

Endokrinológiai tényezők és metabolikus folyamatok szerepe az élettartam szabályozásában

Halmos Tamás dr.¹ ■ Suba Ilona dr.²

¹MAZSIHISZ Szeretkórház, Metabolikus Ambulancia, Budapest

²Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Tüdőgondozó Intézet, Budapest

Az emberek a lehető leghosszabb ideig akarnak élni, jó egészségben. Ha kiküszöböljük a kedvezőtlen külső körülményeket, a várható élettartam meghaladhatná a 100 évet. A 20. és 21. században a jóléti társadalmakban a várható élettartam jelentősen megnőtt, így Magyarországon is. Az áttekintett irodalom alapján megvizsgáltuk, hogy a genetikai és az öröklődés mellett milyen endokrinológiai és metabolikus tényezők játszanak szerepet az élet meghosszabbításában. Megvizsgáltunk minden endogén tényezőt, amely pozitívan vagy negatívan befolyásolhatja az életkorral összefüggő betegségeket (Alzheimer-kór, szív- és érrendszeri betegségek, rák) és az élettartamot. Kiemeltük a hyperinsulinaemia, az inzulinrezisztencia, a metabolikus szindróma öregedést gyorsító hatását, az inzulinszerű növekedési hormon-1 ellentmondásos szerepét, valamint az élet meghosszabbításában részt vevő, újabban felfedezett peptideket, mint a klotho és a humanin. Ismertettük a mitochondriumok szerepét az élettartam meghatározásában, bemutattuk a mitohormesis folyamatát és annak stresszvédő funkcióját. Bemutattuk a rapamicin célszervét, az mTOR-t, amelynek gátlása meghosszabbítja az élettartamot, valamint a szirtuinoikat. Kitértünk az autophagia folyamatára, és ismertettük a szenolitikumok szerepét az öregedésben. Az időskori autoimmunitás csökkenése hozzájárul az élettartam rövidüléséhez, utaltunk a thymus koordináló szerepére. Kiemeltük a bélmikrobiom fontos szerepét az élettartam szabályozásában. Hivatkoztunk a „centenáriusok” megfigyeléséből nyert humánadatokra. Megvizsgáltuk, milyen beavatkozási lehetőségek állnak rendelkezésre az egészségben tölthető élettartam meghosszabbításához. Az életmódbeli lehetőségek közül kiemeltük a kalóriabevitel-csökkentés és a testmozgás jótékony szerepét. Megvizsgáltuk egyes gyógyszerek feltételezett hatásait. Ezek közé tartozik a metformin, az akarbóz, a rezveratrol. E gyógyszerek mindegyikének hatása hasonló a kalóriamegszorításéhoz. Nincs olyan „csodaszert”, amely igazoltan meghosszabbítja az élettartamot emberben. Egyes géneknek és génmutációknak jótékony hatásuk van, de ezt környezeti tényezők, betegségek, balesetek és más külső ártalmak módosíthatják. Kiemeljük az elhízás, az alacsony fokozatú gyulladás és az inzulinrezisztencia öregedésre gyakorolt gyorsító hatását. A metabolikus szindróma elterjedtsége miatt ez jelentős népegészségügyi kockázatot jelent. Az inzulin, a növekedési hormon és az inzulinszerű növekedési faktorok hatásainak értékelése továbbra is ellentmondásos. Az egészséges, szellemileg és fizikailag aktív életmód, a kalóriacsökkentés mindenképpen előnyös. Az életet meghosszabbító szerek értékelése még vitatott.

Orv Hetil. 2021; 162(33): 1318–1327.

Kulcsszavak: inzulinrezisztencia, inzulinszerűen ható peptidek, mitohormesis, mTOR, metformin, kalóriamegszorítás

Role of endocrinological factors and metabolic processes in regulating life-span

People want to live as long as possible in good health. If we eliminate the unfavorable external conditions, the life expectancy could exceed 100 years. In the 20th and 21st centuries, life expectancy in welfare societies increased significantly, including in Hungary. Based on the reviewed literature, we examined what endocrinological and metabolic factors play a role in prolonging life in addition to genetics and inheritance. We examined all endogenous factors that can positively or negatively affect age-related diseases (Alzheimer's disease, cardiovascular disease, cancer) and longevity. We highlighted the aging effects of hyperinsulinemia, insulin resistance, metabolic syndrome, the controversial role of insulin-like growth factor-1, and more recently discovered peptides involved in prolonging lifespan, such as klotho and humanin. We described the role of mitochondria in determining longevity, we demonstrated the process of mitohormesis and its stress-protective function. We presented the target organ of rapamycin, mTOR, the inhibition of which prolongs lifespan, as well as sirtuins. We covered the process of autophagy and described the role of senolytics in aging. The decrease in autoimmunity in old age contributes to the shortening of life expectancy, we

referred to the coordinating role of the thymus. We highlighted the important role of intestinal microbiome in the regulation of longevity. We referred to human data obtained from observations on “centenarians”. We examined what intervention options are available to prolong healthy life expectancy. Among the lifestyle options, we highlighted the beneficial role of calorie reduction and exercise. We examined the putative beneficial effects of some drugs. These include metformin, acarbose, resveratrol. The effect of each of these drugs is similar to calorie restriction. There is no “miracle cure” that has been shown to prolong life-span in humans. Some genes and gene mutations have beneficial effects, but this can be modified by environmental factors, diseases, accidents, and other external harms. We highlight the accelerating effects of obesity, low-grade inflammation, and insulin resistance on aging. Due to the prevalence of metabolic syndrome, this poses a significant risk to public health. The assessment of the effects of insulin, growth hormone, and insulin-like growth factors remains controversial. A healthy, mentally and physically active lifestyle, calorie reduction is definitely beneficial. The evaluation of life-prolonging agents is still controversial.

Keywords: insulin resistance, insulin-like growth factors, mitohormesis, mTOR, metformin, calorie restriction

Halmos T, Suba I. [Role of endocrinological factors and metabolic processes in regulating life-span]. *Orv Hetil.* 2021; 162(33): 1318–1327.

(Beérkezett: 2021. február 4.; elfogadva: 2021. február 24.)

Rövidítések

AMPK = (5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase) 5'-adenozin-monofoszfát aktiválta proteinkináz; ATP = (adenosine triphosphate) adenzin-trifoszfát; CALERIE-tanulmány = (Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy) az energiafogyasztás csökkentésének és hosszú távú hatásainak átfogó értékelése; DNS = dezoxiribonukleinsav; FGF21 = (fibroblast growth factor 21) fibroblastnövekedési faktor-21; GH = (growth hormone) növekedési hormon; IGF1 = (insulin-like growth factor-1) inzulin-szerű növekedési faktor-1; IL = interleukin; mTOR = (mammalian target of rapamycin) rapamicin-célfehérje emlősökben; NAD = nikotinamid-adenin-dinukleotid; PRDX2 = peroxiredoxin-2; RNS = ribonukleinsav; ROS = (reactive oxygen species) reaktívoxigén-fajta; SASP = (senescence-associated secretory phenotype) öregedéssel kapcsolatos szekretoros fenotípus; SIRT1–6 = szirtuinok: olyan fehérjék egy csoportja, melyek monoadenozin-difoszfát-riboziltranszferáz- vagy deacetylázaktivitással rendelkeznek; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú diabetes mellitus; TAME = (Targeting Ageing with Metformin) az idősödés befolyásolása metforminnal

