

MUDr. Michael KUČERA

MITOCHONDRIÁLNÍ MEDICÍNA,
STÁRNUTÍ A AUTONOMNÍ NERVOVÝ
SYSTÉM.

MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ PROCESŮ STÁRNUTÍ-
VYUŽITÍ POZNATKŮ KOSMICKÉ MEDICÍNY V
PRAXI

©2006, Dr. M. Kučera, Institut pro mitochondriální a bioregulační medicínu, Česká republika

Vitamíny a stopové prvky-stav suplementace dietou a doplňky

–Beitz R et al.: Vitamins - dietary intake and
intake from dietary supplements in Germany
Eur J Clin Nutr 56 (2002) 539-545

Vitalstoffmangel

Vergleich 1981 zu 2001



Spinat

Magnesium - 68 %
Vitamin B6 - 59 %
Vitamin C - 58 %



Apfel

Vitamin C **- 80 %**



Erdbeere

Vitamin C - 67 %



Banane

Calcium - 12 %
Folsäure - 84 %
Magnesium - 13 %
Vitamin B6 **- 92 %**



Bohne

Calcium - 38 %
Folsäure - 12 %
Magnesium - 15 %
Vitamin B6 - 61 %



Kartoffel

Calcium - 70 %
Magnesium - 33 %



Möhre

Calcium - 17 %
Magnesium - 57 %



Brokkoli

Calcium - 68 %
Folsäure - 52 %
Magnesium - 25 %

Quelle: Europäisches Zentrum für Immuntherapie und Immunforschung

The
International
Mitochondrial Medicine Association



IMMA – Prize 2000

for

extraordinary clinically relevant scientific efforts in the area of
Mitochondrial Medicine

to

Dr. med. Michael Kucera

Dr. Kucera as an internationally active medical doctor has very often experienced the limits of the conventional medicine. Very early he recognized the enormous potential of the Mitochondrial Medicine and introduced the new concept as a basic therapeutic tool. By Heart Frequency Variability measurement he was able to monitor the efficacy of the actual therapy. In hopeless cases he was able to help patients applying the Mitochondrial Medicine and especially Q10 / Guttaquinone® in a nanoparticle formulation.

Bad Homburg, the 15th of November 2000

Dr. Franz Enzmann
President

The IMMA-Prize amounting to DM 10.000,00 is annually awarded by
MSE Pharmazeutika GmbH.

VÝVOJOVÁ STRATEGIE PRO ZACHOVÁNÍ ZDRAVÍ A REGENERACE



Stárnutí - teorie

Neuroendokrinní teorie stárnutí:

Dochází k rozvoji metabolického modelu stárnutí, částečně charakterizovaného vznikem **insulinové rezistence, hyperglykémie a hyperinsulinémie**, jakož i **abnormální a prodlouženou stresovou reakcí**, což se projeví **chronicky zvýšenými hladinami kortisolu**. Jedním z důsledků hyperinsulinémie a hyperglykémie je **tvorba pokročilých konečných produktů glykace (AGEs)** – v důsledku reakce glukózy a kyslíku s proteiny v těle („zocukernatění“ bílkovin). **Tyto AGE způsobují inter- a intra-molekulární příčné vazby, které jsou považovány za hlavní příčinu některých nemocí stárnoucích lidí, včetně šedého zákalu, diabetu a aterosklerózy.**

Metylace S-Adenosylmethioninu (SAdMe)

Koncepce vychází z úlohy SAdMe:
(SAdMe hraje kritickou roli při metylaci)

Metylace je velmi důležitá pro syntézu neurotransmiterů v mozku a pro tvorbu myelinu a fosfolipidů, které chrání nervové buňky a napomáhají nervovému vedení. SAdMe se spolu s kyselinou listovou, B12 a B6 podílí na ochraně před stárnutím mozku.

Biologický základ stárnutí a zvrácení procesu stárnutí: klinické důkazy

- Koncepce spočívá v názoru, že stárnutí je přesný a **geneticky určený** neuroendokrinní program, odehrávající se v „režii epifýzy“, zejména v nervových strukturách mozku a periferním nervovém systému řídícím denní, synchronizovanou, rytmickou a oscilační syntézu a vyměšování všech hormonů, neuropeptidů a všech ostatních endogenních molekul.
 - **Stárnutí je v mozku naprogramovaná hormonální událost** a tento program lze modifikovat nebo zvrátit správným přeprogramováním. Hormonální stárnutí může oddálit **melatonin** a další **peptidy** uvolňované **epifýzou**, jako tripeptid **tyreotropin uvolňující hormon (TRH)**, molekula soustředěná ve **žláze epifýzy** a v **hypotalamu**. Doplnění melatoninu umožňuje rekonstituci **imunologického dozoru** a **udržování tělesného zdraví a integrity**.
-
-

Teorie volných radikálů v kontextu stárnutí

Významnou příčinu stárnutí představuje degenerace mitochondrií, přičemž výrazným faktorem způsobujícím tuto degeneraci je **hromadění destruktivních volných radikálů**, vedlejších produktů normálního metabolismu, jež zneschopňují enzymy a jiné chemické biologicky aktivní látky. Se stárnutím je spojeno mnoho buněčných změn, přičemž jedním z **obzvláště zranitelných míst se zdají být právě mitochondrie**, v nichž se vytváří buněčná energie.

Stárnutí nastává přinejmenším částečně v důsledku přirozeného procesu oxidace v těle a v důsledku přítomnosti „volných radikálů“, které způsobují již zmíněné buněčné poškození. Volné radikály mají potenciál mutovat DNA a poškozovat lipidy a proteiny. **Mitochondrie jsou hlavním zdrojem volných radikálů**. A jelikož se nacházejí v bezprostřední blízkosti nebezpečných volných radikálů, které právě samy vytvořily, jsou rovněž často prvními oběťmi.

Makromolekulární příčná vazba v kontextu stárnutí

- Tato koncepce vychází z koncepce vzniku molekulárních příčných vazeb v průběhu stárnutí.
 - Počítá s účinkem karnosinu proti stárnutí, což znamená, že tato látka dokáže zabránit vzniku příčných vazeb, ale za určitých stavů i rušit zkřížené vazby, které se již vytvořily. Karnosin jedním z nejúčinnějších prostředků proti stárnutí- zvyšuje maximální kapacitu dělení buňky, chrání před oxidací DNA a likviduje volné radikály. Karnosin zpomaluje tvorbu karbonylových skupin, a tím redukuje tvorbu abnormálních proteinů. Rovněž blokuje glykosylaci a redukuje AGE, jak je uvedeno výše, je to stabilizátor buněčné membrány a nitrobuněčný tlumící roztok.
-
-

Úloha růstového hormonu ve stárnutí a jeho terapeutický potenciál u osob pokročilejšího věku

- Tato koncepce vychází ze studií o nedostatečnosti růstového hormonu v závislosti na nemoci. Růstový hormon - **somatotropin**, je přirozený produkt endokrinního systému, který byl původně takto nazván díky své schopnosti stimulovat růst u laboratorních zvířat, a později u dětí. Pozdější výzkum ukázal, že růstový hormon je důležitý pro **náležité zachovávání a integritu všech systémů v těle**.
 - Bezpečnou alternativou mohou být některé potravinové doplňky s obsahem aminokyselin, se specifickým uvedením patentovaného vzorce aminokyselin a polypeptidových prekurzorů růstového hormonu (ProHGH).
-
-

Příčiny stárnutí na buněčné úrovni

- Pokles tvorby energie
 - Změny strukturálního uspořádání bílkovin
-
-

Pokles tvorby energie

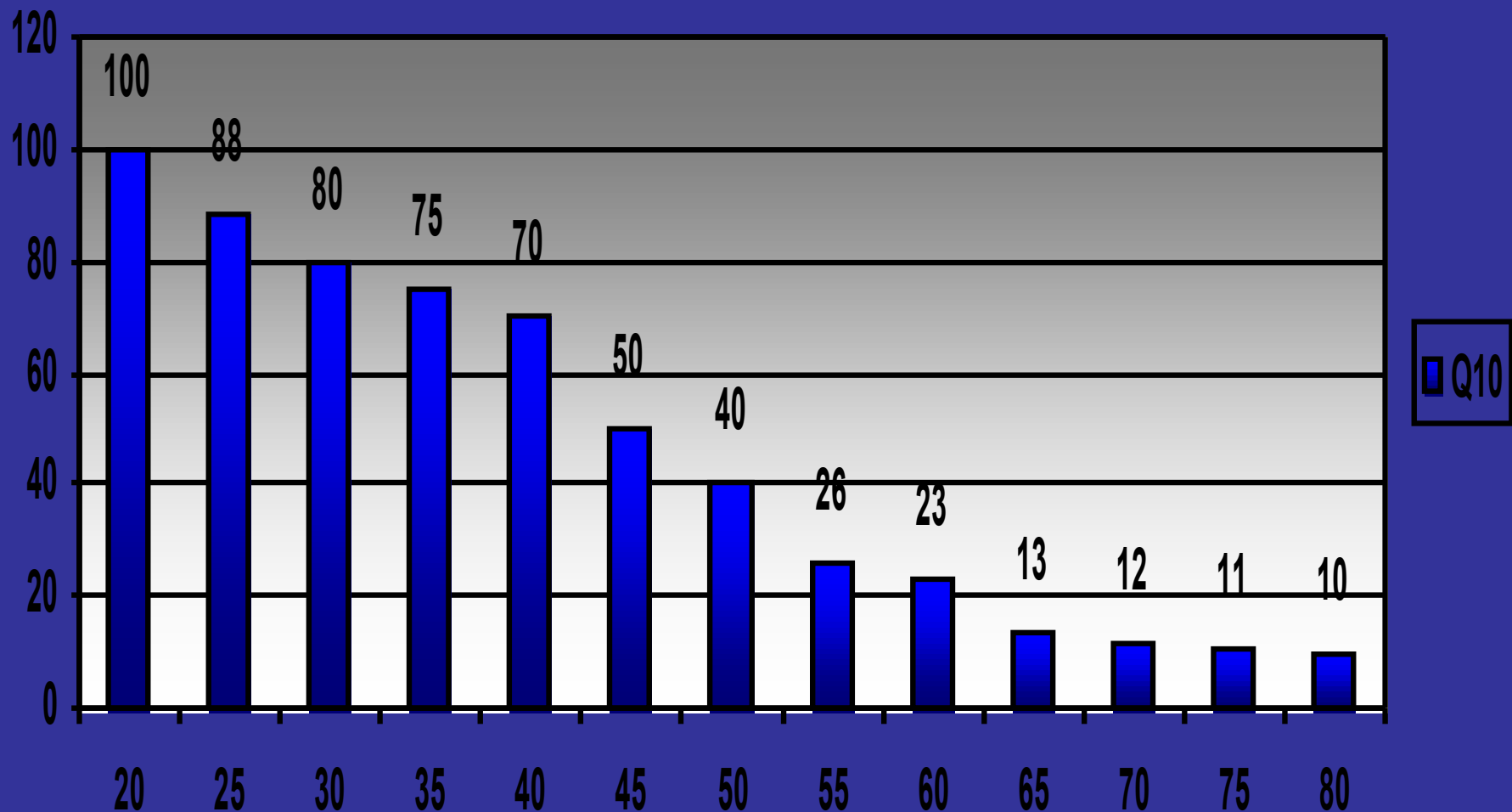
- Pokles počtu mitochondrií
- Pokles tvorby energie v mitochondrii



