



Патофизиологија старења

Проф. др Олгица Михаљевић
Факултет Медицинских наука
Институт за патолошку физиологију

Садржај предавања

- Дефиниција старења
- Облици старења
- Одлике процеса старења
- Теорије о старењу: еволутивне и модерне
- Модерне теорије старења: Системске и Ћелијске теорије старења
- Промене органа и система органа током старења
- Успешно старење
- Превремено старење - Прогерија

Дефиниција старења

- **универзалан биолошки процес, природна фаза у животном циклусу сваке јединке, који се завршава смрћу**
- **свеобухватно, иреверзибилно и прогресивно телесно пропадање које се догађа током живота**
- **појава иреверзибилних промена у ћелијама, ткивима и органима**

Старење

- Настанак бројних промена како у **морфолошкој** тако и у **физиолошкој** организацији организма
- Смањење **максималног виталног капацитета** и **одбрамбене способности** организма од свих облика стреса
- Повећање патофизиолошких и биохемијских промена које чине **предипозицију** за развој **хроничних болести**

Старење

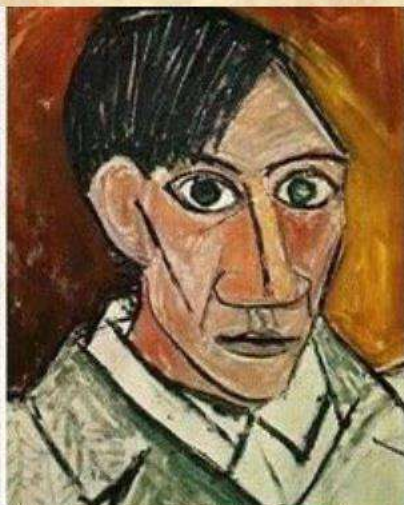
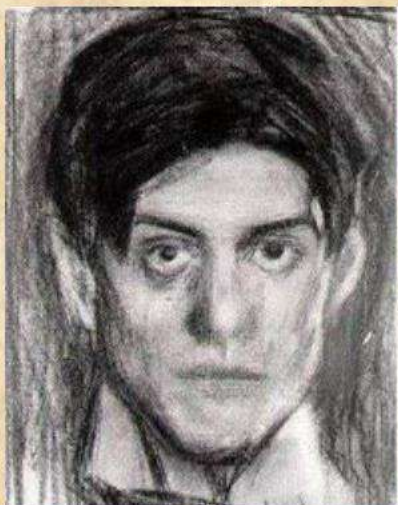
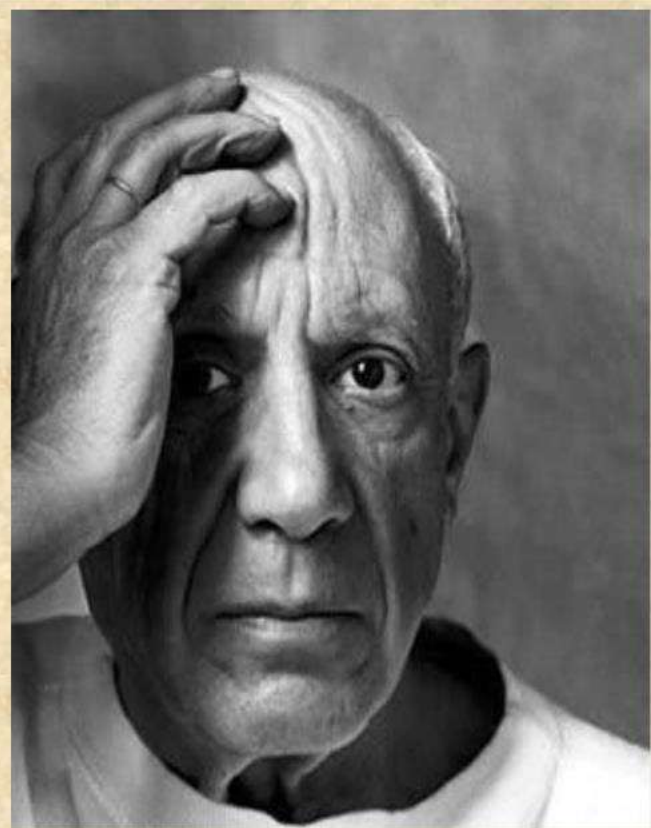
- **Патоанатомски** - процес старења представља **повећање екстрацелуларног** у односу на интрацелуларни део суспстанце
- **Метаболички аспект** - инволутивне промене у сенијуму представљају **предоминацију катаболичких процеса** у односу на анаболичке
- крајњи резултат процеса старења - умножавање фиброзних и колагених елемената и постепено **смањење броја високодиферентованих ћелија**

Пабло Пикасо

„Не занимају ме нечије године.

Људи који ми говоре колико имају година су блесави.

Стар си онолико колико се осећаш старим.“



Карактеристике старења

- Прогресивност
- Универзалност
- Промене у морфолошкој и физиолошкој организацији
- Смањење максималних функционалних капацитета
- Предиспозиција за настанак хроничних болести

Врсте старења

- Биолошко
- Психолошко
- Социјално



“Старење је здравље”

- Постепено смањење хомеостатске резерве



Хронолошке категорије старих

- Млађи стари (65-74 година)
- Средње стари (75 до 84 година)
- Старији стари (преко 85 година)



Најдужи животни век у свету:

- Јужна Кореја (просечно 90 година)
- Сингапур (просечно 83,1 година)
- Јапан (просечно 83 године)
- Шпанија (просечно 82,8 година)
- Швајцарска (просечно 81 година)
- У Србији просечан животни век: 73,7 година

Најдуговечније особе на свету



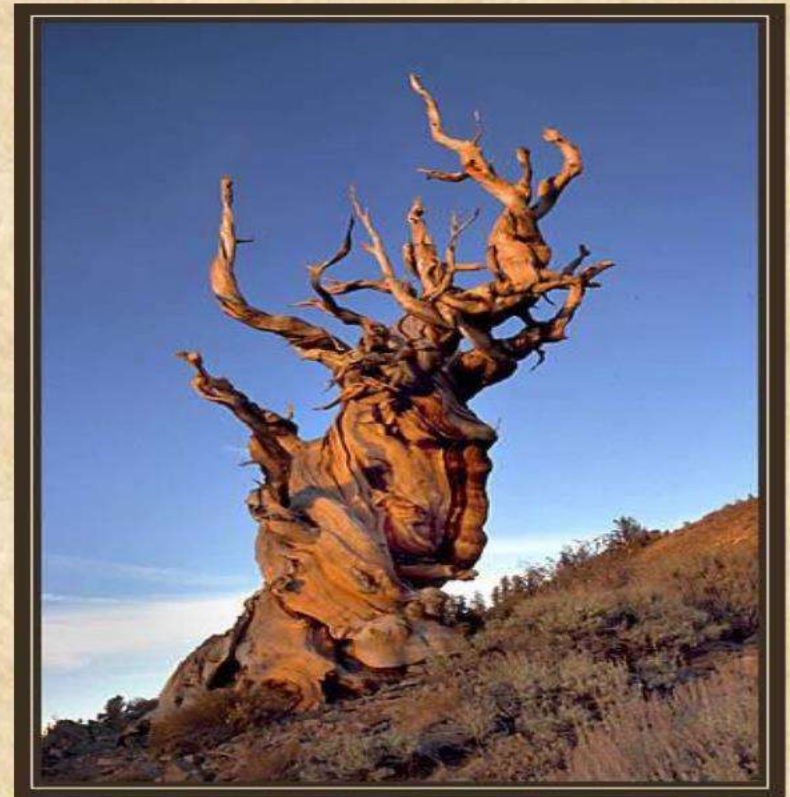
Жана Калман (21.02.1875- 4.08.1997),
животни век 122 године и 164 дана



Циреомон Кимура (19. 04.1897 - 12.06.2013),
животни век 116 година

Теорије старења

- Еволутивне теорије старења
- Модерне теорије старења:
 - ✓ системске теорије
 - ✓ ћелијске теорије.



