

Az emberi élettartam magnövelésének lehetőségei

Csaba György dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

Az emberi élettartam a gazdaságilag fejlett országokban az utolsó száz évben jelentősen megnőtt, mintegy 40 évről 80 évre emelkedett. Ebben sok tényező játszott szerepet, de különösen az orvostudomány és a gyógyszerkutatás fejlődése, melyeket messzemenően kiegészített a szociális jólét és a szociális gondozás elterjedése. Az öregedésért elsősorban az egész szervezet alkotóinak kopása felelős, melyet endogén oxidációs folyamatok (szabad gyökök) váltanak ki, ezek ugyanis kárt tesznek a szervezet bármely sejtjében. A szervezet védekező- és irányítórendszereiben (immunrendszer, neuroendokrin rendszer) történő károsodás az egész szervezetre kihat, és annak leépülését (öregedés) és funkcióképtelenségét (halál) okozza. A szervezetnek vannak beépített védekezőmechanizmusai (például antioxidáns enzimek), de ezek működése kémiaiilag mesterségesen szennyezett korunkban nem elégséges, így külső támogatásra szorulunk. Ezt a támogatást biztosítják az antioxidánsok (mint A-, C-, E-vitaminok, rezveratrol) és a gyógyszerek (mint rapamicin, rapalógok, szelegilin, metformin stb.), melyek fontos szerepet játszanak az élettartam és az egészséges élettartam (jóléttartam) növelésében. Fontosnak látszik a kezelések korai megkezdése és a kombinációk alkalmazása. A cikk bemutatja a napjainkban használatos élettartam-növelőket, és tárgyalja hatásmechanizmusukat, valamint rámutat a fejlesztés útjaira a jövő érdekében.
Orv Hetil. 2018; 159(41): 1655–1663.

Kulcsszavak: élettartam-növelők, antioxidánsok, vitaminok, táplálékkiegészítők, immunrendszer

Possibilities for prolonging human lifespan

The human lifespan in the developed countries significantly increased, from about 40 years to 80 years, in the last hundred years. This change is due to multiple factors, however, the development of medicine and pharmacological research as well as social well-being and social care are primarily important. For aging, the attrition of the parts of the whole organism are responsible, which is caused by endogenous oxidation processes (free radicals), which can destroy any cells in the organism. The injury of the defense or regulatory organ systems (immune system, neuroendocrine system) influences the whole organism, causing its decline (aging), later complete loss of abilities (death). The organism has built-in mechanisms for defence (e.g., antioxidant enzymes), however, their functions are not enough in our modern, chemically seriously contaminated age and further support is needed. This support is represented by antioxidants, as vitamins A, C, and E, resveratrol, and pharmaceuticals as rapamycin and rapalogs, selegiline, metformin etc., which have important roles in the increase of lifespan and health span. The early start of treatments and the use of pharmaceutical combinations seem to be important. The paper introduces our today's' lifespan prolongers and discusses their effects as well as points to the ways of future development.

Keywords: anti-aging factors, antioxidants, vitamins, food supplements, immune system

Csaba Gy. [Possibilities for prolonging human lifespan]. Orv Hetil. 2018; 159(41): 1655–1663.

(Beérkezett: 2018. március 27.; elfogadva: 2018. április 17.)

Rövidítések

ATP = (adenosine triphosphate) adenzin-trifoszfát; CR = (caloric restriction) diétamegkorlátozás; DHEA = (dehydroepiandrosterone) dehidroandroszteron; DHEAS = (dehydroepiandrosterone sulfate) dehidroepiandroszteron-szulfát; GH =

(growth hormone) növekedési hormon; IGF1 = (insulin-like growth factor 1) inzulinszerű növekedési faktor-1; IU = (international unit) nemzetközi egység; NAD = nikotinamid-adenin-dinukleotid; SOD = (superoxide dismutase) szuperoxid-dizmutáz; STACs = (sirtuin-activating compounds) szirtuinaktivátor

Az emberi szervezet a fogantatástól a serdülőkor végéig folyamatos fejlődésben van, ezután azonban előtérbe kerülnek az öregedési folyamatok, melyek évtizedek múltán a szervezet teljes leépüléséhez, illetve halálához vezetnek. Bár az öregedési folyamatok dominanciája mintegy harmincéves kor után manifesztálódik, ez nem jelenti azt, hogy korábban nincs jelen. Vannak szervek, mint például a thymus, melyekben már az élet első éveiben retrográd folyamatok figyelhetők meg, bár feltűnővé csak a serdülőkorban válnak, míg más szervek öregedési folyamatai, például a csontoké vagy az izmoké, csak jóval később indulnak meg. Ha a szervezet egészét vesszük figyelembe, akkor azt mondhatjuk, hogy az első harminc évre a fejlődés, ezután rövid ideig a stabilitás, majd 40 éves kor után a hanyatlás jellemző. Az evolúció tehát úgy alakította az ember életét, hogy legyen lehetősége az utódgeneráció létrehozására és a vad (természeti) körülmények közötti támogatására (felnevelésére) mindaddig, amíg az nem tud a saját erejére támaszkodni.

Kezdetben tehát olyan javító mechanizmusok működnek, melyek nem engedik meg az életveszélyes degenerációt, de ezek a kor előrehaladtával gyengülnek, majd megszűnnek. Ezek közé tartozik a DNS-károsodást javító mechanizmus (repair enzimek) éppúgy, mint az immunrendszer. Ezen mechanizmusok gyengülése, illetve károsodása kiszolgáltatja az emberi szervezetet a korfüggő hanyatlásnak, mely mesterséges beavatkozással feltartóztatható, de meg nem szüntethető, ezt nevezzük öregedésnek. A szervezet általános öregedésén belül meg lehet különböztetni eltérő mértékben öregedő szerveket és szervrendszereket, melyek fontosságuk függvényében befolyásolják a szervezet mint egész sorsát, illetve megszűnését, ami a halállal következik be.

A születéstől a halálig tartó idő az élettartam, ami vad (természeti) körülmények között az ember esetében 30–40 év (még mintegy 100 évvel ezelőtt is ennyi volt Európában, vagy ennyi ma is széles körben Afrikában), amit a biológiai és orvosi tudományok, valamint a szociális gondozás napjainkra 80 év körülire növelt meg. Az ember maximális élettartama jelenleg hiteles iratokkal bizonyítottan 122 év volt [1], ami csak kivételes esetekben realizálható, de a 80 év körüli átlagélettartam elég gyakori (a gazdaságilag fejlett országokban). Ezt az életkort el lehet érni betegségekkel terhelt (ez a gyakoribb) vagy egészségesen, ezért az angol nyelvterületen meg is különböztetik az élettartamot (lifespan) az egészséges élettartamtól (healthspan), amit magyarul jólléttartamnak lehetne nevezni. Az egészséges élettartamot növelő szerek lehetnek természetesek (például növényi alkotórészek) és mesterségesek (szintetikusak). Bármelyik lehet működőképes, és egyaránt használatba kerülhetnek spontán vagy orvosi beavatkozásként. Ha megismerjük, hogy mi válthatja ki a szervezet gyengülését, a szervek vagy sejtek elkopását, ellenszereiket is inkább meg tudjuk találni és alkalmazni. Jelenleg előtérben áll az öregedés szabadgyök-teóriája, de felelőssé tehető hormonális hatások, immunológiai változások és diétás problémák is.

