Stáří a zdraví

BANT ZS/2020

Anna Pankowská

ESF II projekt Západočeské univerzity v Plzni, reg. č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/18_056/0013239

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Obsah

- Jak stárneme?
- Proč stárneme?

- Neurodegenerativní onemocnění.
- Osteoporóza.



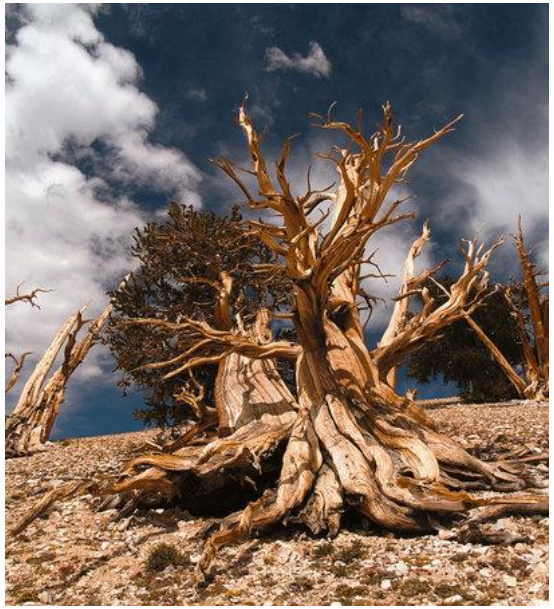
Stárnutí

Změny fyziologických funkcí dospělého člověka v souvislosti s postupujícím věkem

Pomalý proces

Velmi variabilní



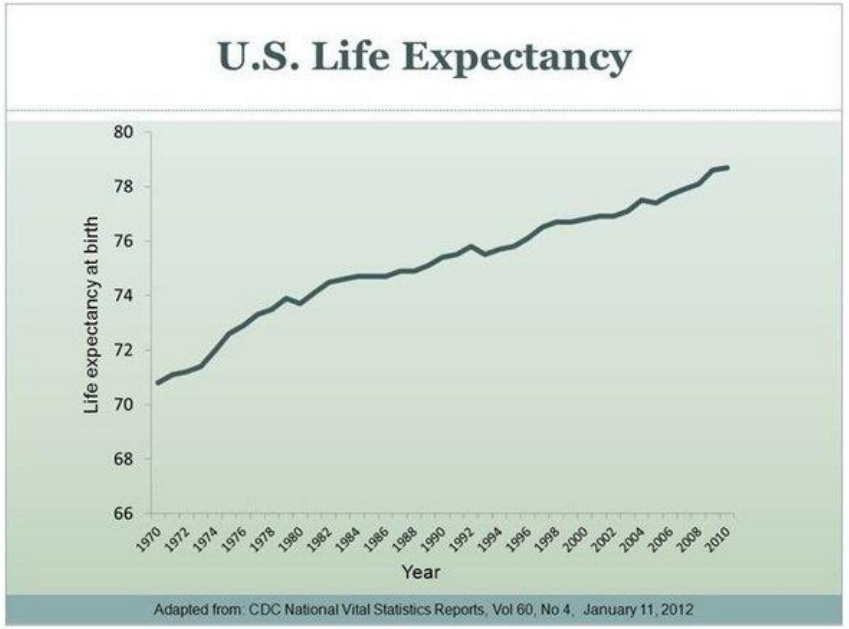


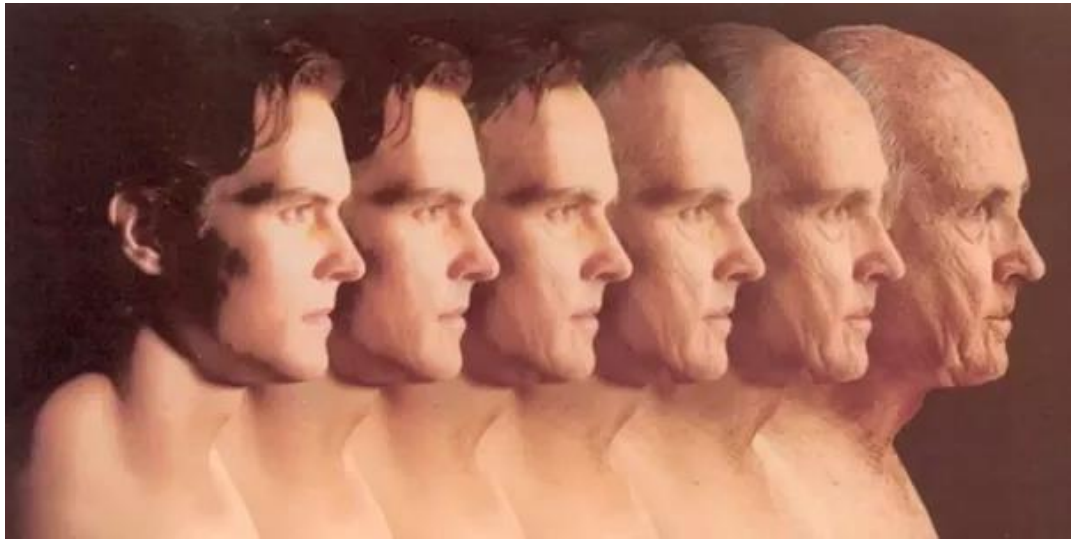
Metuzalém • Profimedia.cz

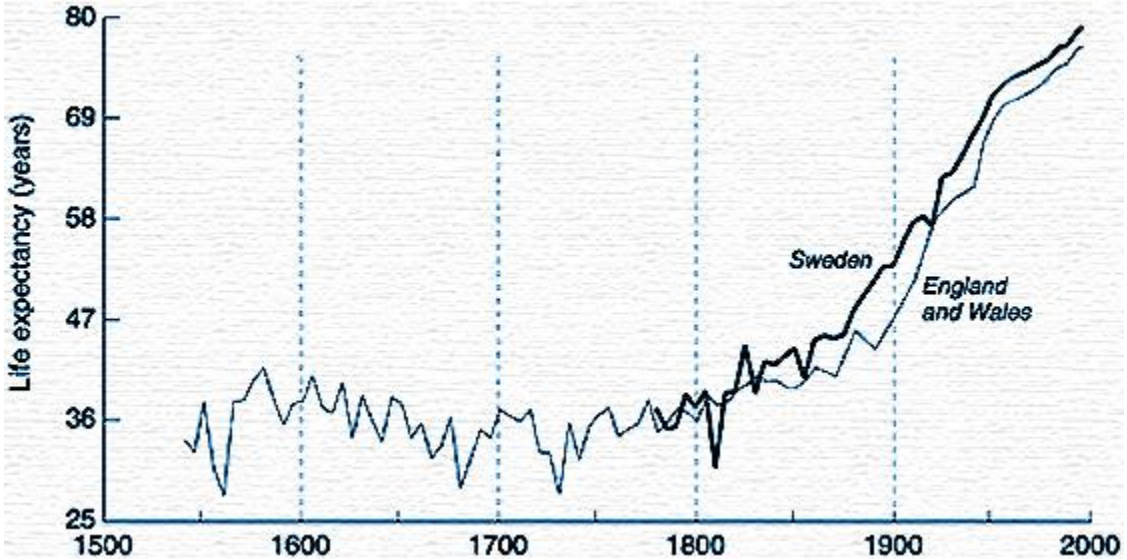
Stárnutí lze definovat jako progresivní nepříznivou ztrátu schopnosti adaptace, způsobující zvýšenou zranitelnost, sníženou vitalitu a snížení životního očekávání (Holeček a Rokyta, 2005).

Senescence

- Proces stárnutí







Jak stárneme?

Teorie stárnutí

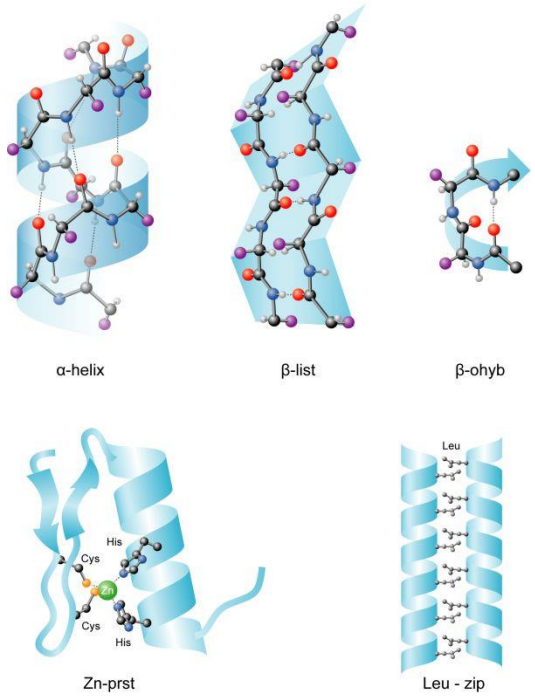
- Mutace DNA
- Volné radikály
- Telomery a jejich zkracování

1. Mutace DNA

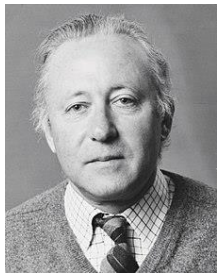
Somatické buňky.

Mutace a chyby v DNA = replikace b. = změna ve struktuře proteinů a v regulaci exprese genů.

Během života na lidský genom působí četné mutagenní vlivy (UV záření, ionizující záření, chemické látky).

