

# 長壽與成功老化

吳易謙 韓良誠 林錫璋

國立成功大學醫學院 內科部

## 摘要

老年人口正快速增加，如何改善老年人的健康問題並延長其壽命是一重要課題。百歲人瑞不僅活得久且活得好，實足以作為長壽及成功老化之研究模型。長壽需要特定基因組成與良好的生活習慣之配合，後者指的是運動、健康飲食及避免吸菸等。研究指出數種基因以及飲食熱量節制可能在長壽中扮演重要角色，然需要進一步研究去證實及深入探討可能之機轉。人口的成功老化可以用罹病期壓縮為指標，且必要條件除了慢性病之預防與治療之外，仍是建立良好的生活習慣，以及避免或改善常見老人症候群（認知功能障礙、失智症、憂鬱症、跌倒、失禁、體重過輕、暈眩、視力障礙、聽力障礙等）的發生。建立成功老化的臨床預測指標，以及改善醫療服務以促進成功老化，將是未來努力的方向。

關鍵詞：長壽 ( Longevity )  
成功老化 ( Successful aging )  
基因 ( Gene )  
生活習慣 ( Lifestyle )  
罹病期壓縮 ( Compression of morbidity )  
老人症候群 ( Geriatric syndrome )

## 引言

全世界人口正在老化。在大多數工業化國家，年齡超過85歲者，又稱"最老老人 ( the oldest old )"，屬於人口數增長最快的年齡層，並且是醫療資源的高度使用群。如何活得長久且保持健康、有活力、無生活功能障礙，已經成為重要的課題，近年來關於成功老化 ( successful aging ) 之研究也有越來越多之趨勢。本篇綜論主要整理了人類對於長壽和成功老化機轉的了解，以便有助於建立促進長壽和成功老化的策略，並且

對未來研究的方向和臨床實務之發展提供建議。

## 長壽 ( longevity )

生物的壽命受基因和環境影響。一項北歐雙胞胎的研究<sup>1</sup>指出平均壽命的遺傳性 ( heritability ) 為20%到30%。易言之，一群人在壽命方面的變異，至少有70%是因環境差別所造成。如果一般人遺傳到一套可以有平均壽命的基因變異 ( polymorphisms )，他們的習慣和環境將是決定長壽與否之關鍵。一項研究顯示，最佳的健康相關行為，將為預期壽命增加10年<sup>2</sup>。一如許多複

雜的疾病，壽命取決於多種基因和環境的多方面相互作用。找出遺傳因素有助於澄清生物對重要環境刺激的反應，使我們能夠針對一個人遺傳學的組成提出個別化的最佳環境改善之建議。例如，如果一個人基因組成屬於短壽命的高危險群，我們應可合理的期望飲食改變可能降低其危險程度；如果基因的組成已經屬低危險群，要以飲食的改變去進一步減少危險度，效果將相當有限。

### 一、壽命的基因決定因素

像很多疾病一樣，探索壽命的基因決定因素，可以從研究表現極短壽命的遺傳性疾病或壽命極長的稀有家族開始。

#### (一)早老症 ( progeroid syndrome )

早老症<sup>3</sup>以過早的老化及壽命短為特點。其中，華納症 ( Werner syndrome, WS ) 是體染色體隱性 ( autosomal recessive ) 遺傳的遺傳疾病，其以短的壽命為特點 ( 平均只有 47 年的壽命 )，並罹患廣泛的組織萎縮、動脈粥狀硬化、灰頭髮、第二型糖尿病、白內障和骨質疏鬆<sup>3</sup>。導至華納症的基因異常，是一個名為 WRN ( RecQ helicase family ) 的基因發生突變而喪失功能，引起許多成體組織加速進行複製性衰老 ( replicative senescence )<sup>3</sup>。複製性衰老的細胞，因為細胞週期激酶抑制劑 ( cyclin-dependent kinase inhibitors ) 的作用而無法進行有絲分裂，導致細胞雖存活但再也無法分裂而使組織增生，而且進入複製性衰老期的細胞會在基因表現上發生改變，因而產生劇大的表型改變 ( phenotypic changes )<sup>4</sup>。成體細胞的複製性衰老，可能可以解釋一般老人發生廣泛組織萎縮而導致組織器官功能退化之現象<sup>3</sup>。

