

AZ ÉLETTARTAMOT MEGHATÁROZÓ EXOGÉN ÉS ENDOGÉN TÉNYEZŐK

EXOGENOUS AND ENDOGENOUS FACTORS DETERMINING LIFESPAN

Halmos Tamás¹, Suba Ilona²

¹az MTA doktora, c. egyetemi tanár, Magyar Diabetes Társaság
fishwash@t-online.hu

²főorvos, Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet Tüdőgondozó Intézet, Budapest
suba.ilona@gmail.com

„Örzők, vigyázzatok a strázsán,
Az Élet él és élni akar”

Ady Endre: *Intés az örzőkhöz*

ÖSSZEFOGLALÁS

Az ember születése pillanatától „halálra van ítélve”, és ezzel a ténnyel együtt kell élnie. Az emberre jellemző élettartamot az *exogén* tényezők (természeti csapások, háborúk, járványok, balesetek, szociális körülmények, kriminális események stb.) aspecifikusan befolyásolják, az *endogén* (szervezeten belüli, genetikusan kódolt) tényezők viszont specifikusan determinálják. Az öregedést a fiziológiai integritás fokozatos elvesztése jellemzi, ami a funkció romlásához és halálhoz vezet. A szakirodalom az öregedés ismérveiként tartja számon (1) a genominstabilitást, (2) a telomerkopást, (3) a mitokondriális diszfunkciót, (4) az epigenetikai elváltozásokat, (5) a proteosztázis elvesztését, (6) a szabályozatlan tápanyag-érzékelést, (7) a sejtek öregedését, (8) az összejtkimerülést és (9) a megváltozott intercelluláris kommunikációt. Ezek az öregedéssel járó változások oki összefüggésben vannak később fellépő betegségekkel, mint a neurodegeneratív kórképek, a szív- és érrendszeri betegségek, a metabolikus szindróma és a rák. A mitokondriális diszfunkció egyik kevésbé ismert területe az egyes parenchimás szervekben fellépő fibrózis. Mindezek a kórképek az élettartamot és az életminőséget is jelentősen befolyásolják. A kutatások központi célja olyan stratégiák kidolgozása, amelyek csökkentik az életkorral összefüggő betegségeket és sérülékenységet, esendőséget, valamint javítják az időskori életminőséget. A hosszú, egészséges élettartam elérésében a genetikai predispozíció mellett az életmód a legfontosabb szereplő. A lehetséges intervenciós beavatkozások között leghatékonyabbnak tűnik a kalóriamegkorlátozás („minőségi éhezés”), a rendszeres testedzés, a testsúly normalizálása. Bizonyos szerek megnövelik vagy prezerválják az autofág aktivitást, és hatásos geroprotektorokként szerepelnek. A tápanyag-érzékelésben kiemelt szerep jut az mTOR-*rapamicin* rendszernek. A *rapamicin* hatásának támadáspontja az mTOR, melynek gátlása által közvetíti a kalóriamegkorlátozás hatását. A szirtuinek modulálják a sejtvédő mechanizmusokat, mint például az oxidatív stressz elleni védekezést, a DNS-helyreállítást, az energia hasznosítását és az autofágiát. A metformin ismert antidiabetikum, újabban fókuszba került lehetséges alkalmazása az egészséges élettartam meghosszabbításában. Az öregedés a szervezet természetes élettani folyamata. Az egyén felelőssége, hogy életmódjával törekedjen a méltó, egészséges öregségre, és minden ország egészségügyért felelős kormányzatának feladata, hogy támogassa valamennyi állampolgárának az elérhető leghosszabb egészségben eltöltendő élettartamot.

ABSTRACT

Man is 'condemned to die' from the moment of his birth and must live with this fact. Life expectancy is influenced aspecifically by exogenous factors (natural disasters, wars, epidemics, accidents, social circumstances, criminal events, etc.), while endogenous factors (genetically encoded within the organism) determine it. Ageing is characterised by a gradual loss of physiological integrity leading to deterioration of function and death. The literature identifies (1) genomic instability, (2) telomere loss, (3) mitochondrial dysfunction, (4) epigenetic alterations, (5) loss of proteostasis, (6) unregulated nutrient sensing, reduced autophagy, (7) cellular senescence, (8) stem cell exhaustion, and (9) altered intercellular communication as hallmarks of ageing. These ageing-related changes are associated with late-onset diseases such as neurodegenerative disorders, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, and cancer. A less well known area of mitochondrial dysfunction is fibrosis in certain parenchymal organs. All these pathologies have a significant impact on life expectancy and quality of life. A central aim of research is to develop strategies to reduce age-related disease and vulnerability, reduce frailty, and improve quality of life in old age. In addition to genetic predisposition, lifestyle is a key player in achieving long, healthy life expectancy. Among the possible interventions, calorie restriction ('quality starvation'), regular exercise, and weight normalisation appear to be the most effective. Certain agents increase or pre-regulate autophagic activity and have been shown to be effective geroprotectors. The mTOR rapamycin system plays a key role in nutrient sensing. The target of rapamycin's action is mTOR, whose inhibition mediates the effect of calorie restriction. Sirtuins modulate cell protective mechanisms such as defence against oxidative stress, DNA repair, energy utilization, and autophagy. Metformin is a known antidiabetic drug, with recent focus on its potential use in prolonging healthy life span. Ageing is a natural physiological process of the body. It is the responsibility of the individual to pursue a healthy old age with dignity through lifestyle, and it is the responsibility of the health government of every country to support the longest possible healthy life span for all its citizens.

