

# Odrednice uspješnog starenja i dugovječnosti: holističko antropološko istraživanje u zagrebačkim domovima za starije i nemoćne

Tatjana Škarić-Jurić<sup>1</sup>, Spomenka Tomek-Roksandić<sup>2</sup>, Branko Kolarić<sup>3</sup>, Tanja Ćorić<sup>3</sup>, Hrvojk Marija Zeljko<sup>4</sup>, Jasminka Despot Lučanin<sup>5</sup>, Šime Smolić<sup>6</sup>, Ana Perinić Lewis<sup>7</sup>, Nina Smolej Narančić<sup>1</sup>, Ivica Rubelj<sup>8</sup>, Luka Bočkor<sup>9</sup>, Maja Šetinc<sup>1</sup>, Željka Celinščak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut za antropologiju, Zagreb

<sup>2</sup>Libertas međunarodno sveučilište, Zagreb

<sup>3</sup>Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Zagreb

<sup>4</sup>Warrington and Halton Hospitals, NHS Foundation Trust, Warrington, Ujedinjeno Kraljevstvo

<sup>5</sup>Sveučilište u Zagrebu, Fakultet hrvatskih studija

<sup>6</sup>Projekt SHARE u Hrvatskoj, Ekonomski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>7</sup>Institut za migracije i narodnosti, Zagreb

<sup>8</sup>Zavod za molekularnu biologiju, Laboratorij za molekularnu i staničnu biologiju, Institut Ruđer Bošković, Zagreb

<sup>9</sup>Centar za primijenjenu bioantropologiju, Institut za antropologiju, Zagreb

**SAŽETAK** Dugovječne osobe ogledan su primjer uspješnog starenja. Stoga je od 2007. do 2009. godine provedeno istraživanje u zagrebačkim domovima za starije i nemoćne u sklopu kojeg je za 345 osoba duboke starosti (85 i više godina) prikupljen širok spektar podataka (anketni, biometrijski) i bioloških uzoraka (za genetičke, biokemijske i hematološke analize). Protok vremena od deset godina nakon inicijalnog istraživanja omogućio je utvrđivanje dvaju ključnih ishoda: duljine života ispitanika (te izdvajanje poduzorka uistinu dugovječnih osoba) i trajanja njihove funkcionalne sposobnosti. Tako je cilj multidisciplinarnog projekta HECUBA na navedenom uzorku sveobuhvatno istražiti utjecaj pojedinih bioloških odrednica i zdravstvenog stanja, ali i socioekonomskih i psiholoških odlika, kao i utjecaja osobne povijesti te kulturnih čimbenika (stavova, ponašanja, navika) na dinamiku procesa starenja. Očekuje se da rezultati ovog istraživanja doprinesu suvremenim teorijama starenja, ali i da daju podlogu za unaprjeđenje gerontološke i gerijatrijske prakse u Hrvatskoj.

**KLJUČNE RIJEČI** dugovječnost; interakcija gena i okoliša; interdisciplinarno istraživanje; osobe duboke starosti; socioekonomski čimbenici; zdravo starenje

Ljudsko starenje je proces koji se odvija na svim organizacijskim razinama - od molekularne, preko stanične, tkivne i organske, do one čitavog organizma - što se odražava na ukupnu fiziološku, motoričku, mentalnu i društvenu funkcionalnost osobe.<sup>1</sup> To je složen proces koji karakterizira postupan i heterogeni početak opadanja različitih funkcija organizma, što rezultira raznolikim fenotipskim prezentacijama. Proučavanje starenja znatno otežava nedostatak adekvatnog biomarkera kojim bi se kvantificirale stope starenja, kao i činjenica da je stopa starenja individualna i pod utjecajem je unutarnjih stresora (kao što su reaktivne vrste kisika (ROS) i erozija telomera), varijacija u ključnim genetičkim elementima, ali i različitih vanjskih čimbenika (npr. prehrane).<sup>2-4</sup> Svemu tome treba pridodati i znatne spolne razlike u interakcijskim uzorcima i dinamici procesa starenja.<sup>5</sup>

Kako se proces starenja ne odvija kod svih jedinki iste generacije jednakom brzinom, često se ističe razlika između biološkog i kronološkog starenja. Kronološka dob vrijeme je proteklo od rođenja i mjeri se brojem godina života, dok je biološka dob mjera kvalitete funkcioniranja organizma. Tako je biološka dob neke osobe jednaka kronološkoj dobi opće populacije sličnih tjelesnih i psihičkih funkcija.