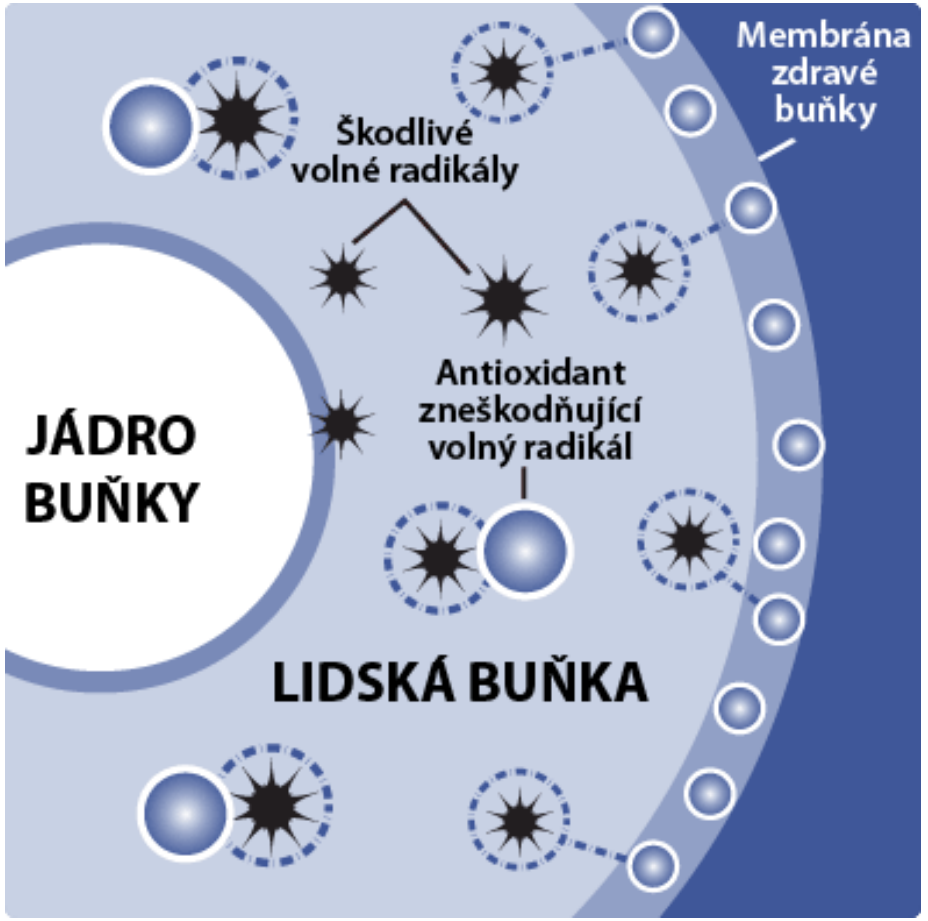


- Žores Medveděv



2. Volné radikály

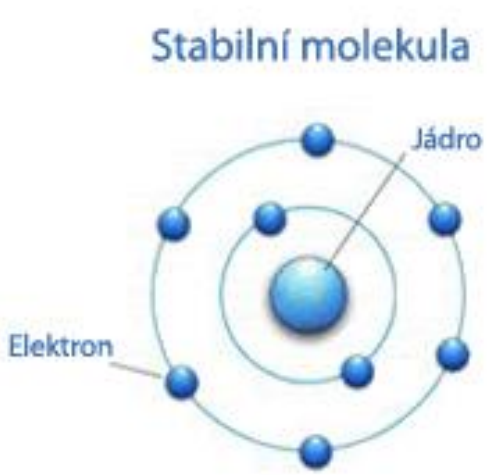




- Denham Harman
- Oxidativní stres

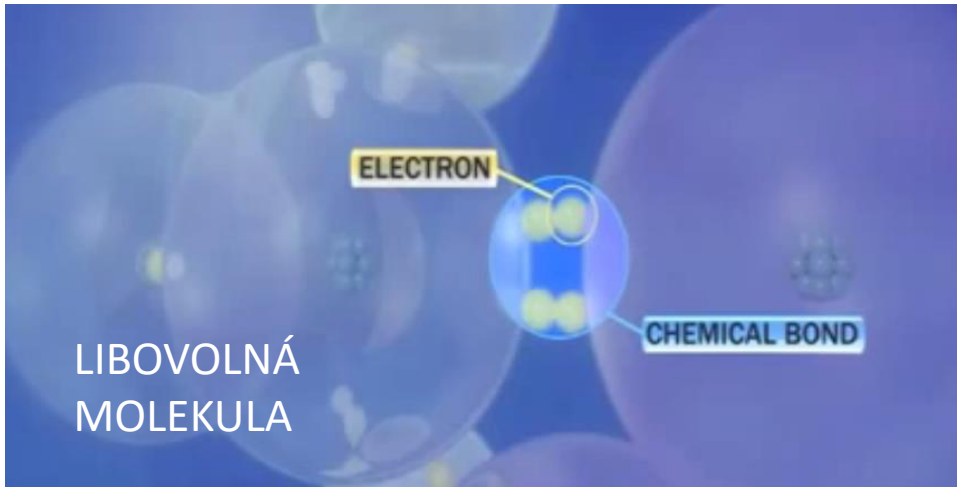


Volné radikály = vysoce reaktivní částice, které obsahují nejméně jeden nepárový elektron. Zvyšují oxidativní charakter částice. Oxidací poškozují enzymatické reakce = okysličené tuky v artériích.

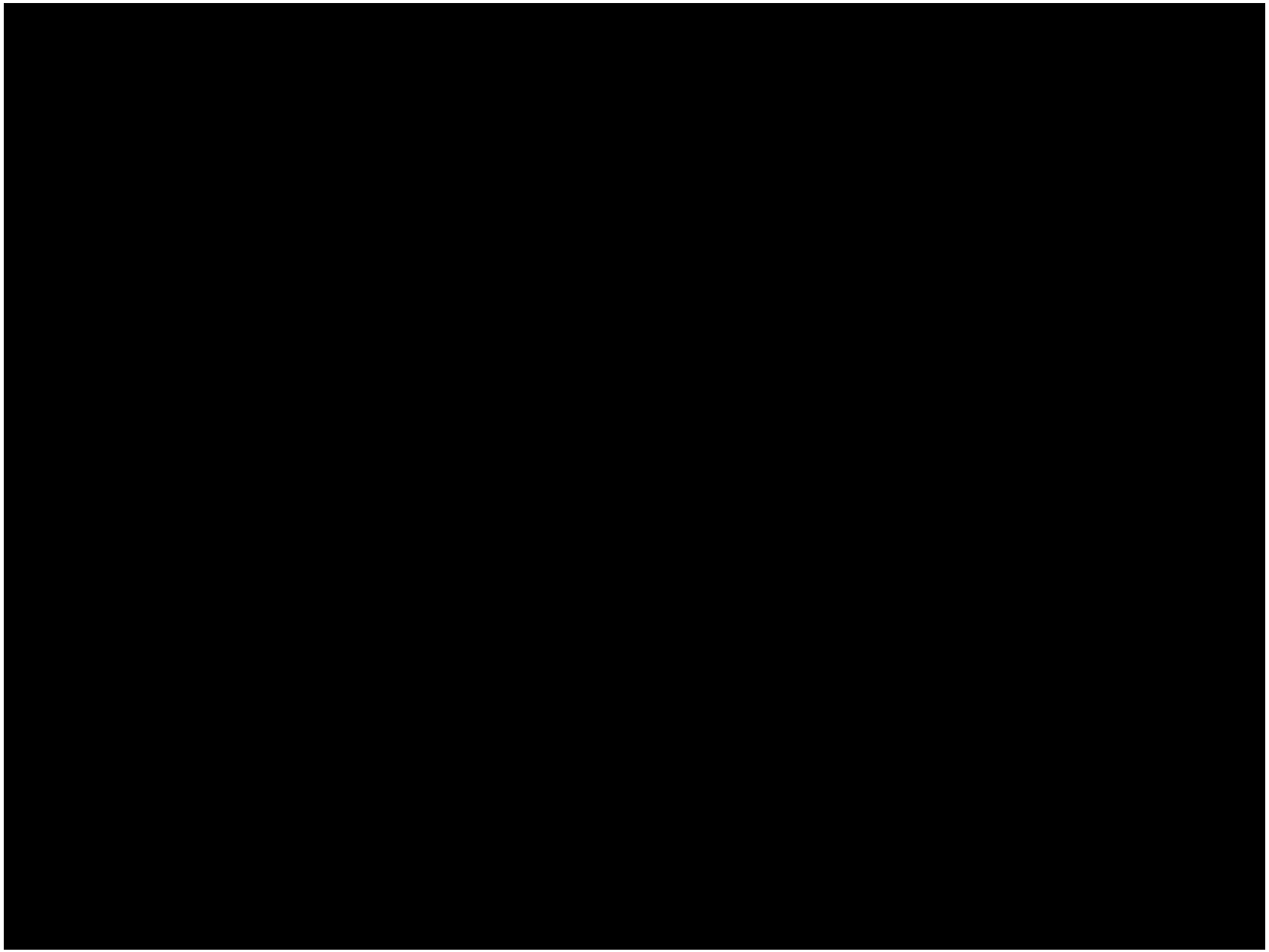




ELEKTRON SE UVOLNÍ (OXIDACE)



VZNIKNE REAKTIVNÍ RADIKÁL A NEVÁZANÝ ELEKTORN = CÍL NAJÍT MOLEKULU A VYROVNAT STAV



Antioxidanty

- Neutralizují volné radikály, dříve, než stačí způsobit nějaké škody.
- Brání radikálům, aby se nekontrolovatelně množily v těle.

1. Vitamin E, B3, betakaroten, vitamin C.
2. Minerální látky jako součást enzymů: zinek, železo, měď, mangan, selen.

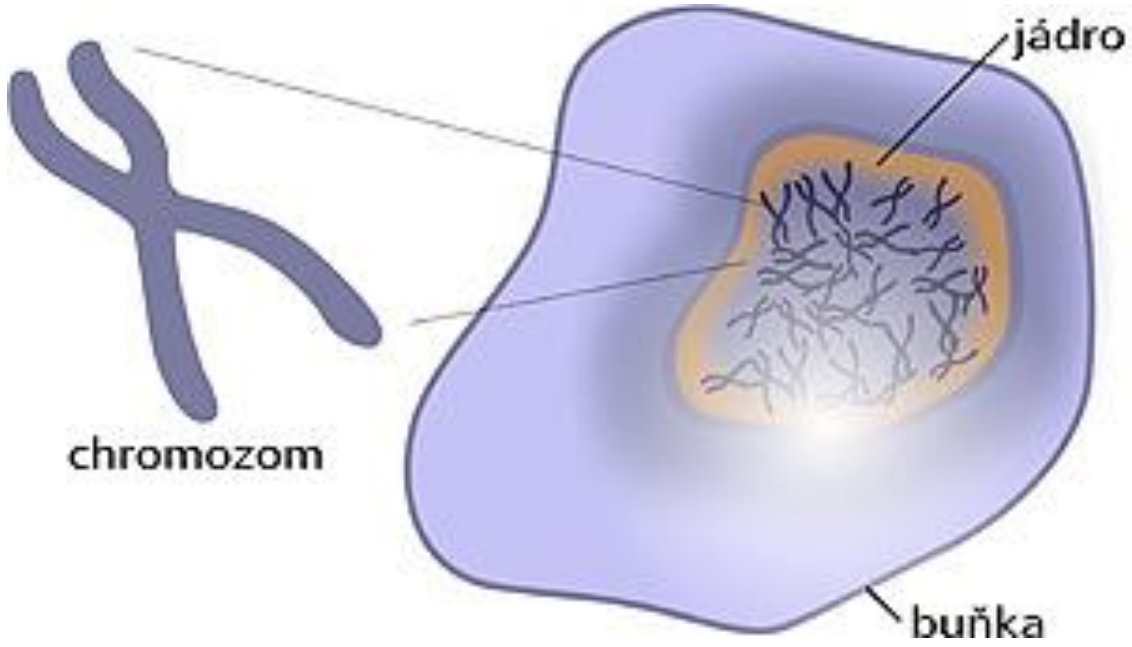
- Superoxid dismutáza (SOD či anglicky *superoxide dismutase*) = přirozený antioxidant v lidském těle.

