



dr inż. Jacek Wilczak

Katedra Nauk Podstawowych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Starzenie się organizmu psa – jak zmienia się metabolizm i jakie ma to znaczenie dla żywienia?

Aging of the canine organism – how does metabolism change and what does this mean for nutrition?

Streszczenie

Starzenie się psa jest procesem fizjologicznym, któremu towarzyszą zmiany metaboliczne na poziomie molekularnym, komórkowym i narządowym. Obejmują one zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała i wydatku energetycznego, zmiany homeostazy białkowej oraz struktury nerek. Istotne znaczenie mają również przewlekły stan zapalny, starzenie układu odpornościowego, zmiany mikrobiomu jelitowego i procesy neurodegeneracyjne. Artykuł przedstawia mechanizmy tych zjawisk oraz ich znaczenie dla żywienia psów seniorów. Podkreślono potrzebę odejścia od uproszczonego modelu „mniej kalorii i mniej białka” na rzecz postępowania uwzględniającego fizjologię starzenia.

Słowa kluczowe

starzenie się psów, metabolizm, sarkopenia, *inflammaging*, senescencja komórkowa, dysfunkcja poznawcza

Abstract

Canine aging is a physiological process accompanied by metabolic changes at the molecular, cellular, and organ levels. These include reductions in lean body mass and energy expenditure, altered protein homeostasis, and structural changes in the kidneys. Chronic inflammation, immunosenescence, changes in the gut microbiome, and neurodegenerative processes also play significant roles. This article reviews the mechanisms underlying these changes and their implications for senior dog nutrition. It emphasizes the need to move beyond the simplified „fewer calories and less protein” model toward nutritional management informed by the physiology of aging.

Keywords

canine aging, metabolism, sarcopenia, *inflammaging*, cellular senescence, cognitive dysfunction

Wydłużenie średniej długości życia psów, będące efektem postępu w diagnostyce, profilaktyce i żywieniu, sprawiło, że populacja pacjentów geriatrycznych w codziennej praktyce klinicznej systematycznie rośnie. Starzenie nie jest chorobą, lecz procesem biologicznym – postępującym, nieodwracalnym obniżeniem rezerwy homeostatycznej organizmu, które zwiększa podatność na choroby przewlekłe i zmniejsza zdolność do powrotu do równowagi, szczególnie po zadziałaniu czynnika stresowego. Moment, w którym pies staje się „seniorem”, zależy w praktyce od wielkości rasy i właściwego jej tempa wzrostu. Według wytycznych American Animal Hospital Association (AAHA) z 2023 roku psy ras małych i średnich wchodzi w etap senioralny zwykle między 7. a 10. rokiem życia, podczas gdy psy ras dużych i olbrzymich – już między 5. a 6. rokiem życia. Jest to bezpośrednia konsekwencja szybszego tempa starzenia komórkowego u zwierząt o wyższym docelowym tempie wzrostu (1). Ta niejednorodność ma istotne znaczenie kliniczne: stopień zaawansowania procesów starzenia należy oceniać na podstawie indywidualnego stanu zdrowia, kondycji ciała i masy mięśniowej, a nie wyłącznie wieku metrykalnego.

Warto przy tym podkreślić, że wiek chronologiczny i wiek biologiczny psa nie są tożsame – dwa osobniki tej samej rasy i w tym samym wieku mogą różnić się istotnie pod względem zaawansowania procesów molekularnych leżących u podłoża starzenia, takich jak: skracanie telomerów, akumulacja uszkodzeń

mitochondrialnego DNA, dysfunkcja mitochondrialna, utrata homeostazy białkowej, akumulacja komórek starzejących się czy przewlekły stan zapalny o niskim nasileniu. Zjawiska te, określane w gerontologii porównawczej jako „cechy charakterystyczne starzenia”, obejmują między innymi: niestabilność genomową, skracanie telomerów, zmiany epigenetyczne, utratę proteostazy, zaburzone wyczuwanie składników odżywczych (z centralną rolą szlaków mTOR, AMPK, sirtuin i osi insulina/IGF-1), dysfunkcję mitochondrialną, senescencję komórkową, wyczerpanie puli komórek macierzystych oraz zmienioną komunikację międzykomórkową. Są one wzajemnie powiązane i częściowo modyfikowalne przez czynniki środowiskowe, w tym żywienie. Stanowi to biologiczne uzasadnienie założenia, że odpowiednio zaplanowana dieta może nie tylko łagodzić objawy starzenia, lecz także potencjalnie oddziaływać na tempo niektórych z tych procesów. Z tego względu ocena kliniczna psa geriatrycznego powinna w miarę możliwości wykraczać poza sam wiek metrykalny i uwzględniać zestaw parametrów funkcjonalnych: kondycję ciała, masę mięśniową, tolerancję wysiłku, stan uzębienia, parametry biochemiczne nerek i wątroby oraz ocenę funkcji poznawczych. Łącznie składają się one na indywidualny profil starzenia danego pacjenta.

Przez dekady dietetyka geriatryczna psów opierała się na uproszczonym paradygmacie: mniej energii (bo pies mniej się rusza), mniej białka (aby „oszczędzać nerki”) i więcej błonnika (aby ograniczyć



przyrost masy ciała). Badania z ostatnich 20 lat, w tym klasyczna seria prac Laflamme (3-5), a także nowsze przeglądy systematyczne (6, 13), zweryfikowały ten model niemal w całości, pokazując, że u jego podstaw leżało pomieszanie korelacji z mechanizmem przyczynowym. Niniejszy artykuł otwiera monografię zbiorową poświęconą żywieniu w geriatric psów i z tego względu koncentruje się przede wszystkim na usystematyzowaniu wiedzy o molekularnych i komórkowych mechanizmach starzenia metabolicznego psa w pięciu kluczowych obszarach: składzie ciała i gospodarce energetycznej, metabolizmie białkowym i czynności nerek, przewlekłym stanie zapalnym i funkcjonowaniu układu odpornościowego, funkcjach przewodu pokarmowego oraz starzeniu się ośrodkowego układu nerwowego. Zrozumienie tych mechanizmów stanowi konieczny punkt wyjścia do sformułowania szczegółowych, popartych dowodami protokołów żywieniowych. Zostaną one rozwinięte w kolejnych rozdziałach monografii, poświęconych poszczególnym jednost-

kom chorobowym i obszarom zaburzeń. W niniejszym tekście przełożenie omawianych mechanizmów na praktykę żywieniową zarysowano jedynie ogólnie – w miejscach, w których wynika ono bezpośrednio z przedstawionej patofizjologii.