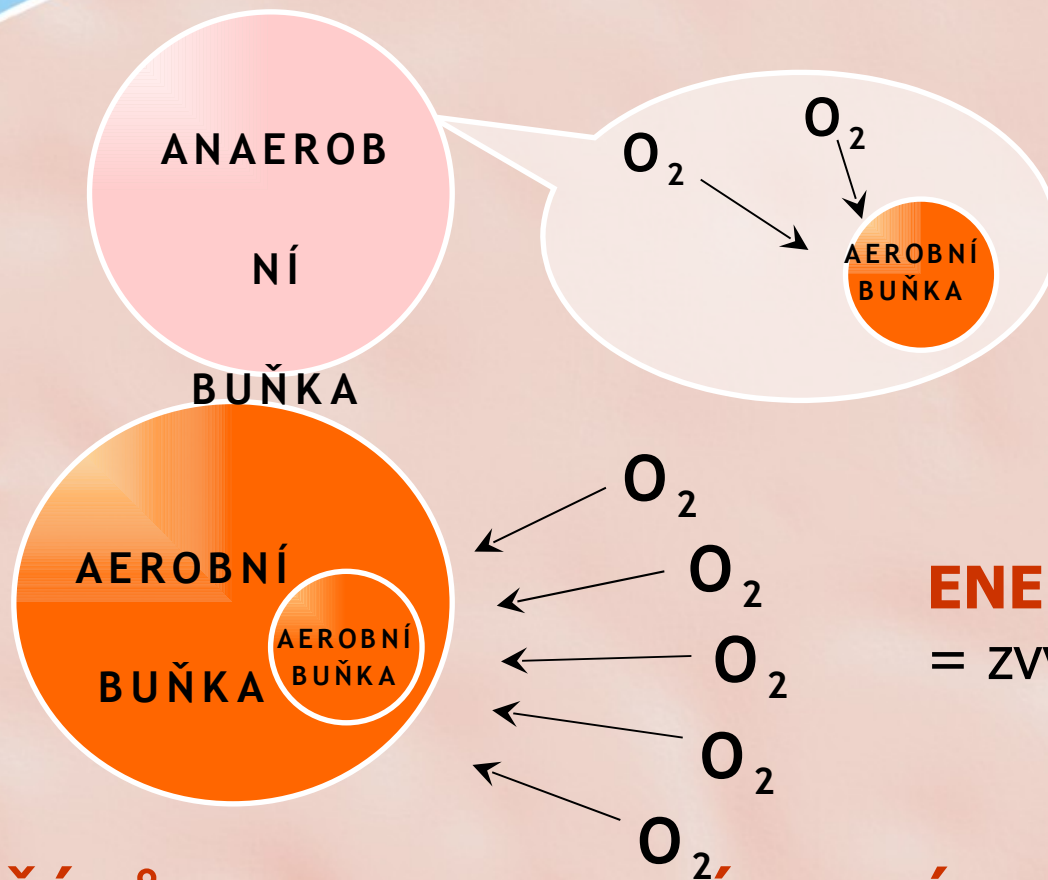
Coenzym Q10: pokles v průběhu stárnutí (100 % hodnoty: věk 19-21 let)

Orgán	Ztráta v % (věk 39-43 let)	Ztráta v % (věk 77-81 let)
Plíce	0	48,3
Srdce	31,8	57,1
Slezina	12,8	60,1
Játra	4,7	17,0
Ledviny	27,4	34,7
Pankreas	8,1	69,0
Nadledvinky	24,2	47,2
Průměr	30,0	85,0

Průměrný celkový pokles:



PŘED 1,7 MILIARDAMI LET

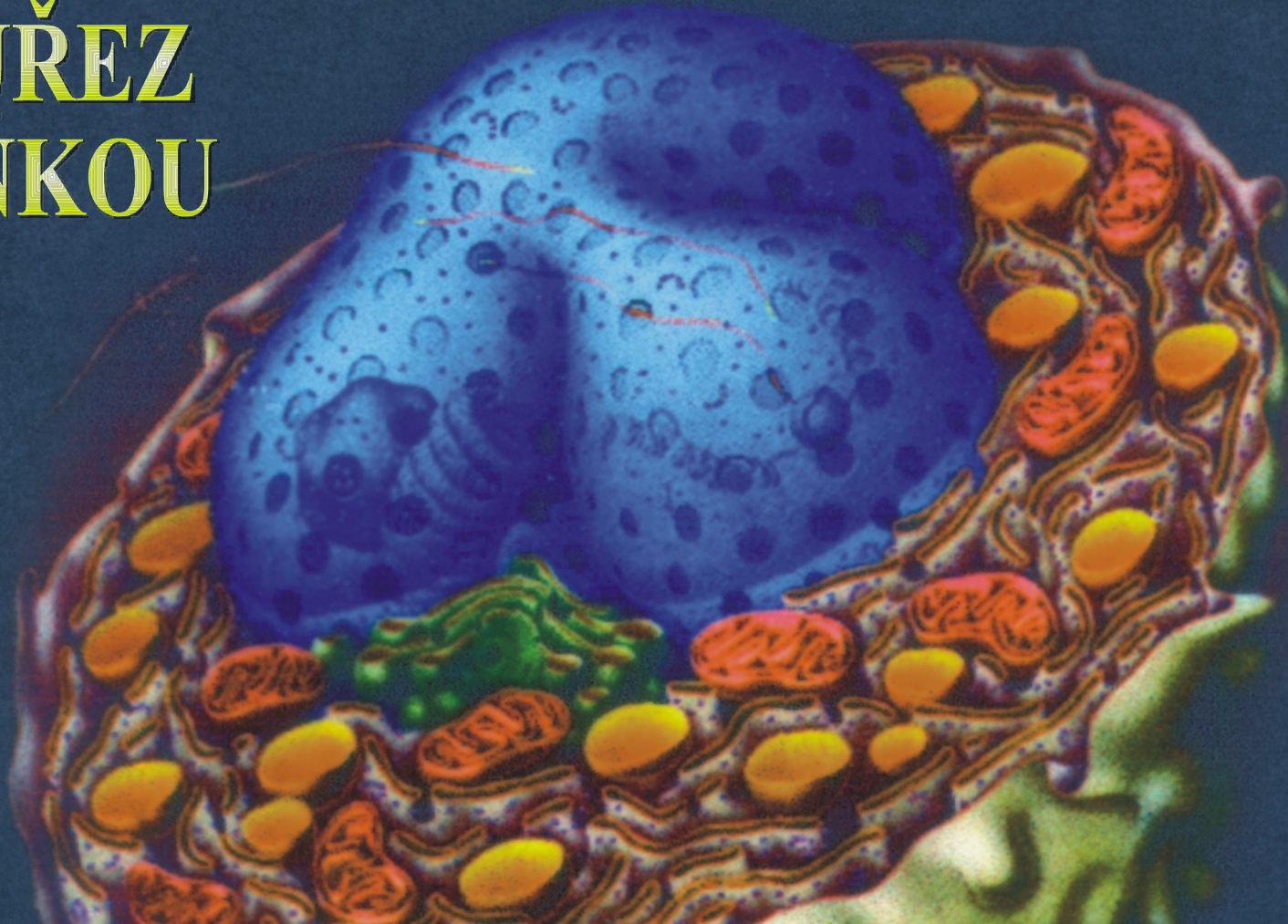


ENERGIE (ATP)
= zvyšuje výkonnost

**PŘÍRŮSTEK ENERGIE ZÍSKANÝ
BUNĚČNÝM DÝCHÁNÍM**

**ZÁSOBOVÁNÍ
KYSLÍKEM**

PRŮŘEZ BUŇKOU



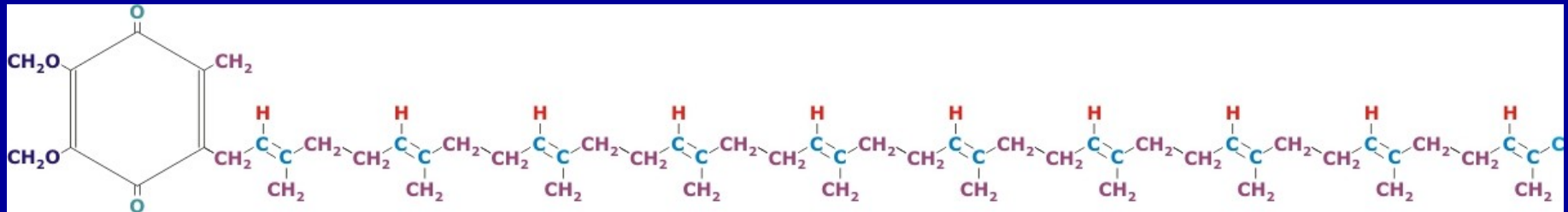
**Život každé buňky je závislý na mitochondriích.
Mitochondrie jsou elektrárnou
pro naše buňky.**

Benda 1897: první popis mitochondrií

UBIQUINONE Q10

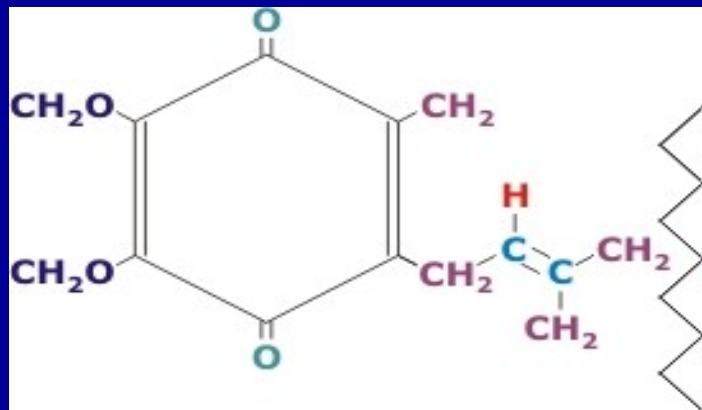
UBICHINON Q10 je biosyntetizován v játrech jako endogenní látka.