Háttér

Az öregedés a molekuláris és sejtes hanyatlás komplex multifaktoriális folyamata, amely az idők folyamán negatívan befolyásolja a szervek és szövetek működését, ezáltal az organizmusokat gyengévé, degeneratív betegségekre fogékonytá teszi, és végül halálhoz vezet. Az öregedést a fiziológiai működések fokozatos leépülése jellemzi, az egyes szövetekben degeneratív elváltozások alakulnak ki, ilyenek a metabolikus, cardiovascularis, neurodegeneratív kórképek és a neoplasticus betegségek. Az öregedés egyik jellemző jegye a „senescens” sejtek számának megszorodása. A senescens sejtek a bioaktív faktorok széles variációját szecernálják, melyek a szomszédos sejtekben is indukálják az öregedési folyamatot [1]. Felmerült, hogy indokolt-e az öregedést betegsége-

nek tekinteni és kezelni, de az Egyesült Államok kórképeket regisztráló szervezetének (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) jegyzékébe az öregedést nem vették be. Az élettartam hosszát és az életminőséget a genetikai memória alapvetően meghatározza, de számos külső körülmény, így szociálpszichológiai tényezők, gazdasági viszonyok, háborúk, járványok, életmód, környezetszennyezés, balesetek is módosítják. Ugyanakkor számos olyan, szervezeten belüli tényező van, melynek befolyásolása hosszabb és egészséges állapotban megért élettartamot eredményezhet. Az elmúlt évtizedekben a kutatók különböző biológiai modelleket tanulmányozva – az elszótól a férgek, legyek, egereken, főemlősökön át az emberig – törekedtek azoknak a biológiai mechanizmusoknak az azonosítására, amelyek akadályozzák, késleltetik az élő rendszerek szerkezeti és funkcionális hanyatlását [2]. Az egészséges öregedésre új kifejezést is javasoltak, nevezetesen a *health span*, vagyis azt az időszakot, mely alatt nincs egészségdeficit.

Genetika és élettartam

Egyes gének, génmutációk életfontos szervekre hatva eredményezik az élettartam meghosszabbodását [3]. *Sebastiani és mtsai* a hosszú élettartamot meghatározó genetikai determinánsokat kutatták 1900 után született, hosszú életű egyéneken. Céljuk az volt, hogy felfedezzék és jellemezzék a hosszú élettartamért felelős variánsokat. Új, ritka variánsokat azonosítottak a 4. és 7. kromoszómán, amelyek kapcsolatosak voltak a hosszú élettartammal, és csökkent kockázattal jártak a szív- és érrendszeri betegségekre és az Alzheimer-kórra [4]. *Singh és mtsai* olyan géneket vizsgáltak, melyek szabályozták az inzulin és a növekedési hormon/növekedési faktor (GH/IGF1) tengely működését és az mTOR/rapamicin mechanizmust. Kiderült, hogy gerincesekben gátolva az inzulin/

IGF1 tengelyt és az mTOR/rapamicin mechanizmust (1. később), az élettartam meghosszabbodik. Nem lehet egyetlen vagy akár néhány gén etiológiai szerepét meghatározónak tekinteni, de kétségtelen, hogy az inzulin/GH/IGF1 tengely és géneik szerepet játszanak az élettartam hosszában is [5]. A hosszú életű egyének felmérései általában szintén hosszú életűek voltak. Nyilvánvaló, hogy alapvetően a gének határozzák meg az elérhető élettartamot, és a genomon, tehát az emberi génállományon belül nincsenek kifejezetten élettartamgének. Ugyanakkor vannak olyan gének, melyek inkább befolyásolják az élettartamot, mint mások, azaz a tulajdonság, amiért felelősek, jelentősebb az élet szempontjából, mint más tulajdonságok, tehát központibb helyet foglalnak el, több és/vagy fontosabb tulajdonságot határoznak meg, mint más gének, így hatásuk gyengülése vagy kiesése jelentősebb károsodást okoz [6]. Az élettartamot számos egyéb tényező is befolyásolja, mint a születés ideje (évszaka), az anya és az apa életkora a fogantatás-kor, a telomer hossza, az anyai és az apai élettartam [7].

Familiáris örökség

A hosszú életű egyéneknek és leszármazottaiknak egészségesebb metabolikus jellemzőik vannak, mint a kontrollszemélyeknek. *Marron és mtsai*, értékelve a hosszú életű családok tanulmányozásának eredményeit, megalapították, hogy e családok vizsgált tagjainak kedvezőbbek az éhgyomri vércukorértékei, inzulin- és lipidszintjük, jobb a kognitív teljesítményük, tüdőfunkciójuk és fizikális állapotuk, emiatt nagyobb az esélyük a hosszú életű fenotípusra, mint a kontrollegyeneknek [8].

A jelen közleménynek nem célja az élettartam genetikai szabályozásának taglalása, a továbbiakban az élettartam hosszát befolyásoló *endokrin és anyagcsere*-tényezőkkel foglalkozunk.

Az inzulin és az inzulinrezisztencia hatása az élettartamra

Neel a több évtizede megjelent munkájában mind az egyén, mind a fajok túlélésében a tárolást elősegítő inzulin tulajdonított meghatározó szerepet [9]. Az inzulin koordinálja a növekedést, a fejlődést, a metabolikus homeosztasiszt, a termékenységet és a stresszrezisztenciát, melyek befolyásolják az életciklust. A szisztémás inzulinrezisztencia leküzdésére szolgáló kompenzációs hyperinsulinaemia kivédi a hyperglykaemia közvetlen következményeit. Legyenek, fonálférgeken és egereken igazolták, hogy a túlzott inzulinszignál károsítja a sejtek működését, és felgyorsítja az öregedést. A központi idegrendszerben a csökkent inzulin/IGF1 jelátvitel megváltoztatja a perifériás energia-homeosztasiszt, és meghosszabbíthatja az élettartamot [10]. Az inzulin-jelátviteli út rendellenességei életkorral összefüggő betegségeket és megnövekedett korai mortalitást okoznak. Az inzulinre-

zisztencia „megjósolja” az öregedéssel járó betegségek kialakulását, így a magas vérnyomást, a szívkoszorúér-betegségeket, az agyvérzést, a rákot és a 2-es típusú cukorbetegséget (T2DM). Az öregedés és az inzulinérzékenység csökkenése közötti összefüggést számos tanulmány bizonyította [11].

A hypoinsulinaemia hatása az élettartamra

Egerekben az inzulinszekréció korlátozása (például szomatostatinnal) a normál fiziológiai tartományon belül elegendő az inzulinérzékenység és a glükóz-homeostasis fenntartásához, és hozzájárul az élettartam meghosszabbodásához. A humán inzulinkomplex-gén locusának variációja az inzulin szekréciójának változásához vezethet. Nem diabeteses egyéneknél az éhomi inzulinszint enyhé csökkenésének nincsenek ismert mellékhatásai, és étrendi, életmódbeli beavatkozásokkal könnyen elérhető [12]. Emberben, hasonlóan az egérhez, a fokozott inzulinérzékenység és a csökkent inzulinszint késlelteti az öregkori betegségeket, és összefügg a megnyúlt élettartammal [13]. Az inzulinszint mérsékelt csökkentése ígéretes közelítés lehet az egészséges öregség eléréséhez.

