

## Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 2

Котовская Ю. В.<sup>1,2</sup>, Ткачева О. Н.<sup>2</sup>, Рунихина Н. К.<sup>2</sup>, Каштанова Д. А.<sup>2,3</sup>, Бойцов С. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов” Министерства образования и науки

Российской Федерации. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО “Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации ОСП

“Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва; <sup>3</sup>ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Несмотря на глобальные демографические тенденции увеличения продолжительности жизни, долгожительство и сверхдолгожительство остаются во многом недостаточно изученной и понятой популяцией. Необходимы широкомасштабные исследования для понимания того, что значит дожить до 100-летнего возраста. Большое количество исследований было посвящено предикторам долгожительства, поиску путей старения, которые могли бы стать терапевтическими мишенями с целью не только собственно продления жизни, но и обеспечения ее качества, оказания медико-социальной гериатрической помощи. Программа “100-летний гражданин”, проводимая ведущими научными коллективами РФ, направлена

на получение медицинской, научной и социальной информации, уникальной для страны.

**Ключевые слова:** долгожительство, старение, программы “100-летний гражданин”, комплексная гериатрическая оценка.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 133–138  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-133-138>

Поступила 21/11-2016

Принята к публикации 20/03-2017

### The study of longevity: recent updates and further direction. Part 2

Kotovskaya Yu. V.<sup>1,2</sup>, Tkacheva O. N.<sup>2</sup>, Runikhina N. K.<sup>2</sup>, Kashtanova D. A.<sup>2,3</sup>, Boytsov S. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; <sup>2</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow; <sup>3</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow;

<sup>4</sup>Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Regardless the global demographic tendencies of life duration increase, longevity and super longevity remain quite understudied and non-fully understood population. Broader studies needed to understand, what it means to live by 100-year old. Lots of studies are about the longevity predictors and ways of ageing, that could be therapeutical targets not simply for life duration, but life quality as well, and medical-social geriatrics. The program “A Centenarian”, being conducted by leading

scientific groups in Russia, is approaching a country unique medical, scientific and social data.

**Key words:** longevity, ageing, a centenarian, complex geriatrician assessment.

Cardiovascular therapy and prevention, 2017; 16(6): 133–138  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-133-138>

#### Информация о предыдущей публикации:

Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Каштанова Д. А., Бойцов С. А.

Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 1

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3):

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-75-80>

СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТТГ — тиреотропный гормон, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, АПОС-3 — апо-липопротеин С-3, СЕТП — Cholesteryl ester transfer protein, белок-переносчик эфиров холестерина, GH — growth factor, фактор роста, IGF-1 — insulin-like growth factor 1, инсулиноподобный фактор роста 1, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin 9.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 634-67-35

e-mail: kotovskaya@bk.ru

[Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины ФПК МР МИ, <sup>2</sup>руководитель лаборатории сердечно-сосудистого старения, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор, Рунихина Н. К. — д.м.н., заместитель директора, Каштанова Д. А. — <sup>2</sup>аспирант отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, <sup>3</sup>м.н.с. лаборатории биологии старения и биоинформатики, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор].

**Генетические исследования сверхдолгожительства**

Генетическим аспектам экстремального долгожительства был адресован ряд исследований. В исследования LGP (Longevity Genes Project) и Lon-Genity включали семьи евреев-ашкеназов, достигших экстремального долголетия, проводили геномный и детальный фенотипический анализы в семьях с целью изучения функций генов интереса.

Используя подход, основанный на анализе генов-кандидатов, были обнаружены несколько благоприятных гомозиготных генотипов для множества генов, ассоциированных с уникальными биологическими фенотипами. Вариант гена белка-переносчика эфиров холестерина ( *CETP* ) с заменой изолейцина на валин в кодоне 405 оказался ассоциированным с низким уровнем  *CETP*  в плазме, высоким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и больших липопротеиновых частиц. Этот генотип продемонстрировал защитные свойства относительно снижения когнитивных функций и болезни Альцгеймера в независимых гетерогенных популяциях [1, 2]. Три других генотипа гена  *CETP*  также оказались значимо ассоциированы с долгожительством в исследовании LLFS (Long Life Family Study). Несмотря на то, что другие исследования не подтвердили этих результатов, следует помнить, что фенотипические проявления некоторых полиморфизмов различаются от популяции к популяции, что указывает на необходимость изучения ассоциации с долгожительством биологического фенотипа, а не только генотипа. Фактором, осложняющим подобные исследования, является возможность того, что ген со значимой функцией может быть в неравновесии с полиморфными вариантами, а также возможность генетической вариабельности ассоциированного локуса.

