

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**  
**Katedra biofyziky a fyzikální chemie**



## **Problematika měření biologického věku**

(bakalářská práce)

Vypracovala: Tereza Cyrusová

Vedoucí práce: Mgr. Monika Kuchařová Ph.D.

Hradec Králové 2011

*Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.*

datum

podpis

*Děkuji paní Mgr. Monice Kuchařové Ph.D. za odborné vedení, připomínky a pomoc při práci na mé bakalářské práci. Děkuji také mé rodině a přátelům za podporu a povzbuzení.*

## Obsah

1. Zadání práce .....	5
2. Biologický a chronologický věk.....	5
3. Důvody měření biologického věku .....	6
4. Děti a dospívající.....	8
4.1. Metody určování biologického věku.....	8
4.1.1. Výškový a proporcionální věk.....	8
4.1.2. Zubní věk .....	8
4.1.3. Skeletální maturace.....	9
4.1.4. Sexuální maturace.....	10
5. Dospělí.....	14
5.1. Stáří a stárnutí .....	14
5.1.1. Teorie stárnutí .....	14
5.1.2. Změny podmíněné stárnutím .....	17
5.2. Metody určování biologického věku.....	19
6. Závěr.....	24
Citovaná literatura.....	25

## 1. Zadání práce

Stáří v současné době vymezujeme prakticky pouze jedním způsobem a to pomocí chronologického (kalendářního) věku. Přitom o duševní i tělesné zdatnosti nerozhoduje datum narození, ale biologický věk, který informuje o kvalitě a funkčnosti organismu. Sledování biologického věku by mělo být samozřejmostí i při každé preventivní prohlídce dítěte. Včasné zachycení oblastí s výraznou retardací, nebo naopak akcelerací je důležité pro stanovení růstové diagnózy, nastavení vhodné léčby a její kontroly.

Cílem této rešeršní bakalářské práce je zmapovat problematiku měření biologického věku, jeho význam a využití v teoretické i praktické medicíně. V této práci bych se měla zaměřit na zmapování stupně poznání této oblasti u nás i ve světě s využitím knižních, časopiseckých i internetových zdrojů a zpracovat přehled celé problematiky. Důraz bude kladen zejména na určování biologického věku u dětí, protože této věkové kategorii zatím není v publikovaných pracích věnován dostatečný prostor, přestože praktický význam je zřejmý.

## 2. Biologický a chronologický věk

Lidský věk můžeme hodnotit několika způsoby.

- **chronologický (kalendářní) věk:**

Je určen datem narození, lze jej přesně vymezit. Chronologický věk je číslo, které vyjadřuje čas, v letech nebo v letech a měsících případně u dětí nízkého věku v měsících a dnech, který uplynul od narození. O morfologickém a funkčním stavu organismu nevyovídá. Představu o daném člověku si z chronologického věku uděláme na základě předchozí zkušenosti. Nespornou výhodou kalendářního vymezení stáří je jednoznačnost, jednoduchost a snadná porovnatelnost (1) (2).

Pro orientační odhad potřeb, rizik a nároků vůči společnosti u osob určitého věku je kalendářní věk periodizován. V průběhu let bylo navrženo několik takovýchto periodizací. Jedno z novějších rozdělení života navrhla J. Riegerová (3):

0 – 28 dní: novorozenec (od přestřížení pupečníku po zahojení pupeční jizvy)

2. – 12. měsíc: kojeneček (do prořezání prvního zuby)

1. – 3. rok: batole (růst mléčného chrupu, motorický vývoj, ovládnutí chůze)

4. – 6. rok: předškolní věk (první vytáhlost)

6. (7.) – 11. rok: mladší školní věk (růst trvalého chrupu, první známky sekundárních pohlavních znaků)

11 – 15 let: starší školní věk (dospívání, puberta)

15 – 18 let: dorostenecký věk (adolescence)

18 – 30 let: plná dospělost (zakládání rodiny, vrchol výkonnosti)

30 – 45 let: zralost (psychické zrání, počátek stárnutí)

45 – 60 let: střední věk (vrchol psychické výkonnosti, počátek stárnutí)

60 – 75 let: stárnutí (involuční změny)

75 – 90 let: stáří (psychické i fyzické stařecké změny)

nad 90 let: kmetský věk

V současné gerontologii je využívána periodizace stáří B. L. Neugartenové z 60. let (4):

56 – 74 let: mladí senioři – převládá problematika penzionování, náhlý nadbytek volného času, aktivity, seberealizace

75 – 84 let: staří senioři – změna funkční zdatnosti, specifický průběh chorob, osamělost  
85 a více let: velmi staří senioři – problematika soběstačnosti a zabezpečení

- **biologický věk:**

Přesná a úplná definice biologického věku není jednoduchá. Je to hypotetické označení konkrétní míry zestárnutí organismu jedince. Teoreticky, biologický věk „normálního“ člověka, pokud jde o vzhled, výkon a funkční kapacitu, by měl být stejný jako věk chronologický. Je celkem běžné, že v životě potkáváme lidi, kteří „nevypadají na svůj věk“, kteří se jeví mladší, případně starší, než ve skutečnosti jsou. Výsledky mnoha měření potvrzují, že většina lidí, kteří vypadají starší, má opravdu biologický věk vyšší a naopak lidé, kteří vypadají mladší, mívají biologický věk nižší (5) (2).

- **sociální věk:**

Zachycuje proměny sociálních rolí, životního stylu a ekonomické situace. Sociální periodizace života obvykle využívá rozdělení na první až čtvrtý věk, přičemž dělí život na základě produktivity. První věk, předproduktivní, zahrnuje období dětství a mládí, profesní přípravu a získávání sociálních zkušeností. Produktivní druhý věk je období dospělosti a produktivity biologické i sociálně-ekonomické. Třetí a čtvrtý věk se někdy neoddělují. Jedná se o období stáří, čili postproduktivní věk. Čtvrtý věk pak může být vyčleněn jakožto období závislosti (6).

### **3. Důvody měření biologického věku**

Velmi podstatný význam má měření biologického věku v pediatrii, resp. v pediatrické auxologii. Je nedílnou součástí růstové diagnózy. Jeho stanovení se provádí v rámci preventivních prohlídek dětí a dorostu do 18 let. Správné vyhodnocení růstové diagnózy je mimo jiné nástrojem pro odlišení „variant zdravé normy“ od patologických nálezů. Je nezbytná pro včasné zachycení a rozpoznání všech závažných onemocnění souvisejících s poruchou růstu. Růstové diagnózy je třeba pro podchycení chorob jako např. deficit růstového hormonu, Crohnova choroba, adrenogenitální syndrom, předčasná puberta, Turnerův syndrom apod. (7).

Další oblastí, kde se využívá stanovování biologického věku u dětí a adolescentů, je sport. Nastavení fyzické zátěže musí být úměrné konstituci daného jedince, aby se nenarušil jeho tělesný vývoj.