A GH/IGF1 rendszer szerepe az élettartam szabályozásában

A GH/IGF1 és az inzulin finoman szabályozott tengelyt formálnak, amely informálja a sejteket a szervezet tápláltsági állapotáról. Ettől függően a sejtek vagy az apoptózis/öregedés, vagy a növekedés/differenciálódás állapotába mennek át. A GH/IGF1 tengely szerepe a növekedés, a fejlődés, a proliferáció serkentése, a mitochondriumok védelme. Az utóbbi időben derült fény az IGF1 inzulinszerű anyagcserehatásaira is [14]. Az elmúlt évtizedek óta a gerontológiában előtérben áll a GH, az IGF1 és az inzulinszisztéma szerepének vizsgálata az öregedésben és az élettartamban [15]. A kutatók az alacsony IGF1 hatását általában jótékonyaként ítélik, de gyakran ellentmondásos az összefüggés az IGF1, az öregedés és egyes betegségek között, melyek az IGF1 pleiotrop hatásaival függhetnek össze. A magas IGF1-szint a neoplastikus betegségek nagyobb kockázatát jelentheti. Humán epidemiológiai vizsgálatokban az IGF1 védő hatásának bizonyult T2DM-ben, a cerebrovasculáris kórképekben és a kognitív funkció megtartásában [13, 16]. Az ellentmondások magyarázatára feltételezik, hogy az IGF1 rövid távon inzulinszerűen, míg hosszabb távon növekedésifaktor-szerűen hat [11, 17]. Humán vizsgálatokban kiemelik a nemi differenciákat az élettartam és az IGF1 szintje között. Az IGF1-jelátvitel farmakológiai blokája számos életminőség-paramétert kedvezően befolyásolt, így a neuromuscularis működést, gyengítette a diastolés tónusnak az életkorral összefüggő növekedését, csökkentette a szisztémás gyulladást és a neoplasiák előfordulási gyakoriságát. Az élettartam-vizsgálatok

során észlelt szexuális dimorfizmus hátterében álló mechanizmus(ok), ideértve az IGF1-hiányt is, még mindig nagyrészt ismeretlenek. Valószínű az ivarmirigy-hormonok szerepe is. Az ösztrogén korral összefüggő csökkenése sok szignált megváltoztat a hypothalamus–hypophysis–mellékvese tengelyben, a szív- és érrendszerben és az idegrendszerben. Míg az ösztrogén- és a tesztoszteronszint változásai hozzájárulhatnak az öregedési vizsgálatok dichotomiájához, valószínűleg nem ezek az egyedüli okok. Ezt hangsúlyozzák az amerikai Nemzeti Öregedéskutató Intézet (*National Institute on Aging*) által indított, a beavatkozások hatásait vizsgáló program (*Interventions Testing Program*) adatai, amelyek azt mutatják, hogy 17α -ösztradiol-kiegészítés meghosszabbította az élettartamot a hím egereknél, de a nőstényeknél nem [18, 19].

Metabolikus szindróma és élettartam

A túlzott kalóriabevitel és a fizikai inaktivitás előmozdítja a metabolikus szindróma kialakulását. A metabolikus szindróma ismert klinikai és laboratóriumi paraméterei a hyperinsulinaemia, az inzulinrezisztencia/diabetes, a gyulladás, a hasi elhízás; hozzájárulnak a gyakran nehezen befolyásolható hypertonia, cardiovascularis kórképek, depresszió, Alzheimer-kór kialakulásához, az öregedés folyamatának felgyorsulásához. A gyulladás és az abdominalis obesitas az egyéb metabolikus jellemzőkkel együtt negatívan befolyásolja az inzulin-jelátvitelt. Egyesek a szindrómát a *rohamos öregedés* „motorjaként” értékelik [20]. Ellentmondás, hogy *Aguirre* és mások a metabolikus szindrómát éppen az alacsony IGF1-szinttel hozták kapcsolatba [21]. *Bonomini* és *mtsai* a metabolikus szindróma kialakulásában és fenntartásában a *mitochondriális stressz*nek tulajdonítanak szerepet. Véleményük szerint a túlzott kalóriabevitel okozta fokozott 'reactive oxygen species' (ROS-) képződés a mitochondriális respiratoricus láncban a felgyorsult öregedés szignálja [22].

Klotho

A klotho membránhoz kötött, oldékony, élettartamot hosszabbító fehérje, amelynek védő aktivitása van számos szerv működésében. Ennek a proteinnek a hiánya egérben felgyorsult öregedéshez vezetett, az élettartam drámaian csökkent, míg genetikus felülreprezentáltsága mind az egészséget, mind az élettartamot kedvezően befolyásolta. A klothohiány számos, öregedéssel kapcsolatos kórképpel mutatott összefüggést. A klotho „integrátor”-ként működik a szervezetben [23]; antioxidáns és antiapoptotikus hatása védő tényező szív- és érrendszeri betegségben. Klothohiányos egerekben az átörökített fenotípusok emlékeztetnek a humán öregedésre. Újabb tanulmányok a klotho fokozott expresszióját bizonyították stressz okozta szívkárosodásokban

[24]. A klotho gátolja az inzulin- és az IGF1-jelátvitelt, feltehetően a receptor–ligand interakció szétzilálásával [25].

Humanin

A humanin 24 aminosavból álló peptid, amelyet a mitochondriális genom kódol. A humanin újonnan megismert szereplő a GH/IGF tengely szabályozásában és az IGF1-jelátviteli útban, továbbá neuroprotektív hatású *in vitro* humán sejt kultúrában, és javítja a kognitív működést *in vivo* egerekben [26, 27]. A humanin számos szövetben megtalálható, anyagcserehatásai intenzívek, expressziója az életkorral csökken. A humanin élettani körülmények között az agyban a gliasejtekben található, és jótékony hatása a különböző, inzultusok okozta kognitív károsodások kivédésében is [28]. *Yen* és *mtsai* kimutatták, hogy a humanin fokozott expressziója *Caenorhabditis elegans*-ban megnövelte az élettartamot. Ha középkorú egereket humaninanalóggal kezeltek, az javította a metabolikus paramétereket, és csökkentette a gyulladással kapcsolatos markereket. A legtöbb speciesben a humaninszintek az öregedés során általában csökkennek. Ugyanakkor a 100 évesek gyermekeiben a humaninszintek jóval magasabbak, mint a hasonló korú kontrollokban [29].

A mitochondriumok és a mitohormesis szerepe az élettartamban

A mitochondrium fontos sejtorganellum, amely nemcsak a táplálékenergia nagy részének átalakulásáért felelős, hanem jelentős szerepet játszik az öregedési folyamatban és az életkorral összefüggő betegségek kialakulásában is. Az oxidatív foszforiláció melléktermékeként a mitochondriumok az összes, sejten belüli reaktív oxigén-fajta több mint 90%-át hozzák létre. A mitochondriumokat korábban autonóm sejtorganellumoknak tekintették, amelyek csak a sejtenegyéhez szükségesek. Kiderült azonban, hogy a mitochondriumok teljesen integrálódnak a sejtbe, és a mitochondriális stressz gyorsan aktiválja a citoszolus jelátviteli utakat, amelyek megváltoztatják a nukleáris gén expresszióját. A mitochondriális stresszválaszt egy potenciálisan károsító stimulus aktiválja, ami koordinált „párbeszédet” indukál a sejttaggal, ezt nevezzük *mitochondriális kommunikációnak*.