- aminokyselina tyrosin poskytuje prstenec chinonu
- dlouhý postranní isoprenový řetězec je tvořen mevalonovou kyselinou

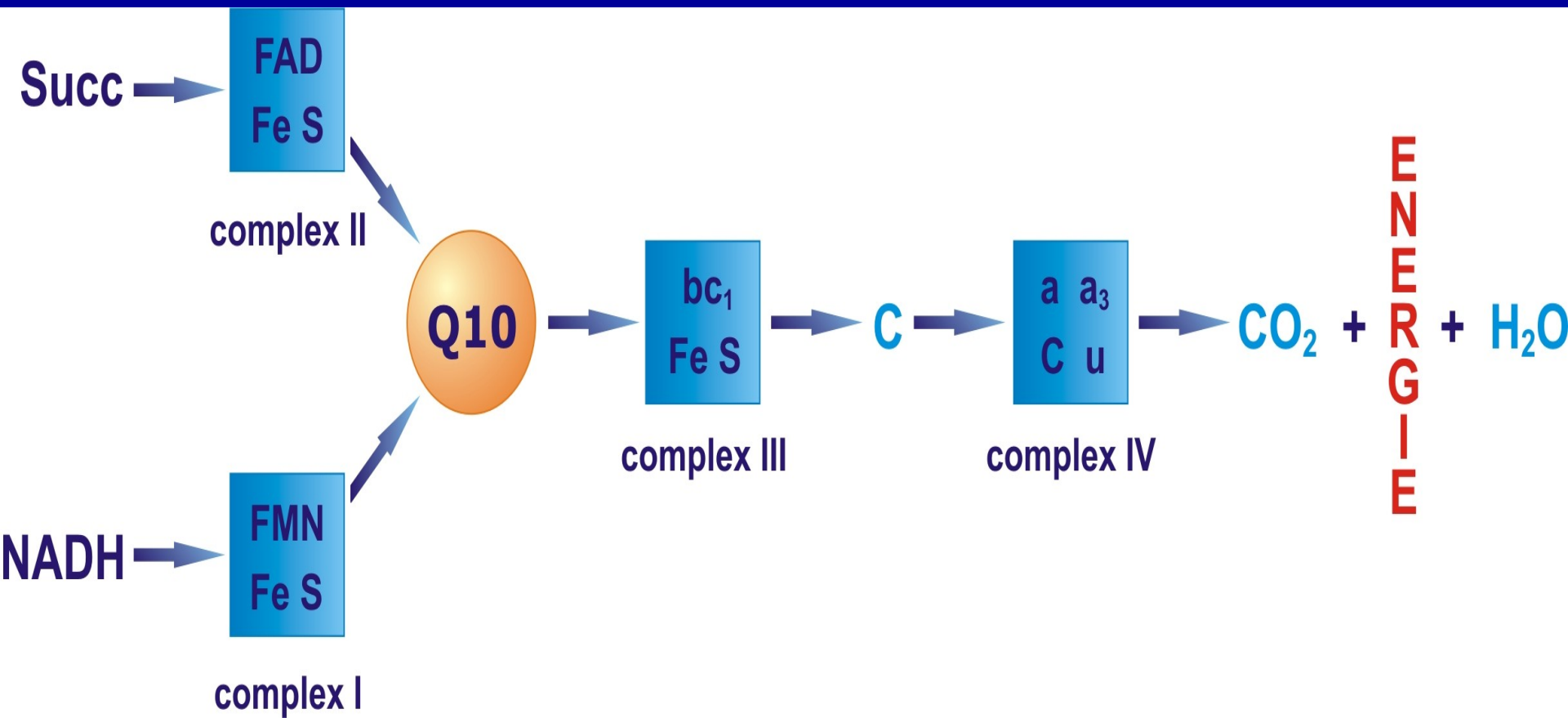


**CHINONOVÝ
PRSTENEC**

ŘETĚZEC ISOPRENYLU



UMÍSTĚNÍ Q10 V DÝCHACÍM ŘETĚZCI



Vznik mitochondrií: DNA

Negativní účinek způsobený stárnutím a nemocí Co můžeme proti tomu udělat?

Jestliže volné radikály v mitochondriích urychlí akumulaci somatických mutací a následkem toho stárnou, pak substance, které je zachytí nebo zabrání jejich tvoření, mohou zpomalit tento proces a zpomalit vypuknutí nemocí způsobených stárnutím.

Za jistých okolností může být tohoto dosaženo příjmem antioxidantů (například koenzym Q 10 nebo vitamín C a E), a to doživotně.

Prof. D. C. Wallace, Emory University, Atlanta, Georgia,
USA

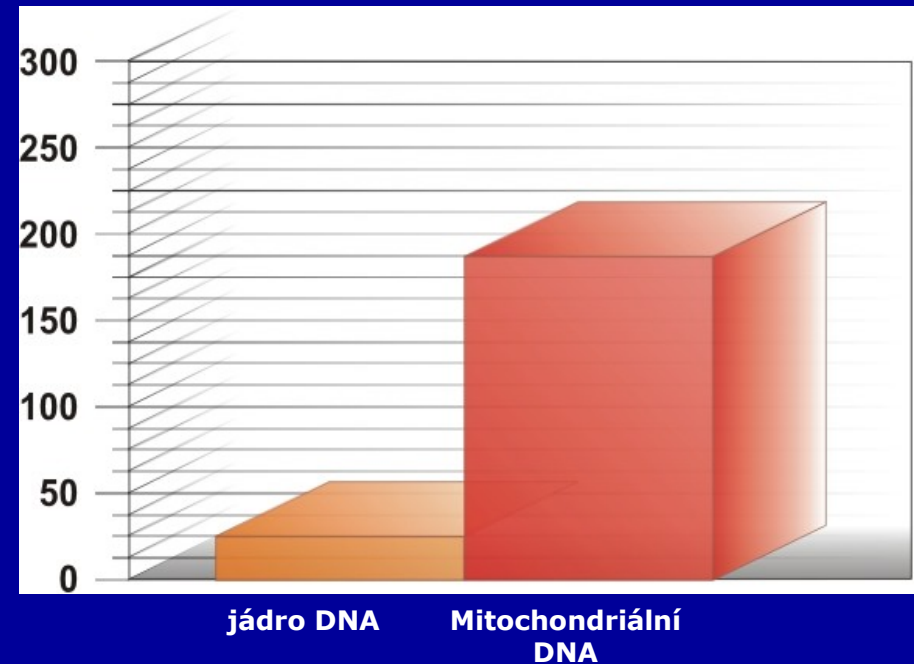
Spectrum of Sciences, 1997

Extrémně snadná zranitelnost lidských mitochondrií

- Pouze exony, žádné introny
- Plochá DNA bez histonů a posilujících enzymů
- Vysoký obsah membránových lipidů (peroxidace)
- Toxické substance jsou akumulovanější (nitrosaminy...)
- Spontánní počet mutací je 1000 krát vyšší; zvláště genová oblast pro syntázu ATP
- Zvláště citlivé na virové infekce
- Volné radiály jsou tvořeny permanentně; superoxidový anion dosahuje radikální koncentrace až 50% buněčným stresem; normálním stresem pouze 2 až 3%

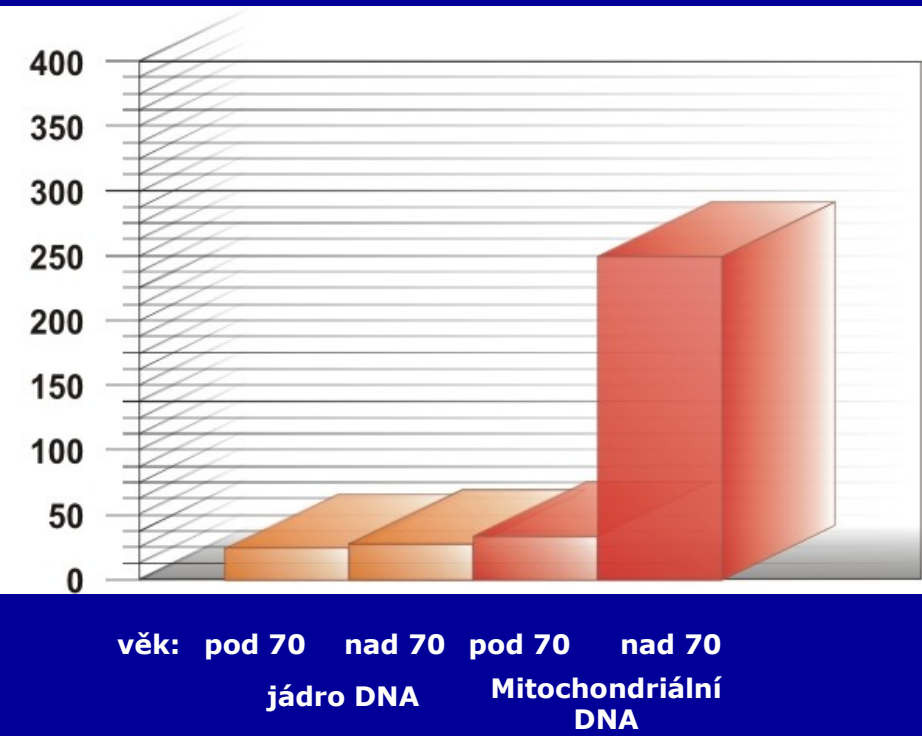
Rolf Luft: Oblast mitochondriálního lékařství

mmol OH⁸ dG/μgDNA



Podíl oxidačně poškozených DNA v jádru nebo v mitochondriích odlišných mozkových oblastí u osob ve věku 42-97 let. Podíl okysličených nukleosidů (OH⁸dG)¹⁴ z 21 extraktů DNA byl stanoven chromatografií (HPLC).

mmol OH⁸ dG/μgDNA



Podíl oxidačně poškozených DNA v jádru nebo v mitochondriích odlišných mozkových oblastí u osob nad nebo pod 70 let. Podíl okysličených nukleosidů (OH⁸dG) z 21 extraktů DNA byl určen chromatografií (HPLC).