Brauer (1982) (8) navrhl na základě zkušeností Wutscherka (1974) (9) následující schéma pro porovnání zjištěného biologického věku s kalendářním věkem daného jedince. Schéma rozlišuje 3 kategorie osob:

- jedince akcelerované (urychlené) v růstu a vývoji: diference biologického a kalendářního věku jsou větší než +12 měsíců
- jedince normální (průměrné) v růstu a vývoji: diference biologického a kalendářního věku jsou v rozmezí:  $\pm 12$  měsíců
- jedince retardované (opožděné) v růstu a vývoji: diference biologického a kalendářního věku jsou větší než -12 měsíců

Mezi věkem biologickým a kalendářním může být v určitých věkových obdobích značná disproporce. U dětí předpubertálního a pubertálního věku nejsou výjimkou rozdíly větší než 2 roky (10) (11).

Dalším oborem, kde se setkáváme s měřením biologického věku, je gerontologie. Zde se používá pro ověřování teorií a hypotéz týkajících se stárnutí (12).

Určení hodnoty biologického věku by mělo významný přínos v medicíně. Některé terapeutické přístupy se liší podle věku pacienta (12). Hodnota biologického věku by tedy mohla napomoci k cílenějšímu nastavení léčby. Vzhledem k nedokonalostem se ale zatím v lékařské praxi významnější uplatnění nenašlo.

Stanovení biologického věku komplikuje skutečnost, že stárnutí je proces komplexní. Je také obtížné rozlišit změny vyplývající ze samotného stárnutí od změn vzniklých vlivem prostředí či patologických procesů. Zvlášť problematická je potenciální přítomnost obousměrné kauzality ve vztahu stárnutí a nemoci: stárnutí působí obecně růst rizika onemocnění, onemocnění přitom zpětně ovlivňuje stav organismu (1) (2).

Zachycení vlivu civilizačních faktorů na celkový zdravotní stav je dalším odvětvím, ve kterém může měření biologického věku sehrát svou roli. Nevhodná životospráva či špatné životní prostředí se potenciálně mohou podílet na stárnutí a zvyšování náchylnosti k nemocem. Průběžné sledování stavu organismu by pak mohlo přispět k včasnému zásahu proti těmto faktorům (12).



Forenzní medicína používá své postupy pro identifikaci osob. Jeden z nich je také určení věku. To se provádí jen z tělesných parametrů bez znalosti chronologického věku dané osoby. Dalo by se tedy říci, že i forenzní medicína používá jako jednu ze svých metod měření biologického věku.

## **4. Děti a dospívající**

### **4.1. Metody určování biologického věku**

Během zrání organismu v postnatálních etapách života dochází k mnoha morfologickým a funkčním změnám, které jsou zakončeny dospělostí. Stanovování biologického věku ve všech třech periodách tohoto období (infantní, dětská a pubertální) využívá moderní pediatrie jako součást růstové diagnózy.

Nástrojem k diagnóze se v současné době stala auxologie. Jedná se o biomedicínský multidisciplinární obor zabývající se všemi aspekty lidského růstu. Pro auxologické určování biologického věku se využívá různých postupů, podle nich pak bývá označován věk jako výškový (růstový), proporcionální, zubní, kostní či věk sexuální maturace (13).

#### **4.1.1. Výškový a proporcionální věk**

Vychází z poznatku, že každému věku přísluší určitá proporcionalita tělesných rozměrů. Pro směrodatné závěry je ale nutno přihlédnout k tělesné konstituci obou rodičů a i přesto jsou výsledky spíše orientační.

#### **4.1.2. Zubní věk**

Zubní věk je stanovován dvěma způsoby, podle prořezávání nebo podle mineralizace zubů. V dětském a dorosteneckém věku se určuje podle počtu prořezaných zubů v porovnání s tabulkou. Prořezávání dočasné dentice (mléčný chrup) probíhá od 6. do 30. měsíce věku. Koncem 1. roku věku má mít dítě 8 zubů, koncem 2. roku 16 zubů a ke konci 3. roku by mělo mít dítě kompletní dočasný chrup, tedy 20 zubů. Prořezávání sekundární dentice probíhá od 6 do 15 let. Zuby moudrosti se prořezávají zpravidla až po 18. roce věku. Metodu nelze použít mezi 3. a 6. rokem, kdy žádné zuby neprořezávají. Erupce zubů je navíc pod vlivem hormonů poměrně nestabilní štítné žlázy a je významně ovlivněna exogenními faktory (těsnání zubů, atd.) (14).

Mnohem přesnější je metoda založená na hodnocení mineralizace zubů. Mineralizace jednotlivých zubů totiž probíhá postupně a navíc je řízena z funkčně stabilní hypofýzy. Hodnocení se provádí z rentgenových snímků zpravidla v sedmi stupních: I. stadium zubního váčku, II. stadium počínající mineralizace korunky, III. stadium pokročilé mineralizace korunky, IV. stadium počínající tvorby kořene, V. stadium divergence stěn kořenového kanálku, VI. stadium paralelních stěn kořenového kanálku a VII. stadium konvergence stěn kořenového kanálku. Jednotlivá stadia trvají asi rok. Výjimkou je III. stadium pokročilé mineralizace korunky trvající cca 4 roky. Určování zubního věku touto metodou se v současné době používá především u fosilního materiálu (14).

#### **4.1.3. Skeletální maturace**

Nejpřesnější metodou stanovení biologického věku dítěte je v současné době stanovení tzv. věku kostního. Pro jeho určení se používají metody metrické, numerické, inspekční a morfologické (skórovací). Při metrických metodách se z rentgenových snímků měří osifikované plochy vybraných kostí. Tyto metody nejsou příliš přesné. Pomocí metod numerických se zjišťuje počet osifikačních center. Nevýhodou je možnost použití jen pro určitá období a značné radiační zatížení. Mezi nejpoužívanější z metod inspekčních patří metoda Greulich a Pyleové (tzv. GP metoda) (15). Při ní se porovnává rentgenový snímek ruky a distálního předloktí s obrazy standardu GP atlasu (atlas matching system). Vypracovány byly také atlasy pro páteř, koleno a nárt. Nejpřesnější jsou metody morfologické (skórovací), při kterých je vybraným kostem podle stadia jejich vývoje přiřazen stanovený počet bodů. Patří mezi ně např. metoda RWT (Roche, Wainer, Thissen) vypracovaná pro koleno. Je sice dobře použitelná v raném dětství, ale zatížení radiací je poměrně vysoké. Nejčastěji používanou je metoda TW3, vytvořená Tannerem a Whitehousem (2001) (16) inovací metody TW2 (1975).

- TW3

Je založena na hodnocení velikosti, tvaru a prostorových vztahů kostí ruky. Z rentgenového snímku levé ruky a distální části předloktí se posuzuje 20 kostí – distální epifýza radiu a ulny, 7 zápěstních kůstek, metakarpy a falangy prvního, třetího a pátého prstu. Často se hodnotí pouze kompartment RUS (Radius – Ulna – Short bones), který obsahuje distální epifýzu radiu a ulny a kosti tří prstů ruky.