Zmiany w składzie ciała i gospodarce energetycznej – sarkopenia i otyłość sarkopeniczna

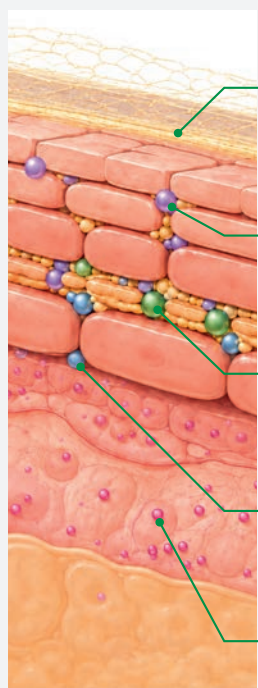
Najbardziej uchwytą, a jednocześnie najczęściej błędnie interpretowaną zmianą metaboliczną towarzyszącą starzeniu się psa, jest przebudowa składu ciała przy względnie stabilnej całkowitej masie ciała. Klasyczna seria badań Laflamme, obejmująca dane dotyczące psów i kotów w różnym wieku, wykazała, że wraz z upływem lat dochodzi do stopniowego zmniejszania się beztłuszczowej masy ciała przy jednocześnie zwiększaniu się udziału tkanki tłuszczowej – nawet jeśli masa ciała mierzona na wadze pozostaje niezmienną (4). Ponieważ to właśnie tkanka beztłuszczowa – głównie mięśnie

szkieletowe i narządy trzewne – jest głównym wyznacznikiem podstawowej przemiany materii, jej ubytek prowadzi do rzeczywistego obniżenia zapotrzebowania energetycznego na utrzymanie (MER, ang. *maintenance energy requirement*), niezależnie od poziomu aktywności fizycznej zwierzęcia (3, 4). Wytyczne AAHA z 2023 roku wskazują, że zapotrzebowanie energetyczne psów senioralnych ulega obniżeniu, a utrzymanie kondycji ciała BCS na poziomie 4,5-5 w skali 9-punktowej wiąże się z dłuższym życiem i opóźnieniem wystąpienia chorób przewlekłych (1).

Utrata masy mięśniowej związana z wiekiem, określana jako sarkopenia, jest procesem odrębnym od kacheksji – nie towarzyszy jej choroba podstawowa, a jej podłoże jest wieloczynnikowe i w dużej mierze molekularne. Centralnym mechanizmem jest tzw. anaboliczna oporność mięśni szkieletowych – zjawisko polegające na osłabionej, opóźnionej i krótszej odpowiedzi syntezy białek mięśniowych na fizjologiczne bodźce anaboliczne, przede wszystkim dostępność aminokwasów, ►

reklama

BARRIER COMPLEX to innowacyjny kompleks lipidowy inspirowany naturalną budową warstwy rogowej naskórka. Łączy ceramidy NP, AP i EOP, cholesterol, fitosfingozynę, wolne kwasy tłuszczowe oraz diestry woskowe, czyli substancje odpowiadające za prawidłową organizację i szczelność bariery skórnej. Jego działanie koncentruje się tam, gdzie skóra wrażliwa i skłonna do atopii potrzebuje szczególnego wsparcia – w przestrzeniach pomiędzy korneocytami. Kompleks pomaga uzupełniać i porządkować „spoiwo lipidowe” warstwy rogowej, wspierając jej integralność i ograniczając nadmierną przetranskorkową utratę wody (TEWL).



DIESTRY WOSKOWE

Tworzą na powierzchni skóry warstwę emolienyjno-ochronną, która ogranicza utratę wilgoci, wygładza warstwę rogową i zmniejsza jej ekspozycję na czynniki zewnętrzne.

CERAMIDY

Podstawowe lipidy budujące blaszki międzykomórkowe warstwy rogowej. Wzmacniają spójność bariery naskórkowej i pomagają ograniczyć przetranskorkową utratę wody (TEWL).

CHOLESTEROL

Stabilizuje i porządkuje struktury lipidowe pomiędzy korneocytami. Wspiera elastyczność, szczelność i prawidłową organizację bariery naskórkowej.

WOLNE KWASY TŁUSZCZOWE

Współtworzą macierz lipidową warstwy rogowej, wspierając jej szczelność i prawidłową funkcję barierową. Uczestniczą także w utrzymaniu fizjologicznego środowiska powierzchni skóry.

FITOSFINGOZYNA

Naturalny składnik lipidowy i prekursor ceramidów. Wspiera integralność bariery naskórkowej, procesy regeneracji oraz prawidłową homeostazę skóry.

dr Seidel + VET

dr Seidel ATOPI Care
Bariera. Odbudowa. Komfort.



WYŁĄCZNIE W GABINETACH WETERYNARYJNYCH





► zwłaszcza leucyny, oraz sygnalizację insulinową. Na poziomie wewnątrzkomórkowym odpowiedź ta jest zależna od kinazy mTORC1 i jej efektorów – kinazy S6K1 oraz białka 4E-BP1. W warunkach fizjologicznych, po spożyciu posiłku bogatego w aminokwasy rozgałęzione, czynniki te inicjują translację mRNA kodującego białka strukturalne miocytów. U starzejących się zwierząt próg stężenia leucyny niezbędny do aktywacji tego szlaku jest jednak wyższy niż u zwierząt młodych. Oznacza to, że taka sama podaż białka wywołuje słabszą odpowiedź anaboliczną.

Równolegle nasileniu ulega proteoliza zależna od układu ubikwityna-proteasom, w którym kluczową rolę odgrywają swoiste dla mięśni ligazy E3 – atrogina-1 (MAFbx) i MuRF1 – odpowiedzialne za znakowanie białek miofibrilarnych przeznaczonych do degradacji. Ich ekspresja jest indukowana zarówno przez stan zapalny, jak i unieruchomienie czy odnerwienie. Do dodatkowych mechanizmów komórkowych zalicza się:

- selektywny zanik włókien mięśniowych typu II (szybkokurczliwych, glikolitycznych) przy relatywnie zachowanych włóknach typu I,
- przebudowę i częściową utratę połączeń nerwowo-mięśniowych oraz odnerwienie jednostek ruchowych wskutek obumierania alfa-motoneuronów rdzenia kręgowego, częściowo kompensowane przez reinerwację z sąsiednich jednostek, co prowadzi do powstawania większych, mniej precyzyjnych jednostek motorycznych,
- wyczerpywanie się puli komórek satelitarnych (mięśniowych komórek macierzystych), odpowiedzialnych za regenerację włókien po mikrouszkodzeniach,
- dysfunkcję mitochondrialną miocytów, obejmującą obniżoną ekspresję koaktywatora PGC-1 α , sterującego biogenezą mitochondriów, zmniejszoną zdolność oksydacyjną i zwiększoną produkcję reaktywnych form tlenu,
- obniżenie stężenia krążącego insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) w osi somatotropowej,
- narastającą insulinoporność tkanki mięśniowej,
- przewlekłą ekspozycję na krążące cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-6),

stanowiące element opisanego w dalszej części artykułu zjawiska inflamagingu i bezpośrednio hamujące szlak mTOR i nasilające aktywność proteolityczną (6).

Osobnym zjawiskiem, komplikującym obraz kliniczny, jest miosteatoza – naciekanie tkanki mięśniowej lipidami wewnątrz- i międzykomórkowymi, które nasila lokalną insulinoporność i jest wykrywane w obrazowaniu (CT, USG) jako zwiększona echogeniczność lub obniżona pobudliwość mięśnia niezależnie od jego całkowitej objętości.

Proces ten przebiega podstępnie i przez długi czas pozostaje niezauważony w rutynowym badaniu klinicznym, ponieważ jednoczesny przyrost tkanki tłuszczowej – której redystrybucja w kierunku tkanki trzewnej jest kolejną typową cechą starzenia metabolicznego – maskuje ubytek mięśni widoczny w ocenie całkowitej masy ciała. Zjawisko to określa się mianem otyłości sarkopenicznej. Z tego powodu ocena stanu odżywienia psa geriatrycznego nie może opierać się wyłącznie na skali BCS. Konieczne jest równoległe stosowanie skali kondycji mięśniowej MCS, umożliwiającej ocenę zaniku mięśni okolicy grzbietu, miednicy, łopatek i głowy, niezależnie od ilości tkanki tłuszczowej podskórnej (1, 6). W warunkach specjalistycznych ocenę tę można uzupełnić pomiarem obwodu uda, densytometrią (DEXA) lub tomografią komputerową z oceną pola przekroju mięśni przykręgosłupowych. W praktyce ambulatoryjnej podstawowym narzędziem pozostaje badanie palpacyjne w połączeniu ze standaryzowaną skalą punktową.