哈金森-吉爾佛早衰老症 ( Hutchinson-Gilford progeria, HGP ) 是另一種體染色體隱性遺傳的早老症，臨床表現動脈粥狀硬化、肌肉減少症 ( sarcopenia )、骨質疏鬆等<sup>3</sup>。致病基因名為片層蛋白 A 基因 ( lamin A, LMNA ) 之顯性抑制 ( dominant negative ) 突變，導致核內膜片層蛋白 ( nuclear lamina ) 異常而影響正常基因之轉錄與轉譯及染色體複製，進一步使組織細胞加速進行凋亡 ( apoptosis ) 而加速組織細胞的週轉 ( turnover )，使組織細胞加速進入上述之複製性衰老<sup>3</sup>。有趣

的是，在正常老化的人體組織細胞也可以發現類似的片層蛋白 A 基因變異而伴隨核內膜片層蛋白之結構異常<sup>5</sup>，因此類似的基因機轉可能可以解釋老化的某些現象。

#### (二)百歲人瑞 ( centenarians )

有一些基因常見於百歲人瑞而稱為長壽基因。不過更值得注意的，人瑞較少暴露於足以導致提早死亡之環境。許多證據告訴我們長壽是可以遺傳的，百歲老人的父母有高於對照組九倍的機會可以活到一百歲<sup>6</sup>，百歲老人的兄弟姊妹也有高於對照組十八倍的機會可以活到相同程度的高齡，並且死亡率能終生持續地低於對照組的一半以下<sup>7</sup>。百歲老人與其兄弟姊妹可能在生命的早期暴露於類似的環境和行為因素，不過通常隨著時間，環境和行為因素，例如社經地位、生活模式、居住地區等，都將逐漸發生分歧。因此，如果百歲老人的兄弟姊妹的生存優勢主要由於環境因素，優勢應該隨著年齡下降。但相反的，生存優勢並不會隨時間遞減，可見得此優勢不盡然純由環境因素決定，而有遺傳因素的影響。

長壽顯而易見地和特別高的疾病抗性相關。因此，發現基因與長壽的相關性，當然將會使得人瑞高於常人的疾病抗性之機轉更加明朗化。針對百歲人瑞進行的相關性研究 ( New England American, Mormon, Ashkenazi Jewish, Islandic, Okinawan, Japanese, Italian, Irish, Dutch 等各項著名的研究 )<sup>6,8-11</sup>，已經顯示幾種可能的長壽基因或生理訊息傳遞路徑之角色，例如 HLA -DR1<sup>12</sup>、PON1<sup>13</sup>、IGF-1<sup>14</sup>、PAPR-1<sup>15</sup>、superoxide dismutases<sup>16</sup> 和脂質代謝路徑中的分子<sup>17</sup>。另外，因為百歲人瑞與兄弟姊妹有相當類似的長壽傾向，我們亦可以藉由研究人瑞及其兄弟姊妹所共同擁有之基因變異，來找到長壽基因<sup>18</sup>。新英格蘭人瑞研究中，人瑞的基因就被拿來跟其兄弟姊妹進行比較，總共有屬於 137 個家庭的 308 個人的基因被納入分析。根據無母數分析，四號染色體上的一個區域有著遺傳連鎖 ( linkage ) 之現象<sup>19</sup>。透過高密度 SNP 分析，微粒體轉移蛋白質 ( microsomal transfer protein ) 的某特定外顯子基因型 ( exonic genotype ) 被認為與長壽相關<sup>20</sup>。但是，解釋這些觀察性質的病例對照研究 ( case-control

association studies) 所得到的結果應該謹慎。除一般該型研究之常見問題外，須注意研究設計上是否選擇了合適的人作為對照組。所以為了驗證這些初步的研究結果，進一步針對不同人種進行更大規模之關連性研究是必要的。未來的研究也須澄清該基因及其所產生之蛋白質的生物活性，以使我們對於長壽的機轉更加瞭解<sup>21</sup>。