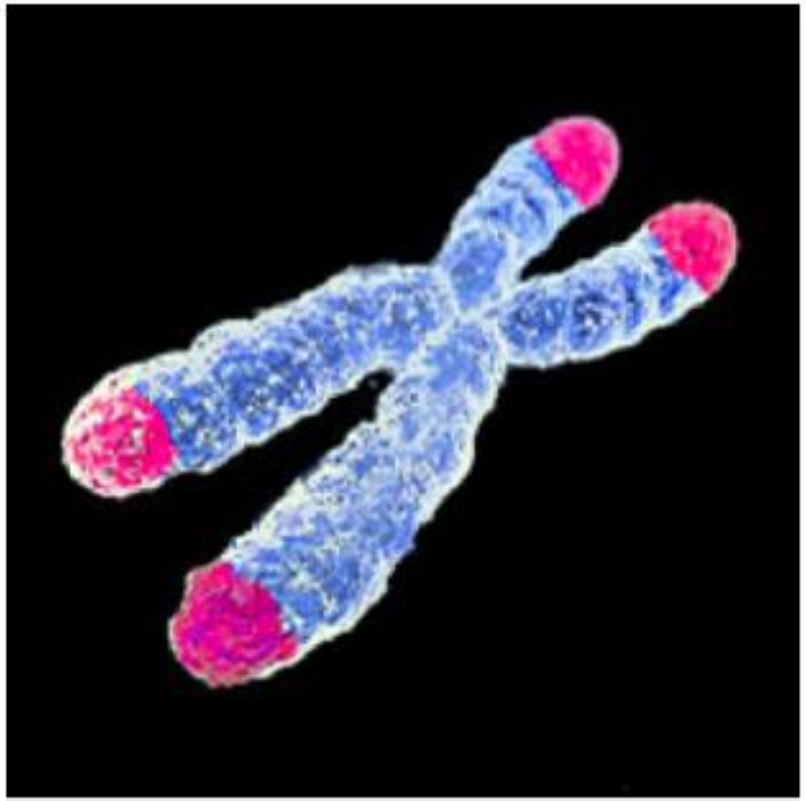
  - Korelace s délkou života u různých druhů živočichů.
  - Experimenty na zvířatech: absence SOD = předčasné stárnutí.
  - Lou Gehrig nemoc = neschopnost organismu produkovat SOD = degenerativní onemocnění nervové soustavy.

Souhrn

- Experimenty ukazují na velký rozptyl hodnot, nicméně je zaznamenaný vyšší věk u myší s přidanými antioxidanty.
- Vliv antioxidantů (a tím i jiné stravy) může při experimentu zakrýt jinou příčinu snížení tempa stárnutí a tím je: **nízkokalorická strava**.
- Antioxidanty mají nezastupitelné místo v léčbě nemocí.
- Vliv na věk je pravděpodobně v oddálení destruktivních chorob.

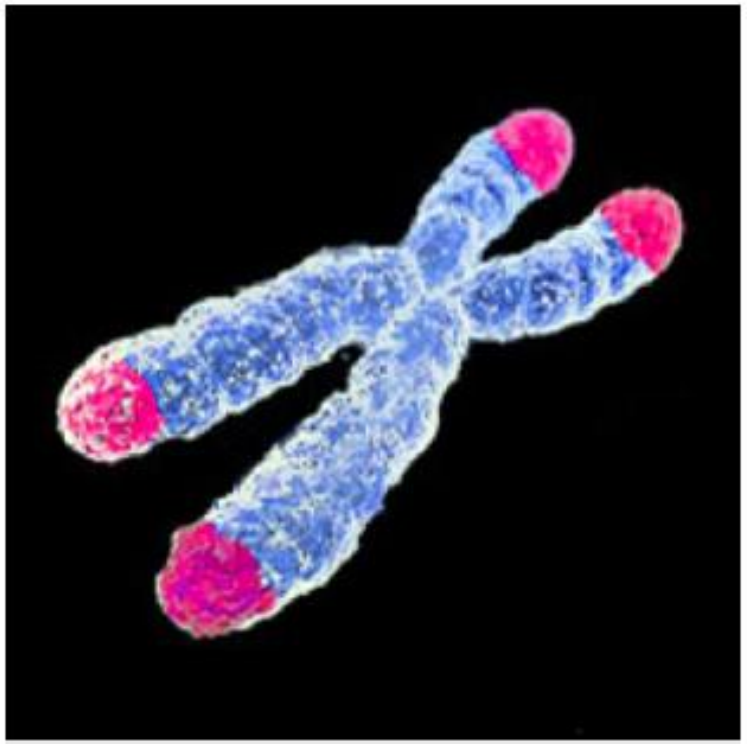
3. Telomery a jejich zkracování





Chomozom a telomery na koncích (červená barva). Autor: AJC1. Volné užití CC BY-SA 2.0

- **Karl Wilhelm von Nägeli** v roce 1842 objevil v b. jádře chromozomy.
- **Thomas Hunt Morgan** v roce 1910: mutagenní faktory způsobují fúze a alterace ch.
- **Hermann Joseph Muller** v roce 1926: k fúzím mezi chromozomy nedocházelo, pokud si zachovaly přirozené konce = OCHRANA; název „telomera“.
- **Barbara McClintock** v roce 1938: dokázala, že telomery skutečně představují speciální, nepostradatelnou část chromozomu zabezpečující jeho integritu, a že chromozom se poté, co o telomeru přijde, rozpadne.
- **Elizabeth Blackburn** v roce 1978: přečetla konec TTAGGGG.



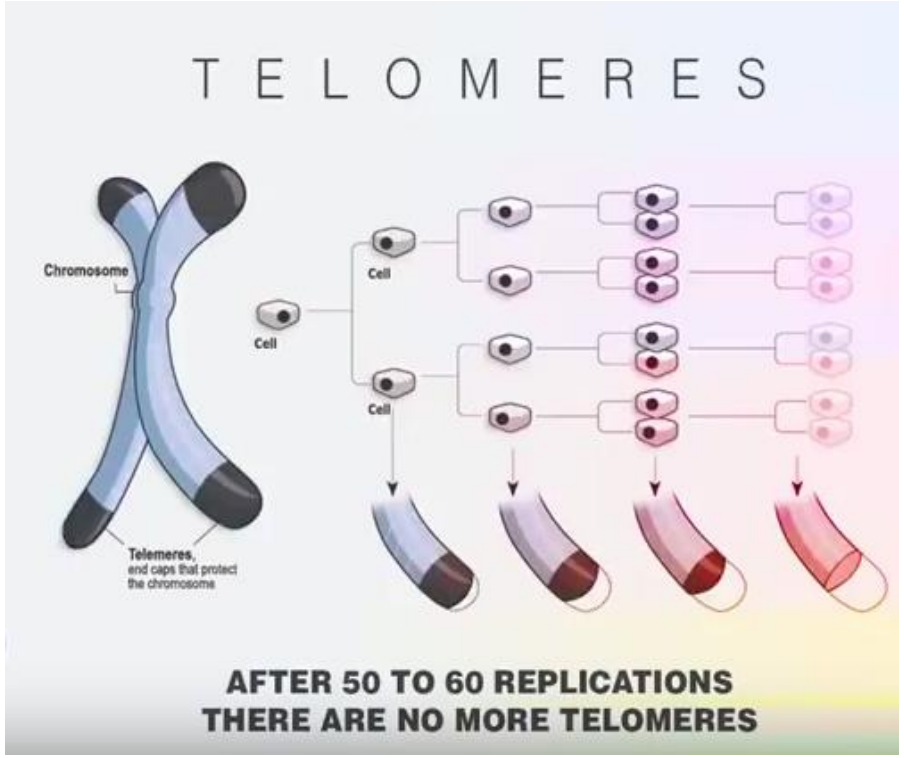
Chomozom a telomery na koncích (červená barva). Autor: AJC1. Volné užitíé CC BY-SA 2.0

Proč je v buňce text, který nic nekóduje ani nereguluje?

- Při dělení buňky (chromozomů) se text o maličko zkrátí.
- Přítomnost telomery umožňuje DNA polymeráze „odhryznout“ okrajovou část DNA, aniž by přitom zkrátila životně důležitý text.

- Lidské telomery mají mezi sedmi až deseti tisíci písmeny, aby mohly přežít zhruba cca 50 dělení, což odpovídá 75 až 90 letům opotřebení a oprav.

- Telomery v našich tělech se zkracují průměrnou rychlostí asi jednatřicet písmen za rok.

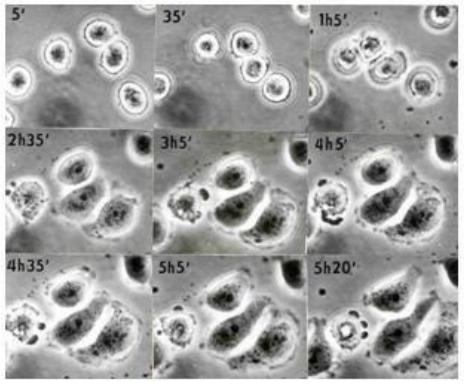


Leonard Hayflick a buněčná smrt

- Objevil buněčnou smrt u somatických b. (1961) = omezená schopnost replikace. Programovaná smrt.
- Buněčná linie **WI-38**.
- Vyvrátil teorii o nesmrtelnosti buněk, která byla stanovena na základě experimentu s buněčnou linií **HeLa**.



- Některé buňky nestárnou.
  - Rakovinové b.
  - Pohlavní b.
  - Kmenové b.



Rozprostírání HeLa buněk v čase (fázový kontrast).

Proč stárneme?

Hlavní evoluční teorie stárnutí

- Teorie naprogramované smrti (August Weismann, 1882)
- Kumulace mutací (Peter Medawar, 1952)
- Antagonistická pleitropní teorie (George C. Williams, 1957)
- *Disposable soma theory* (Tom Kirkwood, 1977)

Teorie naprogramované smrti

- *The Theory of Programmed Death* (August Weismann, 1882).

- Přírodní výběr v populaci eliminuje staré a nepotřebné = stáří je mechanismus, jak se jich zbavit.

- Uvolnění zdrojů pro mladší generace a další kolo reprodukce.

Kumulace mutací

- *Mutation Accumulation Theory of Aging* (Peter Medawar, 1952).

- Stárnutí je výsledkem postupného snižování účinnosti selekce vůči škodlivým genům v závislosti na chronologickém věku.

- Škodlivé genové mutace, které se aktivují teprve v pozdním věku, nejsou eliminovány evolučním výběrem, protože se objevují až po reprodukčním období.