## BIOLOŠKA PODLOGA STARENJA

Dugovječnost se možda i najintenzivnije istražuje s biološkog aspekta, a većina teorija starenja odnosi se na promjene na staničnoj razini, odnosno, na stanično starenje.<sup>6,7</sup> Stanično starenje naziva se senescencija, a definira se kao proces u kojem se stanice prestaju dijeliti i prolaze kroz distinktivne promjene fenotipa, uključujući

promjenu kromatina i sekretoma te aktivaciju tumorskih supresora.<sup>8,9</sup>

Produljenje života uključuje koordinirano djelovanje nekoliko staničnih odgovora koji zajedno doprinose odgodi starenja. Neki od tih mehanizama uključuju promjene u metabolizmu stanice, aktivaciju signalnog puta odgovora na stres i pojačanu autofagiju. Kroz različite manipulacije u staničnim linijama te intervencijama na modelnim organizmima kojima se uspješno postići znatno produljenje njihovog života, otkriveni su primarni signalni putevi u procesu starenja te geni (proteini) koji u tome imaju ključnu ulogu. Mnogi geni koji utječu na varijacije u duljini života različitih modelnih organizama pokazali su veliku ovisnost o okolišnim uvjetima, prije svega – o prehrani.

Istraživanja procesa starenja i dugovječnosti kod ljudi dovela su do spoznaje da se kandidatski geni mogu razvrstati u dvije osnovne kategorije: 1) tzv. „geni dugovječnosti“, koji utječu na promjene u stanicama vezane uz senescenciju, te 2) geni prepoznati kao čimbenici povećanog rizika za razvoj nekih dobnopovezanih bolesti. Kod potonjih, protektivne varijante doprinose izbjegavanju smrtnog ishoda čime doprinose dugovječnosti.

Premda na staničnoj razini nije moguće jasno odvojiti djelovanje produkata gena koji utječu na procese staničnog starenja i one koji sudjeluju u patološkim procesima vezanim uz degenerativne promjene koje se javljaju u starijoj dobi, smatra se da „geni dugovječnosti“ imaju izrazitije pleiotropne učinke koji mogu utjecati na širok spektar fenotipova. Stoga se očekuje da bi oni mogli imati učinak na razini čitavog organizma, što rezultira duljim trajanjem života.<sup>10-13</sup>

#### POVEZANOST ZDRAVLJA I DUGOVJEČNOSTI

O povezanosti procesa staničnog starenja i dobnopovezanih bolesti postoje brojni dokazi.<sup>14</sup> Tako je sve više dokaza o povezanosti nekih degenerativnih bolesti (karcinom, kardiovaskularne, metaboličke, koštano-mišićne i druge) s ključnim signalnim putevima uključenima u stanično starenje i metaboličku učinkovitost (mTOR, SIRT1 i GH/IGF-1, i drugi).<sup>15-17</sup>

Na razini organizma starenje se manifestira smanjenjem funkcionalnog kapaciteta različitih organa za održavanje homeostaze i za fiziološki primjeren odgovor na stres. Ova promjena je postupna, a postaje posebno vidljiva kada organizam treba odgovoriti na različite stresore robusnim fiziološkim i/ili regenerativnim odgovorom.

Međutim, odnos zdravlja i dugovječnosti, premda naizgled jednoznačan, nije u cijelosti takav.<sup>18</sup> Naime, kako ljudi različito stare, dob nije dovoljno dobar biljeg rizika za nastup funkcionalne nesposobnosti, bolesti i smrtnog ishoda, već su za predviđanje razvoja dobnopovezanih bolesti i mortaliteta ključni biomarkeri starenja.<sup>3,19-20</sup>

Paradoksalno, sama dob postavlja ograničenja na korištenje poznatih biomarkera starenja jer se njihova povezanost s mortalitetom starenjem smanjuje.<sup>21</sup>

Danas svjedočimo pokušajima da se odrede biljezi koji bi na najučinkovitiji način definirali zdravstveni

status osoba duboke starosti.<sup>22</sup> No, nije još formirana univerzalna skala koja bi se sastojala od lako mjerljivih parametara koji bi vrijedili barem za određeni broj civilizacijski bliskih društvenih zajednica. Stoga ovakva istraživanja treba nastaviti jer je za očekivati da će njihovi rezultati dati doprinos koji će zasigurno dijelom biti kulturno specifičan.

#### UTJECAJ SOCIOKULTURNIH ČIMBENIKA NA USPJEŠNO STARENJE

Starost kod ljudi nije isključivo biološki fenomen, već i društveno konstruiran ovisno o političkim, ekonomskim i sociokulturnim čimbenicima.<sup>23</sup> Definira ga i odnos kvalitete života, sustava vrijednosti i obilježja sredine u kojoj osoba živi.<sup>24</sup>

Naime, čovjek stvara svoju životnu nišu koja se sastoji i od neposrednog fizičkog okoliša, i od načina života, i vrijednosti, ali i od drugih ljudi s kojima razvija veze određenog intenziteta i kvalitete.<sup>25</sup> Stoga se i obrasci starenja razlikuju među različitim kulturama, posebno na području osobnosti, društvenih veza i spoznaja.<sup>26</sup>