Mitochondriální medicína - buněčná membrána

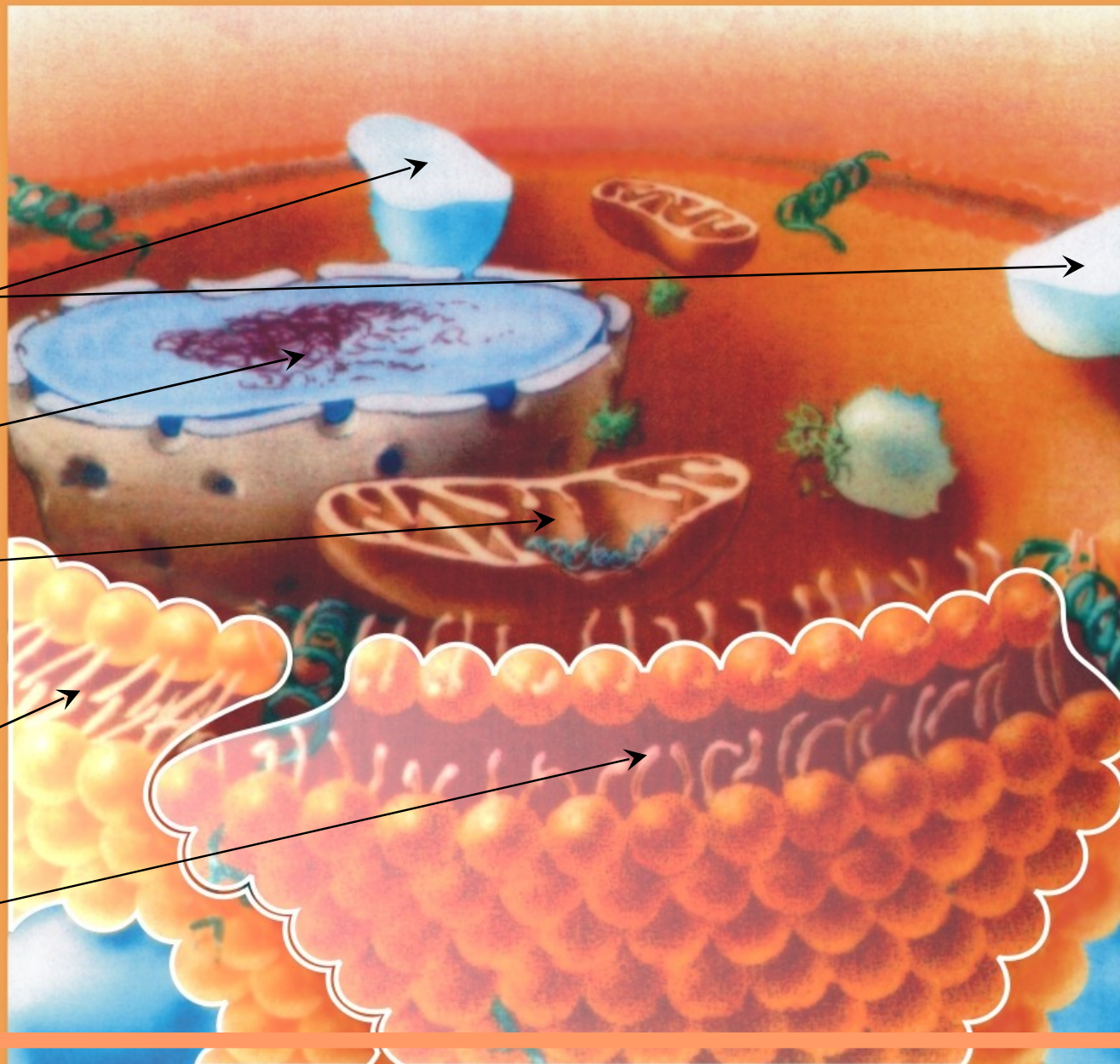
**membránové
bílkovinné komplexy,
například:
kalciový kanál**

jádro s DNA

mitochondrie

**nedotčená dvojité
membránová
struktura**

**okysličená dvojité
membránová
struktura**



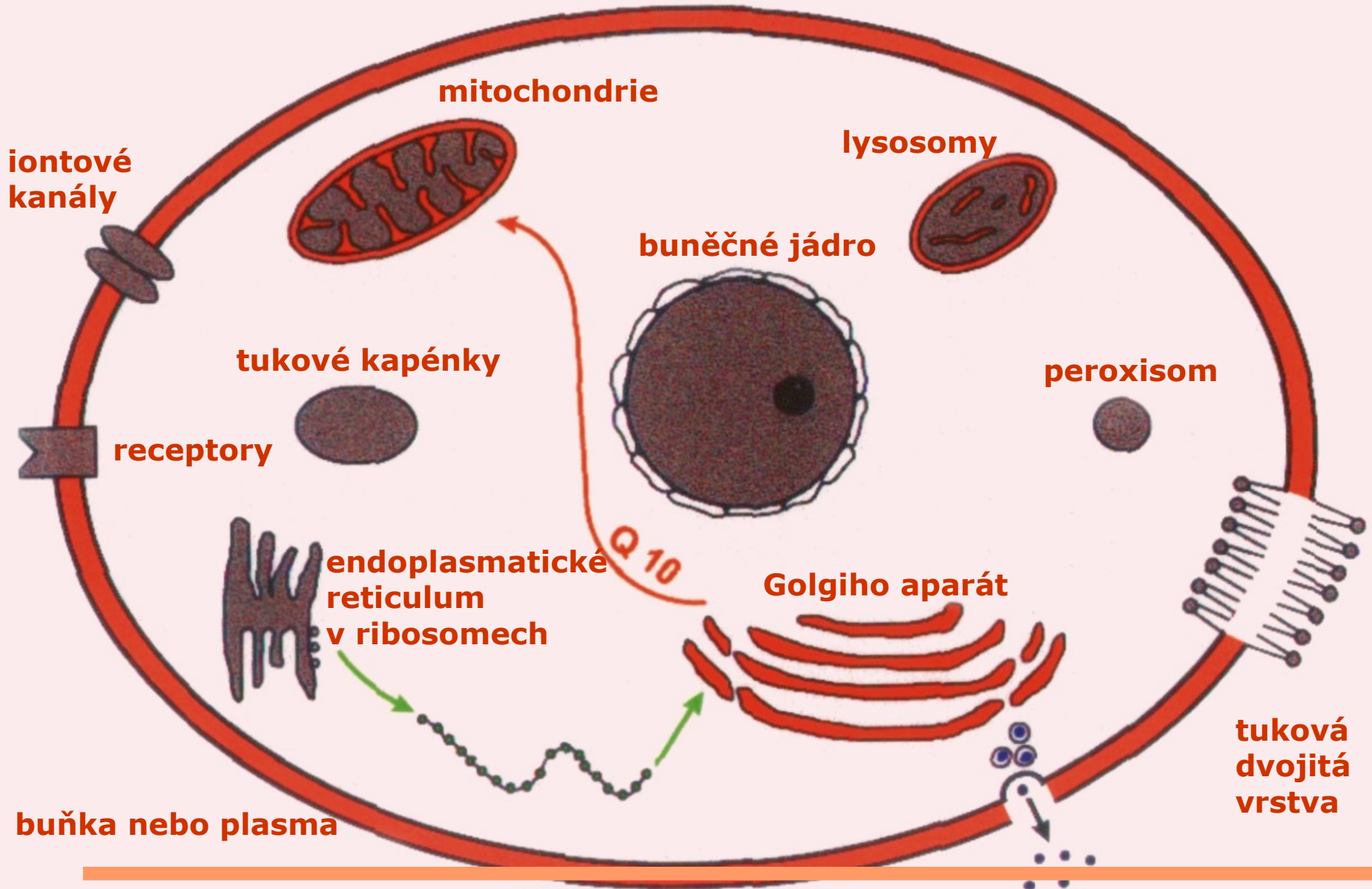
Ubichinon Q10 opravuje bioenergetické nedostatky v:

- mitochondriích
- endoplasmatickém retikulu
- ribosomech
- Golgiho aparátu
- komunikačních systémech:
 - receptory – hormony - interakce
 - iontové kanály
 - mezibuněčná komunikace
 - synapse

Postupné snížení produkce energie v mitochondriích vede ke snížení:

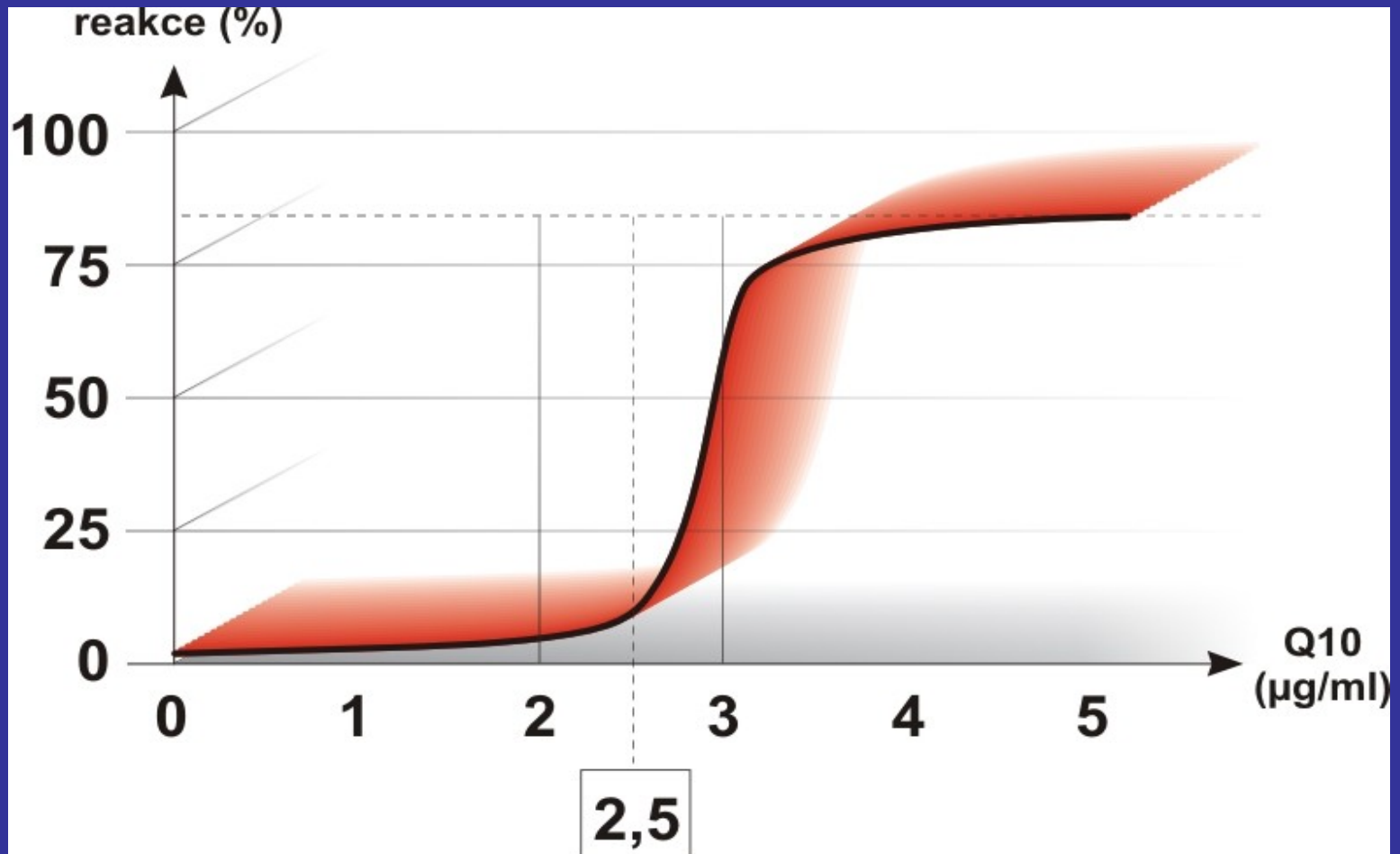
- životní síly, svalové výkonnosti
 - paměti
 - zraku, sluchu a dalších smyslů
 - pružnosti kůže, kloubů atd.
-
-

Koncentrace Q10 v organelách buňky



Minimální efektivní hladiny Q10 v krvi

2,5 $\mu\text{g/ml}$



Možnosti reakce volných radikálů



OXIDAČNÍ STRES

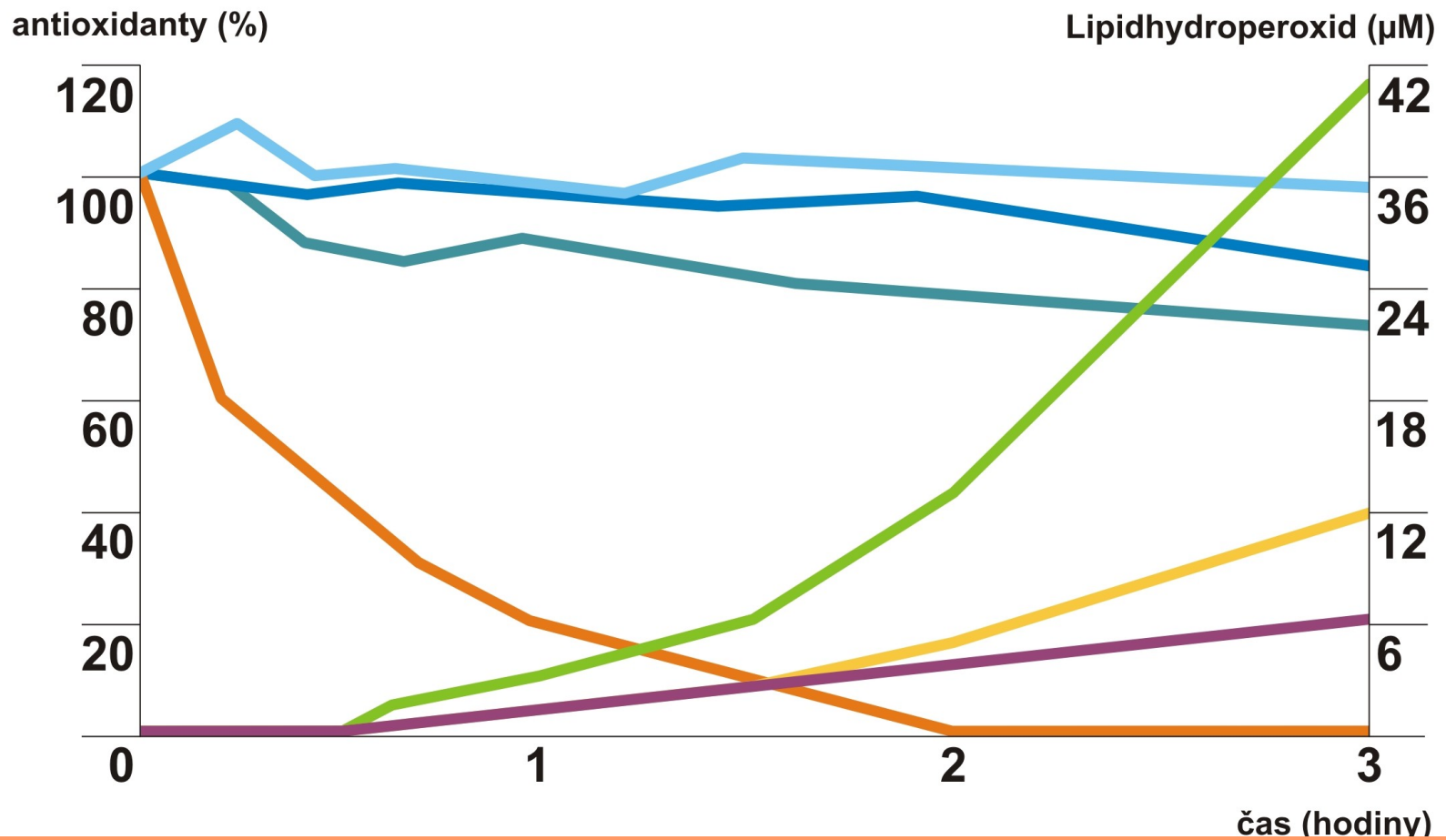
- A.** Aktivovaný imunitní systém (chemoterapie)
 - B.** Reperfúze cév a orgánů, které nemají dostatek kyslíku (ischemie)
 - psychologický stres (strach, starosti, ztráta.....)
 - nedostatek cvičení, příliš těsné oblečení
 - zúžení cév způsobené arteriosklerózou (diabetes, ...)
 - vaskulární stažení způsobené operacemi
 - C.** Zvýšené nároky na dodávku energie
 - námaha
 - namáhavé sporty
 - nemoci
 - D.** Radiace
 - UV světlo
 - Radioterapie, všechny druhy záření
 - E.** Cigaretový kouř
 - F.** Znečištění ovzduší
-
-

PRUŽNOST MEMBRÁNY

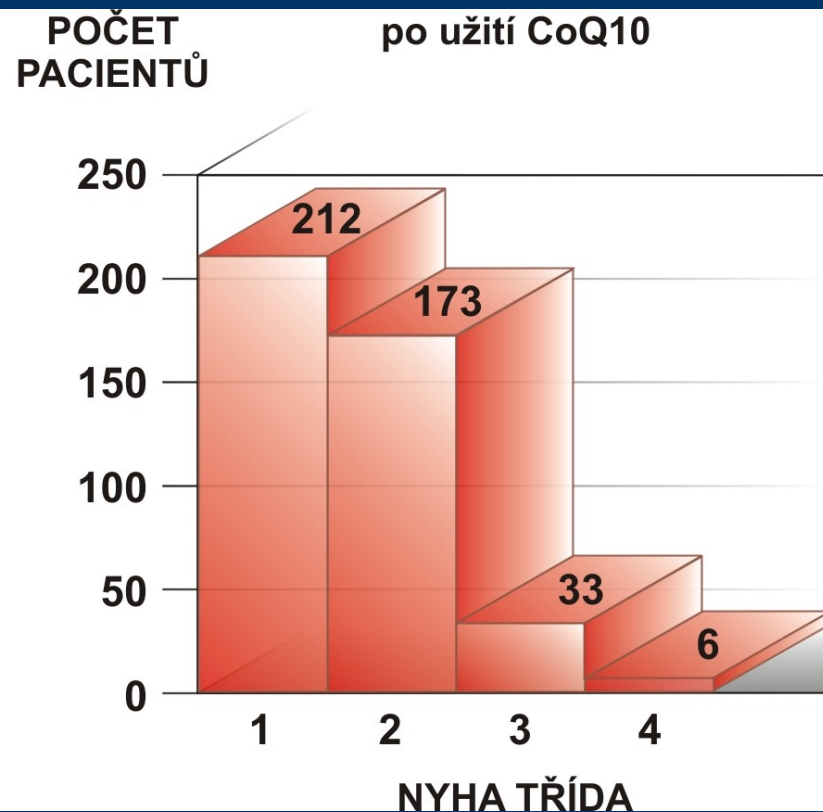
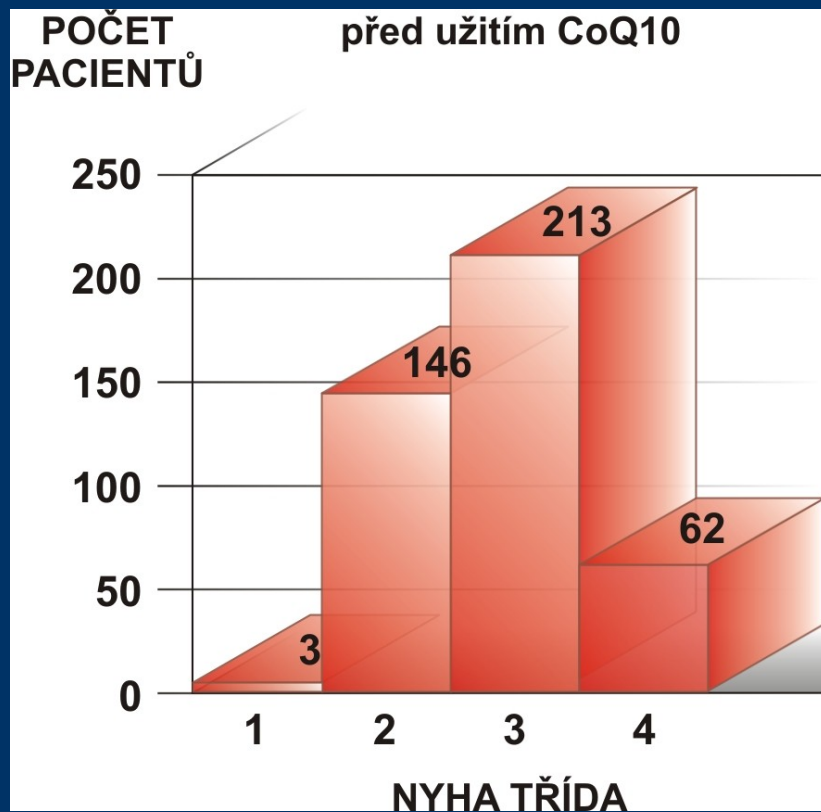
Integrita a funkčnost membrány závisí na dostatečné koncentraci Q10 uvnitř membrány.