Kulcsszavak: élettartam, genetika, metabolizmus, endokrin faktorok, szociális tényezők, intervenciók lehetőségek

Keywords: life span, genetics, metabolism, endocrine factors, social factors, intervention options

BEVEZETÉS

Az ember születése pillanatától „halálra van ítélve”, és ezzel a ténnyel együtt kell élnie. Madách Imre *Az ember tragédiája* című művének 15. színében Ádám által mondatja ki: „Csak az a vég! – Csak azt tudnám feledni!”. A halál elfogadását segítik a vallások a túlvilág ígéretével. A materiális filozófia hívei a természeti törvényeket tekintik az élet meghatározó alapköveinek.

Az élettartam fajspecifikus. Míg a kérészek három évig tartó lárvaállapot után kikelve egy napig élnek, addig az elefánt például hatvan-hetven évig is él-

het. A grönlandi bálna 200+ évig, a fekete korall 4000+ évig, az üvegszivacsok 10 000+ évig is élhetnek. A *Turritopsis dohrnii* (halhatatlan medúza) és a szintén puhatestű hidra nem produkálja az öregedés jeleit, potenciálisan halhatatlan (Ling, 2021). Ezek a gerinctelenek nagyrészt összejtekből épülnek fel, amelyek duplikáció vagy klónozás révén folyamatosan regenerálódnak. Orvosok, természetudósok, epidemiológusok és más szakemberek szerint elérhető az emberi élettartam meghosszabbodása, akár átlagosan százhusz-százharminc évre is, ha a tudomány képes a ma még ezt akadályozó tényezőket kiküszöbölni.

Az emberre jellemző élettartamot az *exogén* tényezők (természeti csapások, háborúk, járványok, balesetek, szociális körülmények, kriminális események stb. aspecifikusan befolyásolják, az *endogén* (szervezetben belüli, genetikusan kódolt) tényezők specifikusan determinálják. Kétségtelen, hogy a genetikai tényezők is hatással vannak, hiszen ismerünk családokat, ahol generációkon átívelve többen megérik, sőt meghaladják a száz életévet.

ÉLETTARTAM AZ EU-BAN

A 2020-as adatokat tekintve, a születéskor várható átlagéletkor az EU-ban nőkre 83,2 év, míg a férfiakra 77,5 év, átlagosan 80,4 év. Összehasonlítva a 2019-es adatokkal, a születéskor várható átlagéletkor 0,94%-al csökkent, ami feltehetően a Covid-járványnak tudható be. Európában a legtovább Francia-, Olasz- és Görögországban élnek. Korzika szigetén leghosszabb a születéskor várható átlagos élettartam, férfiakban 84,0 év, míg a nőkben 87,0 év. A spanyol Galícia tartományban 86,7 év a várható élettartam, a Spanyolországhoz tartozó Baleár-szigeteken átlagosan 83,9 életév (URL1).

MAGYAR ADATOK

Magyarországon a várható élettartam 2020-ban 76,90 év volt, ami 0,18%-os növekedést jelent 2019-hez képest, 2021-ben 77,04 év volt, ami 0,18%-os növekedést jelent 2020-hoz képest. A várható élettartam Magyarországon 2022-ben 77,17 év volt, ami 0,18%-os növekedést jelent 2021-hez képest (URL2).

AZ ÖREGEDÉS „VÉDJEGYEI”

Az öregedést a fiziológiai integritás fokozatos elvesztése jellemzi, ami a funkció romlásához és halálhoz vezet. Az öregedéskutatás jelentős fejlődésen ment keresztül az elmúlt években. Kiderült, hogy az öregedés ütemét az evolúció so-

rán megőrzött genetikai utak és biokémiai folyamatok szabályozzák. Carlos López-Otín és szerzőtársai sokat idézett munkájukban meghatározták, hogy mely biológiai „ösvények” játszanak meghatározó szerepet az öregedés folyamatában. Kilenc ilyen ismérvet állítottak össze. Ezek a (1) genominstabilitás, (2) telomerkopás, (3) mitokondriális diszfunkció, (4) epigenetikai elváltozások, (5) proteosztázis elvesztése, (6) szabályozatlan tápanyag-érzékelés, (7) sejtek öregedése, (8) őssejtkimerülés és (9) megváltozott intercelluláris kommunikáció (López-Otín et al., 2013).