Antagonistická pleitropní teorie

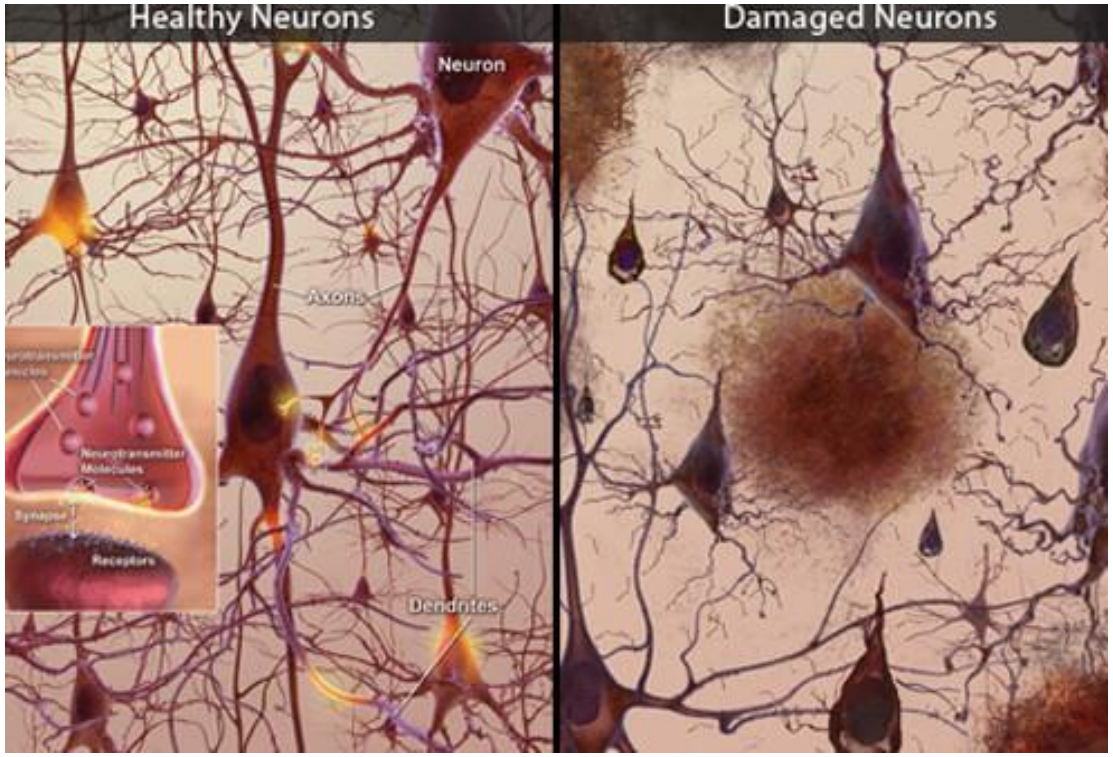
- *Antagonistic Pleiotropy Theory of Aging* (George C. Williams, 1957): *„Pay Later Theory“.*
- Stejné geny se chovají různě v mládí než ve stáří = PLEIOTROPIE.
- V mládí mají výhodu (např. zvyšují plodnost) a ve stáří naopak („cena za zdatnost“) = po redukci vlivu přírodního výběru.
- Tím se šíří geny, které jsou paradoxně škodlivé.

Disposable soma theory

- Tom Kirkwood (1977); Kirkwood and Holliday (1979).
- Jedinec musí rozprostřít svou metabolickou energii mezi údržbu vlastního těla a mezi reprodukci.
- Pro organismus není výhodné udržovat tělo po reprodukci v tak dobré formě jako před reprodukcí.

Neurodegenerativní onemocnění mozku

- Alzheimerova choroba (AD z angl. *Alzheimer's disease)*



Frekvence AD a následky

- V roce 2005 tvořila AD cca 70 % případů senilní demence (35,1 mil. lidí s AD na světě).
- Prognóza: dvojnásobek každých 20 let.
- Pacienti s AD umírají častěji na plicní pneumonii a bronchitidu.
- Socioekonomické důsledky (náklady 604 miliard dolarů = 1 % z globálního HDP)

Příčiny

- **Nejasné**
- Vysoký věk
- Ženy (častěji se dožívají vysokého věku)
- Dědičnost

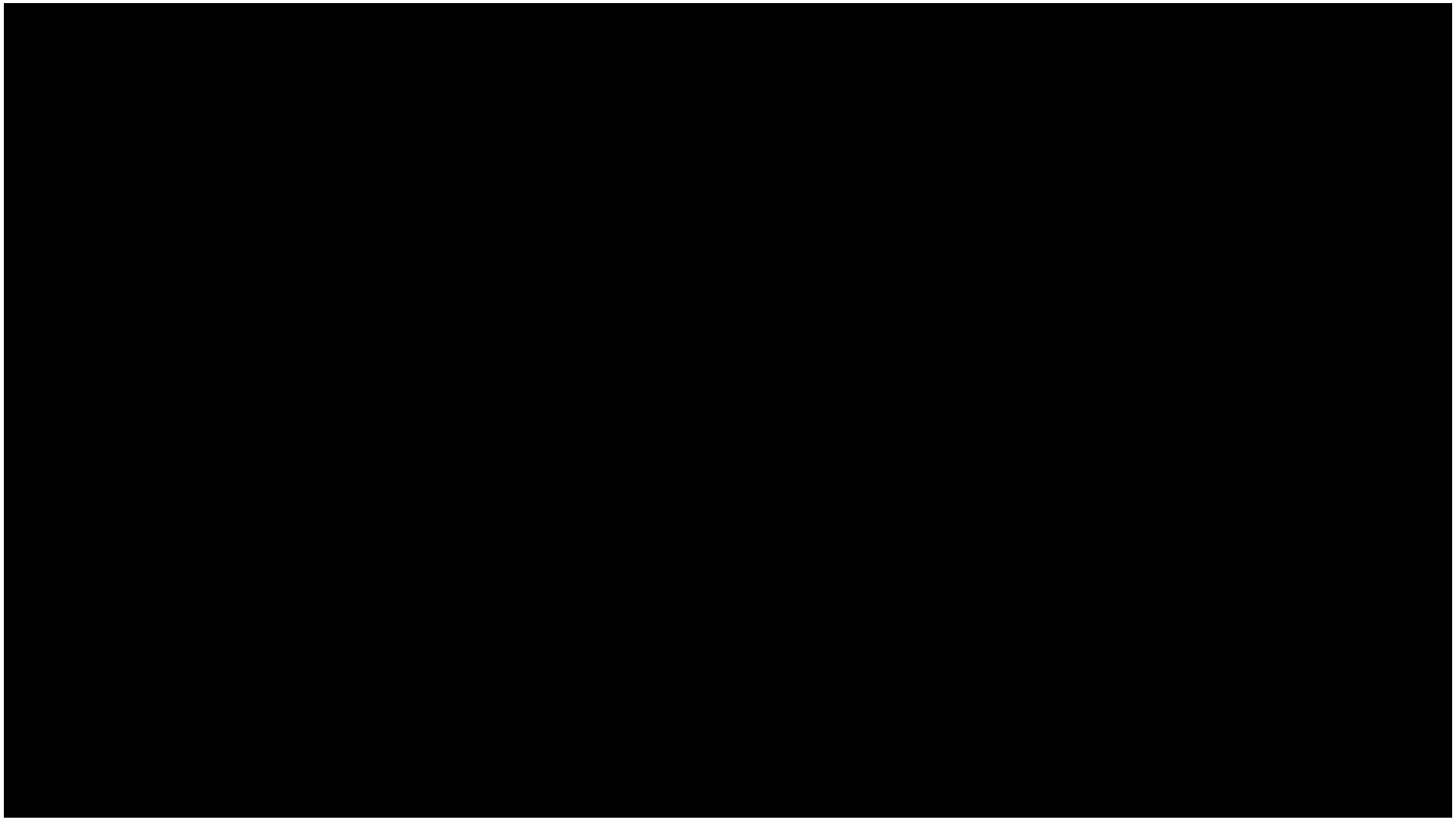
Projev

- Atrofie mozku.
- Tvorba a agregace β-amyloidu (Aβ) a klubek.
- Poruchy paměti, postupně se přidává poškození kognitivních, intelektuálních, ale i fyzických schopností.

β-amyloid (Aβ)

- Protein
- Vzniká štěpením tzv. *amyloidového prekurzorového proteinu* (APP).
- Jeho funkcí je pravděpodobně modulace synaptické aktivity.

- **U pacientů s AD je Aβ agregovaný a jeho vznik z APP je uskutečněn pomocí β-sekretázy.**



Aβ a cholesterol

- Zvýšená akumulace membránového cholesterolu vyvolá nepříznivou interakci mezi cholesterolem a β-sekretásou = má vliv na zvýšenou tvorbu Aβ.
- Cholesterol také hraje roli v přeměně rozpustného Aβ na fibrilární nerozpustnou formu (není jasný přesný mechanismus).

= zvýšená hladina cirkulujícího cholesterolu koreluje s hladinami Aβ v mozku

Apolipoprotein E (ApoE)

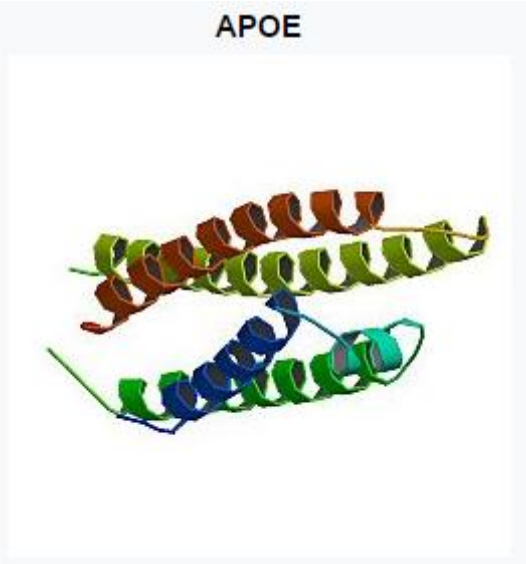
- ApoE je důležitým přenašečem cholesterolu v mozku (a cholesterol reguluje produkci a ukládání amyloidu).

- ApoE v mozku má vliv na neuronální reparaci, růst dendritů, synaptickou plasticitu a je popsán i jeho protizánětlivý vliv.

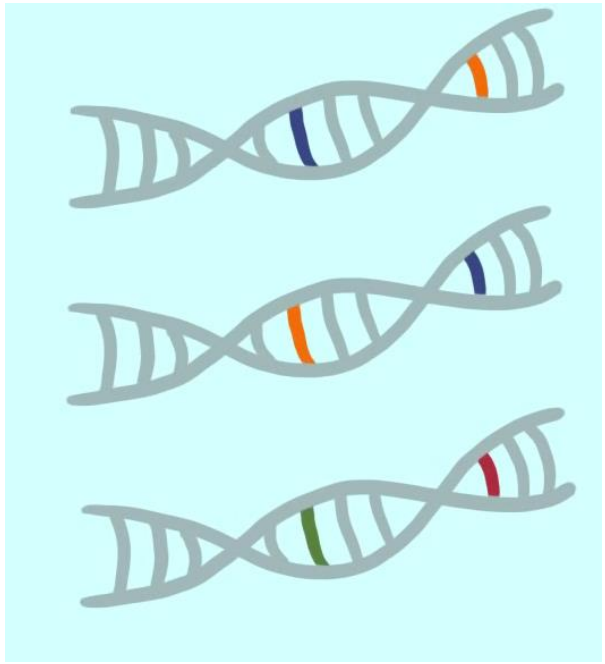
- Ve třech alelách (Apo E 2, 3, 4).

- U 25 % lidí se **ApoE-ε4** vyskytuje jen na jednom chromozomu (heterozygot), u 2–3 % se vyskytuje na obou (homozygot).

- Riziko výskytu AD je 3x větší u heterozygota a 8x větší u homozygota.