A mitohormesis olyan mitochondriális esemény, amelynek során a mérsékelt stressz aktuálisan megvédi az élő szervezetet a későbbi súlyosabb stressztől. Kiderült, hogy a ROS átmeneti növekedése és a kapcsolódó mitochondriális válasz jótékonyan befolyásolja az élettartamot. A túlzott kalóriabevitel, amely az elhízás legfontosabb oka, megnöveli a mitochondriális respirációt, s ez fokozza a ROS termelését. Mivel a ROS szorosan összefügg a diabetes kifejlődésével, minden változás a mitochondriális hormesisben fokozottan hajlamosítja az elhí-

zott személyeket diabetesre. Mégsem minden elhízott egyénben alakul ki klinikailag nyilvánvaló betegség. *Kollb és Eizirik* azt feltételezik, hogy a mitohormesis-válasz egyéni variációja magyarázhatja, hogy miért *nem minden* elhízott egyén lesz cukorbeteg [30]. A mitohormesis meghosszabbítja az egészséges élettartamot, javítja az anyagcsere-folyamatokat és az immunrendszert. Jóllehet számos stressz-szignál aktiválja a mitohormesist mint védő folyamatot, a legjelentősebb a mitochondrialis ROS mérsékelt növekedése [31, 32].

Reaktívoxigén-származékok

A mitochondrium nemcsak a bioenergia fő erőműve, hanem a ROS forrása is. A ROS többsége a mitochondrialis légzési lánc terméke, fiziológias körülmények között. A ROS átmeneti növekedése a mitohormeticus válasz révén transzkripciós változásokat indukálhat a sejtben, hogy szabályozza a sejtek alkalmazkodását egy „barátságatlan” környezethez [33]. A ROS – amely szuperoxid, hidrogén-peroxidból és számos egyéb tényezőtől tevődik össze – nemcsak oxidatív stresszt képes okozni, hanem jelátvivő molekulaként is működik, hozzájárul az egészség megőrzéséhez, késlelteti egy sor krónikus betegség kialakulását, és végül meghosszabbítja az élettartamot. *Ristow és mtsai* több mint 500 publikáció adatait értékeli és összegzik a kurrens irodalomból. A ROS médiálta jelátviteli eseményeket, a kalóriamegkorlátást, a fizikai aktivitást, az inzulin/IGF1 receptor jelátvitelt, az AMPK, az mTOR és a szirtuinok szerepét és végül a farmakológiai vagy természetes vegyületek általi beavatkozások következményeit elemezték. Arra a következtetésre jutottak, hogy az antioxidánsok haszontalanok vagy akár károsak is lehetnek [33]. A ROS képződését elősegítő beavatkozások növelik a stresszellenállást és a különböző modellorganizmusok élettartamát. Ezek a fenotípusok csak alacsony ROS-koncentrációkra reagálva fordulnak elő, míg a magasabb koncentrációk ellentétes hatást fejtenek ki (oxidatív stressz).

mTOR és élettartam

Az mTOR egy szerin/treonin kináz, amely a fejlődés során konzerválódott, homológjai megtalálhatók az élesztőben, nematodákban, legyekben, növényekben és számos emlősben is. Az mTOR a rapamicin hatásának támadáspontja, számos, öregedéssel kapcsolatos folyamatban játszik szerepet, mint a sejtes öregedés, immunválasz, összejtszabályozás, autophagia, mitochondrialis működés és a fehérje-homeostasis. A rapamicin természetes produktum: a *Streptomyces hygroscopicus*-ból állították elő, melyet a *Rapa Nui szigeten* találtak 1972-ben. Gombaellenes, immunzuppresszív és daganatellenes hatással rendelkezik. Később immunerősítő hatására is fény derült. A rapamicin az mTOR gátlása által stimulálja az immunrendszert, és meghosszabbítja az élettartamot [6]. A rapamicinnel történő farmakológiai beavatkozás

(az mTOR gátlása) számos modellszervezetben – mint a *Saccharomyces cerevisiae*, *C. elegans*, *Drosophila melanogaster* vagy *Mus musculus* – megerősítette az mTOR evolúciósan konzervált és alapvető szerepét az élettartam meghosszabbításában [34]. Az mTOR a celluláris anyagcsere kulcskomponense, amely magában foglalja a táplálékok érzékelését, a sejtes folyamatokat, a sejtnövekedést és -proliferációt. Fontos szerepe van az élettartamot meghosszabbító intervenciókban, mint például a kalóriamegkorlátás [35, 36].

Szirtuinszignál

A szirtuinok (SIRT2–6) NAD⁺-függő deacetylázok, amelyek katalizálják az acetilcsoportok eltávolítását a specifikus hisztonok és más fehérjék lizinmaradékaiából. Modulálják a sejtvédő mechanizmusokat, mint például az oxidatív stressz elleni védekezést, a DNS helyreállítását, az energia hasznosítását és az autophagiát. A szirtuinok a hosszú élettartamhoz kapcsolódnak, mivel túlzott expressziójuk bizonyítottan meghosszabbítja az élettartamot élesztőben, legyekben, valamint férgekben. A SIRT3 szükséges az oxidatív stressz mérsékléséhez a kalóriamegkorlátás alatt. Bizonyíték van arra, hogy az emlős-SIRT1 részt vesz az oxidatív stresszválasz közvetítésében. A SIRT6 károsodása genetikai instabilitást és korai öregedést okoz [33].

Autophagia

Az autophagia a sejt természetes, szabályozott mechanizmusa, amely eltávolítja a felesleges vagy nem működő komponenseket, a sejt egyik elsődleges fehérjebontási rendszere. Az autophagia kitakarítja a sérült fehérjéket, az oldhatatlan fehérjezárványokat és a kóros organellumokat, amelyek mindegyike az öregedett és a diszfunkcionális szövetek jellemzője. Az autophagia közvetlen szerepet játszik az öregedés modulálásában és az egészséges élettartam kiterjesztésében. Számos sejtjelátviteli út ismeretes, melyeknek modulációja jótékony hatással lehet a hosszabb élettartamra, és ebben az autophagiának mint mediátornak kiemelt szerep jut. A kalóriamegkorlátás, a fizikai aktivitás és bizonyos szerek megnövelik vagy prezerválják az autophag-aktivitást, és hatásos *geroprotektorokként* szerepelnek [37]. 100 évesekben az autophagia kifejezettebb [2].

Immunrendszer és élettartam

Az immunszisztéma feladata megvédeni a szervezetet a belső, nem beépített programok, a behatoló külső agensek, baktériumok, vírusok és protozoonok ellen, ezáltal az immunrendszer elősegíti az élettartam meghosszabbítását. Az öregedés fokozatos, lassú folyamat, az autoimmunitás „elhasználódása”, melyet a thymus irányít, és a központi idegrendszer és a corpus pineale szabályoz

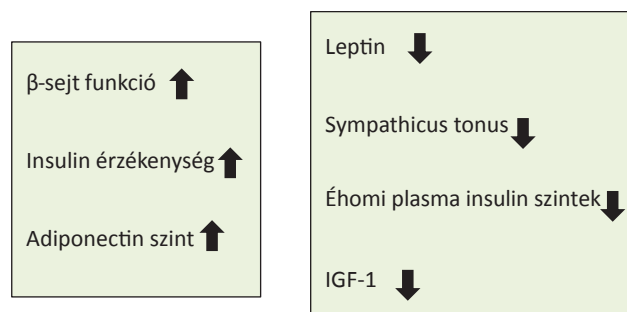
[38]. Ez azt jelentheti, hogy a thymus az öregedés 'pace-maker'. Az immunrendszer „remodelling”-je, amelyet idősökben és centenáriusokban megfigyelhetünk, valószínűleg nem oka az öregedésnek, hanem sokkal inkább következménye; segít, hogy a szervezet alkalmazkodjon a követelményekhez, és az öregedés „kárptólaként” is felfogható. Az oxidatív stressz is segíti az immunsejtek alkalmazkodását, és az antioxidánsok is segítenek az életkor meghosszabbodásában. Vannak szerek, mint a rapamicin, a metformin és a szelegilin (Jumex), és antioxidánsok, mint például a C-vitamin és az E-vitamin, melyek egyúttal javíthatják az immunitást is. Az életkor nem kizárólag az immunrendszer állapotától függ, bár van bizonyos párhuzam az életkor és az immunrendszer között [39]. Az interleukin-7 (IL7) kritikus, központi szerepet játszik az immunrendszer homeostasisában. *Nguyen és mtsai* az IL7-nek és receptorának a szerepét írják le az immunrendszer öregedésében. Lehetséges, hogy az IL7-„tónus” optimalizálja a humánélettartamot és az egészségtartamot [40].