Z perspektywy energetycznej istotne jest zrozumienie, że spadek zapotrzebowania energetycznego nie przebiega liniowo w całym okresie senioralnym i nie wynika z jednego mechanizmu. Całkowity wydatek energetyczny organizmu jest sumą trzech głównych składowych: spoczynkowej przemiany materii (zależnej głównie od beztłuszczowej masy ciała i aktywności narządów o wysokim metabolizmie – wątroby, nerek, serca, mózgu), termogenicznego efektu pokarmu oraz wydatku energetycznego związanego z aktywnością fizyczną. Starzenie się obniża przede wszystkim

pierwszą z tych składowych wskutek opisanego wyżej ubytku beztłuszczowej masy ciała, natomiast jego wpływ na pozostałe dwie wskazuje większe zróżnicowanie osobnicze. Dane zebrane przez Laflamme wskazują, że obniżenie spoczynkowej przemiany materii jest najbardziej wyraźne w pierwszej fazie starzenia się. U psów bardzo starych obserwuje się jednak niekiedy zjawisko odwrotne – ponowny wzrost zapotrzebowania energetycznego w przeliczeniu na kilogram masy ciała, związany z narastającą utratą masy mięśniowej, obniżoną sprawnością trawienia u części osobników oraz ze współistniejącymi chorobami przewlekłymi o charakterze wyniszczającym (3, 4). Oznacza to, że jednorazowe ustalenie kaloryczności diety w momencie osiągnięcia przez psa wieku senioralnego jest niewystarczające. Zapotrzebowanie energetyczne starzejącego się psa wymaga okresowej weryfikacji na podstawie zmian masy ciała oraz wartości BCS i MCS, a nie jednorazowego wyliczenia ze wzoru uwzględniającego masę ciała i mnożnik aktywności.

Powyższe mechanizmy – anaboliczna oporność, proteoliza zależna od układu ubikwityna-proteasom, dysfunkcja mitochondrialna miocytów oraz nieliniowy przebieg zmian MER – wyjaśniają, dlaczego klasyczne, proporcjonalne zmniejszanie porcji dotychczasowej diety jest podejściem błędnym. Prowadzi ono do jednoczesnego ograniczenia podaży energii i wszystkich składników odżywczych, w tym białka, przez co zwiększa ryzyko sarkopenii, zamiast jej przeciwdziałać. Zrozumienie mechanizmu anabolicznej oporności prowadzi również do wniosku, że w diecie psa senioralnego znaczenie ma nie tylko całkowita ilość białka, lecz także stężenie aminokwasów egzogennych, zwłaszcza leucyny, osiągane po spożyciu pojedynczej porcji i wystarczające do przekroczenia podwyższonego progu aktywacji mTORC1. Zagadnienie to, wraz ze szczegółowym doбором źródeł białka, gęstości energetycznej diety i roli L-karnityny w mobilizacji tkanki tłuszczowej, zostanie rozwinięte w odrębnym rozdziale monografii poświęconym żywieniu w sarkopenii i kontroli masy ciała u psów senioralnych.



Metabolizm białka i czynność nerek – koniec mitu o ograniczaniu białka

Żaden inny element żywienia psów senioralnych nie był przez tak długi czas obarczony tak silnie utrwalonym błędnym przekonaniem klinicznym jak kwestia zawartości białka w diecie. Historyczne zalecenie ograniczania podaży białka u wszystkich starszych psów, niezależnie od czynności ich nerek, wywodziło się z ekstrapolacji danych uzyskanych w badaniach na gryzoniach oraz z obserwacji, że zwierzęta z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*, CKD) odnoszą korzyści ze stosowania diet niskobiałkowych, które ograniczają azotemię i objawy mocznicowe. Problem polega na tym, że założenie to błędnie odniesiono do całej populacji zdrowych starszych psów, pomijając fakt, że mechanizm korzystny w zaawansowanej niewydolności nerek – zmniejszenie obciążenia metabolitami azotowymi przesączanymi w warunkach krytycznie ograniczonej liczby czynnych nefronów – nie jest tożsamy z mechanizmem fizjologicznego starzenia się nerki u zdrowego zwierzęcia. Klasyczne badania, które przeprowadzili Finco i wsp. oraz Bovée, przywoływane w nowszych przeglądach systematycznych, wykazały, że u zdrowych, starzejących się psów – w tym u osobników po jednostronnej nefrektomii, stanowiących model przyspieszonego starzenia się nerek – restrykcja białkowa nie jest konieczna do ochrony ich czynności, a nadmierne ograniczenie podaży białka może wręcz przyspieszać utratę masy mięśniowej, nie przynosząc korzyści nefroprotektorycznych (13). Co więcej, w związku z opisaną w poprzednim rozdziale anaboliczną opornością mięśni zdrowe starsze psy mogą wymagać większej, nie zaś mniejszej podaży białka w przeliczeniu na jednostkę energii metabolizowalnej niż osobniki dorosłe. W jednym z cytowanych badań modelowych zwiększone zapotrzebowanie oszacowano na poziomie wyższym nawet o około 50% niż u dorosłych psów. Autorzy najnowszego przeglądu podkreślają jednak, że nadal brakuje wiarygodnych populacyjnych wartości referencyjnych, wyrażonych w gramach białka na kilogram masy ciała (13).

Mechanizm starzenia się nerki jest znacznie lepiej poznany niż mechanizmy sarkopenii. Liczba nefronów u ssaków zostaje ostatecznie ustalona w okresie rozwoju prenatalnego i noworodkowego (ang. *nephron endowment*), a w ciągu życia może już wyłącznie maleć. Wraz z wiekiem, a także w następstwie każdego ogniskowego uszkodzenia nerki, dochodzi do stopniowej utraty czynnych nefronów. Uruchamia to mechanizm kompensacyjny w postaci hiperfiltracji w pozostałych nefronach, polegającej na zwiększeniu przesączania kłębuszkowego przypadającego na pojedynczy nefron. Proces ten zachodzi kosztem podwyższonego ciśnienia w naczyniach włosowatych kłębuszka. Stan przewlekłej hiperfiltracji i nadciśnienia śródkłębuszkowego, częściowo napędzany przez miejscową aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron, prowadzi paradoksalnie do dalszego uszkodzenia struktury kłębuszka: przerostu i utraty podocytów – niezdolnych do regeneracji komórek nabłonkowych kłębuszka – ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków oraz wtórnego włóknienia śródmiąższowego. W rozwoju tego ostatniego istotną rolę odgrywa szlak sygnałowy TGF- β /Smad, prowadzący do aktywacji miofibroblastów i nadprodukcji macierzy pozakomórkowej.