Az öregedéssel kapcsolatos kutatások központi célja olyan beavatkozási stratégiák kidolgozása, amelyek csökkentik az életkorral összefüggő betegségeket és sérülékenységet (esendőséget), valamint javítják az időskori életminőséget. A végső cél a gyógyszer-hatásmechanizmusok azonosítása az emberi egészség javítása érdekében az öregedés során, minimális mellékhatásokkal (Halmos–Suba, 2021).

GENOMSTABILITÁS

Az öregedés egyik jellemzője a genetikai károsodások felhalmozódása az élet során. Számos idő előtti öregedési betegség a fokozott DNS-károsodások felhalmozódásának következménye. A DNS¹ integritását és stabilitását folyamatosan veszélyeztetik exogén fizikai, kémiai és biológiai tényezők, valamint endogén ártalmak, beleértve a DNS replikációs² hibákat, a spontán hidrolitikus reakciókat és a reaktív oxigénfajtákat³ (ROS). Az organizmusok olyan DNS-javító mechanizmusok komplex hálózatát fejlesztették ki, amelyek együttesen képesek kezelni a nukleáris DNS-ben okozott legtöbb károsodást (Lord–Ashworth, 2012).

TELOMERKOPÁS

A telomer a kromoszómát alkotó DNS-szál két végén található rövid, többszörösen ismétlődő szakasz (protective end-cap), géneket nem tartalmaz, védi a DNS-t a folyamatos rövidülés káros hatásaitól. A DNS-másolás és a sejtosztódás folyamata során a telomerek lassan egyre rövidebbek lesznek, és amikor már túl röviddek, a sejt „megöregszik”, és nem képes tovább osztódni. Amíg csak a telomerrégió rövidül, a DNS nem károsodik. Minél hosszabb tehát a telomerszakasz, annál

¹ DNS (dezoxiribonukleinsav), ez az örökítőanyag tárolja a genetikai információkat.

² A DNS-replikáció vagy DNS-másolás az a folyamat, amelynek eredményeképpen az eredeti dezoxiribonukleinsav alapján két, egymással azonos molekula keletkezik.

³ ROS – reactive oxygen species. ROS-képződés: az oxidatív foszforiláció mellékterméke. A mitokondriális antioxidáns rendszerek méregtelenítik a ROS-t, fenntartva az egyensúlyt a káros gyökök termelése és az antioxidánsvédelem között.

több osztódásra képes a sejt anélkül, hogy génekészlete sérülne. Az emberi sejtek kb. ötven osztódásra képesek, ezt követően a DNS sérülése már jelentős, az újonnan keletkezett sejtek életképtelenek és további osztódásra alkalmatlanok lesznek. Sok sejtípus nagyon alacsony szinten expresszálja a telomerázt⁴. Az ilyen sejtek progresszív telomerrövidülésen mennek keresztül a sejtosztódás egymást követő körei során, és végül egy állandó sejtciklus leállításba kerülnek, amelyet replikatív öregedésnek neveznek. A telomerek károsodása a telomer méretétől függetlenül öregedést válthat ki (Anderson et al., 2019; Akbari et al., 2019).

MITOKONDRIÁLIS DISZFUNKCIÓ

A mitokondriumok a sejtek életképessége szempontjából kritikus sejtorganelák. A mitokondriális jelátvitel dinamikus és összetett folyamat, amely a legtöbb sejtfunkciót érinti. A mitokondriumokban katabolikus folyamatok zajlanak. Aerob organizmusokban ennek az anyagcsereútnak a lépcsőfokai a piruvát-citromsav- (Szent-Györgyi–Krebs-) ciklus, az elektronszállító lánc, valamint a terminális foszforiláció és oxidáció, melynek során a szénhidrátok, zsírok és fehérjék szén-dioxiddá (CO₂) és vízzé alakulnak, miközben energia (ATP – adezionin-trifoszfát) termelődik. Jelenleg is érvényes a régi megállapítás, hogy a mitokondrium a szervezet „energetikai központja”. Az élettartam szorosan összefügg a mitokondriális működéssel. A diszfunkcionális mitokondriumok az életkor előrehaladtával felhalmozódnak a szervezetben, és korrelálnak időskorban fellépő betegségekkel. Ez a mitokondriális DNS-en a mutációk gyorsabb felhalmozódásának, a mutált mtDNS klonális expanziójának és az organelum-specifikus minőség-ellenőrzési mechanizmusok korfüggő hanyatlásának tulajdonítható. A mitokondriumok működésének csökkenése az öregedés egyik jellemzője. A növekedési hormon (GH – growth hormon) és az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF1) szabályozzák a sejtek homeosztázisát, és jelentős szerepet játszanak a sejtek differenciálódásában, működésében és túlélésében (Poudel et al., 2020).