Tento kompartment totiž lépe koreluje se stavem růstu, a proto se používá k predikci konečné tělesné výšky.

Kostem je přiřazováno bodové ohodnocení podle stupně jejich zralosti (pro jednotlivé kosti s významností danou algoritmem osifikace skeletu). Součet všech bodů, tzv. celkové skóre skeletální zralosti, s věkem roste až do adultního skóre 1000, které představuje plnou zralost skeletu ruky, resp. uzávěr růstových štěrbin. Chlapci dosahují skóre 1000 při kostním věku  $RUS = 16,5$  roku a karpální kosti jsou adultního stavu v 15 letech. U dívek je adultní hodnoty dosaženo při kostním věku  $RUS = 15$  let, pro karpální kosti je to 13 let.

Nespornou výhodou této metody je zohlednění pohlaví ve výpočtu kostního věku. Mezipohlavní rozdíl totiž činí cca dva roky, což už je hodnota, která by mohla indikovat patologický stav. Metoda TW3 umožňuje stanovit kostní věk s přesností na desetinu roku (13) (14).

#### **4.1.4. Sexuální maturace**

Sexuální maturace je děj probíhající po ukončení biologického dětství. Je provázána s maturací skeletální. Dochází k ní vlivem hormonů a je také využívána ke stanovování biologického věku. Do procesu sexuální maturace vedle pohlavních hormonů výrazně zasahuje také leptin. Tento hormon produkovaný tukovými buňkami stimuluje sekreci gonadotropinů. Hladina leptinu, resp. množství tuku se podílí na startu puberty. U dívek je dosažení menarche podmíněno množstvím tuku 17% celkové hmotnosti, pro udržení menstruačního cyklu se uvádí hodnota 22%. Na druhou stranu nadváha má prokazatelný vliv na redukci finální výšky těla jedinců obou pohlaví.

Určení biologického věku na základě vývoje sekundárních pohlavních znaků se provádí u dívek hodnocením mammy a pubického ochlupení. U chlapců bylo hodnocení vnějšího genitálu nahrazeno měřením objemu testes spolu s hodnocením pubického ochlupení (14) (17) (18).

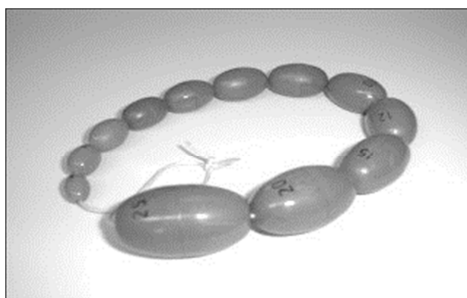
- Testikulární objem

Nejspolehlivějším ukazatelem biologického věku u jedinců mužského pohlaví je objem testes. Nástup puberty indikuje dosažení testikulárního objemu 3 ml. Infantní a dětské období charakterizují prepubertální hodnoty 1-2 ml. Věk, v němž objem testes dosáhne 3 ml, se nazývá „start pubertálního růstu“. Podle studií pro

švýcarskou populaci, která je nám z nynějších evropských studií nejbližší, dosahuje devadesát procent chlapců této hodnoty mezi 11. a 13. rokem. Doba trvání růstu testes je podle této studie v průměru  $3,5 \pm 1$  roku, tudíž byl tzv. „konec pubertálního růstu testes“ stanoven na  $15,3 \pm 1,2$  roku.

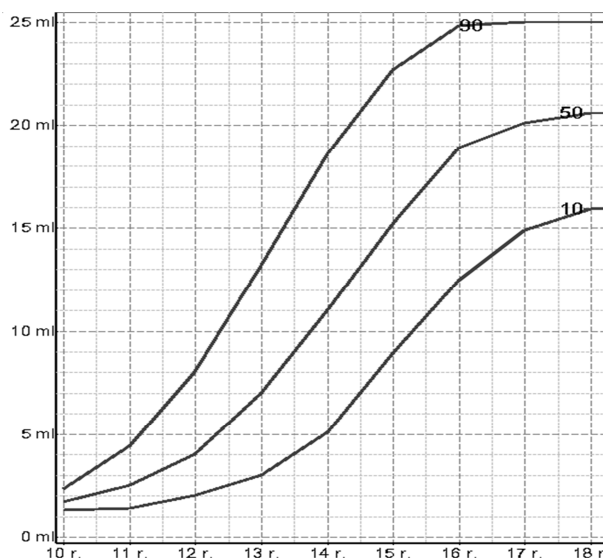
Nárůst pubického ochlupení většinou následuje až za startem pubertálního růstu testes. Vysoká korelace byla prokázána mezi objemem testes a rokem nejvyšší rychlosti růstu těla do výšky (růstový spurt – PHV – peak height velocity).

K hodnocení testikulárního objemu se používá metoda švýcarského pediatra a endokrinologa A. Pradera, který v roce 1966 představil orchidometr (Obr. 1).



Obr. 1: Praderův orchidometr (19)

Jedná se o vzorník 12 elipsoidů o vzrůstajícím objemu (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 20 a 25 ml). Stadia 1 – 3 představují dětský stav, stadium 4 indikuje rozvinutou pubertu. Měření se provádí palpačně se současným porovnáním s orchidometrem. Pro interpretaci orchidometrického nálezu je nezbytný percentilový graf růstu a objemu testes vytvořený Tannerem (Obr. 2).



Obr. 2: Závislost testikulárního objemu na věku chlapců do 18 let (38)

Byl vytvořen v roce 1978 z dat holandských, švýcarských a švédských chlapců, ale z dlouhodobých zkušeností českých pediatrů je použitelný i pro hodnocení současné dětské populace v ČR (13) (14) (19) (20).

- Rozvoj prsní žlázy

Jednotlivé fáze růstu prsní žlázy jsou standardizovány do pětistupňové škály (M1 – M5 mamma či B1 – B5 breast). Charakteristika jednotlivých stadií je uvedena v tabulce č. 1.

**Tab. 1: Rozvoj prsní žlázy u dívek (21)**

Stadium	Charakteristika prsní žlázy
M1 (B1)	Prepubertální mamma puerilis, jen elevace bradavky
M2 (B2)	Stadium „poupěte“: elevace prsu a bradavky nad reliéf
M3 (B3)	Další zvětšování a elevace prsu a areoly, jejich obrysy nejsou dosud odděleny
M4 (B4)	Areola a bradavka vystupují nad úroveň prsu („perimenarcheální situace“)
M5 (B5)	Zralé stadium: jen projekce bradavky, areola již opět na úrovni základního obrysu prsu

Stadium „prsniho poupěte“ (M2) nastává přibližně jeden rok před obdobím nejvyšší růstové rychlosti a v průměru dva roky před menarché. S rokem nejvyšší růstové rychlosti (PHV) koresponduje stadium M3, v průměru je to v cca 12 letech. V čase první menstruace je prsní žláza ve stadiu M4. Adultní prsní žláza je vytvořena přibližně dva roky po menarché, tedy zhruba v 15 letech. Období mezi M2 a M5 trvá podle různých zdrojů 3,2 – 4,0 roku (13).