Еволутивне теорије старења

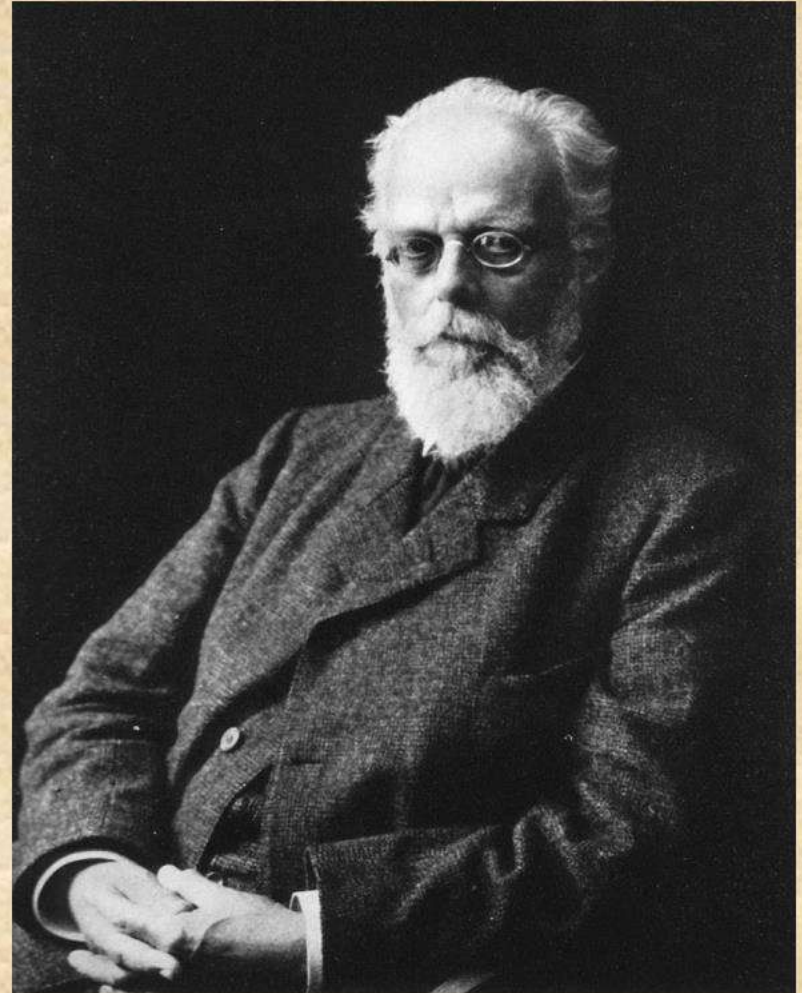
- Засноване на **Дарвиновој теорији** еволуције природног одабира
- Разлика у дужини живота биолошких врста заснива се на **процесима мутације и селекције гена**

Еволутивне теорије старења

- Теорија програмиране смрти услед ограниченог броја деоба соматских ћелија (Weissman-ова теорија)
- Теорија акумулације мутација (Medawar-ова теорија)
- Теорија антагонистичке плеиотропе
- Теорија неинвестирања у соматске ћелије

August Weismann

“Смрт наступа јер се
истрошено ткиво не
може вечно
самообнављати и због
ограничене способности
раста јер се
ћелије могу делити само
одређени број пута.”



Теорија програмиране смрти

- Постојање гена укључених у старење
- Свака врста има одређену максималну дужину **живота**
- Деца дугоживећих родитеља и сама имају дуг живот
- Слична дужина живота монозиготних близанаца
- Постојање **специфичних механизма програмиране смрти** ради уклањања старих и непотребних чланова популације како би се ослободио простор и ресурси за млађе

Теорија акумулације мутација

- **Medawar** – старење је нуспродукт природног одабира
- Живимо толико дуго да би се **репродуковали**, након чега бројни спољашњи и унутршњи фактори узрокују смрт.
- **Штетне мутације** експримиране у млађем добу **МОГУ** бити природним одабиром **одстрањене из генома**, за разлику од оних експримираних у старијем добу, након репродукције
- **Hutchinson-Guilford-ова прогерија**: болесници живе око 12 година и **не могу пренети своје мутиране гене** на следеће генерације
- Насупрот, **породична Алцхајмерова болест**: особе код којих експресија мутације поприма патолошке размере тек у старијем добу **могу дати потомство пре него што оболе**

Теорија антагонистичке плеиотропе

- теорија "платићеш касније" Georga Williamsa заснива се на две претпоставке:
- **Одређени ген може имати ефекат НЕ САМО на једно својство него на више**
- Ови плеиотропни ефекти могу деловати на **степен прилагођености јединке на супротне (антагонистичке) начине.**
- У случају постојања "**сукоба интереса гена**" природни одабир је увек у **корист млађе доби.**
- Нпр. неки ген повећава уградњу калцијума у кости. Овакав ген има позитиван ефекат у раном животу (смањује ризик од фрактура костију) а касније може имати негативан ефекат (повећава ризик од остеоартритиса).

Теорија неинвестирања у соматске ћелије

- природна селекција фаворизује мање инвестирање организама у одржавање и опоравак соматских ћелија и ткива у односу на НЕОГРАНИЧЕНО ПРЕЖИВЉАВАЊЕ полних ћелија.

Модерне теорије старења

- **Системске теорије:**

- ✓ Имунска теорија
- ✓ Неуроендокрина теорија
- ✓ Теорија стреса

- **Ћелијске теорије:**

- ✓ Теорија репликативне старости (теорија теломера)
- ✓ Теорија грешке
- ✓ Митохондријска теорија
- ✓ Теорија слободних радикала
- ✓ Теорија накупљања штетних материја

Имунска теорија старења

- **Поремећаји у контроли имунолошког система**
 - Смањење способности разликовања сопствених од страних антигена
 - Смањење продукције IL-2
 - Смањење експресије IL-2 рецептора на меморијским Т лимфоцитима
 - Повећање отпорности CD8+ Т лимфоцита на апоптотичне сигнале
 - Повећање односа између CD8 + и CD4 + Т лимфоцита
 - Смањење активности NK ћелија
 - Смањење функције Б лимфоцита
 - Смањење активности моноцита

Неуроендокрина теорија старења

- Старење настаје због **функционалних поремећаја нервне контроле и ендокриних одговора** осовине хипоталамус-хипофиза-жлезда.
- Резултат: **дисфункција ендокриних жлезда и њихових циљних органа.**
- Неки научници сматрају да је у хипоталамусу смештен **„биолошки сат“** који контролоше брзину старења.