A MTD-diszfunkció a mitokondriális szerkezet szétzilálódását jelenti, a mitokondriális biogenezis és az oxidatív proteinek aktivitásának csökkenésével a sejtekben és szövetekben. A ROS termelése és eltávolítása közötti egyenlőtlenység a ROS felhalmozódását jelenti, ez a mitokondriális fehérjék, a DNS és lipidek oxidatív károsodásához vezet (oxidatív stressz). Mindezek a folyamatok

⁴ A telomeráz enzimnek az a funkciója, hogy a kromoszómák végén található telomer végéhez oligonukleotidokat ad hozzá. Sejtosztódáskor ugyanis a DNS-másoló enzimek sajátosságai miatt a kromoszómák kissé mindig megrövidülnek; a telomeráz visszaállítja eredeti hosszukat a sokszor osztódó őssejtekben.

a szövetekben és szervekben energiadeficitet idéznek elő, apoptotikus (sejthalált okozó) faktorok felszabadulását, különböző szervkárosodásokat és mitokondriális betegségeket okozva. A diagnózis klinikai, biokémiai és szövettani, funkcionális és molekuláris genetikai vizsgálatokon alapul (Molnár–Kovács, 2017; Amorim et al., 2022).

EPIGENETIKAI ELVÁLTOZÁSOK

Az *epigenetika* a modern biológiában a gének olyan öröklődési formájának vizsgálata, amely nem jár együtt a DNS szekvenciájának megváltozásával. Arra a kérdésre keres választ, hogy a környezeti tényezőknek a szülőkre gyakorolt hatása milyen változásokat okoz az utódok génkifejeződésében. Az epigenetikai változások, mint például a hisztonmódosulás⁵, a DNS-metiláció és a nem kódoló RNS-ek (ribonukleinsav) elősegíthetik a gyulladást és a metabolikus öregedés fenotípusát, ami számos öregedéssel összefüggő betegséghez vezethet, mint a rák, a cukorbetegség, a szív- és érrendszeri betegségek és a neurodegeneratív kórképek.

A PROTEOSZTÁZIS ELVESZTÉSE

A proteosztázis (kiegyensúlyozott fehérjeháztartás) fontos a sejtek működéséhez és életképességéhez. Fiziológiai körülmények között a sejtek egy sor folyamatot használnak, hogy szabályozzák proteomjaik⁶ szintézisét, „hajtogatását”, konformációs stabilitását és lebomlását a proteosztázis fenntartása érdekében. Az öregedés és az öregedéssel összefüggő betegségek azonban általában a proteosztázis elvesztésével járnak (Ren–Zhang, 2018).

SZABÁLYOZATLAN TÁPANYAG-ÉRZÉKELÉS

A kalóriakorlátozás csökkenti a glükóz, az aminosavak és a zsírok koncentrációját, miközben növeli a kulcsfontosságú metabolitok, például a NAD^+ ⁷ és az AMP (adenosin monofoszfát) koncentrációját. Ezek a metabolitok modulálják az anyag-

⁵ A hisztonok a kromatin legfőbb fehérjéi. A DNS-t veszik körül, a speciális szerkezetben és a szabályozásban van kulcsszerepük.

⁶ A proteom egy genom, sejt, szövet vagy szervezet által adott időben, meghatározott feltételek között kifejezett fehérjék és peptidok összessége.

⁷ A NAD^+ a NAD (nikotinamid adenin-dinukleotid) oxidált formája, amely elektronhordozóként a katabolikus reakciókban részt vevő koenzim.

csere-érzékelők, például a szirtuinok (SIRT-ek), a rapamicin (TOR) és az inzulin-IGF1-jelátvitel (IIS) célpontját. A metabolikus érzékelők után a transzkripciós faktorok irányítják a mitokondriális fiziológiát és a homeosztázist. Ennek a többszintű szabályozórendszernek a diszregulációja csökkenti a mitokondriális homeosztázist, ami sérülékenységet és betegségeket eredményez.

Az mTOR a törzsfejlődés során konzerválódott szerin/tryonin-kináz enzim, amely a celluláris anyagcsere kulcskomponense, magában foglalja a táplálékok érzékelését, a sejtcsere folyamatokat, a sejtcsere növekedést és -proliferációt. Számos, öregedéssel kapcsolatos folyamatban játszik szerepet, mint a sejtcsere öregedés, az immunválasz, az öregségszabályozás, az autofágia, a mitokondriális működések és a fehérje-homeosztázis. Fontos szerepe van az élettartamot meghosszabbító intervenciókban, mint például a kalóriamegkorlátozás (Papadopoli et al., 2019). Az mTOR a rapamicin hatásának támadáspontja. A *rapamicint* a *Streptomyces hygroscopicus*-ból állították elő, melyet a Húsvét-szigeten találtak 1972-ben. A rapamicin az mTOR gátlása által stimulálja az immunrendszert, és meghosszabbítja az élettartamot.