Rezultati kvalitativnih istraživanja o iskustvima starenja i starosti pokazali su da su dobnii identiteti fluidni i promjenjivi te dovode u pitanje generalizaciju starijih osoba kao homogene i jedinstvene kategorije. Iskustva starenja i subjektivne interpretacije života u starijoj dobi vezana su uz širi socijalni, prostorni i individualni biografski kontekst, potvrđujući tezu o kompleksnosti starenja i velikoj važnosti socijalnog konteksta.<sup>27</sup>

Novija istraživanja starenja bave se identifikacijom kritičnih determinanti „uspješnog starenja“, usmjeravajući se na razumijevanje potencijala i kompetencija koje starije osobe nose u sebi ili postižu kasnije u životu.<sup>28</sup>

Obilježja uspješnog starenja – očuvano tjelesno, kognitivno i socijalno funkcioniranje, produktivnost te zadovoljstvo životom, unatoč promjenama i gubicima koje starost nosi – smatraju se pokazateljima psihološke prilagodbe starenju, a pokazali su se i pozitivno povezanim s duljinom života.<sup>29-31</sup>

Zajednice s visokim udjelom dugovječnih osoba postoje u populacijama diljem svijeta. Dugovječnim članovima tih zajednica mogu se pripisati neki zajednički čimbenici životnog stila, poput redovite tjelesne aktivnosti, uravnotežene prehrane (uglavnom niskokalorijske i s naglaskom na namirnicama biljnog porijekla), utjecaja duhovnosti te snažnih društvenih i obiteljskih veza, dok se u mnogim drugim elementima one ipak razlikuju.

Povezanost kulture i duljine (zdravog) ljudskog života je višeslojna. Može se govoriti o direktnoj povezanosti sa zdravljem kada se ispituje ponašanje ljudi, kao što je praksa odlaska na preventivne preglede, pridržavanje liječničkih uputa, primjena tradicijske, alternativne i komplementarne medicine u liječenju, kao i na sam odnos prema bolesti i trud koji se ulaže u očuvanje vlastitog zdravlja.

Indirektnu povezanost sa zdravljem i duljinom života imaju kulturni čimbenici kao što su razina tjelesne, mentalne, duhovne i društvene aktivnosti, prehrambene navike, konzumacija alkohola, nikotina i druge ovisnosti.



Svi navedeni čimbenici odražavaju se u subjektivnoj percepciji vlastitog zdravlja, što se mjeri skalom samoprocjene zdravlja, koja pokazuje kako osoba funkcionira unatoč zdravstvenim ograničenjima. Samoprocjena zdravlja se u istraživanjima konzistentno pokazuje dobrim psihološkim dugoročnim prediktorom duljine života.<sup>32</sup>

Međutim, sve je više isključivo sociokulturnih čimbenika čija povezanost sa zdravljem, mortalitetom i dugovječnošću nije neposredna, ali danas se naširoko prepoznaje i istražuje. U ovu kategoriju možemo ubrojiti socioekonomski status u pojedinim fazama života, mogućnost obrazovanja, karijerni put, poziciju moći, autonomije i zadovoljstva poslom, sigurnost posla i mirovine, ali i odnos prema starosti i način života u pođmakloj dobi, posebice nakon umirovljenja.<sup>33-35</sup>

U nizu istraživanja koja dokazuju povezanost bioloških i sociokulturnih čimbenika, kao primjer ćemo izdvojiti nalaz povezanosti duljine telomera s tipom diskriminacije koju osobe proživljavaju.<sup>36</sup>

Svi navedeni argumenti upućuju na to da je potrebno intenzivirati istraživanja starenja. Tako bi se s jedne strane poboljšalo zdravlje i kvaliteta života starije populacije, a s druge strane unaprijedile spoznaje o učincima starenja na različite aspekte društvenog i ekonomskog života, čime bi se stvorila podloga za donošenje javnih politika utemeljenih na dokazima. Ta dva cilja djeluju u istom smjeru jer produljenje zdravog života osoba starije dobi pozitivno utječe na ekonomsku cijenu demografskog starenja.<sup>37</sup>

Kako bi napredak medicine mogao imati svrhovit utjecaj na očuvanje zdravlja i produljenje razdoblja funkcionalne sposobnosti i samostalnosti populacije koja stari, potrebno je dublje razumijevanje kompleksnog fenomena starenja i dugovječnosti.

#### PROJEKT HECUBA

S obzirom na to da su dugovječne osobe izvrstan model za istraživanje zdravog starenja, Institut za antropologiju u Zagrebu je u sklopu MZOS projekta „Kompleksna obilježja i zdravlje stanovništva od djetinjstva do duboke starosti“ (2007. - 2013.) pod vodstvom prof. dr. sc. Nine Smolej Narančić proveo ciljano antropološko i gerontološko-javnozdravstveno terensko istraživanje osoba duboke starosti (85 i više godina života).