- Komunikace mezi buňkami (imunitní systém)
 - Regulace receptorů (efekt hormonů)
 - Regulace iontových kanálů (např. Ca^{++})
 - Spojení mezibuněčných štěrbin (endokrinologie)
 - Tok krve kapilárami (dodávka energie)
-
-

- α-carotene
- β-carotene
- lycopene
- CoQ₁₀H₂
- Triglyceride
- Phospholipide
- Cholesterol Ester



Využití koenzymu Q10 v klinické medicíně



New York Heart Association (NYHA)
před a po léčbě pomocí CoQ10 u 424 pacientů se srdečními chorobami.

Změna struktury bílkovin

- Znamená ztrátu funkce bílkoviny



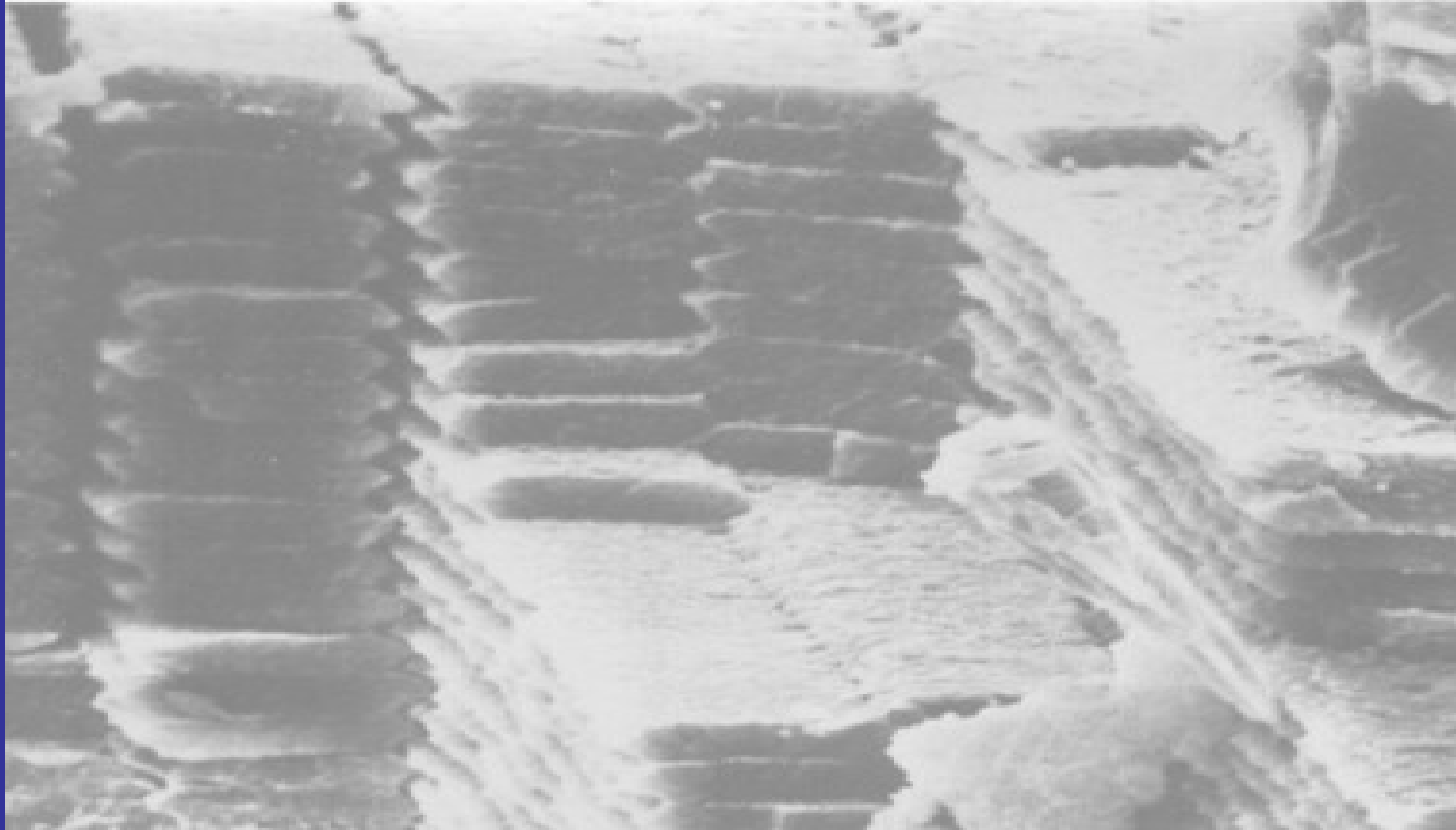
Příčiny strukturálních změn bílkovin

- **insulinová rezistence, hyperglykémie a hyperinsulinémie**
- **abnormální a prodloužená stresová reakce, což se projeví chronicky zvýšenými hladinami kortisolu**

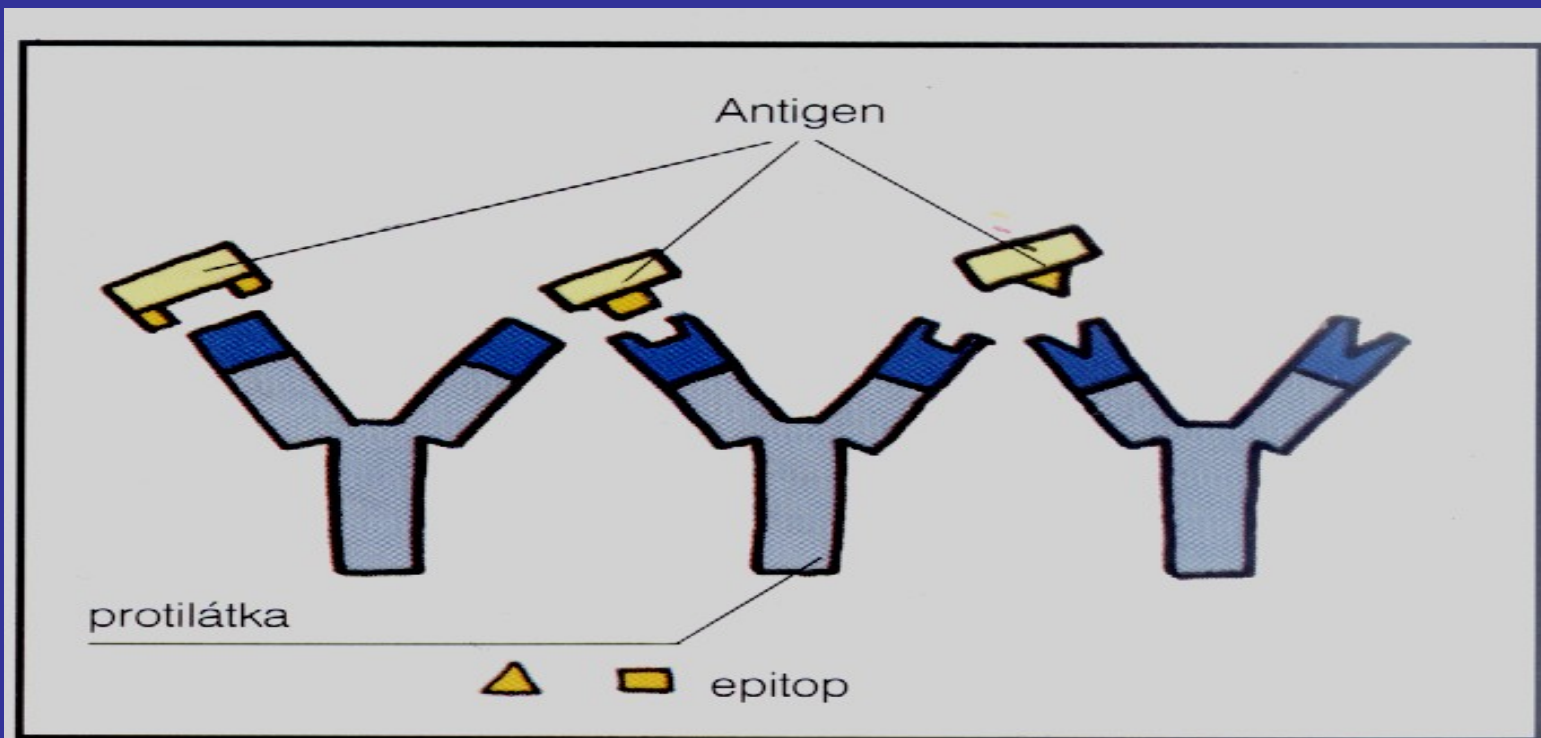
Následek:

tvorba pokročilých konečných produktů glykace (AGEs) – v důsledku reakce glukózy a kyslíku s proteiny v těle („zocukernatění“ bílkovin). Tyto AGEs způsobují inter- a intra-molekulární příčné vazby, které jsou považovány za hlavní příčinu některých nemocí stárnoucích lidí, včetně šedého zákalu, diabetu a aterosklerózy

LENS:



IMUNOGLOBULINY:



Obr. 2: Znázornění antigenů s různými epitopy (determinantami) na jejich povrchu, na které se mohou vázat protilátky.