С исключительным долгожительством у евреев-ашкеназов оказался ассоциирован и другой липид-ассоциированный генотип — гомозиготный вариант по аллелю 641 С гена апо-липопротеина С-3 ( *АРОС-3* ), которому соответствует уникальный липидный фенотип и низкий уровень  *АРОС-3*  в плазме [3]. Полученные в упомянутом исследовании результаты были подтверждены в другой популяции: носители другого гомозиготного  *АРОС-3*  генотипа в гомогенной популяции пенсильванских амишей продемонстрировали благоприятный липидный фенотип с низким уровнем  *АРОС-3* , лучшие показатели здоровья артерий, а также большую продолжительность жизни [4]. Эти результаты подтверждают силу данных, получаемых в отдельных генетически гомогенных популяциях. Следует отметить, что в исследовании LLFS еще один генотип  *АРОС-3*  оказался связан с исключительным долголетием, однако соответствующий ему фенотип не был установлен.

Ассоциированным с долгожительством оказался и ген адипонектина ( *ADIPOQ* ). Адипонектин-продуцируемый жировой тканью адипоцитокин, снижение концентрации которого ассоциировано с множественными неблагоприятными нарушениями жирового обмена и высокой активностью неспецифического субклинического воспаления. Делеция в позиции +2019 в гене адипонектина ассоциирована с долголетием в когортах евреев-ашкеназов, и проявляется фенотипом с высоким уровнем адипонектина независимо от количества жировой ткани [5].

Генетическим маркером, уже оказавшим влияние на клиническую практику, является ген, кодирующий рецептор тиреотропного гормона (ТТГ) [6, 7]. Известная теория, рассматривающая процессы старения во взаимосвязи со скоростью метаболизма, предполагает существование обратной взаимосвязи между скоростью базального метаболизма и старением, при этом несколько видов млекопитающих с низкой функцией щитовидной железы демонстрируют высокую продолжительность жизни. Долгожители имеют более высокий уровень ТТГ, но без проявлений гипотиреоза, а их потомки обладают этим фенотипом с высокой степенью наследования [7, 8]. Эти клинические черты подтверждаются исследованием NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), результаты которого стали основанием для рекомендаций не назначать тиреоидные гормоны пожилым людям с незначительным повышением ТТГ [9].

В природе нарушение соотношения гормона роста (GH) и инсулиноподобного фактора роста 1 ( *IGF-1* ) (GH/ *IGF-1* ) приводит к увеличению продолжительности жизни. Спонтанные и экспериментально вызванные частичные нарушения сигнальных путей GH/ *IGF-1* , включая генетические альтернации, ассоциировались с меньшим размером тела (дварфизмом) у разных видов [10]. Маленькие собаки имеют большую продолжительность жизни, чем большие [11]. Модели дефицита  *IGF-1*  показывают многочисленные признаки замедленного старения, включая более высокую стрессоустойчивость и большую продолжительность жизни [12]. С другой стороны, снижение уровня  *IGF-1*  у человека, будучи защитным в отношении рака, оказалось взаимосвязанным с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД-2) [13, 14], что указывает на более сложную физиологическую роль  *IGF-1*  у людей.