Öregedés a szabad gyökök hatásaként

A sejtek belsejében felhalmozódó magas energiátartalmú molekulák (glükóz) felhasználásával a mitokondrium belső membránjában elhelyezkedő elektrontranszportláncon végighaladva energiahordozók keletkeznek (ATP), melyekben az energia felhasználásra készen jelen van. Eközben azonban egyes elektronok „megszöknek”, és ilyenkor toxikus szabad gyökök (szuperoxid, hidroxil, peroxidok, hidroperoxidok, peroxinitritok) keletkeznek. Ezek páratlan elektronok, és mint ilyenek, párt keresnek olyan helyeken, ahol azok rendelkezésre állnak. A folyamat közben károsítják a sejtek egyes életfontos elemeit, mint a DNS-t, illetve a lipidtartalmú sejtmembránokat. Ezáltal a sejt öregedése, illetve pusztulása következik be. Szervezeti szinten ez az egész szervezet öregedésében, funkciókra való alkalmatlanságában mutatkozik meg, azonban nem mindegy, hogy milyen szerv, illetve szervrendszer öregszik. Itt különös súllyal esik latba az immunrendszer, melynek elsőrendű szerepe van a kívülről támadó vagy belső rendszerben keletkező rendellenességek felszámolásában. A szabadgyök-termelődés folyamata nem akadályozható meg, mert a végtermékre, az energiahordozóra szükség van, ezért a sejt, illetve a szervezet antioxidánsok termelésével védekezik, melyek a szabad gyököket befogják, illetve semlegesítik. Ezek a fiziológiai antioxidánsok a szuperoxid-dizmutáz (SOD), glutation-peroxidáz, kataláz és glutation-reduktáz. Az oxidáns szabad gyökök és az antioxidánsok közötti egyensúly a normális (fiziológiai) működés alapja. Számos külső tényező azonban az oxidáció irányába tolja el az egyensúlyt, mint a levegő szennyezettsége, a dohányzás stb., amik előhívják, illetve felgyorsítják az öregedési folyamatokat, tehát szükségessé válik a szervezetbe természetesen (táplálkozással) bejutó vagy mesterségesen bejutott (táplálékkiegészítők) antioxidánsok tevékenysége. Mindkét csoportba tartoznak élettartam-növelő antioxidáns vitaminok is.

Az élettartam növelése. Anyagok és tények

E-vitamin, az élettartam-növelő antioxidáns

Az E-vitamin név egy egymáshoz hasonló kémiai szerkezetű molekulacsoportot foglal magában, melyre jellemző a kromanolgyűrű, egy 16 szénatomos oldallánccal. Ezek a molekulák alkotják a tokoferol- és tokotrienolcsoportot, amelyeket gyűjtőnéven E-vitaminnak nevezünk, és amelyek a táplálékban elsősorban az olajos magvakban találhatóak. Mivel a kromanolgyűrűn van egy hidroxilcsoport, a molekulák antioxidánsok. A csoport legjellegzetesebb tagja az alfa-tokoferol. A molekulák zsírban oldódnak, ezért hatásukat a sejtek lipidfázisában fejtik ki, azaz elsősorban a sejtthártyákra hatnak, és antioxidáns hatásuk itt mutatkozik meg. Stimulálják az immunrendszert, a humorális és sejtes immunitást egyaránt [1]. E-vitamin hiányában szinte az összes immunparaméter

csökken, ami a fertőző betegségek és a daganatok elleni védekezés csökkenésében egyaránt megmutatkozik [2, 3]. Ugyanakkor a vele történő akár rövid ideig tartó kezelés jelentősen növeli az immunrendszer válaszkészségét [4]. Helyreállítja az időskorban csökkent T-sejtfunkciót, és visszafordítja az immunsejtek öregedését [5], azaz nő a naiv T-sejtek mennyisége [6], és elősegíti a T-sejtek differenciálódását [7], miközben általában növeli a gének expresszióját [8]. Egyértelmű, hogy az élet-tartam-növelő hatás megmutatkozhat az immunrendszer támogatásán keresztül, de nem kizárólag ez által, sőt vannak feltételezések, amelyek az élet-tartam-növelő hatást az antioxidáns hatástól függetlenül képzik el. Ez a feltételezés azonban nehezen tartható fenn annak ismeretében, hogy akár 4 hónapos kezelés (800 IU/nap) sem befolyásolt többszörösen életfontos laboratóriumi paramétert, testsúlyt, hormon- és enzimszinteket, éppúgy mint egyéb antioxidánsok hatását [8], ugyanakkor az LDL-oxidációt ellensúlyozta *in vitro* és *in vivo* egyaránt [9].

Az öregedés egyes szervrendszerekben inkább megmutatkozik a korrall előrehaladva, mint másokban. Így az immunrendszerben már korán jelentősek a változások, de például az izomrendszerben is csökken az erő éppúgy, mint a regenerációs képesség. Ez utóbbiak növelhetők E-vitamin adagolásával [10]. Ugyanakkor más esetekben az E-vitaminnak negatív hatása van az időskorban bekövetkező folyamatokra, így növeli a csontreszorpciót [11].

Egyes vizsgálatok szerint az E-vitamin inkább hat C-vitamin jelenlétében, mint a nélkül [12]. Ez érthető, hiszen lipidoldékony lévén, a vizes fázisba nem tud bekerülni, szemben a C-vitaminnal, amely éppen ez utóbbiban tud hatni, így a két vitamin kiegészíti egymás hatását. E megfigyelés másik érdekessége, hogy a 65–70 éves korcsoportban az E-vitamin a C-vitamin-kiegészítés ellenére hatástalan volt, míg a 71 év fölötti korcsoportban 2 évvel növelte az élet-tartamot abban az esetben, ha a megfigyelt személyek kevesebb, mint egy doboz cigarettát szívtak naponta (vagy egyáltalán nem). Mivel a dohányzás növeli a szabad gyökök mennyiségét [13], így az általuk okozott károsodást is, az oxidáns-antioxidáns arányt az előbbi javára tolja el, ami a korrall amúgy is csökkenő C-vitamin-környezetben [14] életveszélyes lehet.

C-vitamin (aszcorbinsav)

A C-vitaminnak antioxidáns hatása van (elektron-donor) [15], s mint ilyen, csökkenti a korai öregedés valószínűségét, a telomérák sejtosztódások alkalmával bekövetkező rövidülését, a kromatin dezorganizációját, szabályozza a génextpressziót, és támogatja az életkor előrehaladásával csökkenő immunitást [16, 17], ezek által növeli az élet-tartamot. Az immunképességeknek alapvető szerepük van az öregedés feltartásában, ezért a C-vitamin immunhatása alapvető [65]. Hatására csökken az Alzheimer-kór kialakulásának veszélye is [18].