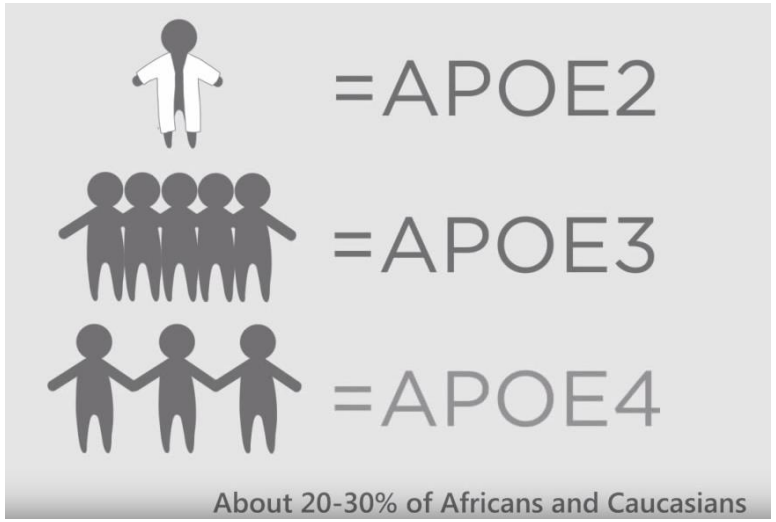


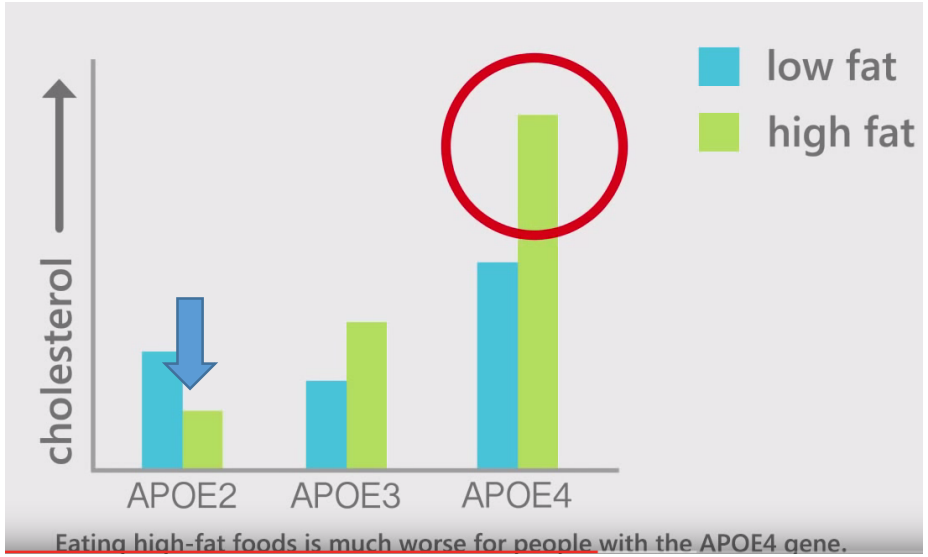
ApoE



ATGGAGGACGTGT

ATGGAGGACGTTT





Osoby s e4 alelou mají vyšší absorpci cholesterolu ve střevě.

- ApoE = reparace a remodelace nervových buněk po poškození, přičemž ApoE-**ε4** je **méně** efektivní při reparaci neuronů ve srovnání s ApoE3.

- Jedinci s **ApoE-ε4** mají také po zranění mozku horší prognózu.

Proč se gen pro ApoE-ε4 objevil?

- **„Gen spořivosti“** (např. Kozlov et al., 2012; Eisenberg et al., 2010).
  - Nositelé ε4 alely (častěji lovci a sběrači) mají vyšší účinnost intestinálního vstřebávání cholesterolu.

- **Korelace s vitaminem D v séru,** množství vit. D jako prostředek selekce (např. Huebbe et al., 2011).
  - Vit. D vzniká z derivátu cholesterolu.
  - 2 mil: ztráta ochlupení = ochrana před sluncem = melanizace kůže = zhoršená syntéza vit. D = neutralizace pomocí **ApoE-ε4.**

- Nejvyšší výskyt ApoE-ε4 je v horkých a chladných oblastech (zeměpisná šířka).
- Nejnižší výskyt ApoE-ε4 je v mírném pásu.

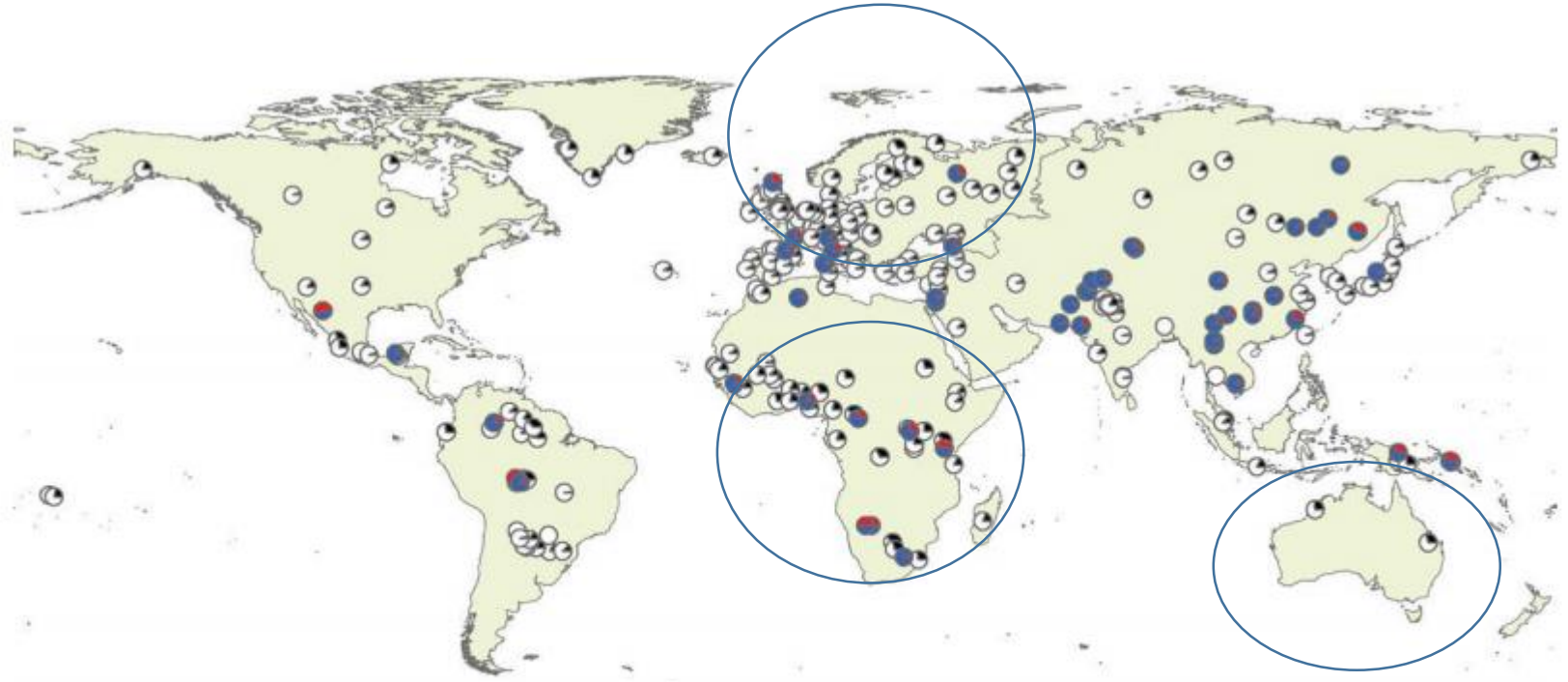


Fig. 1. Map of populations used in analyses. Each pie chart is a population-specific allele frequency estimate for $\varepsilon 4$. The colored pie charts represent HGDP populations, with red representing percent $\varepsilon 4$. The black and white pie charts are non-HGDP populations with black representing percent $\varepsilon 4$.

Eisenberg et al. (2010)

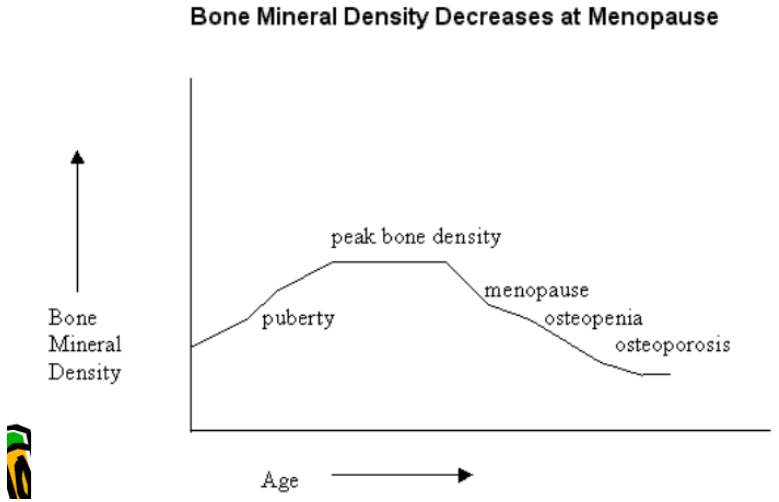
AD a současný životní styl

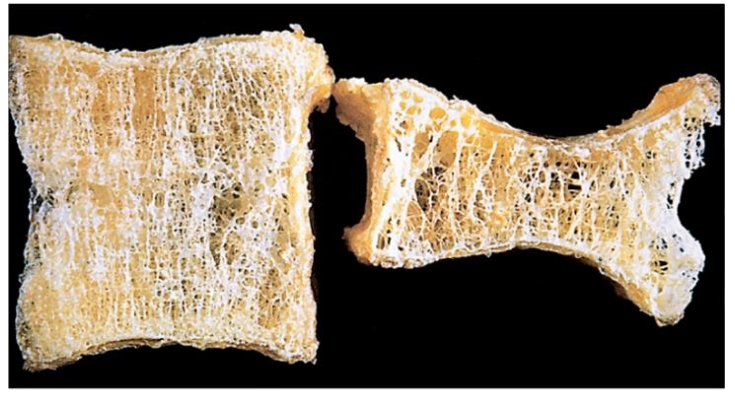
- 1989: Nigérie = jedno z vyšších výskytů **ApoE-ε4** a nejnižší prevalence AD!
- Nigerijci žijící v USA mají ale nejvyšší prevalenci AD.
- Životní styl a strava jsou rizikovějším faktorem než samotná přítomnost alely **ApoE-ε4**.