Mikrobióta és élettartam

A bélmikrobióta élettani körülmények között meghatározó szerepet játszik a nem fertőző betegségek (obesitas, diabetes, carcinomák, neurológiai és gastrointestinalis betegségek) megelőzésében, mivel fenntartja a bél homeostasisát, befolyásolja a bélfal átjárhatóságát, a táplálékok felszívódását, az anyagcserét, az immunrendszert, és hat az agyi működésre is. Ezek az új megismerések új stratégia bevezetését eredményezhetik e betegségek kezelésében [41]. *Rinninella és mtsai* rávilágítanak, hogy a bélmikrobióta változásai a diétás megszorítás különböző típusai útján hatással lehetnek az egészségre. A kalóriamegszorítás kivédi a bédysbiosist. A bélmikrobióta kedvezően befolyásolja a gazdaszervezet anyagcseréjét, az egészséges élettartamot [42]. Az abnormalis eltolódások a bélmikrobiomban szerepet játszanak az életkorral összefüggő krónikus betegségek patogenezisében, mint az obesitas, a szív- és érrendszeri és a neurodegeneratív kórképek. A bélmikrobiom közvetlen kauzális szerepe növekvő fontosságú az öregedés folyamatában, emberben és modellszervezetekben. A szervezet mikrobiom-összetétele életkor szerint változik: más a gyermekkorban, és más a felnőttkorban. Ahogyan az emberek idősödnek, úgy öregszik a bélmikrobióta is. Az életkorral csökken a változatosság a mikrobióta összetételében. *Kim és mtsa* idézi az orosz Elie Metchnikoff megfigyelését, miszerint a szervezet időskori esendőségét a megfelelő egészséges bélfóra jelentősen javította [43].

Centenáriusokon történt megfigyelések

A százéves és ennél idősebb emberek alkalmas modellek a hosszú élet biológiai alapjainak tanulmányozására. Az öregedés a glükóztolerancia csökkenésével és inzulinrezisztenciával jár, a *százévesek és az idősebbek kivételével*.



1. ábra | Kedvező különbségek a centenáriusok anyagcsere paramétereiben 70–80 éves emberekhez képest

A hosszú életű egyéneknek (90 év felett) fokozottabb az inzulinérzékenységük és megőrzöttebb a β -sejt-funkciójuk, magasabb az adiponektinszintjük a 70–80 évesekhez képest. Az adiponektin egy gyulladásgátló adipokin, amelyet a zsírszövet szekretál; inzulinérzékenyítő perifériás hatásai mellett a magas zsírtartalmú diéta előidézte gyulladást is csökkentette. Az inzulin lipolízis gátló hatása erősebb volt a 100 évesekben, mint a „fiatalabb idősökben”, és a szimpatikus tónus is alacsonyabb volt a jó inzulineffektus és az alacsonyabb éhomi plazma-inzulin szintek miatt [11] (1. ábra).

Milman és mtsai 100 évesek vizsgálata során azt találták, hogy az alacsony IGF1-szintek meghosszabbítják az élettartamot, de csak nőkben [44]. Az IGF1-hez köthető hosszú élettartamot determináló gének jelen vannak az emberi populációban [45]. 100 éves vagy még idősebb askenázi zsidók egy csoportjának és leszármazottaiknak biokémiai, fenotipikus és genetikai variációit vizsgálták kontrollokkal összehasonlítva. A nőnemű leszármazottakban az IGF1-szintek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak. A nőnemű centenáriusokban az IGF1- és az IGF1-receptor-gén szekvenenciaanalízise a heterozigóta mutációk felülreprezentációját igazolták. A humán IGF1-receptor genetikai változásai az IGF-jel-átvitel változását eredményezte: ez a genetikai módosulás elősegíti az életkor megnövekedését, legalábbis nőkben [45]. Az endokrin és anyagcsere-adaptáció, amelyet kalóriamegszorítás kapcsán megfigyeltek 100 évesekben, fiziológias stratégia lehet az életkor meghosszabbításában a lassabb sejtnövekedés/metabolizmus útján. A jobb élettani rezervkapacitás átváltást eredményez a sejtproliferációtól a sejtreparáló aktivitás felé [15]. Az IGF1 és az élettartam kapcsolata a hosszú életű egyéneknél még ellentmondásos.

Intervenciók lehetőségei

A programozott öregedés és végül a halál mozgatója nyilvánvalóan a szervezet genetikai DNS-információs készlete, szoftvere, és ide kapcsolódik a sejtek korlátozott számú osztódási képessége is. Ugyanakkor a hibaelméletek csomagjába a genetikai készletünket jelentő DNS mutációi, a DNS-láncok térbeli gyenge kötéseinek módosulásai, az epigenetikai RNS-fehérjeképződés fo-

lyamatának hibái, a szabad gyökök okozta károsodások, a salakképződés-felhalmozódások, a hormonmódosulások egyaránt beleférnek [46]. Érthető a tudósok igyekezte, hogy hatásos „öregedés elleni” stratégiákat és szereket fedezzenek fel. Az öregedés elleni szerek nagy üzletet jelentenek. A három ígéret – *hosszú élettartam, fiatalodás és egészségben töltött időtartam* – Paul Gervais híres festményein is megjelenik.

Kalóriamegszorítás

Az utóbbi évtizedekben megnőtt az érdeklődés a kalóriamegszorítás iránt, mely ígéretes stratégiának tűnik az élettartam és az egészségben töltött életidő meghosszabbítása terén. A kalóriamegszorítás a hosszú élet modulátora számos speciesben. A kalóriamegszorítás általában 40%-kal kevesebb kalória bevitelét jelenti hiánytáplálkozás nélkül, javítja a mitochondrialis funkciót, késlelteti a mitochondrialis öregedést, és meghosszabbítja az élettartamot. A krónikus kalóriamegszorítás kedvező hatása az élettartam meghosszabbítására alacsonyabb rendű állatokban bizonyított, de emberben és más emlősökben ellentmondásos. A kalóriamegszorítás hosszabb periódusai kedvezően befolyásolják a T2DM kialakulásának kockázatát, a szív- és érrendszeri kórképek fellépését, a rák és a degeneratív neurológiai elváltozások kifejlődését emberben. Az innovatív diétás stratégiák – mint az intermitáló éhezés és a fehérjemegszorítás – újabb alternatív lehetőségként szerepelnek az életkor meghosszabbításában [47, 48]. A kalóriamegszorítás szintén gátolja a rapamicin-mTOR-jelátvitelt, ami indukálja azoknak a géneknek a transzlációját, amelyek kódolják a mitochondrialis respiratoricus komponenseket. A kalóriamegszorítás meg tudja nyújtani a *C. elegans* élettartamát az oxidatív stressz redukciója által, javítva a mitochondrialis respirációt [49]. Egy szürkegér-kohorszban (*Microcebus murinus*), amelynek tagjait 30%-os kalóriamegszorításnak tették ki, a kontrollállatokhoz képest az átlagos élettartam 50%-kal meghosszabbodott, csökkentek az életkorral összefüggő betegségek, és megelőzték számos agyi régióban a fehérállomány csökkenését. Ugyanakkor a kalóriamegszorítás felgyorsította a szürkeállomány veszteségét számos cerebális területen, de a kognitív funkció és viselkedés nem változott [47]. *Yu és mtsai* mind rágcsálókban, mind emberben alkalmazták a kalóriamegszorítást, és arra az eredményre jutottak, hogy az így kialakult fokozott inzulinérzékenység nem szükséges az élettartam meghosszabbodásához [50].