Az alkalmazás idejének és tartamának nagy jelentősége van. Egérkísérletekben, ha az antioxidáns keverék (beta-karotin, alfa-tokoferol, C-vitamin, rutin, szelén, cink) alkalmazásának kezdete 2 és 9 hónapos kor között volt, tetemes élet-tartam-növekedést figyeltek meg (22 nap), míg, ha 16 és 23 hónap között, a kezelés hatástalannak bizonyult [19].

Ugyancsak egérkísérletekben 1%-os C-vitamin-oldat napi használata az átlagos élet-tartamot 8,6%-kal növelte meg, de voltak egerek, melyek 20,4%-kal élték túl az átlagot [20].

A C-vitamin szervezeti szintje a korrall előrehaladva csökken, ami szintetikus aszkorbinsav pótlásával kompenzálható. A táplálékból csak mintegy 5%-a szívódik fel, és relatíve hamar kiürül. Mint antioxidáns a sejtek vizes fázisában hat, így kombinációja a lipidfázisban ható antioxidánsokkal (például mint láttuk, E-vitaminnal) előnyös.

Antioxidáns hatása igen hasznos számos keringési betegségben, de még cardialis, transzplantációs vagy gastrointestinalis műtétek előkészítésekor is, amikor is növeli a gyors restitúció esélyét [21].

A magas C-vitamin-szint fenntartása ellene hat a szenilis demencia és az Alzheimer-kór kialakulásának is [22, 23].

Egészséges százévesekben az A- és C-vitamin-szint sokkal magasabb volt, mint az alattuk levő életkorokban [24].

Egyéb vitaminok és nyomelemek

A-vitamin

Az A-vitamin-csoport tagjai (A-vitamin, karotenoidok és A-provitaminok, mintegy 50 rokon molekula) hatékony antioxidánsok, és elsősorban a lipidfázisban hatnak [25]. Növényi táplálékkal jutnak be a szervezetbe, és ott mint retinol, retinal és retinsav jelennek meg. Magas koncentrációban toxikusak, de fehérjéhez kötődnek az extracelluláris térben és a sejtekben egyaránt. Alacsony oxigén-tenzió esetén (ez fiziológiás a szövetekben) a leghatékonyabb antioxidánsok közé tartoznak [26, 27]. Az E-vitamin jelenléte kedvező számukra (védőhatás [28]). A sejtes immunitást jelentősen fokozzák [29].

D-vitamin

A D-vitamin antioxidáns hatása közvetett, *in vitro* nem mutatkozik meg úgy, mint ahogy a C- és E-vitamin esetében. Ugyanakkor közvetetten, enzimeket vagy szignálutakat befolyásolva segíti a szabad gyökök kiküszöbölését és az élet-tartam növelését [30, 31], és az utóbbiban nélkülözhetetlennek látszik [32].

Nyomelemek

A nyomelemek között a legfontosabbnak látszik a cink antioxidáns hatása. A mikroelem nélkülözhetetlen mintegy 300 enzim működéséhez, azaz minden állat és növény normális reprodukciójához és növekedéséhez [33–

35]. Antagonizálja a redoxaktív nyomelemek (réz és vas) oxidatív hatását, ezáltal az általuk okozott sejtkárosodást. A szelén, mely a glutation-peroxidáz enzim komponense, részt vesz a peroxidok semlegesítésében; a mangán, réz és cink szintén enzimkomponens (szuperoxid-dizmutázok esetében). A kataláz egyik fontos komponense a vas.

A réz és a vas az élethez feltétlenül szükségesek, de toxikusak. Mindkettő rendelkezik redox tulajdonsággal, és részt vesz az evolúció folyamán oxidatív energiatermelésben, mely a reprodukív képességeket biztosítja. A késői években ezekre már nincs szükség, azonban a felhalmozott réz és vas számos betegség (például Alzheimer-kór) kiváltója lehet [36]. Mivel a vas jelenléte fokozza a hidroxil-szabadgyökök előállítását, és ez az öregedést, lehetségesnek tűnik a szabad gyökök mennyiségének csökkentése vasmegvonással [37].

Gyulladásos folyamatokban a phagocyták aktiválódnak, így a neutrophil leukocyták és macrophagok szabad gyököket hoznak létre, amelyek szükségesek a védekező-funkció ellátásához. Ugyanakkor károsítják a sejtek membránjait és DNS-ét. Ennek elkerülésére a már említett antioxidánsok fokozott jelenlétére van szükség [38].

A rezveratrol és társai

A diéta megszorításának (caloric restriction, CR) jelentős élettartam-növelő hatása van, ami részben különböző, öregedéssel járó betegségek megelőzésében, részben élettartam-növelő folyamatok (gének) serkentésében mutatkozik meg. Hosszú (2 éves) megfigyelés arra utal, hogy a kalorikus megszorítás csökkenti az oxidatív károsodást a sejtekben és szövetekben, és a vérben lévő oxidatív (stressz-) markerek mennyisége is alacsonyabb. Ugyanakkor, mivel az emberek szeretnek bőségesen jókat enni, kényelmetlen módja az élettartam növelésének. Éppen ezért számos próbálkozás történt és történik a megszorítás kiváltására hasonló mechanizmusokat aktiváló anyagok (ún. CR-mimetikumok) kényelmes (kellemes) alkalmazásával. Ezek közül is kiemelkedik a rezveratrol, egyszilbénmolekula, amely a bogyótermésűekben, elsősorban a (kék) szőlő héjában, valamint a (vörös)borban ésogyoróban található polifenol [39], melynek hatása lényegében megegyezik a diétás megszorítással [40]. A rezveratrol tisztított (gyógyszer-) formája a transz-rezveratrol, mely akár 99%-os tisztaságú formában tartalmazhatja a rezveratrolt.

A rezveratrol beavatkozik az oxidáns/antioxidáns rendszer működésébe, hatására fokozódik a SOD- és katalázaktivitás, valamint a vérplazma és a vörösvértestek réz- és cinkkoncentrációja [41]. A rezveratrol azonban gyorsan metabolizálódik, és kiürül a szervezetből, aminek ellensúlyozására egy enkapszulációs mechanizmus működik, amely az anyag tárolására liposzómákkal, polimer mikroszférákkal stb. áll rendelkezésre [42]. A rezveratrol aktiválja az öregedés ellen ható géneket, mint a SIRT1, -3, -4, FoxO1, -3a és PBEF [43, 44]. Az oxida-

tív stressz elleni hatása mellett a rezveratrolnak előnyös hatása van az energiametabolizmusra, az inzulinérzékenységére, az autofágiára, valamint a neuroendokrin funkciókra [45]. Gyulladásellenes és anticancerogen hatással is rendelkezik [46, 47]. Egy széles körű humán vizsgálatban nagy dózisu (500 mg) rezveratrol is teljesen ártalmatlannak bizonyult [48].

Újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy rezveratrolszármazékok, mint a pterosztilbén, melyben a rezveratrol hidroxilcsoportja metoxicsoporra cserélődött, erősebb hatásúak, mint a rezveratrol maga [49]. Így egy felgyorsított öregedésű modellt használva, míg a rezveratrol nem, addig a pterosztilbén jelentősen javította az Alzheimer-kór tüneteit modellegerekben, és az utóbbi szintje a hippocampusban parallel futott az állatok munkamemóriájával [50]. Az áfonyában található pterosztilbén, nikotinamid-riboziddal és NAD⁺-dal kombinálva 4 hetes kísérletben 40%-kal növelte idős emberek NAD⁺-szintjét, és a dózist a kétszeresére emelve 90%-kal [51]. A NAD⁺ egy klasszikus koenzim, amely számos redoxireakcióban vesz részt, és szintje az életkor előrehaladtával csökken [52]. Alapvetően fontos a sejtek, így a szervezet öregedésének kivédésében, a DNS reparációjában. Az Elysium Health Co. (New York, NY, Amerikai Egyesült Államok) által gyártott Basis nevű gyógyszer képes tartósan megemlíni a NAD⁺ szintjét. A NAD⁺ öregedésellenes hatásának felismerését az utóbbi idők egyik legjelentősebb geriátriai eredményének tartják.

Számos más szer is vizsgálat alatt áll, mint kalóriameg-szorítást utánzó szerek, autofágiainduktorok és szenolitikumok, de ezekről megbízható adatok még nem találhatók.

Polifenolok vannak a zöld teában is, mint az epigallo-katechin-gallát, amely a rezveratrolhoz hasonlóan hat az öregedésre.

Számos egyéb növényi hatóanyag befolyásolja az öregedési folyamatokat, és ezek egyike-másika régóta használatos Ázsiában. Ilyen a kurkumin, mely az indiai sáfrány összezúzott gyökerének pora, vagy a berberin, a kínai borbolya hatóanyaga, melyek ugyancsak öregedésgátló hatással rendelkeznek, és reneszánszukat élék Európában és Amerikában. Hatásmechanizmusukat tekintve a rezveratrol van a leginkább kivizsgálva, a többiek hatásmechanizmusa ismeretlen, bár hatásuk nem tagadható. Az élettartam növelésére vonatkozó próbálkozások évezredekre nyúlnak vissza. Ennek egyik bizonyítéka a keleti medicinában a ginzeng alkalmazása, amely mostanság a nyugati medicinát is elérte.

Gyógyszerek

Rapamicin és rapalógok

A rapamicint a Húsvét-szigeten honos növényből, a *Streptomyces hygroscopicus*-ból izolálták, és szervtranszplantáció esetében hasznosították mint antiimmunanyagot. Később kiderült, hogy immunerősítő hatása sokkal nagyobb, így feltételezték, hogy öregedésgátló

hatása van, ami be is bizonyosodott. Hatását az mTor-on fejt ki (mammalian target of rapamycin), amely egy enzim, szerin/treonin kináz, és az mTOR-gén kódolja, illetve szabályozza. Élettartam-növelő hatását emberben feltehetően az immunrendszer stimulálásával éri el. Azért csak „feltehetőleg”, mert az eredmények ellentmondások: vannak olyanok is, melyek (mint láttuk) az immunrendszer gátlását mutatják. Ugyanakkor más feltételezések szerint a mikrobiom áttételével működik. A rapamicinhez hasonló, többnyire szintetikus anyagok a rapalógok (rapamicinanalógok), hasonló hatásmechanizmussal és hatással [53]. A rapamicincsoportot jelenleg az egyik legígéretesebb élettartam-növelőnek tartják.

Az a felismerés, hogy a hyperglykaemia és a hyperinsulinaemia szerepet játszik az öregedésben, és az inzulin-szerű növekedési faktor-1 (IGF1) a hosszú élettartam biztosításának egyik tényezője, elvezetett ahhoz a feltételhez, hogy a diétamegkorlátozás ezen keresztül hat. Ezért a metformint, amely a 2-es típusú diabetes egyik régóta alkalmazott gyógyszere, és az IGF1-et is befolyásolja [54], kipróbálták mint élettartam-növelőt, és mint ilyen, bevált. Egyesek az első valódi élettartam-növelőnek tekintik. Lehetséges, hogy hatását az immunrendszer támogatásán keresztül is éri el.

A magyar gyógyszerkutató, Knoll József által 1960-ban előállított Selegilin (Deprenil), melyet Parkinson-kórban, Alzheimer-kórban, depresszióban használnak fel elsősorban, ugyancsak rendelkezik élettartam-növelő aktivitással, amely áttételesen feltehetőleg az immunrendszerre való hatásán keresztül működik [55–57].

A szirtuinrendszer és befolyásolása

A szirtuinokat 18 évvel ezelőtt ismerték fel élesztőben mint az életminőséget és az élettartamot befolyásoló tényezőket. Azóta tudjuk, hogy a baktériumoktól kezdve az emberig minden szervezetben megtalálható molekulák, NAD⁺-függő deacetylázok, melyek nevüket a szerepük felismerése miatt kapták (silent information regulator), és fontos szerepet játszanak a sejtproliferációban, -differenciálódásban és apoptózisban, deacetylálva fontos szabályozófehérjéket. Számos gént ismerünk, melyek a szirtuinok termelődését szabályozzák. Emberben 7 gén játszik szerepet, SIRT1–SIRT7, melyek közül elsősorban a SIRT1, a SIRT3 és a SIRT6 a leginkább tanulmányozott [58]. Az életkor előrehaladásával a szirtuingének aktivitása, így a szirtuinok mennyisége csökken, ami lehetőséget teremt számos időskorra jellemző betegség megjelenéséhez. Míg a szirtuin szabályozza az öregedési folyamatokat jelen lévén számos szervben és szövetben, illetve hatva a hypothalamuson keresztül, saját maga szabályozódik a diéta (kalóriamegkorlátozás) és a környezeti stressz által [59]. Ezekben az esetekben antioxidánsként is működik.

Az elmúlt 18 évben felismertek szirtuinaktivátorokat (STACs)t és -inhibitorokat egyaránt. Az előbbieket közül talán a legfontosabb (mindenesetre a legelterjedtebb) a

korábban már ismertetett rezveratrol, melynek intenzívebb hatású szintetikus származékait is előállították (resVida, Longevinex, SRT501). Ugyancsak előállították szirtuingátlókat (splitomicin, sirtinol, cambinol, suramin, tenovin, salermid), mivel kiderült, hogy a SIRT1-gátlás hasznos a rák és az immundeficienciavírus-fertőzés esetében, míg a SIRT2-gátlás felhasználható a rák és a neurodegeneratív betegségek kezelésében.

A hormonális öregedésgátlás

Vannak olyan feltételezések, melyek szerint az öregedés hormonfüggő, azaz egy általános (többszörös) hormonhiány lenne az öregedés oka, mert ez fokozott szabadgyök-képződést, meggyengülő immunrendszert, a salakanyagok felhalmozódását váltja ki. Ugyanakkor egyes, speciális hormonok hiánya önmagában is felelős lehet az általános öregedésért. Így a növekedési hormon (GH) szintjének csökkenése is okozhatja. Ennek pótlása azonban problémákat vet fel, mert növelheti a daganatképződés kockázatát [60].