Do tego obrazu dochodzi zjawisko senescencji komórkowej w obrębie tkanki nerkowej – nagromadzenie komórek nabłonka kanalikowego i komórek śródmiąższowych, które utraciły zdolność do podziału. Komórki te pozostają metabolicznie aktywne i wykazują tzw. fenotyp sekrecyjny związany z senescencją, wydzielając miejscowo mieszaninę cytokin prozapalnych, chemokin i metaloproteinaz. Substancje te nasilają miejscowy stan zapalny i włóknienie, tworząc błędne koło przyspieszające utratę kolejnych nefronów. U zdrowego psa proces ten przebiega jednak powoli i w typowych warunkach fizjologicznego starzenia się nie uzasadnia prewencyjnego wprowadzania diety niskobiałkowej.

Interesujących danych na temat możliwości dietetycznej modyfikacji tego procesu dostarczyło badanie interwencyjne przeprowadzone w grupie 81 geriatrycznych psów rasy beagle (średnia wieku: 10,4 roku). Porównano

w nim klasyczną dietę nefroprotektoryczną o obniżonej zawartości białka i fosforu z dwiema dietami wzbogaconymi w olej rybny, kwas alfa-liponowy, białko jaja i białko drobiowe, a w wariancie najbardziej wzbogaconym – również w dziesięciokrotnie większą ilość tokoferoli i witaminy C (2). Po sześciu miesiącach żywienia w grupie otrzymującej najbardziej wzbogaconą dietę odnotowano wzrost GFR o 16,9%, który częściowo zniwelował różnicę w stosunku do młodszych psów kontrolnych, oraz obniżenie stężenia symetrycznej dimetyloargininy (SDMA) o 1,21 $\mu\text{g/dl}$ (2).

Warto w tym miejscu wyjaśnić biochemiczne podłoże przewagi SDMA nad kreatyniną jako markera czynności nerek. SDMA powstaje w wyniku metylacji reszt argininy w białkach przez enzymy z rodziny metylotransferaz argininowych (PRMT), a następnie jest uwalniana do krążenia w toku fizjologicznego obrotu białkowego, czyli proteolizy, niezależnie od masy mięśniowej pacjenta. Jest następnie wydalana niemal wyłącznie w wyniku przesączania kłębuszkowego. Kreatynina powstaje natomiast z fosfokreatyny mięśniowej, dlatego jej stężenie jest silnie zależne od beztłuszczowej masy ciała. U psa z sarkopenią zmniejszona masa mięśniowa może prowadzić do obniżenia stężenia kreatyniny nieproporcjonalnego do rzeczywistego stopnia upośledzenia współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR). Autorzy badania podkreślili ochronne działanie połączenia wysokiej jakości białka, kwasów tłuszczowych n-3 i przeciwutleniaczy. Obserwacje te potwierdza również nowszy przegląd mechanistyczny, wskazujący na przewlekły stan zapalny i stres oksydacyjny – a więc procesy opisane powyżej – jako główne wspólne mechanizmy starzenia się nerki (11).

Praktycznym narzędziem porządkującym postępowanie diagnostyczne w chorobach nerek u psów pozostaje czterostopniowa klasyfikacja zaawansowania przewlekłej choroby nerek opracowana przez International Renal Interest Society (IRIS). Klasyfikacja ta opiera się na stężeniach kreatyniny i SDMA oznaczanych u pacjenta w stabilnym stanie klinicznym oraz jest uzupełniana o podstada wyznaczane na podstawie stosunku białka do kre-



► atyniny w moczu (UPC) i wartości ciśnienia tętniczego. Kluczowym przesłaniem wynikającym z omówionych mechanizmów jest zatem konieczność rozróżnienia dwóch odmiennych stanów patofizjologicznych, które w praktyce bywają mylone: fizjologicznego, powolnego starzenia się nerek u zdrowego psa senioralnego, które nie wymaga prewencyjnego ograniczania podaży białka, oraz jawnej, postępującej przewlekłej choroby nerek sklasyfikowanej według IRIS. W drugim przypadku kontrolowana i stopniowana modyfikacja podaży białka i fosforu znajduje uzasadnienie patofizjologiczne jako sposób ograniczenia obciążenia hiperfiltrujących nefronów.

Zrozumienie, że starzenie się nerki jest napędzane przez hiperfiltrację, senescencję komórkową – czyli proces trwałego zatrzymania podziałów, w którym komórka pozostaje metabolicznie aktywna i zmienia swoje funkcjonowanie – oraz wtórne włóknienie, a nie przez samą obecność białka w diecie, uzasadnia zróżnicowanie jego podaży zależnie od stanu klinicznego pacjenta. Oznacza to brak rutynowej restrykcji białka u zdrowego seniora i wprowadzenie racjonalnego, stopniowanego ograniczenia podaży białka i fosforu dopiero po potwierdzeniu PChN i określeniu jej stadium według klasyfikacji IRIS, wraz ze wzbogaceniem diety w kwasy tłuszczowe n-3 i przeciwutleniacze. Szczegółowe docelowe zawartości białka, fosforu i sodu w diecie zalecanej na poszczególnych etapach PChN według IRIS, a także rola alternatywnych źródeł białka, w tym białka roślinnego, w modyfikacji hemodynamiki kłębuszkowej zostaną omówione w rozdziale monografii poświęconym dietoterapii przewlekłej choroby nerek u psów.

Przewlekły stan zapalny o niskim nasileniu, stres oksydacyjny i immunosenescencja

Trzecim filarem starzenia metabolicznego psa jest zjawisko określane w literaturze anglojęzycznej jako *inflammaging* – przewlekły, ogólnoustrojowy stan zapalny o niskim nasileniu, rozwijający się wraz z wiekiem niezależnie od obecności jawnej choroby infekcyjnej. Najnowszy przegląd narracyjny

poświęcony temu zagadnieniu u psów i kotów opisuje dwa równoległe, wzajemnie powiązane procesy (8).

Pierwszym z nich jest immunosenescencja układu odporności nabytej. U jej podłoża leży postępujący od wczesnego okresu życia zanik grasicy (inwolucja tymiczna) i związane z tym ograniczenie produkcji nowych, naiwnych limfocytów T. Z wiekiem pula limfocytów jest w coraz większym stopniu zdominowana przez komórki pamięci immunologicznej i tzw. limfocyty T o fenotypie senescentnym, charakteryzujące się utratą ekspresji cząsteczki kostymulującej CD28, skróceniem telomerów i ograniczoną zdolnością proliferacyjną. Prowadzi to do osłabienia odpowiedzi na nowe, nieznane wcześniej patogeny oraz antygeny szczepionkowe, przy względnie zachowanej odporności na zagrożenia, z którymi organizm zetknął się w przeszłości (8).

Drugim procesem jest *inflammaging*, którego podłoże molekularne stanowi w znacznej mierze opisane w poprzednich rozdziałach zjawisko senescencji komórkowej. Komórki starzejące się, gromadzące się z wiekiem w wielu tkankach, m.in. w naczyniach, tkance tłuszczowej, nerkach i chrząstce stawowej, wykazują wspomniany fenotyp SASP i wydzielają kompleks cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), chemokin i proteaz. Powoduje to utrzymywanie się w krążeniu obwodowym trwale podwyższonych, choć niewielkich w porównaniu z ostrym stanem zapalnym, stężeń mediatorów zapalnych i białka C-reaktywnego. Jednocześnie występuje niedobór mediatorów przeciwzapalnych zdolnych do wygaszenia tej reakcji (8).