Fizikai aktivitás

A rendszeres fizikai aktivitás fontos eszköz lehet a korai halálozás megakadályozására. A rendszeres gyakorlat csökkenti a kardiometabolikus betegségeket, az abdominális zsírszövetet és a gyulladást a dyslipidaemia mérséklése útján, és javítja az inzulinérzékenységet is. Az életkorral összefüggő csökkent vázizomzat-működés szintén

a fizikai aktivitás hiányára vezethető vissza. A rendszeres aktivitás csökkenti a fizikai esendőség kockázatát, ugyanakkor javítja a cardiorespiratoricus fittséget, növeli az izomtömeget, a vázizomzat erejét és minőségét. Ez az élettartam ~15%-os meghosszabbodását eredményezi. 500–600 kilokalóriát kellene gyakorlatonként felhasználni ahhoz, hogy súlycsökkenést és visceralis zsírvesztést érzünk el. A rendszeres testgyakorlás alacsony szénhidrátbevitellel kombinálva optimalizálta az oxidatív kapacitást emberi vázizomzatban. A CALERIE-tanulmányban 38%-kal csökkent a szív- és érrendszeri betegségek becsült előfordulása a kontrollokhoz képest [49]. Mind a kalóriamegszorítás, mind a rendszeres testmozgás megnyújtja az élettartamot, de a rendszeres gyakorlat humánvizsgálatokban nem csökkentette az oxidatív stresszt, ezért a kalóriamegszorítás hatásosabb eszköz az életkor növelésére [51].

Metformin

A metforminról többen kimutatták, hogy megnöveli az élettartamot mind gerincesekben, mind emlősökben. Ez a pleiotrop hatás utánozza a kalóriamegszorítás hatásait az IGF1-szint csökkentésével és az inzulinérzékenység fokozásával. *De Haes és mtsai* kimutatták, hogy a metformin a mitohormesis processzuson keresztül nyújtja meg az élettartamot a modellként alkalmazott *C. elegans*-ban. A metformin hatását a mitochondriumok szintjén fejti ki, megváltoztatja a sejt energetikai és redoxistatusát. Kimutatták, hogy ezt a mitohormeticus jelátvitelt a peroxiredoxin (PRDX2) közvetíti mint a hosszú élettartam meghatározó jegye. Miután a PRDX2-jelátvitel a fejlődés során konzerválódott, emberben is hasonló funkciót tölthet be [52]. A metformin egyéb, öregedést megcélzó utakat is képes befolyásolni, így gátolja az mTOR-t, növeli az AMPK aktivitását, és javítja a DNS helyreállítását. Klinikai tanulmányokban kimutatták, hogy cukorbeteg, akik rendszeresen szedtek metformint, tovább éltek, mint a nem diabetezes betegek. A metformin csökkenti a T2DM előfordulási gyakoriságát az arra hajlamosokban, redukálja a rák incidenciáját, javítja a kognitív működést és a szív- és érrendszeri betegséget [53]. A metformint gyakran mint „anti-aging” szert említik preklinikai tanulmányok és megfigyelések alapján. A TAME (Targeting Aging with Metformin) elsődleges célja számos, életkorral kapcsolatos kórkép incidenciájának vizsgálata: myocardialis infarctus, congestív szívelégtelenség, stroke, számos rákféleség, demencia és halál (de a diabetes *nem*). A TAME kutatói szándékoznak a metforminkezelést bevezetni olyan betegségek esetében is, amelyek incidenciája az életkorral logaritmikusan növekszik [54].

Espada és mtsai azt találták, hogy a metforminkezelés idősebb életkorban megrövidíti az élettartamot, csökkenti a sejttúlélést, fokozva az életkorral összefüggő mitochondrialis diszfunkciót a respiratoricus elégtelenség útján. Ezenkívül az idősebb sejtek nem tudják felhasználni a met-

formin okozta glikolízis hasznát, ami állandó ATP-kimerüléshez vezet. Azt találták, hogy ha a celluláris ATP-szintet stabilizálták, csökkent a metformin toxicitása késői életkorban, *in vivo* és *in vitro* egyaránt. A szerzők figyelemfelhívó, súlyos metabolikus romlást írtak le idős, metforminnal kezelt *nem diabeteses* betegekben [55]. A metformin korlátozta a cardiorespiratoricus fittség növekedését és az inzulinérzékenységet aerobiktréning után idős egyéneknél, akik mentesek voltak egyéb idült betegségektől, akadályozva a mitochondriális respirációt és a proteinszintézist az izomzatban [56]. A metformin élettartamot befolyásoló hatása jelenleg is intenzív kutatások tárgya. A metformin elsődleges támadáspontjai a deregulált táplálékérzékelés, a megváltozott intracelluláris kommunikáció, a genomikus instabilitás és a proteostasis elvesztése. Az elsődleges célok eredményei a mitochondriális működésekre gyakorolt hatások, a DNS- és hisztonmodifikáció, az őssejtek „megfiatalítása”, a telomer megrövidülésének megelőzése és a SASP „down-regulációja” (alulszabályozása) [57].

Kérdés: vajon a metformin javasolható-e élettartam-meghosszabbító szerként? Az öregedés heterogén jelenség, és ugyanazon populáció különböző egyedei is eltérő módon reagálnak a metforminra. Ezért multicentrikus, randomizált, placebokontrollált vizsgálatokra van szükség a metformin öregedésgátló hatásainak további tisztázásához. Egyénre szabott megközelítésre van szükség a metforminnak az öregedés során történő alkalmazásához [58].

Akarbóz

A későbbiekben elsősorban olyan molekuláknak tulajdonítottak élettartam-meghosszabbítást, amelyek „utánozták” a kalóriamegszorítást. Az élettartam meghosszabbításában a metformin mellett egy másik orális antidiabetikum, az akarbóz is fókuszba került. A pontos hatásmechanizmus még tisztázatlan. Az akarbóz megnyújtja az átlagos és a maximális élettartamot elsősorban hím egerekben a fibroblastnövekedési faktor-21 (FGF21) szintjének növelése és az IGF1 csökkentése útján [59].