Несколько полиморфизмов генов инсулин- *IGF-1* -сигнального пути оказались воспроизводимо ассоциированными с экстремальным долгожительством, однако в большинстве случаев не было выявлено специфического фенотипа, связанного с этими полиморфными вариантами [15]. Исключением

стала идентификация функциональной мутации гена рецептора к IGF-1 (*IGF-1R*), открытая при секвенировании генов *IGF-1* и *IGF-1R* у долгожителей [16]. Гетерозиготные мутации гена *IGF-1R* отмечали значительно чаще у долгожителей по сравнению с контролем без семейного анамнеза долгожительства, и были ассоциированы с высоким уровнем IGF-1 в плазме и снижением активности IGF-1R трансформированных лимфоцитов [17]. Частичная IGF-1-резистентность при этих ассоциированных с долголетием генотипах *IGF-1R* была подтверждена в исследованиях на “диких” клетках, трансформированных мутантными генами [17]. В исследовании LLFS генотип *IGF-1R* также был взаимосвязан с долголетием, но ассоциированный с ним фенотип не был установлен.

Другим примером, подчеркивающим значение GH/IGF-1 сигнального пути для продолжительности периода здоровой жизни, служат исследования у людей с дварфизмом Ларона — аутомно-рецессивным состоянием, связанным с носительством редкой мутации гена рецептора гормона роста, приводящей к его дефициту. Эти люди характеризуются высокой чувствительностью к инсулину. Люди с этим генотипом изучались в Эквадоре, и оказалось, что она характеризуется пренебрежимо низкой частотой СД-2 и рака [18]. Хотя продолжительность жизни и не велика, отчетлива их защищенность от основных возраст-ассоциированных заболеваний.

Наконец, выживаемость женщин с исключительным долголетием при уровне IGF-1 ниже медианы была больше, чем при уровне IGF-1 выше медианы [19]. Следует отметить, что у мужчин-долгожителей подобная ассоциация IGF-1 с выживаемостью не наблюдалась. Однако как у мужчин, так и у женщин-долгожителей с анамнезом рака, более низкий уровень IGF-1 был предиктором лучшей выживаемости [19]. Таким образом, низкий IGF-1 является предиктором продолжительности жизни долгожителей, поддерживая гипотезу о важной роли GH/IGF-1 пути в долголетии.

Интерес к теломерам и их ассоциации со старением стал основанием для исследований взаимосвязи длины теломер с исключительным долголетием. Оказалось, что долгожители имеют более длинные теломеры, при этом длина теломер наследуется их потомками, и ассоциирована со снижением частоты метаболического синдрома, СД-2 и когнитивных нарушений [20].

Несомненно, и другие геномные механизмы, включая эпигеномные вариации, играют роль в старении. Сиртуины, ресвератрол, другие специфические активаторы используются для деацетилирования гистона и активации гена сиртуина 1 (*SIRT1*), приводя тем самым к долголетию различных экспериментальных животных моделей и мышей,

получающих пищу с большим содержанием жира. Однако пока не выявлено значительной ассоциации между генотипами гена *SIRT1* и долголетием у животных [21]. Замечено, что варианты метилирования меняются с возрастом, что может оказывать влияние на транскрипированную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). Ранние исследования показали значительные различия метилирования между долгожителями и более молодым контролем. Исследования в этом направлении продолжаются. Наконец, идентифицированы микро-рибонуклеиновые кислоты, ассоциированные с долголетием, однако их эффекты еще предстоит изучить [22].

#### Старение как терапевтическая мишень

Одной из целей исследований в области долголетия — идентификация путей старения у человека для разработки препаратов, замедляющих старение. Длительность жизни и продолжительность периода здоровой жизни в эксперименте достигаются путем различных генетических манипуляций, лекарств и внешних воздействий, предоставляя доклинические данные, необходимые для развития лекарственных препаратов. Фактором, ограничивающим разработку препаратов, замедляющих старение, является то, что регуляторные органы в этой области, в частности the U. S. Food and Drug Administration (FDA), не считают старение предотвратимым состоянием. Даже если и будет потребность общества в этих препаратах, фармацевтические компании вряд ли будут создавать препараты, затраты на которые не будут восполняться страховыми компаниями. В свое время похожая ситуация складывалась вокруг артериальной гипертонии, пока клинические исследования не показали, что снижение повышенного артериального давления приводит уменьшению ССЗ и смертности.