## 二、壽命的環境決定因素

### (一) 飲食卡路里節制 (calorie restriction)

飲食卡路里節制將有利於長壽目標的達成。許多動物實驗指出，於年輕或成年動物的飲食卡路里減少 30% 或以上，將可以預防許多與老化有關的慢性病之發生，並且顯著延長該物種之最長壽命<sup>22</sup>。飲食卡路里節制的老鼠，代謝速率較慢，體溫較低，蛋白質及去氧核糖核酸氧化之情況較輕微，同時有較低的血液胰島素及 DHEA 濃度<sup>23</sup>。若將同樣的長期飲食卡路里節制用於人類或是其他生命期很長的哺乳動物，是否可以產生類似的結果，目前仍無直接證據。雖說如此，目前確實已有一些間接證據支持飲食卡路里節制能夠在人體產生與實驗動物類似的結果。

日本琉球 (沖繩, Okinawa) 居住著世界上少見長壽的人口，Kagawa<sup>24</sup> 針對日本沖繩居民的飲食進行分析，發現年輕學生飲食的卡路里數僅有日本其他地區學生攝取量之 62%。沖繩成人的飲食，就蛋白質及脂質的總量來說，與日本其他地區是一樣的；但是就卡路里數而言，卻較日本國家平均值少了 20%。沖繩居民因為腦血管疾病、癌症或心臟病而死亡的人數分別僅有日本其他地方的 59%、69%、59%。沖繩居民若是離開沖繩而到日本其他地方居住，並且拋棄他們原有的生活方式，其死亡率將比仍居住於沖繩的人來得高<sup>25</sup>。

生物圈 2 號 (Biosphere 2) 的實驗也意外地提供了一次關於飲食卡路里節制的人體試驗。生物圈是一個面積高達 12750 平方米並以玻璃及金屬與外界隔絕的人造環境，裡面的生態幾乎自給自足，跟外界之間幾乎沒有物質的流通。從 1991 年 9 月 26 日到 1993 年 9 月 26 日，8 名健康成年人 (4 名男人，4 名女人) 住在生物圈 2 號裡面，在這段時間內，生物圈 (包括這群人) 與外界完全

隔絕。但是不幸的，這段時間種植的食物在量上少於最初的估算，於是這 8 名成年人經歷了意料之外的飲食卡路里節制，時間長達兩年<sup>26</sup>。經過了這段時間的飲食卡路里節制，這 8 名成年人除了發生顯著的體重減輕外，不論是在生理學、血液學、激素方面或是生物化學指標上皆可以看到變化<sup>27</sup>，而且這些變化與之前老鼠實驗的結果相當；特別是，這 8 名成年人體內有較低的血糖、血液胰島素、甲狀腺激素 (T3) 濃度及 DHEA 濃度。

最近，在美國國家衛生研究院大力的資助下，Heilbronn 等人<sup>28</sup> 正進行一項嚴謹的飲食卡路里節制的隨機臨床對照試驗，簡稱 CALERIE。其第一階段的實驗成果亦於 2006 年刊登於 JAMA，其主要目標是想知道體重過重的健康人在進行長達六個月的飲食卡路里節制後，是否會在體溫、甲狀腺功能、氧化的壓力上以及一些與長壽相關的生理參數方面發生改變。這裡 "與長壽相關的生理參數" 指的是血清胰島素濃度、體溫及 Dehydroepiandrosterone (DHEA) 濃度，因為根據美國一項大規模的前瞻性追蹤觀察實驗 - Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)<sup>23</sup>，結果指出血清空腹胰島素值低、血液中 DHEA 濃度低或是體溫較低的人，較有可能活的久，因此這三個指標常被作為人類長壽之指標。

