

# Starzenie się a rytmy biologiczne

## *Aging and biological rhythms*

Michał Karasek<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Neuroendokrynologii, Katedra Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;

kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Michał Karasek

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński

Przeгляд Menopauzalny 2006; 3: 138–141

### Streszczenie

Rytmy dobowe dotyczące wielu ważnych czynności fizjologicznych odgrywają ważną rolę w utrzymaniu właściwej czynności organizmu jako całości, a starzenie się jest często łączone z utratą struktury czasowej organizmu, opisywanej jako obniżenie zdolności adaptacyjnych dotyczących wielu funkcji organizmu. Starzenie się jest bardzo często związane ze zmianami synchronizacji rytmiki i redukcją amplitudy wielu rytmów (np. cyklu sen/czuwanie, temperatura ciała, czy wydzielania wielu hormonów), co prowadzi do ich dezorganizacji zarówno w zakresie procesów fizjologicznych, jak i behawioralnych. W niniejszym opracowaniu omówiono podstawowe dane dotyczące zmian rytmów biologicznych związanych z postępującym wiekiem.

**Słowa kluczowe:** starzenie się, rytmy biologiczne, sen, hormony

### Summary

Circadian rhythmicity in many important physiological functions plays an important role in the maintenance of proper function of the body as a whole. However, advanced age is characterized by deterioration of many circadian rhythms (e.g. sleep/wake cycle, the core body temperature, and secretion of many hormones), leading to disorganization of the temporal structure of the organism's rhythmic physiology and behavior. Aging is often associated with earlier timing of endogenous circadian rhythmicity and reduced amplitude of many rhythms. Basic data concerning age-related changes in biological rhythms are presented in this survey.

**Key words:** aging, biological rhythms, sleep, hormones

### Wstęp

Starzenie się organizmu człowieka jest nieuchronnym, złożonym procesem fizjologicznym, rozciągniętym znacznie w czasie, obejmującym wiele układów i wiele procesów biochemicznych, ze zmianami molekularnymi występującymi zarówno w pojedynczej komórce, jak i w całym organizmie. Proces ten odzwierciedla sumę wszystkich zmian, które zachodzą w organizmie z upływem czasu i prowadzi do osłabienia czynnościowego oraz nasilenia się procesów patologicznych. Mimo powszechności poglądu, że nie wydaje się możliwe, aby jedna teo-

ria mogła wytłumaczyć wszystkie mechanizmy starzenia, powstało ich wiele. Sugeruje się, że starzenie jest uwarunkowane genetycznie, lecz także może być m.in. wynikiem uszkodzeń wywołanych przez wolne rodniki, upośledzonej czynności układu immunologicznego, somatycznych mutacji i upośledzenia zdolności naprawy DNA, nagromadzenia zmienionych białek, skrócenia telomerów i zmian w układzie neuroendokrynnym (głównie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej) [1–3].

Rytmami biologicznymi nazywa się cykliczne zmiany procesów fizjologicznych. U większości organizmów ży-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Michał Karasek**, Zakład Neuroendokrynologii, Katedra Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel./faks +48 042 675 7613, e-mail: karasek@csk.umed.lodz.pl

wych (w tym u człowieka) występuje kilka rodzajów rytmów biologicznych: rytm okołodobowy (zależny od obrotu Ziemi wokół własnej osi, trwający ok. 24 godz.), rytm okołomiesięczny (zależny od wzajemnego ustawienia Ziemi i Księżyca), rytm sezonowy (zależny od pór roku) oraz rytm wieloletni [4]. Wprawdzie rytmy te są odpowiednikami zmian warunków środowiska (cykl światło/ciemność i temperatura, określane mianem synchronizatorów lub dawców czasu – *Zeitgebers*), jednak nie stanowią prostej reakcji na te zmiany środowiskowe, lecz są generowane przez endogenny system nazywany zegarem biologicznym [4–6].

Najistotniejsze znaczenie wydają się mieć najbardziej charakterystyczne i najlepiej poznane rytmy okołodobowe. Rytmy okołodobowe wykazują 3 charakterystyczne cechy: 1. są swobodnie biegnące, z okresem ~24 godz. przy braku informacji z otaczającego środowiska (synchronizatorów); 2. przestawiają się po zmianach warunków środowiska (synchronizatorów); 3. długość okresu pozostaje niezmienna w szerokim zakresie temperatury otoczenia (kompensacja temperaturowa) [7]. Szczególną rolę w mechanizmach zegara biologicznego pełni jądro nadskrzyżowaniowe podwzgórza (SCN), będące nadrzędnym oscylatorem i biorące udział w regulacji szerokiego spektrum rytmów okołodobowych (fizjologicznych, endokrynych, behawioralnych) [4, 8, 9]. Poza tym nadrzędnym zegarem centralnym istnieje w organizmie wiele czynnościowych zegarów obwodowych, które są jednak pod bezpośrednią i pośrednią (za pośrednictwem sygnałów nerwowych, humoralnych i innych) kontrolą zegara centralnego [6].

Rytmy dobowe, dotyczące wielu ważnych czynności fizjologicznych odgrywają ważną rolę w utrzymaniu właściwej czynności organizmu jako całości, a starzenie się jest często łączone z utratą struktury czasowej (przyczyna czy konsekwencja?) organizmu, opisywanej jako obniżenie (jeśli nie zniesienie) zdolności adaptacyjnych, dotyczących wielu funkcji organizmu [10]. Starzenie się jest bardzo często związane ze zmianami synchronizacji rytmiki, redukcją amplitudy i skróceniem okresu wielu rytmów [8, 11]. Fakt, że podeszły wiek jest związany z upośledzeniem wielu rytmów (np. cyklu sen/czuwanie, temperatura ciała, czy wydzielania wielu hormonów) prowadzi do dezorganizacji struktury czasowej rytmiki organizmu zarówno w zakresie procesów fizjologicznych, jak i zachowania [12]. Wiadomo, np. że starsze osoby mają problemy z adaptacją do pracy zmianowej czy do szybkiej zmiany czasu w przebiegu podróży międzykontynentalnych [13, 14].

### Zmiany w jądrze nadskrzyżowaniowym związane z wiekiem

Jądro nadskrzyżowaniowe, będące skupieniem małych neuronów, zlokalizowane jest w przedniej części podwzgórza tuż nad skrzyżowaniem wzrokowym. Mole-

kularne podłoże oscylatora neuronów jądra nadskrzyżowaniowego polega na cyklicznej aktywacji genów *Period* (*Per1,2*) i *Cryptochrome* (*Cry1,2*) przez heterometryczne kompleksy *CLOCK* i *BMAL1* i deaktywacji, gdy odpowiednie kompleksy białek *PER* i *CRY* gromadzą się w jądrach komórek SCN. Ponowna aktywacja, która daje początek następnemu cyklowi okołodobowemu, następuje po usunięciu białek *PER/CRY* z tych jąder [15, 16]. W SCN wykryto wiele neuropeptydów, takich jak wazopresyna, wazoaktywny peptyd jelitowy (*VIP*), neuropeptyd-Y (*NPY*) czy neurotensyna, a zawartość najobficiej występującej wazopresyny wykazuje bardzo wyraźny rytm okołodobowy (z niskimi wartościami w nocy i szczytem obserwowanym wcześniej rano). Rytmikę okołodobową stwierdzono także w aktywności elektrycznej neuronów, syntezie białka i utylizacji glukozy w SCN. W podeszłym wieku te różnice dobowe są wyraźnie upośledzone, co prowadzi do zaburzeń ogólnej struktury czasowej organizmu [8, 17, 18]. Uważa się, że zmiany degeneracyjne w SCN zależne od procesu starzenia się mogą być odpowiedzialne za osłabienie wszystkich rytmów okołodobowych u człowieka [19, 20].

### Zmiany rytmów biologicznych z wiekiem

Wiele rytmów biologicznych ulega wyraźnym zmianom w procesie starzenia się organizmu. Zmiany te polegają na: 1. redukcji amplitudy, fragmentacji rytmów behawioralnych i dezorganizacji struktury czasowej 2. zmniejszonej reakcji na synchronizatory (*Zeitgebers*) 3. zmianach w okresie lub jego stabilności [8, 11].

#### Rytm sen-czuwanie

Starzenie się jest bardzo często związane z zaburzeniami rytmu sen-czuwanie. Zaburzenia snu wyraźnie zwiększają się z wiekiem i są jednym z uciążliwych objawów, występujących u osób starszych [21]. Dotyczy to zarówno długości, jak i jakości snu [22]. Badania epidemiologiczne wykazały, że aż 40–70% osób po 65. roku życia zgłasza kłopoty ze snem, a 12 do 25% skarży się na bezsenność [23, 24]. Wiek ma kluczowe znaczenie w charakterystyce snu. Osoby w podeszłym wieku mają tendencję do wcześniejszego zasypiania i wcześniejszego budzenia się, co jest prawdopodobnie wynikiem związanego z wiekiem przyspieszenia fazy zegara biologicznego. Ponadto zmniejsza się wyraźnie czas aktywnego snu, sen często nie jest ciągły, z licznymi przebudzeniami w nocy. Zaburzenia snu występują częściej u kobiet niż u mężczyzn i są szczególnie nasilone w okresie menopauzalnym [24].

#### Temperatura ciała i ciśnienie tętnicze krwi

U osób w podeszłym wieku obserwuje się wyraźne obniżenie amplitudy rytmu okołodobowego temperatury

ciała [25], która jest uznawana za jeden z markerów zegara biologicznego człowieka [26]. Występuje także obniżenie amplitudy ciśnienia tętniczego krwi ze zmianą charakteru rytmu z 24-godzinny na 12-godzinny [27].

### Wydzielanie hormonów

Wiele hormonów wykazuje wyraźny rytm dobowy wydzielania (melatonina, hormon wzrostu, prolaktyna, testosteron, kortyzol, aldosteron), podczas gdy wydzielanie innych nie zmienia się w ciągu doby (TSH, ACTH, estradiol, progesteron, dehydroepiandrosteron, trijodotyronina, tyroksyna) [12]. Rytmika okołodobowa części hormonów jest wyraźnie zaburzona u osób w podeszłym wieku.

### Melatonina

Wydzielanie melatoniny jest uważane na najbardziej bezpośredni wyraz obwodowy centralnego zegara biologicznego (melatonina nazywana jest nawet *wskazówkami zegara biologicznego*) [26, 28]. Podstawowym regulatorem wydzielania melatoniny jest światło, które z siatkówki dociera do szyszynki skomplikowaną drogą nerwową, która rozpoczyna się w siatkówce i poprzez trakt siatkówkowo-podwzgórzowy, jądra nadskrzyżowaniowe i przykomorowe podwzgórza, pęczek przyśrodkowy przodomózgowia, twór siatkowaty i jądro pośrednio-boczne rdzenia kręgowego dociera do zwojów szyjnych górnych, stanowiących główne źródło unerwienia szyszynki. Włókna zwojowe tego zwoju, unerwiające szyszynkę uwalniają noradrenalinę, która działa na receptory  $\beta$ -adrenergiczne, a także częściowo na receptory  $\alpha$ -adrenergiczne w komórkach szyszynki. Pobudzenie tych receptorów powoduje aktywację układu cyklicznego adenylozylowego – cykliczny AMP, co zwiększa aktywność N-acetylotransferazy serotoniny (kluczowego enzymu w procesie biosyntezy melatoniny) i w następstwie prowadzi do zwiększonej syntezy melatoniny [29].

Synteza i wydzielanie melatoniny wykazuje bardzo charakterystyczny rytm dobowy. W ciągu dnia jej stężenia w surowicy są niskie (10–20 pg/mL) i wzrastają kilkakrotnie w ciągu nocy, osiągając szczyt (80–150 pg/mL) między godziną 24. a 3. Jest ona z tego powodu często nazywana *hormonem snu*. Rytm wydzielania melatoniny wykształca się całkowicie dopiero ok. 6. mies. życia. Amplituda nocnego wydzielania melatoniny osiąga szczyt między 4. a 7. rokiem życia, a przed okresem pokwitania następuje jej wyraźny spadek. Wartości osiągnięte w okresie pokwitania utrzymują się na względnie stałym poziomie do ok. 40.–50. roku życia, by następnie ulegać systematycznemu obniżaniu. W wieku podeszłym amplituda nocnego wydzielania niewiele przekracza wartości dzienne [29–31]. Uważa się, że niedobór melatoniny w wieku podeszłym może mieć istotne znaczenie w powstawaniu zaburzeń innych rytmów w ustroju [31, 32].

### Hormon wzrostu i prolaktyna

Wydzielanie hormonu wzrostu, które ma charakter pulsacyjny i jest ściśle powiązane ze snem, bardzo wyraźnie zmniejsza się z wiekiem. Ponadto obserwuje się istotny spadek częstotliwości i amplitudy pulsów [33, 34]. Wydzielanie prolaktyny, które także charakteryzuje rytm okołodobowy ze szczytem w nocy jest zachowane w podeszłym wieku, chociaż w niektórych badaniach wykazano zmniejszenie amplitudy pulsów [12].

### Testosteron

U osób młodych wydzielanie testosteronu wykazuje zmienność dobową ze znacznie większymi wartościami rano (ok. godz. 8) niż wieczorem (19–21), która zanika u mężczyzn w podeszłym wieku [35].

### Aldosteron

Wprawdzie rytmika okołodobowa wydzielania aldosteronu jest zachowana u osób starszych jednak obniżona jest amplituda jego wydzielania [36].

### Podsumowanie

Nasza cywilizacja opiera się na życiu w cyklach 24 godz./7 dni, z pracą zmianową i *jet-lag* prawie jako normą, więc badania rytmów biologicznych zaczynają mieć znaczenie dla zdrowia i jakości życia [37]. Uważa się ostatnio, że coraz więcej problemów zdrowotnych człowieka jest wynikiem zaburzenia czynności lub synchronizacji rytmów biologicznych, zwłaszcza rytmu okołodobowego. Dotyczy to m.in. przewlekłych zaburzeń snu (zwłaszcza przyspieszonej lub opóźnionej fazy snu), zaburzeń nastroju i psychicznych, sezonowych zaburzeń afektywnych (depresji zimowej), chorób układu pokarmowego, czy chorób układu krążenia [4, 38–40]. Ogromny postęp, dotyczący poznania komórkowych i molekularnych mechanizmów rytmów biologicznych, jaki dokonuje się w ostatnich latach pozwala mieć nadzieję, że będziemy w stanie skutecznie przeciwdziałać skutkom desynchronizacji rytmów biologicznych, także tych, które są charakterystyczne dla procesu starzenia się. Badania te będą miały także znaczenie dla uzyskującej coraz większe uznanie chronoterapii.

### Piśmiennictwo

1. Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med* 2003; 70: 3-22.
2. Harman D. Aging: phenomena and theories. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 854: 1-7.
3. Browner WS, Kahn AJ, Ziv E, et al. The genetics of human longevity. *Am J Med* 2004; 117: 851-60.
4. Arendt J. Biological rhythms: the science of chronobiology. *J R Coll Physicians Lond* 1998; 32: 27-35.
5. Hardin PE. From biological clock to biological rhythms. *Genome Biol* 2000; 1: REVIEWS1023.
6. Hirota T, Fukada Y. Resetting mechanism of central and peripheral circadian clocks in mammals. *Zoolog Sci* 2004; 21: 359-68.