Istraživanje je provedeno u suradnji sa Službom za javnozdravstvenu gerontologiju Nastavnog zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ (NZJZAŠ) – Referentnim centrom Ministarstva zdravstva RH za zaštitu zdravlja starijih osoba, tada pod vodstvom prim. doc. dr. sc. Spomenke Tomek-Roksandić. Tijekom dvije godine (2007. - 2009.) u domovima za starije i nemoćne osobe grada Zagreba i Zagrebačke županije obuhvaćeno je 345 osoba, a u sklopu istraživanja napravljena je opsežna anketa, provedene su različite biometrijske izmjere te je uzeta krv za hematološke, biokemijske i genetičke analize.

Projekt Hrvatske zaklade za znanost „Zdravstvene, kulturne i biološke odrednice dugovječnosti: antro-

loška studija preživljenja u dubokoj starosti“, (engl. *Health, Cultural, and Biological determinants of longevity: Anthropological perspective on survival in very old age* – HECUBA, 2018. - 2023.) imao je priliku iskoristiti sve raskošne kvalitete opisanog materijala.

Temeljni cilj projekta HECUBA istraživanje je povezanosti brojnih bioloških, zdravstvenih, reproduktivnih, radnih, ekonomskih, psiholoških i ponašajnih obilježja osoba duboke starosti s dva glavna krajnja ishoda o kojima je informacija danas dostupna, a to su njihova dugovječnost i dob održane funkcionalne sposobnosti.

Naime, zahvaljujući razdoblju od deset godina, koliko je proteklo od inicijalnog istraživanja, ali i suradnji s dvije javnozdravstvene ustanove nadležne za praćenje i zaštitu zdravlja starijih osoba, bilo je moguće doći do informacije o dva nova fenotipa, a to su: a) dob smrti, što omogućuje izdvajanje uistinu dugovječnog poduzorka, i b) dob nastupa funkcionalne nesposobnosti (nesamostalnosti, nepokretnosti), što omogućuje utvrđivanje duljine trajanja razdoblja potpune zavisnosti o tuđoj pomoći i njezi osoba ove dobne skupine. Potonje je važno za planiranje javnozdravstvenih politika koje se odnose na gerontološku i gerijatrijsku praksu. Obje glavne ciljne varijable predstavljaju krajnje ishode prema kojima se sve istraživane karakteristike procjenjuju kako bi se izlučile one koje imaju ključnu ulogu u uspješnom starenju.

Izdvajanje dugovječnog poduzorka, a to su prema srodnim istraživanjima osobe stare 90 i više godina, omogućuje preciznu detekciju fenotipa dugovječnosti što nije bilo moguće provesti u početnom istraživanju jer je među osobama u dobnoj skupini 85–89 bilo osoba koje su dugovječne, ali i onih koje to nisu. Ova precizna distinkcija između dobi 85+ i 90+ pokazala se točnom jer je u inicijalnom istraživanju utvrđen visok stupanj heterogenosti, s obzirom da su među osobama starim 85 i više godina, neke bile potpuno samostalne, pokretne i funkcionalne, dok su druge bile izrazito bolesne, nesamostalne i nepokretne.<sup>38</sup>

HECUBA okuplja stručnjake različitih znanstvenih područja i užih tematskih specijalnosti koji provode sveobuhvatnije i specijaliziranije analize prikupljenih podataka koji su do sada bili tek djelomično analizirani.<sup>39-41</sup>

Osim što se u projektu HECUBA koriste svi podaci prikupljeni 2007. - 2009., njima su pridodani novi rezultati genetičkih analiza, kao i dopuna uzorka onim nesrodnih mladih osoba (dobi od 20 do 35 godina, 100 ispitanika) na kojem se provode planirane genetičke analize što će omogućiti barem preliminarne zaključke o selektivnom mortalitetu, odnosno, o protektivnom učinku „gena dugovječnosti“.

Prigodni uzorak mladih volontera prikupljen je metodom snježne grude (*snowball method*), uz dob kao kriterij uključivanja.

Dobni raspon od 20 do 35 godina odabran je kako bi odgovarao rasponu od 15 godina koji je prisutan u uzorku osoba duboke starosti (85–100 g.) što doprinosi tome da varijabilnost uzrokovana utjecajem kohorte bude usporediva u dvije skupine ispitanika.

Nadalje, u laboratorijima Centra za primijenjenu bioantropologiju Instituta za antropologiju u sklopu projekta HECUBA uspostavljen je molekularno-analitički protokol za određivanje duljine telomera te je isti primijenjen na oba dobna uzorka. I konačno, projekt HECUBA otvorio je priliku da se iskoriste dijelovi upitnika koji do tada nisu bili zahvaćeni, a koji sadrže psihološke i ponašajne karakteristike, kulturne aspekte i elemente životne povijesti.