A szirtuinok (SIRT2–6) katalizálják az acetilcsoportok eltávolítását a specifikus hisztonok és más fehérjék lizinmaradékaiból⁸. Modulálják a sejtcsere mechanizmusokat, mint például az oxidatív stressz elleni védekezést, a DNS helyreállítását, az energia hasznosítását és az autofágiát. A SIRT3 szükséges az oxidatív stressz mérsékléséhez a kalóriamegkorlátozás alatt. Farmakológiai bizonyíték van arra, hogy az emlős-SIRT1 részt vesz az oxidatív stresszválasz közvetítésében. A SIRT6 károsodása genetikai instabilitást és korai öregedést okoz. Összhangban azzal, hogy a szabályozatlan tápanyag-érzékelés az öregedés egyik jellemzője, a táplálkozási korlátozás megnöveli az élettartamot vagy az egészséget az összes vizsgált eukarióta fajnál (amelyeknek sejtjeiben körülhatárolt sejtcsere van), beleértve a főemlősöket és az embert is (Yu et al., 2019).

Az inzulin/IGF-1 jelátvitel (IIS) csökkentése megnöveli az élettartamot, ez az útvonal közvetíti a kalóriarestriktív jótékony hatásainak egy részét. Az IIS-útvonal gátló effektorai közül a legrelevánsabb a FOXO transzkripciós faktor⁹. 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 mitokondriumok védelme.

⁸ A lizin a fehérjékben általában megtalálható húsz aminosav egyike.

⁹ A transzkripciós faktorok olyan fehérjék, amelyek a DNS-hez kötődve elősegítik vagy gátolják egy-egy gén kifejeződését, vagyis hogy róluk mRNS-átírás (transzkripció) történjen.

SEJTEK ÖREGEDÉSE

A celluláris öregedés a szomatikus sejtekben visszafordíthatatlan és tartós proliferációleállás, valamint egy öregedéssel összefüggő szekréciós fenotípus, amely a gyulladást elősegítő citokinek, proteázok, valamint növekedési és érújdonképződést serkentő faktorok túlermelődéséből áll. Idővel az öregedő sejtek száma növekszik, és ez csökkent szöveti funkciót, megváltozott szöveti struktúrát, valamint a szövetek helyreállítási és regenerációs kapacitásának csökkenését eredményezi (Chapman et al., 2019).

Az öregedő sejtek genetikai és farmakológiai kitakarítása késlelteti az életkorral összefüggő betegségek kialakulását, és meghosszabbítja az egészséges állapotot egerekben (Xu et al., 2018). Az autofágia a sejt természetes mechanizmusa, amely eltávolítja a felesleges vagy nem működő komponenseket, a sejt egyik elsődleges fehérjebontási rendszere. Az autofágia közvetlen szerepet játszik az öregedés modulálásában és az egészséges élettartam kiterjesztésében. A kalóriamegszorítás, a fizikai aktivitás és bizonyos szerek megnövelik vagy prezerválják az autofág aktivitást, és hatásos geroprotektorokként szerepelnek (Sangwung et al., 2020; Halmos–Suba, 2021).

ÖSSEJTKIMERÜLÉS

Az őssejtek nem speciális sejtek, amelyek az élet minden szakaszában léteznek, embrióban, magzatban és felnőttkorban. Ezek a sejtek különféle differenciált sejtekké alakulhatnak, amelyek hozzájárulnak a különböző szövetek és szervek tulajdonságaihoz (Ning et al., 2021). Az emberi élet korai posztnatális és felnőttkori szakaszában a szövetspecifikus őssejtek jelen vannak a differenciált szervekben, és kulcsszerepet játszanak a szerv sérülését követően a szövetek regenerációjában. Az öregedéssel az őssejtek fokozatosan kimerülnek, és biológiai viselkedésük, így életképességük, proliferációjuk, differenciálódásuk és migrációjuk gátolt. Ez a szövetek regenerációs képességének romlásához és szöveti és szervi diszfunkcióhoz, valamint az öregedéssel összefüggő betegségekhez vezet.

MEGVÁLTOZOTT INTERCELLULÁRIS KOMMUNIKÁCIÓ

Az öregedés magában foglalja a sejtek közötti kommunikáció szintjén bekövetkező változásokat is, legyen az endokrin, neuroendokrin vagy neuronális. Így a neurohormonális jelátvitel hajlamos a deregulációra az öregedés során, mivel a gyulladáshoz vezető reakciók fokozódnak, a kórokozók és a premalignus sejtek elleni

immunfelügyelet csökken, megváltozik a peri- és extracelluláris környezet összetétele.

Az öregedéssel összefüggő jelentős változás az intercelluláris kommunikációban a gyulladás. A gyulladásnak többféle oka is lehet, mint például a proinflammatorikus (gyulladást keltő) szövetkárosodás felhalmozódása, az egyre diszfunkcionálisabb immunrendszer nem képes hatékonyan eliminálni a kórokozókat, és az öregedő sejtek hajlamosak gyulladást okozó citokinek kiválasztására. A gyulladás elősegíti az epigenetikai változásokat, a fehérje stabilitásának elvesztését, az őssejtműködési zavarokat, és kulcsfontosságú tényező az öregedéssel összefüggő betegségekhez. A bélmikrobiota szorosan összefügg az anyagcserével és az immun-homeosztázissal. Kimutatták, hogy a bélmikrobiota öregedéssel összefüggő egyensúlyhiánya gyulladásos faktorok felszabadulásához vezet, és az intercelluláris kommunikáció révén növeli a gyulladás szintjét a szervezetben (Thevaranjan et al., 2017).