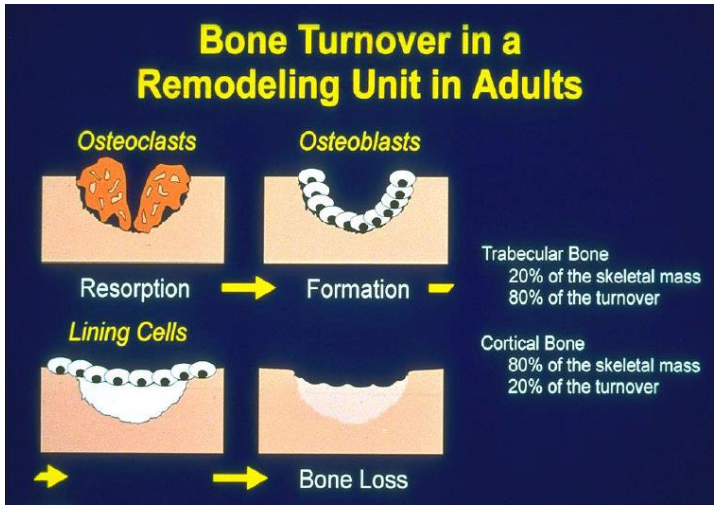
Osteoporóza (OP)

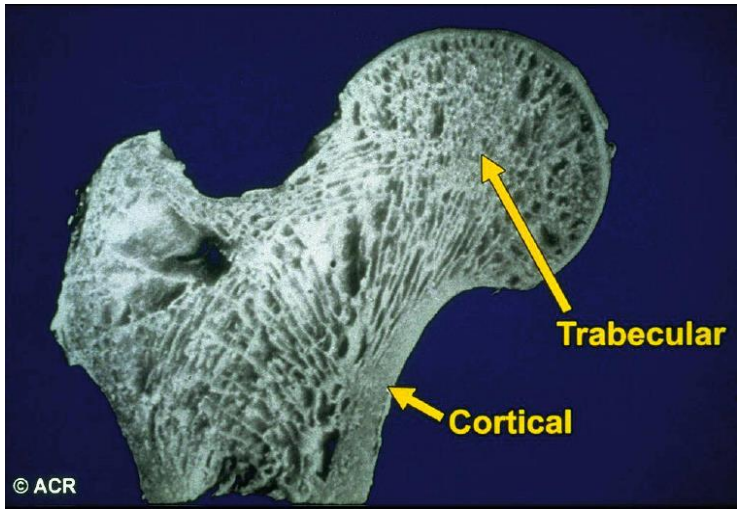
Osteoporóza (OP) a osteopénie

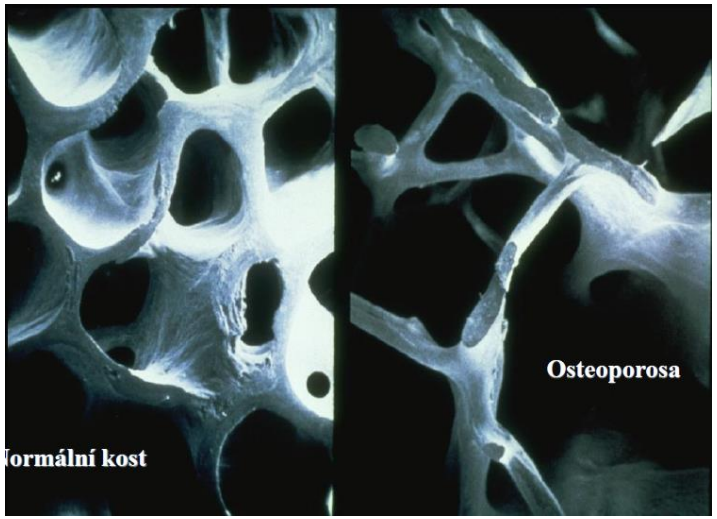
- Nejběžnější metabolické kostní onemocnění.
- OP patří mezi 10 ekonomicky nejzávažnějších onemocnění, což je dáno zejména vysokými náklady, které jsou potřebné k léčbě komplikací osteoporózy.
- Charakteristická úbytkem kostní tkáně při zachovalém poměru minerálních látek.
- Velké riziko fraktur (vřetení kost a fraktura krčku stehenní kosti).




© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com







Osteoblasty = tvoří kost = až 70 % buněk zemře (apoptóza), ostatní se změní v **Osteocyty**

Osteoklasty = odbourávají kost

1. typ

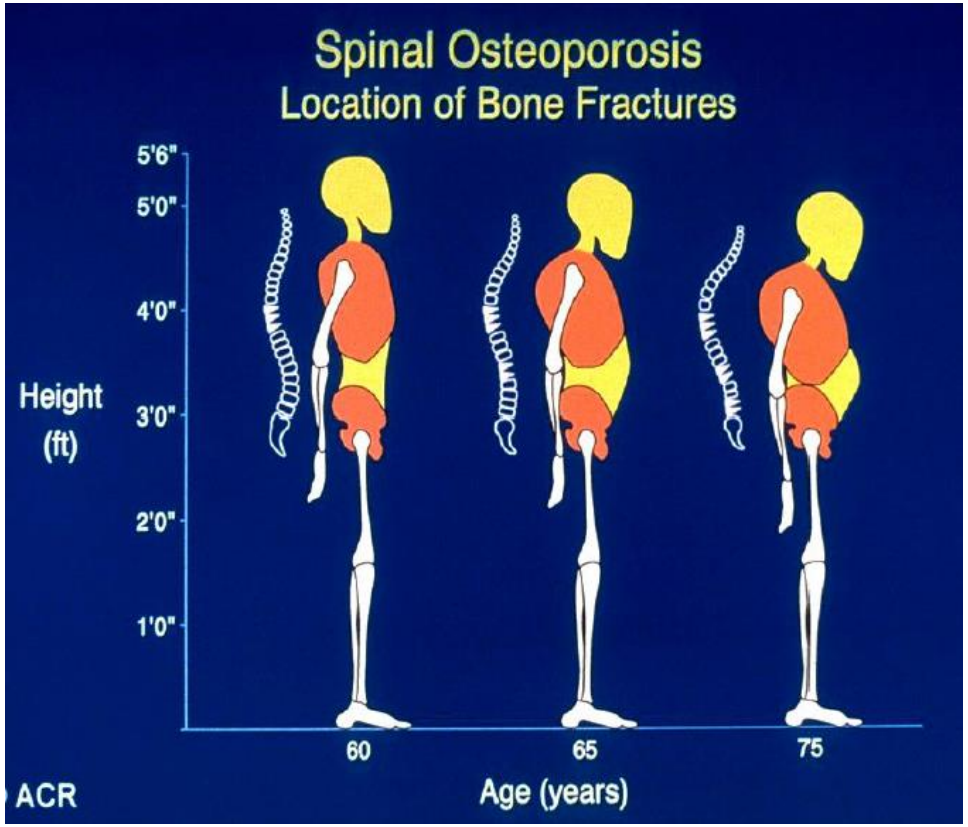
- Postmenopauzální
- Straší ženy
- Spongióza obratlů („rybí obratle“)
- Časté zlomeniny obratlů a vřetenní kosti
- Kyfóza

2. typ

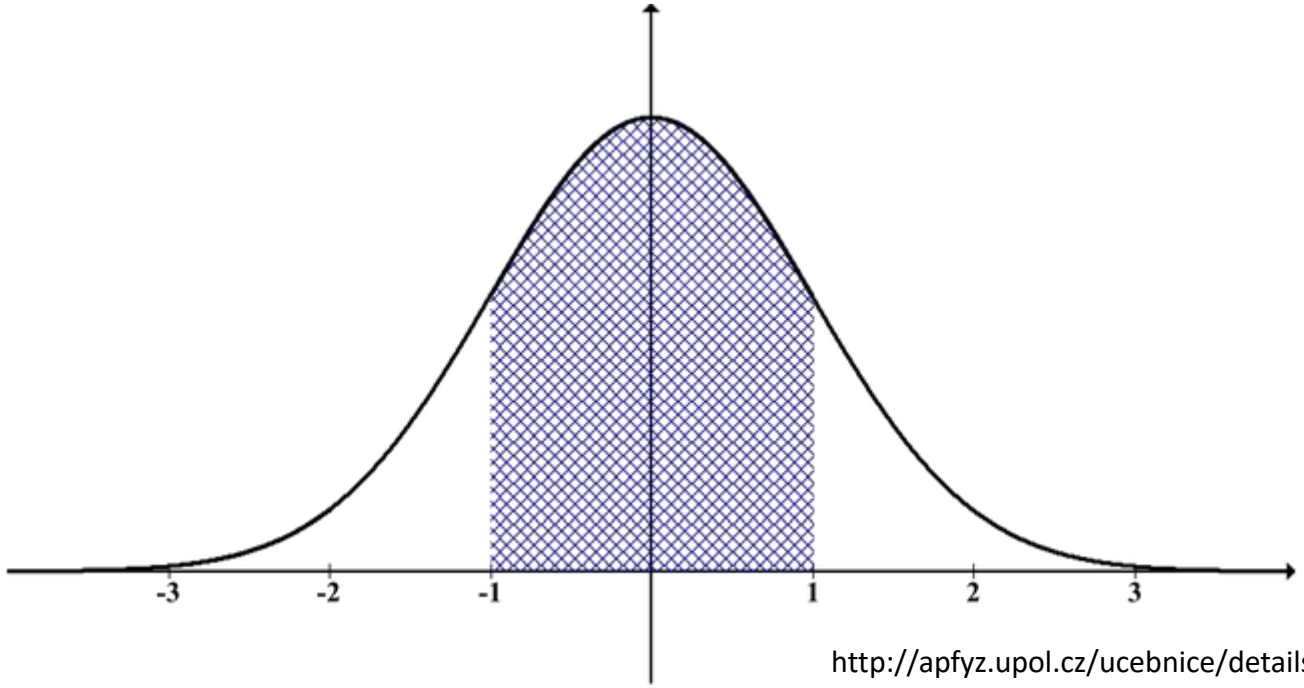
- Fyziologická/senilní
- Obě pohlaví
- Postihuje spongiózní kost i kompaktní kost
- Žebra, obratle, hrudní kost, pánevní kosti
- Častá zlomenina krčku stehenní kosti

Následky osteoporózy

- Zvýšené riziko kostních zlomenin.
- Snížení kvality života.
- Zvýšené riziko úmrtí.
- Invalidita (ekonomická zátěž).

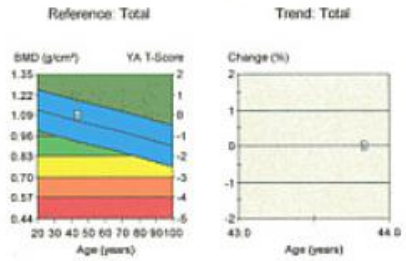


T-Score: WHO kritéria pro stanovení osteoporózy (u žen)	
Normál	BMD > -1.0 pod referenčním rozsahem mladých osob
Nižší hustota kostí (Osteopenia)	BMD je -1.0 to -2.5 SD pod referenčním rozsahem mladých osob
Osteoporosis	BMD < -2.5 SD pod referenčním rozsahem mladých osob
silná Osteoporosis	BMD < -2.5 SD pod referenčním rozsahem mladých osob (při jedné zlomenině)



DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*) měřící páteř, kyčel nebo celé tělo.





