

More Than 3 Million Zone Books Sold!

From the #1 *New York Times* Bestselling Author of *The Zone*

THE AGE-FREE ZONE

A REVOLUTIONARY,
PROVEN PLAN TO:

- ◆ Live Longer, Live Better
- ◆ Restore Strength and Stamina
- ◆ Improve Sexual Performance and Fertility
- ◆ Revitalize and Maintain Mental Function
- ◆ Decrease the Risk of Heart Disease, Stroke, and Diabetes
- ◆ Look and Feel Younger

Turn Back
the Aging
Process in
6 Weeks

"Brilliant and compelling . . . one of those rarest of books that can truly change your life. Following this program may well be the most important thing you will ever do for your health."

—Michael J. Norden, M.D., author of *Beyond Prozac*

BARRY SEARS, Ph.D.

Previously published as *The Anti-Aging Zone*

На Майк Палм, добър приятел и ранен поддръжник на Зоната

ЗОНАТА СВОБОДНА ОТ ВЪЗРАСТ

Д-Р БАРИ СИЪРС

Превод: Маня Самоковлийска, 2017 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	6
ЧАСТ I – ХОРМОНИ И СТАРЕЕНЕ.....	7
ГЛАВА 1 – ТЪРСЕНЕТО: ПО-ДЪЛЪГ ИЛИ ПО-ДОБЪР ЖИВОТ?.....	7
ГЛАВА 2 – ЗАЩО ЖИВЕЕМ ПО-ДЪЛГО?	10
ГЛАВА 3 – БИОЛОГИЧНИТЕ МАРКЕРИ НА СТАРЕЕНЕТО	17
ГЛАВА 4 – ХОРМОНИТЕ: КРАТЪК КУРС	21
ГЛАВА 5 – МЕХАНИЗМИ НА СТАРЕЕНЕТО: ЧЕТИРИТЕ СЪЛБА НА СТАРЕЕНЕТО	27
ЧАСТ II – ЗАПОЧНЕТЕ СВОЯ ОСВОБОДЕН ОТ ВЪЗРАСТ НАЧИН НА ЖИВОТ ДНЕС	39
ГЛАВА 6 – ГАРАНТИРАНО АНТИ-СТАРЕЕНЕ: ОГРАНИЧАВАНЕ НА КАЛОРИИТЕ.....	39
ГЛАВА 7 – ДИЕТА ЗОНАТА: ОГРАНИЧАВАНЕ НА КАЛОРИИТЕ БЕЗ ГЛАД ИЛИ ЛИШЕНИЯ	44
ГЛАВА 8 – ДИАБЕТ ТИП 2: КАНАРЧЕТАТА В МИНАТА НА СТАРЕЕНЕТО	56
ГЛАВА 9 – УПРАЖНЕНИЯ: ДРУГО „ЛЕКАРСТВО“ ДА ПРОМЕНИМ ХОРМОНИТЕ.....	63
ГЛАВА 10 – МОЗЪКЪТ: УЖАСНО Е ДА ГО ЗАГУБИШ	67
ГЛАВА 11 – НАЧИНЪТ НА ЖИВОТ В СВОБОДНАТА ОТ ВЪЗРАСТ ЗОНА: ПИРАМИДА НА ГРИЖАТА ЗА СЕБЕ СИ	71
ГЛАВА 12 – ОТЧЕТНА КАРТА НА ЗОНАТА СВОБОДНА ОТ ВЪЗРАСТ: ТЕСТОВЕТЕ, КОИТО ИСКАТЕ ДА ПРЕМИНЕТЕ.....	77
ЧАСТ III – ЗАЩО РАБОТИ ПИРАМИДАТА НА НАЧИНА НА ЖИВОТ В ЗОНАТА СВОБОДНА ОТ ВЪЗРАСТ	81
ГЛАВА 13 – ХОРМОНИТЕ: ДЪЛГОСРОЧНИЯ КУРС	81
ГЛАВА 14 – ИНСУЛИНЪТ: ПАСПОРТЪТ ВИ КЪМ УСКОРЕНО СТАРЕЕНЕ.....	86
ГЛАВА 15 – КОРТИЗОЛЪТ: ЛЕКАРСТВОТО ЧУДО НА 50-ТЕ, ПРЕДВЕСТНИК НА СТАРЕЕНЕТО ПРЕЗ 90-ТЕ.....	95
ГЛАВА 16 – АЙКОЗАНОИДИТЕ: ВАШИЯ КОМПЮТЪРЕН ЧИП INTEL	101
ЧАСТ IV – ДРУГИ ХОРМОНИ И ЗОНАТА СВОБОДНА ОТ ВЪЗРАСТ.....	162
ГЛАВА 17 – СЕКСЪТ И ЗОНАТА ЗА МЪЖЕ: ТАЙНАТА НА VIAGRA.....	162
ГЛАВА 18 – СЕКСЪТ И ЗОНАТА ЗА ЖЕНИ: КЪДЕ ИЗЧЕЗНА ПЛОДОВИТОСТТА?	166
ГЛАВА 19 – ЕСТРОГЕН: ВСЯКА ЖЕНА ЛИ СЕ НУЖДАЕ ОТ НЕГО?	172
ГЛАВА 20 – ТЕСТОСТЕРОНЪТ: ХОРМОН НА СИЛАТА, ХОРМОН НА ЖЕЛАНИЕТО.....	179
ГЛАВА 21 – ХОРМОН НА РАСТЕЖА: ВРЪЩАНЕ НА ВРЕМЕТО НАЗАД?	185
ГЛАВА 22 – СЕРОТОНИНЪТ: ХОРМОНЪТ НА МОРАЛА	190
ГЛАВА 23 – ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА: ТАЙНАТА НА МЕТАБОЛИЗМА	194
ГЛАВА 24 – ДНЕА И МЕЛАТОНИНА: ЕКСЦЕНТРИЧНИТЕ БРАТЯТА?	199
ГЛАВА 25 – АЗОТНИЯТ ОКИС: НОВОТО МОМЧЕ В БЛОКА.....	205

