

Faktory ovlivňující stárnutí lidského organismu: geny a životní styl

doc. MUDr. František Šťastný, CSc.

Fyziologický ústav AV ČR, Praha

Článek informuje o možnostech současné medicíny a životního stylu jedince, jak ovlivnit délku i kvalitu života.

Klíčová slova: dlouhověkost, gen *mTOR*, nemoci provázející stárnutí organismu, životní styl.

Factor influencing aging of the human organism: genes and life style

The paper informs about possibilities of present medicine, but also individual life style, to influence the length and quality of our life.

Key words: longevity, *mTOR* gene, diseases related to aging, life style.

Interní Med. 2009; 11(5): 236–239

Člověk žije v časoprostoru, ve kterém časový rozměr vystupuje ve dvojí podobě – jako **čas chronologický** (kalendářní) a **čas biologický** (fyziologický). Zatímco chronologický čas plyne rovnoměrně, nemaje začátku ani konce, biologický čas je nelineární, vymezený začátkem (splynutí gamet) a koncem (smrt organismu). Délka života je charakteristická pro daný druh živočichů i pro každého jeho příslušníka. Pro biologický čas je typický nerovnoměrný průběh vyznačující se stárnutím fyziologických funkcí. Některé z nich probíhají v souladu s chronologickým časem, jiné se v porovnání s ním předbíhají nebo opoždějí. To znamená, že existuje **diferencované tempo stárnutí** jednotlivých funkcí orgánových systémů, ale i jedinců a jejich společenství. Stárnutí příslušníka určitého společenství je řízeno **kandidátními geny**, které řídí růst buněk a jejich látkovou přeměnu. Expresi těchto genů ovlivňují **faktory zevního prostředí**, k nimž se u člověka řadí i jeho **životní styl**.

Stárnutí je fyziologický proces, v jehož průběhu se objevuje skupina nemocí, které tento proces urychlují a vedou k předčasné smrti. Jsou to především degenerativní změny kardiovaskulárního a nervového systému, osteoporóza a některá nádorová onemocnění. Navzdory této skutečnosti se od poloviny 19. století do začátku 20. století **průměrná délka života** téměř zdvojnásobila a ve 20. století se prodloužila o dalších 20 let. Za tento zdánlivý paradox odpovídají především dva faktory, které přinesl rozvoj poznání v oblasti přírodních věd. Zaprvé je to omezení výskytu a šíření infekčních nemocí v souvislosti s narůstající úrovní osobní hygieny a za druhé snížení dětské úmrtnosti. Podaří-li se nám odhalit další faktory uplatňující se v procesu stárnutí, a to nejen mezi riziky zevního prostředí,

ale především mezi kandidátními geny, může to vést ke vzniku léků zpomalujícím stárnutí (1). Pokrok v této oblasti medicíny by tak umožnil přiblížit většinu populace maximální délce života člověka, která je za hranici 100 let.

Co kontroluje délku lidského života?

Nedávno publikovaná studie ukázala, že **počet let zdravého života** („healthy life years“; HLY) se u mužů a žen po 50. roce věku ve 25 zemích Evropského společenství (EU) značně lišil (2). V r. 2005 mohl 50letý muž v EU žít bez zdravotních omezení v průměru dalších 17,3 roku a žena 18,1 roku. Délka HLY však kolísala mezi 9,1 roku (Estonsko) a 23,6 roku (Dánsko) pro muže. U žen to bylo od 10,4 roku (Estonsko) do 24,1 roku (Dánsko). Přitom počet HLY pozitivně koreloval s výší hrubého domácího produktu a s náklady, které příslušná země EU vynaložila na péči o seniory. Současně bylo zjištěno, že alespoň v případě mužů dlouhodobá nezaměstnanost korelovala negativně, zatímco jejich dlouhodobé sebevzdělávání korelovalo pozitivně s HLY (2). Podobná studie provedená u více než 13 tisíc 65letých nebo starších Angličanů ukázala, že možná délka jejich dalšího života činila 15,3 roku, přičemž 79 % jich žilo bez omezení. U žen to bylo 19,4 roku, ale jen 57 % jich nevykazovalo zdravotní omezení (3). U 65letých mužů, kteří neprodělali mozkovou příhodu, byl přitom počet HLY o 4,8 roku delší než u mužů po mozkové příhodě, kdežto u žen tento rozdíl činil 5,6 roku. Podobně muži, kteří neonemocněli cukrovkou, žili déle o 4,4 roku (ženy o 5,6 roku) než léčící se osoby (3). Zmíněné studie ukázaly, že více let se dožijí osoby, které na počátku stáří neměly v anamnéze mozkovou