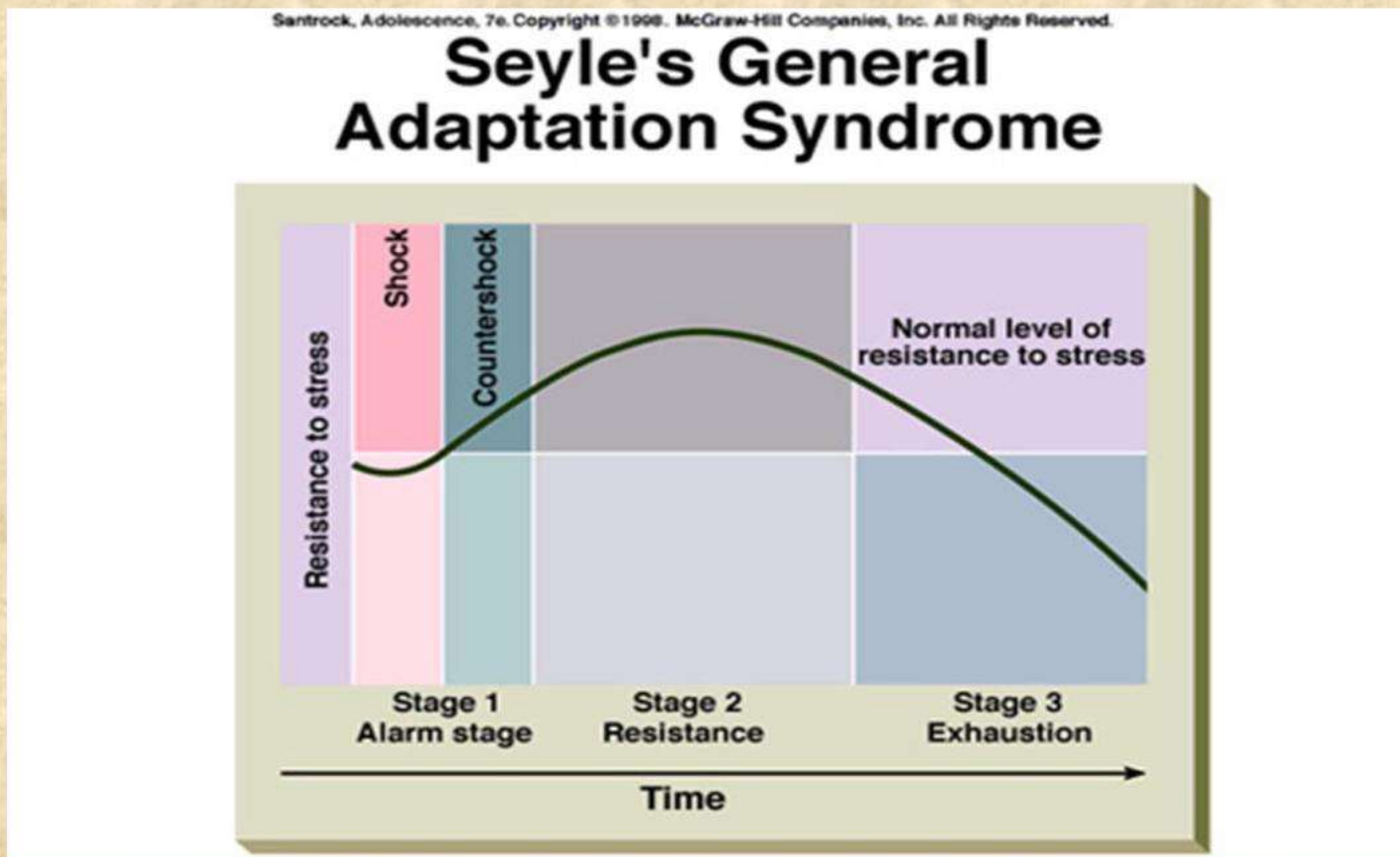


Неуроендокрина теорија старења

- **Смањење концентрације хормона** (хормон раста, мелатонин, дехидроепиандростерон)
- Код жена смањење и престанак оваријалне секреције прогестерона и естрогена
- Код мушкараца смањење тестостерона
- **Смањење концентрације неуротрансмитера** (допамин, норадреналин, серотонин, ГАБА, ацетилхолин)
- **физиолошка инволуција мозга:** смањење броја и реактивности неурона, смањење синапси, повећана лабилност хипоталамо-хипофизне осовине у одговору на стрес

Теорија стреса

- Смањење способности организма да толерише стрес



Ћелијске теорије стреса

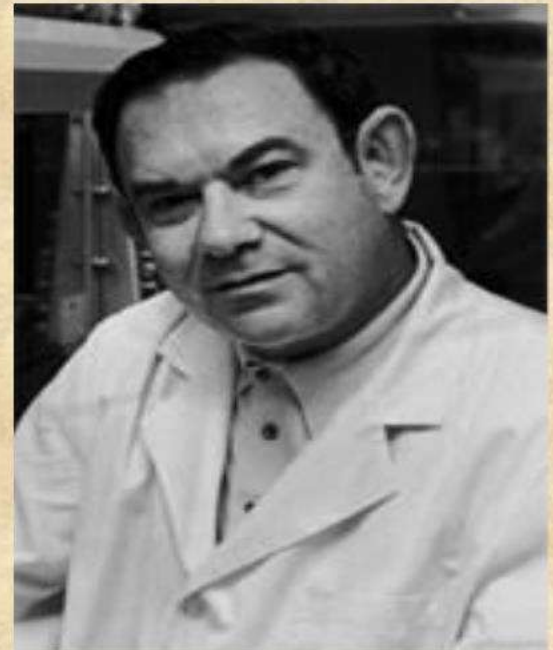
- накупљање оштећења која доводе до постепеног смањивања функције и способности деобе ћелија
- ✓ Теорија репликативне старости (теорија теломера)
- ✓ Теорија грешке
- ✓ Митохондријска теорија
- ✓ Теорија слободних радикала
- ✓ Теорија накупљања штетних материја

Механизми ћелијског старења

- Осим што различите ћелије различито брзо старе оне старе и на различите начине:
- **Постмитотске** (као што је то већина мишићних и нервних ћелија) старе углавном због **ванћелијских и ћелијских оштећења** која се временом акумулирају
- **Митотски активне** ћелије због генске нестабилности **трошења теломера**.

Теорија ћелијског старења

- Скраћивање теломера, маркера ћелијског старења
- “репликативно старење”
(Hayflick-ов лимит)

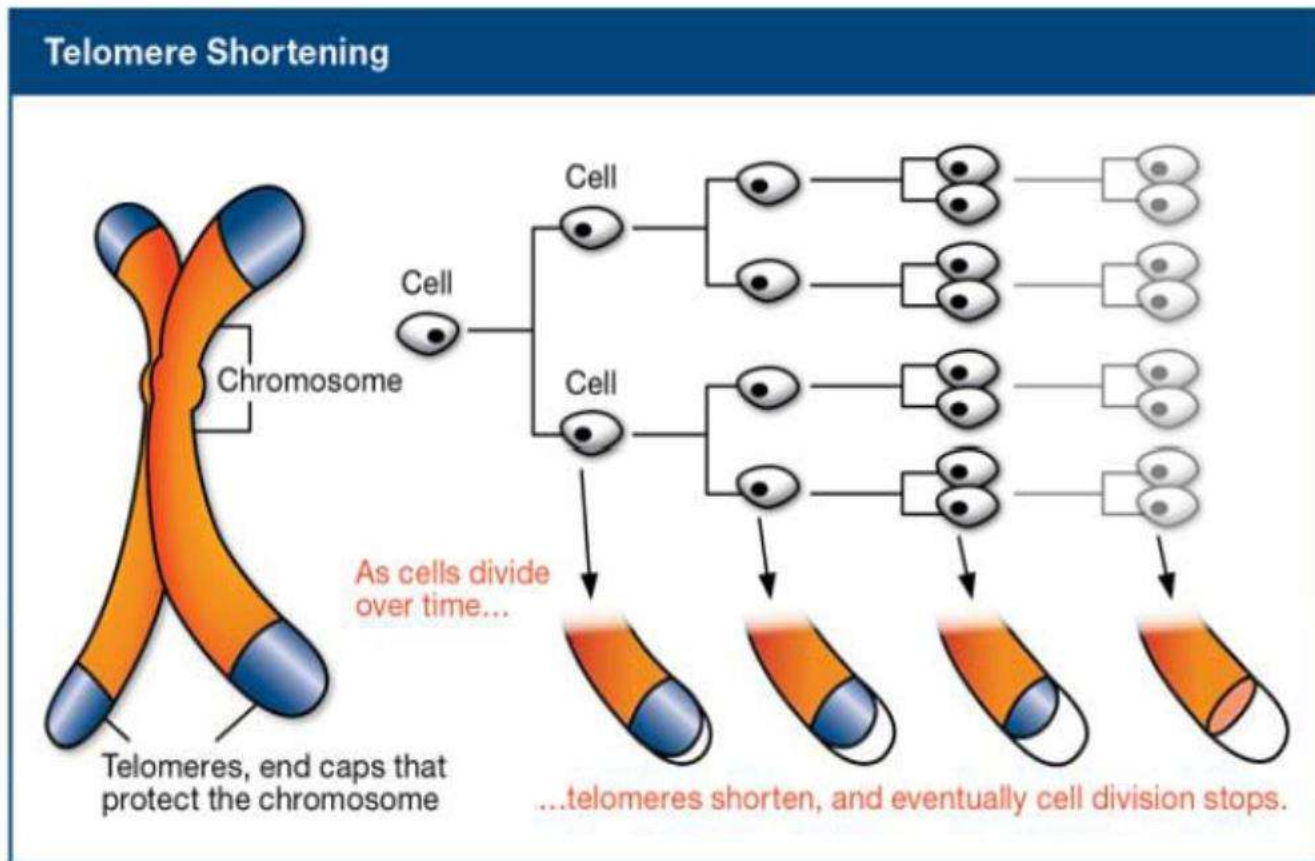


Leonard Hayflick

Теломере

- **Заштитне структуре** на крајевима линеарних хромозома; спречавање фузије крајева хромозома (TAGG)
- Регулација ћелијског циклуса и одређивање капацитета деоба ћелије (**“ћелијски сат”**)
- Динамичне структуре које се деле: **скраћивање дужине** са сваком деобом (немогућност синтезе нове ДНК на крајевима хромозома)
- **Ћелијско старење** у случају достизања критичне дужине (**“терминална делеција”**)
- Човек има 46 хромозома и 92 теломере