Nejdůležitější látky proti stárnutí

- Karnosin
 - Succinate (kyselina jantarová)
 - Koenzym Q10
 - Omega 3, Omega 6 (EPA,DHA)
 - Antioxydanty, alfa-lipoová kyselina, l-karnitin
 - Bioflavonoidy, isoflavony, fytoestrogeny
 - Aminokyseliny
 - STH (GH) a jeho prekursory
 - Melatonin, DHEA a jeho prekursory
 - Lecitiny
 - Fytoantiprostatika
 - Vitaminy, minerály, stopové prvky
 - Bakteriální střevní flora
 - **Cvičení aerobní i posilovací v kombinaci**
-
-

Autonomní nervový systém – fyziologie

- ***Prastará řecká moudrost praví: lékař
léčí, příroda uzdravuje***
 - ***Otázka zní:
Jsme si toho vědomi a využíváme
toho?***
-
-

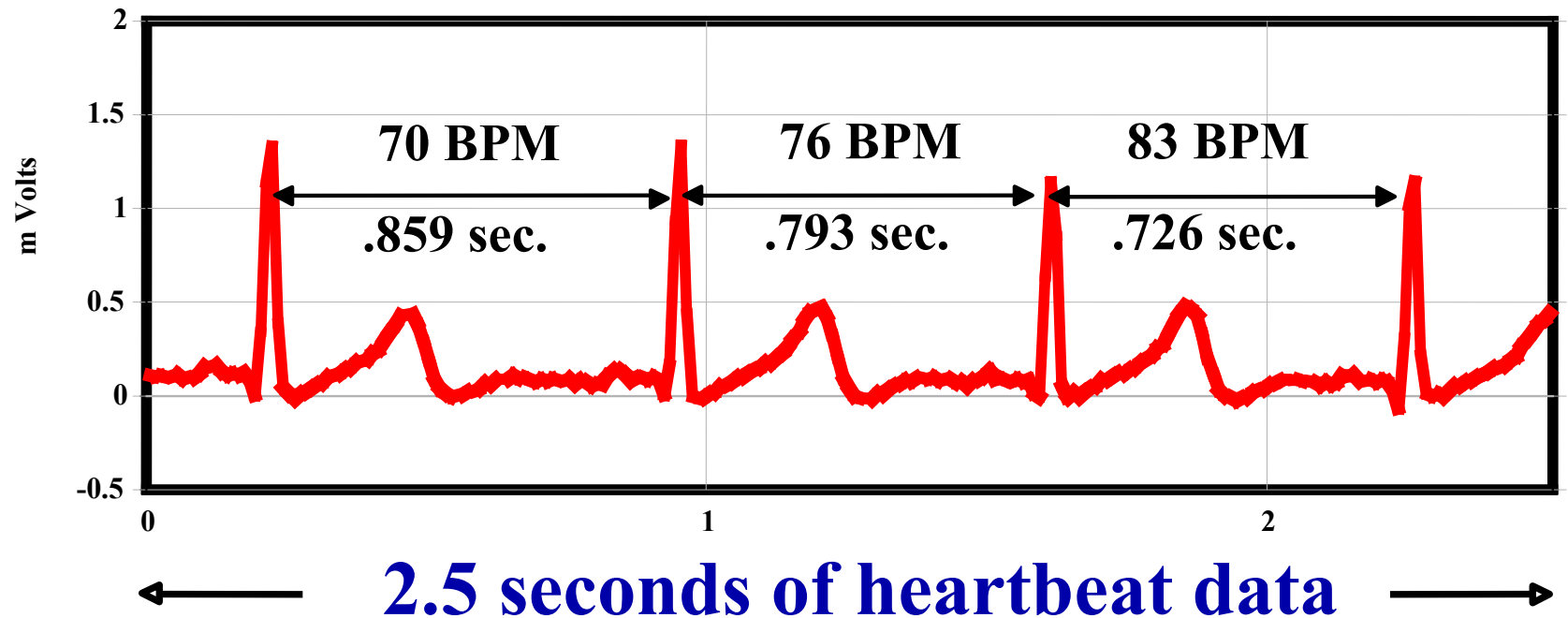
Základní podmínkou každého živého organismu je jeho integrita a stabilita jeho vnitřního prostředí. Aby organismus dokázal zajistit tuto zcela základní podmínku existence, je vybaven systémy, které permanentně kontrolují stabilitu vnitřního prostředí a regulují veškeré odchylky a potvrzené chyby.

- **Autonomní (vegetativní) nervová soustava (ANS)**
 - **Osa hypotalamus-hypofýza-nadledvinky (HPA - hypotalamo-pituitární-adrenální)** - funguje ve spolupráci a v návaznosti na ostatní části endokrinního systému - humorální regulace
 - **Imunitní systém (IS)**
-
-

Základní parametry homeostázy (dynamické rovnováhy a stálosti vnitřního prostředí)

- Osmolalita
 - Acidobazická rovnováha (udržení stálého pH)
 - Natrémie (hladina sodíku)
 - Kalemie (hladina draslíku)
 - Kalcémie (hladina vápníku)
 - Fosfatémie (hladina fosforečnanů)
 - Magnesémie (hladina hořčíku)
 - Cholesterolémie (hladina cholesterolu)
 - Proteinémie (hladina bílkovin)
 - Glykémie (hladina cukru)
 - Energetický metabolismus a spotřeba kyslíku
 - Krevní tlak. Srdeční frekvence.
 - Tělesná teplota.
 - Funkce ledvin. Obsah moči.
 - ...mnoho dalších funkcí
-
-

Heart Rate Variability



MITOCHONDRIÁLNÍ THERAPIE

**NĚKTERÉ OTÁZKY
AUTONOMNÍCH
REGULAČNÍCH MECHANISMŮ
ZA POMOCI UŽITÍ ANALÝZY
VARIABILITY SRDEČNÍHO
RYTMU
(HEART RATE VARIABILITY
ANALYSIS)**

AUTOŘI:

- Dr. Kucera M.

Institute for Stress Research (Meissen, Germany)

Prof. Dr. Baevsky R.M.

State Research Institute of Russian Federation for Medical-biological Problems (Moscow,
Russia)

- Prof. Dr. Berseneva A.P.

Institute for Introduction of New Medical Technologies (Riazan, Russia

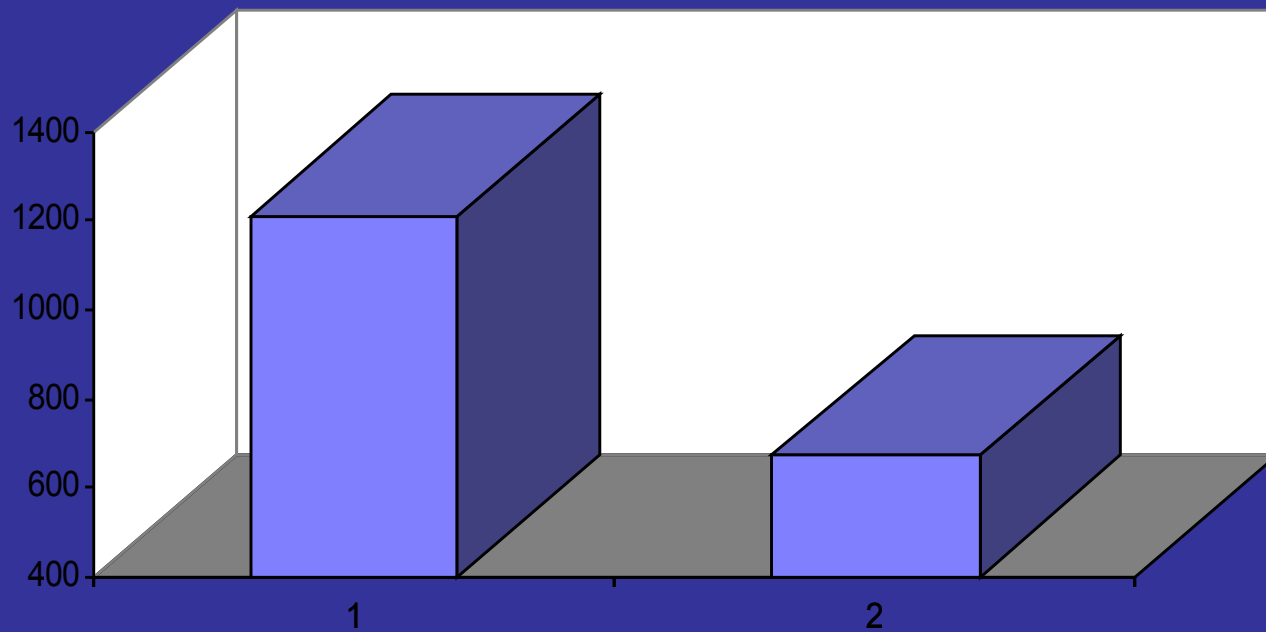
Seznam parametrů HRV použité ve studii mitochondriální terapie

HRV parametr		Fysiologická interpretace
PULS	HR	Průměr úrovně kardiovaskulárních funkcí
Standardní odchylka	SDNN	Celková aktivita regulačních systémů
Stress index	SI	Aktivita sympatiku
Výkonnost vysokých frekvencí HRV	HF, %	Aktivita parasympatiku
Výkonnost nízkých frekvencí HRV	LF, %	Aktivita vasomotorického centra
Výkonnost velmi nízkých frekvencí	VLF, %	Aktivita energetických a metabolických regulačních systémů-centrální regulace
Index centralizace	IC	Prevalence centálních úrovní regulačních systémů
Index aktivit regulačních systémů	IARS	Celkový stupeň aktivit všech částí regulačních systémů

Výsledky mitochondriální terapie (MT)

Průměrná doba MT ve dnech	0	13	25	43	52	73	103
HR	75,7	73,8	82,3*	76,5	84,2**	79,4	82,2*
SDNN	43,0	33,1*	68,9*	56,1	59,6	66,7	115,8**
SI	571,6	623,5*	852,3**	987,6*	504,5	857,5*	193,7**
HF, %	44,9	45,3	42,6	55,5*	39,7	47,9	60,5*
LF, %	32,4	29,2	29,7	26,6*	31,6	30,6	25*
VLF, %	22,6	25,4	27,5	21,2	28,6	21,4	14,4*
IC	2,55	2,09*	2,13	1,43**	4,02*	2,97	1,26**
IARS	4,83	4,9	4,81	4,33*	4,75	5,33	4,0*

Q-10 vliv na Stress Index



Účinek koenzymu Q10-stručný přehled

- arteriosklerosa (antioxidační funkce)
 - prevence některých druhů rakoviny (antioxidační funkce)
 - diabetes (nezávislé na insulinu) (antioxidační a energii produkující funkce)
 - nemoci imunitního systému (funkce produkce energie)
 - svalová dystrofie (funkce produkce energie)
 - neurologické choroby : amyotrofická laterální sklerosa, Huntingtonova chorea, dědičná ataxie (a jiné druhy ataxie), poranění mozku, Parkinsonova choroba, Alzheimerova nemoc a jiné (antioxidační a energii produkující funkce)
 - zlepšení procesů uzdravení po poraněních a operacích, zvláště po transplantacích.
-
-