Для развития фармакологических методов замедления старения важны результаты исследований у долгожителей, позволившие выявить естественные носители генетических вариантов или мутаций, проявляющиеся “благоприятным” фенотипом. Предпринимаются попытки разработок, которые будут имитировать благоприятные генетические варианты. Наблюдение же за носителями этих генетических вариантов, их состоянием здоровья позволяет предполагать потенциальные побочные эффекты препаратов, воздействующих на определенные пути старения. Например, наблюдение, что долгожители обладают уникальным генотипом *SETP*, который обуславливает низкий уровень *SETP* на протяжении жизни, и ассоциирован с высокими уровнями ХС ЛВП и крупных липопротеиновых частиц, позволило предположить, что снижение функции *SETP* безопасно [23]. Были созданы соответствующие препараты — ингибиторы *SETP*: торцетрапиб, эвацетрапиб, далцетрапиб и анацетрапиб, которые тестировались в треть-

ей фазе клинических исследований как средства, повышающие уровень ХС ЛВП с целью снижения риска ССЗ. Однако завершившиеся рандомизированные, клинические исследования указывают на ограниченную пользу применения этих препаратов в комбинации со стандартной терапией для улучшения исходов у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, несмотря на ожидаемую модификацию липидного профиля [24], что лишний раз подчеркивает сложности изучения биологии старения. Недавно был установлен дополнительный (off-target) эффект СЕРТ-ингибиторов в отношении proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) [25, 26] и продемонстрирована метаболическая ассоциация между уровнями СЕРТ и PCSK9 [27], что в аспекте обсуждаемой проблемы усиливает интерес к бурно развивающейся и активно изучаемой группе липид-модифицирующих препаратов — ингибиторам PCSK9, с которой связывают большие надежды в области профилактики ССЗ и снижения резидуального риска.

Результаты генетических исследований, полученные в отношении полиморфных вариантов гена *APOC-3*, также привели к созданию препарата вола-несорсена (ISIS-APOC3IRX), который в настоящее время изучается в третьей фазе клинических исследований [28].

Другой класс препаратов, чье влияние на старение может обсуждаться на основании изучения долгожительства, — моноклональные антитела к рецептору IGF-1. Исходно эти препараты создавались как противоопухолевые средства, однако они не продемонстрировали эффективность в отношении лечения рака ввиду значительной мутагенности раковых клеток с развитием резистентности. Тем не менее, эти препараты доступны для доклинических исследований в отношении процессов старения. GH/IGF-1 путь, который как обсуждалось выше, может быть целью для антагонистов рецепторов гормона роста, используемых для лечения акромегалии [29]. Несмотря на то, что эти терапевтические подходы не разрабатывались для обеспечения долгожительства, в будущем они могут быть протестированы по показанию замедления старения и возраст-ассоциированных заболеваний.

Другие препараты могут иметь более специфические цели среди процессов старения, несмотря на то, что они используются по другим показаниям. Один из примеров — препараты, ингибирующие цели фермента рапамицина у млекопитающих, — ингибиторы mTOR. Эти препараты исходно использовались как модуляторы иммунного ответа после трансплантации, однако недавно было показано, что они повышают иммунный ответ на вакцинацию у пожилых [30], т.е. проявляют потенциал в лечении состояний, ассоциированных со старением. Представляет интерес и метформин — препарат первой

линии для лечения СД-2. На нескольких моделях грызунов было показано, что метформин приводит к увеличению продолжительности жизни и периода здоровой жизни [31-33]. Факт, что метформин увеличивает продолжительность жизни не только грызунов, но и нематод [34], дает основания полагать, что его действие медируется через не изменяющиеся в процессе эволюции пути. В ряде исследований предпринималась попытка изучения потенциального эффекта замедления старения у пациентов с СД-2, леченных метформином. Хорошо известное исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) убедительно показало, что метформин уменьшает частоту сердечно-сосудистых событий [35, 36], что в дальнейшем было подтверждено и мета-анализом рандомизированных клинических исследований. Результаты ряда клинических исследований и их мета-анализы позволяют предполагать, что прием метформина ассоциирован со снижением частоты различных видов рака [37-39], а многочисленные экспериментальные данные на животных и клеточных моделях указывают на способность препарата ингибировать канцерогенез [40-42]. Предполагаемый механизм этого эффекта метформина включает снижение продукции инсулина, подавление IGF-1-сигнального пути и активацию АМФ-активируемой протеинкиназы.