CALERIE 試驗中有 48 名健康男性和女性被隨機分配到四組，對照組接受的飲食卡路里量為能量需求的 100%，一組的飲食卡路里少了需求量的 25%，一組的飲食卡路里少了需求量的 12.5% 之外還得額外藉由運動消耗 12.5% 的能量，另外一組每人只攝取非常低卡的飲食 (890 kcal/d) 直到體重下降達原來的 15%，之後則攝取足以維持此體重之卡路里量。結果指出，飲食卡路里節制確實能夠降低血清空腹胰島素值和體溫，兩者都與人類長壽有關係。經歷飲食卡路里節制的受試者，也有較低的代謝速率伴隨較低的血清甲狀腺激素 (T3) 濃度以及較少的 DNA 氧化性損害 (oxidative damage of DNA)。我們目前不知飲食卡路里節制的時間更長且受試者數目更多的臨床試驗，可否產生類似的結果，甚至有延

長壽命的效果。但飲食熱量的節制可以達成長壽所需擁有的生理指標，不是只有瘦身減肥而已。

## (二)生活型態 (lifestyle factors)

### 1.避免高危險之行爲

不利於長壽目標的高危險行爲有抽菸、不良飲食習慣、少運動、喝酒、微生物感染、接觸環境毒物、危險性行爲、施用毒品。從世界上工業化國家的統計 (包括臺灣在內)，可以發現造成人類早逝的原因不外乎與此密切相關。台灣菸癮者有480萬人，大約每年有19,000人死於與吸菸有關的疾病<sup>29</sup>。自從1982年以來，癌症一直是台灣人民死因的主要原因。吸菸會導致肺癌，而肺癌一直是台灣五種常見癌症之一<sup>29</sup>。近年來因糖尿病、高血壓及腦血管疾病而死亡的人數正快速增加<sup>29</sup>，這三種疾病正好都與飲食和缺乏活動有關。工業化和都市化所帶來的交通發展已經導致因職業或交通事故死亡人口的快速爬升<sup>29</sup>。在台灣除了菸、酒和檳榔之外，也有越來越多的年輕人吸食毒品，例如安非他命、flunitrazepam或者FM2、MDMA或者ecstasy<sup>29</sup>。這些高危險的行爲，促成許多人英年早逝；想長命百歲，必須避免染上此類惡習。

### 2.從事健康的生活作息活動 (healthy lifestyle)

從事健康的生活作息，可以促進長壽目標的達成。其中的健康生活作息活動指的是健康的飲食、有規律的從事阻力 (resistance) 與有氧 (aerobic) 運動、穩定地維持較低的身體質量指數 (BMI) 以及避免吸菸。

就以在沖繩進行的研究來說，其居民長壽的原因為何？研究指出沖繩居民的長壽與健康的生活模式有關係。沖繩居民的飲食以植物性食材為主，且低鹽、低脂肪，脂肪則以單元不飽和脂肪 (monounsaturated fat) 為主；此外，有規律的身體活動 (農地工作和傳統舞蹈) 也是他們生活的一部份<sup>30</sup>。

一項針對美國加州的基督復臨安息日會 (Seventh Day Adventist) 成員的健康研究，發現其教會成員之所以有較一般人長的壽命，是因為有健康的生活作息活動。結果指出，單純的健康飲食、運動及避免吸菸將可以為預期的壽命延長7至10年<sup>2</sup>。