Carnosine: Patentovaná alternativa k současným terapiím

- Všeobecně dostupný dipeptid složený z aminokyselin β -alaninu a histidinu. (prodáváný jako volně dostupné nutriceuticum-potravinový doplněk)
 - Objeven v normálním srdečním svalu. Nedostatek je spojen se sníženou výkonností srdečních stahů (kontrakcí)
 - Patent vydán (č.US-5,512,592) pro Wake Forest University k užití karnozinu jako přípravku k zlepšení srdeční funkční výkonnosti
-
-

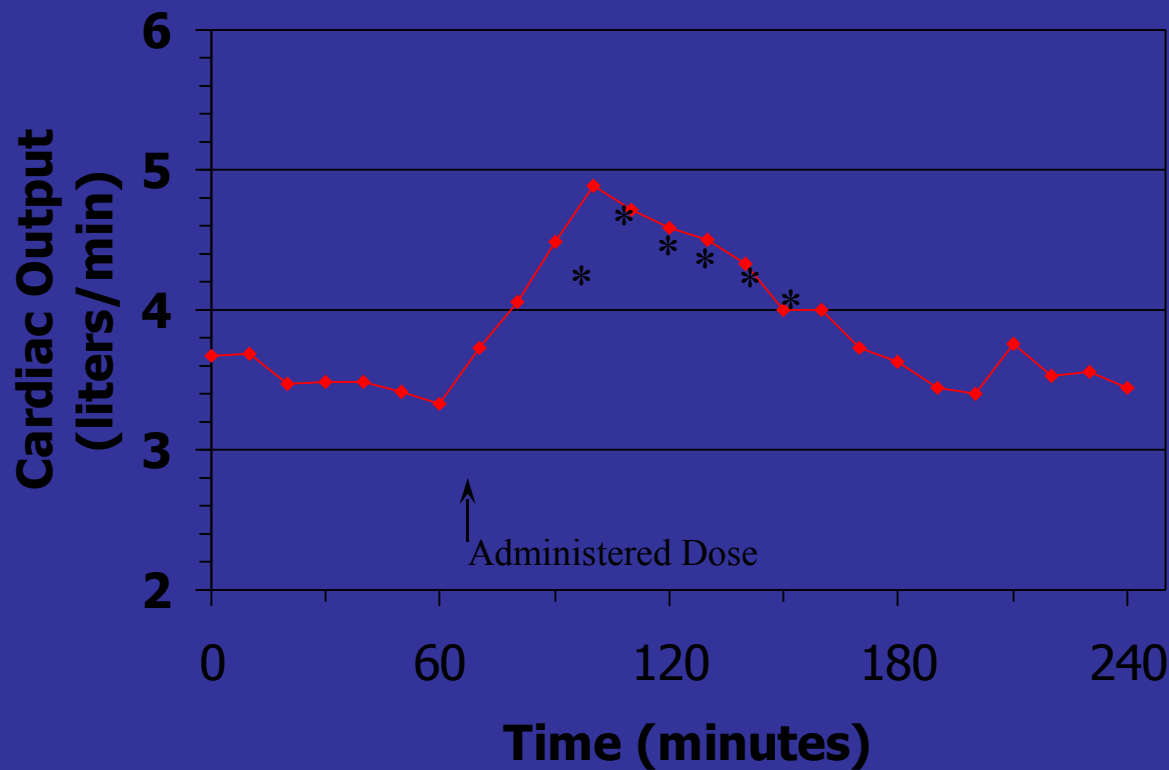
Karnozin prokázal výtečné kardiotonické vlastnosti, zvýšení citlivosti k vápníku, jen mírné zrychlení pulsu, ale **nepůsobí vasokonstrikci, poruchy rytmu nebo zvýšení cAMP.**

Účinky a mechanismy kardiotonik

	Cardiac Output	Heart Rate	Dys-rhythmias	Vaso-Constriction	Calcium Sensitization	cAMP
Carnosine	+++	+		-	++	
Isoproterenol	++	+++	+++	-		+++
Epinephrine	++	++	++	++		+++
Dobutamine	++	++	++	-		+++
Dopamine	++	++	++	+		++
Amrinone	+	+	+	-		+
Digoxin	+		+	-	+	

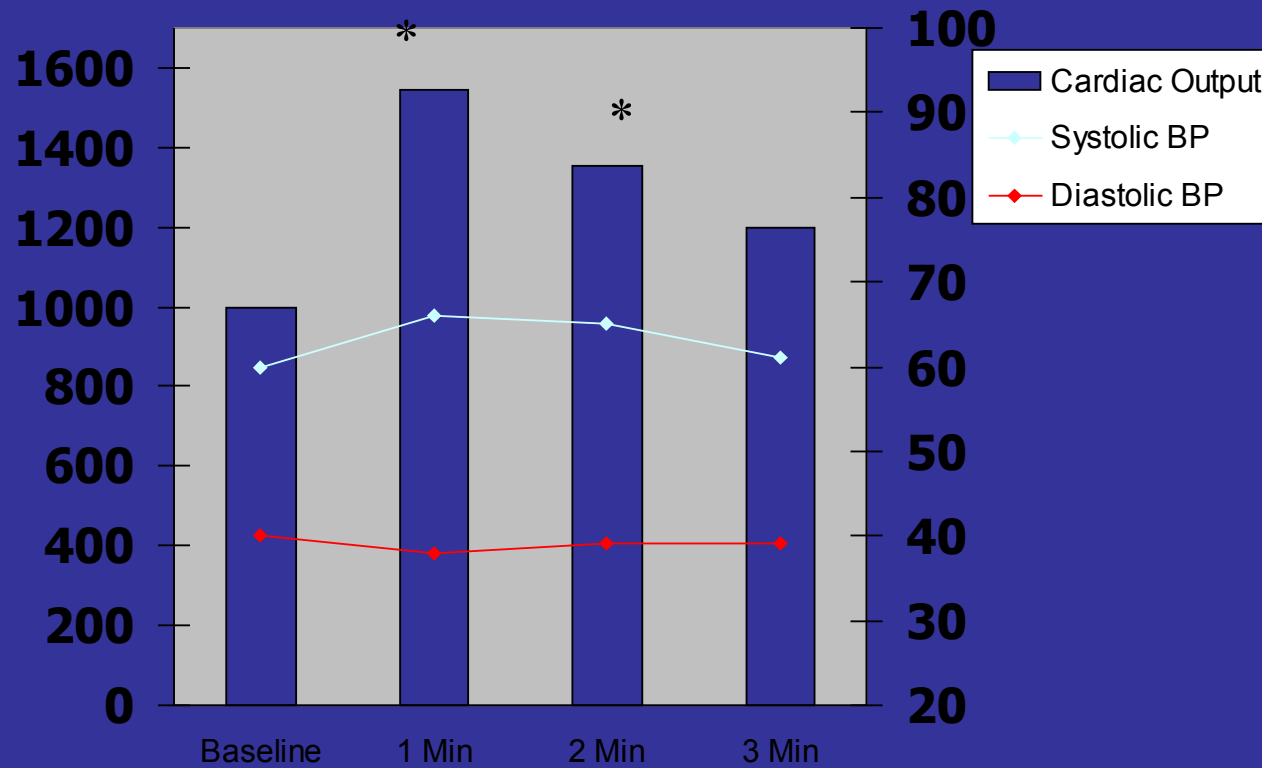
(+) Increase, (-) Decrease, (Blank) No Effect

U zdravých subjektů podání jedné dávky karnozinu (<300mg/kg) způsobilo rychlý vzestup srdeční výkonnosti (cardiac output). Účinek přetrvával přibližně jednu hodinu.



* Statistically significant, $p < .05$

“In Vitro” na izolovaných krysích srdcích byl prokázán blahodárný účinek karnozinu-zvýšení srdeční výkonnosti , přičemž tlak krve zůstává stabilní.



*p < .05

Model srdečního selhání u psů: Karnozin zvýšil srdeční výkonnost při uměle indukovaném srdečním selhání u psů.

- Zjištěna pozitivní srdeční odpověď na podání karnozinu při uměle indukovaném kongestivním srdečním selhání (Pacing-induced Congestive Heart Failure -CHF in dogs (Tachibana et al., 2000).
 - Karnozin zvýšil úroveň relaxace-tak se zvýšil systolický objem.
 - Karnozin zvýšil úroveň kontraktility levé komory srdce.
-
-

Závěry:

- Karnozin zvyšuje srdeční výkonnost na izolovaných krysích srdcích, na modelovém srdečním selhání u psů a normálních lidských subjektech.
 - Pilotní studie prokazují, že karnozin neprodukuje zjistitelné vedlejší nepříznivé a nechtěné účinky.
 - WFU zahájila patentové řízení k užití karnozinu pro zlepšení srdečních funkcí.
 - Karnozin je potenciálně významným novým farmakoterapeutikem pro orální a i.v. léčení kardiaků.
-
-

Pozitivní vlastnosti bioflavonoidů :

- zlepšení vstřebávání vitamínu C
- posílení biologického efektu vitamínu C
- prodloužení efektu vitamínu C v organismu
- redukování cytotoxických efektů vysoké koncentrace glutamátů (potentní volný radikál)
- prevence cytotoxického efektu amyloid- β - proteinu (Alzheimerova nemoc)
- prevence mitochondriálního poškození volnými radikály, aniž by došlo k redukcí jejich enzymatické aktivity
- efekty modulující imunitu : zvýšení sekrece Interleukinu-2 a redukce IL-6 a IL-10; zvýšení činnosti buněk NK
- zvýšení kapilární odolnosti, snížení kapilární permeability (propustnosti). Antiedematosní efekt (účinek proti otokům)
- inhibice agregace destiček vyvolané adrenalinem (zvýšení sekrece endoteliálního relaxačního faktoru), aniž by se prodloužila doba krvácení. (Efekt 100 mg bioflavonoidů je vyšší než efekt 500 mg acetylsalicylové kyseliny)
- prevence destrukce kolagenu vyvolaného aktivací kolagenózy a elastázy
- inhibice produkce histaminu (antihistaminika zabraňují pouze vazbě histaminu na receptor)
- lehká inhibice enzymu konvertujícího angiotensin (ACE)
- inhibice oxidace LDL-cholesterolu (prevence arteriosklerózy)