



A 120 ÉVESEKÉ (LESZ) A VILÁG? Meddig élhetünk?

Hol húzódik az emberi életkor felső határa? Milyen tényezők játszhatnak szerepet a hosszú élettartamban? És ezek a tényezők pontosan milyen szerepet játszanak a születéskor várható élettartam növelésében?

A 2017-es esztendőben sok minden borzolta az emberek idegeit, voltak földrengések, áradások, földcsuszamlások, járványok, mérényletek és még valami, ami kevesek figyelmét keltette fel, pedig mindenki számára figyelemre méltó lett volna: meghalt tudomásunk szerint a jelen kor legidősebb embere (asszonya), az olasz Emma Moreno, aki 1900-ban született, így 117 éves volt. Nem ő volt a valaha élt legidősebb ember, iratokkal bizonyítottan a francia Jeanne-Louise Calment 1875-1997-ig, tehát 122 évig élt. Az ő életkoruk, bár igen hosszúnak tűnik, azonban meg sem közelíti Noé nagyapját, Matuzselemét, aki a Biblia szerint 969 évet élt, csak ezt semmi sem bizonyítja. Ugyanakkor ezek a bizonyíthatóan hosszú életkorok arra serkentettek egyes

kutatókat, hogy az emberi életkor határát 120 év felett határozzák meg, sőt, egyesek azt feltételezik, határhoz nem is köthető (1. ábra).

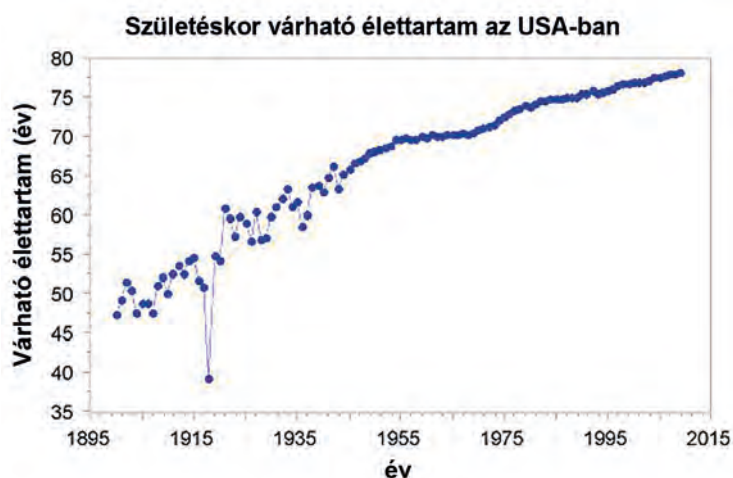
Az ember élettartama

Az emberi élettartam a születéstől a halálig tart és egy átlagértéknek felel meg, amely változó attól függően, hogy milyen életkorban adjuk a becslést. Az átlagos születéstől halálig tartó élettartam akkor a legrövidebb, ha valóban a születéskor számoljuk és minél később történik meg a számolás annál hosszabb. A születés maga is jelentős kockázattal járt régebben és nem veszélytelen ma sem, amihez hozzájárul a csecsemőhalandóság

és a gyermekkori fertőző betegségek, az ezek általi halandóság tehát az átlagos várható élettartamot csökkenti. A járványok is elsősorban a fiatalabb korosztályokat sújtják, mert az immunitás a kórokozókra még nem alakult ki, vagy nem teljes. Ha tehát valakinek az élettartamát születéskor 50 évre becsüljük, és valóban megéri az 50. évét, akkor a további becsült élettartama lehet akár plusz 30 év, tehát összesen 80, mert az élettartamra legveszélyesebb korszakokat már „megúsztá”. Ezért például a csecsemőhalandóság csökkentése jelentősen növeli az átlagos élettartamot. Ugyanezért az átlagos élettartam ugrásszerű növekedése elsősorban a gazdaságilag fejlett országokban csúszka: nem azt jelzi, hogy mennyivel erősebb, ellenállóbb a mai ember szervezete, mint a korábbi évszázadoké volt, hanem az orvostudomány és technika fejlettségét bizonyítja, amely le tudja küzdeni a csecsemőhalandóságot, gyermek-halálozást stb. okozó problémákat. Ez nem mond ellent annak, hogy a mai ember hosszabb élettartamra számíthat, mint a korábbi századokéi.

Egészen a XIX. századig a fejlett európai országokban a születéskor várható élettartam 30 és 40 év között mozgott. Ugyanezekben az országokban (például Nagy-Britanniában) vagy Japánban jelenleg a születéskor várható élettartam 80 év körül van (2. ábra). De a gazdaságilag korábban kevésbé fejlett országokban – mint például Indiában vagy Dél-Koreában –, egy évszázada a születéskor várható élettartam 23 év volt jelenleg viszont már meghaladja Angliáét. Ezekben az országokban megháromszorozódott, megnégyszereződött a születéskor várható élettartam (3. ábra).

2. ábra. Az Egyesült Államok polgárainak élettartama 1895 és 1995 között és a várható élettartam 2015-ben. A spanyol nátha és az I. világháború hatása jól érzékelhető.



Az átlagos élettartam igen lényeges, azonban nem határozza meg a maximálisan várható élettartamot, tehát azt, hogy egyáltalán meddig élhetünk, mert tartalmaz olyan elemeket, melyek nem csak biológiailag meghatározottak (például csecsemőhalandóság, járványok, balesetek stb). A maximálisan várható élettartamot elsősorban biológiai tényezők határozzák meg, és ebben két rendkívül fontos összetevő a genetikai és epigenetikai meghatározottság, amire további külső tényezők hatása rárakódik. Már az eddigiekből is kiderült azonban hogy a tudomány és technika haladása jelentős részt vállal az emberi élettartam alakulásában, mert segít a gének által biztosított lehetőségek realizálásában.

Egy kis genetika

A gének a sejtmagban (vagy a mitokondriumokban) lévő dezoxiribonukleinsav (DNS) kódoló régiói, tehát azok a területek, amelyek a fehérje (enzim) szintézisen keresztül meghatároznak egy-egy bélyeget, tulajdonságot, funkciót, amelyek szervezetünk felépítéséhez és működéséhez szükségesek. A gének összessége a genom, ez biztosítja a lehetőségeket, amire az adott szervezet (egyén) egyáltalán képes lehet. A gének megnyilvánulását (expresszióját) szabályozza az epigenom (az epi görög előrag, jelentése fölött) ami meghatározza, hogy a génekből mi nyilvánuljon meg, mikor és hogyan. E két alapvető genetikai tényező határozhatja meg az élettartamot, tehát azt, ami az öröklött gének birtokában elérhető, és ehhez hozzáadni nem lehet, de különböző külső tényezők el tudnak venni belőle. Amikor tehát élettartam növelőkkel beavatkozunk, ezeket a külső tényezőket hárítjuk el, és tesszük lehetővé a genom és az epigenom által nyújtott lehetőségek teljes megnyilvánulását. Az epigenom, illetve a benne foglalt enzimek, a gének (vagy a velük kapcsolt hiszton fehérjék) metilációjával tudják befolyásolni a gén-expressziót, a metilált gén ugyanis nem nyilvánul meg. A kor előrehaladtával a metiláció növekszik. Ugyanakkor a centenarian (százévesek) és szupercentenarian (legalább 110 évesek) emberekben a metiláció mértéke csekélyebb és ez utódaikban is megmutatkozik.

A gének a 46 (2x23) kromoszómában helyezkednek el, és a teljes genom – bár epigenetikailag szabályozottan –, de minden sejtünkben jelen van, a különböző sejtekben az azonos háztartási génektől (melyek az alapvető sejtfunkciókat befolyásolják) eltekintve különbözően nyilvánulnak meg. Vannak gének, amelyek az emésztő

A gének a 46 (2x23) kromoszómában helyezkednek el, és a teljes genom – bár epigenetikailag szabályozottan –, de minden sejtünkben jelen van, a különböző sejtekben az azonos háztartási génektől (melyek az alapvető sejtfunkciókat befolyásolják) eltekintve különbözően nyilvánulnak meg. Vannak gének, amelyek az emésztő



3. ábra. A születéskor várható élettartam világtérképe.

enzimek termeléséhez adnak utasítást, mások a látást teszik lehetővé, és ezek csak a megfelelő sejtekben fejlődnek ki. Az élettartamot viszont minden gén állapota befolyásolhatja, azaz csökkentheti, ha működése szabálytalan vagy leáll. Ha ez utóbbi esemény már a méhen belüli fejlődés alatt bekövetkezik egy vagy több életfontos génben, ez a rövid élettartam elsőrendű kiváltója lehet.

A gének a kromoszóma középső részében helyezkednek el, míg a kromoszóma végei, a telomérák minden sejtosztódás alkalmával rövidülnek, és bizonyos rövidülés után a sejtosztódás megszűnik. Ezért azt hitték, hogy az élettartamot a telomérák szabályozzák, azonban ez nem így van, a telomérák hossza csak jelzi a várható élettartamot, bár állatkísérleti eredmények szerint a fajra jellemző kötőszöveti sejtosztódások száma (emberben 50, miközben folyamatosan rövidülnek ennek megfelelően a telomérák) arányos az adott faj maximális élettartamával. Ugyanakkor nincs olyan gén amelyik közvetlenül az élettartamot befolyásolná, tehát amely egymagában felelős volna az élethosszért, csak olyan gének vannak, amelyek inkább beleszólnak az élettartam hosszába, mint mások. Ilyen gének azok, amelyek befolyásolják a lipid anyagcserét (ApoE, CETP, PON1, FOX gének), a gyulladási folyamatokat (IL1, IL6, IL10, TNF alfa, TGF beta, PPAR gamma, stb) az inzulin hatást (IGF1), és ezáltal a 2. típusú diabetest, valamint a sirtuin gén-család (1-4), de ezen géneknek sem elsődleges feladata az adott kóros folyamatok szabályozása, csak kimutatható volt fokozott vagy éppen csökkent működésük a százévesek (centenarians) szervezetében. Ez azt jelenti, hogy komplex genetikai hatásokról van szó legalább 100 gén részvételével, melyek megléte vagy hiánya alapvetően befolyásolhatja az idősödő

szervezet életfolyamatait, ezáltal ellenálló képességét a kórokozókkal, és stresszorokkal szemben, mely utóbbiak a normális életfolyamatokat le is állíthatják, kiváltva a szervezet (az egyén) halálát (4. ábra). A száz éves korban és száz vagy százötven évvel később (szupercentenarians) elhunytak boncolásakor igen sok olyan kóros elváltozást találtak, melyek hamarabb is elvihették volna az időseket, mégis megérték a hosszabb életkort, így ismerték fel azokat a már említett géneket, melyek az ellenálló-képességgel kapcsolatba hozhatók. Jelenlegi ismereteink szerint tehát nincs „élettartam gén”, de

vannak gének, melyek jelenléte és talán idős korban is fokozott működése lehetővé teszi a génekben megengedett élettartam minél teljesebb kihasználását. Ugyanakkor lehetnek gének, melyek jelenléte gyengíti a szervezet ellenállását (pl. D18S51, 1-17), így hiányuk vezet hosszabb élettartamhoz. Egyes becslések szerint a gének mintegy 25%-ban járulnak hozzá az élettartam befolyásolásához, a többi az orvostudománynak, a szociális gondozásnak és még inkább a külső-belső környezeti körülményeknek köszönhető, így az utóbbi évtizedekben bekövetkezett élettartam növekedés túlnyomórészt nem a genomban vagy epigenomban történt változásoknak tulajdonítható.

Egy kis kémia

A szabad gyökök olyan atomok, amelyek szabad elektronokkal rendelkeznek, és keletkezésük a mitokondriumokban történik meg. Ezek nagy affinitással bírnak más atomok elektronjai iránt, így molekulákat hoznak létre. A megtámadott atom ezáltal ugyancsak szabad elektronnal fog rendelkezni (szabad gyökké válik), és a sejtben egy láncreakció jön létre. A sejtben belül az elsődleges célpont a mitokondriális DNS, tehát a mitokondrium által indított szabadgyök-akció elsősorban a mitokondriumot semmisíti meg, de károsítja a sejt-hártyákat is. A folyamat végeredménye a sejt pusztulása. Ez egy élettani folyamat, ha azonban túl sok sejtben zajlik le, a szervezetben az öregedés jelei mutatkoznak, majd meghal. Ez a megfigyelés alakította ki az öregedés szabad gyök teóriáját (5). Mivel a szabad gyökök termelődése és az általuk kiváltott oxidációs sejtpusztulás élettani folyamat, a szervezetben antioxidánsok termelődnek, melyek semlegesítik az oxidáló gyököket.

Az antioxidánsok jelentős része enzim, mint például a szuperoxid-dizmutáz, mely semlegesíti a rendkívül agresszív szabad gyök szuperoxidot, hidrogén-peroxidá alakítva azt, és a kataláz, mely a hidrogén-peroxidot bontja le, de többségük táplálékkal kerül be a szervezetbe, mint bizonyos vitaminok (A, C és E). Indirekt antioxidáns hatása van a D vitaminnak is – a szuperoxid-dizmutáz serkentése által – és az étkezés megszorításának is, mert az éhező szervezet mitokondriumai kevesebb szabad gyököt termelnek. Ugyanakkor ez utóbbi csak bizonyos határokon belül lehetséges, mert a szervezetnek szüksége van arra az energiára, ami a mitokondriumokban termelődik az elektrontranszportlánc segítségével, és amelynek végeredménye az agresszív szabad gyök. A problémát normális körülmények között megoldja a szervezeten belüli (endogén) antioxidánsok termelődése, azonban külső tényezők fokozzák a szabad gyök termelődését (különösen korunkban a rengeteg kémiai ártalom által), és ilyenkor szükség van a kívülről bevitt, már említett antioxidánsokra. Míg a szabad gyökök felszaporodása elősegíti az öregedést és a korai halált, addig az antioxidánsok ennek ellene hatnak. A külső antioxidánsok azonban nem növelik meg a maximális élettartamot, de segítenek abban, hogy a gének által biztosított élettartam kihasználható legyen, azaz hogy az egyed elérje annak határait. „Ennek érdekében” az E-vitamin például mint antioxidáns védi a DNS-t az oxidációtól, ugyanakkor csökkenti az LDL (a rossz lipoprotein) szintjét, javítja a glukóz-transzportot és az inzulinérzékenységet, segíti az immunsejtek osztódását, tehát nem kizárólag antioxidáns, hanem sokoldalú élettartam növelő tevékenységet folytat. Gyakorlatilag ugyanez mondható el a rezveratrolról is, amely a kék szőlő héjában és a vörösborban található, és amelynek mértékletes fogyasztásával magyarázzák egyes embercsoportok hosszabb élettartamát.

4. ábra. A szemmel látható életkori változás: kislány, érett nő és idős nő keze



A nemi különbségek

Az ember neme kromoszómáisan meghatározott, azaz, ha a megtermékenyített petesejt XX kromoszómát tartalmaz lány születik, ha XY-t, akkor fiú. Számos vizsgálat utal arra, hogy a megtermékenyítés időpontjában az XY kromoszómás embrióból több van, és még születéskor is 100 lányra 105 fiú jut. Ugyanakkor az XY-osok esendősége már születés előtt megmutatkozik, és a későbbiekben fokozódik, majd a reprodukciós korban már biztos női többség figyelhető meg. Ez akkor is így van, ha akár 50 éves korban mérik fel az arányokat, még a 110 éves korcsoportban is a női többség (mintegy 90 százalék) figyelhető meg (6). Feltételezik, hogy ez a kromoszómális kiegyensúlyozottság (nőkben, XX) vagy kiegyensúlyozatlanság (férfiakban, XY) következtében történik, azaz nőkben az egyik X kromoszóma génjeinek hibáját a másik kompenzálni tudja, míg férfiakban az Y kromoszóma erre nem képes, így a férfiak kevésbé ellenállóak és hamarabb halnak meg. Az elhalálási arányt a világ 178 országában vizsgálták és ebből 176-ban a női élettartam volt hosszabb. Ugyanakkor a nők gyakrabban betegek, ez tehát a mortalitás/morbiditás paradoxon. Más feltételezések szerint a hormonális különbségek felelősek az arányokért: a tesztoszteron lenne az, amely a férfiak szervezetét károsítja és halálba viszi, erre mutat például a korai életkorban kasztráltak (eunuchok) akár 15-20 évvel hosszabb élettartama. Mindamelllett az ösztrogén hormonok ellene hatnak az életveszélyes szívbetegségeknek. A tények világosak, azonban az okok nem és ez annak is köszönhető, hogy az állatvilágban az ember az egyetlen, akinek esetében a nemi arány ilyen következetes különbsége biztosan kimutatható.

Miközben az Egyesült Államokban a XX. század végén a férfiak átlagos várható élettartama 73.4 év volt, addig a nőké 80.1. A különbség tehát 6,7 év, ami igen jelentős. Ez azonban országonként változó, mert ugyanekkor Nagy-Britanniában csak 5.3 év, míg Magyarországon 8.3 év, Oroszországban több mint 12 év, viszont Indiában 0.6 év, és a vele szomszédos Bangladesben szintén mindössze 0.1 év. Ez világosan mutatja, hogy a környezeti körülmények is jelentősen beleszólnak a születéskor várható élettartamba. Elméletileg egyaránt elképzelhető az is, hogy a férfiak élnek rövidebb ideig, mint ahogy a biológikum engedné, valamint az is, hogy a nők élnek a biológiailag adottig vagy annál tovább. Ez utóbbi nem valószínű, míg előbbi igen: számos olyan környezeti faktor van, ami a férfiak életét rövidíti (például alkohol, dohányzás, munkahelyi terhelések), ugyanakkor az, hogy a férfinem sérülékenysége már

a kezdetektől nagyobb, mint a nőké, genetikai tényezőkre utal. Természetesen a nők életét is rövidítheti a terhességek száma, a gyermeknevelés nehézségei, és számos országban jelentős hátrányok érheték őket. Ez utóbbi azonban mostanában megoldódni látszik, miközben a női életmód a férfiakéhoz hasonlóvá kezd válni. Az elmondottak világosan mutatják, hogy nem igazán tudjuk, mi okozza a nemi különbséget, egy valami azonban feltűnő: nincs különbség a nemek között abban, hogy a százévesek anyja is hosszabb életű, mint az átlag (7).

A társadalmilag hasznosítható élettartam

Az utolsó 30 évben nem találtak változást a 100 évesek halálozási arányában, ugyanakkor nőtt azok aránya, akik a 100. évet megérték (8). Ez arra utal, hogy a 100. év előtti élethossz-csökkenő faktorok alacsonyabb száma játszik szerepet ebben a szaporulatban. Feltételezik, hogy 2070-re a maximális élettartam reálisan 125 év lesz, és sokan is lesznek ebben a korcsoportban.