- Menarché

První menstruace, menarché, je nejvýznamnějším ukazatelem pohlavní zralosti žen. Tzv. střední věk menarché byl podle posledních národních antropologických studií z let 1991 a 2001 v českých a moravských zemích 13 let. Zároveň věk menarché vysoce koreluje s rokem nejvyšší růstové rychlosti (PHV), nastává v průměru do jednoho roku po PHV. Tělesná výška je při první menstruaci na 95% své konečné hodnoty. V období první menstruace jsou prsy vyvinuté ve stupni M4 a pubické

ochlupení již je adultního typu (PH4). Doba mezi stadiem prsního poupěte a věkem menarché bývá u dívek označována za míru pro trvání fyzické puberty (13) (18).

- Pubické ochlupení

Klasifikace pubického ochlupení byla sestavena britskými autory Marshalllem a Tannerem (21) (22). Škála rozdělená do pěti stupňů podle rozvoje je uvedena v tabulce č. 2.

**Tab. 2: Rozvoj pubického ochlupení (21) (22)**

Stadium	Vzhled pubického ochlupení
PH1	Preubertální stadium, žádné pubické ochlupení
PH2	Sporý nárůst delšího, slabě pigmentovaného chmýří, rovného nebo mírně zvlněného, především na bázi penisu nebo kolem labií
PH3	Značně tmavší, hrubší a více zkadeřené ochlupení, které se rozšiřuje řídce přes symfýzu
PH4	Již ochlupení adultního typu, plocha pokryta ochlupením je ale ještě značně menší než v dospělosti
PH5	Adultní ochlupení v množství i kvalitě; klasický femininní vzorec má horizontální ohraničení, později se u některých jedinců (obě pohlaví) vytváří ochlupení vnitřní strany stehen či ochlupení podél linea alba na bázi obráceného trojúhelníku (charakteristický maskulinní vzorec)

Iniciální pubické ochlupení (PH2) se u chlapců objevuje záhy po dosažení startu pubertálního růstu testes (krátce po 12. roce života) a u dívek po vytvoření prsního poupěte, M2, nejčastěji okolo 11 let. Ochlupení rozvinuté podle skóre PH3 se u dívek vyskytuje, stejně jako stadium M3, v roce nejvyšší růstové rychlosti (průměrně 12,3 roku). V tomto roce mají chlapci již ochlupení téměř adultního typu (PH4). U dívek je pubické ochlupení stupně PH4 dosaženo v roce menarché. Adultního typu pubického ochlupení (PH5) dosahují chlapci krátce před ukončením pubertálního růstu varlete ( $14,9 \pm 1,0$  roku) a dívky v průměru jeden rok po menarché (v cca 14 letech) (13).

## 5. Dospělí

### 5.1. Stáří a stárnutí

Stáří (senium) je obecným označením pozdních fází přirozeného průběhu života. Jedná se o projev a důsledek involučních změn morfoložických a také funkčních. Změny probíhají s výraznou interindividuální proměnlivostí a vedou k typickému obrazu označovanému jako stařecký fenotyp. Ten je modifikován dalšími faktory, jako jsou zdravotní stav, životní styl, vlivy prostředí, vlivy psychiky a v neposlední řadě sociálně ekonomické životní podmínky. Stárnutí je spojeno i s řadou významných změn čistě sociálních (osamostatnění dětí, penzionování a jiné změny sociálních rolí) (2) (6).

Podle Kalvacha je stárnutí (involuce) univerzální proces postihující živou hmotu (6). Jakožto proces kontinuální, probíhá již od početí, ale v pravém slova smyslu mluvíme o stárnutí až po dosažení sexuální dospělosti. Pacovský popisuje stárnutí jako přechod mezi dospělostí a stářím, přičemž strukturální a funkční změny v něm vzniklé jsou regresivní, nevratné a neopakují se. Stárnutí tedy představuje neodvratný fyziologický děj. Projevuje se především zvyšováním rizika onemocnění se stoupající pravděpodobností úmrtí (6) (23).

Otázkou zůstává, zda kromě smrti způsobené chorobou či úrazem, existuje smrt přirozená. Jinými slovy smrt jako důsledek pouze involučních změn (6). Se zlepšující se patologicko-anatomickou diagnostikou se gerontologové kloní k názoru, že smrt bez patologické příčiny prakticky neexistuje. Dá se tedy říct, že stárnutí je vlastně souhrn patologických procesů, které mají delší čas se vyvinout a vždy se nachází jedna nebo více příčin smrti.

#### 5.1.1. Teorie stárnutí

V minulosti bylo vypracováno mnoho teorií stárnutí. Každá studie se ale vždy zaměřila pouze na jeden faktor a ve výsledcích se pak pokládaly dílčí procesy za univerzální příčiny stárnutí. Stárnutí je ale nutno brát komplexně, neboť je to proces multifaktoriální. Také je třeba si uvědomit, že každý z procesů, majících vliv na stárnutí, působí u každého jedince jinou měrou.

Z klasických teorií stárnutí jsou podle Ďoubala (1997) nejvýznamnější tyto:

- Teorie nenahraditelných komponent  
Nemá-li organismus možnost odstraňovat poškozené esenciální makromolekuly (proteiny, nukleové kyseliny, lipidy) a nahrazovat je novou syntézou, stávají se zátěží a vyvolávají stárnutí.
- Teorie somatických mutací  
Primární příčinou stárnutí je vznik somatických mutací. U řady buněk starých organismů byla totiž nalezena zvýšená frekvence poruch DNA.
- Teorie chyb  
Hromadění chyb v procesech transkripce a translace vede ke stárnutí.
- Teorie programovaného stárnutí  
Jednotlivá období ontogeneze jsou formou exprese potřebných genů naprogramována. Analogicky je tedy podle těchto studií naprogramováno i stárnutí.
- Teorie příčných vazeb  
Během života organismu dochází k chemickým změnám životně důležitých makromolekul (nukleové kyseliny, pojivové proteiny). Teorie příčných vazeb považuje za primární příčinu stárnutí vytváření příčných vazeb mezi řetězci těchto makromolekul i uvnitř jejich řetězců. U pojivových proteinů je důsledkem zhoršení jejich mechanických vlastností, u DNA mohou tyto změny vést k ztrátě informační kapacity (1).

Postupem času se vyvíjí další teorie, většinou komplexnější, zahrnující více faktorů

Nejrozšířenější současné teorie stárnutí můžeme rozdělit na několik skupin

- Teorie volných radikálů  
Volné radikály jsou velmi reaktivní atomy či skupiny atomů obsahující nepárový elektron ve vnější elektronové vrstvě.



Stárnutí a degenerativní choroby s ním spojené jsou přisuzovány reakcím volných radikálů. Důsledkem těchto reakcí je vznik nových vazeb uvnitř makromolekul, mezi jejich jednotlivými řetězci i mezi makromolekulami sousedícími. Změny ve stavbě bílkovin mohou vést k poklesu jejich funkčnosti. U nukleových kyselin může dojít ke ztrátě informací vedoucí k chybné expresi genů a k nebezpečí poškození nebo zániku buňky a vzniku nádorového bujení.