ЧАСТ V – КАКВО ОЩЕ ТРЯБВА ДА ЗНАЕТЕ?	209
ГЛАВА 26 – ДОБАВКИ СРЕЩУ СТАРЕЕНЕ: ОТВЪД ПИРАМИДАТА НА НАЧИН НА ЖИВОТ В ЗОНА СВОБОДНА ОТ ВЪЗРАСТ	209
ГЛАВА 27 – КОЖНАТА ЗОНА: КРАСОТАТА Е ДЪЛБОКО В КОЖАТА	218
ГЛАВА 28 – ЕМОЦИИ: ВРЪЗКАТА УМ-ТЯЛО-ХРАНЕНЕ	221
ГЛАВА 29 – БЪДЕЩЕТО НА МЕДИЦИНАТА	225
ПРИЛОЖЕНИЯ	255
ПРИЛОЖЕНИЕ А - РЕСУРСИ	255
ПРИЛОЖЕНИЕ Б - ТЕРМИНИ	256
ПРИЛОЖЕНИЕ В - Седмица в Зоната свободна от възраст	262
ПРИЛОЖЕНИЕ Г - Съвети за зоново хранене	272
ПРИЛОЖЕНИЕ Д - Зонови закуски	276
ПРИЛОЖЕНИЕ Е – Фаст-фууд Зоната	278
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж - Зонови ястия за бизнес пътници	279
ПРИЛОЖЕНИЕ З - Референции	217

ВЪВЕДЕНИЕ

Забавянето процеса на стареене е резултат от подобрен хормонален контрол. През годината и половина откакто за първи път написах тази книга, потоп от нови изследвания потвърди значението на хормоналния контрол в процеса на стареене. Каква е реалистичната цел на битката против стареенето? Става въпрос за двадесет години разлика между вашата действителна и истинска биологична възраст. Това означава, на каквото и възраст да сте, че имате потенциал чрез подобряване на хормонален контрол да изглежда, да се чувствате и да действате, както двадесет години по-рано. Обръщането на стареенето не е да живеете вечно. Става въпрос да живеете по-дълго и по-добре, знаейки че личния ви избор за начин на живот е онова, което прави разликата.

Въпреки че през последната година и половина се появиха нови данни за генна мутация и хормонална комуникация, много от тези нови изследвания потвърждават, че най-важните хормони, които могат да обърнат процеса на стареене, все още се контролират от диетата ви. Ако търсите магическия еликсир за по-дълъг и по-добър живот, мястото от което трябва да започнете е вашата кухня.

Единственият известен метод да се обърне стареенето е ограничаването на калориите. Не съществува спор по въпроса. Въпросът е просто дали хората са способни да практикуват ограничаване на калориите за цял живот. Каква е ползата да се живее по-дълго, ако си постоянно гладен и изпитваш лишения? Решението на тази дилема е диета Зоната, която осигурява всички показани ползи от ограничаване на калориите срещу стареенето без глад и лишения. Вероятно по-добрият начин да се мисли за диета Зоната е тя да се разглежда като програма за съхраняване на калориите. Това означава, че консумирате достатъчно протеини с предостатъчно плодове и зеленчуци, богати на витамини и минерали и подходящи количества основни мазнини, и всичко това при най-малки количества калории.

Но обръщането на възрастта включва повече от това да се храните правилно. То също изисква постоянни, но умерени упражнения и намаляване на стреса, защото тези дейности са полезни помощни средства в цялостната ви стратегия за хормонален контрол. Когато съберете тези елементи заедно с диета Зоната резултатът е Пирамидата на начин на живот освободен от възрастта.

Аз поддържам философията на Джеферсън за науката. Вярвам, че ако на хората се дадат истинските факти, те ще направят най-подходящите решения за начина си на живот. Никога не съм се опитвал да премълча науката в различните книги, които съм написал за технологията на Зоната. Тази книга не прави изключение. Когато я написах, осъзнах сложността да се обясни организацията на хормоналните отговори, необходима за да се забави процеса на стареене. Затова тя е представена на модули, за да можете да видите какво и как прави всяка една хормонална система. За да остарявате успешно, трябва да сте постоянно ангажирани, като с кодекс на войн, да следвате Пирамидата на начин на живот освободен от възрастта, защото в деня, в който спрете да спазвате Пирамидата на начин на живот освободен от възрастта, е денят, в който ще започнете да ускорявате процеса на стареене.

Опитах се да осигуря практичен и проактивен подход, за да започне отделянето на хронологичната от биологичната възраст, което е моето определение на свободен от възраст. Осигурих ви технологии за диета, упражнения и медиация, които са проверени в обръщане на стареенето. Мога да ви дам правилата, но само вие може да ги приложите на практика.

ЧАСТ I – ХОРМОНИ И СТАРЕЕНЕ

ГЛАВА 1 – ТЪРСЕНЕТО: ПО-ДЪЛЪГ ИЛИ ПО-ДОБЪР ЖИВОТ?

От началото на писмената история търсенето на човека за по-дълъг живот, ако не безсмъртие, е било постоянна тема. В действителност по-дългият живот може би е изглеждал като безсмъртие за ранния човек, той като средната продължителност на живота в римски времена е била около 22-годишна възраст.

Някои от най-ранните записани тестове свързани със стареенето идват от египетския папирус „Книга за трансформиране на един стар човек в младеж на двадесет”. Написан преди близо 2600 години той обещава да се преобърне процеса на стареене, не да се постигне по-дълъг живот. В гръцката и римската литература има постоянни препратки към магични еликсири за по-дълъг живот, и често еднакво важно, подобрена сексуална потенциалност. Идеята за безсмъртие е нещо, което откриваме само сред пантеона на гръцките и римски богове.

Докато древната западна мисъл разглежда смъртта като неизбежен процес, който да направи път на следващото поколение, древната източна философия възприема баланса на противоположни сили като път към безсмъртието. Но и древната западна и древната източна литература внушават, че ако човек би могъл да яде храната на боговете, това може да осигури безсмъртие. С приближаването на новото хилядолетие осъзнаваме, че древните са притежавали същността на истината в тяхното търсене. Макар че никой не може да стане безсмъртен, можем да използваме храната, за да балансираме мощни сили в телата си, за да забавим, ако не преобърнем, процесът, който наричаме стареене. Тази храна не е собственост на боговете. Тя е в собствената ви кухня.

Анти-стареенето не е само въпрос на просто да се живее по-дълго, но също и да се живее по-добре. Аз лично не желая да достигна 120 годишна възраст, ако съм омаломощен и се нуждая от постоянна подкрепа, за да се грижа за себе си. Бих предпочел да доживея до по-скромна възраст и да се радвам на по-добро качество на живот. Всъщност, искате да поддържате функционалност (като сте в състояние да се грижите за себе си) колкото е възможно по-дълго преди смъртта. Въпреки че средната продължителност на живота в миналото е била доста по-кратка, функционалността обикновено се е поддържала до смъртта. Днес имаме по-голяма продължителност на живота от всяко друго време в историята, но много голяма част от удълженото ни време на земята включва по-голям брой години на намаляващо функциониране преди смъртта. Представата за бавна смърт в старчески дом ограден от нефункциониращи хора е плашеща картина. Поколенията на бейбибумърите видяха това ново лице на стареенето и, честно казано, се уплашиха. Това не е страх от смъртта, а страх от намаляващата физическа и умствена функция.

Добър начин да се опише анти-стареенето е, че то е процеса на разграничаване на биологическата от хронологичната възраст. Хронологичната възраст е лесна. Просто пребройте рождените си дни. Биологичната възраст е малко по-сложна. Определянето на биологичните промени (и следователно вашата функционалност), които настъпват с напредването на възрастта са едни от основните области на изследване от геронтологията (науката за стареенето) през последните 30 години. През това време бяха определени редица биологични маркери на стареенето при хората. Един истински биологичен маркер на стареенето трябва да е универсален. Не може да наречете рака маркер на стареенето, тъй като не всеки, който остарява развива рак. От друга страна, загубата на мускулна

маса и при мъжете, и при жените изглежда че е универсален маркер. Да се променят биологичните маркери на стареенето е истинската цел на всяка успешна програма против стареенето.

Чрез промяната на тези биологични маркери тялото може отново да изглежда години по-младо, въпреки че не е. Освен това ще поддържате физическа и умствена дейност на нива, с които сте свикнали на по-ранен етап от живота. Тези биологични маркери ви предоставят научна отправна точка, която може да покаже дали програмата ви против стареене наистина работи. В крайна сметка, анти-стареенето е наука, не форма на изкуство. Тези биологични маркери на стареенето в крайна сметка се управляват от хормонални промени, които настъпват докато остарявате. Следователно ключът да променим стареенето е нашата способност да променяме хормоните си.

Първото научно доказателство, че процесът на стареене може да бъде променен чрез хормонална модулация се появи в края на деветнадесети век. Началото на тази нова епоха започва, когато Чарлс Едуард Браун – Секуърд¹, член на Френската Академия, докладва че след като си поставя инжекции от извлек от животински тестиси се променя процеса на стареене със съответно увеличаване на сексуалната му потентност. Излишно е да казвам, откритието му беше посрещнато с голям ентузиазъм. Нито би могла да бъде обвинен, че е продавач на змийско масло, той като дал своя еликсир на младостта на други лекари безплатно при условие че и те няма да таксуват пациентите си. За съжаление проучването на Браун – Секуърд беше посрещнато в Европа и с голям присмех, той като неговите резултати не могат да бъдат възпроизведени от други. И все пак век по-късно сега разбираме, ще той наистина е пресякъл бариерата и е открил, че анти-стареенето е възможно чрез хормонална модулация. В действителност стареенето се върти около хормоните. Точният баланс на хормоните ще забави процеса на стареене; грешният баланс ще го ускори. Липсата на някои хормони не е непременно основната причина за стареене, но в действителност как хормоните губят способността си да комуникират помежду си, за да запазят равновесие. Целта на тази книга е да представи един нов манифест на анти-стареенето: как да използвате храната си за да подобрите хормоналната комуникация и оттам да промените стареенето.