A dehidroandroszteron (DHEA) és ennek szulfátja (DHEAS) androgénné és ösztrogénné képes átalakulni, és neuroszteroidként is működnek. Az életkor előrehaladtával mennyiségük csökken. Pótlásuk állatkísérletben pozitívan befolyásolja az öregedési folyamatokat, segítve az immunrendszert, emberben azonban ez bizonytalan [61, 62]. Ennek ellenére szuperhormonnak tartják, mert javítja az öregedő emberek fizikai és pszichikai állapotát, és fokozza a csontok denzitását, miközben csökkenti a testben lerakódó zsíradékot [63].

A tesztoszteron és különösen a melatonin tartozik még az élettartam-növelő hormonok közé. A tesztoszteronszint az előrehaladó korrallal csökken, és ezzel párhuzamosan csökkennek a szexuális igények és képességek is. Ezek helyreállítása tesztoszteron adagolásával nem jár együtt az élettartam növelésével, de a jólléttartamával igen, mert a hormon növeli a fizikai erőt és a pszichés aktivitást. Ugyanakkor használata nem kockázatmentes. A melatonin, a tobozmirigy hormonja amellelt, hogy főszerepet játszik az agy-tobozmirigy-thymus rendszer [64–66] működésében, illetve üzeneteinek végrehajtásában, mint ettől független antioxidáns is jeleskedik [67]. Felhalmozódik a szabad gyökökkel terhelt mitokondriumokban, melyek számára transzporterekkel rendelkeznek, és gyökfogóként viselkedik, védve a sejteket a szabad gyökök károsító hatásától.

Van olyan felfogás is, hogy az öregedésért elsősorban a thymus felelős, melynek involúciója megelőzi az általános öregedési folyamatokat. A thymus öregedését pedig a tobozmirigy szabályozza a központi idegrendszer irányítása alatt. A melatonin a tobozmirigy terméke, tehát az üzenetek hordozója, ily módon önállóan való alkalmazása valóban befolyásolhatja, akár pozitív módon, az öregedési folyamatokat [64–66].

Környezetünkben egyre fokozódó mértékben jelennek meg az endokrin diszruptorok, tehát szteroid hor-

monszerű molekulák, melyek az emberi szervezetbe jutva befolyásolják az endokrin rendszer működését [67]. Hogy ezek milyen irányba fogják eltolni az emberi élet-tartamot, az jelenleg nem tudható, de ilyen hatásuk való-színűnek látszik.

Megbeszélés

Míg évszázadokkal ezelőtt, sőt még a XX. század elején is az öregedés nem volt központi téma, napjainkban azzá vált, mert nagyon sok lett az idős (merjük kimondani, öreg) ember. Míg akár 100 évvel ezelőtt egy 50 éves ember ebbe a kategóriába tartozott, ma még a 60 éves, újszülöttet nevelő apák sem mennek ritkaságszámba, és a 70, sőt 80 éves politikusok és egyéb celebritások is szép számban jelennek meg a tévé képernyőjén. Azzal, hogy az átlagos életkor a gazdaságilag fejlett országokban elérte a 80 évet, az öregekkel, illetve az öregséggel való foglalkozás kitermelte a saját szakembereit, gerontológusokat és geriáterekeket, s megteremtette az öregségre épített iparágakat, melyek elegendő mennyiségű vásárlóval rendelkeznek ahhoz, hogy fenntartásuk, ezáltal fejlesztéseik kifizetődőek legyenek, azaz az idős emberek társadalmi rétege elismertté vált, és jelentős befolyást gyakorol az orvostudományi kutatás és a gyógyszeripar fejlődési irányzataira. Megnőtt az élettartam növelésére vonatkozó igény, mert felcsillant annak lehetősége, hogy akár száz év fölé is emelkedjék – és nem csak kivételesek számára, hanem populációs szinten – és annak lehetősége is, hogy az öregség ne csak nyűg legyen az egyén és a társadalom számára, de élvezhető és hasznot hajtó periódus. Ez utóbbiak érdekében derítették ki, hogy melyek azok az anyagok, illetve eljárások, melyek növelik az élettartamot, azaz fentebb említésre kerültek. Ugyanakkor tudni kell, hogy jelenleg is (amerikai statisztikák szerint) a 65 év felettek mintegy 80%-a szenved valamilyen krónikus betegségben, és 68%-a legalább 2 krónikus betegségben (hypertonia 58%, magas koleszterinszint 47%, cardialis ischaemia 29%, diabetes 27%, krónikus veseelégtelenség 18%, szívelégtelenség 14%, depresszió 1%, Alzheimer-kór 11%, krónikus obstruktív tüdőelégtelenség 11%), tehát minden olyan gyógyszer vagy eljárás, mely ezeket gyógyítja, javítja vagy elviselhetővé teszi, ugyancsak hozzájárul az élettartam és különösen a jólléttartam növeléséhez, bár nem soroljuk őket a direkt élettartam-növelőkhöz.

Az élettartam-növelők különböző csoportjai többségükben nem elméletileg tervezett kísérletek eredményeként jöttek létre, hanem vagy állatokon, vagy még inkább emberen történő megfigyelések után kerültek vizsgálatra, illetve lettek továbbfejlesztve. Talán a legjellemzőbb példa a rezveratrol, mert megfigyelték, hogy bizonyos, vörösbort fogyasztó embercsoportok hosszabb életűek, de ez lehetett a kiindulási alap az Ázsiából átszármazott ezredéves használatú növényi anyagok esetében is. Ugyancsak emberen történő megfigyelések vezettek arra az álláspontra, hogy a leghatékonyabb termé-

szetes élettartam-hosszabbító a kalorikus megszorítás (diéta), mellyel azután sokszor az öregedésgátló anyagok hatását összevetették. Más esetekben az adott molekulák ismert biológiai hatásainak alapján, célzottan használták fel az anyagokat, mint az antioxidáns vitaminokkal történt. Megint más esetekben egy adott gyógyszer támadáspontját és annak az élettartamra való hatását vették figyelembe, mint az immunrendszerre ható gyógyszereknél [68] vagy a hormonok esetében. Így mindenesetre kialakultak gyógyszer-csoportok, melyek szélesítésével (új elemek bekapcsolásával), illetve továbbfejlesztésével hatékonyabb molekulákat lehetett találni és alkalmazni. Mindig „beugranak” újabb megfigyelések, melyek széles körű érdeklődésre tartanak számot, és ezek újabb kutatási irányzatokat jelölnek ki (ilyen volt egy-két évtizedig a szirtuinok kutatása, és jelenleg ilyenek az mTOR- és NAD⁺-kutatások), majd hanyatlani kezdenek. Mivel az emberek a 80 éves átlagélettartammal sincsenek megelégedve, és 100 felettire vágnak, illetve mind többen szeretnék elérni legalább a 80 évet, az új irányzatok mindig megértő agyakra és bőkezű támogatókra találnak.