Teorie volných radikálů do sebe zahrnuje některé z klasických teorií stárnutí (teorie příčných vazeb, somatických mutací, teorie opotřebením, některé genetické teorie atd.) (24) (25).

- Neuroendokrinní teorie stárnutí

Neuroendokrinní teorie navrhuje, že funkční útlum neuronů a úbytky jejich přidružených hormonů hrají ústřední roli v procesu stárnutí. Zároveň považuje hypotalamo-hypofyzární osu za hlavní regulátor stárnutí organismu.

Neuroendokrinní systém reguluje vývoj, růst a dospívání, kontroluje reprodukční systém, metabolismus a mnoho dalších aspektů normální fyziologie. Vzhledem k těmto vlastnostem je patrné, že funkční změny v něm mohou vyvolat neblahé dopady na celý organismus. Také pokles produkce ženských hormonů (nástup menopauzy) je nepochybným důsledkem neuroendokrinních změn spojených s věkem.

Podle této teorie tedy stárneme v důsledku poklesu produkce hormonů (26) (27).

- Genetické teorie stárnutí

Skupina genetických teorií stárnutí se zpravidla dělí na dva celky: na teorie mutační a teorie programovaného stárnutí. Mutační teorie považují za prvotní příčinu stárnutí jedince hromadění mutací v jeho somatických buňkách. Teorie programovaného stárnutí předpokládá, že stárnutí je geneticky podmíněno časovým ohraničením funkce jednotlivých genů či jejich skupin.

Žádná z klasických ani současných teorií stárnutí však nedokáže popsat a vysvětlit všechny pochody v procesu stárnutí. Snahou je nalézt jeden univerzální mechanismus, který by spojoval všechny dílčí teorie stárnutí a spojil je do příčinných souvislostí. Podle některých názorů je ale toto úsilí bezpředmětné, jelikož stárnutí je ve své podstatě multifaktoriální proces (24).

### 5.1.2. Změny podmíněné stárnutím

Člověk během svého života prochází určitým vývojem podmíněným mnoha změnami. Ty hlavní, které přicházejí se stárnutím, jsou tělesné, psychické, emocionální a v neposlední řadě také změny životního stylu.

S nastupujícím věkem se snižuje látková výměna, klesá spotřeba kyslíku, zpomaluje se syntéza bílkovin, dochází k ukládání lipofuchsinu a ke změnám v RNA a DNA. Charakteristický je úbytek tkání a struktur. Dochází k atrofii orgánově specifického parenchymu ve prospěch vazivové a tukové tkáně. Některé funkce se kvalitativně mění (Obr. 3), jiné se dokonce zlepšují (vstřebávání některých látek kůží a sliznicemi). Všechny tyto změny pak vedou k funkčním poruchám, které se projevují snížením výkonnosti, poruchou adaptace na zátěž, sníženou odolností vůči infekcím atd. To vše určuje vzhled a chování stárnoucího člověka (tzv. fenotyp stáří). Podle těchto znaků dovedeme při jistých zkušenostech odhadnout jeho stáří (28) (6).

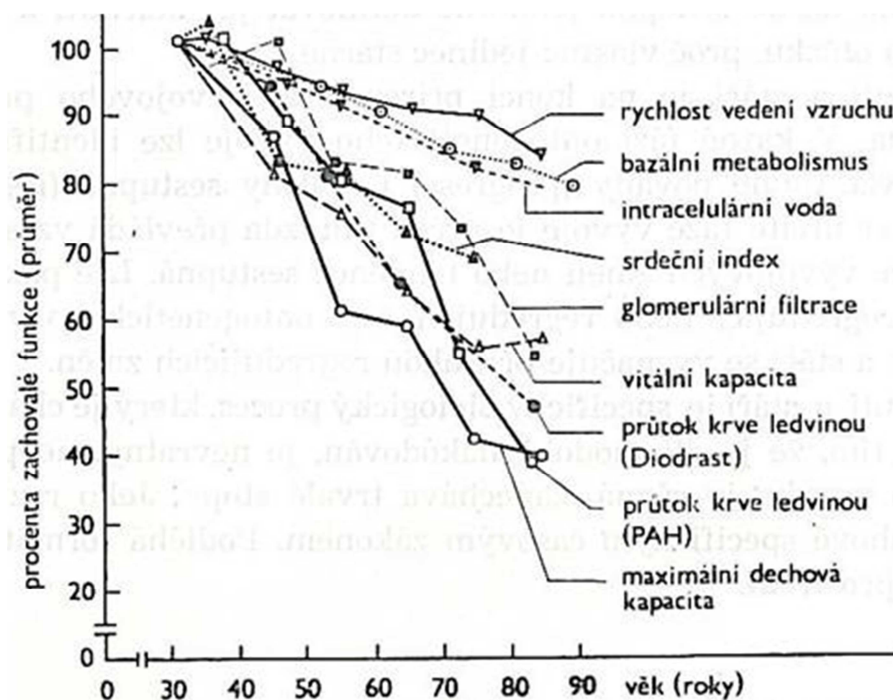
U stárnoucího člověka je na první pohled patrná změna výrazu obličeje. Kůže je vlivem úbytku vody a podkožního tuku suchá, změnami pojiva ztrácí elasticitu a je vrásčitá. Objevují se pigmentové skvrny (lentigo senilis), kožní kapiláry jsou křehké. Výrazné je také šedivění vlasů, jejich řídnutí nebo vypadávání. Objevuje se prodlužování ušních lalůčků, zvětšování špičky nosu, pokles tváří a horního víčka. Zorničky jsou v průměru užší, sklery jsou zakalené. Ztráta zubů závažně mění výraz dolní části obličeje, která má mimořádný osobnostně specifický význam. Ztenčuje se horní ret a zkracuje se vzdálenost mezi nosem a bradou (6).

V důsledku změn na pohybovém aparátu, se snižuje výška. Typické jsou např. hyperkyfóza či kyfoskolióza až gibbus (hrb). Se současným snižováním svalové hmoty klesá nejen výška, ale také hmotnost (6) (28).

Kardiovaskulární systém ve vyšším věku často podléhá změnám. Velmi výrazně se snižuje výkonnost srdce jakožto pumpy. Hlavním důvodem je primární postižení cév, ve smyslu vzestupu jejich rezistence. Následkem může být např. ateroskleróza nebo hypertenze (28).

Stárnutí má vliv i na respirační systém. Změny v plicích vedou ve svém důsledku k výraznému snížení plynů v alveolech. Důsledkem toho, je stav odpovídající emfyzému, mluvíme proto někdy o „senilním emfyzému“ (28).

Změny postihují i zažívací systém. Na zhoršení funkce se podílí ochabnutí svaloviny, snížení motility žaludku a střev, atrofie sliznic. Z toho vyplývá i nedostatečná tvorba trávicích enzymů. U starých lidí se potom často objevuje dyspeptický syndrom, průjemy nebo naopak zácpy (28).