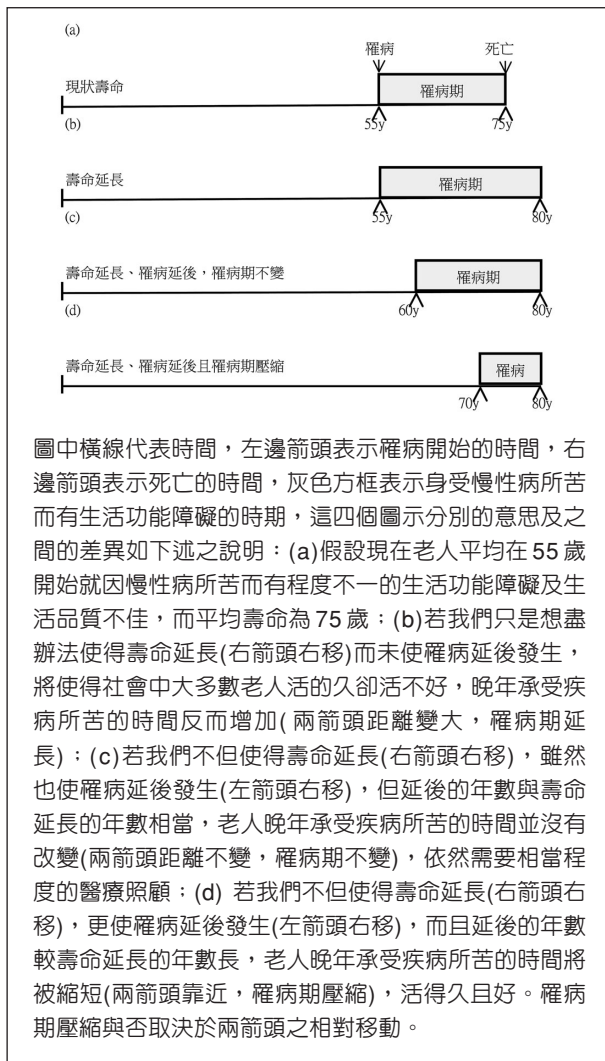
另外，一項針對檀香山亞裔居民進行的長達40年之前瞻性觀察實驗 (Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study)<sup>31</sup>，結果指出只要是中年開始就有健康的生活習慣，特別是受高等教育、有強的握力 (high grip strength) 且沒有過重 (overweight)、高三酸甘油血症 (hypertriglyceridemia)、高血糖 (hyperglycemia)、高血壓 (hypertension)、吸菸以及飲酒過量的情況，就可以享受較長久且健康的一生。這些發現，與沖繩研究完全符合，異曲同工。

總之，長壽並非百歲人瑞及其家族所特有，只要是及早從事健康的生活作息且遠離不利長壽的高危險行爲，人人有機會活的久且健康。從前有句話說"三歲定一生"，現有的研究看來，中年時期的一些生理指標，足以預測未來長壽之傾向。

## 成功老化 (successful aging)

人們希望安享晚年，即使人生已是夕陽，卻依然能免除生理殘障，維持較高的認知、身體和社會功能，這是成功老化<sup>32</sup>。成功老化的老人，即使無法長壽，晚年大部份的時間都能維持健康，而不同於一些老人雖活得久卻活得不好。年齡是很多慢性病的危險因子，許多老人罹患一種甚至數種慢性病。當大多數老年人因各式各樣的慢性病所苦，而有程度不一的生活功能障礙及生活品質不佳的情形時，卻也有一群老人依然能夠維持幾乎正常的生活功能，且持續好幾年，直到接近生命盡頭的前一段時間才出現功能喪失之情形<sup>32</sup>。換言之，老人之間存在極大之差異性，而成功的老化讓歲數增添了生命的意義和喜悅。

研究指出成功老化的老人約佔老人的35.8%，其實為數不少<sup>33</sup>。成功老化老人的存在，佐證了Fries於1980年所提出的罹病期壓縮假說 (Compression of Morbidity Paradigm)<sup>34</sup>，亦即如果能夠延緩生理障礙或者其他病狀的發生，而且延緩的年數大於生命期延長的年數，一個人在晚年承受疾病所苦的時間將可以被壓縮，就如同圖一(d)所示。相反的，假如僅有生命期的延長而沒有延緩生理障礙或者其他病狀的發生，或是後者延緩的程度不及生命延長的程度，將會使得一