Do molekularnych mechanizmów podtrzymujących *inflammaging* należy również przewlekła aktywacja czynnika transkrypcyjnego NF- κ B – centralnego węzła sygnalizacyjnego integrującego sygnały z receptorów rozpoznających wzorce, m.in. receptorów Toll-podobnych, oraz inflamasomu NLRP3. Inflamasom ten jest aktywowany przez wewnątrzkomórkowe wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMP), uwalniane z uszkodzonych lub obumierających komórek. Kolejnym mechanizmem, coraz lepiej udokumentowanym u starzejących się ssaków, jest aktywacja szlaku cGAS-STING. Frag-

menty DNA nieprawidłowo zlokalizowanego w cytoplazmie, pochodzącego np. z uszkodzonych mitochondriów, są wówczas rozpoznawane jako materiał pochodzenia wirusowego, co wywołuje odpowiedź interferonową o charakterze prozapalnym. W przeciwieństwie do ostrej reakcji zapalnej *inflammaging* nie ustępuje, lecz z czasem ulega nasileniu. Jak wskazuje cytowany przegląd, przyczynia się tym samym do patogenezy chorób sercowo-naczyniowych, przewlekłej choroby nerek, chorób nowotworowych oraz neurodegeneracji (8).

Równoległe ze zmianami immunologicznymi wraz z wiekiem nasila się stres oksydacyjny, definiowany jako zaburzenie równowagi między produkcją reaktywnych form tlenu (ROS) a wydolnością endogennych systemów antyoksydacyjnych. Głównym wewnątrzkomórkowym źródłem ROS jest przeciek elektronów w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym, zwłaszcza w obrębie kompleksów I i III. Elektrony są wówczas w sposób niekontrolowany przenoszone bezpośrednio na tlen cząsteczkowy, co prowadzi do powstania anionorodnika ponadtlenkowego. Z wiekiem zjawisko to ulega nasileniu wraz z akumulacją uszkodzeń mitochondrialnego DNA, które – w przeciwieństwie do DNA jądrowego – dysponuje ograniczonymi mechanizmami naprawczymi i jest zlokalizowane w bezpośrednim sąsiedztwie miejsca powstawania ROS. W rezultacie powstaje samopodtrzymujące się błędne koło uszkodzeń oksydacyjnych.

Jednocześnie osłabieniu ulega odpowiedź adaptacyjna zależna od czynnika transkrypcyjnego Nrf2. W warunkach fizjologicznych Nrf2, po uwolnieniu spod kontroli represora Keap1, indukuje ekspresję zespołu genów antyoksydacyjnych, kodujących m.in. dysmutazę ponadtlenkową, katalazę, peroksydazę i reduktazę glutationową oraz oksygenazę hemową 1. U starzejących się zwierząt aktywność tego szlaku jest osłabiona, co dodatkowo zwiększa podatność tkanek na uszkodzenia wolnorodnikowe.

Tkanką szczególnie podatną na gromadzenie się takich uszkodzeń jest mózg. Wynika to z jego wysokiego zużycia tlenu, sięgającego około 20% cał-



kowitego zużycia tlenu przez organizm mimo stosunkowo małej masy tego narządu, dużej zawartości podatnych na peroksydację wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w błonach neuronalnych oraz mniejszej niż w innych tkankach aktywności enzymów antyoksydacyjnych. Mechanizm ten omówiono szczegółowo w kontekście patogenezы zespołu dysfunkcji poznawczych w ostatnim rozdziale (15).

Analogiczny mechanizm oksydacyjno-zapalny uczestniczy w patogenezы choroby zwyrodnieniowej stawów (OA, ang. *osteoarthritis*) – schorzenia niemal powszechnie stwierdzanego w badaniach radiologicznych u psów senioralnych dużych ras. W obrębie chrząstki stawowej dochodzi do senescencji chondrocytów, które – podobnie jak komórki innych tkanek – przyjmują fenotyp SASP i wydzielają metaloproteinazy macierzy, zwłaszcza MMP-13, oraz agrekanazy. Enzymy te powodują degradację kolagenu typu II i agrekanu, będących składnikami macierzy chrzęstnej. Proces ten jest dodatkowo napędzany przez cytokiny

IL-1 β i TNF- α oraz prozapalne metabolity kwasu arachidonowego, czyli eikanoidy szeregu n-6.

Znaczenie kliniczne konkurencyjne go wypierania kwasu arachidonowego przez kwasy n-3 z błon komórkowych chondrocytów potwierdzono w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym. Suplementacja EPA i DHA z oleju rybiego doprowadziła u psów z chorobą zwyrodnieniową stawów do istotnego zmniejszenia nasilenia kulawizny, bólu i wysięku stawowego w porównaniu z grupą placebo. Stanowi to jeden z najlepiej udokumentowanych dowodów na to, że modyfikacja profilu kwasów tłuszczowych błon komórkowych przekłada się na rzeczywisty efekt przeciwwzapalny *in vivo* (12).

Istotnym, choć wciąż niedocenianym w praktyce klinicznej ogniwem łączącym *inflammaging* z pozostałymi obszarami omawianymi w niniejszym artykule, jest oś jelitowo-ustrojowa. Zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej towarzysząca starzeniu umożliwia przenikanie do krążenia wrotnego bakteryjnego lipopolisa-

charydu (LPS), pochodzącego z błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych. LPS aktywuje receptory TLR4 obecne na makrofagach i komórkach Kupffera, dodatkowo nasilając ogólnoustrojową aktywację szlaku NF- κ B. Zjawisko to, określane jako metaboliczna endotoksemia, stanowi jeden z mechanizmów, za pośrednictwem których zmiany mikrobiomu jelitowego mogą bezpośrednio nasilać *inflammaging* na poziomie ogólnoustrojowym.

Wielopoziomowy charakter *inflammagingu* – obejmujący senescencję komórkową i jej fenotyp sekrecyjny, przewlekłą aktywację NF- κ B i inflammasomu, dysfunkcję mitochondrialną, osłabioną odpowiedź Nrf2 oraz endotoksemię metaboliczną pochodzenia jelitowego – tłumaczy, dlaczego pojedyncza interwencja żywieniowa nie jest w stanie w pełni zahamować tego procesu. Najlepiej udokumentowane efekty kliniczne, w tym uzyskiwane w chorobie zwyrodnieniowej stawów, obserwuje się w przypadku interwencji łączonych, oddziałujących jednocześnie na kilka wymienionych me- ▶

reklama

DR. BERG

KARMY DIETETYCZNE DLA PSÓW

Receptury lekarza weterynarii Dr. Gregora Berga



pro-SCHONKOST

Dietetyczna pełnoporcjowa karma dla psów łagodząca zaburzenia wchłaniania jelitowego np. biegunkę oraz kompensującą niedobory trawienia np. przy chorobach trzustki. Jest to karma wysokostrawna o podwyższonej zawartości sodu i potasu, a także o niskiej zawartości tłuszczu i średniej zawartości białka.

Optymalna przy:

- Bieguncie, wymiotach i niestrawności
- Problemach żołądkowych i jelitowych
- Zaburzeniach wchłaniania jelitowego
- Zaburzeniach trawienia
- Chorobach trzustki, w tym chronicznej niewydolności trzustki



pro-REDUKTION

Dietetyczna pełnoporcjowa karma dla psów z nadwagą i cukrzycą. To karma o zmniejszonej zawartości tłuszczu dla niższej gęstości energetycznej, zwiększonej zawartości włókna dla zapewnienia sytości oraz zapewniająca pełne zaopatrzenie w składniki odżywcze pomimo zmniejszonego spożycia energii.