Az ember az állatvilág tagja, aki különleges képességeivel tett szert arra, hogy külön kategóriaként lehessen kezelni. Ezek közül a legfontosabbak az intelligenciája és a társadalmisága, tehát nemcsak biológiai lény az emlősökhöz hasonló alapvető tulajdonságokkal,

hanem társadalmi lény is, amiben ilyen formában egyedülálló az állatvilágban. Mint biológiai lény rövid élettartamra és korai reprodukcióra van programozva, miközben eltér akár a magasabb rendű emlősöktől is azzal, hogy öreg korában is tevékeny lehet, sőt hosszú életében szerzett tapasztalatai segítségével speciális feladatokra képes (5. ábra). Az emlősök esetében természetes körülmények között az öregkor rendszerint nem jelent problémát, mert az állatok még öreg koruk előtt elpusztulnak, és sokáig ez volt jellemző az emberre is. Az ember azonban eljutott arra a fokra, ami lehetővé teszi a megöregedést és a biológiailag öreg ember hasznos tevékenységét, melyhez a feltételeket az emberi társadalom biztosítja. Ha biológiailag lehetséges az öregség, azaz rendelkezésre áll elegendő energia a tevékenységhez, és elegendő tehetség annak eredményességéhez, akkor semmi akadálya sincs annak, hogy ez realizálódjék is.

Sok nagyon idős, tehetséges emberről van tudomásunk, akik az idő múlását nem figyelve folyamatosan alkottak, akár egészen halálukig. Tiziano 80 éves kora fölött alkotta meg Actaeon halála és Pieta című mesterműveit, Michelangelo Rondanini Pietája 90 évesen készült el. Goya 90 évesen még festett és Tolsztoj 82 évesen még írta egyik legnagyobb regényét a Feltámadást. De mi, magyarok is fel tudunk mutatni példákat: Jókai Mór még 79 éves korában is hajnaltól délelőtt 10 óráig írta alkotásait, Zeisel Éva világhírű formatervező és kerámikus, aki 106 évig élt, még 90-es éveiben is aktívan dolgozott, Lossonczy Tamás Kossuth díjas festőművész 100 és 105 éves kora között még alkotott, és friss műveit kiállította Sőt, a világban voltak olyanok is, akiknek tehetsége csak kései öreg korukban bontakozott ki: Anna Mary Robertson (Grandma Moses), amerikai naiv festő 76 éves korában kezdett alkotni és első festményét 78 évesen fejezte be, majd 101 éves koráig 1600 képet festett, és ezek között volt olyan, amely 100 000 dollár fölött kelt el.

Az öregkor tehát nem akadályozza az alkotást, de éppúgy teremt lehetőséget a hétköznapi tevékenység rutinszerű végzésére is. Ugyanakkor alig lehet találni adatokat a százévesek és 110 évesek kiemelkedő (művészeti, irodalmi) tevékenységéről, ami nem jelenti azt, hogy nem lehetséges, csak nem tartják számon. Valószínűnek tűnik, hogy a maximálisan elérhető életkor növekedésével és gyakoribbá válásával több példa is bizonyítja majd, hogy az életkor önmagában nem akadály a képességek kifejeződésének, és ez utóbbi növelheti is az élettartamot. Ezt annál is inkább fontos tudni, mert a százévesek száma

5. ábra. A tehetség minden életkorban realizálódhat





6. ábra. Az öreg ember is lehet jókedvű: az optimizmus és a vidámság megnyújtja az élettartamot

rohamosan növekszik, 1950 óta minden évtizedben megduplázódik. 2050-ben feltételezhetőleg 3.2 millió „centenarian” fog élni a Földön.