Vezano uz genotipizaciju odabranih „gena dugovječnosti“ valja istaknuti da su u sklopu inicijalnog projekta napravljene tek rudimentarne molekularnogenetičke analize te je genotipizirano tek nekoliko kandidatskih lokusa, no već su i one iskazale neočekivane nalaze koji su dali poticaj za daljnja istraživanja.<sup>42-43</sup>

Ističemo primjer analize uloge I/D polimorfizma ACE gena (jednog od najčešće istraživanih kandidatskih gena za razvoj kardiovaskularnih bolesti) u dugovječnosti kod kojeg je međugeneracijska usporedba i međupopulacijska meta-analiza omogućila novi pogled iz cjeloživotne perspektive na ulogu jedne genetičke varijante (D alela) za koju se do sada smatralo da isključivo predstavlja zdravstveni rizik, s obzirom na to da ju se proučavalo samo u kontekstu ispitivanja srednje životne dobi.<sup>40</sup> Ovakav nalaz izaziva općeprihvaćenu tezu o apsolutnoj rizičnosti najčešće korištenih i najšire testiranih polimorfizama kandidatskih gena za kronične nezarazne bolesti.

Studije povezanosti polimorfizama „gena dugovječnosti“ koje su u tijeku imaju za cilj utvrditi njihov utjecaj na duljinu života, a uključuju gene koji sudjeluju u više metaboličkih putova i međusobno su u interakciji, ali primarno djeluju na različite mehanizme starenja.

Primjerice, to su geni uključeni u regulaciju staničnog ciklusa i učinkovitost održavanja integriteta genoma (npr. *TP53*), u imunološke i upalne reakcije (npr. *IL-6*, *TNF- $\alpha$* ) te oštećenja uzrokovana slobodnim radikalima (npr. *SIRT1*).

Također se provodi analiza duljine telomera koja je dosad u Hrvatskoj napravljena samo na manjem uzorku mladih osoba.<sup>44</sup> Kako je riječ o ključnim procesima staničnog starenja, koji su univerzalno prisutni u ljudskom tijelu, sve navedene gene karakterizira djelovanje na više organskih sustava i očekuje se da će se u ovoj studiji prepoznati njihovi pleiotropni, sistemski učinci.

Potvrdu sistemskih učinaka protektivnih varijanti ovih „gena dugovječnosti“ može donijeti samo usporedba s mlađom populacijom koja još nije prošla selekciju koju donosi dugo življenje. Stoga analize uključuju međugeneracijsku usporedbu učestalosti ispitivanih alela korištenjem komparacijskog uzorka osoba mlade životne dobi koji je prikupljen u sklopu projekta HECUBA.

Izrada sume genetičkih varijanti koje doprinose dugovječnosti (*genetic risk score*) predstavljena je u dva rada, od kojih jedan daje usporedbu osoba duboke starosti i mladih osoba opće populacije Hrvatske s populacijom Roma koja živi u Republici Hrvatskoj, koja je i socioekonomski deprivirana i ujedno genetički specifična manjinska skupina.<sup>45</sup>

Drugi pak rad daje usporedbu genetičkih varijanti koje doprinose doživljenju dobi od 90, odnosno 95 godina (dugovječnost i ekstremna dugovječnost).<sup>46</sup>

Ovaj projekt se u još jednom aspektu nadovezuje na prethodna istraživanja Instituta za antropologiju, a to su analize ADME gena koje su provedene u sklopu projekta ADMEROMA (HRZZ-IP-2014-09-4454; 2015. – 2019). ADME geni su odgovorni za apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje lijekova, a ubrajaju se među gene koji pokazuju značajnu međupopulacijsku varijabilnost.

Prema dosadašnjim farmakogenetičkim spoznajama o mogućem negativnom odgovoru na lijekove ([www.pharmadme.org](http://www.pharmadme.org)) te na temelju iskustava stečenih u sklopu rada na projektu ADMEROMA izdvojeni su funkcionalno najrelevantniji polimorfizmi.

U sklopu projekta HECUBA pripremljen je rad koji predstavlja učestalost tih varijanti ADME gena u populaciji Republike Hrvatske u odnosu na onu prisutnu u drugim državama Europe.<sup>47</sup> Pri tomu su posebno istaknute značajke prisutne u osoba duboke starosti što predstavlja specifičan praktični doprinos projekta s obzirom na polipragmaziju prisutnu u ovoj dobnoj skupini.<sup>48</sup>

Također su predstavljeni rezultati analize preživljenja (engl. *survival analysis*), odnosno povezanosti funkcionalne sposobnosti (mobilnost i samostalnost) i duljine života u osoba duboke starosti (85+), što je bilo moguće zahvaljujući longitudinalnim podacima koje je prikupio tim suradnika s NZJZAŠ-a.