Telomere shortens as cells divide



Теломеразе

- **Репараторни РНК ензими за обнављање теломера**
- **Кодиране су Тр21 геном на 3. хромозому**
- **Повећање дужине теломера додавањем хексамерних поновака**
- **“on-off” функционисање теломераза (превремено старење код перманентног off стадијума)**
- **Висока теломеразна активност у: герминативним ћелијама, стем ћелијама, епидермалним ћелијама коже**
- **Стално активне теломеразе у малигним (бесмртним) ћелијама**

Науфlick-ов феномен

- **Ограничен број деоба ћелија у примарној култури (феталне ћелије у *in vitro* условима 40-60 пута)**
- **Скраћивање теломера до критичне тачке, Науфlick-ов лимит**
- **Застављање деобе ћелија у почетној фази интерфазе (деобено старење)**
- **Смањење броја гена укључених у репарацију ДНК**
- **Старење ћелије или индукција апоптозе**

Генетске теорије

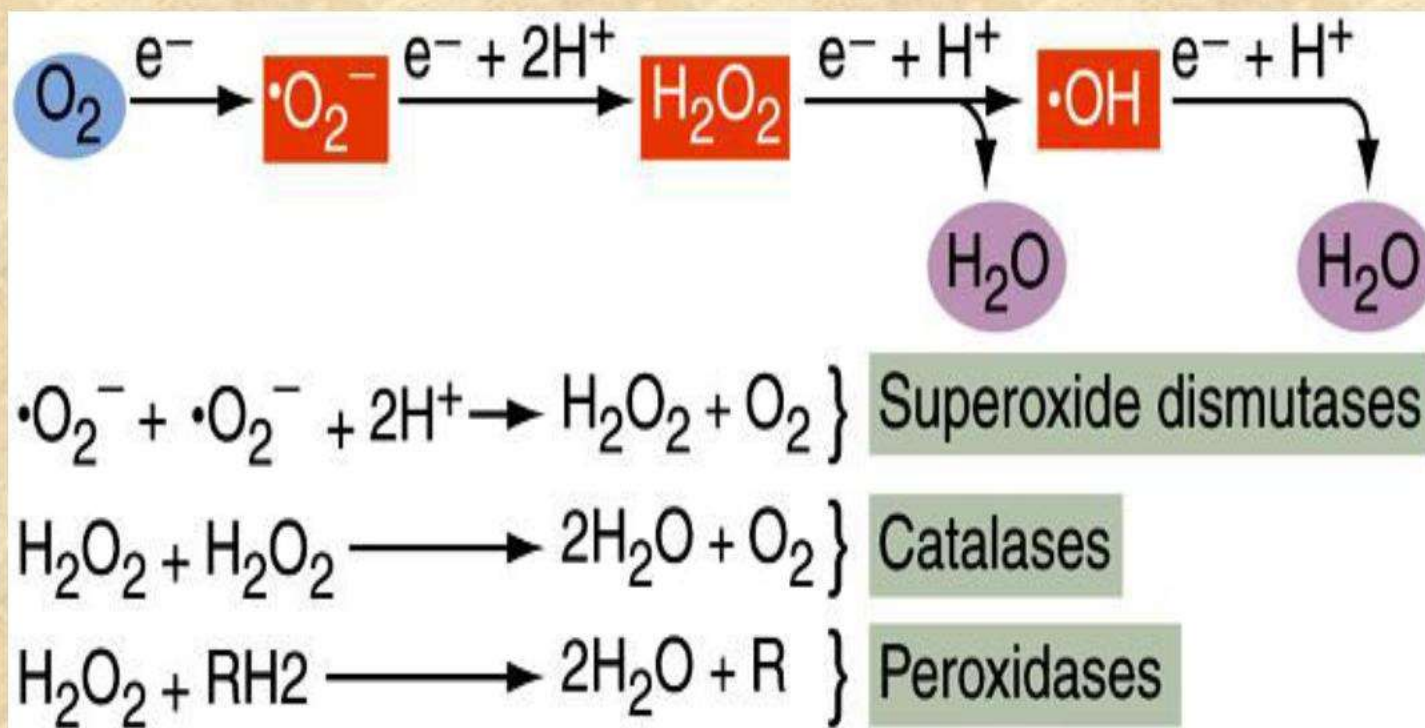
- Теорија грешке
- Измењена структура ДНК код старих
- Настанак транскрипционих и транслационих поремећаја
- Накупљање протеина који не делују правилно водећи поремећају функције

Теорија грешке

- ДНК се може опоравити током времена, али у старој ћелији тај капацитет је ограничен.
- То доводи до апоптозе или малигне трансформације
- Старе ћелије: атрофија, смањена функција и апоптоза
- Губитак ћелијске функције покреће: хипертрофију и хиперплазију преосталих ћелија.

Теорија слободних радикала

- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol. 1956 Jul;11(3):298-300.



Теорија слободних радикала

- **Слободни радикали** = молекули које садрже један неспарени, високо реактивни електрон, реагују са различитим макромолекулама
- Извори слободних радикала:
респираторни ланац у митохондријама, фагоцитоза, синтеза простагландина, цитохром Р-450, не-ензимске реакције O_2 , јонизујуће зрачење

Теорија слободних радикала

- **Интензивирана продукција слободних радикала уз смањење капацитета антиоксидативне заштите са старењем**
- ↑ концентрације слободних радикала у органима
- помак у редокс статусу ћелије
- ↑ оксидативног оштећења ткива
- ↓ функција система за уклањање оштећених протеина
- ↓ толеранција на стрес

