

STRES OKSYDACYJNY U OSÓB STARSZYCH

OXIDATIVE STRESS IN ELDERLY PEOPLE

mgr Karolina Janion¹, lek. Angelika Copija^{1,2}, lek. Joanna Gwoździowicz³, lek. Katarzyna Walkiewicz^{1,2},
dr hab. n. med. Ewa Nowakowska-Zajdel^{1,2}

¹Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo-zależnych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Oddział Onkologii Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4 w Bytomiu

³Oddział Chirurgii Ogólnej, Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie

Streszczenie

Starzenie się jest złożonym procesem, w wyniku którego dochodzi do degradacji i akumulacji uszkodzeń komórkowych. Obserwuje się stopniowe obniżenie funkcji biologicznych organizmu, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju wielu schorzeń m.in. sarkopenii, chorób neurodegeneracyjnych, układu sercowo-naczyniowego czy nowotworów złośliwych. Jedną z teorii starzenia się organizmu jest teoria wolnorodnikowa, nazywana także teorią stresu oksydacyjnego. Celem pracy jest przedstawienie roli stresu oksydacyjnego w procesach starzenia się i w patogenezie chorób związanych z wiekiem.

Słowa kluczowe: stres oksydacyjny, osoby starsze, choroby przewlekłe

Abstract

Aging is a complex process. As a result of degradation and accumulation of cellular damage observe a gradual decrease in the biological functions of the organism, in consequence leads to development of many diseases, including sarcopenia, cardiovascular, neurodegenerative and malignant diseases. One of the theories of the aging is the free radical theory, also called the theory of oxidative stress.

The aim of the work is present the role of oxidative stress in aging and pathogenesis of diseases in the elderly people.

Key words: oxidative stress, elderly people, chronic disease

Wprowadzenie

Starzenie się organizmu jest procesem fizjologicznym o dużym stopniu złożoności. Obejmuje ono wymiar biologiczny, społeczny i emocjonalny [1]. Wraz z upływem lat, na skutek degeneracji i akumulacji uszkodzeń komórkowych obserwuje się stopniowe obniżenie funkcji biologicznych i mechanizmów naprawczych organizmu, co w konsekwencji prowadzi do niewydolności poszczególnych tkanek i narządów oraz rozwoju chorób związanych z wiekiem (m. in. sarkopenii, chorób neurodegeneracyjnych, układu sercowo-naczyniowego czy nowotworów złośliwych) [1, 2, 3].

Populacja polska jest jedną z najszybciej starzejących się na terenie Unii Europejskiej. Szacuje się, że w 2060 roku odsetek osób powyżej 65. roku życia będzie wynosił ponad 30%. W związku z tym wydatki publiczne związane z opieką zdrowotną, zwłaszcza długoterminową, również ulegną zwiększeniu. Aktualna sytuacja demograficzna, w Polsce, jak i na świecie, skłania wielu badaczy do rozważań nad mechanizmami starzenia się i śmierci komórek [4].

W ostatnich latach podejmowano wiele prób mających na celu określenie przyczyn starzenia się organizmu i wyjaśnienia różnic w szybkości tego procesu u poszczególnych osobników [1]. Na proces starzenia się organizmu wpływa wiele czynników, wśród których wymienia się czynniki wewnętrzne (związane m. in. z uwarunkowaniami genetycznymi) oraz zewnętrzne

(związane z uwarunkowaniami środowiskowymi). Udział czynników środowiskowych, takich jak żywienie, aktywność fizyczna czy zanieczyszczenia środowiska, jest przedmiotem ciągłych badań [5, 6].

Jak dotąd zaproponowano kilka teorii na temat starzenia się, jednak żadna z nich nie wyjaśnia w pełni tego procesu. Jedną z hipotez starzenia się organizmu jest teoria wolnorodnikowa, nazywana również teorią stresu oksydacyjnego. Według tej teorii proces starzenia się organizmu zależy od sprawności mechanizmów antyoksydacyjnych, ilości generowanych reaktywnych form tlenu i azotu (ang. *Reactive Oxygen and Nitrogen Species*, RONS) oraz nagromadzenia uszkodzeń wywołanych przez RONS [6].