Znanje o dobi nastupa funkcionalne nesposobnosti (nesamostalnosti, nepokretnosti) omogućuje utvrđivanje duljine trajanja razdoblja potpune zavisnosti o tuđoj pomoći i njezi osoba ove dobne skupine, što je važno za planiranje javnozdravstvenih politika i za gerontološku i gerijatrijsku praksu.<sup>49</sup>

U sklopu projekta provedene su i sociokulturne analize među kojima ističemo istraživanje učinaka psihosocijalnih čimbenika i samoprocjene kvalitete života na dugovječnost.<sup>50</sup>

Također je objavljen rad koji predstavlja rezultate analize demografskih, socioekonomskih i zdravstvenih karakteristika te kvalitete života i zadovoljstva životom dugovječnih osoba koje su tijekom svog života bile direktno izložene ratnim zbivanjima (Prvi i Drugi svjetski rat te Domovinski rat) u odnosu na one koji to nisu bile.<sup>51</sup> Sve reference projekta HECUBA mogu se naći na web stranici: <https://hecuba.inantro.hr/>.

## ZAKLJUČAK

Kod dugovječnih osoba prisutan je koloplet raznovrsnih genetskih i okolišnih čimbenika te psiholoških obilježja i ponašajnih obrazaca koji doprinose usporenju procesa starenja. Maksimizirajući rijetke prilike koje se otvaraju mogućnošću pristupa dugovječnoj populaciji, istraživanja je poželjno koncipirati kao multidisciplinarna i interdisciplinarna. Kako mortalitetni uzorak u određenoj populaciji uvijek odražava njene biološke, socijalne i zdravstvene karakteristike, poželjno je provoditi istra-



živanja procesa starenja u različitim društvenim skupinama i pri tome obuhvatiti što širi spektar genetičkih, zdravstvenih, socioekonomskih, psiholoških, ponašajnih i kulturnih utjecaja potencijalno povezanih s fenomenom uspješnog starenja i dugovječnosti. Tim je nastojanjima projekt HECUBA pokušao dati svoj doprinos.

## Determinants of successful ageing and longevity: holistic anthropological research of long-lived residents of nursing homes in Zagreb, Croatia

Tatjana Škarić-Jurić<sup>1</sup>, Spomenka Tomek-Roksandić<sup>2</sup>, Branko Kolaric<sup>3</sup>, Tanja Ćorić<sup>3</sup>, Hrvojka Marija Zeljko<sup>4</sup>, Jasminka Despot Lučanin<sup>5</sup>, Šime Smolić<sup>6</sup>, Ana Perinić Lewis<sup>7</sup>, Nina Smolej Narančić<sup>1</sup>, Ivica Rubelj<sup>8</sup>, Luka Bočkor<sup>9</sup>, Maja Šetinc<sup>1</sup>, Željka Celinščak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for Anthropological Research, Zagreb, Croatia

<sup>2</sup>Libertas International University, Zagreb, Croatia

<sup>3</sup>Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health, Zagreb, Croatia

<sup>4</sup>Warrington and Halton Hospitals, NHS Foundation Trust, Warrington, United Kingdom

<sup>5</sup>University of Zagreb, Faculty of Croatian Studies, Zagreb, Croatia

<sup>6</sup>University of Zagreb, SHARE study in Croatia, Faculty of Economics and Business, Zagreb, Croatia

<sup>7</sup>Institute for Migration and Ethnic Studies, Zagreb, Croatia

<sup>8</sup>Division of Molecular Biology, Laboratory for Molecular and Cellular Biology, Ruđer Bošković Institute, Zagreb, Croatia

<sup>9</sup>Center for Applied Bioanthropology, Institute for Anthropological Research, Zagreb, Croatia

**SUMMARY** Persons of very old age are prime examples of successful ageing. Therefore, the extensive survey of 345 oldest old persons (85+ yrs.) has been conducted between 2007 and 2009 in retirement homes in Zagreb, where a wide spectrum of data (interviews, biometry) and blood samples (for genetic, biochemical and hematological analyses) was collected. The time span of 10 years since the initial research enabled for a first-class possibility to detect two key outcomes: the examinees' age at death (and selection of exceptionally long-lived subsample) and the duration of their functional ability. The project HECUBA aims to investigate the impact of biological and health-related features comprehensively, along with different socioeconomic and psychological traits, personal history and cultural factors (attitudes, behavior, habits) on the aging process dynamics. It is expected that this project will contribute to the current ageing theories and come up with results relevant for the gerontological and geriatric practice in the Republic of Croatia.

**KEY WORDS** gene-environment interaction; healthy aging; interdisciplinary research; longevity; oldest-old; socioeconomic factors