Szenolitikumok

Az öregedő sejtek az előrehaladó életkorral halmozódnak, és számos krónikus elváltozást okoznak. A leginkább ártalmas senescens sejtek ellenállnak az apoptózisnak, mivel az antiapoptotikus utak megvédik azokat saját gyulladásgátló produktumaiktól, a SASP-tól, lehetővé téve számukra a túlélést, a szomszédos sejtek elpusztítása ellenére. A szenolitikumok szelektíven elpusztítják az öregedő sejteket az idős szövetekben, hogy a sejtfiatalításnak adjanak helyet, és így számos, életkorral kapcsolatos degeneratív állapot kialakulását megakadályozzák [60]. Az öregedéssel összefüggő senescens sejtek eltávolítása a szervezetből az egyik útja lehet a hosszabb élettartam elérésének. Az első szenolitikus szerek: daszatinib, kver-

cetin, fiszetin és navitoklax. A senescens sejtek hetek alatt újra akkumulálódnak, a szenolitikumokat ezért intermitálisan célszerű adagolni. Preklinikai modellekben a szenolitikumok késleltetik, megelőzik vagy csillapítják az esendőséget, a daganatok kialakulását, az időskori szív- és érrendszeri betegséget, a neuropszichiátriai, máj-, vese-, musculoskeletalis, tüdő-, szem-, hematológiai, metabolikus és bőrbetegségeket [61]. Relatív kis számú senescens sejt transzplantációja fiatal egérbe elegendő volt ahhoz, hogy fizikai diszfunkciót idézzen elő, és a gazdaszervezetben a celluláris öregedésre jellemző sejtek megszorodjanak. Ha jóval kevesebb sejtet transzplantáltak, ezeknek ugyanolyan hatásai voltak, megrövidítették az életkort. A „szenolitikus koktél” (daszatinib + kvercetin) csökkentette a senescens sejtek számát emberi zsírszövetben. A szenolitikus szereknek öregedő, sejttranszplantált egerekbe történő adása megnövelte a kezelés utáni túlélést 36%-kal, a halálozási kockázatot pedig 65%-kal csökkentette [61].

Rezveratrol

A legutóbbi időben számos kismolekulát fedeztek fel, amelyek többféle species élettartamát képesek voltak megnyújtani. A rezveratrol bizonyult a leginkább prominensnek ezek között, nagy figyelmet keltve azzal, hogy képes meghosszabbítani az élesztő, a féreg és a legyek élettartamát, és védőhatása van emlősökben az életkorral összefüggő betegségek ellen. A rezveratrolkezelés csökkent glükóztoleranciájú idősebbekben jótékony hatású volt a vascularis működésekre, de a glükózanyagcserére és az inzulinszenzitivitásra nem. A génexpresszióban történő változások hasonlóak a kalóriamegszorításhoz, és bizonyítottan növelik az élettartamot és az egészséges életidőt állatmodellekben. Emberben jelentőségük még nem tisztázott [62, 63].

Megbeszélés

Nem lehet az öregedést egyetlen vagy akár kombinált, meghatározott genetikai hajlammal megmagyarázni. *Székács és mtsai* részletesen leírják az öregedés biológiai, pszichológiai, szociológiai összefüggéseit. A javasolt, preventív jellegű beavatkozások is sokrétűek, a genetikát, az immunológiát, az orvoslást taglalják, egyúttal javasolják az egészséges öregedés elérésének eszközeit is [64].

Jelen munkánkban azokat a szervezeten belüli endokrinológiai és anyagcsere-folyamatokat elemeztük, melyek szükség esetén megváltoztathatók, és elősegítik az egészséges öregedést.

Az erről szóló hatalmas szakirodalom rengeteg ellentmondást tartalmaz, de bizonyos tendenciák határozottan körvonalazódnak, mint például az inzulin és az IGF1 szerepe. Az intervenciók lehetőségei hatalmas tárgyköréből aláhúzva kiemeljük a kalóriamegszorítást, az elhízás kerülését, az étkezésnek az időskorra tekintettel lévő kvantitatív ajánlásait, a rendszeres fizikai igénybevételt.

Fontos az élettartamot megrövidítő idült betegségek, szív- és érrendszeri, daganatos kórképek, mozgásszervi betegségek rendszeres szűrése és gondozása, fokozott figyelem a balesetek elkerülésére. Bár számos szert kísértek meg alkalmazni az öregedés lassítására, mégsem mondhatjuk, hogy bármelyik is egyértelműen hatásos lenne. Ezek a szerek többnyire a kalóriamegszorítás hatásait utánozzák.

Kétségtelen, hogy a II. világháború utáni időszakban – elsősorban Európában és az Egyesült Államokban – szignifikánsan megnőtt az átlagos élettartam. Ez ellen hat a világszerte tapasztalható járványszerű elhízás, a degeneratív kórképek elterjedése, a mozgásszegény, stresszekkel teli élet, egyes anyagcsere-betegségek, mint a diabetes, a zsíryanagcsere-zavarok, a szív- és érrendszeri kórképek, a daganatos betegségek és a környezetszennyezés növekvő előfordulása. Az egészségügyi szervezetteknek, hatóságoknak világszerte óriási feladataik vannak. Ezek régióként eltérőek, de a cél közös: minél hosszabb élettartamot biztosítani minél több embernek, minél jobb életkörülmények között.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők a kézirat elkészítéséhez egyenlő mértékben járultak hozzá.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med.* 2018; 24: 1246–1256.
- [2] Vitale G, Pellegrino G, Vollery M, et al. Role of IGF-1 system in the modulation of longevity: controversies and new insights from a centenarians' perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 27.
- [3] Adams J. Genetic control of aging and life span. *Nature Education* 2008; 1: 130.
- [4] Sebastiani P, Gurinovich A, Bae H. Four genome-wide association studies identify new extreme longevity variants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017; 72: 1453–1464.
- [5] Singh PP, Demmitt BA, Nath RD, et al. The genetics of aging: a vertebrate perspective. *Cell* 2019; 177: 200–220.
- [6] Csaba Gy. Possibilities for prolonging human lifespan. [Az emberi élettartam megnövelésének lehetőségei.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 1655–1663. [Hungarian]
- [7] Preston JD, Reynolds LJ, Pearson KJ. Developmental origins of health span and life span: a mini review. *Gerontology* 2018; 64: 237–245.
- [8] Marron MM, Miljkovic I, Boudreau RM, et al. A novel healthy metabolic phenotype developed among a cohort of families enriched for longevity. *Metabolism* 2019; 94: 28–38.
- [9] Neel JV. Diabetes mellitus – a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet.* 1962; 14: 353–362.
- [10] Sadagurski M, White MF. Integrating metabolism and longevity through insulin and IGF1 signaling. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013; 42: 127–148.
- [11] Akintola AA, van Heemst D. Insulin, aging, and the brain: mechanisms and implications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015; 6: 13.
- [12] Templeman NM, Flibotte S, Chik JH, et al. Reduced circulating insulin enhances insulin sensitivity in old mice and extends lifespan. *Cell Rep.* 2017; 20: 451–463.
- [13] Milman, S, Huffman, DM, Barzilai N. The somatotrophic axis in human aging: framework for the current state of knowledge and future research. *Cell Metab.* 2016; 23: 980–989.
- [14] Halmos T, Suba I. Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome. [A bélbakterióta élettani jellemzői és a dysbacteriosis szerepe az elhízásban, inzulinrezisztenciában, diabetesben és metabolikus szindrómában.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 13–22. [Hungarian]
- [15] Podlitsky A, Valcarcel-Ares MN, Yancey K, et al. The GH/IGF-1 axis in a critical period early in life determines cellular DNA repair capacity by altering transcriptional regulation of DNA repair-related genes: implications for the developmental origins of cancer. *Geroscience* 2017; 39: 147–160.
- [16] Mao K, Quipildor GF, Tabrizian T, et al. Late-life targeting of the IGF-1 receptor improves healthspan and lifespan in female mice. *Nat Commun.* 2018; 9: 2394.
- [17] AsghariHanjani N, Vafa M. The role of IGF-1 in obesity, cardiovascular disease, and cancer. *Med J Islam Repub Iran* 2019; 33: 56.
- [18] Harrison DE, Strong R, Allison DB, et al. Acarbose, 17- α -estradiol, and nordihydroguaiaretic acid extend mouse lifespan preferentially in males. *Aging Cell* 2014; 13: 273–282.
- [19] Ashpole NM, Logan S, Yabluchanskiy A, et al. IGF-1 has sexually dimorphic, pleiotropic, and time-dependent effects on healthspan, pathology, and lifespan. *GeroScience* 2017; 39: 129–145.
- [20] Tachang GK. Metabolic syndrome may be a sign of rapid aging. *J Diabetes Metab.* 2016; 7: 5.
- [21] Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, et al. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med.* 2016; 14: 3.
- [22] Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis.* 2015; 6: 109–120.
- [23] Cheikhi A, Barchowsky A, Sahu A, et al. An elephant in ageing research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019; 74: 1031–1042.
- [24] Olejnik A, Franczak A, Krzywonos-Zavadzka A, et al. Corrigendum to “The biological role of klotho protein in the development of cardiovascular diseases”. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 1463925. [Erratum: *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 5171945.]
- [25] Zhou X, Fang X, Jiang Y, et al. Klotho, an anti-aging gene, acts as a tumor suppressor and inhibitor of IGF-1R signaling in diffuse large B cell lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2017; 10: 37.
- [26] Xiao J, Kim SJ, Cohen P, et al. Humanin: functional interface with IGF-I. *Growth Horm IGF Res.* 2016; 29: 21–27.
- [27] Yen K, Wan J, Mehta HH, et al. Humanin prevents age-related cognitive decline in mice and is associated with improved cognitive age in humans. *Sci Rep.* 2018; 8: 14212.
- [28] Zárate SC, Traetta ME, Codagnone MC, et al. Humanin, a mitochondrial-derived peptide, released by astrocytes, prevents synapse loss in hippocampal neurons. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11: 123.
- [29] Yen K, Mehta HH, Kim SJ. The mitochondrial derived peptide humanin is a regulator of lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 11185–11199.
- [30] Kolb H, Eizirik DL. Resistance to type 2 diabetes mellitus: a matter of hormesis? *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8: 183–192.
- [31] Yun J, Finkel T. Mitohormesis. *Cell Metab.* 2014; 19: 757–766.
- [32] Bárcena C, Mayoral P, Quirós PM. Mitohormesis, an antiaging paradigm. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2018; 340: 35–77.