Celem pracy jest przedstawienie roli stresu oksydacyjnego w procesach starzenia się i w patogenezie chorób związanych z wiekiem.

Stres oksydacyjny a starzenie się organizmu

Tlen to niezbędny pierwiastek, biorący udział w szeregu reakcji enzymatycznych, w wyniku których dochodzi do uwolnienia energii, pochodzącej z utleniania substancji organicznych do dwutlenku węgla i wody [5]. Powstała w ten sposób energia wykorzystywana jest do licznych procesów metabolicznych. W reakcjach z udziałem tlenu mogą powstawać również produkty uboczne, będące wolnymi rodnikami [1, 2, 5]. Wolne rodniki to wysoce reaktywne atomy lub cząsteczki

z niesparowanymi elektronami na zewnętrznej powłoce. Do ich wytwarzania może dochodzić w sytuacji przyłączania lub odłączania pojedynczego elektronu (mogą pełnić rolę utleniacza lub reduktora). Szacuje się, że aż 90% RONS pochodzi z reakcji przebiegających w łańcuchu oddechowym, pozostałe 10% powstaje w innych reakcjach zachodzących w komórce [1]. Do reaktywnych produktów tlenowych zalicza się m.in. rodnik ponadtlenkowy, nadtlenek wodoru i rodniki hydroksylowe. Z kolei do reaktywnych form azotu należą m.in. tlenek azotu, nitroksyl czy kompleksy nitrozyli żelaza [2]. RONS w niskich stężeniach wpływają korzystnie na funkcjonowanie komórki, odgrywając ważną rolę w obronie immunologicznej, transkrypcji genów czy apoptozie. Z kolei ich wysokie stężenie prowadzi do wystąpienia stresu oksydacyjnego, sprzyjającemu starzeniu się organizmu. Stres oksydacyjny jest wynikiem braku równowagi między produkcją RONS a mechanizmami obronnymi organizmu neutralizującymi ich działanie. U osób starszych stwierdza się osłabienie obrony antyoksydacyjnej ustroju, obserwując wzrost śmiertelności z powodu chorób przewlekłych [1, 3].

W ubiegłym wieku amerykański naukowiec, Denham Harman, zaproponował teorię starzenia się komórek organizmu w wyniku działania stresu oksydacyjnego [7]. RONS, dążąc do sparowania elektronów, mogą reagować ze składnikami komórek, prowadząc do uszkodzeń oksydacyjnych makrocząsteczek, tj. lipidów, białek oraz kwasów nukleinowych [1, 2, 8]. Zakres tych uszkodzeń determinuje, czy komórki przetrwają, będą dysfunkcyjne czy też dojdzie do ich śmierci. Dokładny mechanizm starzenia wywołany stresem oksydacyjnym wciąż nie jest znany. Przypuszcza się, że wzrost RONS prowadzi do starzenia komórkowego, zatrzymania proliferacji komórek w odpowiedzi na uszkodzenia powstałe podczas procesu replikacji. Komórki nabywają specyficzny fenotyp wydzielniczy związany ze starzeniem (ang. *senescence-associated secretory phenotype*, SASP) [6]. Dochodzi do produkcji licznych interleukin o właściwościach zapalnych, czynników wzrostu oraz enzymów o działaniu degradacyjnym. Wolnorodnikowa teoria starzenia jest ściśle związana z występowaniem stanu zapalnego i zaburzeń homeostazy organizmu [5]. RONS indukują starzenie komórkowe poprzez m.in. wytwarzanie IL-1, wzrost aktywności czynnika jądrowego kappa-B (NFkB), powodując inicjację procesu nowotworzenia i przerzutowania. Są również odpowiedzialne za indukcję enzymów degradacyjnych, w tym metaloproteinaz, związanych z progresją chorób przewlekłych, takich jak miażdżyca tętnic, choroba zwyrodnieniowa stawów czy choroba Alzheimera. Do innych mechanizmów skutkujących wzrostem RONS zalicza się m.in. hamowanie enzymów wchodzących w skład obrony antyoksydacyjnej ustroju, m.in. spadek aktywności dysmutazy ponadtlenkowej [6].