Obr. 1: Úbytek různých funkcí s věkem (39)

Mimo jiné dochází také ke změnám v regulaci tělesné teploty (zimomřivost, snížení adaptace na změny teploty). Mění se také činnost žláz s vnitřní sekrecí. Často se objevují poruchy štítné žlázy. Typickým projevem je ale menopauza u žen a jí odpovídající andropauza u mužů (6) (29).

Významné, zejména z hlediska sociálně-komunikačního, jsou involuční změny v nervovém, potažmo smyslovém systému. U zraku se objevují změny akomodace, presbyopie (stařecká dalekozrakost) často spojená s kataraktou. Snižuje se zraková ostrost a adaptace oka na tmu. Úbytek sluchové ostrosti zapříčiňuje snížení citlivosti k vyšším zvukovým frekvencím a z něj vyplývající nedoslýchavost. Snižuje se také pocit pohmatu. Naopak se zvyšuje práh pro cítění bolesti. Kvalitativně i kvantitativně se úbytkem vláken čichového nervu modifikuje čich. Snižuje se percepce chuti pro slané a sladké podněty (28) (6).

Za velmi obecnou charakteristiku stáří bývá považováno omezování psychické činnosti. Zhoršuje se orientace v prostředí, paměť a učení, kognitivní funkce a zpomaluje se tempo řeči. Lidé jsou pomalejší, jejich volba i vykonání adekvátní reakce trvá déle. Emocionální aktivita bývá ve stáří slabší, ale zároveň se u seniorů projevuje emoční labilita (29).

## 5.2. Metody určování biologického věku

Sledování vývoje biologického věku má hlavní význam při ověřování teorií a hypotéz týkajících se základních mechanismů stárnutí. Měření a průběžné hodnocení biologického věku je důležité pro posuzování prostředků pro zpomalení procesu stárnutí nebo jako indikátor předčasného stárnutí (12).

Pro zajištění spolehlivosti metod a použitelnosti v praxi na velkém počtu normálních, nehospitalizovaných lidí, musí být splněny dvě podmínky (30):

1. Studované morfologické charakteristiky, fyziologické funkce a duševní schopnosti se musí měnit jen s věkem, aby rozdíly mezi po sobě jdoucími věkovými skupinami byly větší než variability v rámci jednotlivých skupin. Proto, pokud existuje pro hodnocení jedné funkce nebo schopnosti několik metod, měla by být vždy použita ta, která je nejcitlivější.
2. Je nutné, aby vybrané testy byly technicky co možná nejjednodušší (přesto musí zůstat spolehlivé), musí být bezbolestné a případně musí vyžadovat jen minimum krve nebo jiných tělesných tekutin. Vyhodnocení celého setu testů by mělo proběhnout během několika málo hodin.

Od 50. let 20. století byla navržena a popsána celá řada souborů (baterií) testů pro stanovování biologického věku.

V roce 1951 poprvé počítal biologický věk Dr. I. M. Murray. Jeho baterie testů obsahovala hodnocení akomodace oka, sluchové ostrosti, systolického tlaku krve, adaptace na tmu a síly úchopu ruky. Vyhodnocení jednotlivých parametrů prováděl pomocí regresních rovnic (31).

Na začátku 60. let J. William Hollingsworth připojil měření elasticity kůže, vitální kapacity plic, zákalu oční čočky, citlivosti k vibracím, zrakové ostrosti, sluchové ostrosti a sérové hladiny cholesterolu.

V průběhu dalších let přicházelo mnoho týmů gerontologů s novými metodami, které více či méně vycházely z palet testů Dr. I. M. Murryho a J. Williama Holingswotha. Jednotlivé výzkumné skupiny přidávaly do svých souborů nové testy, případně odebíraly některé, pro ně nepotřebné (32).

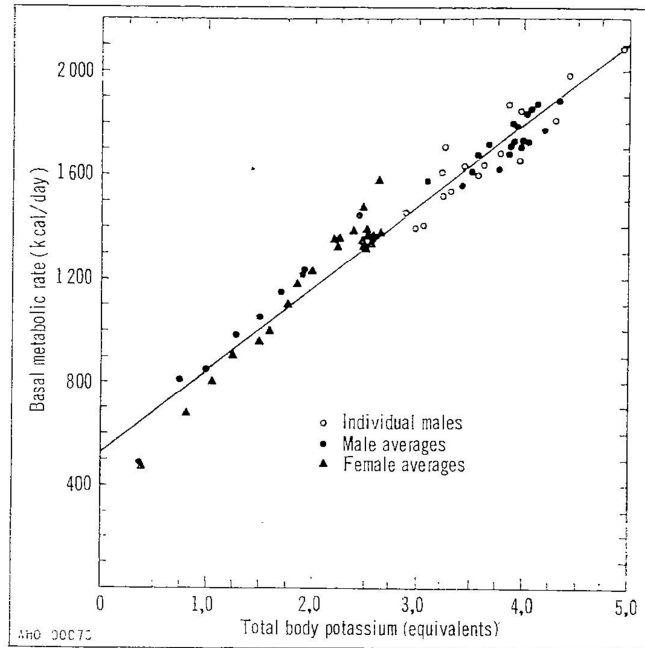
V sedmdesátých letech byla mimo jiné publikována studie německého profesora Wenera Riese. V této práci byl poprvé použit přístroj (Geromat), který kombinoval několik testů. Neposkytl však přímo hodnotu biologického věku. Jeho výsledky se musely kombinovat s dalšími standardními testy (32).

V roce 1970 uveřejnil také F. Bourlière svou práci, ve které použil rozdělení testů pro měření biologického věku na tři skupiny (30):

- globální testy – jsou vytvořené ke zhodnocení globálního poklesu „aktivní protoplasmatické hmoty“ jedince. Tyto testy by měly postačit k určení souhrnného biologického věku každé osoby porovnáním výsledků se zavedenými normami pro populaci, ke které vyšetřovaný patří.

Nejuspokojivější test patřící do této skupiny je měření celkové koncentrace tělesného draslíku. Vychází z vysoké korelace mezi bazálním metabolismem a celkovým tělesným draslíkem. Tato závislost je znázorněna na grafu (Obr. 4).

Bazální metabolismus, jehož postupný pokles s věkem je dobře známý, může být brán, u zdravých jedinců bez poruch funkce štítné žlázy, jako index hmoty aktivní protoplazmy.



**Obr. 2: Korelace mezi hodnotami bazálního metabolismu a celkového tělesného draslíku (32)**

- rutinní testy – vymezují funkční kapacitu jednotlivých orgánů jedince. Poskytují přesný odraz fyziologické involuce některých orgánů. K těmto testům se řadí např. měření vitální kapacity plic, krevního tlaku, svalové síly nebo zrakové činnosti.
- testy adaptability – umožňují objektivní hodnocení reakce organismu na námahu nebo stres. Patří sem testy zátěžové (glukózový toleranční test) a únavové (step test) nebo hodnocení maximální minutové ventilace.