Nyilvánvaló, hogy alapvetően a gének határozzák meg az elérhető élettartamot, és a genomon, tehát az emberi génállományon belül nincsenek kifejezetten élettartam-gének. 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. Az ilyen génekre rá lehet fogni, hogy élettartam-növelők, így a szer, mely ezekre hat, valóban hatékonyan befolyásolja az élettartamot. Csodaszereket tehát mindeddig nem találtak, és nem is valószínű, hogy találni fognak. Ha azonban elfogadjuk azt, hogy az öregedés a szervezet, illetve alkotórészeinek fokozatos kopása, és ez az idő függvényében elér egy olyan szintet, mely az öregedés látható (észlelhető) jeleit idézi elő, akkor elfogadhatjuk azt is, hogy a kopás lassítása (akadályozása) valóban élettartam-növelő hatású. Ez mutatkozik meg az antioxidánsoknak az öregedés elleni kezeléseken való népszerűségében, akár lokális szinten (például bőrvédő krémek), akár szervezeti szinten (például vitaminok, rezveratrol). Az antioxidáns hatás az esetek többségében ott is megmutatkozik, ahol célszervként (szervrendszerként) valami specifikus van megjelölve (például az immunrendszer), és ez zavarja a tisztánlátást a hatásmechanizmust illetően. Mindenesetre bizonyítottan látszik, hogy az immunrendszer állapota (öregedése) jelentős szerepet játszik az általános öregedésben és élettartamban [65–69], és ez vonatkozik a neuroendokrin rendszerre is. Tehát kétségtelenül vannak olyan szervrendszerek, melyek inkább meghatározzák az élettartamot, mint mások. Az élettartam-növelő szereknek tehát nemcsak általános hatásuk lehet, hanem specifikus is, és a specifikus hatás generalizálódik, amikor általános hatásról beszélünk. Tehát pél-

dául egy olyan antioxidáns esetében, mint a C- vagy az E-vitamin, egyszerre mutatkozik meg a minden sejten való antioxidáns hatás és az a hatás, amelyet például az immunrendszerre gyakorol, és ez utóbbi áttevődése az egész szervezetre. Nem hanyagolható el az élettartamgyógyszerek adjuváns hatása a bizonyos betegségekre célzott kezelésekre sem, mert nem mindegy, hogy a célzott kezelés egy élettartamgyógyszer által „felbátorított” sejten vagy egy hanyatló sejten próbál érvényesülni.

Az egyik vagy talán a valóban leghatékonyabb antioxidáns, a C-vitamin dózisát évtizedekkel ezelőtt állapították meg, és ez lényegében a skorbut elkerülését biztosította (már a kémiai neve, aszkorbinsav is ezt bizonyítja). A jelenlegi modern korban az oxidáció mértéke megváltozott a környezetünkben felszaporodott kemikáliák hatására, és a C-vitamin szükséges mennyiségét ehhez kellene adaptálni. Különösen így van ez, ha az öregedésellenes, élettartam-hosszabbító hatást vesszük figyelembe. Ez esetben a napi 1000 mg-ot meghaladó dózis is számításba jön, hosszú időn át rendszeresen alkalmazva [70]. Ezt a dóziszváltoztatást a többi antioxidáns vitamin esetében sem lehet megkerülni, és ez alapvetően befolyásolhatja az emberi élettartam alakulását.

Annak tisztázásához, hogy egy adott molekula rendelkezik-e élettartam-növelő hatással, meghatározott körülmények szükségesek, miközben kizárják a hasonló hatású zavaró tényezőket (molekulákat). Ugyanakkor lehetséges (sőt az eddigi eredmények alapján valószínű), hogy az ugyanarra a célpontra exponált többes hatás (például hormon és antioxidáns, vagy többféle antioxidáns kombinációja) erőteljesebb hatást fejt ki. Mivel az öregedésellenes molekulák többsége új, a vizsgálatok az egyedi hatásokra koncentrálnak, így a többes hatások vizsgálata még meglepetésekkel szolgálhat. Az élettartam-növelő szerek garmadája tehát anélkül is gazdagodhat, hogy új szerek kerülnének kivizsgálásra és bevezetésre.

Az öreg (65 év feletti) populáció sem egységes, önkényesen fel lehetne osztani 65 év feletti és 80 év feletti csoportokra. Az előbbi nyilvánvalóan kevesebb egészségügyi problémával rendelkezik, miközben éppen az élettartam-növelők hatnak oda, hogy az ezen kort megélők átkerüljenek a magasabb korcsoportba, amelyben a problémák kifejezettebbek. Míg ez egyéni szempontból előnyös lehet, addig közösségi szempontból egyelőre hátrányos. Tehát azok a szerek látszanak közösségi szempontból is sikeresnek, amelyek nemcsak az élettartamot, hanem a jólléttartamot is növelik. Ebből a szempontból a gyógyszerekkel és táplálékkiegészítőkkal (elsősorban antioxidánsokkal) történő kombinált kezelések látszanak megfontolandónak. Megjegyzendő, hogy míg az új gyógyszerek (divatba) jönnek és mennek, addig az antioxidáns vitaminok felhasználása tartós, és ez nem csak annak köszönhető, hogy olcsóbbak is, mint az egyéb élettartam-növelők.

Az élettartam-növelő szerek alkalmazásának ajánlott kezdete emberben nem tisztázott. Ugyanakkor a már említett vizsgálatokból úgy látszik, hogy a korai kezdet

nagyobb sikerrel kecsegtet, mert még van mit védeni, illetve aktiválni. Bizonyos késői kor után is lehet (és bizonyítottan van is) hatásuk e szereknek, de ez nehezebben érhető el. A korai kezdés és a folyamatos alkalmazás a megfelelő dózisok és kombinációk kiválasztásával eredményesebbnek látszik. Ez utóbbi mondatban említettek mindegyike elméletileg fontosnak tűnik, bár összehasonlító vizsgálatok nem állnak rendelkezésre.

A nők és a férfiak átlagos élettartama statisztikailag különböző, a nők előnyével. Ezt egy 178 országban elvégzett vizsgálat is igazolja, mely szerint 176 országban a nők hosszabb élettartama volt kimutatható. A különbség helyenként csak 1–2%-os volt, míg máshol a 10%-ot közelítette, ami a szociális tényezők fontos szerepére is utal. A százévesek és szuperszázévesek nemi megoszlása is a nők számára kedvező. Ugyanakkor nincsenek olyan rendszeres vizsgálatok, melyek az élettartam-növelő szerek hatásának különbségeit mutatnák nemekre vetítve, és az optimális dózisok nemek szerinti elkülönítése is várat még magára.

Az, hogy a B-vitamin-csoport élettartamra való hatására vonatkozólag gyakorlatilag nem állnak rendelkezésre adatok, azt mutatja, hogy nem a „vitamin” kategorizálás felelős az élettartam-hatékony vitaminok hatásáért (ugyanúgy, ahogy „vitamin” csoportba sorolnak olyan molekulákat is, melyek hormonok, mint az A- és D-vitamin), hanem kémiai tulajdonságaik [71] (antioxidáns). Az már egészen más kérdés, hogy a szimpatikus „vitamin” név inkább hozzásegít a szer fogyasztásához, mint annak kémiai neve (például E-vitamin-tokoferol).