příhodu, diabetes, deficit kognitivních funkcí nebo artrotické změny. V následujících 5 letech však u nich významně přibýlo artrotických potíží, a to jak u mužů, tak i u žen (vzestup ze 43,8 na 53,4 %), což vedlo ke střednímu omezení jejich každodenních aktivit (4). Obdobná pozorování provedená ve Spojených státech v letech 1992 až 1998 ukázala, že osoby bez funkčního omezení mohly očekávat HLY v délce 14,3 roku, osoby s omezením jen 11,6 roku. Studie však neprokázala zvýšení zdravotních výdajů. S tím kontrastovalo významné zvýšení těchto výdajů u osob se zdravotním omezením, které vyžadovalo ústavní péči (5).

Tyto a podobné **demografické studie** předpokládají, že v roce 2020 se průměrná délka lidského života přiblíží hranici 85 let. Musíme si však uvědomit, že již dnes každá třetí žena ve věku 75 let trpí artrotickými nebo osteoporotickými změnami, které provázejí časté zlomeniny kostí. Ve věkové skupině osob mezi 75. a 85. rokem lze také prokázat úpadek mentálních funkcí (demenci) u každého 5. člověka. Ve věku nad 85 let příznaky Alzheimerovy nemoci lze zjistit dokonce u každé druhé osoby (6). Přitom počínající úpadek mentálních funkcí je možné u většiny osob prokázat již 10–20 let před klinickými projevy demence. Lze proto považovat prodloužení průměrného věku člověka za prodloužení života, v němž dochází ke ztrátě soběstačnosti, kterou v řadě případů provází úpadek fyzických i duševních schopností?

V loňském roce vydaná publikace však dokládá, že tomu tak nutně nemusí být (7). Práce sleduje **dlouhověkost** u 2 262 Dánů, kterým v r. 1998 bylo 92 let. Studie ukázala, do jaké míry si tyto osoby uchovaly schopnost provádět běžné denní aktivity, a to ve 4 měřeních prove-

dených mezi léty 1998 a 2005, tj. mezi 92.–100. rokem věku. Přitom polovina probandů byla soběstačná a žila v bytech nebo v rodinných domcích, třetina využívala služeb v domech s pečovatelskou péčí a zbývající osoby žily v zařízeních pro chronicky nemocné. Studované období přežily 2/3 osob, u nichž byla pozorována jen malá ztráta soběstačnosti (pokles z 39 % na 33 %). Současně je třeba uvést, že v kohortě Dánů narozených v r. 1905 převažovaly na počátku studie ženy oproti mužům v poměru 3:1 a na jejím konci se poměr zvýšil na 4:1. U žen však byl pozorován rychlejší úbytek osobní nezávislosti (pokles ze 37 % na 28 %), kdežto u minoritní skupiny mužů byl zjištěn překvapivý vzestup soběstačnosti ze 45 % na 53 %. Tento zdánlivý nárůst soběstačnosti lze vysvětlit častějšími úmrtími mužských probandů, kteří pro ztrátu soběstačnosti či chronické onemocnění museli být umístěni do sociálních zařízení (7). Autoři studie uzavírají, že dlouhověkost nemusí být provázena významným vzestupem výdajů souvisejících se sociálními a zdravotními službami pro velmi staré osoby. Toto zjištění by mělo být podnětem pro vlády a národní/mezinárodní organizace k ještě větší podpoře výzkumu zaměřeného na zdravé stárnutí. Cílem by mělo být odkrytí dalších faktorů, které odpovídají za dlouhověkost i za příčiny, které vedou k věkem či nemocí podmíněné ztrátě samostatnosti (8). Týká se to i odpovědných činitelů v ČR, kde se mezi roky 2007 a 2009 počet lidí starých 100 a více let zvýšil z 510 na 739 osob. Z celkového počtu osob bylo 605 žen a 134 mužů (v r. 2007 to bylo jen 428 žen a 82 mužů). Další demografické údaje týkající se obyvatelstva ČR jsou uvedeny ve Zdravotnické ročence (viz www.uzis.cz). Přitom relativně malý počet dlouhověkých v ČR výrazně kontrastuje s počtem stoletých a starších osob, které žijí v Japonsku (přibližně 32 tisíc). Současně každý pátý Japonec je starší 65 let a očekává se, že se do r. 2050 tento počet zdvojnásobí.