Optymalna przy:

- nadwadze i profilaktyce nadwagi
- cukrzycy
- żywieniu starszych psów



pro-ALLERGIE

Dietetyczna pełnoporcjowa karma dla dorosłych psów, polecana w celu zmniejszenia objawów nietolerancji produktów i składników odżywczych, np. alergii pokarmowej lub nietolerancja pokarmowa. Jest bogatym źródłem białka i węglowodanów, charakteryzuje się wysoką zawartością kwasu linolowego /LA oraz sumą kwasu EPA i DHA, wysoką zawartością energii oraz wysokim stężeniem ważnych składników odżywczych

Optymalna przy:

- alergiach lub nietolerancjach pokarmowych
- leczeniu chorób skóry jak dermatoz i łuszczyca skóry,
- matowej sierści i nadmiernym wypadaniu sierści,
- żywieniu w okresie rekonwalescencji jak odżywcza dieta po przebytej chorobie.



pro-NIERE

Dietetyczna pełnoporcjowa karma dla dorosłych psów wspomagająca pracę nerek w przewlekłej i ostrej niewydolności nerek oraz ograniczająca powstawanie kamieni moczowych. To karma o niskiej zawartości fosforu i wysokiej gęstości energetycznej.

Optymalna przy:

- przewlekłej i ostrej niewydolności nerek oraz czasowej niewydolności nerek
- kamieniach moczowych, szczególnie moczonych
- kamieniach struwinowych - po konsultacji z lekarzem weterynarii
- zalecanej diecie niskopurynowej np. w przypadku leiszmaniozy.



- chanizmów. Należą do nich przede wszystkim długołańcuchowe kwasy tłuszczowe n-3, modyfikujące profil eikozanoidów, oraz przeciwutleniacze wspierające lub częściowo zastępujące osłabioną endogenną odpowiedź Nrf2. Odpowiedni dobór dawek kwasów tłuszczowych n-3, przeciwutleniaczy, chondroprotektyków i składników mineralnych, takich jak cynk, miedź i selen, w poszczególnych chorobach związanych z inflammagingiem ma zatem realne znaczenie dla utrzymania starszych psów w dobrej kondycji przez możliwie długi czas.

Czynność przewodu pokarmowego i mikrobiom jelitowy

Przez wiele lat zakładano, w ślad za wczesnymi obserwacjami u ludzi i innych gatunków, że starzenie musi wiązać się z pogorszeniem strawności składników pokarmowych, co uzasadniało rutynowe stosowanie w dietach senioralnych surowców o podwyższonej strawności i obniżonej zawartości tłuszczu. Trzecia część klasycznej serii Laflamme, poświęcona funkcji trawiennej, jako jedna z pierwszych zwróciła uwagę, że zależność ta jest u psów znacznie słabsza niż u kotów i nie ma charakteru uniwersalnego (5). Potwierdziły to nowsze, kontrolowane badania: w pracy oceniającej strawność pozorną makro- i mikroskładników u zdrowych psów w wieku od 2,6 do 14,2 roku zdrowe starzenie wiązało się z zachowaniem, a w przypadku diet o niższej zawartości włókna – nawet z podwyższeniem strawności białka ogólnego, włókna pokarmowego, wapnia i fosforu u psów w wieku 6-12 lat w porównaniu z młodszymi osobnikami (14). Wniosek ten ma istotne znaczenie: sama zdolność enzymatycznego trawienia i wchłaniania jelitowego u zdrowo starzejącego się psa nie ulega tak wyraźnemu pogorszeniu, jak zakładano.

Zmianą, która natomiast w sposób udokumentowany towarzyszy starzeniu psów, jest przebudowa struktury i funkcji trzech powiązanych ze sobą elementów: unerwienia jelitowego, bariery nabłonkowej oraz mikrobiomu. Jelitowy układ nerwowy, obejmujący splety mięśniówkowe i podśluzówkowe, podlega z wiekiem stopniowej

ustracie neuronów, udokumentowanej u innych gatunków ssaków i uznawanej za jeden z głównych mechanizmów odpowiedzialnych za spowolnienie motoryki przewodu pokarmowego w starszym wieku. Zjawisko to sprzyja zaleganiu treści pokarmowej, wtórnym zaburzeniom fermentacyjnym oraz zaparciom. Równolegle dochodzi do przebudowy bariery jelitowej, obejmującej zmniejszenie gęstości i szczelności białek połączeń ścisłych między enterocytami (klaudyn, okludyn, zonuliny), co skutkuje zwiększoną przepuszczalnością nabłonka jelitowego dla makrocząstek bakteryjnych, w tym lipopolisacharydu. Mechanizm ten łączy bezpośrednio starzenie jelita ze wzrostem nasilenia inflammagingu ogólnoustrojowego. Trzecim elementem jest przebudowa mikrobiomu: z wiekiem obserwuje się zmniejszenie różnorodności mikrobiologicznej oraz przesunięcie równowagi fermentacyjnej w kierunku procesów gnilnych (fermentacji proteolitycznej białek) kosztem fermentacji sacharolitycznej. Konsekwencją tego przesunięcia jest zmniejszona produkcja krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA – octanu, propionianu, a przede wszystkim maślanu), które w warunkach fizjologicznych stanowią główne źródło energii dla kolonocytów, wzmacniają szczelność bariery nabłonkowej poprzez indukcję ekspresji białek połączeń ścisłych oraz, działając za pośrednictwem receptorów sprzężonych z białkiem G, promują różnicowanie regulatorowych limfocytów T w błaszcze właściwej błony śluzowej jelita, wspierając tolerancję immunologiczną. Zmniejszonej produkcji SCFA towarzyszy zwiększona produkcja metabolitów proteolitycznych (amoniaku, amin biogennych, pochodnych indolowych i fenolowych, w tym siarcznanu indoksyłu), które po wchłonięciu do krążenia wrotnego dodatkowo obciążają czynność wątroby i nerek (11). W badaniu z zastosowaniem mieszanki błonnika prebiotycznego (stanowiącej połączenie wysokofermentowalnej pulpy buraczanej, galaktooligosacharydów oraz niskofermentowalnej celulozy), podawanej przez 21 dni 32 psom seniorom w wieku powyżej 8 lat, wykazano istotną poprawę konsystencji kału, obniżenie pH treści kałowej,

wzrost liczebności bakterii uznawanych za korzystne (*Lactobacillus*, *Bacteroides*) przy jednoczesnym zmniejszeniu liczebności *Escherichia/Shigella* oraz redukcję stężenia rozgałęzionych kwasów tłuszczowych – markerów nadmiernej fermentacji proteolitycznej – bez istotnych zmian ogólnoustrojowych parametrów zapalnych i immunologicznych (7). Wyniki te sugerują, że w warunkach eksperymentalnych interwencja błonnikowa działa przede wszystkim miejscowo, w obrębie światła jelita.