Öregség, betegség

Bárki bármikor megbetegedhet, de a betegségek gyakoribbak a 65. évtől számított öregkorban, és vannak olyan betegségek, amelyek kifejezetten az idős korra jellemzőek, mint például az Alzheimer kór. Nagy statisztikák jelzik, hogy 65 év fölött az emberek 80 százaléka legalább egy és 68 százaléka legalább két krónikus betegségben szenved. Ehhez azonban tudni kell, hogy a kórosság mennyisége aszerint is változó, hogy mit minősítünk annak: a múlt században a normális emberi vérnyomás-érték 120/80 volt, amit a század vége felé 140/90-re változtattak, de mostanság megint leminősítették, amitől ugrásszerűen megnőtt az idős kori magas vérnyomásúak száma. Ez azonban nem változtat azon, hogy az öregkort valóban betegségek teszik nyűgössé, és abból a 150 000 emberből, akik naponta meghalnak világszerte, mintegy kétharmaduk a korral kapcsolatba hozható betegségben teszi ezt (iparosodott államokban eléri a 90%-ot is). Bár ezt egyesek vitatják, maga az öregség nem betegség, azonban kétségtelenül csökken az ellenálló képesség, és ezzel együtt nő a betegségek mennyisége éppúgy, mint annak következményei. Mindez arra utal, hogy az orvostudomány és gyógyszeripar fejlettsége, ezzel párhuzamosan pedig a személyes jövedelem (mert a gyógyszer,

tápszer és egészséges táplálkozás drága) alapvetően fontos az egész élet folyamán, de kiemelkedően a betegség-terhelt öregkorban. Minden olyan új gyógyszer vagy gyógymód, amely gyógyítja vagy enyhíti az idős ember betegségeit, erősíti az immun- ideg- és endokrin rendszert, a csont- és keringési rendszert, vagy kezelni tudja a rosszindulatú daganatokat, hozzájárul az élettartam növeléséhez, de a fiatal korban alkalmazott gyógyszerek is annak lehetőségét teremtik meg, hogy az emberek megérjék az öregkort. A gén által biztosított életkor-lehetőség nem változik, a környezeti károsító tényezők inkább szaporodnak, mint fogynak, tehát az orvostudomány (ezen belül a gyógyszerkutatás) eredményei azok, amelyek a magasabb életkor elérésének kedveznek. Ehhez járul a szociális gondozás, ami lehetővé teszi, hogy a gyógyszerek (tápszerek) eljussanak az öreg emberekhez, valamint igyekeznek a túléléshez megfelelő feltételeket biztosítani. Az egyre növekvő átlagéletkorban éppúgy benne van az említett tényezők szerepe, mint a százon felüliekében és ahogy fejlődik és egyre hatékonyabbá válik az orvostudomány, úgy működik közre egyre inkább az élettartam növelésében és egészséges kihasználtságában. Mindez tehát hozzásegít ahhoz, hogy az emberek alkotóan éljék végig a hosszabb élettartamot. Az Egyesült Államokban 25 évvel ezelőtt csak az emberek 9 százaléka tervezte, hogy 70 éves kora után is dolgozni fog, ma ez az érték 26 százalék. Ehhez a jelentős változáshoz az volt szükséges, hogy húszas éveikben úgy gondolják, hogy legalább 80 évig fognak élni. És magától értetődően, egészségesen. Ez az optimizmus önmagában is elősegíti a hosszú élettartamot (6. ábra).

CSABA GYÖRGY

IRODALOM.

1. Chung WH. et al. The role of genetic variants in human longevity. *Ageing Res Rev* 2010, 5:67-78
2. Capri M. et al. The genetics of human longevity. *Life expectancy and maximum lifespan. Ann N.Y. Acad Sci* 2006, 1067, 252-263
3. Hall JA et al. The sirtuin family's role in aging and age-associated pathologies. *J Clin Invest* 2013, 123, 973-979
4. Hubbard BP, Sinclair DA. Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2014, 35, 146-154
5. Barja G. The mitochondrial free radical theory of aging. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2014, 127, 1-27
6. Regan JC, Partridge L. Gender and longevity: why do men die earlier than women? *Comparative and experimental evidence. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013, 27, 467-479