V souvislosti s uvedenými studiemi začala dvě pracoviště ve Spojených státech studovat genomy 2000 osob starších 80 let, u nichž byly zjištěny mutace v kandidátních genech pro s věkem související nemoci, ale vlastní onemocnění se u nich neobjevila. Vědci je porovnávali s genetickými charakteristikami osob, které zemřely na tyto nemoci (především na srdeční infarkt, mozkové krvácení či nádor). Studie by měla zjistit, proč některé osoby jsou chráněny před těmito nemocemi a jiné nikoliv a současně odpovědět na již existující otázku, zda-li je lidská dlouhověkost aktivně programována a zda má zjevnou dědičnou složku (9).

Podporuje gen mTOR stárnutí organismu?

Existuje-li gen podporující stárnutí, musí být ve svém působení antagonisticky pleiotropní, což znamená, že má nežádoucí vliv ve stáří, ale je mimořádně důležitý v časných fázích vývoje organismu (1). Ostatní geny, které ovlivňují stárnutí a případnou dlouhověkost jedince, působí v kontrolních bodech buněčného cyklu na expresi klíčového genu a tím na jím řízenou metabolickou dráhu. Růstové faktory aktivují především PI3K/Akt kinázovou signální dráhu a tak regulují aktivitu klíčové serin/treonin proteinkinázy označené jako *mTOR* („mammalian Target Of Rapamycin“). Ta stimuluje proteosyntézu a růst buněk, ale zastavuje jejich dělení (obrázek 1). Proto mutace snižující expresivitu genu *mTOR* zpomalují proces buněčného stárnutí a tak prodlužují délku života jedince (blíže viz 1, 10).

Nejnápadnějším rysem stárnutí je na buněčné úrovni **zástava buněčného cyklu**. Co ale po zástavě buněčného cyklu následuje? Je to období buněčného klidu, nebo období buněčného stárnutí? V současnosti přijímaná hypotéza předpokládá, že aktivace zmíněných signálních drah je při zástavě buněčného cyklu hlavní příčinou stárnutí buněk. Přitom *mTOR*, který integruje růstové regulační účinky obou signálních drah, tvoří s raptorem („rapamycin-sensitive adaptor protein of mTOR“), GβL („G protein β-subunit like protein“) a PKB („proline-rich protein kinase B“) funkční komplex *mTORC1*, který aktivuje efektorovou S6 kinázu 1 (obrázek 1; blíže viz 10 a 11).