Do rzadziej uwzględnianych, lecz istotnych zmian, należy również wspomniana wcześniej zmiana motoryki żołądkowo-jelitowej, a u części psów – narastająca z wiekiem, choć znacznie rzadsza niż u kotów, niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, u podłoża której leży postępujący zanik i włóknienie mięszu gruczołowego tego narządu, prowadzące do niedostatecznej produkcji lipazy, amylazy i proteaz trzustkowych, a klinicznie objawiające się przewlekłą biegunką tłuszczową oraz postępującą utratą masy ciała mimo zachowanego lub wzmożonego apetytu. Osobnym zagadnieniem jest zależny od mikrobioty metabolizm kwasów żółciowych – bakterie jelitowe uczestniczą w konwersji pierwotnych kwasów żółciowych (syntetyzowanych w wątrobie) we wtórne kwasy żółciowe poprzez reakcje dekonjugacji i dehidroksylacji. Zaburzenie tego procesu wskutek dysbiozy towarzyszącej starzeniu może dodatkowo upośledzać emulgację tłuszczów oraz sygnalizację za pośrednictwem receptorów jądrowych (FXR) regulujących metabolizm lipidowy i glukozowy.

Rozróżnienie między względnie zachowaną zdolnością trawienną a udokumentowanymi zmianami motoryki, bariery jelitowej i mikrobiomu prowadzi do wniosku, że interwencje żywieniowe u zdrowego psa seniora powinny być kierowane nie ku sztucznej podnoszeniu strawności diety, lecz ku wspieraniu integralności bariery jelitowej i równowagi mikrobiologicznej – między innymi poprzez celowany dobór błonnika fermentowalnego i niefermentowalnego oraz odpowiednie nawodnienie diety. Szczegółowe zestawienie surowców, dawek prebiotyków, probiotyków i postbiotyków oraz



postępowanie w niewydolności zewnętrznydzielnicy trzustki i innych organicznych chorobach przewodu pokarmowego u psów geriatrycznych zostaną przedstawione w rozdziale monografii poświęconym mikrobiomowi i zdrowiu jelit w geriatricji psów.

Starzenie się ośrodkowego układu nerwowego i zespół dysfunkcji poznawczych

Ostatnim, a klinicznie coraz istotniejszym obszarem zmian metabolicznych towarzyszących starzeniu psa, jest neurodegeneracja prowadząca do zespołu dysfunkcji poznawczych (CCDS, ang. *canine cognitive dysfunction syndrome*). Patofizjologia CCDS opiera się na kilku powiązanych ze sobą mechanizmach molekularnych, szczegółowo omówionych w aktualnym przeglądzie diagnostycznym poświęconym temu zespołowi (15). Pierwszym i najlepiej udokumentowanym jest nieprawidłowe przetwarzanie białka prekursorowego amyloidu – białka błonowego neuronów, które w warunkach fizjologicznych jest cięte przez α -sekreazę w sposób niegenerujący produktów toksycznych. W procesie starzenia równowaga przesunęta jest natomiast w kierunku szlaku amyloidogennego, w którym białko to jest kolejno cięte przez β -sekreazę (BACE1) i kompleks γ -sekreazy, z wytworzeniem peptydu beta-amyloidu. Peptyd ten, jeszcze przed utworzeniem widocznych w badaniu histopatologicznym blaszek starczych, tworzy rozpuszczalne oligomery o bezpośrednim działaniu synaptotoksycznym, zaburzające transmisję glutaminergiczną i plastyczność synaptyczną. Dopiero w dalszym etapie dochodzi do ich agregacji we włókna oraz odkładania się w postaci blaszek w korze przedczołowej, hipokampie i okolicy potylicznej, czemu towarzyszy utrata neuronów (15). W przeciwieństwie do choroby Alzheimera u człowieka u psów w znacznie mniejszym stopniu i mniej konsekwentnie dokumentuje się tworzenie wewnątrzneuronalnych zwyrodnień włóknkowych zbudowanych z hiperfosforylowanego białka tau, co sugeruje, że patologia „czysto amyloidowa” odgrywa u tego gatunku relatywnie większą rolę niż złożona patologia tau-amyloidowa typowa dla człowieka.

Drugim mechanizmem jest neurozapalenie – odpowiedź komórek glejowych na odkładanie się beta-amyloidu i towarzyszące mu uszkodzenie neuronalne. Mikroglej, pełniący funkcję rezydentnych makrofagów ośrodkowego układu nerwowego, ulega aktywacji i przyjmuje fenotyp prozapalny, wydzielając cytokiny (IL-1 β , TNF- α) i nasilając lokalny stres oksydacyjny. Aktywacji ulegają również astrocyty, przyjmujące tzw. fenotyp reaktywny. Coraz więcej uwagi w literaturze porównawczej poświęca się roli układu dopełniacza (białek C1q i C3) w tym procesie. Białka te, opłaszczając osłabione lub rzadziej aktywowane synapsy, oznaczają je do fagocytarnej eliminacji przez mikroglej w mechanizmie przypominającym fizjologiczne przycinanie synaptyczne zachodzące w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego. U starzejącego się zwierzęcia mechanizm ten, uruchamiany nadmiernie i przewlekłe, przyczynia się do utraty połączeń synaptycznych, zanim jeszcze dojdzie do jawnej śmierci neuronu. Trzecim mechanizmem jest opisany już w poprzednim rozdziale stres oksydacyjny, na który mózg jest szczególnie podatny z uwagi na wysokie zużycie tlenu, dużą zawartość podatnych na peroksydację kwasów tłuszczowych w błonach neuronalnych oraz relatywnie ograniczoną pojemność endogennych systemów antyoksydacyjnych (15). Czwartym, jeszcze słabiej poznany u psów mechanizmem, są zmiany naczyniowe obejmujące utratę pericytów i naruszenie integralności bariery krwi – mózg oraz obniżony przepływ mózgowy (15).

Z perspektywy metabolicznej szczególnie istotny jest postępujący wraz z wiekiem hipometabolizm glukozy mózgowej – obniżona zdolność neuronów do wychwytu i wykorzystania glukozy jako podstawowego substratu energetycznego, wynikająca częściowo z obniżonej ekspresji lub aktywności neuronalnych transporterów glukozy (GLUT3) oraz zjawiska określanego jako mózgowa insulinooporność. Jest ono analogiczne do insulinooporności obwodowej opisanej w pierwszym rozdziale, lecz dotyczy szlaku sygnalizacji insuliny i IGF-1 w neuronach, który w warunkach fizjologicznych wspiera przeżycie komórek i plastyczność synaptyczną. Deficyt energetyczny

neuronów jest dodatkowo pogłębiany przez obniżenie stężenia neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF), regulującego przeżycie neuronów oraz neurogenezę w zakręcie zębatym hipokampa – jednym z nielicznych obszarów mózgu ssaków zachowujących zdolność do ograniczonej neurogenety w wieku dorosłym. Zdolność ta ulega z wiekiem znaczącemu osłabieniu. Skala problemu klinicznego wynikającego z sumy powyższych mechanizmów jest znacząca: cytowany przegląd wskazuje, że objawy CCDS dotyczą około 19% psów w wieku 11-13 lat i aż 45,3% psów piętnastoletnich, podczas gdy rzeczywisty odsetek przypadków rozpoznanych klinicznie pozostaje poniżej 2%. Sugeruje to istotne niedostateczne rozpoznawanie tego zespołu w codziennej praktyce i błędne przypisywanie jego objawów – dezorientacji, zaburzeń rytmu snu i czuwania, zmienionych interakcji społecznych, utraty wyuczonych nawyków czy lękliwości – „normalnemu” starzeniu się zwierzęcia (15).