ÖREGEDÉSEL JÁRÓ BETEGSÉGEK

A mitokondriális diszfunkció (MTD) szerepet játszik a neurodegeneratív kórképek, elsősorban az Alzheimer-kór, a Parkinson-kór és a Huntington-kór kialakulásában. Mindezek a kórképek az élettartamot és az életminőséget is jelentősen befolyásolják. Az idősődéssel járó szív- és érrendszeri betegségeken belül különös jelentőségűek a szívritmuszavarok, leggyakrabban a pitvarfibrilláció, amely az életkor előrehaladásával szignifikánsan gyakoribbá válik. Ez a gyakori tromboembóliás (vérrögképződés) szövődmények következtében csökkentheti az élettartamot. Kétségtelen, hogy ezek a kórképek – a daganatos betegségek mellett – korai halálhoz vezetnek. A MTD egyik kevésbé ismert területe az egyes szervekben fellépő fibrózis (a működő állomány kötőszövetes elfajulása), mely az érintett szervek (tüdő, szív, vese, máj) működését súlyosan károsíthatja, és így megrövidíti az élettartamot.

METABOLIKUS SZINDRÓMA, A FELGYORSULT ÖREGEDÉS MOTORJA

A túlzott kalóriabevitel és a fizikai inaktivitás előmozdítja a metabolikus szindróma kialakulását. A metabolikus szindróma ismert klinikai és laboratóriumi paraméterei az inzulinrezisztencia, a diabétesz, a gyulladás, a hasi elhízás, amelyek hozzájárulnak a gyakran nehezen befolyásolható magas vérnyomás, kardiovaszkuláris (szív- és érrendszeri) kórképek, a depresszió, az Alzheimer-kór kialakulásához, az öregedés folyamatának felgyorsulásához. Egyesek

a szindrómát a rohamos öregedés „motorjaként” értékelik (Tachang, 2016). A felsorolt kórképek elsősorban a helytelen életmód, hiperkalorikus táplálkozás következményei, bár a genetikus tényezők szerepe sem zárható ki. Ezek a betegségek nagymértékben felelősek a hazai lakosság kedvezőtlen halálozási statisztikájáért.

ÉLETTARTAM ÉS A STRESSZ

A 20–21. század életritmusa az egyes emberre is kedvezőtlen hatású. Manapság annyira felgyorsult a mindennapi életünk, hogy „nem érünk rá” valójában *élni* az életet. A 18–19. században, sok kedvezőtlen körülmény ellenére, a jó életkörülmények között élőknek jutott idejük „élvezni az életet”. Nem véletlen, hogy ezekben a századokban születtek az európai országokban a legkiemelkedőbb tudományos felfedezések, művészi alkotások. Úgy gondoljuk, hogy a felgyorsult ritmusú élet a generalizált szimpatikus idegrendszeri tónusfokozódás, valamennyi szervünkben, szintén jelentősen hozzájárul életünk megrövidítéséhez. A lassabban működő életfolyamatok, csakúgy, mint az alacsonyabb fordulatszámú motorok, tovább működnek. Az IGF1/inzulin-tengely aktiválása egyfajta felgyorsult „életritmust” eredményez, így ennek gátlása – az öreg autók példájához hasonlóan – megnövelheti az élőlény (ember?) élettartamát (Vitale et al., 2019). Nem véletlen a népi bölcsesség: lassan járj, tovább érsz!

INTERVENCIÓS LEHETŐSÉGEK

Az emberiség régóta törekedett arra, hogy feltalálja az „életelixírt”, amely növényi anyagokból készült különleges oldat, csodaszer, és az élet meghosszabbítását remélték tőle. Az elixírkészítők egyik jellegzetes figurája *Alessandro di Cagliostro gróf* (1743–1795), szicíliai kalandor, szabadkőműves és okkultista volt (URL3). A sokéves gerontológiai kutatás eredményeképpen változatlanul a leghatásosabbnak az életmódi és étrendi ajánlások szigorú betartása tűnik. Kr. e. 440-ből származik *Hippokratész* görög filozófus és orvos véleménye, amely ma is irányadó: „legyen az étked a gyógyszered és gyógyszered az ételed”. Fontos a kalóriamegszorítás, a „minőségi éhezés”, az ételek mennyisége, minősége, kombinációja, adaptációja életkorhoz, nemhez, ismerni kell az adott egyén metabolikus kockázatát. A kalória- és zsírszegény, cukormentes étrend jótékony hatásai igazolódtak (Longo–Anderson, 2022). A hosszú, egészséges élettartam elérésében a nem befolyásolható genetikus predispozíció mellett az életmód, az egészséges táplálkozás és e mellett a rendszeres testedzés a legfontosabb szereplők.

Nem ismerünk egyetlen erre a célra törzskönyvezett gyógyszert sem.