Stres oksydacyjny a sarkopenia

Okres starości często wiąże się z niepełnosprawnością fizyczną, utratą niezależności i złą jakością życia. Postępujące z wiekiem uczucie osłabienia, związane z ubytkiem masy i siły mięśniowej, określane jest mianem sarkopenii. Obecnie etiologia tego schorzenia jest słabo poznana, przy czym podkreśla się jej silny związek z procesami starzenia się organizmu [6, 9].

Po 60. roku życia obserwuje się stopniową degradację układu nerwowego zaopatrującego mięśnie. W wyniku działania RONS dochodzi do uszkodzenia osłonek mielinowych aksonów i zaniku motoneuronów, co przez pewną część badaczy uznawane jest za główną przyczynę sarkopenii [10].

Stres oksydacyjny wywołuje molekularne uszkodzenia struktur mięśni szkieletowych w obrębie DNA, białek i lipidów [11]. U osób starszych stwierdza się upośledzone funkcjonowanie mitochondrialnego łańcucha oddechowego, co ma przełożenie na zwiększoną produkcję RONS we włóknach mięśniowych. Ich wytwarzaniu towarzyszy produkcja czynników prozapalnych, w tym IL-6 i TNF-alfa. Stan zapalny i akumulacja wolnych rodników oraz wzmożone procesy proteolizy sprzyjają utracie masy mięśniowej [6]. RONS wpływają na połączenia nerwowo-mięśniowe, m.in. uczestniczą w zmianach morfologicznych, które mogą być przyczyną zmniejszenia liczby włókien mięśniowych i ich unerwienia [6, 10]. Ponadto RONS mogą obniżać wydolność mięśni szkieletowych poprzez spadek liczby mitochondriów, co skutkuje ograniczoną zdolnością wytwarzania energii na drodze tlenowej [1]. W procesach starzenia się organizmu, stres oksydacyjny wywołuje w mięśniach szkieletowych liczne zmiany metaboliczne, czynnościowe i morfologiczne, co w konsekwencji może prowadzić do znaczącego ubytku masy ciała chorych i ograniczenia możliwości swobodnego poruszania się [10].

Stres oksydacyjny a choroby neurodegeneracyjne

Intensywny metabolizm tlenowy mózgu sprawia, że jest on narządem wysoce wrażliwym na działanie wolnych rodników. Nawet krótkotrwałe niedotlenienie jest przyczyną wzrostu stężenia RONS [1, 11]. W przebiegu choroby Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD) i choroby Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, PD) dochodzi do postępującego zaniku komórek nerwowych. U osób z AD następuje utrata funkcji poznawczych, z kolei w PD postępują zaburzenia neuromotoryczne. Chorzy stają się niezdolni do samodzielnego funkcjonowania, co istotnie wpływa na ich jakość i oczekiwaną długość życia [6]. W mózgu i płynie mózgowo-rdzeniowym osób z AD stwierdzono podwyższone stężenie dialdehydu malonowego (ang. *malondialdehyde*, MDA) – końcowego produktu peroksydacji lipidów oraz hydroksyguaniny – markera uszkodzeń DNA. Z kolei w mitochondriach osób z AD zaobserwowano trzykrotnie więcej uszkodzeń