Interesującym elementem tej patofizjologii, o bezpośrednim znaczeniu żywieniowym, jest fakt, że transport ciał ketonowych przez barierę krwi – mózg i błonę komórkową neuronu odbywa się za pośrednictwem niezależnych od GLUT transporterów monokarboksylanów (MCT1 i MCT2), których funkcja pozostaje relatywnie zachowana nawet przy osłabionym transporcie glukozy zależnym od GLUT3. Stanowi to fizjologiczne wyjaśnienie, dlaczego dostarczenie mózgowi alternatywnego substratu energetycznego w postaci ciał ketonowych (przede wszystkim beta-hydroksymaślanu) może częściowo kompensować opisany powyżej deficyt energetyczny neuronów, niezależnie od stopnia zaawansowania mózgowej insulinooporności. Pan i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie kliniczne, w którym psom starszym podawano dietę wzbogaconą w olej MCT jako egzogenne źródło prekursorów ciał ketonowych, wykazano w nim poprawę wyników w testach dyskryminacji przestrzennej i zadaniach angażujących uwagę, proporcjonalną do stopnia trudności zadania, wraz z podwyższeniem stężenia beta-hydroksymaślanu we krwi (9). Efekt ten potwierdzono następnie w badaniu ►



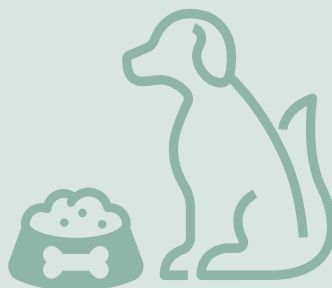
► klinicznym z udziałem 87 psów z jawnymi objawami CCDS, w którym dieta wzbogacona w olej MCT i pakiet neuroprotektoryjny (kwasy omega-3, witaminy z grupy B, witaminy E i C, arginina) doprowadziła po 90 dniach do istotnej poprawy we wszystkich sześciu ocenianych kategoriach objawów behawioralnych (10).

Współistnienie kaskady amyloidowej, neurozapalenia zależnego od mikrogleju i dopełniacza, stresu oksydacyjnego oraz hipometabolizmu glukozy mózgowej, przy zachowanej

funkcji transporterów ketonowych, tłumaczy, dlaczego skuteczna dietoterapia CCDS musi mieć charakter wieloskładnikowy, łączący alternatywne substraty energetyczne (MCT/ciała ketonowe) z komponentem przeciwzapalnym i przeciwutleniającym, a nie polegać na zastosowaniu pojedynczego składnika. Szczególnie ważne stają się odpowiednie dawkowanie oleju MCT oraz dobór kwasów n-3 i przeciwutleniaczy, połączone z wykorzystaniem narzędzi przesiewowych do wczesnego rozpoznawania CCDS. ■

Podsumowanie

Starzenie się psa jest procesem wielowymiarowym, którego podłoże stanowią dobrze zdefiniowane, choć wzajemnie powiązane, mechanizmy molekularne i komórkowe: zmiana tempa metabolizmu i utrata mechanizmów regeneracyjnych mięśni szkieletowych, przebudowa i senescencja komórkowa nerek, przewlekła aktywacja szlaków zapalnych (NF- κ B, inflammasom NLRP3, cGAS-STING), napędzana przez sekrecyjny fenotyp komórek starzejących się (SASP), przebudowa unerwienia, bariery i mikrobiomu jelitowego oraz kaskada amyloidowo-zapalna prowadząca do neurodegeneracji i hipometabolizmu w mózgu. Mechanizmy te nie są od siebie niezależne – łączy je wspólny mianownik w postaci senescencji komórkowej, przewlekłego stanu zapalnego niskiego stopnia i stresu oksydacyjnego. Ponadto oś jelitowo-ustrojowa (poprzez dystrybucję metabolitów w krążeniu ogólnym) i oś mięśniowo-nerkowa (poprzez wspólne markery i mechanizmy anaboliczne) pokazują, że zmiany opisane w poszczególnych rozdziałach niniejszego artykułu w rzeczywistości współtworzą jeden, zintegrowany proces starzenia metabolicznego. Takie mechanistyczne spojrzenie stanowi niezbędny fundament formułowania racjonalnych, opartych na dowodach strategii żywieniowych – zamiast stosowanego w przeszłości uproszczonego modelu ograniczania kaloryczności diety i zawartości w niej białka. Strategie te, wraz z konkretnymi protokołami dietetycznymi dla poszczególnych jednostek chorobowych i obszarów zaburzeń, zostały szczegółowo omówione w kolejnych rozdziałach niniejszej monografii poświęconej żywieniu w gerii psów.



Piśmiennictwo

1. American Animal Hospital Association: 2023 AAHA Senior Care Guidelines for Dogs and Cats. „Journal of the American Animal Hospital Association”, 2023, 59, 1-21.
2. Hall J.A. et al.: Nutritional interventions that slow the age-associated decline in renal function in a canine geriatric model for elderly humans. „The Journal of Nutrition, Health & Aging”, 2016, 20, 1010-1023.
3. Laflamme D.P.: Changing perspectives on aging and energy requirements: Aging and energy intakes in humans, dogs and cats. „The Journal of Nutrition”, 1998, 128, 2623-2626.
4. Laflamme D.P.: Changing perspectives on aging and energy requirements: Aging, body weight and body composition in humans, dogs and cats. „The Journal of Nutrition”, 1998, 128, 2627-2631.
5. Laflamme D.P.: Changing perspectives on aging and energy requirements: Aging and digestive function in humans, dogs and cats. „The Journal of Nutrition”, 1998, 128, 2632-2635.
6. Larsen J.A., Farcas A.: Nutrition of aging dogs. „Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice”, 2014, 44, 741-759.
7. Le Bon M. et al.: A novel prebiotic fibre blend supports the gastrointestinal health of senior dogs. „Animals”, 2023, 13, 3291.
8. McKenzie B.A.: Immunosenescence and inflammaging in dogs and cats: A narrative review. „Journal of Veterinary Internal Medicine”, 2025, 39.
9. Pan Y. et al.: Dietary supplementation with medium-chain TAG has long-lasting cognition-enhancing effects in aged dogs. „British Journal of Nutrition”, 2010, 103, 1746-1754.
10. Pan Y. et al.: Efficacy of a therapeutic diet on dogs with signs of cognitive dysfunction syndrome (CDS): A prospective double-blinded placebo-controlled clinical study. „Frontiers in Nutrition”, 2018, 5, 127.
11. Panickar K.S., Jewell D.E.: The benefit of anti-inflammatory and renal-protective dietary ingredients on the biological processes of aging in the kidney. „Biology”, 2018, 7, 45.
12. Roush J.K. et al.: Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. „Journal of the American Veterinary Medical Association”, 2010, 236, 59-66.
13. Scarpim L.B., Pacheco L.G.: Challenges and methodologies to assess protein requirement and quality across different life stages in dogs: A review. „Animals”, 2026, 16, 228.
14. Schauf S. et al.: Healthy ageing is associated with preserved or enhanced nutrient and mineral apparent digestibility in dogs and cats fed commercially relevant extruded diets. „Animals”, 2021, 11, 2127.
15. Vitturini C. et al.: Diagnosis of canine cognitive dysfunction syndrome: A narrative review. „Veterinary Sciences”, 2025, 12, 781.

dr inż. Jacek Wilczak
Katedra Nauk Podstawowych
Wydział Medycyny Weterynaryjnej
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego
w Warszawie
ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa