

# Geroprofilaksa – može li se produljiti život?

Zijad Duraković

Odjel za medicinsku antropologiju i epidemiologiju, Institut za antropologiju u Zagrebu

**SAŽETAK** U pokušaju usporavanja starenja, pokusi *in vitro* troje biologa iz SAD-a, ovogodišnjih dobitnika Nobelove nagrade za fiziologiju i medicinu, koja im je dodijeljena za njihov doprinos istraživanju funkcija telomera i telomeraze, tj. načina na koji se telomere pomoću enzima telomeraze štite od skraćivanja – starenja stanica, daju tom području novu dimenziju. Istraživanja pokazuju da bi za produljenje života stanica trebalo usporiti skraćivanje telomera, tj. pokušati omogućiti stanicama veći broj podjela od onog za koji su programirane. Imunosupresivna tvar – rapamicin – koja se spominje u tom kontekstu, ima mnoštvo nuspojava i danas se rabi isključivo za sprječavanje odbacivanja presatka bubrega. Astragalus iz nekih grahorica mogao bi aktivirati telomerazu u ljudi, spriječiti skraćivanje telomera i usporiti starenje stanica, no to bi moglo imati za posljedicu povećanu opasnost od nastanka zloćudnih bolesti. Usporavanje starenja nastoji se postići protuoksidacijskim djelovanjem kemijskih spojeva koji pomažu deaktivaciji slobodnih radikala: vitamina C, A, E, drugih vitamina, potom minerala i oligometala. U tu svrhu koriste se i fitokemikalije, a u reparaciji DNK-a mogle bi biti korisne omega-3 masne kiseline.

**KLJUČNE RIJEČI** astragalus; minerali; omega-3 masne kiseline; prehrana; sirolimus; starenje; telomera; telomeraza; vitamini

Starenje je univerzalan proces koji se najčešće očituje početkom četvrtog desetljeća. Tada počinju smanjivanja funkcija pojedinih organa, nakon čega slijede ustrojne promjene. Ne stare svi organi istovremeno, ni u jednakoj mjeri: neki stare brže (pluća, bubrezi), drugi sporije (jetra). Prosječni životni vijek primitivna čovjeka iznosio je oko 18 godina, a zahvaljujući napretku medicine, danas u Hrvatskoj iznosi oko 75 godina u muškaraca i 80 godina u žena. Jedno je od temeljnih pitanja: je li i kako moguće usporiti starenje.<sup>1,2</sup>

## TELOMERE I TELOMERAZE

U tom području za istraživanja učinka inhibitora transkriptaze na telomere i aktivnost enzima telomeraze, troje molekularnih biologa iz SAD-a dobilo je Nobelovu nagradu za fiziologiju – medicinu 2009. godine: dr. Elizabeth Blackburn, dr. Carol Greider i dr. Jack Szostak. Oni su *in vitro* istražili funkcije telomera i telomeraze, tj. kako se telomere pomoću enzima telomeraze štite od skraćivanja, odnosno od starenja stanica.<sup>3-11</sup> Starenje je, po svemu sudeći, određeno pa nakon izvjesnog broja podjela stanica, one se prestanu programirano dijeliti. Naime, sa svakom diobom stanica krajnji dijelovi kromosoma-telomere sve se više skraćuju i kako skraćivanje napreduje, dijeljenje stanice prestaje.

Dr. Elisabeth Blackburn profesorica je biologije i fiziologije i voditeljica istraživanja telomera i telomeraza u Odjelu za biokemiju i biofiziku Sveučilišta u San Franciscu u Kaliforniji.<sup>3-5,7,10</sup> Istraživala je sastav krajeva kromosoma-telomeraza koje su zaštitni dijelovi

genetskih informacija, kao i enzima telomeraze, koji je ribonukleoproteinski enzim u različitim pa i humanim stanicama. Otkrila je molekularni ustroj telomera – krajeva kromosoma koji poput kape štite kromosomsku genetsku informaciju (DNK), kao i telomeraze koja je ribonukleinski protein. Dr. Carol Greider profesorica je molekularne biologije i genetike na Medicinskom fakultetu „Johns Hopkins“ u Baltimoreu. Radeći s prof. E. Blackburn sa Sveučilišta Berkley u Kaliforniji, kao član skupine istraživača, zaslužna je za otkriće ustroja krajnjih dijelova kromosoma-telomera, koje su osnova stabilnosti kromosoma i održavanja njihove duljine, kao i proučavanje biokemijskog ustroja enzima telomeraze, ribonukleinskog proteina koji djeluje na transkriptazu tako da ponovno sintetizira telomere na kraju kromosoma.<sup>5-7,10</sup> Taj enzim telomeraza, dakle, održava duljinu telomera, a bez njega bi se telomere neprekidno skraćivale. Dr. Jack Szostak je biolog, profesor genetike s Odjela za genetiku Medicinskog fakulteta Harvard u Bostonu, Massachusetts Opće bolnice. Njegovo je istraživanje bazirano na rekombinaciji kromosoma i funkciji telomera, specijaliziranih dijelova DNK-a vrhova kromosoma.<sup>7,10,11</sup> U pokusima su dokazali da su dijelovi telomera iz jednostaničnog organizma tetrahimene sprječavali uobičajeno propadanje tuđe DNK-a koja je stavljena u kvasac. To upućuje na činjenicu da telomere imaju zaštitni učinak na DNK.

Dakle, za produljenje života stanice trebalo bi usporiti skraćivanje telomera, tj. pokušati omogućiti stanicama veći broj podjela od onog za koji su programirane. To bi trebalo pokušati učiniti aktivacijom enzima telomeraze, koja ima sposobnost produljivanja telomera.



Američki znanstvenici dr. Elizabeth Blackburn, profesorica biologije i fiziologije i voditeljica istraživanja telomera i telomeraza s Odjela za biokemiju i biofiziku Sveučilišta u San Franciscu u Kaliforniji, dr. Carol Greider, profesorica molekularne biologije i genetike na Medicinskom fakultetu „Johns Hopkins“ u Baltimoreu i dr. Jack Szostak, biolog, profesor genetike s Odjela za genetiku Medicinskog fakulteta Harvard u Bostonu, Massachusetts Opće bolnice, dobitnici su ovogodišnje Nobelove nagrade za medicinu. Nagrađeni su za otkriće mehanizama pomoću kojih enzim telomeraza i telomere štite kromosome od degradacije, što predstavlja temelj za razumijevanje procesa starenja stanica, ali i nastanka raka te niza drugih bolesti

Spominju se neke stvari koje se pokušavaju rabiti u tom području. Jedna je makrolidni lakton rapamicin (sirolimus) kojeg proizvodi bakterija *Streptomyces hygroscopicus*, a koja se nalazi u tlu Uskršnjih otoka (otok „Rapa Nui“) Tihog Oceana (registriran je u Hrvatskoj kao sirolimus).<sup>12</sup> U jednom pokusu (2009) na miševima, koji su bili stari 20 mjeseci što odgovara dobi od oko 60 godina u ljudi, rapamicin je od početka primjene produžio život za 28-38%, no doveo je do supresije imunog sustava. Takav učinak u ljudi može biti poguban! Ta se stvar u kliničkoj medicini u početku primjenjivala kao antifungik, a danas se rabi kao imunosupresivno sredstvo, a u transplantacijskoj medicini priječi reakciju odbacivanja transplantata, napose bubrega. Ta stvar ima imunosupresivna i protuproliferacijska djelovanja, inhibira odgovor na interleukin-2 (IL-2), čime priječi aktivaciju T-stanica i B-stanica. Veže se na citosolni protein FK-vezujući protein 12 (FKBP<sub>12</sub>), slično kao imunosupresor takrolimus. Neki ga smatraju „eliksirom mladosti“. No nuspojave, uključujući hiperlipidemiju, ograničavaju ga za usko indikacijsko područje profilakse odbacivanja presatka bubrega.

Iz biljaka *Astragalus membranaceus* i *Astragalus mongholicus* izoliran je astragalus, koji pripada rodu grahorica (leguminoze), a koje rastu na sjevernoj polutci i neke su slične povijušama (vinova loza). Stavljaju se u hranu, npr. u juhe ili se koristi kao čaj. U Kini se rabi u liječenju bolesnika od kroničnog hepatitisa te kao adjuvans u liječenju zloćudnih tumora,<sup>13,14</sup> a i u liječenju obične prehlade, odnosno infekcija gornjeg dišnog sustava. Prema preliminarnim kliničkim iskustvima, čini se da bi mogao povoljno djelovati u poboljšavanju inotropne funkcije srca, kao i u jačanju imunološkog sustava u borbi protiv infekcija. Nuspojave mu nisu dobro poznate, jer se pretežito koristi u kombinaciji s drugim biljem, a rijetko sam. Čini se da bi mogao aktivirati telomerazu u ljudi, pa bi mogao biti učinkovit u liječenju skraćivanja telomera i usporavanju starenja stanica. No, međutim, ako zaista aktivira telomerazu u ljudi, to bi moglo imati za posljedicu povećanu opasnost od nastanka zloćudnih bolesti, jer zbog smanjenog izgleda za štetnim mutacija-

ma stanica, telomere vjerojatno imaju mjesto u obrani organizma od zloćudnih bolesti.

U vezi s pokušajima produženja životnog vijeka, otkriće lokusa na 4. kromosomu isključivo u dugovječnih možda upućuje na mogućnost postojanja barem jednog gena dugovječnosti.<sup>15,16</sup>

#### GEROPROFILAKSA

Pod nazivom geroprofilaksa može se obuhvatiti profilaksa pomoću primjene dodatnih vitamina, oligometala i minerala, nukleinskih kiselina, nezasićenih masnih kiselina i drugih sredstava koja se preporučuju kao nadopuna redovitoj uravnoteženoj optimalnoj prehrani.<sup>1,2,16-24</sup> To nisu u pravom smislu lijekovi, već su sastojci koji se inače nalaze u hrani. Teorijska postavka polazi od činjenice da u prevenciji starenja nije dovoljno spriječiti klinička ispoljavanja i simptome nedostatka pojedinih sastavnih dijelova hrane, već treba stvoriti najpovoljnije uvjete za funkciju i obnovu organizma. Kemičar, dobitnik dviju Nobelovih nagrada, za kemiju (1954) i za mir (1962), Linus Pauling (1901-1994), zauzimao se za provođenje geroprofilakse, koju je nazivao ortomolekulska medicina. To bi bila ona medicina koja dodaje organizmu veću količinu najpovoljnijih molekula korisnih za funkciju organizma kao samoobnavljajućeg sustava. Priječenje starenja najčešće se nastoji postići pomoću protuoksidacijskih djelovanja kemijskih spojeva koji pomažu deaktivaciji slobodnih radikala bjelancevina koje navodno najčešće dovode do starenja. Neka od tih sredstava djeluju pretežno kao protustresne stvari ili pomažu boljoj funkciji središnjeg živčanog sustava. Sredstva koja pomažu u imunološkoj reakciji organizma protiv vanjskih nepovoljnih podražaja rabe se također u geroprofilaksi. Lijekovi koji vjerojatno pomažu obnovi DNK-a (dezoksiribonukleinska kiselina) ili pomažu kod sinteza proteina, kao i ona koja napose štite srce od štetnih djelovanja stresa, stabiliziraju stanične membrane, detoksiciraju organizam ili pomažu u korištenju kisika, smatraju se vjerojatnim geroprofilaktičkim sredstvima. Doze lijekova koje se koriste u geroprofilaksi vrlo su

različite, jer u ljudi postoji značajna biokemijska varijabilnost, a i čovjek se mijenja tijekom života.

## VITAMINI

**Vitamini C, A i E** su protuoksidansi – oksidacijom LDL-čestica vjerojatno smanjuju opasnost ateroskleroze.<sup>1,2</sup> Vitamin C veže slobodne radikale ili se oksidira u dihidroaskorbinsku kiselinu. Vitamin E održava LDL-čestice u reduciranom stanju. U pokusima na životinjama te dvije tvari usporavaju napredovanje ateroskleroze u 30-80%. No klinička istraživanja to ne pokazuju, pa je to još uvijek otvoreno pitanje. Naše je znanje o antioksidansima još nepotpuno. Češnjak (alin koji se djelovanjem alinaze pretvara u alicin), čini se, može priječiti aterosklerozu. Miris mu čine sumporni spojevi koji su topivi u vodi i koji priječe sintezu kolesterola u jetri. Prema nekim podacima količina alina od oko 900 mg/dan u ljudi smanjuje serumsku koncentraciju LDL-kolesterola za oko 25%, povisuje serumsku koncentraciju HDL-kolesterola za oko 50%, povećava fibrinolitičku aktivnost plazme, djeluje antiagregacijski, smanjuje viskoznost plazme, snižava sistolički krvni tlak za prosječno oko 11 mmHg, a dijastolički za prosječno oko 6 mmHg, snižava koncentraciju glukoze u serumu za prosječno oko 11,6%. Čini se da alicin djeluje antibakterijski (djelovanje na *Chlamidia pneumoniae*?). No tu valja kazati da su u istraživanjima prevencije ateroskleroze često ispitivane mršavije osobe, čija prehrana ne obiluje zasićenim masnim kiselinama, koje unose prehranom više biljnih vlakana i više se bave tjelovježbom nego osobe koje pripadaju tzv. kontrolnoj skupini.

**Vitamin C ili askorbinska kiselina** danas se najčešće preporučuje kao jedno od važnih geroprofilaktičkih sredstava. Snažan je protuoksidans, topiv je u vodi, štiti od oksidacijskih oštećenja, potreban je za stvaranje kolagena, npr. u mišićima, krvožilju, te za cijeljenje rana. Pospješuje apsorpciju željeza iz probavnog sustava. Vitamin C ima važnu ulogu u biološkim oksido-redukcijskim procesima i u staničnom disanju. Sudjeluje u sintezi katekolamina, u metabolizmu ugljikohidrata, u pretvaranju folne kiseline u foličnu, u redukciji transferina i u redukciji bakra. Sudjeluje i u sintezi međustaničnih tvari, uključujući kolagen, matriks zubi i kostiju, te međustaničnih veza endotela kapilara. Smatra se da je to protustresna tvar, čini se da poboljšava imunološki sustav i koristi u obnovi DNK-a. U geroprofilaktičke svrhe Linus Pauling bio je mišljenja da treba uzimati 5.000 do 15.000 mg vitamina C dnevno. Međutim, budući da doza viša od 4.000 mg dnevno u odrasle osobe može ponekad dovesti do nuspojava, npr. zbog zakiseljenja urina, proljeva i dr., ipak je bolje preporučiti niže doze. Čini se da je razumno uzimati kao dodatak piću i hrani od 1.000 do 3.000 mg vitamina C dnevno, podijeljeno u više obroka. Dnevna potreba za vitaminom C u mlađih žena iznosi 65 mg/dan, a u srednjoj i starijoj dobi 75 mg/dan, dok u mlađih muškaraca iznosi 75 mg, a u srednjoj i starijoj dobi 90 mg/dan. Ponekad je dobro uzimati uz taj vitamin i manju količinu sode bikarbone. Dozu vitamina C, kao

i drugih vitamina, treba ipak pojedinačno odrediti uzimajući u obzir simptome i subjektivno osjećanje osobe. U slučaju virusne infekcije ili stanja stresa preporučuje se uzeti veću dozu vitamina C od one koja se obično uzima. Opće je kliničko mišljenje da se većina osoba u srednjoj i starijoj životnoj dobi koja uzima dodatne količine vitamina C bolje osjeća. Tolike količine vitamina C ne mogu se dobiti u normalnoj svakodnevnoj prehrani. Hrana bogata vitaminom C je npr. rajčica, krumpir, brokula, prokulice, karfiol, špinat, kupus, jagode.

**Vitamin E (tokoferol)** smjesa je tokoferola, od kojih je najvažniji alfatokoferol. Primjena tokoferola u geroprofilaksi temelji se na teorijskim i pokusnim spoznajama da je to snažni protuoksidans topiv u masti koji sprječava djelovanje slobodnih radikala. Tokoferol štiti i stanične membrane, a zaštitom LDL-kolesterola od oksidacije možda može smanjiti opasnost ateroskleroze i njenih komplikacija. Prema nekim podacima doza od 100 mg/dan kroz najmanje 2 godine smanjuje opasnost od ateroskleroze i njenih komplikacija za 37-41%. On također sprječava stvaranje toksičnih oksidacijskih proizvoda i pomaže obnovu DNK-a poboljšavajući imunološku reakciju. Dnevne potrebe za vitaminom E otprilike su 15 mg za odraslu osobu, ali ako prehrana sadrži veće količine nezasićenih masnih kiselina, potrebne su znatno više količine tog vitamina. Nisu poznata klinička očitovanja zbog nedostatka vitamina E, ali u pokusima na životinjama potvrđen je geroprofilaktički učinak i očekivani vijek životinje je produžen za dva do tri puta. Klinički stavovi o djelovanju toga vitamina su povoljni. U geroprofilaksi se uzima uz jelo 100-500 mg vitamina E dnevno, podijeljeno u više doza. Taj vitamin u prvom redu sadrže neprerađene žitarice, biljna ulja, voće, povrće, meso, orasi i orašasti plodovi. Potreba za tim vitaminom u žena, kao i u muškaraca, neovisno o dobi iznosi 15 mg/dan.

**Vitamini B-kompleksa** mogu se uzimati uz hranu ili piće i smatraju se potencijalnim geroprofilaktičkim tvarima. Vitamin B<sub>1</sub> ili tiamin, aneurin, ima važnu ulogu u metabolizmu ugljikohidrata. Kao koenzim karboksilaze sudjeluje u dekarboksilaciji alfa-ketokiseline te u iskorištenju pentoza. On je koenzim transketolaze. Smatra se da je protuoksidans, protustresna tvar i da pomaže u obnovi DNK-a. Dovoljne količine toga vitamina koje priječe pojavu kliničkih simptoma obično se dobivaju u normalnoj miješanoj prehrani. Međutim, potreba za vitaminom B<sub>1</sub> vrlo je velika kada su ugljikohidrati glavni izvor energije. Deficit toga vitamina često daje kliničke simptome u alkoholičara i bolesnika s kroničnim bolestima probavnog sustava. U geroprofilaktičke svrhe vitamin B<sub>1</sub> se može uzimati u dnevnim količinama 20-50 mg, obično u tabletama, sam ili u kombinaciji s drugim vitaminima B-skupine. U rijetkim slučajevima mogu se javiti alergijske reakcije, najčešće nakon injekcija vitamina, a glavni simptomi su osip po koži. Drugi vitamini B-kompleksa rjeđe se uzimaju pojedinačno, već zajednički u granulama, dražejama, kapsulama, prašku i otopini.

**Vitamin B<sub>2</sub> ili riboflavin**, laktoflavin, smatra se protustresnom tvari. Vjerojatno pomaže reparaciju DNK-a.

Može se uzimati u količini od 10 do 50 mg (i više) dnevno podijeljeno u dvije do tri doze. Prilikom uzimanja mokraćna poprima intenzivnu žutonarančastu boju, što nije zabrinjavajuća promjena.

**Vitamin B<sub>3</sub>, niacin, nikotinamid** smatra se korisnom protustresnom tvari. Vjerojatno pomaže u funkciji mozga. Sudjeluje pri sintezi proteina i korištenju kisika. Uzima se u dnevnim dozama 50-200 mg, podijeljeno u više doza. Vitamin B<sub>5</sub>, pantotenska kiselina, panteotenol (odnosno kalcijev pantotenat). Smatra se koristan pri sintezi proteina i repariranju DNK-a, te protustresnom tvari. Sudjeluje u funkciji živčanog sustava. Dnevna doza u geroprofilaksi je 20-100 mg, podijeljena u više doza.

**Vitamin B<sub>6</sub>, piridoksin**, pomaže pri sintezi proteina i pomaže reparaciju DNK-a, i protustresna je tvar. Uzima se u količini 10-50 mg dnevno, podijeljen u više doza.

**Vitamin B<sub>12</sub>, cijanokobalamin**, ima važnu ulogu u sintezi proteina. Uzima se u količini 10-50 mikrograma dnevno.

**Vitamin B<sub>15</sub> ili pangamska kiselina, kalcijev pangamat**. Sudjeluje u respiracijskim procesima stanice. Smatra se donekle zaštitnikom srca, a koristan je i smanjivanju negativnih posljedica stresa na organizam. Uzima se od 100 do 300 mg dnevno, podijeljeno u više doza.

**Paraaminobenzojeva kiselina (PABA)** je antioksidans. Pomaže u stabilizaciji stanične membrane, anti-stresna je tvar. Uzima se u količinama od 100 do 500 mg dnevno, podijeljeno u više doza.

**Vitamin A ili retinol, akseroftol** obavlja niz važnih funkcija u organizmu. Neophodan je za sintezu vidnoga purpura. Odgovoran je za ustroj i funkcijsku cjelovitost epitelnih stanica. Smatra se protuoksidansom i zaštitnom tvari za srce. U geroprofilaktičke svrhe uzima se od 20.000 do 30.000 IJ na dan. Prilikom primjene toga vitamina može se dogoditi hiperdoziranje s razvojem nuspojava, napose ako se primjenjuje u obliku injekcija.

#### MINERALI I OLIGOMETALI

Minerali i oligometali važni su za optimalnu funkciju organizma. U hrani ih je najviše u povrću i voću, ali često ne u dovoljnoj količini. Zato je u geroprofilaktičkoj praksi uobičajeno da se hrani dodaju i određene količine odnosno mješavine minerala koje mogu biti aktivatori ili sastojci enzima i hormona. Današnje profilaktičke dražeje minerala obično sadrže manje količine magnezija, kalcija, fosfora, željeza, cinka, bakra, mangana, molibdena i kroma. Koliko je to opravdano i jesu li količine koje se daju adekvatne, predmet je budućih istraživanja. Posebna pozornost u posljednje je vrijeme usmjerena mikroelementima selenu te magneziju.

**Selen** je esencijalni element u organizmu, u tragovima. Novija pokusna i epidemiološka istraživanja ukazuju da mikroelement selen ima važnu ulogu u organizmu. On je prirodni antioksidans. Djeluje na poticaj rasta tijela i plodnosti, čuva elastična tkiva odgađajući oksidaciju polivalentnih nezasićenih masnih kiselina, štiti stanice od učinaka slobodnih radikala koji se stvaraju u normalnoj mijeni kisika. U kombinaciji s vitaminom E djeluje kao

protuoksidans i detoksicirajuća tvar. Poboljšava imunološke reakcije i smatra se korisnim u prevenciji neoplazma. Čini se i da štiti miokard. Danas se uzima kao dijetetski pripravak u kapsulama koje sadrže 0,1 mg selena i uzimaju se jednom dnevno. Kapsule obično sadrže i vitamine A, C i E. Od hrane, selena ima osobito u biljkama (to je ovisno o tlu), mesu, morskim organizmima. U žena, kao i u muškaraca, neovisno o dobi dnevna je potreba za selenom je 55 mikrograma na dan. U stanjima potpune parenteralne prehrane treba očekivati deficit tog elementa.

**Magnezij** se ističe kao značajan dodatak normalnoj prehrani, jer ga često nema u hrani dovoljno. Smatra se da se nedostatak toga minerala u ljudi očituje u preosjetljivosti na vremenske promjene, u neurotičnim tegobama, arterijskoj hipertenziji, poremećaju cirkulacije, grčevima mišićja, a također i u subjektivnim smetnjama želuca i crijeva. Odrasla osoba treba unijeti dnevno u organizam putom hrane oko 350 mg magnezija, od čega se apsorbira samo jedna trećina. Posebni pripravci magnezija sadrže taj element u aminokelatnom obliku u kojem se bolje apsorbira iz crijeva. U geroprofilaktičke svrhe, odnosno u svrhu smanjenja subjektivnih tegoba, uzimaju se tri dražeje magnezija po 50 mg dnevno u aminokelatnom obliku.

#### SLOBODNI RADIKALI

Sredinom 20. stoljeća D. Harman pretpostavio je da je starenje organizma posljedica povećanog stvaranja slobodnih radikala kisika (O<sub>2</sub>). To su molekule ili atomi s jednim neparnim elektronom. Vrlo su reaktivni, ali kratkog djelovanja. U tijelu nastaju u tijeku metaboličkih reakcija, npr. tijekom kemijskih reakcija s enzimskim lancima. Kisik je dakako potreban za odvijanje bioloških procesa u organizmu, ali može biti izvorom slobodnih radikala, koji su potencijalno štetni spojevi. Molekulski kisik u reakciji monovaljane redukcije kisika prelazi u superoksidni anionski radikal (O<sub>2</sub> + e<sup>-</sup> = O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Superoksidni anionski radikal supstrat je za superoksidnu dismutazu, koja omogućuje nastanak vodik-peroksida u dva superoksidna anionska radikala. Slobodni radikali nastaju stvaranjem energije (molekule ATP) za vrijeme aerobnog metabolizma: superoksidni anionski radikal (-O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hidroperoksidni radikal (-H<sub>2</sub>O), vodikov peroksid (-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hidroksilni radikal (-OH<sup>-</sup>), peroksidni radikal (-ROO<sup>-</sup>), pojedinačni kisik (-1O<sub>2</sub>). ATP se stvara u mitohondrijima koji sadrže vlastitu DNK, a ona služi za kontrolu replikacije proteina koji su potrebni za stvaranje stanične energije. Mitohondrijska DNK nema mehanizama za ispravljanje oštećenih dijelova genetskog materijala. Mitohondrijska DNK kodira 13 proteina koji su odgovorni za stvaranje ATP-a. Starenjem se smanjuje učinkovitost mitohondrija u proizvodnji DNK, što će reći da se starenjem nakupljaju slobodni radikali, prolaze kroz membranu mitohondrija i oštećuju dijelove stanice. U nakupljanju slobodnih radikala, koji su potrebni za stvaranje ATP-a, smanjeno se stvara energija i povećavaju se oksidacijska oštećenja. Tome u prilog govore rezultati istraživanja u kojima se razabire da mitohondrijska DNK ima više mutacija nego

DNK jezgre. Elektroni slobodnih masnih kiselina visokog stupnja nezasićenosti mogu biti uklonjeni djelovanjem slobodnih radikala. No time nastaju novi slobodni radikali koji reagiraju s kisikom (O<sub>2</sub>).

**Ubikinol (koenzim Q10)** je proizvod reakcije ubikinona. On je protuoksidans, glavna komponenta lanca koji prenosi elektrone u mitohondrijima. Inhibira početak i propagaciju lipidne peroksidacije.

#### FITOKEMIKALIJE

To su sastavni dijelovi hrane i ima ih primjerice više od 100 u jednom obroku povrća. Upitno im je djelovanje u ljudi. Nedostaju dokazi učinkovitosti, kao što nedostaju podaci, primjerice, dvostruko slijepog kliničkog terapijskog pokusa njihove učinkovitosti.

**Alfa-linolenska kiselina** je esencijalna, pripada skupini omega-3 nezasićenih masnih kiselina. U prvom redu se nalazi u namirnicama: soji, orasima, ulju lanenih klica. Nalazi se u ribi, napose sjevernih mora niske slanosti. S time se povezuje niska stopa ateroskleroze u grenlandskih Eskima i drugih osoba koje se hrane tom ribom. Alfa-linolenska kiselina smanjuje konverziju lino- lina u arahidonsku kiselinu, a arahidonska je kiselina prekursor tromboksana A<sub>2</sub>, dakle onoga prostaglandina koji dovodi do vazokonstrikcije i povećane agregacije trombocita. Značajna je činjenica da je europska prehrana bogata arahidonskom kiselinom. Dokazano je da α-linolenska kiselina inhibira agregaciju trombocita. Snižava serumske koncentracije, osim tromboksana A<sub>2</sub>, prostaglandina E<sub>2</sub>, interleukina 1 beta, interleukina-6 i 6-keto-prostaglandina 1 alfa. Neki autori smatraju da ima protuupalno djelovanje, a neki je spominju (to je također vrlo upitno djelovanje) u smanjivanju opasnosti od nastanka zloćudnih tumora. Pitanje je spušta li α-linolenska kiselina razinu triglicerida u serumu, kao i štiti li od nastanka tromboza. Čini se da ima zaštitnu ulogu u sprječavanju nastanka sindroma iznenadne smrti. To se napose odnosi na duže lance n-3 masnih kiselina, kao što je riblje ulje. Naime, u pokusima na glodavcima, u onih koji su dobivali α-linolensku kiselinu čini se da je dokazano sprječavanje iznenadne smrti zbog fibrilacije klijetki. U studiji u ljudi (Kreta) dokazano je da hrana bogata α-linolenskom kiselinom štiti od tromboza, ali ne i od razvoja ateroskleroze.