### LITERATURA

- Škarić-Jurić T. Starenje kao dio životnog ciklusa. In: Lauc T, Čuković-Bagić I, eds. Dentalna i kraniofacijalna antropologija. Zagreb: Alfa; 2019;55-64.
- Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell*. 2005 Feb;120(4):437-47.
- Sebastiani P, Thyagarajan B, Sun F, et al. Biomarker signatures of aging. *Aging Cell*. 2017 Apr;16(2):329-38.
- Dirks AJ, Leeuwenburgh C. Caloric restriction in humans: Potential pitfalls and health concerns. *Mech Ageing Dev*. 2006 Jan;127(1):1-7.
- Luy M, Gast K. Do women live longer or do men die earlier? Reflections on the causes of sex differences in life expectancy. *Gerontology*. 2014;60(2):143-53.
- Jin K. Modern Biological Theories of Aging. *Aging Dis*. 2010 Oct;1(2):72-4.
- van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature*. 2014 May;509(7501):439-46.
- Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell*. 2005 Feb;120(4):513-22.
- Oberdoerffer P, Sinclair DA. The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Sep;8(9):692-702.
- Guo Z, Juxue L, Sudarshana P, et al. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- $\beta$ , NF- $\kappa$ B and GnRH. *Nature*. 2013 May;497(7448):211-6.
- Dato S, Soerensen M, Lagani V, et al. Contribution of genetic polymorphisms on functional status at very old age: A gene-based analysis of 38 genes (311 SNPs) in the oxidative stress pathway. *Exp Gerontol*. 2014 Apr;52:23-9.
- Jylhävä J, Raitanen J, Marttila S, et al. Identification of a prognostic signature for old-age mortality by integrating genome-wide transcriptomic data with the conventional predictors: the Vitality 90+ Study. *BMC Med Genomics*. 2014 Sep;7:54.
- Deelen J, van den Akker EB, Trompet S, et al. Employing biomarkers of healthy ageing for leveraging genetic studies into human longevity. *Exp Gerontol*. 2016 Sep;82:166-74.
- Munoz-Espin D, Serrano M. Cellular senescence: From physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014 Jul;15(7):482-96.
- Arai Y, Takayama M, Gondo Y, et al. Adipose endocrine function, insulin-like growth factor-1 axis, and exceptional survival beyond 100 years of age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Nov;63(11):1209-18.
- He LQ, Lu JH, Yue ZY. Autophagy in ageing and ageing-associated diseases. *Acta Pharmacol Sin*. 2013 May;34(5):605-11.
- Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeblerlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*. 2013 Jan;493(7432):338-45.
- Rattan SI. Healthy ageing, but what is health? *Biogerontology*. 2013 Dec;14(6):673-7.
- Mossakowska M, Broczek K, Wiczorowska-Tobis K, et al. Cognitive performance and functional status are the major factors predicting survival of centenarians in Poland. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Oct;69(10):1269-75.
- Liu Z, Zhong G, Li S, et al. Use of serum albumin and activities of daily living to predict mortality in long-lived individuals over 95 years of age: a population-based study. *Age (Dordr)*. 2015 Aug;37(4):9809.
- Boonekamp JJ, Simons MJ, Hemerik L, et al. Telomere length behaves as biomarker of somatic redundancy rather than biological age. *Aging Cell*. 2013 Apr;12(2):330-2.
- Cevenini E, Cotichini R, Stazi MA, et al. How to classify the oldest old according to their health status: A study on 1160 subjects belonging to 552 90+ Italian sib-ships characterized by familial longevity recruited within the GEHA EU Project. *Mech Ageing Dev*. 2013 Nov-Dec;134(11-12):560-9.
- Sokalska ME. Longevity - A new legacy of the twentieth century. *Eur J Health Law*. 1997 Jan;4(3):219-24.
- Bouillet D. Mogućnosti izvaninstitucionalnih oblika skrbi o starijim osobama. *Rev soc polit*. 2003 Mar;10(3):321-33.
- Govindaraju D, Atzmon G, Barzilai N. Genetics, lifestyle and longevity: Lessons from centenarians. *Appl Transl Genom*. 2015 Feb;4:23-32.
- Fung HH. Aging in culture. *Gerontologist*. 2013 Jun;53(3):369-77.
- Zeman, Zdenko; Geiger Zeman, Marija. "I onda sam nekako doplovila do ovdje": iskustva života u domu za starije i nemoćne osobe. Knjiga sažetaka - Godišnja konferencija hrvatskih psihologa: Psihologija starenja - pogled u budućost. Zagreb, 2015.
- Ambrosi-Randić N, Plavšić M. Uspješno starenje. Pula: Društvo psihologa Istre, Sveučilište Jurja Dobrile u Puli. 2008.
- Lyyra TM, Törmäkangas TM, Read S, et al. Satisfaction with present life predicts survival in octogenarians. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2006 Nov;61(6):P319-26.
- Allerhand M, Gale CR, Deary IJ. The dynamic relationship between cognitive function and positive well-being in older people: A prospective study using the English Longitudinal Study of Aging. *Psychol Aging*. 2014 Jun;29(2):306-18.
- Schaie KW. Theoretical perspectives for the psychology of aging in a lifespan context. In: Schaie KW, Willis SL, eds. *Handbook of the Psychology of Aging*. San Diego: Academic Press; 2016;3-13.