U takovýchto testů je samozřejmě nezbytné nejprve vyloučit srdeční nebo respirační poruchy testovaných jedinců.

Dalším významným počinem byla studie Dr. Lewise C. Robbinse a Dr. Jacka Halla z roku 1970. Jedná se o hodnocení zdravotních rizik určujících nejčastější příčinu úmrtí v daném věku. Na základě těchto údajů se pak každému jedinci vypočítá „rizikový věk“ (32).

Nizozemští vědci pod vedením J. M. Dirkena v roce 1972 publikovali baterii testů pro vytvoření systému, který by mohl být použit jako kritérium pro odchod do důchodu (33). Ač tento systém nebyl přijat, jednotlivé testy byly později použity ve velmi významné práci Dr. R. Hochschilda (34).

Významné pokroky v měření biologického věku proběhly i v 80. letech 20. století. Dr. Daniel Hershey koncipoval v roce 1980 entropickou teorii stárnutí. Na základě informací z gerontologie a termodynamiky vyvinul kalorimetr a počítačový program k určení bazálního metabolismu a k výpočtu produkce entropie celého systému. Tyto výpočty Hersheyemu umožnily předpovědět, jak dlouhý život může ještě daný jedinec očekávat (32).

V 80. letech publikovali své práce i ruští gerontologové. Dr. Tamara L. Dubina a A. Ya Mints. Byli první, kdo se zaměřili na hodnocení věku u osob v pokročilém věku 60 - 100 let. Tato práce byla také jedinečná v hodnocení výsledků jednotlivých testů. Dubina zavedla korekční faktory pro regresní přímky (32).

Další ruský tým vedený profesorem Anatoliem V. Tokarem a doktorem Vladimírem P. Voitenkem vyhodnotil různá měřítka pro hodnocení stárnutí mužů a žen a zjistil, že ženy stárnou rychleji v mládí, zatímco muži ve stáří (35).

Kalifornský badatel Dr. Richard Hochschild vyvinul v roce 1983 počítačem řízený přístroj pro měření stárnutí obsahující baterii 12 testů. Tyto testy jsou téměř identické s těmi, které použil Dirken. Úplná automatizace této metody poskytuje zjednodušení a zrychlení práce, zlevnění a eliminaci určitých chyb měření. Tento systém je ale limitován tím, že nezahrnuje žádné biochemické testy ani testy týkající se kardiovaskulárního systému (34).

Roku 1994 publikovali Arthur B. Robinson a Laurelee R. Robinson výsledky své práce. Zjistili, že více než třetina analytů v tělesných tekutinách se mění s věkem. Biologický věk tedy zkoumali v závislosti na kvantitativních změnách jednotlivých analytů v tělesných tekutinách (32).

Podle výzkumu londýnských vědců z roku 1999 je poddajnost aorty a karotických arterií úzce spjata s věkem. Koreluje s ním více než jiná měřítka jako například pružnost kůže, šednutí vlasů, plešatění atd. Vzhledem k tomuto vzájemnému vztahu by mohla být arteriální poddajnost dobrým ukazatelem nejen biologického věku ale také kardiovaskulárních patologických stavů (36).

V roce 2000 S. Ďoubal a P. Klemmera prezentovali svou baterii testů. Ve své publikaci popisují i obecné problémy výběru veličin do baterií a metodiky zpracování výsledků. Výběr markerů by měl pokrýt co nejširší spektrum funkcí organismu. Tyto markery by

také měly mít co nejuvýraznější závislost na věku a současně co nejmenší rozptyl hodnot. Zohledněna by měla být v následném výpočtu i různá důležitost jednotlivých veličin a také rozdílnost v hodnotách u mužů a u žen. Do vlastní baterie byly zařazeny tyto testy: akomodační schopnost očí (hodnota akomodační šíře), stav sluchového aparátu (prahová frekvence pro vnímání vysokých tónů), mechanické vlastnosti kůže (velikost zpětného odskoku na křivce toku kůže), vitální kapacita plic (vztažená na tělesnou výšku), reakční rychlosti (doba reakce na akustický a optický podnět).

Pro výpočet biologického věku byl zvolen lineární vztah:

$$Y = A_0 + \sum_i A_i X_i$$

kde  $Y$  je biologický věk,  $A_0$  absolutní člen,  $A_i$  jsou koeficienty (důležitosti) a  $X_i$  hodnoty měřených veličin.  $A_i$  a  $A_0$  je nutno určit tak, aby byla maximální korelace mezi biologickým a kalendářním věkem.

Ďoubal a Klemra si vytvořili počítačový program v MS Excel, který umožňuje stanovit celkový biologický věk a to dokonce i v případě, že některou z veličin není možné stanovit (např. při výskytu s věkem přímo nesouvisejících změn). Stanovení celkového biologického věku sice není pak tak přesné, ale stále velmi uspokojivé (12).

V průběhu let byla vyzkoušena řada různých metod. Vývojem se některé neosvědčily, některé zůstaly. V současné době se stanovování biologického věku v lékařské praxi příliš nepoužívá. Stále se ale pracuje na výzkumu biomarkerů, které by odrážely biologický věk přesněji, a jejich hodnocení. Statisticko-matematické zpracování jednotlivých testů je velmi důležitou součástí hodnocení. Zahrnuje to přiřazení důležitosti jednotlivým výsledkům, eliminaci těch, které jsou ovlivněny například onemocněním a samotný výstup z celého měření.



## 6. Závěr

Předpokládáme, že biologický věk by měl odpovídat přesně chronologickému. V tomto případě by závislost biologického na chronologickém byla přímka s rovnicí  $y = x$ . V důsledku nepřesnosti mají naměřené hodnoty větší či menší rozptyl od ideální přímky. Tvoří tedy okolo přímky pásmo odchylek. Cílem všech studií a výzkumů je vyvinout co nejpřesnější metodiku jednotlivých testů a jejich baterií, kde bude rozptyl hodnot co nejmenší. Pak i relativně malé výchylky od ideálního stavu nebudou v pásmu chyb, ale budou věcně významné.

V současné době je rozptyl naměřených hodnot od ideální přímky menší u metod hodnocení biologického věku dětí a dospívajících. Tyto jsou totiž exaktnější a jednoznačnější, tedy přesnější než ty, které se používají u dospělých. Stanovení biologického věku u dětí a dorostu je v podstatě vyjádření míry přiblížení k dospělosti. Je jasně dáno, že ve chvíli, kdy se dětem dovyvine kostra a stanou se sexuálně dospělými, je jejich zrání dokončeno.

Jednotlivé testy, které jsou součástí metodik měření biologického věku dospělých, stejně jako metodiky jako takové, nemají zatím dostatečnou vypovídací schopnost. Proto je rozptyl hodnot od přímky větší. Metody tedy nejsou tak přesné jako u dětí a dorostu. To je důvod, proč se na jejich zkoumání a rozvoj klade větší důraz než v případě metod používaných v auxologii, které jsou ověřené a spolehlivé.