oksydacyjnych w porównaniu do populacji osób zdrowych [12]. W badaniu *Baierle i wsp.*, którego celem była ocena wybranych markerów stanu zapalnego i funkcji poznawczych u osób starszych, zaobserwowano podwyższony poziom markerów stanu zapalnego, który był skorelowany ze zwiększonym stresem oksydacyjnym (stwierdzono podwyższone stężenie MDA i grup karbonylowych oraz zmniejszone stężenie enzymów antyoksydacyjnych – peroksydazy glutationowej). Zarówno markery stanu zapalnego, jak i stresu oksydacyjnego były związane z niską zdolnością poznawczą. Warto podkreślić, że chorzy włączeni do badania odznaczali się prawidłowym stężeniem witaminy B₁₂ w surowicy krwi [13]. W innych pracach także obserwowano podwyższone stężenia parametrów peroksydacji lipidów u osób z AD [14, 15], jak i łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (ang. *mild cognitive impairment*, MCI) [16]. Sugeruje się, że stres oksydacyjny może stanowić główny czynnik odpowiedzialny za spadek zdolności poznawczych [6].

Wiele badań podkreśla udział stresu oksydacyjnego w rozwoju PD. W pracy *Thanoona i wsp.*, której celem było oznaczenie całkowitego statusu antyoksydacyjnego organizmu (ang. *total antioxidant status*, TAS) i stężenia MDA w surowicy krwi u nowo zdiagnozowanych osób z PD, stwierdzono istotnie podwyższone stężenie MDA w surowicy krwi oraz znacząco obniżone poziomy TAS u osób z PD w stosunku do grupy kontrolnej. Po zakończeniu terapii (tj. trzech miesiącach) u chorych z PD nadal obserwowano istotną różnicę w poziomach MDA i TAS w porównaniu z populacją osób zdrowych. Jednocześnie nie stwierdzono istotnej różnicy w poziomach MDA i TAS w surowicy krwi między chorymi w fazie przed leczeniem i po jego zakończeniu [17]. Z innych badań wynika, że u osób z PD stwierdzano aż szesnastokrotnie wyższe stężenie produktów utleniania DNA, ośmiokrotnie wyższe stężenie produktów peroksydacji lipidów i dwukrotnie wyższe stężenie markerów oksydacji białek w stosunku do grupy kontrolnej [12]. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa można stwierdzić, że rola stresu oksydacyjnego w patofizjologii chorób neurodegeneracyjnych jest znacząca, niemniej nie ustosunkowano się w sposób jednoznaczny czy stres oksydacyjny jest następstwem czy przyczyną opisywanych zmian chorobowych [1].

Stres oksydacyjny a choroby układu sercowo-naczyniowego

Choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*, CVD) stanowią główną przyczynę zachorowalności i śmiertelności w populacji osób starszych. Do najczęściej obserwowanych zalicza się nadciśnienie tętnicze i miażdżycę tętnic [6, 18]. Wraz z wiekiem dochodzi do tworzenia zmian miażdżycowych, zmniejszenia światła naczyń krwionośnych, wzrostu ciśnienia tętniczego oraz zwiększonego obciążenia mięśnia sercowego [18]. Powstawanie tych zmian jest

ściśle powiązane z wrażliwym na działanie wolnych rodników cholesterolem frakcji LDL. Przypuszcza się, że w wyniku transportu lipoprotein przez barierę śródbłonkową następuje jego utlenienie (oxLDL). Dodatkowo, ze względu na obecność czynników prozapalnych, takich jak IL-1 czy TNF-alfa, dochodzi do wzrostu oxLDL i zwiększenia aterogenności [1]. Wykazano, że tolerancja mięśnia sercowego na działanie stresu oksydacyjnego ulega zmniejszeniu wraz z wiekiem, co spowodowane jest obniżeniem aktywności enzymów o działaniu przeciwutleniającym – peroksydazy glutationowej i dysmutazy ponadtlenkowej [6]. U osób po świeżym zawale mięśnia sercowego obserwuje się podwyższone stężenie MDA, a wzrost markerów peroksydacji lipidów utrzymuje się jeszcze w kolejnych dniach [7]. W wyniku działania RONS powstają uszkodzenia nici DNA, co prowadzi do uruchomienia ścieżki odpowiedzi na uszkodzenia (ang. *DNA damage response*, DDR) i nasilenia SASP [18]. Badacze zgodnie podkreślają, że stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę w aterogenezie. RONS biorą udział w powstawianiu zmian chorobowych na wszystkich etapach, od dysfunkcji śródbłonki naczyniowej do tworzenia blaszki miażdżycowej, aż po jej pęknięcie i wystąpienie możliwych następstw, w postaci zawału mięśnia sercowego czy udaru mózgu [18].