Következtetések

Az orvosok egyetemi tanulmányaik által befolyásolva a betegségekre szabott, célzott terápiát előnyben részesítik a beteg általános állapotának javításával szemben, és ez jogos is, ha a beteg akut (vagy krónikus) panaszait, illetve az adott betegség veszélyességét vesszük figyelembe. Ezért az antioxidánsok, szélesebbre tekintve, a szervezet elemei kopásának, öregedésének gátlói kisebb népszerűségnek örvendenek, mint például egy antibiotikum vagy akár egy görcsoldó. Ugyanakkor minden orvos tudja, hogy nemcsak a betegséget kell gyógyítani, hanem a beteg embert, ám a célzott terápia mellett ez utóbbi a legtöbbször mégsem érvényesül. Az öregedés gátlása, azaz az élettartam megnövelése hosszú program, apró, időben eltolódó sikerekkel, amelyeknek eredménye akkor mutatkozik meg, amikor már nehéz konkrétan megtalálni, hogy minek is köszönhető. Ennek is tulajdonítható, hogy a „terápiában” szereplő egyes elemeket általában nem gyógyszereknek, hanem táplálékkiegészítőknak tartjuk, ami az orvosok tudatában alacsonyabb rendű kategória, így az egészségügyi adminisztrációban is a nem támogatott kategóriába kerül. Ezért – mivel a táplálékkiegészítő drága – csak azok engedhetik meg maguknak, akik magasabb keresetűek. Mivel a szegények és jómódúak között egyéb okokból is lehetnek (vannak) általá-

nos és életkorfüggő egészségügyi különbségek, a „táplálékkiegészítők” hatása ezekkel összemosódik, ugyanakkor a többé-kevésbé megvetett táplálékkiegészítők hatása nem tűnik fel, miközben a nálunk többségben lévő alacsonyabb fizetésűek ki is maradnak a táplálékkiegészítők jótékony hatásából. Így nem tűnik fel az élettartam-hosszabbítók népegészségügyi jelentősége, akár a középkorú, akár az öreg populációk esetében. Ezért nem foglalhatják el hatásaik alapján a megérdemelt helyüket (gyógyszer), és maradnak az orvosi fejekben alacsonyabb kategóriában. Ezen az állásponton változtatni kellene, nemcsak a jólléttartam növelése érdekében, de a célzott terápia hátterének megteremtése érdekében is.

Feltétlenül szükséges hangsúlyozni, hogy az élettartam növelésre vonatkozó adatok túlnyomó része állatkísérleti megfigyelésekből származik, míg más részük olyan emberi megfigyelésekből, melyeknek nincs placebo kontrollja, és ez – az alkalmazások jellegét figyelembe véve – nem is várható. A megfigyelések egyre növekvő tömege és egybevágóságuk azonban megköveteli az eredmények figyelembevételét.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Siegel JS. The demography and epidemiology of human health and aging. Springer Science + Business Media B. V., New York, NY, 2012; p. 686.
- [2] Beharka A, Redican S, Leka L, et al. Vitamin E status and immune function. *Methods Enzymol.* 1997; 282: 247–263.
- [3] Moriguchi S, Muraga M. Vitamin E and immunity. *Vitam Horm.* 2000; 59: 305–336.
- [4] Meydani SN, Barklund MP, Liu S, et al. Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr.* 1990; 52: 557–563.
- [5] Wu D, Meydani SN. Age-associated changes in immune functions: impact of vitamin E intervention and the underlying mechanisms. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014; 14: 283–289.
- [6] Wu D, Meydani SN. Age-associated changes in immune and inflammatory responses: impact of vitamin E intervention. *J Leukoc Biol.* 2008; 84: 900–914.
- [7] Moriguchi S. The role of vitamin E in T-cell differentiation and the decrease of cellular immunity with aging. *Biofactors* 1998; 7: 77–86.
- [8] Meydani SM, Meydani M, Blumberg JB, et al. Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68: 311–318.
- [9] Yu BP, Kang CM, Han JS, et al. Can antioxidant supplementation slow the aging process? *Biofactors* 1998; 7: 93–101.
- [10] Chung E, Mo H, Wang S, et al. Potential roles of vitamin E in age-related changes in skeletal muscle health. *Nutr Res.* 2018; 49: 23–36.
- [11] Ochi H, Takeda S. The two sides of vitamin E supplementation. *Gerontology* 2015; 61: 319–326.
- [12] Hemila H, Kaprio J. Vitamin E may affect the life expectancy of men, depending on dietary vitamin C intake and smoking. *Age Ageing* 2011; 40: 215–220.
- [13] Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985; 64: 111–126.
- [14] Barja G. Ascorbic acid and aging. *Subcell Biochem.* 1996; 25: 157–188.
- [15] Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr.* 2003; 22: 18–35.
- [16] De Tullio MC. Beyond the antioxidant: the double life of vitamin C. *Subcell Biochem.* 2012; 56: 49–65.
- [17] Sorice A, Guerriero E, Capone F, et al. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini Rev Med Chem.* 2014; 14: 444–452.
- [18] Monacelli F, Acquarone E, Giannotti C, et al. Vitamin C, aging and Alzheimer disease. *Nutrients* 2017; 9: pii: E670.
- [19] Bezlepkin VG, Sirota NP, Gaziev AI. The prolongation of survival in mice by dietary free antioxidants depends on their age by the start of feeding this diet. *Mech Aging Dev.* 1996; 92: 227–234.
- [20] Massie HR, Aiello VR, Doherty TJ. Dietary vitamin C improves the survival of mice. *Gerontology* 1984; 30: 371–375.
- [21] Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC. Vitamin C revisited. *Crit Care* 2014; 18: 460.
- [22] Harrison FE. A critical review of vitamin C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis.* 2012; 29: 711–726.
- [23] Mock JT, Chaudhari K, Sidhu A, et al. The influence of vitamins E and C and exercise of brain aging. *Exp Gerontol.* 2017; 94: 69–72.
- [24] Mecocci P, Polidori MC, Troiano L, et al. Plasma antioxidants and longevity: a study on healthy centenarians. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28: 1243–1248.
- [25] Gershoff SN. Vitamin C (ascorbic acid): new roles, new requirements? *Nutr Rev.* 1993; 51: 313–326.
- [26] Palace VP, Khaper N, Qin Q, et al. Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radic Biol Med.* 1999; 26: 746–761.
- [27] Cutler RG. Carotenoids and retinol: their possible importance in determining longevity of primate species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 7627–7631.
- [28] Hanck A. The biochemical and physiological role of vitamins A and E and their interactions. *Acta Vitaminol Enzymol.* 1985; 7(Suppl): 5–11.
- [29] Penn ND, Purkins L, Kelleher J. The effect of dietary supplementation with vitamins A, C and E on cell mediated immune function in elderly long-stay patients: a randomized, controlled trial. *Age Ageing* 1991; 20: 169–174.
- [30] Tuohimaa P. Vitamin D and aging. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009; 114: 78–84.
- [31] Gonçalves de Carvalho CM, Ribeiro SM. Aging, low-grade systemic inflammation and vitamin D: a mini-review. *Eur J Clin Nutr.* 2017; 71: 434–440.
- [32] Mitsuo T, Nakao M. Vitamin D and anti-aging medicine. *Clin Calcium* 2008; 18: 980–985.
- [33] Frassinetti S, Bronzetti G, Caltavuturo L, et al. The role of zinc in life: a review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2006; 25: 597–610.
- [34] Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr.* 2000; 130(Suppl): 1447S–1454S.
- [35] Wołoncej M, Milewska E, Roszkowska-Jakimiec W. Trace elements as an activator of antioxidant enzymes. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2016; 70: 1483–1498.