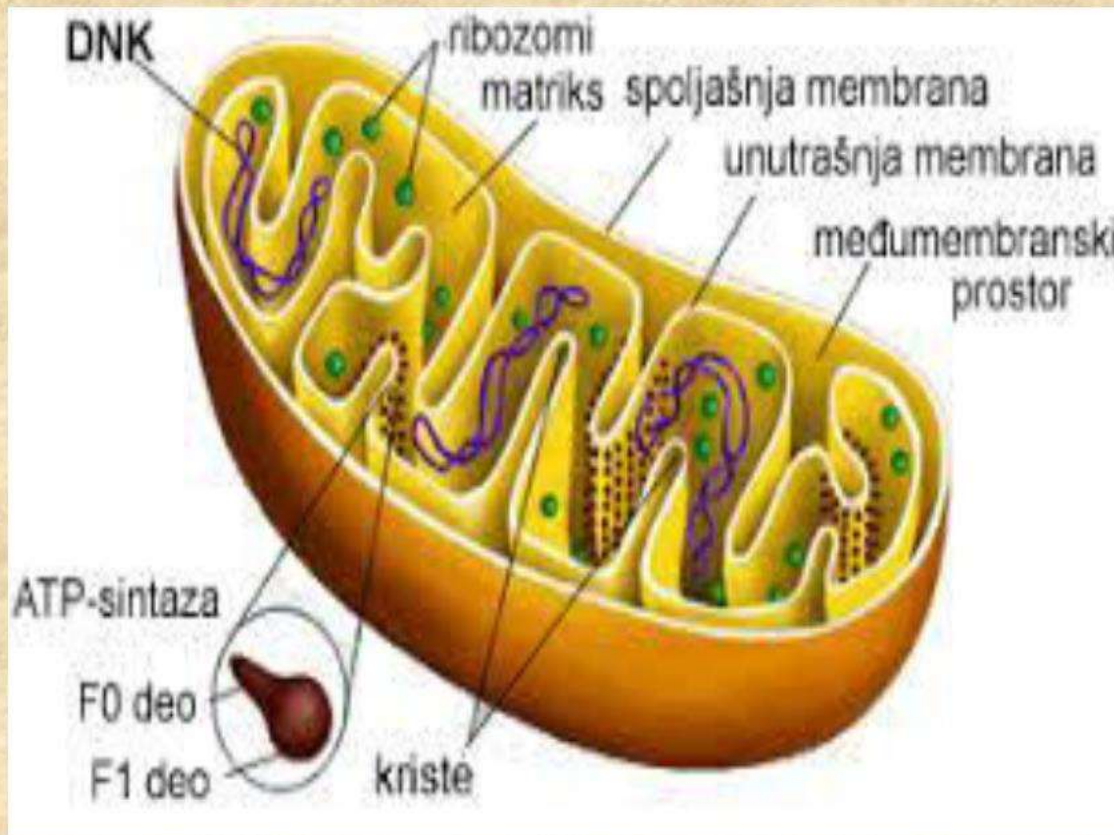
Теорија слободних радикала

- **Оштећење ћелијских макромолекула деловањем слободних радикала**
- **Липиди:**
 - Липидна пероксидација (малондилдехид, 4-хидрокси-2-ноненол, F2-изопростани)
- **Нуклеинске киселине:**
 - Мутације и делеције једарне и митохондријалне ДНК
- **Протеини:**
 - Промене у секундарној и терцијерној структури протеина

Митохондријална теорија старења

- **Harman D., 1972. год.**
- **Акумулација мутација митохондријалне ДНК**
- **Мутације митохондријалне ДНК 10-20 пута чешће него мутације нуклеарне ДНК**
- **Одсуство протективних хистонских протеина; репарација ефикаснија на нивоу нуклеарне ДНК**
- **Цурење електрона са ланца преноса електрона и продукција слободних радикала; оштећење митохондријалне ДНК и смањење функције митохондрија са старењем**

Митохондрије

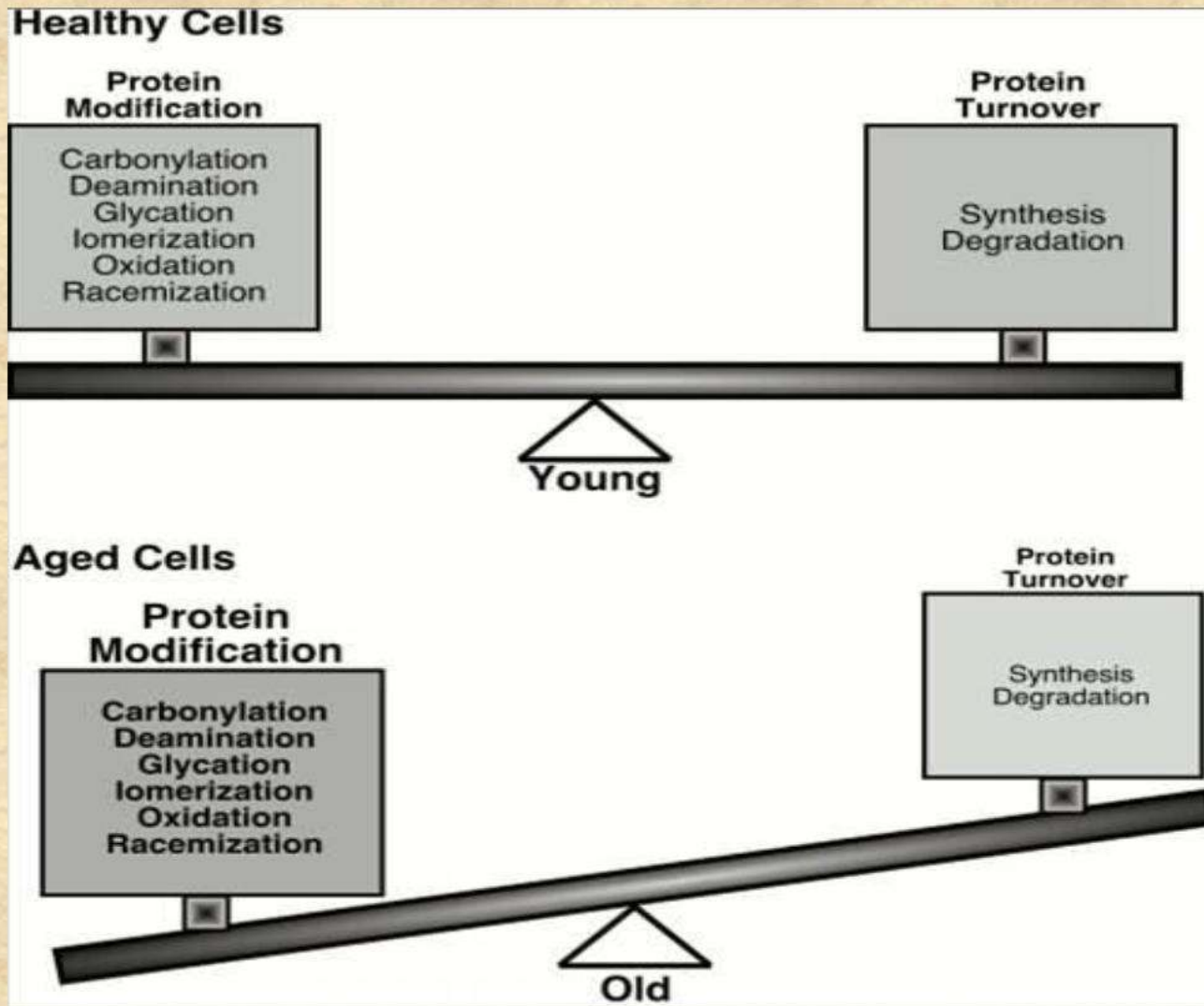


- стварају АТФ путем процеса оксидативне фосфорилације који укључује редукцију O_2 (прима 4 електрона) до H_2O
- ² Ако O_2 прими само 1 или 2 електрона настају $O_2^{\bullet -}$ или H_2O_2 , који могу прећи у друге облике РОС (HO^{\bullet})

Теорија накупљања штетних протеина

- Гликозилација и оксидативна оштећења протеина
- Гликозилација (**Maillard-ова реакција**) везивање редукујућих шећера (глукозе или фруктозе) за аминокгрупе протеина механизмом **нуклеофилне адиције**
- Уградња гликозилираних **протеина** у базалну мембрану **капилара** и измена својства ткива
- **Немогућност** адекватног **уклањања** продуката гликозилације дејством лизозомалног система