Region	BMD [1] (g/cm²)	Young-Adult [2] T-Score	Age-Matched [3] Z-Score
Neck	0.909	-1.2	-0.9
Wards	0.836	-1.0	-0.4
Troch	0.968	0.3	0.5
Shaft	1.286	-	-
Total	1.088	0.0	0.3

Region	Measured Date	BMD [1] (g/cm²)	Change (%)	Age (years)
Total	09/16/1999	1.088	0.0	43.8

http://apfyz.upol.cz/ucebnice/details/denzitometrie.pdf

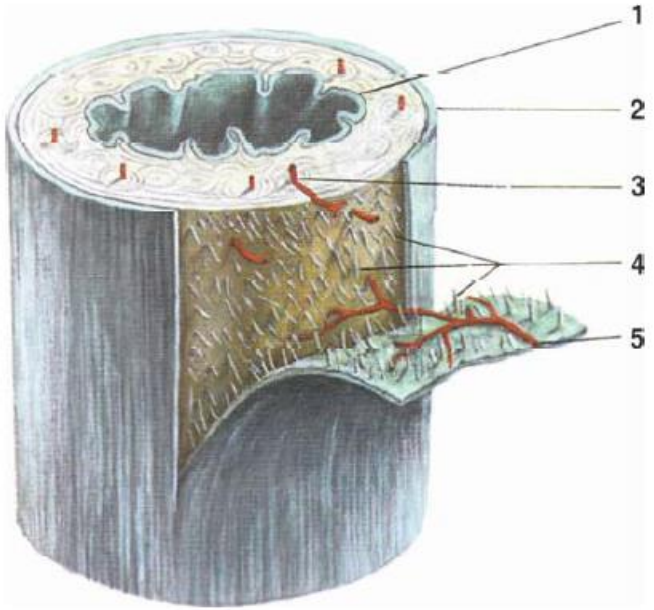
Faktory

- Hormonální cyklus
- Vrchol kostní denzity
- Strava (vápník)
- Kouření, alkohol a kofein
- Fyzická aktivita a BMI

- Etnicita

Hormonální cyklus

- Důsledek hormonální proměnlivosti v průběhu života.
- Homeostáza kosti je udržována hormony (parathormon, kalcitriol, kalcitonin), růstovým hormonem, který stimuluje osteoblasty, dále např. inzulín, glukokortikoidy atd.
- Homeostáza je ovšem regulována také estrogenem a androgeny.



- U žen fluktuuje estrogen. Estrogen = kontrola osteoklastů a remodelace kosti přes osteoblasty.

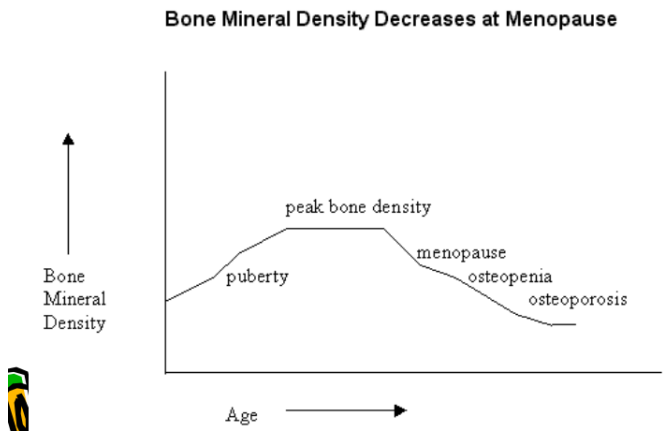
- Během laktace (nízká hladina estrogenu) = pokles kostní denzity, nicméně oxytocin a prolaktin zajišťují větší absorpci vápníku ze střeva.

- Menopauza = výrazné snížení kostní denzity vlivem nízké hladiny estrogenu a žádné kompenzace.



Vrchol kostní denzity

- Čím mladší věk vrcholu kostní denzity, tím vyšší riziko osteoporózy.
- **Vrchol je kolem 35 let.**
- Časná maturace a omezená aktivita vede k nižšímu věku vrcholu kostní denzity.
- Mazess and Barden (1991): 2/3 pacientů s osteoporózou je ovlivněno brzkým obdobím **vrcholu kostní denzity.**



Strava (vápník)

- Má strava bohatá na vápník vliv na prevenci OP?

Med Hypotheses. 2005;65(3):552-8.

Lifetime high calcium intake increases osteoporotic fracture risk in old age.

Klompmaker TR[1].

Author information

Abstract

Caloric restriction prolongs life span. Calcium restriction may preserve bone health. In osteoporosis, bone mineral density (BMD) has significantly decreased, due to a lack of osteoblast bone formation. Traditional osteoporosis prevention is aimed at maximizing BMD, but the lifetime effects of continuously maintaining a high BMD on eventual bone health in old age, have not been studied. Strikingly, in countries with a high mean BMD, fracture rates in the elderly are significantly higher than in countries with a low mean BMD. Studies show that this is not based on genetic differences. Also, in primary hyperparathyroidism, on the brink of osteoporosis, BMD levels may be significantly higher than normal. Maybe, BMD does not represent long term bone health, but merely momentary bone strength. And maybe, maintaining a high BMD might actually wear out bone health. Since osteoporosis particularly occurs in the elderly, and because in osteoporotic bone less osteoblasts are available, the underlying process may have to do with ageing of osteoblastic cells. In healthy subjects, osteoblastic bone cells respond to the influx of calcium by composing a matrix upon which calcium precipitates. In the process of creating this matrix, 50-70% of the involved osteoblasts die. The greater the influx of calcium, the greater osteoblast activity, and the greater osteoblast apoptosis rate. An increased osteoblast apoptosis rate leads to a decrease in the age-related osteoblast replicative capacity (ARORC). In comparison to healthy bone, in osteoporotic bone the decrease in the replicative capacity of osteoblastic cells is greater. Due to the eventual resulting lack of osteoblast activity, micro-fractures cannot be repaired. Continuously maintaining a high BMD comes with continuously high bone remodeling rates, which regionally exhaust the ARORC, eventually leading to irreparable microfractures. Regarding long time influences on bone health, adequate estrogen levels are known to be protective against osteoporosis. This is generally attributed to its inhibiting influence on osteoclast activity. Instead, its net effects on osteoblast metabolism may be the key to osteoporosis prevention. Adequate estrogen levels inhibit osteoblast activity, calcium apposition and osteoblast apoptosis rate, preserving the ARORC.

CONCLUSION: Regarding osteoporosis prevention, ARORC better than BMD represents bone health. Regarding ARORC, adequate estrogen levels are protective, opposing the similar effects of hyperparathyroidism and a high calcium diet. Tests need to be performed in mice to assess the lifetime effects of a high versus a low calcium diet, on eventual bone fracture toughness.

- Čím vyšší je příliv vápníku, tím větší je aktivita osteoblastů a větší míra apoptózy osteoblastů.
- Zvýšená míra apoptózy osteoblastů vede ke snížení jejich dělení = zkrácení buněčného života.
- Předčasné „stárnutí kostí“.
- Trvalé udržování vysoké BMD regionálně vyčerpává osteoblasty, což nakonec vede k nenapravitelným mikrofrakturám!
- Vysoké BMD dokonce může vést k větší četnosti fraktur.

- *Jsou naše těla adaptována na zvýšené množství vápníku?*

Kouření, alkohol, kofein

- Broulik et al. (2010): výzkum alkoholu na osteoporózu (u krys).
  - Nejvýznamnější u jedinců před dosažením vrcholu kostní denzity.
  - Překyselením organismu dochází k demineralizaci kosti.

- Law and Hackshaw (1997): kouření neovlivňuje kostní denzitu u žen před menopauzou, ale výrazně ji ovlivňuje po menopauze.
  - Kouření ovlivňuje zvýšení kortizolu, který má vliv na demineralizaci kosti a ovlivňuje absorpci vápníku ze střeva.

Fyzická aktivita

- Význam pohybu je především v dětství = posouvá hranici vrcholu kostní denzity.

- Přehnaná aktivita má opačný efekt = vliv na amenoreu = snížené působení estrogenu = nižší kostní denzita.



BMI

- Obezita = negativní korelace s kostní denzitou. Možný vliv:
  a) konzumace potravin s fytáty, fosfáty = možný vliv na demineralizaci;
  b) snížení aktivity, omezený pobyt na slunci.

X

- **Průměrné a vyšší BMI naopak koreluje pozitivně s kostní denzitou (zejména u starších žen a malých dětí). Kosti jsou více stimulovány a estrogeny jsou syntetizovány z tukové tkáně.**

Kulturní rozdíly (?)

- **Afroameričané**
  - 10 až 15 % vyšší BMD (např. Aloie, 2009).
  - NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey).
  - Faktory:
    - Nadváha, vyšší hladina estrogenů.
    - Nižší tempo kostní remodelace v dospělosti. Delší délka života osteoblastů.
    - Pozdní vrchol kostní denzity.

Wright et al. (2014)

- Afroameričané.
- Euroameričané.
- Hispanoameričané.

	Group	OP Prevalence % (SE)	LBM Prevalence % (SE)
Both Sexes			
	Total	10.3 (0.37)	43.9 (0.72)
	NH white	10.2 (0.47)	44.9 (0.89)
	NH black	4.9 (0.65)	29.7 (1.51)
	Mexican American	13.4 (1.10)	43.2 (1.41)
Women			
	Total	15.4 (0.63)	51.4 (0.93)
	NH white	15.8 (0.81)	52.6 (1.17)
	NH black	7.7 (1.10)	36.2 (2.03)
	Mexican American	20.4 (1.70)	47.8 (2.33)
Men			
	Total	4.3 (0.40)	35.2 (0.93)
	NH white	3.9 (0.39)	36.0 (1.13)
	NH black	1.3 (0.40)	21.3 (1.75)
	Mexican American	5.9 (1.08)	38.3 (2.55)



Women's Health Issues
Volume 10, Issue 6, November–December 2000, Pages 300-304

Article

Osteoporosis and African-American women

Cathy R Kessenich (DSN, ARNP) [a]

Show more

https://doi.org/10.1016/S1049-3867(00)00065-7

Get rights and content

- African-American women are missing from the list of risk factors for osteoporosis although **over 300,000 currently have osteoporosis**. Possible bone structure differences such as greater peak bone mass, a slower rate of bone loss after menopause, and better quality of bone microarchitecture in African-American **women have not been supported by research**.

1. Osteoporóza je méně často diagnostikovaná u AA z důvodů „ojedinělého“ měření denzitometrem.
2. Data v NHANES (75 miĺ vs. 9 mil.).

Rizikové faktor u AA jsou stejné jako u EA.