В будущем и другие субстанции, для которых показана роль в долгожительстве, могут стать основой для создания лекарств. Например, уровень хуманина — митохондриального пептида, снижается по мере старения, но его активность в 3 раза выше у потомков долгожителей [43], что делает его привлекательным кандидатом в обсуждаемом контексте.

Таким образом, биологические и генетические исследования позволяют обсуждать, почему одни люди стареют медленнее или, напротив, быстрее, чем другие. Данные, полученные как в исследованиях у человека, в противовес таковым, полученным в эксперименте на животных моделях, напрямую связаны с долгожительством человека и могут быть основанием для разработки безопасных медикаментозных препаратов, имитирующих функции генетических маркеров, обнаруживаемых у долгожителей.

#### **Медико-социальные вопросы, связанные с долгожительством. Программа “100-летний гражданин”**

Несмотря на глобальные демографические тенденции увеличения продолжительности жизни, долгожители и сверхдолгожители остаются во многом недостаточно изученной и не совсем понятой популяцией. Необходимы широкомасштабные исследования для понимания того, что значит дожить до 100-летнего возраста. Большое количество исследований, как представлено выше, были посвящены предикторам долгожительства, поиску

путей старения, которые могли бы стать терапевтическими мишенями с целью не только собственно продления жизни, но и обеспечения ее качества. Несмотря на то, что дожитие до 100-летнего возраста и старше считается существенным достижением, вопрос, действительно ли это “успешное старение”, можно оспаривать, поскольку долгожительство сопровождается накоплением различных функциональных и когнитивных дефицитов [44]. Несмотря на то, что, как отмечалось выше, долгожители характеризуются большей продолжительностью “здоровой” жизни и отсроченным началом возраст-ассоциированных заболеваний, их реальное физическое здоровье существенно скомпрометировано. Например, из 200 датских долгожителей только 1 оказался физически сохранным [45]. Иными словами, более длительной и более здоровой жизни противостоит состояние здоровья в очень продвинутом возрасте. Ключевое значение имеет состояние когнитивных функций: драматический рост частоты деменции в период от 65 и 85 лет позволяет предположить, что большинство 100-летних будут иметь когнитивные расстройства от умеренных до тяжелых. При этом данные исследований показали, что существуют когнитивно-сохранные экстремальные долгожители, при этом частота когнитивных нарушений в целом варьирует от 34% до 80%, а тяжелых форм — от 10% до 40% [46, 47].

Недостаточно изученной остается значимость социальных факторов для долгожительства. Социальные взаимодействия важны во все периоды жизни, однако их значение для поддержания автономности может стать особенно важным в продвинутом возрасте ввиду увеличения возраст-ассоциированных нарушений здоровья. К сожалению, из-за исключительной продолжительности жизни, среди 100-летних высоковероятны вдовство и потеря детей. Долгожители характеризуются значительным снижением социального взаимодействия по сравнению с 80-летними, при этом имеются данные, что именно социальные аспекты являются предикторами самооценки ментального и физического здоровья и удовлетворенности жизнью [48, 49]. Распространенность симптомов депрессии также изучена мало, при этом данные о ее частоте варьируют от 13% до 25% в разных популяциях [50].