- [33] Ristow M, Schmeisser K. Mitohormesis: promoting health and lifespan by increased levels of reactive oxygen species (ROS). *Dose Response* 2014; 12: 288–341.
- [34] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell* 2017; 168: 960–976. [Erratum: *Cell* 2017; 169: 361–371.]
- [35] Papadopoli D, Boulay K, Kazak L, et al. mTOR as a central regulator of lifespan and aging [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research* 2019; 8(F1000 Faculty Rev): 998. Doi: 10.12688/f1000research.17196.1.
- [36] Weichhart T. mTOR as regulator of lifespan, aging, and cellular senescence. A mini-review. *Gerontology* 2018; 64: 127–134.
- [37] Bareja A, Lee DE, White JP. Maximizing longevity and healthspan: multiple approaches all converging on autophagy. *Front Cell Dev Biol.* 2019; 7: 183.
- [38] Csaba Gy. The immunoenocrine thymus as a pacemaker of lifespan. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2016; 63: 139–158.
- [39] Csaba Gy. Immunity and longevity. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2019; 66: 1–17.
- [40] Nguyen V, Mendelsohn A, Larrick JW. Interleukin-7 and immunosenescence. *J Immunol Res.* 2017; 2017: 4807853.
- [41] Halmos T, Suba I. The physiological role of growth hormone and insulin-like growth factors. [A növekedési hormon és az inzulinszerű növekedési faktorok élettani szerepe.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1774–1783. [Hungarian]
- [42] Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, et al. Gut microbiota during dietary restrictions. New insights in non-communicable diseases. *Microorganisms* 2020; 8: 1140.
- [43] Kim M, Benayoun BA. The microbiome: an emerging key player in aging and longevity. *Transl Med Aging* 2020; 4: 103–116.
- [44] Milman S, Atzmon G, Huffman DM, et al. Low insulin-like growth factor-1 level predicts survival in humans with exceptional longevity. *Aging Cell* 2014; 13: 769–771.
- [45] Suh Y, Atzmon G, Cho MO, et al. Functionally significant insulin-like growth factor 1 receptor mutations in centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 3438–3442.
- [46] Székács B. Ageing now ... and in the future? What could be done for today and what for tomorrow? [Megöregedni ma ... és holnap? Mit tehetünk a máért, mit a holnapért?] *Demográfia* 2016; 59(2–3): 155–172. [Hungarian]
- [47] Pifferi F, Terrien J, Marchal J, et al. Caloric restriction increases lifespan but affects brain integrity in grey mouse lemur primates. *Commun Biol.* 2018; 1: 30.
- [48] Dorling JL, Martin CK, Redman LM. Calorie restriction for enhanced longevity: the role of novel dietary strategies in the present obesogenic environment. *Ageing Res Rev.* 2020; 64: 101038.
- [49] Chistiakov DA, Sobenin IA, Revin VV, et al. Mitochondrial aging and age-related dysfunction of mitochondria. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 238463.
- [50] Yu D, Tomasiewicz JL, Yang SE, et al. Calorie-restriction-induced insulin sensitivity is mediated by adipose mTORC2 and not required for lifespan extension. *Cell Rep.* 2019; 29: 236–248.e3.
- [51] Broskey NT, Marlatt KL, Most J, et al. The panacea of human aging: calorie restriction *versus* exercise. *Exerc Sport Sci Rev.* 2019; 47: 169–175.
- [52] De Haes W, Frootinckx L, Van Assche R, et al. Metformin promotes lifespan through mitohormesis *via* the peroxiredoxin PRDX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E2501–E2509.
- [53] Sunjaya AP, Sunjaya AF. Targeting and preventing organ degeneration with metformin. *Diabetes Metab.* 2021; 47: 101203.
- [54] Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, et al. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab.* 2016; 23: 1060–1065.
- [55] Espada L, Dakhovnik A, Chaudhari P, et al. Late life metformin treatment limits cell survival and shortens lifespan by triggering an aging-associated failure of energy metabolism. *bioRxiv* 2019; 863357. Doi: <https://doi.org/10.1101/863357>.
- [56] Konopka AR, Laurin JL, Schoenberg HM, et al. Metformin inhibits mitochondrial adaptation to aerobic exercise training in adults. *Aging Cell* 2019; 18: e12880.
- [57] Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging. *Cell Metab.* 2020; 32: 15–30.
- [58] Soukas AA, Hao H, Wu L. Metformin as anti-aging therapy: is it for everyone? *Trends Endocrinol Metab.* 2019; 30: 745–755.
- [59] Fernandez E, Ross C, Liang H. Evaluation of the pharmacokinetics of metformin and acarbose in the common marmoset. *Pathobiol Aging Age Relat Dis.* 2019; 9: 1657756.
- [60] Jaba T, David A. Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration improves physical capacity in human. *J Biomed Sci.* 2019; 8: 3.
- [61] Kirkland JL, Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med.* 2020; 288: 518–536.
- [62] Pollack RM, Barzilai N, Anghel V, et al. Resveratrol improves vascular function and mitochondrial number, but not glucose metabolism in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017; 72: 1703–1709.
- [63] Gonzalez-Freire M, Diaz-Ruiz A, Hauser D, et al. The road ahead for health and lifespan interventions. *Ageing Res Rev.* 2020; 59: 101037.
- [64] Székács B. (ed.) *Geriatrics. The medicine of old age.* [Geriátria az időskori gyógyászatban.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2005. [Hungarian]

(Halmos Tamás dr.,
Budapest, Kikelet u. 43/b, 1125
e-mail: fishwash@t-online.hu)

(Suba Ilona dr.,
e-mail: suba.ilona@gmail.com)