Теорија накупљања штетних протеина



Ћелијски механизми за отклањање штетних протеина

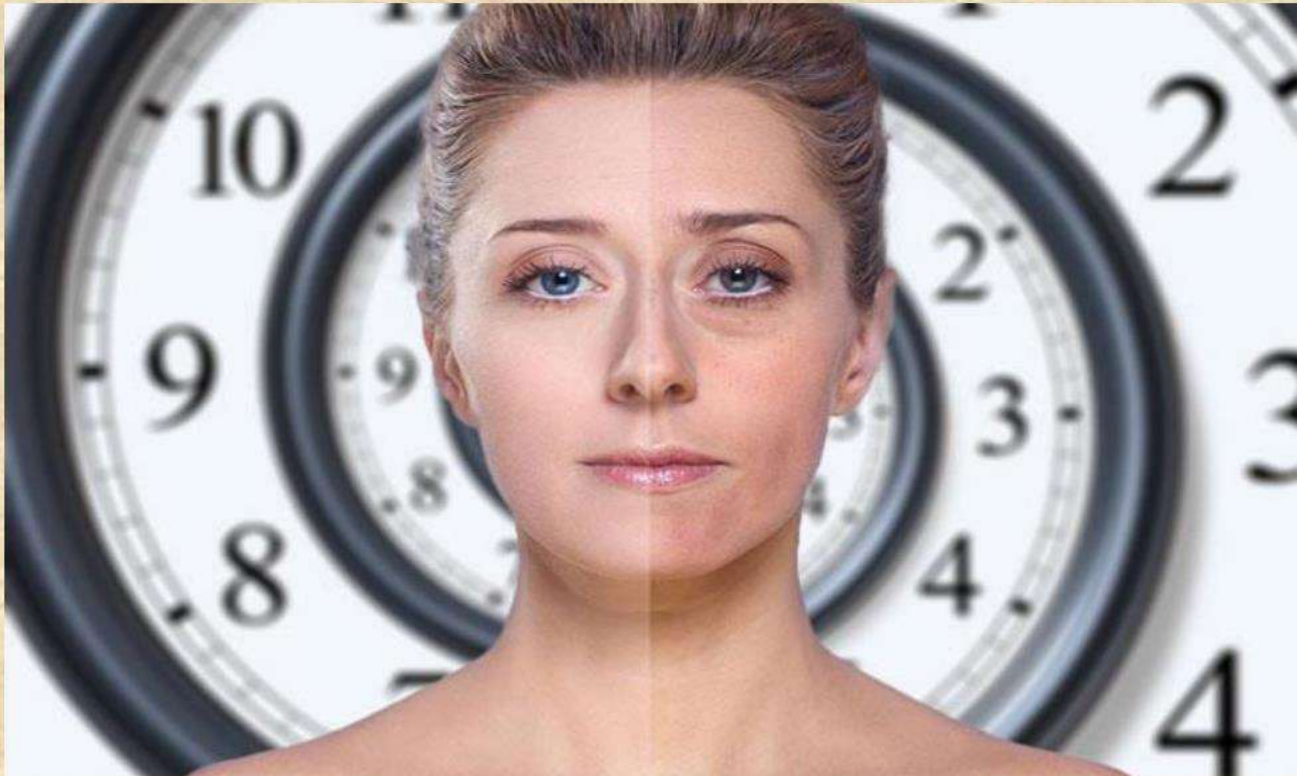
- **Систем убиквитин протеазоми.** Протеазоми могу да врше разградњу протеина само када су протеини у мономерном облику и везани за убиквитин.
- **Аутофагоцитоза**

Аутофагоцитоза

- Катаболички процес разградње ћелијских компоненти путем **аутофагозома** и **лизозомалних ензима**
- Главни пут **рециклирања ћелијских компоненти** у условима стреса
- **Смањење способности аутофагије** са годинама (оксидативним стресом индуковано оштећење лизозомалних протеина укључених у аутофагију)

Промене у старењу

- Ћелијске промене
- Дегенеративне ванћелијске промене



Ћелијске промене у старењу

- **Атрофија, ↓функције и губитак ћелија (апоптоза)**
- **Повећана осетљивост** генетичког материјала, интрцелуларних протеина и ћелијских мембрана на штетне факторе
- **Подложност мутацијама**

Ванћелијске промене у старењу

- **↓ синтеза, а ↑ разградња колагена** (хемијски стабилан и ригидан, мањег степена растворљивости)
- **Губитак еластина**, измена структуре протеогликана - формирање бора
- **Атрофија скелетних мишића**, **↓ тонуса** и **контрактилне способности глатких мишића**

Ванћелијске промене у старењу

- **Акумулација липофусцина у секундарним гранулама лизозома**
- **Стимулација синтезе меланина УВ зрачењем у меланоцитима**
- **Акумулација меланина у ћелијама коже, меланозомима и меланофорама (формирање пега)**
- **Дистрофична калцификација зидова крвних судова и артериосклероза**

Липофусцин

- „старачки“ пигмент који се акумулира у већој количини у постмитотским дугоживећим ћелијама (кардиомиоцити и неурони)
- Присутан у јетри, срцу, неуронима
- Састављен од унакрсно повезаних протеина и липида
- Даје жуто-смеђу боју ћелијама
- Накупљање липофусцина услед непотпуне деградације протеина, липида и оштећених органела.

Липофусцин

- **Ометање функционисања система убиквитин-протеазоми**
- **Ометање процеса аутофагије** везивањем новосинтетисаних лизозомалних ензима
- Може да заузме 40-75% запремине ћелије и доведе до **апоптозе**
- Може да доведе до **оксидације протеина и пероксидације липида**

Промене органа и система органа током старења

Старење и интегритет коже



Старење и интегритет коже

- **Тања, сувља, наборана кожа**
измењене пигментације
- **Раслојавање дермоепидермалне**
границе
- Смањење броја капиларних петљи
- Смањење броја меланоцита
- Смањење броја Лангерхансових
ћелија
- Пад одбрамбене способности
- **Повећање транспарентности коже**
(“лист папира”)



Старење и интегритет коже

- **Атрофија апокриних и лојних жлезда** услед смањене васкуларизованости
- **Губитак еластина**, смањење флексибилности колагених влакана-формирање бора и смањење растегљивости
- **Успорено зарастање рана**
- **Губитак меланоцита из фоликула длаке**



Старење и интегритет коже

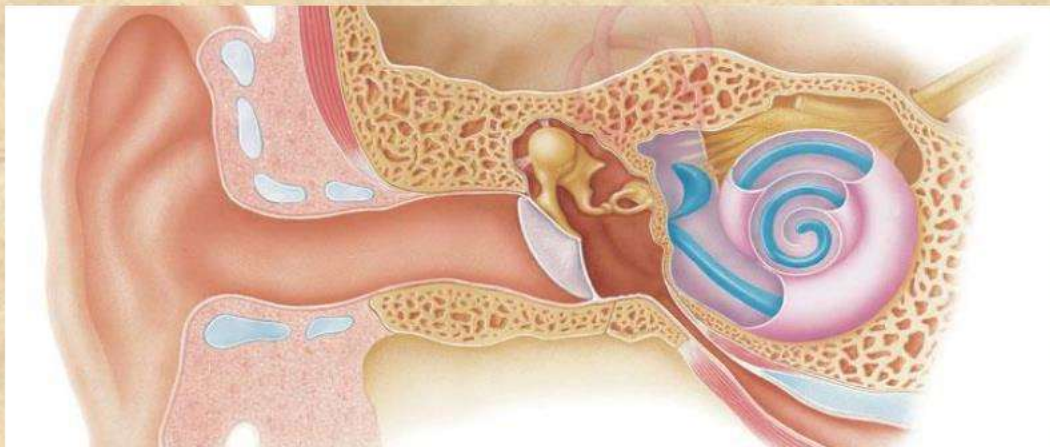
- **Повећана пермеабилност коже и смањено одстрањивање супстанци**
- **Поремећај регулације температуре, локално и централно**
- **Губитак поткожног масног ткива**
- **Смањење броја и осетљивости рецептора за додир и притисак**
- **Смањење сензорне перцепције услед смањења броја нервних завршетака**

Старење и вид

Структура	Промена	Последица
Рожњача	Задебљање и смањење заобљености	Повећање астигматизма
	Формирање arcus senilisa	Без утицаја на вид
Предња очна комора	Смањење величине и запремине због задебљања сочива	Могућност повећања интрокуларног притиска
Очно сочиво	Повећање опалесценције	Могућа катаракта; поремећаји рефракције
	Смањење еластичности	Смањење акомодације на близину
Цилијарни мишићи	Смањење пречника зенице, атрофија мишића	Сенилна миоза, смањен број трептаја
Мрежњача	Смањење броја штапића и нервних ћелија	Повећање минимално неопходне количине светлости

Старење и слух

- Иревезибилно, сензонеурално оштећење слуха код старих особа (**Presbycusis**)
- Мушкарци више погођени од жена
- Губитак се јавља у **вишим фреквенцама звука**
- После 60 године: проблем са слухом изнад 4 000 Hz
- Фреквенца нормалног говора: 500-2 000 Hz.