## Литература

1. Vergani C, Lucchi T, Caloni M, et al. I405V polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene in young and very old people. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 43(2): 213-21. DOI: 10.1016/j.archger.2005.10.008
2. Sanders AE, Wang C, Katz M, et al. Association of a functional polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene with memory decline and incidence of dementia. *JAMA* 2010; 303(2): 150-8. DOI: 10.1001/jama.2009.1988
3. Atzmon G, Rincon M, Schechter CB, et al. Lipoprotein genotype and conserved pathway for exceptional longevity in humans. *PLoS Biol* 2006; 4(4): e113. DOI: 10.1371/journal.pbio.0040113
4. Pollin TI, Damcott CM, Shen H, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science* 2008; 322(5908): 1702-5. DOI: 10.1126/science.1161524
5. Atzmon G, Pollin TI, Crandall J, et al. Adiponectin levels and genotype: a potential regulator of life span in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63(5): 447-53.
6. Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, et al. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4768-75. DOI: 10.1210/jc.2009-0808
7. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, et al. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4): 1251-4. DOI: 10.1210/jc.2008-325
8. Rozing MP, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, et al. Familial longevity is associated with decreased thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11): 4979-84. DOI: 10.1210/jc.2010-0875

9. Tabatabaie V, Surks MI. The aging thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20(5): 455-9. DOI: 10.1097/01.med.0000433055.99570.52
10. Brown-Borg HM, Borg KE, Meliska CJ, et al. Dwarf mice and the ageing process. *Nature* 1996; 384(6604): 33. DOI: 10.1038/384033a0
11. Samaras TT, Elrick H. Height, body size, and longevity: is smaller better for the human body? *West J Med* 2002; 176(3): 206-8.
12. Kenyon C, Chang J, Gensch E, et al. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993; 366(6454): 461-4. DOI: 10.1038/366461a0
13. Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet* 2002; 359(9319): 1740-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08655-5
14. Burgers AM, Biermasz NR, Schoones JW, et al. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(9): 2912-20. DOI: 10.1210/jc.2011-1377
15. Pawlikowska L, Hu D, Huntsman S, et al. Association of common genetic variation in the insulin/IGF1 signaling pathway with human longevity. *Aging Cell* 2009; 8(4): 460-72. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2009.00493.x
16. Suh Y, Atzmon G, Cho MO, et al. Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(9): 3438-42. DOI: 10.1073/pnas.0705467105
17. Tazearslan C, Huang J, Barzilai N, et al. Impaired IGF1R signaling in cells expressing longevity-associated human IGF1R alleles. *Aging Cell* 2011; 10(3): 551-4. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00697.x
18. Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med* 2011; 3(70): 70ra13. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001845
19. Milman S, Atzmon G, Huffman DM, et al. Low insulin-like growth factor-1 level predicts survival in humans with exceptional longevity. *Aging Cell* 2014; 13(4): 769-71. DOI: 10.1111/acel.12213
20. Atzmon G, Cho M, Cawthon RM, et al. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 Suppl 1: 1710-7. DOI: 10.1073/pnas.0906191106
21. Han J, Atzmon G, Barzilai N, et al. Genetic variation in Sirtuin 1 (SIRT1) is associated with lipid profiles but not with longevity in Ashkenazi Jews. *Transl Res* 2015; 165(4): 480-1. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.09.008
22. Gombar S, Jung HJ, Dong F, et al. Comprehensive microRNA profiling in B-cells of human centenarians by massively parallel sequencing. *BMC Genomics* 2012; 13: 353. DOI: 10.1186/1471-2164-13-353
23. Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA* 2003; 290(15): 2030-40. DOI: 10.1001/jama.290.15.2030
24. McLain JH, Alsterda AJ, Arora RR. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors: Trials and Tribulations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016 DOI: 10.1177/1074248416662349
25. van der Tuin SJ, Kuhnast S, Berbee JF, et al. Anacetrapib reduces (V)LDL cholesterol by inhibition of CETP activity and reduction of plasma PCSK9. *J Lipid Res* 2015; 56(11): 2085-93. DOI: 10.1194/jlr.M057794
26. Roddy TP, McLaren DG, Chen Y, et al. Effects of anacetrapib on plasma lipids, apolipoproteins and PCSK9 in healthy, lean rhesus macaques. *Eur J Pharmacol* 2014; 740: 410-6. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.04.015