Navíc:

1. Afroameričané jsou častěji rezistentní vůči laktóze. Řada doporučení při OP je strava bohatá na mléčné produkty.

2. Melanin chrání kůži před UV zářením, ale nepodporuje syntézu vitaminu D, který je zásadní pro prevenci osteoporózy.

3. Kulturní faktor: Afroameričané tráví více času v uzavřených prostorech (méně pohybu, méně vit. D).

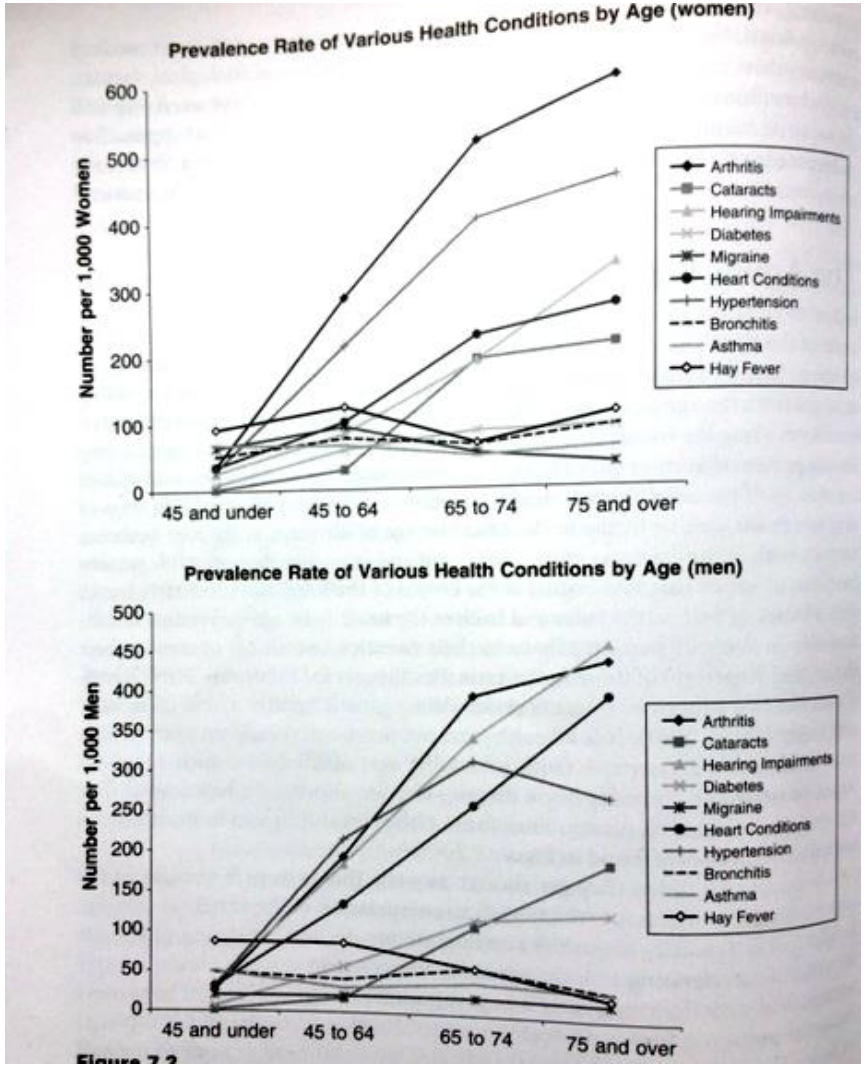
Onemocnění se stoupajícím věkem

Nárůst

- Degenerativní onemocnění pohybového aparátu.
- Neurodegenerativní onemocnění.
- Rakovina.
- KVO.

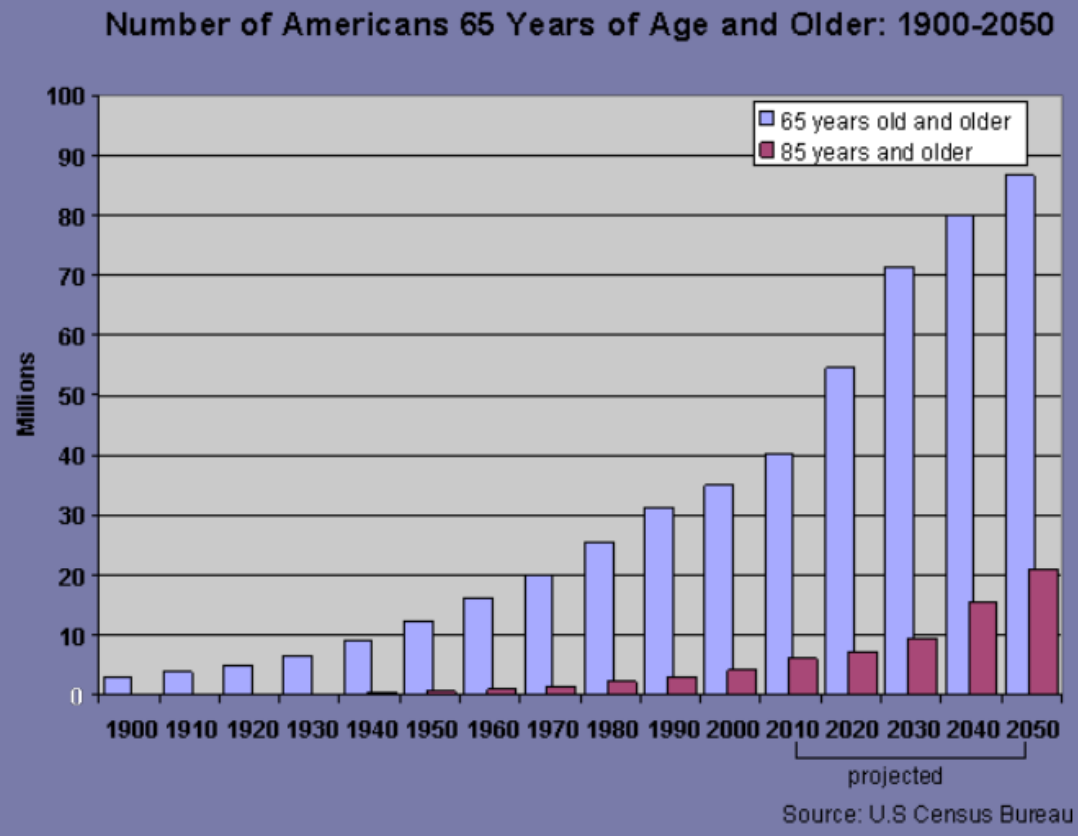
Pokles

- Astma.
- Alergická rýma.
- Migrény.



Ekonomické důsledky vysokého stáří

Why should we study aging?



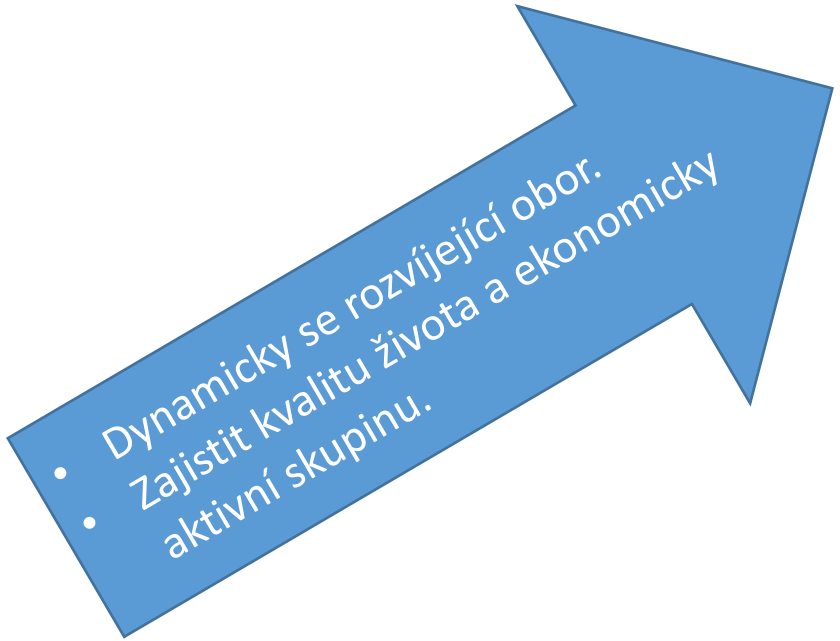
Gerontologie

- Je souhrn poznatků o stárnutí a stáří.
- Pojem Ilja Iljič Mečnikov v roce 1903.

- **Gerontologie experimentální**
- **Gerontologie sociální**
- **Gerontologie klinická**

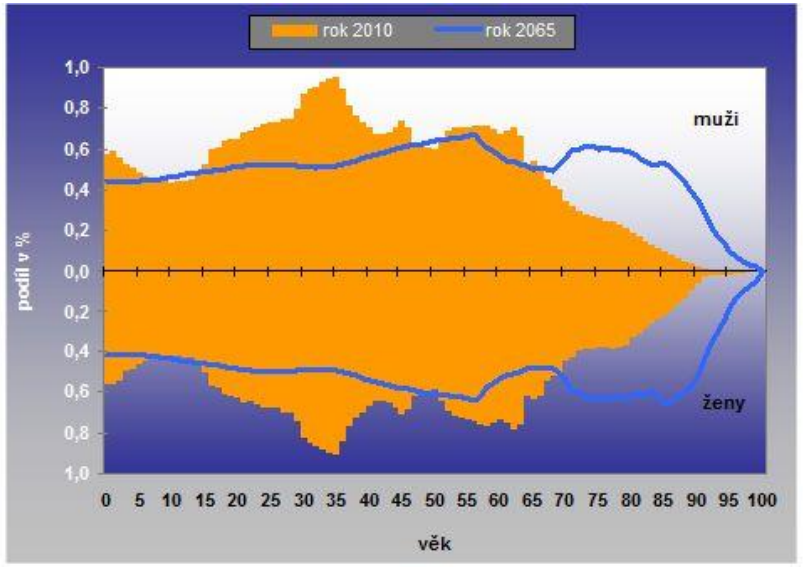
- **Biogerontologie**

- **Geriatrie**



Demografické stárnutí

- **Zvyšuje se podíl seniorů a snižuje se podíl dětí** mladších 15 let.
- Pokles porodnosti a úmrtnosti vede k prodlužování naděje dožití.
- Dosud převažoval počet jedinců do 15 let nad jedinci 65 a více.
- Dnes 0 až 14 = 14,2 %; nad 65 let = 15,2 %.



Tab. 1: Vývoj složení obyvatelstva ČR podle hlavních věkových skupin mezi lety 2000-2065, vybrané roky (v %)

Věk	2000	2010	2015	2020	2025	2035	2045	2055	2065
0-14	16,4	14,2	15,1	15,6	14,9	13,0	13,3	13,9	13,2
15-64	69,8	70,6	67,2	64,4	63,4	62,5	57,0	53,7	54,6
65+	13,8	15,2	17,7	20,1	21,7	24,5	29,6	32,4	32,2

Zdroj: ČSÚ

- 2003: 5 osob v ekonomicky aktivním věku = jedna osoba starší věku 65 let, 7,7 % HDP na starobní důchody + zdravotní péče.

- 2050: 1,5 člověka v ekonomicky aktivním věku = jedna osoba starší věku 65 let, až 15 % HDP na starobní důchody + zdravotní péče.

Sociální a ekonomický dopad

- Sociální skupina: důchodci (nepracují).
- Důchodový systém, sociální a zdravotní zabezpečení, nedostatek pracovní síly, soukromá sféra.

- Chudoba.