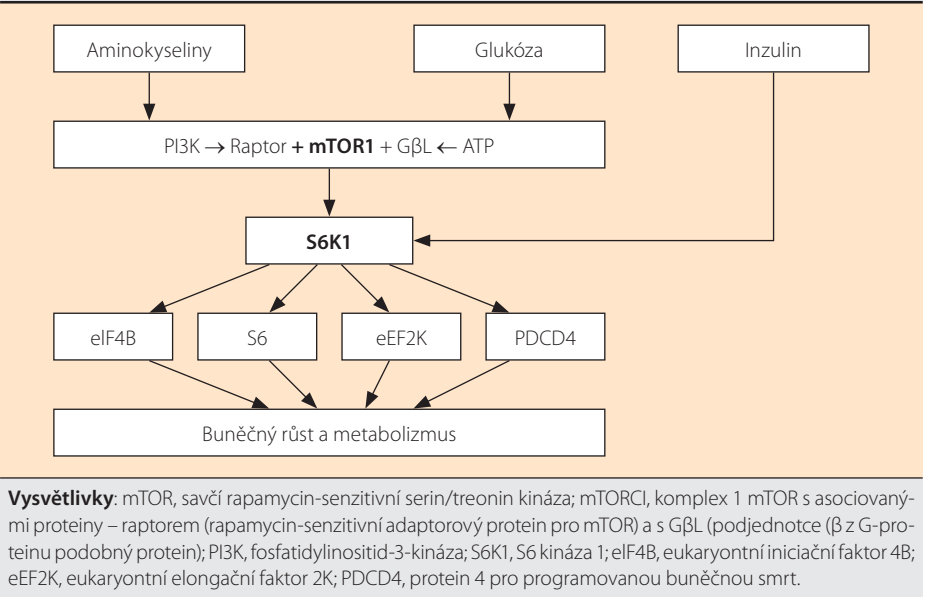
Komplex je citlivý na rapamycin a jemu podobné látky (rapaloga), které zastavují buněčný

cyklus, a mají proto významný antitumorigenní účinek (12). **Rapamycin** je makrocyclický lakton produkováný aktinomycetou *Streptomyces hygroscopicus* objevenou v 60. letech minulého století ve vzorcích půdy Velikonočního ostrova (polynésy Rapa Nui, proto rapamycin). Tato látka inhibuje proliferaci savčích buněk a má také významný imunosupresivní účinek. Proto v nepřítomnosti rapamycinu „neblokovaný“ *mTORC1* podporuje růst a šíření takových nádorů, jako je karcinom prsu a rekta, malobuněčný plicní karcinom nebo hepatocelulární nádor (13). Podrobnou informaci týkající se nádorů, ve kterých je *mTOR* abnormálně aktivován, lze nalézt na webu (www.medscape.com/infosite/mtor/article-3).

Nedávné studie ukázaly, že *mTORC1* funguje v savčích buňkách nejen jako „senzor“ buněčných hladin základních živin (především aminokyselin), ale také kontroluje energetický stav buňky a její odpověď na stres (10). Jsou právě faktory jako hladovění nebo některé malé molekuly aktivující sirtuiny, které dokládají, že *mTOR* kontroluje délku života savců i člověka?

Kalorická restrikce. Hladovění, a s ním související kalorickou restrikci, provází pokles buněčných hladin základních živin, především aminokyselin, což snižuje signalizaci zajišťovanou *mTORC1* v důsledku rychlé defosforylace jeho efektorů, kterými jsou vedle S6 kinázy 1 (**S6K1**) také iniciační nebo elongační faktory (např. **IFKB** či **EF2K**). Existují tak nejméně tři mechanismy, kterými **kalorická restrikce** a obecně **hladovění** ovlivňují stárnutí a tím i dlouhověkost. Prvním mechanismem je hladovění, které mobilizuje lipolýzu v tukové tkáni a tím vede k úbytku hmotnosti, což u člověka napodobuje

Obrázek 1. Signální dráha mTOR komplexu 1



farmakologická inhibice mTOR. Druhým mechanismem prodlužujícím délku života je **indukce sirtuinů** („silence information regulators; SIRs) a třetím mechanismem je **snížená tvorba volných radikálů** v důsledku hladověním sníženého oxidačního stresu (1).

Sirtuiny. Eukaryontní SIR2 má ekvivalent v savčím **SIRT1**. Tento enzym zpomaluje proces stárnutí tím, že snižuje adipogenezi, podporuje lipomobilizaci a zvyšuje sekreci inzulínu, čímž kontroluje glukózovou homeostázu v játrech a zvyšuje odolnost vůči stresu (14). Přitom katalytická aktivita SIRT1, stejně jako u většiny dalších sirtuinů (SIRT2–7), umožňuje NAD⁺-dependentní deacetylaci charakterizovanou přenosem acetylové skupiny z bílkoviny na ADP-ribózovou část NAD⁺ za vzniku O-acetyl-ADP-ribózy. Zvýšenou expresi nebo aktivaci SIRT1, ke které dochází také při hladovění, provází oddálení začátku a zpomalení průběhu nemocí souvisejících se stárnutím. Proto se farmakologické ovlivnění SIRT1 ověřuje nejen při léčbě cukrovky typu 2, ale i u srdeční ischemie, Alzheimerovy nemoci a u některých nádorů (blíže viz (15) a web Sirtris Pharmaceuticals, Inc., viz www.sirtrispharma.com/discovery.html).

Mezi látky aktivující SIRT1 patří i přirozená látka **resveratrol**, která napodobuje „antiaging“ účinkem kalorické restrikce tím, že inhibuje fosforylaci S6K (efektor mTORC1). Resveratrol je polyfenol s antioxidačními účinky přítomný nejen ve slupkách a semenech modrých odrůd vinné révy, ale především v plodech černého rybízu a v borůvkách. Jeho účinek, založený na inhibici mTORC1-aktivované signální dráhy, zpomaluje nejen stárnutí organismu, ale omezuje rozvoj metabolického syndromu, neurodegenerativních změn a nádorovou transformaci prostatických buněk. Protože jeho účinky jen částečně zprostředkovává SIRT1, resveratrol je méně účinný než některé nově syntetizované malé molekuly aktivující sirtuiny (15).

Je mTOR místem interakce mezi obezitou, cukrovkou a nádorovým bujením?

Nedávný výzkum ukázal, že v součinnosti s S6K1 integruje mTORC1 různé podněty zevního prostředí, které ovlivňují růst buněk a jejich látkovou přeměnu (obrázek 1). Aktivace mTORC1-S6K1 signalizace se významně podílí nejen na rozvoji obezity a diabetu typu 2, ale i na vzniku nádorů (11). Pro existenci těchto vztahů svědčí nejen nálezy s resveratrolem, ale především s **metforminem**, látkou s antidiabetickým účinkem založeným na zvýšení citlivosti tkání vůči inzulínu

(16; viz též www.farmakoterapie.cz/Clanek/335). Výzkum ukázal, že metformin, který experimentálně prodlužoval délku života prostřednictvím proteinkinázy aktivované cAMP (AMPK), inhibuje mTORC1 a tím obnovuje citlivost tkání na inzulín. Metformin také redukoval riziko vzniku nádorů u diabetických pacientů (17). Naopak živinami navozená aktivace mTORC1-S6K1 podmiňovala rozvoj obezity a inzulínové rezistence (blíže viz (11)). Vlastním prostředníkem těchto účinků je aktivace S6K1, která dále aktivuje anabolické reakce vedoucí k hypertrofii buněk příčně pruhované svalové tkáně a k inhibici lipolýzy ve tkáni tukové.

Tyto nálezy svědčí pro nutnost získat další údaje prohlubující naše znalosti týkající se vztahu mezi obezitou, cukrovkou typu 2 a nádory, a to v souvislosti s klíčovou pozicí mTORC1-S6K1 signální dráhy u těchto nemocí. Význam tohoto vztahu vyplývá ze skutečnosti, že odhadovaný 40% výskyt obezity u dospělých osob znamená asi 2,5 milionu potenciálních nemocných v ČR (18). Základem **terapie obezity** je především redukční režim vycházející ze zdravého životního stylu. Toto pojetí klade důraz na osobní odpovědnost jedince za jeho naplnění. Záleží přitom nejen na tom, jak se dospívající, dospělý a stárnoucí jedinec stravuje, jakou má pohybovou aktivitu či jak se dovede vypořádat se stresem, ale i na tom, zda si uvědomuje, že kouření a nadužívání alkoholu přispívají ke zkrácení jeho života.