Старење и гастроинтестинални тракт

- Смањење зубне глеђи и дентина
- Подложност каријесу
- Парадонтопатија и губитак зуба
- Смањење саливације
- Смањење мотилитета једњака и желуца
- Хипохлохидрија
- Смањење апсорптивне површине црева, мотилитета и локалне циркулације
- Констипација
- Смањење броја хепатоцита и способности регенерације
- Смањење екзокрине и ендокрине секреције панкреаса



Повећање ризика од појаве:

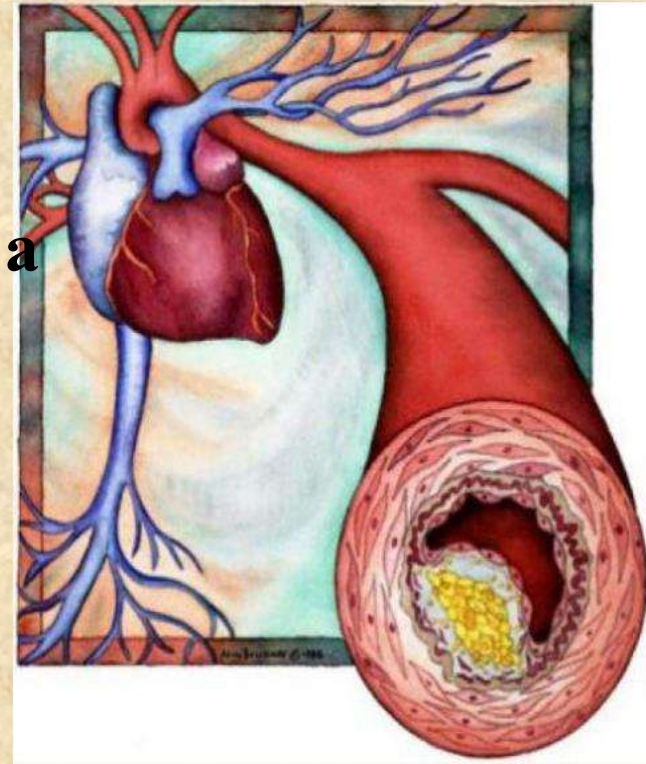
- Крварења из дигестивног тракта
- Колоректалног карцинома
- Дивертикулозе
- Опстипације
- Дијареје
- Инконтиненције
- Хепатобилијарних обољења
- Карцинома панкреаса

Фекална инконтиненција



Старење и кардиоваскуларни систем

- Коронарна атеросклероза
- Ригидност артерија услед структуралних промена колагена и еластина- **сistolна хипертензија**
- Успорено прилагођавање на промене крвног притиска- измењена барорецепторска активност- **ортостатска хипотензија**
- **Повећање** концентрације **катехоламина у плазми** уз смањену осетљивост β -адренергичких рецептора



Старење и респираторни систем

- Губитак еластичности структура респираторног система
- Смањење респираторне површине и размене гасова
- Пад парцијалног притиска кисеоника
- Повећање отпора струјању ваздуха
- Пораст резидуалног волумена
- Осификација ребара и ригидност грудног коша
- Подложност инфекцијама

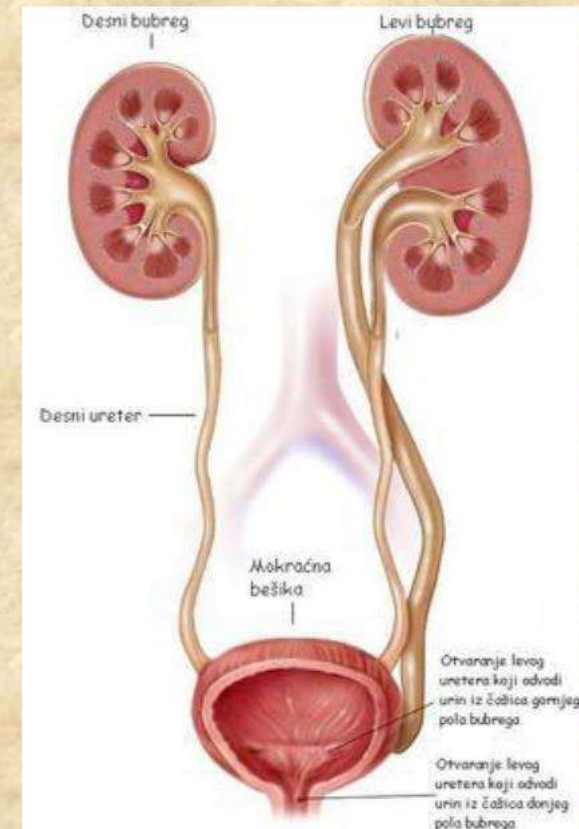


Старење и уринарни тракт

- Смањење масе бубрега (cortex)
- Смањење броја **функционалних нефрона**
- **Атрофија гломеруларних капилара** и увртање интерлобуларних артерија
- Смањење реналног протока крви и величине **гломерулске филтрације**
- Поремећај тубуларне реапсорпције
- Смањење концентрационе и дилуционе способности бубрега

Старење и уринарни тракт

- Смањење тонуса и еластичности уретера, мокраћне бешике и уретре
- Смањење капацитета бешике
- Непотпуно пражњење бешике
- Учестало мокрење и скраћен период између нагона и мокрења
- Уринарна инконтиненција



Уринарна инконтиненција

- **Узроци:**

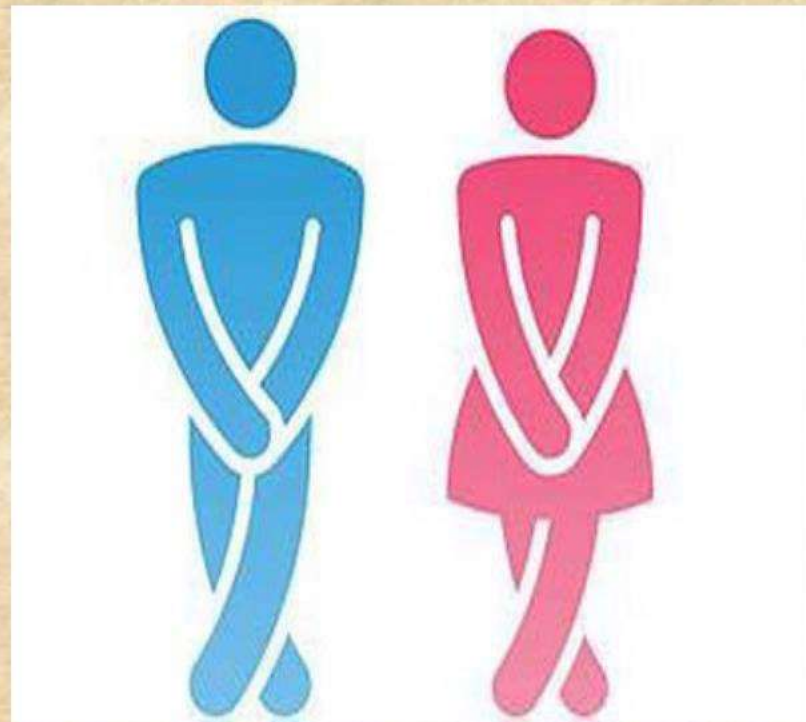
- ✓ Уринарне инфекције
- ✓ Уретрална опструкција (хипертрофија простате)
- ✓ Атрофични уретритис/вагинитис (код жена у менопаузи)
- ✓ Хиперактивни детрузор мокраћне бешике
- ✓ Превелики волумен урина (диуретици, алкохол, унос воде, дијабетес инсипидус, дијабетес мелитус)
- ✓ Јатрогени (антихолинергици, аналгетици, алкохол, антипсихотици, диуретици)
- ✓ Неуролошка (когнитивна) обољења: мултипла склероза, Алцхајерова болест

Старење и ендокрини систем

- Истрошеност симпатикoadреналне осе и **немогућност адекватног одговора на стрес**
- Атрофија и фиброза штитасте жлезде
- Чешћа појава **хипотиреозе** (смањење секреције тироксина и TSH)
- **Смањење одговора** на дејство **РТН-** хипокалцијемија
- **Атрофија адреналног кортекса**
- Смањење метаболичке елиминације кортизола у јетри и бубрезима
- Смањење секреције **адреналних андрогена**