И много по-важен за вас е факта, че много от тези биологични маркери могат да се променят чрез най-мощното лекарство срещу остаряването лесно достъпно за всеки. Какво е името на това лекарство? Това е храната, ако приемете че желаете да се отнасяте към храната със същия респект, с който бихте се отнесли към всяко предписано лекарство. Храната е мощно „лекарство“, защото тя променя хормоналните отговори. Използвана по подходящ начин, храната може да подобри хормоналната комуникация. Ако можете да постигнете тази цел, ще започнете да променяте процеса на стареене. От друга страна, неподходящото използване на храната може да ускори процеса на стареене. По същество, след всяко хранене искате да си зададете въпроса: „Дали подобрих процеса на стареене или го ускорих?“

В първата си книга *Зоната* започнах да очертавам хормоналните последици от диетата и нейното включване за лечение на хронични заболявания. В следващите си книги, *Овлабяване на Зоната*, *Идеални зонове ястия за минути* и *Хранителни блокове в Зоната* се опитах да покажа колко е лесно да се приготви храната, която вече обичате да хапвате като мощно лекарство като просто направите някои нагаждания по отношение баланса на съдържанието на протеини, въглехидрати и мазнини в ястията си. В тази книга се връщам отново към биологичния фундамент (т.е. хормоните) които определят нашето съществуване и да покажа как да променим този фундамент, като започнем от следващото хранене.

¹ Charles-Edouard Brown- Séquard

Много читатели може да искат просто да започнат промените в начина си на живот, които са същината на анти-стареенето. Ако е така, предлагам да отидете веднага до Част II на тази книга, която започва с Глава 6, така че да започнете своята програма срещу стареенето с първото си следващо хранене. Тогава се върнете към другите глави на книгата, за да разберете науката зад анти-стареенето. Други може да желаят да разберат първо науката за стареенето. Тези читатели трябва да преминат към следващата глава. Независимо от къде ще започнете, ако се интересувате от достигането на Зоната свободна от възраст, тогава продължете да четете.

ГЛАВА 2 – ЗАЩО ЖИВЕЕМ ПО-ДЪЛГО?

Това е добър въпрос. Генетично човекът не се е променил много през последните 100 000 години затова не може да са по-добри гени. Тогава какво друго може да обясни нашето увеличено дълголетие? Преди да се върна към този въпрос, ще е от помощ да определя някои основни термини за стареенето. Първият е средната продължителност на живота² (или вероятна продължителност на живота³) е просто средната възраст на която 50 процента от дадено население умира. Очевидно, ако има много детска смъртност, тогава средната продължителност на живота ще бъде кратка. Вторият е максималната продължителност на живота. Това е горната граница на възрастта, която е малко вероятно да бъде надмината. Третият е дълголетие. Дълголетие е колко близо се доближавате до максималната продължителност на живота преди да умрете. И накрая е стареенето, което се определя като общо влошаване на тялото с увеличаване на възрастта. С тези определения нека се върнем обратно на нашия основен въпрос: Защо живеем по-дълго?

Най-добрите ни оценки за средната продължителност на живота на човека от неопалеолита преди около 10 000 до 15 000 години е била приблизително 18 години. Но това е много подвеждаща цифра, тъй като е имало много голяма детска смъртност, предимно при раждане, което изкривява средната продължителност на живота до по-ранна възраст. Очевидно трябва да имате достатъчно дълга продължителност на живота за да родите следващото поколение и да отгледате младите, за да бъде продължен човешкия род. Тъй като все още сме тук, това означава че човека от палеолита (да не говорим за неговите предшественици) са имали достатъчно дълга продължителност на живота, за да продължат населяването на земята.

Максималната продължителност на живота на хората изглежда е 120 години, което вероятно не се е променило през последните 100 000 години. И е малко вероятно, че ще се промени много скоро. Оказва се, че максималната продължителност на живота на видовете може да се предвиди от относителния размер на мозъка в сравнение с телесното тегло. Размерът на мозъка на човека е останал постоянен през последните 100 000 години. Освен това, броят на хората с легитимни, подлежащи на проверка записи за раждане, които са достигнали възрастта на 120 през миналия век могат да се преброят на пръстите на едната ръка. Както ще посоча по-късно, е малко вероятно броят на хората достигащи 120-годишна възраст да се увеличи значително през следващия век.