- [36] Brewer GJ. Risks of copper and iron toxicity during aging in human. *Chem Res Toxicol.* 2010; 23: 319–326.
- [37] Polla BS. Therapy by taking away: the case of iron. *Biochem Pharmacol.* 1999; 57: 1345–1349.
- [38] Puertollano MA, Puertollano E, de Cienfuegos GA, et al. Dietary antioxidants: immunity and host defense. *Curr Top Med Chem.* 2011, 11: 1752–1766.
- [39] de la Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: mechanisms and clinical implications. *Mol Nutr Food Res.* 2005; 49: 405–430.
- [40] Li J, Zhang CX, Liu YM, et al. A comparative study of anti-aging properties and mechanism: resveratrol and caloric restriction. *Oncotarget* 2017; 8: 65717–65729.
- [41] Kavas GO, Ayril PA, Elhan AH. The effects of resveratrol on oxidant/antioxidant systems and their cofactors in rats. *Adv Clin Exp Med.* 2013; 22: 151–155.
- [42] Neves AR, Lucio M, Lima JL, et al. Resveratrol in medicinal chemistry: a critical review of its pharmacokinetics, drug-delivery, and membrane interactions. *Curr Med Chem.* 2012; 19: 1663–1681.
- [43] Das DK, Mukherjee S, Ray D. Erratum to: resveratrol and red vine, healthy heart and longevity. *Heart Fail Rev.* 2011; 16: 425–435.
- [44] Camins A, Junyent F, Verdaguera E, et al. Resveratrol: an antiaging drug with potential therapeutic applications in treating diseases. *Pharmaceuticals* 2009; 2: 194–205.
- [45] Testa G, Biasi F, Poli G, et al. Calorie restriction and dietary restriction mimetics: a strategy for improving healthy aging and longevity. *Curr Pharm Des.* 2014; 20: 2950–2977.
- [46] Orallo F. Trans-resveratrol: a magical elixir of eternal youth? *Curr Med Chem.* 2008; 15: 1887–1898.
- [47] Kaeberlein M. Resveratrol and rapamycin: are they anti-aging drugs? *Bioessays* 2010; 32: 96–99.
- [48] Sergides C, Chirilă M, Silvestro L, et al. Bioavailability and safety study of resveratrol 500 mg tablets in healthy male and female volunteers. *Exp Ther Med.* 2016; 11: 164–170.
- [49] Chang J, Rimando A, Pallas M, et al. Low-dose pterostilbene, but not resveratrol, is a potent neuromodulator in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 2062–2071.
- [50] Joseph JA, Fischer DR, Chend V, et al. Cellular and behavioral effects of stilbene resveratrol analogues: implications for reducing the deleterious effects of aging. *J Agric Food Chem.* 2008; 56: 10544–10551.
- [51] Dellinger RW, Santos SR, Morris M, et al. Repeat dose NRPT (nicotinamide riboside and pterostilbene) increases NAD⁺ levels in humans safely and sustainably: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017; 3: 17.
- [52] Imai S, Guarente L. NAD⁺ and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol.* 2014; 24: 464–471.
- [53] Connor AN. Could rapamycin help humans live longer? *The Scientist* March 1, 2018.
- [54] Anisimov VN. Metformin: do we finally have an anti-aging drug? *Cell Cycle* 2013; 12: 3483–3489.
- [55] Miklya I. The significance of selegiline/(-)-deprenyl after 50 years in research and therapy (1965–2015). *Mol Psychiatry* 2016; 21: 1499–1503.
- [56] Knoll J, Miklya I. Longevity study with low doses of selegiline/(-)-deprenyl and (2*R*)-1-(1-benzofuran-2-yl)-*N*-propylpentane-2-amine (BPAP). *Life Sci.* 2016; 167: 32–38.
- [57] Müller T, Kuhn W, Krüger R, et al. Selegiline immunostimulant – a novel mechanism of action? *J Neural Transm Suppl.* 1998; 52: 321–328.
- [58] Giblin W, Skinner ME, Lombard DB. Sirtuins: guardians of mammalian healthspan. *Trends Genet.* 2014; 30: 271–286.
- [59] Guarente L. Calorie restriction and sirtuins revisited. *Genes Dev.* 2013; 27: 2072–2075.
- [60] Bartke A, Darcy J. GH and ageing: pitfalls and new insights. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017; 31: 113–125.
- [61] Alolio B, Arlt W. DHEA treatment: myth or reality? *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13: 288–294.
- [62] Nawata H, Yanase T, Goto K, et al. Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. *Mech Ageing Dev.* 2002; 123: 1101–1106.
- [63] Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hypes and hopes. *Drugs* 2014; 74: 1195–1207.
- [64] Csaba G. The immunoendocrine thymus as a pacemaker of life-span. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2016; 63: 139–158.
- [65] Csaba G. The role of pineal-thymus system in the regulation of autoimmunity, aging and lifespan. [A tobozmirigy-csecsemőmirigy rendszer szerepe az autoimmunitás, öregedés és élettartam szabályozásában.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1065–1070. [Hungarian]
- [66] Csaba G. The pineal regulation of the immune system: 40 years since the discovery. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2013; 60: 77–91.
- [67] Csaba G. The crisis of the hormonal system: the health-effects of endocrine disruptors. [A hormonális rendszer válsága: az endokrin diszruptorok egészségügyi hatásai.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1443–1451.
- [68] Reiter RJ. A radical detoxification processes during aging: the functional importance of melatonin. *Aging* 1995; 7: 340–351.
- [69] Csaba G. Immunity and longevity. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2018 July 3: 1–17. [Epub ahead of print]
- [70] Kim SM, Lim SM, Yoo JA, et al. Consumption of high-dose vitamin C (1250 mg per day) enhances functional and structural properties of serum lipoprotein to improve anti-oxidant, anti-atherosclerotic, and anti-aging effects via regulation of anti-inflammatory microRNA. *Food Funct.* 2015; 6: 3604–3612.
- [71] Csaba G. Vitamin-caused faulty perinatal hormonal imprinting and its consequences in adult age. *Physiol Int.* 2017; 104: 217–225.

(Csaba György dr.,
Budapest, Pf. 370, 1145
e-mail: csagyor@dgci.sote.hu)