32. Benyamini Y. Why does self-rated health predict mortality? An update on current knowledge and a research agenda for psychologists. *Psychol Health*. 2011 Nov;26(11):1407-13.
33. Bell CL, Chen R, Masaki K, et al. Late-life factors associated with healthy aging in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2014 May;62(5):880-8.
34. Gavrilov LA, Gavrilova NS. New Developments in the Biogeography of Aging and Longevity. *Gerontology*. 2015;61(4):364-71.
35. Hart C, McCartney G, Gruer L, et al. Comparing the impact of personal and parental risk factors, and parental lifespan on all-cause mortality and cardiovascular disease: Findings from the Midspan Family cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2015 Oct;69(10):950-7.
36. Liu SY, Kawachi I. Discrimination and telomere length among older adults in the United States. *Public Health Rep*. 2017 Mar/Apr;132(2):220-30.
37. Carnes BA, Olshansky SJ, Hayflick L. Can human biology allow most of us to become centenarians? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Feb;68(2):136-42.
38. Tomek-Rokсандić S. Antropometrijske osobine stogodišnjaka. Doktorska disertacija. Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilište u Zagrebu. 2009.
39. Smolej Narančić N, Tomek-Rokсандić S, Miličić J, et al. Antropometrija u procjeni stanja uhranjenosti starijih osoba. In: Tomek-Rokсандić S, Šostar Z, Fortuna V, eds. Četiri stupnja gerijatrijske zdravstvene njege sa sestričnom dokumentacijom i postupnikom opće/obiteljske medicine u domu za starije osobe. 2<sup>nd</sup> ed. Zagreb: Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za zaštitu zdravlja starijih osoba. 2012;299-311.
40. Zajc Petranović M, Škarić-Jurić T, Smolej Narančić N, et al. Angiotensin-converting enzyme deletion allele is beneficial for the longevity of Europeans. *Age (Dordr)*. 2012 Jun;34(3):583-95.
41. Smolej Narančić N, Miličić J, Tomas Ž, et al. Anthropometric indices of nutritional status in Croatian oldest old: new equations to predict height and weight. *Period Biol*. 2013;115(4):483-9.
42. Zajc Petranović M. Uloga polimorfizama kandidatskih gena za kardiovaskularne bolesti u dugovječnosti: antropološki pristup. Doktorska disertacija. Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilište u Zagrebu. 2013.
43. Krajačić P. Utjecaj "gena dugovječnosti" na biološku dob u osoba duboke starosti. Doktorska disertacija. Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilište u Zagrebu. 2017.
44. Laganović M, Bendix L, Rubelj J, et al. Reduced telomere length is not associated with early signs of vascular aging in young men born after intrauterine growth restriction: a paradox? *J Hypertens*. 2014 Aug;32(8):1613-19.
45. Škarić-Jurić T, Celinščak Ž, Šetinc M, et al. So different but equal: 33 longevity genes' loci in the Roma and in the general population of Croatia. *Anthropologie (Brno)*. 2023;61(1):1-28.
46. Šetinc M, Celinščak Ž, Bočkor L, et al. Genetic scores for predicting longevity in the Croatian oldest-old population. *PLoS One*. 2023 Feb;18(2):e0279971.
47. Celinščak Ž, Zajc Petranović M, Šetinc M, et al. Pharmacogenetic distinction of the Croatian population from the European average. *Croat Med J*. 2022 Apr;63(2):117-25.
48. Lucenteforte E, Lombardi N, Vetrano DL, et al. Inappropriate pharmacological treatment in older adults affected by cardiovascular disease and other chronic comorbidities: a systematic literature review to identify potentially inappropriate prescription indicators. *Clin Interv Aging*. 2017 Oct;12:1761-78.
49. Slivšek G, Bišof V, Kolaric B, et al. Functional ability and the duration of dependence in oldest-old residents of Zagreb retirement homes. *Public Sector Economics 2022 Conference – Ageing and Long-Term Care*. Zagreb, 2022. Available from: <https://hecuba.inantro.hr/wp-content/uploads/2023/03/2022-slivsek-1.pdf>.
50. Despot Lučanin J, Škarić-Jurić T, Čorić T, et al. Doprinos psihosocijalnih čimbenika duljini života dugovječnih osoba. *Suvremena Psihologija*. 2022;25(1):7-19.
51. Perinić Lewis A, Škarić-Jurić T, Despot Lučanin J, et al. The lasting impact of war experiences on quality of life in long-lived retirement homes residents: The birth cohort 1906-1928. *Ageing Soc*. 2022 May;1-29.

## ADRESA ZA DOPISIVANJE

Izv. prof. dr. sc. Tatjana Škarić-Jurić, dr. med.  
 Institut za antropologiju  
 Ljudevita Gaja 32, 10000 Zagreb  
 E-mail: [tatjana.skarcic-juric@inantro.hr](mailto:tatjana.skarcic-juric@inantro.hr)  
 Telefon: +385 1 5535 100

## Učinkovito upravljajte domom za starije i nemoćne osobe

- Optimizirajte poslovne procese
- Pratite zdravstveno stanje
- Evidentirajte korisnike
- Kreirajte izvještaje
- Uštedite vrijeme

<https://domis.factory-x.hr>

[info@factory-x.hr](mailto:info@factory-x.hr)