圖一：罹病期壓縮理論<sup>34</sup>

個人在晚年承受疾病所苦的時間不但沒有減少甚至是延長，就如同圖一 (b) (c) 所示。

Fries 當時提出此項罹病期壓縮假說時，並不為當時大多數學者認同，因為並沒有支持的證據。然而由於近來醫學快速的發展，使得許多慢性病得以被有效控制，例如高血壓、糖尿病、冠狀動脈疾病、關節炎的控制、人工關節替換術等，以及我們對於一些常見疾病已發展出有效的預防方式，例如大腸癌篩檢、流感和肺炎球菌的疫苗、以阿斯匹林預防心臟疾病等，我們正目睹罹病期壓縮的趨勢<sup>35</sup>。從許多大規模的調查<sup>35</sup>，包括 National Long-Term Care Survey 及 National Health Interview Survey，都可以發現自 1982 年開始老人身體殘障正以大約每年 2% 的速率不斷

的減少，相較於死亡率每年 1% 的下降速率是快得多，足以證明至少在美國罹病期壓縮正逐漸進行中。罹病期壓縮能為今日益嚴重的老人健康問題提出解決方式，因為其能使社會中需要接受醫療密切照顧的老人減少，因此我們欣慰看到罹病期壓縮的趨勢正在上演。

然而，這樣的趨勢可以持續多久？從 1850 年以來人類預期壽命就不斷以直線上升的方式增加，而且未來也似乎沒有減緩增加的趨勢<sup>36</sup>，只要壽命延長的速率超過罹病延緩的速度，也就是類似圖一 (b) 的情形，罹病期壓縮將會消失。所以我們目前首要之務，是要找出更有效的延遲罹病之方法，以維持或甚至加速罹病的延後速度，以達罹病期壓縮之結果。

成功老化的老人常有以下特徵<sup>33</sup>：不抽菸、身體活動量大、較多社交活動、好的健康自我評價、較少的身體疾病、沒有憂鬱症、沒有認知功能障礙、沒有關節炎和糖尿病。前瞻性觀察實驗告訴我們，健康的生活習慣確實可以有效地使罹病延緩發生。運動、避免抽菸、遠離肥胖、攝取健康飲食證實可以降低身體障礙 (disability) 的發生<sup>33</sup>。重要的是，這些生活習慣都是可以改變的，而且即使是年紀大了才開始改善生活作息，依然會有健康上的效益<sup>33</sup>。由此可見，健康促進 (health promotion) 對於成功老化之重要性。此外，控制且避免常見慢性病之危險因子可以有效預防慢性病，當然也是成功老化重要條件<sup>33</sup>。

研究指出中年時期的一些健康指標可以預知晚年是否可以成功老化<sup>37,38</sup>，例如心血管疾病危險因子、身體質量指數、身體活動功能 (手部握力、蹲坐試驗 (squatting test)) 等。另外，一些常見的老人問題<sup>39</sup>，像是認知功能障礙、憂鬱症、跌倒、失禁、體重過輕、暈眩、視力障礙、聽力障礙等，皆與身體功能障礙的出現有關。因此推動成功老化，除了對於慢性病提供整合性醫療照顧、健康促進外，更必須善用專業提早發現上述老人常見問題，積極給予治療或改善，避免醫源性問題，更重要的是將目標從治癒疾病移轉到生活功能及品質的提升，因為良好的生活功能及品質乃成功老化之核心。