**Beta-karoten**, kako je već navedeno, u prvom se redu nalazi u povrću, kao i u zelenom, žutom, narančastom voću. Smanjuje opasnost nastanka katarakte. Upitna su mu djelovanja u smanjivanju opasnosti nastanka koronarne bolesti srca, neoplazme bronha i plućnog tkiva, kao i poboljšanje imunosti u starijih osoba.

**Kapsaicin** se nalazi u paprikama, feferonima. Vrlo su mu upitna djelovanja u smanjivanju opasnosti nastanka zloćudne bolesti debelog crijeva (inhibicija rasta tumora?), želuca, zadnjeg crijeva.

**Likopen** se nalazi u povrću, osobito u rajčici, voću, napose lubenici i grejpfrutu. Vrlo mu je upitno djelovanje u smanjivanju opasnosti nastanka zloćudne bolesti prostate, kao i u nastanku cerebrovaskularnih bolesti.

**Kurkumin** se nalazi u kimu, curryju. Neki smatraju

da snižava serumsku koncentraciju LDL-kolesterola, a vrlo je upitno smanjivanje opasnosti od nastanka karcinoma kože.

**Cinarin** se nalazi u artičokama. Vrlo mu je upitno djelovanje u smislu smanjenja serumske koncentracije LDL-kolesterola.

**Elagična kiselina** u najvećoj se mjeri nalazi u jagodama, crnom ribizlu, malinama, košticama, orasima, grožđu, vinu. Čini se da snižava serumsku koncentraciju LDL-kolesterola i da povećava koncentraciju HDL-kolesterola. Vrlo je upitno djelovanje u smislu smanjivanja pojavnosti zloćudnih tumora, vezanjem karcinogena na DNK.

**Flavonoli, polifenoli** (katekin, teogalin) u najvećoj se mjeri nalaze u zelenom i crnom čaju, kao i u bobičastom voću. Upitno mu je djelovanje u smislu smanjivanja opasnosti nastanka zloćudne bolesti želuca, jednjaka, zloćudne bolesti kože, a također je upitno djelovanje u smislu smanjivanja sinteze serumskog kolesterola. Neki autori smatraju da je niža stopa koronarne bolesti srca u Japanu povezana s uzimanjem napitaka koji sadrže veću količinu flavonida.

**Genistein** u najvećoj se mjeri nalazi u soji. Neki autori smatraju da utječe na razinu hormona, inhibira angiogenezu, smanjuje koncentraciju LDL-kolesterola u serumu, smanjuje učestalost tromboza. Smatra se da je u Japanu i Kini, tamo gdje je u prehrani soja više zastupljena, niža učestalost zloćudnih bolesti dojke i prostate (Japan), kao i zloćudne bolesti želuca, debelog crijeva, dojke i pluća (Kina). U osoba koje preferiraju takvu prehranu neki su ustanovili sniženje koncentracije LDL i ukupnog kolesterola za 10-20%, u odnosu prema kontrolnoj skupini.

**Indoli** se u najvećoj mjeri nalaze u povrću: kupusu, špinatu, brokuli, prokulicama, karfiolu. Neki smatraju da inaktiviraju estrogene, da inhibiraju rast transformiranih stanica. Upitno im je djelovanje u smislu smanjivanja opasnosti razvoja zloćudne bolesti ovisne o hormonima.

**Izocijanati** se u prvom redu nalaze u povrću: kupusu, karfiolu, brokuli. Vrlo je upitno djelovanje u smislu smanjivanja opasnosti razvoja zloćudne bolesti dišnih putova zbog udisanja dima duhana.

**Lignani** se nalaze u vlaknima, košticama, sjemenkama, mekinjama. Upitno je snižavanje serumskih koncentracija glukoze i kolesterola, kao što je vrlo upitno smanjivanje opasnosti razvoja zloćudne bolesti debelog crijeva.

**Monoterpen-limonen** se nalazi u korijanderu, tijaminu, menti, citrusu. Upitno je djelovanje u smislu smanjenja koncentracije serumskog kolesterola, kao što je vrlo upitno djelovanje u smislu smanjivanja opasnosti nastanka zloćudne bolesti.

**Poliaceten** se u prvom redu nalazi u mrkvi, celeru, peršinu. Upitno je djelovanje u smislu smanjivanja proizvodnje prostaglandina, kao što je vrlo upitno djelovanje na smanjivanje opasnosti nastanka zloćudne bolesti dišnih putova zbog udisanja duhanskog dima.

**Kvercetin** se u prvom redu nalazi u voću: u kori jabuke, kruške, u soku od grožđa, vinu, kao i u luku.

Pitanje je je li ta tvar protuoksidans, a vrlo je upitno djelovanje u smislu smanjivanja opasnosti od nastanka zloćudnih bolesti.

Sve navedeno zahtijeva velike napore daljih istraživanja, kako *in vitro* tako i *in vivo*. Bez jasnih znanstvenih dokaza kliničke učinkovitosti u ljudi, spekulacije o ovom ili onom djelovanju pojedinih od tih tvari ne mogu se prihvatiti.

**Resveratrol** se u najnovije vrijeme spominje kao antioksidans, koji je prirodni sastojak crnog („crvenog“) vina, ali i voća (kora grejpfruta, neki orasi) i povrća, u smislu tvari koja bi možda mogla pomoći u usporavanju starenja.<sup>28,29</sup> Primjena te tvari u pokusima je na miševima pokazala da su živjeli dulje, odnosno sporije starili. No teško je iskustva u pokusu na životinjama prenijeti na humano područje. Neki pokušavaju nižu učestalost kardiovaskularnih bolesti u Francuza povezati s pijenjem crnog vina i nazivaju ga „francuski paradoks“ – pokušavaju ga povezati s regulacijom kolesterola u čovjeka. No spominju se eventualne učinkovite dnevne količine takva napitka koje su tisućama puta više nego one koje čovjek može uzeti, pa se pokušava ekstrakcijom dobiti učinkovita tvar.

#### DRUGI FARMAKOLOŠKI PRIPRAVCI

Kao posebni geroprofilaktički pripravci mogu se uzimati i neke druge tvari, iako je jasno da nema sigurnih dokaza kako one stvarno proizvode geroprofilaktički učinak u ljudi.<sup>1,2</sup> Opće teorijsko znanje i pokusi na životinjama ukazuju da bi to bilo moguće.

**Nukleinske kiseline.** Neki autori smatraju da davanje posebnih pripravaka nukleinskih kiselina može pomoći organizmu u sintezi proteina, odnosno pri reparaciji DNK-a. Pripravci se primjenjuju i u obliku infuzija u pojedinim slučajevima. Za geroprofilaksu preporučuje se uzimati pekarski (pivski) kvasac koji sadrži najviše količine nukleinskih kiselina. Čini se da se može uzimati oko 10-20 g dnevno u obliku napitka. Neke ribe, posebno sardine, zatim leća i grašak, sadrže relativno visoke doze nukleinskih kiselina.

**Aminokiseline.** Metionin, kolin, cistein u pripravcima uzimaju se također kao korisni antioksidansi i pomažu pri regeneraciji DNK-a.

**Nezasićene masne kiseline.** Za održavanje organizma kao cjeline, odnosno njegova jedinstva, važno je spriječiti oštećenja cirkulacijskog sustava. Zato se u opću geroprofilaksu uključuju i sredstva koja čuvaju te funkcije. Znanost pridaje značajno mjesto nezasićenim masnim kiselinama koje ljudski organizam ne može sam stvarati nego ih treba u dovoljnoj količini unositi u organizam. Takve su omega-3 masne kiseline s više dvostrukih veza. One se kao hrana najviše nalaze u tkivima nekih vrsta riba sjevernih mora. Epidemiološka istraživanja pokazuju da su osobe koje koriste takvu prehranu znatno bolje zaštićene od bolesti srca. Dokazano je da omega-3 masne kiseline smanjuju količinu triglicerida i kolesterola u krvi i agregaciju trombocita. Izvjesna količina tih tvari može se dati u obliku kapsula. One sadrže 500 mg ulja riba sjevernih mora s 80-100 mg EPA i 60-70

mg DHA, te manju količinu vitamina E. Preporučuje se uzimati tri do šest takvih kapsula dnevno.

U nekim podnebljima za produženje života savjetuje se prakticiranje sljedećih pet točaka: osjećati se mladim, biti mršav, baviti se tjelovježbom, uzimati pripravke vitamina C i uzimati pripravak acetilsalicilne kiseline protiv stvaranja tromboza.

**Acetilcalicilna kiselina** u malim dozama acetilira i ireverzibilno inhibira ciklooksigenazu koja priječi stvaranje „lošeg prostaglandina“ – tromboksana A<sub>2</sub> koji djeluje vazokonstriktorski i proagregacijski na trombocite. Doza od 20 mg/dan inhibira tek 95% tromboksana A<sub>2</sub>, doza od 40 mg/dan inhibira oko 99%, a doza od oko 80 mg/dan inhibira oko 99,9%, pa se stoga uzima u dnevnoj dozi 1 tbl. od 100 mg. Više doze od tih inhibiraju i „dobri prostaglandin“ – prostaciklin, čije je djelovanje vazodilatacija i smanjivanje agregacije trombocita.

#### HIPOKALORIJSKA RESTRIKCIJSKA PREHRANA

Glede prehrane, za pokušaj produljenja očekivanog trajanja života trebalo bi provoditi hipokalorijsku restriktivnu prehranu, tj. smanjiti unos kalorija za 15% u dobi 45-65 godina u odnosu prema ranijoj dobi, a potom bi za svako iduće desetljeće trebalo smanjiti unos kalorija za idućih 10%. Treba održavati tjelesnu masu nižu 10-20% od idealne mase. Treba se baviti umjerenom tjelovježbom ili se kretati: hodati najmanje 1 sat dnevno, tj. najmanje oko 5 km, uz uvjet da ne postoje medicinske kontraindikacije za tu aktivnost. Neki istraživači smatraju da bi ljudi mogli s tom hipokalorijskom restriktivnom živjeti znatno dulje: i do 120 g., uz uvjet da trauma ili bolest to ne onemogućuje.

#### ZAKLJUČAK

Za pokušaj produljenja života nije dovoljno samo uzimati navedene tvari, a pritom nastaviti s dotadašnjim lošim navikama, već treba tjelesnu masu približiti idealnoj, pušači trebaju prestati pušiti, skloniji alkoholu trebaju prestati prekomjerno piti, kretati se što više, baviti se tjelovježbom najmanje 3-4 puta tjedno po najmanje pola sata, ili hodati najmanje 5 km na dan, kloniti se stresa koliko je god moguće, ne jesti hranu koja sadrži zasićene masne kiseline, ne soliti hranu prekomjerno, kontrolirati tzv. čimbenike opasnosti ateroskleroze: glikemiju, hiperkolesterolemiju LDL, hipertrigliceridemiju, hiperuricemiju, arterijsku hipertenziju, hiperhomocisteinemiju, kontrolirati i druge čimbenike opasnosti: hiperfibrinogenemiju, hiperlipoproteinemiju Lp(a), te kontrolirati CRP. Treba kontrolirati kronične bolesti koje mogu pogoršati stanje, koliko je to najviše moguće. Budućnost će pokazati je li se neka od sredstava koja djeluju na različite načine, npr. antioksidansi ili sredstva koja potencijalno mogu spriječiti skraćivanje telomere kromosoma, mogu primijeniti na čovjeka i koja im je uloga. Pri tome bi se rezultati primjene takvih sredstava trebali ocjenjivati objektivnim znanstvenim pokazateljima nastalim na temelju provedbe kliničkih terapijskih pokusa, a ne na osnovi impresije.