Ovlivňuje životní styl délku života?

Způsob, jakým se jedinec zařazuje do společnosti (a prostředí vůbec), je Alfredem Adlerem (1870–1937), rakouským lékařem a psychologem, označován jako **životní styl**. Ten zahrnuje osobní plán a osobní styl. **Osobní plán** vychází z postřehu J. J. Rousseaua, že „každý člověk musí pečlivě volit 3 věci: svého životního partnera, své povolání a své přátele“. **Osobní styl** je pak uměním hledat svou individuální cestu k dosažení cílů a vytrvat na ní, což asi nejlépe vystihuje křesťanský životní styl (19).

Pozornost vědců se proto v posledních letech soustředila na **faktory životního stylu**, které by umožnily prevenci či redukci počtu osob trpících nemocemi spojenými se stárnutím organismu. Stárí se tak stává významným rizikovým faktorem degenerativních změn postihujících především kardiovaskulární a nervový systém. Tyto změny provází oslabení duševních funkcí (dementia), které probíhá pomaleji u jedinců, kteří dosáhli vyššího stup-

ně vzdělání, intenzivněji využívali volný čas a jejichž zaměstnání se vyznačovalo vyššími požadavky na duševní aktivity při menší fyzické zátěži. Dokládá to švédská „studie Hormony“ provedená u 14 165 probandů ve věku nad 65 let, kteří pocházeli z jedno- a dvojvaječných dvojčat (20). Studie prokázala, že počátek klinických projevů demence významně koreloval se stupněm dosaženého vzdělání. Faktor dědičnosti se na uvedeném zjištění podílel 55 % a korelace mezi vzděláním a začátkem demence byla u jednovaječných dvojčat 67 %, u dvojčat dvojvaječných jen 29 %. Ze studie vyplynul jak význam dědičnosti, tak i některých faktorů prostředí (výživový deficit, deprivace vývoje dítěte) pro rozvoj demence. Nižší hmotnost novorozence např. korelovala s nižší úrovní kognitivních funkcí ve školním věku a později i s nižší úrovní jeho vzdělání. Vzniklá **socioekonomická deprivace** dospívajícího jedince souvisela s rizikem demence, zatímco lepší výsledky testu IQ v prvních dvou dekáдах života souvisely jak s nižší úrovní mortality obecně, tak s nižší mortalitou provázející kardiovaskulární nemoci nebo cukrovku. Současné populační studie proto opakovaně potvrzují, že úroveň inteligence může predikovat riziko smrti lépe než „body mass index“, cholesterolémie nebo glykémie a stejně dobře jako délka a intenzita kouření u kuřáků (21).

Souvislost mezi vzděláním a socioekonomickými vztahy na straně jedné a začátkem demence na straně druhé vysvětluje „**kognitivní rezervu**“. Její velikost reprezentuje hustota synaptických spojení a počet výběžků nervových buněk v lidském mozku. Jednotlivci s vyšší „kognitivní rezervou“ by si proto mohli dovolit i větší zánik nervových buněk ve stáří bez známek demence. V souvislosti s tím stojí za povšimnutí esej otištěná v loňském roce v časopisu Nature (22), vysvětlující, proč rozdíly v kognitivních funkcích souvisí s morbiditou a mortalitou ve stáří. Potvrzení tohoto zjištění může vést k novému přístupu k jednotlivci, který lépe využívá možností dosaženého vzdělání, aktivit realizovaných v době volna a je připraven respektovat i genetickou predikci.

Přes pokroky současné medicíny však stále platí odkaz Vincence Priessnitz, slezského „Kolumba vodoléčby“, určený každému z nás: „... Lékař, moderní léky a medicína vůbec jsou až tou poslední alternativou péče o zdraví. Pokud ty sám nedospěješ k poznání, že nejdůležitějším lékařem tvého těla jsi ty sám, a pokud z toho nevyvodíš patřičné důsledky, jsi špatným ochráncem svého těla a svého zdraví. ...“.