## 結論與遠景

成功老化和長壽將為高齡化社會日益嚴重的醫療問題提供解決的方法。人類壽命由基因和環境因素決定，長壽不僅需要健康的生活習慣，而且有賴身體內在對疾病的抗性，後者與基因有相當的關係，且可以藉由百歲老人遺傳學的研究獲得更深入的了解。此外，長期追蹤研究人瑞及其子女之基因型 (genotype) 與表型 (phenotype)，將有助於更進一步了解基因與環境因素的交互作用。對於飲食卡路里節制以及其他生活習慣對壽命的影響，也需要進一步的研究來驗證。此外我們不僅想要活得久，也想要活得好，成功的老化可以確保現今醫療進步所延長的生命具有好的品質。為了能夠成功的老化，保持健康的生活習慣並且避免慢性病的危險因子是必要的。未來需要進一步的研究來確定特定的介入改變措施是否可以促進成功老化，特別是整合性地以身體功能及生活品質為重點的醫療照顧模式。此外，我們也需要建立臨床評估指標，用以篩選出可能提早發生身體功能退化的人，以利即早介入。

## 參考文獻

1. Ljungquist B, Berg S, Lanke J, McClearn GE, Pedersen NL. The effect of genetic factors for longevity: a comparison of identical and fraternal twins in the Swedish Twin Registry. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53: M441-6.
2. Fraser GE, Shavlik DJ. Ten years of life: is it a matter of choice? *Arch Intern Med* 2001; 161: 1645-52.
3. Kipling D, Davis T, Ostler EL, Faragher RG. What can progeroid syndromes tell us about human aging? *Science* 2004; 305: 1426-31.
4. Shelton DN, Chang E, Whittier PS, Choi D, Funk WD. Microarray analysis of replicative senescence. *Curr Biol* 1999; 9: 939-45.
5. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science* 2006; 312: 1059-63.
6. Atzmon G, Schechter C, Greiner W, Davidson D, Rennert G, Barzilai N. Clinical phenotype of families with longevity. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 274-7.
7. Perls TT, Wilmoth J, Levenson R, et al. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 8442-7.
8. Ikeda A, Iso H, Toyoshima H, et al. Parental longevity and mortality amongst Japanese men and women: the JACC Study. *J Intern Med* 2006; 259: 285-95.
9. Karasik D, Hannan MT, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Genetic contribution to biological aging: the Framingham Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 218-26.
10. Norton MC, Skoog I, Franklin LM, et al. Gender differences in the association between religious involvement and depression: the Cache County (Utah) study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2006; 61: P129-36.
11. Schoenmaker M, de Craen AJ, de Meijer PH, et al. Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden Longevity Study. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 79-84.
12. Takata H, Suzuki M, Ishii T, Sekiguchi S, Iri H. Influence of major histocompatibility complex region genes on human longevity among Okinawan-Japanese centenarians and nonagenarians. *Lancet* 1987; 2: 824-6.
13. Bonafe M, Marchegiani F, Cardelli M, et al. Genetic analysis of Paraoxonase (PON1) locus reveals an increased frequency of Arg192 allele in centenarians. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 292-6.
14. Kojima T, Kamei H, Aizu T, et al. Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1595-8.
15. Cottet F, Blanche H, Verasdonck P, et al. New polymorphisms in the human poly(ADP-ribose) polymerase-1 coding sequence: lack of association with longevity or with increased cellular poly(ADP-ribose)ylation capacity. *J Mol Med* 2000; 78: 431-40.
16. Andersen HR, Jeune B, Nybo H, Nielsen JB, Andersen-Ranberg K, Grandjean P. Low activity of superoxide dismutase and high activity of glutathione reductase in erythrocytes from centenarians. *Age Ageing* 1998; 27: 643-8.
17. Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA* 2003; 290: 2030-40.
18. McCarthy MI, Kruglyak L, Lander ES. Sib-pair collection strategies for complex diseases. *Genet Epidemiol* 1998; 15: 317-40.
19. Puca AA, Daly MJ, Brewster SJ, et al. A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10505-8.
20. Geesaman BJ, Benson E, Brewster SJ, et al. Haplotype-based identification of a microsomal transfer protein marker associated with the human lifespan. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 14115-20.
21. Nebel A, Schreiber S. Allelic variation and human longevity. *Sci Aging Knowledge Environ* 2005; 2005: pe23.
22. Weindruch R, Sohal RS. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Caloric intake and aging. *N Engl J Med* 1997; 337: 986-94.
23. Roth GS, Lane MA, Ingram DK, et al. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science* 2002; 297: 811.
24. Kagawa Y. Impact of Westernization on the nutrition of Japanese: changes in physique, cancer, longevity and centenar-