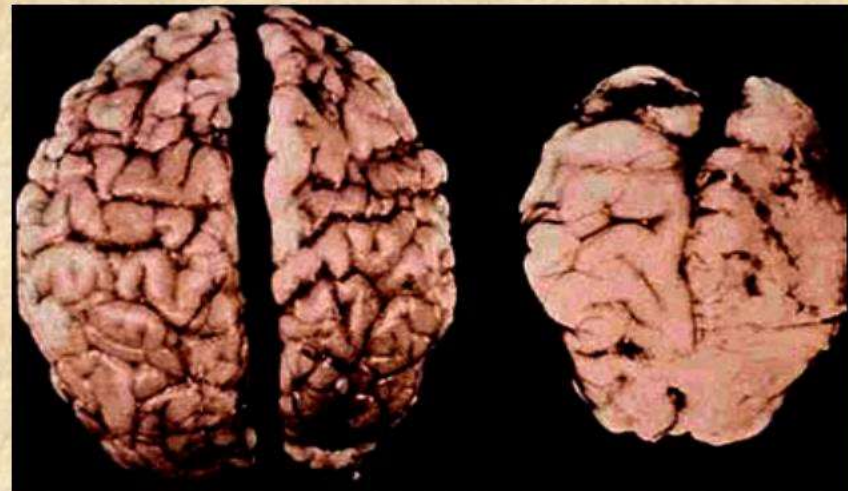
Старење и репродуктивни систем

- **Менопауза**
- **Смањење функције јајника** и секреције оваријалних хормона
- Атрофија утеруса и вагиналног епитела
- Инволуција ткива дојки
- Пад либида
- **Атрофија тестиса**
- Атеросклероза тестикуларног васкуларног корита
- Смањење секреције тестостерона
- **Бенигна хиперплазија простате**



Старење и нервни систем

- **"Физиолошка" инволуција мозга**
- Смањење броја неурона (фронталне хемисфере)
- Увећање субарахноидалног простора и можданих комора
- Акумулација липофусцина, присуство сенилних плакова (зоне дегенерације нерава), неурофибриларних трака (дегенеративне промене у протеинским влакнима неурона)

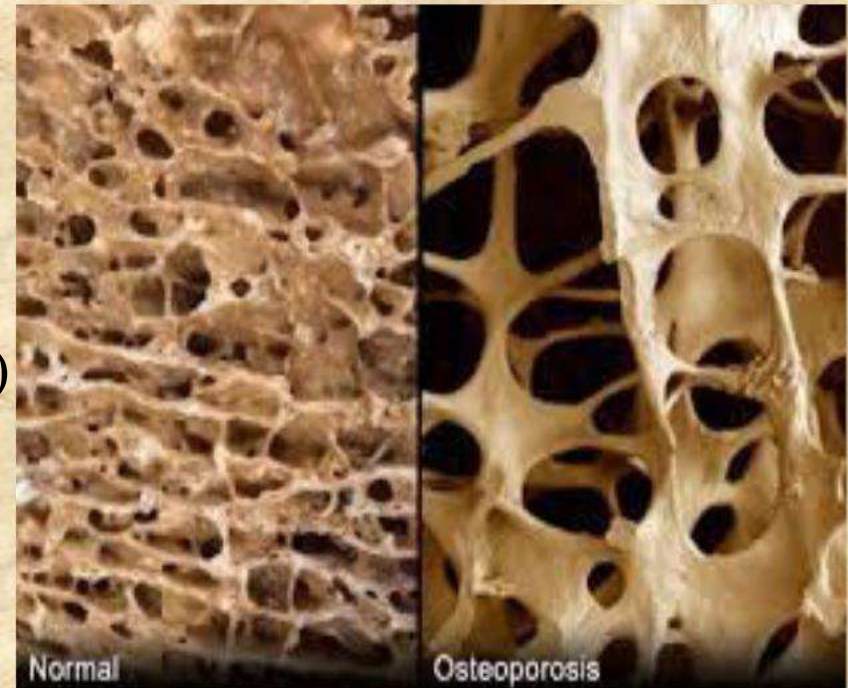


Старење и нервни систем

- **Функционалне промене:**
 - ✓ **Повећање прага за бол** услед неуропатије и промена у дебљини кожног набора
 - ✓ **Поремећај терморегулације** услед слабљења периферне циркулације, пада базалног метаболизма и структуралних промена коже
 - ✓ **Измена обрасца спавања** (рано буђење; утицај кортизола и хормона раста)
 - ✓ **Депресија и деменција** (прогресивно пропадање когнитивних функција)

Старење и мишићно-скелетни систем

- Губитак мишићне масе и снаге (саркопенија)
- Губитак коштане масе и смањење степена минерализације костију
- **Остеопороза** и фрактуре
- смањење
- Смањење телесне висине (компресија кичменог стуба)
- Повећање ригидности зглобне хрскавице
- Смањење обима покрета
- Повећање преваленце **остеоартритиса**



Сенилна остеопороза

- **повећани губитак коштане масе због поремећене равнотеже између процеса разградње и процеса стварања кости**
- **Механизам губитка кости у старости - недостатак витамина Д/калцијума**
- **Хиповитаминоза Д (хронична бубрежна инсуфицијенција и смањено излагање сунцу код старих)**
- **Недостатак калцијума:** смањен унос, смањена апсорпција, недостатк естрогена (код жена), секундарни хиперпаратиреоидизам

Успешно старење

- старење уз одсуство болести, без развоја неспособности, уз висок ниво менталних и психолошких функција и изражену социјалну ангажованост.
- Успоравање процеса старења:
 - ✓ Редовна физичка активност
 - ✓ Смањен унос калорија у исхрани

Примена поступака који чувају функцију и квалитет живота

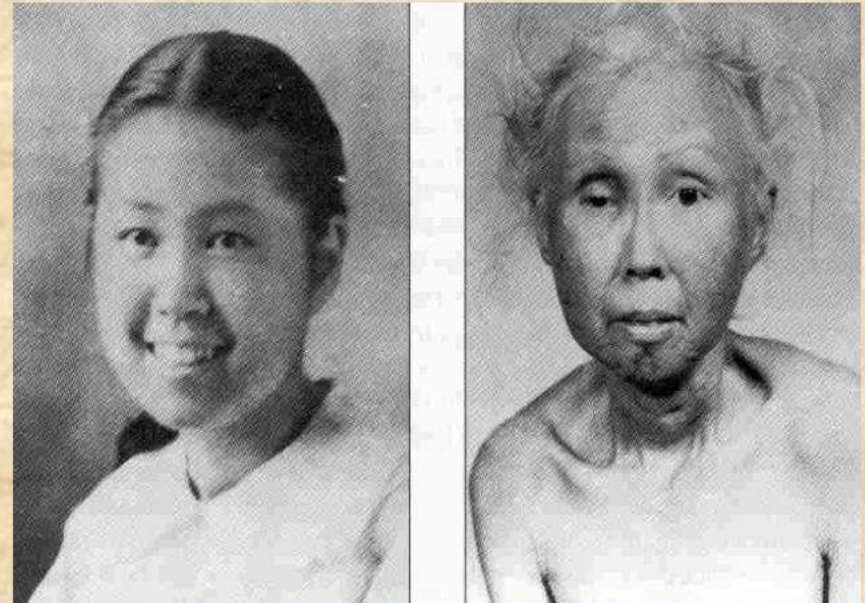
- Прекид пушења и уноса алкохола
- Корекција визуелних и аудитивних дефеката
- Вакцинација против грипа, пнеумокока и тетануса
- Узимање 1500 mg Ca и 400-800 i.j. витамина Д

Превремено старење-прогерија

- Werner-ов синдром
- Hutchinson-Guilford-ов синдром
- Down-ов синдром

Werner-ов синдром

- Аутозомно-рецесивно обољење (8. хромозом)
- Нагомилавање делеција и мутација у високо митотичким ћелијама
- Очекивана дужина живота 44-47 година
- Старачки изглед особа у тридесетим годинама



Hutchinson-Guilford-ов синдром

- Тридесетак оболелих у свету
- Мутације већег броја гена (утврђене мутације 73 гена)
- Брзо борање коже и старачки изглед деце
- Мали раст, генерализована алопеција, дистрофичност ноктију, касније полно сазревање



Down-ов синдром

- Тризомија 21.хромозома
- Скраћење теломера у ћелијама имунског система
- Развој неуропатолошких промена карактеристичних за Алцхајмерову болест пре 50.године живота



**“Свако жели да живи дуго, али нико не жели да
буде стар“**

Jonathan Swift (1667-1745)