Autor děkuje doc. MUDr. Vladislavu Marešovi, DrSc. z Fyziologického ústavu AV ČR za kritické připomínky, PhDr. Evě Dragomírecké, CSc. z Psychiatrického centra Praha za demografická data a Aleně Zemanové za pomoc při přípravě rukopisu. Publikace vznikla za finanční podpory výzkumného záměru AV0Z50110509

Literatura

1. Blahosklonny MV. An anti-aging drug today: from senescence-promoting genes to anti-aging pill. *Drug Discovery Today* 2007; 12: 218–224.
2. Jagger C, Gillies C, Moscone F, Cambois E, Van Oyen H, Nusselder W, Robine JM, EHLEIS team. Inequalities in healthy life years in the 25 countries of the European Union in 2005: a gross-national meta-regression analysis. *Lancet* 2008; 372: 2124–2131.
3. Jagger C, Matthews RJ, Matthews FE, Robinson T, Robine JM, MRC-CFAS. The burden of diseases on disability-free life expectancy in later life. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007a; 62: 408–414.
4. Jagger C, Matthews R, Matthews F, Spiers NA, Nickson J, Paykel ES, Huppert FA, Brayne C, MRC-CFAS. Cohort differences in disease and disability in the young-old: findings from the MRC Cognitive Function and Ageing Study (MRC-CFAS). *BMC Public Health* 2007b; 13: 156–163.
5. Lubitz J, Cai L, Kramarow E, Lentzner H. Health, life expectancy, and health care spending among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 349: 1048–1055.
6. Šťastný F. Genetická podstata Alzheimerovy nemoci a možnost její predikce. *Psychiatrie* 2008; 12: 207–213.
7. Christensen K, McGue M, Petersen I, Jeune B, Vsupel JW. Exceptional longevity does not result in excessive levels of disability. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 13274–13279.
8. Olshansky SJ, Perry D, Miller RA, Hitler RN. Pursuing the longevity dividend: scientific goals for an aging world. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1114: 11–13.
9. Cournil A, Kirkwood TB. If you would live long, choose your parents well. *Trends Genet* 2001; 17: 233–235.
10. Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signalling in growth and metabolism. *Cell* 2006; 124: 471–484.
11. Dann SG, Selvaraj A, Thomas G. mTOR complex 1-S6K1 signaling: at the crossroad of obesity, diabetes and cancer. *Trends in Molec Med* 2007; 13: 252–259.
12. Easton JB, Houghton PJ. mTOR and cancer therapy. *Oncogene* 2006; 25: 6436–6446.
13. Plas DR, Thomas G. Tubers and tumors: rapamycin therapy for benign and malignant tumors. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 00: 000–000.
14. Chen D, Guarente L. SIR2: a potential target for calorie restriction mimetics. *Trends Molec Med* 2007; 13: 64–71.
15. Milne JC, Denu JM. The sirtuin family: therapeutic targets to treat diseases of aging. *Curr Opin Chem Biol* 2008; 12: 11–17.
16. Perušičová J. Metformin, inzulinová rezistence a kardiovaskulární riziko. *Farmakoterapie* 2006; 7: 55–60.
17. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–1305.
18. Staňková T. Terapie obezity. *Edukafarm medinews* 2007; 2: 77–78.
19. Smékal V. Křesťanský životní styl. *Universum* 2008; 18: 24–27.
20. Gatz M, Prescott CA, Pedersen NL. Lifestyle risk and delaying factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20: S84–S88.
21. Batty GD, Shipley MJ, Gale CR, Mortensen LH, Deary IJ. Does IQ predicts total and cardiovascular disease mortality as strongly as other risk factors? *Heart* 2008; 94: 1541–1544.
22. Deary I. Why do intelligent people live longer? *Nature* 2008; 456: 175–176.

doc. MUDr. František Šťastný, CSc.

Fyziologický ústav AV ČR
Václavská 1083, 142 20 Praha 4 – Krč
stastny@pcp.lf3.cuni.cz