Stres oksydacyjny a nowotwory złośliwe

Choroby nowotworowe stanowią wyzwanie współczesnej medycyny, w krajach rozwiniętych jest to druga przyczyna zgonów, po CVD. U osób w starszym wieku zachorowalność na nowotwory złośliwe wykazuje tendencję wzrostową [19]. Nadmiar wolnych rodników powoduje liczne uszkodzenia DNA. Kumulacja uszkodzeń w materiale genetycznym prowadzi do transformacji nowotworowej [1, 8]. W celu zapobiegania powstawaniu zmian chorobowych organizm ludzki wykształcił mechanizmy ochronne, jednak wraz z wiekiem ich efektywność maleje. Dochodzi do nadmiernej produkcji wolnych rodników i kolejnych oksydacyjnych modyfikacji DNA. Uważa się, że stanowią one ważny czynnik proliferacji i zezłośliwienia nowotworu [1].

RONS biorą udział we wszystkich etapach kancerogenezy, tj. inicjacji, promocji i progresji nowotworu [8]. Wykazano bezpośredni związek między stanem przewlekłego zapalenia a kancerogenezą. RONS i cytokiny prozapalne, takie jak TNF-alfa, powodują aktywację NFκB, przez co indukują ekspresję genów odpowiedzialnych za proliferację komórek i kancerogenezę. Dodatkowo, cytokiny o właściwościach prozapalnych nasilają procesy związane z angiogenezą. W wielu pracach stwierdza się wzrost markerów stresu oksydacyjnego w przebiegu chorób nowotworowych, zwłaszcza obserwuje się znaczny wzrost poziomu 7,8-dihydro-8-okso-2'-deoksyguanozyny (8oxodG) [1, 6, 8, 20].

Podsumowanie

W ostatnich latach prowadzono liczne badania oceniające znaczenie stresu oksydacyjnego w starzeniu się organizmu i patogenezie różnych chorób, w tym postępujących wraz z wiekiem. Występowanie stresu oksydacyjnego u osób w wieku starszym jest udokumentowane w wielu pracach. Wraz z wiekiem obserwuje się wzrost markerów stresu oksydacyjnego, co ma ścisły związek z osłabieniem mechanizmów naprawczych i zmniejszoną obroną antyoksydacyjną organizmu. W dalszym ciągu istnieje konieczność weryfikacji wolnorodnikowej teorii starzenia się poprzez prowadzenia dalszych badań w tym zakresie.

Dane do korespondencji

mgr Karolina Janion
 Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Zdrowia
 Publicznego w Bytomiu, Zakład Profilaktyki Chorób
 Żywnościowo-zależnych
 ul. Piekarska 18; 41-902 Bytom
 telefon kontaktowy: 32/ 39-76-541
 email: karolina.janion@med.sum.edu.pl

Konflikt interesów/ Conflict of interests

Brak/None

Piśmiennictwo:

1. Michalak A, Krzeszowiak J, Markiewicz-Górka I: Starzenie się organizmu a stres oksydacyjny oraz zmniejszona sprawność systemów naprawczych. *Postępy Hig Med Dosw (online)* 2014;68:1483-1491.
2. Skiba M, Pedrycz A, Cichacz B: Reaktywne rodniki tlenowe – skuteczność antyoksydantów w terapii. *Pol Hyp Res* 2016;1(54): 41-48.
3. Karolkiewicz J: Wpływ stresu oksydacyjnego na strukturę i funkcję komórek oraz konsekwencje wynikające z uszkodzeń wolnorodnikowych - związek z procesami starzenia. *Gerontol. Pol.* 2011;19(2):59-67.
4. European Commission (DG ECFIN) and Economic Policy Committee (Ageing Working Group). The 2015 Ageing Report. Economic and budgetary projections for the 28 EU Member States 2013–2030. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015.
5. Piotrowska A, Bartnik E: Rola reaktywnych form tlenu i mitochondriów w starzeniu. *Postępy Biochemii* 2014;60(2):241-247.
6. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P: Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging* 2018;13:757-772.
7. Całyniuk B, Grochowska-Niedworok E, Walkiewicz KW, Kawecka S, Popiołek E, Fatyga E: Malondialdehyde (MDA) – product of lipid peroxidation as marker of homeostasis disorders and aging. *Ann Acad Med Siles (online)* 2016;70:224-228.
8. Ścibior-Bentkowska D, Czeżot H: Komórki nowotworowe a stres oksydacyjny. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2009;63:58-72.
9. Krzemińska-Siemaszkó R, Wieczorowska-Tobis K: Rola żywienia w rozwoju, prewencji i leczeniu sarkopenii. *Geriatrics* 2013;7:157-164.
10. Budzińska K: Wpływ starzenia się organizmu na biologię mięśni szkieletowych. *Gerontol. Pol.* 2005;13:1-7.
11. Karpińska A, Gromadzka G: Stres oksydacyjny i naturalne mechanizmy antyoksydacyjne – znaczenie w procesie neurodegeneracji. Od mechanizmów molekularnych do strategii terapeutycznych. *Postępy Hig Med Dosw (online)* 2013;67:43-53.
12. Gutowicz M: Wpływ reaktywnych form tlenu na ośrodkowy układ nerwowy. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2011;65:104-113.
13. Baierle M, Nascimento SN, Moro AM, et al. Relationship between inflammation and oxidative stress and cognitive decline in the institutionalized elderly. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;804198.
14. Dixit A, Lakshmi V, Chouhan S, Vaney N: Alteration in oxidative stress markers in blood of patients with dementia. *Indian J. Med. Spec.* 2011;1:26-29.
15. Sinem F, Dildar K, Gokhan E, Melda B, Orhan Y, Filiz M: The serum protein and lipid oxidation marker levels in Alzheimer's disease and effects of cholinesterase inhibitors and antipsychotic drugs therapy. *Curr. Alzheimers Res.* 2010;7:463-469.
16. Torres LL, Quaglio NB, de Souza GT, Garcia RT, Dati LM, Moreira WL, Loureiro AP, de Souza-Talarico JN, Smid J, Porto CS, Bottino CM, Nitrini R, Barros SB, Camarini R, Marcourakis T: Peripheral oxidative stress biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2011;26:59-68.
17. Thanoon AJ, A.Al-Hamany IA, M.AL-Sheikh FM: Oxidant /Antioxidant Status in Newly Diagnosed Patients with Parkinsonism: Effects of Therapy. *Al-Qadisiyah Medical Journal* 2013;15(9):27-35.
18. Bielak-Żmijewska A, Grabowska W, Przybylska D: Rola starzenia komórkowego w starzeniu organizmu i chorobach związanych z wiekiem. *Postępy Biochemii* 2014; 60(2):147-160.
19. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. *Krajowy Rejestr Nowotworów*, Warszawa 2017.
20. Borrego S, Vazquez A, Dasi F, Cerdá C, Iradi A, Tormos C, Sánchez JM, Bagán L, Boix J, Zaragoza C, Camps J, Sáez G: Oxidative Stress and DNA Damage in Human Gastric Carcinoma: 8-Oxo-7'-8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG) as a Possible Tumor Marker. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14:3467-3486.