after combined hormone radiation treatment. *Oncotarget*. 2020;11(41):3723-3729. Published 2020 Oct 13. doi:10.18632/oncotarget.27757

Zisapel N. (2012). Drugs for insomnia. *Expert opinion on emerging drugs*, 17(3), 299–317.

Zisapel N. (2018). New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *British journal of pharmacology*, 175(16), 3190–3199.

Zoico, E., Rossi, A., Di Francesco, V., Sepe, A., Oliosio, D., Pizzini, F., Fantin, F., Bosello, O., Cominacini, L., Harris, T. B., & Zamboni, M. (2010). Adipose tissue infiltration in skeletal muscle of healthy elderly men: relationships with body composition, insulin resistance, and inflammation at the systemic and tissue level. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 65(3), 295–299.

POTVRZENÍ

Potvrzujeme tímto, že naše společnost Skřivánek s.r.o. provedla překlad dokumentu Abstrakt, Souhrn z českého jazyka do anglického jazyka pro paní Úlehlovou Magdalénu na základě objednávky č. 2106-06101 ze dne 1.7.2021.

Tento překlad souhlasí s textem originálu.

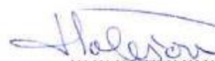
Skřivánek s.r.o. je certifikovaným poskytovatelem překladatelských služeb.

Ve Vyškově, dne 7.7.2021

za Skřivánek s.r.o.

■ ■ ■ ■ ■
SKŘIVÁNEK

Skřivánek s.r.o.
Na Hrázi 149/8
682 01 Vyškov - Brňany
IČ: 60715235, DIČ: CZ60715235



Petra Holešová
koordinátorka jazykových služeb

Strana 1/1

Skřivánek s.r.o.
Na Hrázi 149/8
CZ 682 01 Vyškov

GSM: +420 603 162 619
vyskov@skrivanek.cz

Certifikace dle EN ISO 9001, EN ISO 14001,
ČSN ISO/IEC 27001 a EN 17100
Sídlo společnosti: Na dolních 153/22, 147 00 Praha 4 – Podolí

IČ: 60715235, DIČ: CZ60715235
KB Vyškov: 86-4134100267/0100
Společnost je zapsaná u Městského soudu v Praze, oddíl C,
vložka 232789, 20. 7. 1994, IČ: 607 15 235

■ ■ ■ ■ ■
SKŘIVÁNEK