METFORMIN

A metformin a legelterjedtebb antidiabetikum évtizedek óta. Újabban ismét fókuszba került a metformin mint lehetséges szer az élettartam meghosszabbítására. A metformin a fehérje hibás feltekeredésének gátlása és az autofágia fokozása révén fenntartja a proteosztázist. Az anyagcsere-indikátorok szabályozása mellett a metformin csökkenti az alacsony fokú gyulladás szintjét is a vérben (He, 2020). Gonul Kanigur Sultuybek vizsgálatai szerint a metformin gátolta a gyulladást elősegítő citokinek, például a TNF- α és az IL-6 expresszióját, és csökkentette az öregedéssel összefüggő betegségekre való hajlamot (Kanigur Sultuybek et al., 2019). A metformin kedvezően befolyásolta az anyagcserevel összefüggő betegségeket az anyagcsere javításával, a testtömeg és a szisztémás gyulladás csökkentésével. Kínai szerzők számos, részben az előrehaladó életkorral kapcsolatos kórképben összeállították a metformin terápiás hasznosságát, így csontritkulásban, kardioszklerózisban, természetesen a 2-es típusú diabéteszben és neurodegeneratív kórképekben, ahol szerintük hasznos, additív hatást fejt ki (Sheng et al., 2022).

„AZ ÉLET ÉL ÉS ÉLNI AKAR”

Az ember társadalomban él. És kinek az érdeke, hogy sokáig éljen? Naponta hallunk, olvasunk arról, hogy közeledik a nyugdíjkatasztrófa, hogy a nyugdíjasok folyamatosan elszegényednek, hogy egyre nehezebben oldható meg az idősgondozás, ami ráterhelődik a családokra, hogy túlnépesedik a Föld. Vajon mindez Thomas Robert Malthus és David Ricardo évszázados elméletét igazolná, hogy szükségesek a háborúk, járványok, mert megakadályozzák a túlnépesedést? Semmiképpen, de ehhez arra lenne szükség, hogy az egyén és a társadalom kölcsönösen felelősséget vállaljon egymásért. Az egyén egész életében, késő öreg koráig kötelezően törekedjen egészségének megtartására, hogy fizikailag és szellemileg is aktív, önellátó és társadalmilag is értékes maradjon (például: hobbi, tanítás, valamilyen művészet, társadalmi tevékenység). Ilyen lenne a méltó öregkor. Ugyanakkor a társadalomnak (a mindenkori kormányoknak) biztosítani kellene az elkerülhető betegségek prevencióját, az egyénben rejlő képességek kiteljesedését, az oktatást, a társadalmi mobilitást, hogy ne legyen szükség tudatmódosító szerekre a valóság elviseléséhez (drog, alkohol, dohányzás).

A glóbusz népeinek békés, egymást megértő és segítő együttműködésére lenne szükség, hogy a Földön élő emberek békében, egymást segítve, jó életkörülmények között tudjanak minél tovább, egészségben élni.