## Geroprophylaxis – can human life be prolonged?

**SUMMARY** *In vitro* studies conducted by three biologists from the USA, who were awarded the Nobel prize in Physiology and Medicine for their research in telomeres and telomerase function, add a new dimension to the attempts to slow down the aging process. Telomeres avoid shortening, i.e., cell aging, by using telomerase enzyme. Research shows that telomere shortening should be slowed down if life is to be prolonged, i.e., cells should go through a larger number of mitoses than what they were programmed to do. An immunosuppressive substance, rapamycin, causes numerous adverse reactions and is used today exclusively for the prevention of kidney transplant rejection. Astragalus, a substance contained in some legumes, could activate telomerase in humans and prevent telomere shortening and cell aging. However, it could also result in an increased risk of the development of malignancies. Attempts to slow down the aging process are based on the antioxidative effect of some chemical compounds, such as vitamins C, A, and E, minerals, and trace metals. Phytochemicals are also used for that purpose, while omega-3 acids could prove useful in DNA reparation.

**KEY WORDS** aging; astragalus plant; fatty acids, omega-3; metals; minerals; nutrition; sirolimus; telomerase; telomere; vitamins

### LITERATURA

1. Duraković Z i sur. Gerijatrija – Medicina starije dobi. Zagreb: C.T. – Poslovne informacije, 2007.
2. Duraković Z i sur. Gerijatrijska farmakoterapija / Geriatric pharmacotherapy, u tisku. Zagreb: C.T. – Poslovne informacije, 2010.
3. Strahl C, Blackburn EH. Effects of reverse transcriptase inhibitors on telomere length and telomerase activity in two immortalized human cell lines. *Mol Cell Biol* 1996;16:53–65.
4. Strahl C, Blackburn EH. The effects of nucleoside analogs on telomerase and telomeres in *Tetrahymena*. *Nucleic Acids Res* 1994;22:893–900.
5. Blackburn EH, Greider CW, Henderson E, Lee MS, Shampay J, Shippen-Lentz D. Recognition and elongation of telomeres by telomerase. *Genome* 1989;31:553–60.
6. Greider CW. Telomerase is processive. *Mol Cell Biol* 1991;11:4572–80.
7. Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, *Tetrahymena* and yeast to human cancer and aging. *Nat Med* 2006;12:1133–8.
8. Landau M. A conversation with Elizabeth Blackburn. *Clin Chem* 2009;55:835–41.
9. <http://scienconow.sciencemag.org/cgi/content/full/2009/1005/1?rss=1>
10. <http://blogs.dnalc.org/dnafb/2009/10/05/blackburn-greider-and-szostak-share-nobel-for-telomeres/>
11. Hanczyc MM, Szostak JW. Replicating vesicles as models of primitive cell growth and division. *Curr Opin Chem Biol* 2004;8:660–4.
12. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009;460:392–5.
13. McCulloch M, See C, Shu XJ, et al. Astragalus-based Chinese herbs and platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2006;24:419–30.
14. Cui R, He J, Wang B, Zhang F, Chen G, Yin S, Shen H. Suppressive effect of *Astragalus membranaceus* Bunge on chemical hepatocarcinogenesis in rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51:75–80.
15. Perls T, Terry D. Understanding the determinants of exceptional longevity. *Ann Intern Med* 2003;139:445–9.
16. Perls T, Kunkel LM, Puca AA. The genetics of exceptional human longevity. *J Mol Neurosci* 2002;19:233–8.
17. Duraković Z, Mišigoj-Duraković M. Does chronological age reduce working ability? *Coll Antropol* 2006;30:213–9.
18. Duraković Z, Mišigoj-Duraković M. Anthropology of aging, Encyclopedia of life support system (EOLSS), Developed under the auspices of the UNESCO, 2006, Oxford, UK: Eolss Publishers, (<http://www.eolss.net>).
19. Žuškin E, Mustajbegović J, Schachter NE, Turčić N, Smolej-Narančić N, Kern J, Duraković Z. Respiratory findings in a nursing home population. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:153–61.
20. Žuškin E, Duraković Z, Tomek-Roksandić S, Mustajbegović J, Perko G, Bogadi-Šare A, Zavalčić M, Turčić N. Zdravo starenje i produktivno umirovljenje. *Lijec Vjesn* 2005;127:231–7.
21. Duraković Z. Smanjuje li se nužno radna sposobnost povisivanjem kronološke dobi? *Rad HAZU* 2006;496(30):9–19.
22. Duraković Z. Gerijatrijske posebnosti ustroja i funkcije unutarnjih organa – 1. dio. *Medix* 2008;14(74):161–3.
23. Duraković Z. Gerijatrijske posebnosti ustroja i funkcije unutarnjih organa – 2. dio. *Medix* 2008;14(75/76):175–80.
24. Duraković Z. Posebnosti primjene lijekova u starijoj dobi, 1. dio. *Medix* 2008;14(77):133–8.
25. Duraković Z. Posebnosti primjene lijekova u starijoj dobi, 2. dio. *Medix* 2008;14(78):199–206.
26. Duraković Z. Posebnosti primjene lijekova u starijoj dobi, 3. dio. *Medix* 2008;14(79):167–70.
27. Tomek Roksandić S, Žuškin E, Duraković Z i sur. Ljudski vijek: doživjeti i nadživjeti 100 godina? *Arh Hig Rada Toksikol* 2009;60:375–86.
28. <http://resveratroleffects.org/>
29. <http://www.resveratrolreviewed.org/>

### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Zijad Duraković, dr. med.  
 Institut za antropologiju Zagreb  
 Odjel za medicinsku antropologiju i epidemiologiju  
 Ulica Ljudevita Gaja 32, 10000 Zagreb  
 E-mail: [zdurakovic@inantro.hr](mailto:zdurakovic@inantro.hr)  
 Telefon: +385 1 5535 118