- ians. *Prev Med* 1978; 7: 205-17.
25. Mizushima S, Yamori Y. Nutritional improvement, cardiovascular diseases and longevity in Japan. *Nutr Health* 1992; 8: 97-105.
  26. Weyer C, Walford RL, Harper IT, et al. Energy metabolism after 2 y of energy restriction: the biosphere 2 experiment. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 946-53.
  27. Walford RL, Mock D, Verdery R, MacCallum T. Calorie restriction in biosphere 2: alterations in physiologic, hematologic, hormonal, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: B211-24.
  28. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 1539-48.
  29. Shui-bian C, Hsiu-lien L, Tseng-chang S. Taiwan year book 2006. In: Hue-chuan K, CHU K, eds: Government information office; 2007.
  30. Suzuki M, Wilcox BJ, Wilcox CD. Implications from and for food cultures for cardiovascular disease: longevity. *Asia Pac J Clin Nutr* 2001; 10: 165-71.
  31. Wilcox BJ, He Q, Chen R, et al. Midlife risk factors and healthy survival in men. *JAMA* 2006; 296: 2343-50.
  32. Rowe JW, Kahn RL. Human aging: usual and successful. *Science* 1987; 237: 143-9.
  33. Depp CA, Jeste DV. Definitions and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 6-20.
  34. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med* 1980; 303: 130-5.
  35. Freedman VA, Martin LG, Schoeni RF. Recent trends in disability and functioning among older adults in the United States: a systematic review. *JAMA* 2002; 288: 3137-46.
  36. Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. *Science* 2002; 296: 1029-31.
  37. Daviglus ML, Liu K, Pirzada A, et al. Favorable cardiovascular risk profile in middle age and health-related quality of life in older age. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2460-8.
  38. Stenholm S, Sainio P, Rantanen T, et al. High body mass index and physical impairments as predictors of walking limitation 22 years later in adult Finns. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 859-65.
  39. Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions and disability: the Health and Retirement Study. *Ann Intern Med* 2007; 147: 156-64.
  40. Olshansky SJ, Hayflick L, Carnes BA. Position statement on human aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: B292-7.

## Longevity and Successful Aging

I-Chien Wu, Liang-Cheng Hahn, and Xi-Zhang Lin

*Department of internal medicine, College of Medicine,  
National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan*

As the population ages worldwide, promoting the well being of the elderly is becoming an important public health issue. Centenarians, who live not only a long and productive life but also a good, vigorous and disability-free life, could be considered a model of longevity and successful aging. Longevity depends on both specific long-life genes and healthy lifestyles. For most people, lifestyles are modifiable factors that could be adopted into daily activities. The components of healthy lifestyles are identified as regular exercise, appropriate diets, and avoidance of smoking. Recent studies indicate that the restriction of calorie intake, as well as genetic predispositions play major roles in longevity, which deserve further investigations. Successful aging in general population can be evaluated by the model of morbidity compression. In addition to the prevention and treatment of chronic diseases, implementation of healthy lifestyle and avoiding or alleviating common geriatric syndromes (depression, falls, incontinence, low body mass index, dizziness, vision and hearing impairment, etc) are all required for successful aging. Identifying valid aging clinical markers as well as improving the delivery of health services will ultimately facilitate successful aging for all generations, which is long-awaited for our societies. (*J Intern Med Taiwan* 2008; 19: 394-400)