## Citovaná literatura

1. **Ďoubal, a další.** *Teoretická gerontologie*. Praha : Karolinum, 1997.
2. **Kalvach, Zdeněk a kolektiv.** *Úvod do gerontologie a geriatrie*. Praha : Karolinum, 1997.
3. **Riegerová, Jarmila.** Aplikace funkční antropologie v tělesné výchově a sportu. Olomouc : Vydavatelství Univerzity Palackého v Olomouci, 1993; 1998.
4. **Neugarten, B. L.** Adult personality [Electronic version]. *Human Development*. 1966, Sv. 9, stránky 61-73.
5. **Dean, W.** *Biological Aging Measurement . Clinical Applications*. Los Angeles : The Centre of Bio-Gerontology, 1988.
6. **Kalvach, Zdeněk, a další.** *Geriatrie a gerontologie*. Praha : Grada Publishing, 2004. ISBN 80-247-0548-6.
7. *Růstový hormon; Stránky věnované poruchám růstového hormonu*. [Online] [Citace: 1. 5 2011.] <http://rustovyhormon.ngs.cz/?q=zaver>.
8. **Brauer, B. M.** Die Bestimmung des biologischen Alters in der sport und jugendärztlichen Praxis mit neuen anthropometrischen Methoden. *Ärztl. Jugend*. 1982, Sv. 73, stránky 94-100.
9. **Wutscherk, H.** Die Bestimmung des "biologischen" Alters. *Theor. Prax. Körperkult.* 1974, Sv. 213, 2, stránky 159-170.
10. **Riegerová, Jarmila.** Studium změn somatotypu dětí v období puberty (longitudinální sledování). Olomouc : Acta Univ. Palac. Olom., 1994. stránky 3-90.
11. **Riegerová, J. a Sedlak, P.** Metody diagnostiky biologického věku u dětí - biologický proporcionální věk. *Česko - Slovenská pediatrie*. 1996, Sv. 51, 1, stránky 42-46.
12. **Ďoubal, S. a Klemra, P.** Měření biologického věku - biofyzikální soubor testů. *Časopis lékařů českých*. 2000, stránky 664-667.
13. **Lebl, J., Zapletalová, J. a Koloušková, S. et al.** *Dětská endokrinologie*. Trendy soudobé pediatrie. Praha : Galén, 2004. Sv. 3.
14. **Šmahel, Zbyněk.** *Principy, teorie a metody auxologie*. Praha : Nakladatelství Karolinum, 2001. ISBN 80-246-0295-4.
15. **Greulich, W. W. a Pyle, S. I.** *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. Stanford, CA : Stanford University Press, 1959.
16. **Tanner, J. M., a další.** *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 method)*. London : W. B. Saunders, 2001.
17. **Krásničanová, H.** Vztah sexuální a skeletální maturace a hodnocení biologického věku v pediatrii. *česko - Slovenská pediatrie*. 2005, Sv. 60, 6, stránky 365-372.

18. Vztahy mezi tělesnou hmotností a skeletální a sexuální maturací. Stav výživy a biologický věk - vybrané auxologické aspekty. *Postgraduální medicína - Zdravotnické noviny*. [Online] [Citace: 13. 11 2010.] <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/vztahy-mezi-telesnou-hmotnosti-a-skeletalni-a-sexualni-maturaci-stav-vyzivy-a-biologicky-vek-vybrane-auxologicke-aspekty-452404>.
19. Testikulární volum. *Odborné kapitoly Kompendia Pediatrické auxologie*. [Online] [Citace: 26. 3 2011.] [http://www.ojrech.cz/lesny/kompendium/test\\_vol.htm](http://www.ojrech.cz/lesny/kompendium/test_vol.htm).
20. Whonamedit? A dictionary of medical eponyms. *Andrea Prader*. [Online] [Citace: 26. 32 2011.] <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/90.html>.
21. **Marshall, W. A. a Tanner, J. M.** Variation in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Childhood*. 1969, Sv. 44, stránky 294-303.
22. **Marshall, W. A. a Tanner, J. M.** Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Childhood*. 1970, Sv. 45, stránky 13-23.
23. **Pacovský, V.** *O stárnutí a stáří*. Praha : Avicenum, 1990.
24. **Ďoubal, Stanislav.** Biologický věk a jeho význam. *Gerontologie*. [Online] [Citace: 26. 3 2011.] [http://www.faf.cuni.cz/apps/Gerontology/mechanisms/theory/theory\\_contemporary.asp](http://www.faf.cuni.cz/apps/Gerontology/mechanisms/theory/theory_contemporary.asp).
25. **Harman, Denham.** Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. *J. Gerontol.* 1956, stránky 298-300.
26. **Troen, B. R.** The Biology of Ageing. *The Mount Sinai Journal of Medicine*. 2003, Sv. 70, stránky 3-22.
27. **Píšová, Martina.** Fyziologické a patofyziologické procesy stárnutí; Diplomová práce. Brno : Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta, Ústav experimentální biologie, 2010.
28. **Jedlička, Václav a kolektiv.** *Praktická gerontologie*. Brno : Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1991. ISBN 80-7013-109-8.
29. **Zdražilová, Lenka.** Determinanty tvořivé činnosti ve stáří; Diplomová práce. Brno : Masarykova univerzita, Filozofická fakulta, 2007.
30. **Bourliere, F.** *The Assessment of Biological Age in Man*. Ženeva : World Health Organisation, 1970.
31. **Murray, I. M.** Assessment of physiological age by combination of several criteria - vision, hearing, blood pressure, and muscle force. *J. Gerontol.* 1951, str. 120.
32. **Masoro, Edward J. a Austad, Steven N.** *Handbook of the Biology of Aging*. místo neznámé : Academic Press, Incorporated, 2006.
33. **Dirken, J. M.** *Functional ge of Industrial Worker*. Gröningen : Wolters-Noordhof Publishing, 1972.

34. **Hochschild, R.** The H-SCAN - an instrument for the automatic measurement of physiological markers of aging. *Intervention in the Aging Proces, Part A*. New York : Alan R. Liss, Inc., 1983.
35. **Voitenko, V. P. a Tokar, A. V.** The assessment of biological age and sex differences of human aging. *Exp. Agigng Res.* 1983, Sv. 9, 4, stránky 239-244.
36. **Bulpitt, C. J., Rajkumar, C. a Cameron, J. D.** Vascular compliance as a measure of biological age. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1999, Sv. 47, 6, stránky 657-663.
37. **Balin, Arthur K.** *Practical Handbook of Human Biologic Age Determination*. Boca Raton : CRC Press, Inc., 1994. ISBN 0-8493-0129-7.
38. **Tanne, J. M.** *Foetus into Man*. Cambridge : Harvard University Press, 1978.
39. **Shock, N. W.** *The Biology of Aging*. Washington DC : American institute of biological sciences, 1960.
40. **Allen, T. H., Anderson, E. C. a Langham, W. H.** Total body potassium and gross body composition in relation to age. *J. Geront.* 1960, Sv. 15, stránky 348-357.