27. Girona J, Ibarretxe D, Plana N, et al. Circulating PCSK9 levels and CETP plasma activity are independently associated in patients with metabolic diseases. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15(1): 107. DOI: 10.1186/s12933-016-0428-z
28. Lee RG, Crosby J, Baker BF, et al. Antisense technology: an emerging platform for cardiovascular disease therapeutics. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6(6): 969-80. DOI: 10.1007/s12265-013-9495-7
29. Milman S, Barzilai N. Dissecting the Mechanisms Underlying Unusually Successful Human Health Span and Life Span. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 6(1): a025098. DOI: 10.1101/cshperspect.a025098
30. Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M, et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med* 2014; 6(268): 268ra179. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009892
31. Anisimov VN, Egorin PA, Piskunova TS, et al. Metformin extends life span of HER-2/neu transgenic mice and in combination with melatonin inhibits growth of transplantable tumors in vivo. *Cell Cycle* 2010; 9(1): 188-97. DOI: 10.4161/cc.9.1.10407
32. Anisimov VN, Berstein LM, Popovich IG, et al. If started early in life, metformin treatment increases life span and postpones tumors in female SHR mice. *Aging (Albany NY)* 2011; 3(2): 148-57. DOI: 10.18632/aging.100273
33. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun* 2013; 4: 2192. DOI: 10.1038/ncomms3192
34. Cabreiro F, Au C, Leung KY, et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell* 2013; 153(1): 228-39. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.035
35. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-89. DOI: 10.1056/NEJMoA0806470
36. Anfossi G, Russo I, Bonomo K, et al. The cardiovascular effects of metformin: further reasons to consider an old drug as a cornerstone in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8(3): 327-37.
37. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(9): 1620-5. DOI: 10.2337/dc08-2175
38. Ma SJ, Zheng YX, Zhou PC, et al. Metformin use improves survival of diabetic liver cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016 DOI: 10.18632/oncotarget.11033
39. Rokkas T, Portincasa P. Colon neoplasia in patients with type 2 diabetes on metformin: A meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2016; 33: 60-6. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.05.027
40. Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 87(3): 201-23. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.01.005
41. Karnei E, Said K, Andersson R, et al. Metformin-mediated growth inhibition involves suppression of the IGF-I receptor signalling pathway in human pancreatic cancer cells. *BMC Cancer* 2013; 13: 235. DOI: 10.1186/1471-2407-13-235
42. Quinn BJ, Dallos M, Kitagawa H, et al. Inhibition of lung tumorigenesis by metformin is associated with decreased plasma IGF-I and diminished receptor tyrosine kinase signaling. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6(8): 801-10. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0058-T
43. Muzumdar RH, Huffman DM, Atzmon G, et al. Humanin: a novel central regulator of peripheral insulin action. *PLoS One* 2009; 4(7): e6334. DOI: 10.1371/journal.pone.0006334
44. Richmond RL, Law J, Kay-Lambkin F. Physical, mental, and cognitive function in a convenience sample of centenarians in Australia. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(6): 1080-6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03404.x
45. Andersen-Ranberg K, Schroll M, Jeune B. Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: a population-based study of morbidity among Danish centenarians. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(7): 900-8.
46. Inagaki H, Gondo Y, Hirose N, et al. Cognitive function in Japanese centenarians according to the Mini-Mental State Examination. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28(1): 6-12. DOI: 10.1159/000228713
47. Silver MH, Jilinskaia E, Perls TT. Cognitive functional status of age-confirmed centenarians in a population-based study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2001; 56(3): P134-40.
48. Poon LW, Martin P, Bishop A, et al. Understanding centenarians' psychosocial dynamics and their contributions to health and quality of life. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2010 DOI: 10.1155/2010/680657
49. Jopp D, Rott C. Adaptation in very old age: exploring the role of resources, beliefs, and attitudes for centenarians' happiness. *Psychol Aging* 2006; 21(2): 266-80. DOI: 10.1037/0882-7974.21.2.266
50. Kato K, Zweig R, Schechter CB, et al. Positive attitude toward life, emotional expression, self-rated health, and depressive symptoms among centenarians and near-centenarians. *Aging Ment Health* 2016; 20(9): 930-9. DOI: 10.1080/13607863.2015.1056770