IRODALOM

- Akbari, M. – Kirkwood, T. B. L. – Bohr, V. A. (2019): Mitochondria in the Signaling Pathways That Control Longevity and Health Span. *Ageing Research Reviews*, 54, 100940. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100940, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163719301564?via%3Dihub>
- Amorim, J. A. – Coppotelli, G. – Rolo, A. P. et al. (2022): Mitochondrial and Metabolic Dysfunction in Ageing and Age-Related Diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 18, 4, 243–258. DOI: 10.1038/s41574-021-00626-7, <https://tinyurl.com/3cmtw3vv>
- Anderson, R. – Lagnado, A. – Maggiorani, D. et al. (2019): Length-Independent Telomere Damage Drives Post-Mitotic Cardiomyocyte Senescence. *The EMBO Journal*, 38:e100492. 8. DOI: 10.15252/embj.2018100492, <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/embj.2018100492>
- Chapman, J. – Fielder, E. – Passos, J. F. (2019): Mitochondrial Dysfunction and Cell Senescence: Deciphering a Complex Relationship. *FEBS Letters*, DOI: 10.1002/1873-3468.13498
- Halmos T. – Suba I. (2021): Endokrinológiai tényezők és metabolikus folyamatok szerepe az élet-tartam szabályozásában. *Orvosi Hetilap*, 162, 33, 1318–1327. <http://real.mtak.hu/145555/1/Endokrinol%C3%B3giai%20t%C3%A9nyez%C5%91k.pdf>
- He, L. (2020): Metformin and Systemic Metabolism. *Trends Pharmacol Science*, 41, 868–881. DOI: 10.1016/j.tips.2020.09.001, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7572679/>
- Kanigur Sultuybek, G. – Soydas, T. – Yenmis, G. (2019): NF-κB As the Mediator of Metformin's Effect on Ageing and Ageing-Related Diseases. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology*, 46, 413–22. DOI: 10.1111/1440-1681.13073, <https://tinyurl.com/2nrx67h>
- Ling, T. (2021): The Secrets of the Immortal Jellyfish. Earth's Longest-Living Animal. *BBC Science Focus Magazine*, Published: 15th May 2021, <https://www.sciencefocus.com/nature/immortal-jellyfish/>
- Longo, V. D. – Anderson, R. M. (2022): Nutrition, Longevity and Disease: From Molecular Mechanisms to Interventions. *Cell*, 185, 9, 1455–1470. DOI: 10.1016/j.cell.2022.04.002, <https://tinyurl.com/d3phnh7n>
- López-Otín, C. – Blasco, M. A. – Partridge, L. et al. (2013): The Hallmarks of Aging. *Cell*, 153, 1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039org/10.1016/, [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(13\)00645-4](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(13)00645-4)
- Lord, C. J. – Ashworth, A. (2012): The DNA Damage Response and Cancer Therapy. *Nature*, 481, 287–294. DOI: 10.1038/nature10760
- Molnár M. J. – Kovács G. G. (2017): Mitochondrial Diseases. In: Vinken, P. J. – Bruyn, G. W. – Klawans, H. L. (eds.): *Handbook of Clinical Neurology*. 145, 147–155. Amsterdam–New York: North-Holland Pub. Co.–Wiley, DOI: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00010-9
- Ning, W. – Muroyama, A. – Li, H. et al. (2021): Differentiated Daughter Cells Regulate Stem Cell Proliferation and Fate through Intra-Tissue Tension. *Cell Stem Cell*, 28, 436–452. [https://www.cell.com/cell-stem-cell/pdf/S1934-5909\(20\)30540-3.pdf](https://www.cell.com/cell-stem-cell/pdf/S1934-5909(20)30540-3.pdf)
- Papadopoli, D. – Boulay, K. – Kazak, L. et al. (2019): mTOR as a Central Regulator of Life-span and Aging. 8 (F1000 Faculty Rev): 998, *F1000Research* (London): 8, DOI: 10.12688/f1000research.17196.1, <https://www.proquest.com/openview/09437f791713dbc5b04774c7023b76ac/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2045578>
- Poudel, S. B. – Dixit, M. – Neginskaya, M. et al. (2020): Effects of GH/IGF on the Aging Mitochondria. *Cells*, 9, 1384. DOI: 10.3390/cells9061384, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7349719/>
- Ren, J. – Zhang, Y. (2018): Targeting Autophagy in Aging and Aging-Related Cardiovascular Diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39, 1064–1076. DOI: 10.1016/j.tips.2018.10.005, <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC6251315&blobtype=pdf>

- Sangwung, P. – Petersen, K. F. – Shulman, G. I. et al. (2020): Mitochondrial Dysfunction, Insulin Resistance, and Potential Genetic Implications: Potential Role of Alterations in Mitochondrial Function in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Endocrinology*, 161, 4, bqaa017. DOI: 10.1210/endo/bqaa017, <https://academic.oup.com/endo/article/161/4/bqaa017/5736437>
- Sheng, C. – Donghao, G. – Sixiong, L. et al. (2022): Metformin in Aging and Aging-Related Diseases: Clinical Applications and Relevant Mechanisms. *Theranostics*, 12, 6, 2722–2740. DOI: 10.7150/thno.71360, <https://www.thno.org/v12p2722.htm>
- Tachang, G. K. (2016): Metabolic Syndrome May Be a Sign of Rapid Aging. *Journal of Diabetes and Metabolism*, 7, 5. DOI: 10.4172/2155-6156.1000674, <https://www.iomcworld.com/open-access/metabolic-syndrome-may-be-a-sign-of-rapid-aging-2155-6156-1000674.pdf>
- Thevaranjan, N. – Puchta, A. – Schulz, C. et al. (2017): Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe*, 21, 4, 455–466.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2017.03.002, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312817301129>
- Vitale, G. – Pellegrino, G. – Vollery, M. et al. (2019): ROLE of IGF-1 System in the Modulation of Longevity: Controversies and New Insights from a Centenarians' Perspective. *Frontiers in Endocrinology*, Published 01 February 2019. DOI: 10.3389/fendo.2019.00027, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00027/full>
- Xu, M. – Pirtskhalava, T. – Farr, J. N. et al. (2018): Senolytics Improve Physical Function and Increase Lifespan in Old Age. *Nature Medicine*, 24, 8, 1246–1256. DOI: 10.1038/s41591-018-0092-9, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6082705/>
- Yu, D. – Tomasiewicz, J. L. – Yang, S. E. et al. (2019): Calorie-Restriction-Induced Insulin Sensitivity Is Mediated by Adipose MTORC2 and Not Required for Lifespan Extension *Cell Rep.* 29, 1, 236–248.e3 DOI: 10.1016/j.celrep.2019.08.084, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6820997/>
- URL1: Life Expectancy across EU Regions in 2020. Eurostat, <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20220427-1>
- URL2: Hungary Life Expectancy 1950–2023. macro trends net, <https://www.macrotrends.net/countries/HUN/hungary/life-expectancy>
- URL3: Alessandro di Cagliostro. https://hu.wikipedia.org/wiki/Alessandro_Cagliostro