7. Edery I. Circadian rhythms in a nutshell. *Physiol Genomics* 2000; 3: 59-74.
8. Hofman M. The human circadian clock and aging. *Chronobiol Int* 2000; 17: 245-59.
9. Hofman M, Swaab DF. Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing Res Rev* 2006; 5: 33-51.
10. Touitou Y. Effects of ageing on endocrine and neuroendocrine rhythms in humans. *Horm Res* 1995; 43: 12-19.
11. Pandi-Perumal SR, Seils LK, Kayumov L, et al. Senescence, sleep, and circadian rhythms. *Ageing Res Rev* 2002; 1: 559-604.
12. Touitou Y, Bogdan A, Haus E, et al. Modifications of circadian and circannual rhythms with aging. *Exp Gerontol* 1997; 32: 603-14.
13. Akerstedt T, Torsvall L. Age, sleep and adjustment to shiftwork. In: Koella WP, ed. *Sleep*. Basel: Karger, 1981: 190-5.
14. Monk TH, Buysse DJ, Carrier J, et al. Inducing jet-lag in older people: directional asymmetry. *J Sleep Res* 2000; 9: 101-16.
15. Albrecht U. Invited Review: Regulation of mammalian circadian clock genes. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1348-55.
16. Hastings MH, Herzog ED. Clock genes, oscillators, and cellular networks in the suprachiasmatic nuclei. *J Biol Rhythms* 2004; 19: 400-13.
17. Hofman MA. Circadian oscillations of neuropeptide expression in the human biological clock. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*. 2003; 189: 823-31.
18. Herzog ED, Schwartz WJ. Invited Review: A neural clockwork for encoding circadian time. *J Appl Physiol* 2002; 92: 401-408.
19. Swaab DF, Fliers E, Partiman TS. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res* 1985; 342: 37-44.
20. Hofman M. Lifespan changes in the human hypothalamus. *Exp Gerontol* 1997; 32: 559-75.
21. Miles LE, Dement WC. Sleep and aging. *Sleep* 1980; 3: 119-220.
22. Webb WB. Age-related changes in sleep. *Clin Geriatr Med* 1989; 5: 275-87.
23. Van Someren EJW. Circadian and sleep disturbances in the elderly. *Exp Gerontol* 2000; 35: 1229-37.
24. Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasan V, et al. Melatonin and sleep in aging population. *Exp Gerontol* 2005; 40 : 911-25.
25. Touitou Y, Reinberg A, Bogdan A, et al. Age-related changes in both circadian and seasonal rhythms of rectal temperature with special reference to senile dementia of Alzheimer type. *Gerontology* 1986; 32:110-8.
26. Klerman EB, Gershengorn HB, Duffy JF, et al. Comparison of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *J Biol Rhythms* 2002; 17: 181-83.
27. Otsuka K, Kitazumi T, Matsubayashi K, et al. Age-related alterations in the circadian pattern of blood pressure. *Am J Noninvas Cardiol* 1989; 3: 159-65.
28. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *J Biol Rhythms* 2005; 20: 291-303.
29. Karasek M. Melatonin in humans-where we are 40 years after its discovery. *Neuro Endocrinol Lett* 1999; 20: 179-88.
30. Karasek M. Znaczenie melatoniny u kobiet w wieku menopauzalnym. *Prz Menopauz* 2003; 4: 10-14.
31. Karasek M. Melatonin, aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1723-29.
32. Armstrong SM, Redman JR. Melatonin: a chronobiotic with anti-aging properties. *Med Hypotheses* 1991; 34: 300-9.
33. Ho KK, Hoffman DM. Aging and growth hormone. *Horm Res* 1993; 40: 80-86.
34. Murri L, Barreca T, Cerone G, et al. The 24-h pattern of human prolactin and growth hormone in healthy elderly subjects. *Chronobiologia* 1980; 7: 87-92.
35. Marrama P, Carani C, Baraghini GF, et al. Circadian rhythm of testosterone and prolactin in the ageing. *Maturitas* 1982; 4: 131-8.
36. Haus E, Nicolau G, Lakatua DJ, et al. Circadian rhythm parameters of endocrine functions in elderly subjects during the seventh to the ninth decade of life. *Chronobiologia* 1989; 16: 331-52.
37. Mellow M, Spoelstra K, Roenneberg T. The circadian cycle: daily rhythms from behaviour to genes. *EMBO Rep* 2005; 6: 930-5.
38. Rajaratnam SM, Arendt J. Health in a 24-h society. *Lancet* 2001; 358: 999-1005.
39. Walters JF, Skene DJ, Hampton SM, et al. Biological rhythms, endothelial health and cardiovascular disease. *Med Sci Monit* 2003; 9: RA1-8.
40. Klerman EB. Clinical aspects of human circadian rhythms. *J Biol Rhythms* 2005; 20: 375-86.

**Praca wykonana przy wsparciu finansowym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (503-50-84-1).**