Важно е да има предвид, че докато максималната продължителност на живота не е се е променила, вероятната продължителност се е увеличила заради силната си зависимост от смъртността на малки деца. Колкото по-малко млади умират, толкова по-голяма е вероятната продължителност на живота на населението. Но как стоят нещата със стареенето? Въпреки че стареенето се определя като общо влошаване на тялото с увеличаване на възрастта една по-количествена дефиниция на стареенето е количеството време необходимо да се удвои вероятността от смърт след достигане на старост. Това е доста по добро определение за стареенето от средната продължителност на живота, защото детската смъртност вече не е фактор. Тази дефиниция на стареенето е известна като удвояване времето за смъртност⁴. В момента в Съединените щати и други индустриализирани страни удвоеното време за смъртност е между 7 и 10 години след достигане на 40-годишна възраст. Ако средното удвоено време за смъртност е 10 години, тогава ако сте на 50 вероятността да умрете на тази възраст е два пъти по-голяма от тази на 40 години. То означава че на 60 години ще е два пъти по-вероятно да умрете

² average life span

³ life expectancy

⁴ mortality doubling time

отколкото на 50 и четири пъти по-вероятно отколкото на 40. Бързо може да видите, че с напредване на възрастта шансовете ви да умрете са експоненциално по-големи. Защо е важно това определение за стареенето? Защото позволява да се определи анти-стареенето от гледна точка на повишената двойна смъртност без да е необходимо да се удължава максималната продължителност на живота.

В допълнение към количеството на живота (като мярка за дълголетие) качеството на живота (поддържането на функционалност възможно най-дълго) е еднакво важен фактор за всяка успешна програма против стареенето. Ако живеете по-дълго, но не сте забавили процеса на стареене (т.е. общото влошаване на тялото), тогава сте постигнали малко. Може да имате по-дълъг живот, но далеч с по-малко качество (т.е. намалена функционалност). Не много привлекателна трампа.

Преди да изследвам защо живеем по-дълго, нека да отговоря първо на въпроса защо трябва да умрем. Изтъкнати са три възможни обяснения и могат да се обобщят по следния начин: (1) умираме за доброто на човешкия род; (2) живеем бързо и умираме млади; и (3) умираме, защото живеем във все по-малко враждебна среда. Следователно гени, които нямат нищо общо с размножаването на човешкия род, но са свързани с развитието на хронични заболявания довеждат смърт.

Нека ги оценим едно по едно. Умирането за доброто на човешкия род има алтруистичен тон, но няма смисъл. Повечето животни (включително хората до появата на писмеността преди около 5 000 години) нямат начин за предаване на знание от поколение на поколение освен чрез пример. Колкото по-възрастно е животното, толкова повече опит натрупва и повече знание може да предаде на потомството си. Колкото по-умно е следващото поколение, толкова по-вероятно е те да могат успешно да създадат потомство и да предадат гените си на още едно поколение. Ето защо възрастните са особено почитани (поне доскоро). Техният личен опит съдържа практическо познание за онова какво да очакваме в света. Тогава защо Природата избира да отхвърли предимството на натрупаното знание, когато то може да бъде запазено и предадено от възрастните животни за доброто на вида. Следователно това обяснение на умирането не изглежда много вероятно.

Теорията „живей бързо, умри млад“, особено популярна през 20-те години на ХХ век е развита от Реймънд Пърл⁵, ранен геронтолог. Тази теория изказва предположение, че има ограничен брой промени в палитрата на живота; щом веднъж са използвани, време е да падне завесата. Тази теория се основава на факта, че изглежда колкото по-висок е метаболизма на животното, толкова по-кратък е живота му. За съжаление, когато беше установено че някои животни (особено птици) имат много висок метаболизъм, но също дълъг живот, тази теория стана несъстоятелна.

И накрая, оставаме с еволюционната теория за умирането. След като гените ни преминават към следващото поколение, еволюцията не се интересува какво се случва с родителите. Смъртта, съгласно тази теория, се дължи на акумулирането на генетични дефекти, които се проявяват след като следващото поколение достигне зрялост. Тъй като окръжаващата ни среда е станала по-малко враждебна, хората имат намалена вероятност от случайна смърт. Резултатът е увеличаваща се продължителност на живота, която позволява натрупването на вродени генетични дефекти, които се проявяват като хронични болести при остаряващото поколение. Има три добри примера за този феномен.

Първият е болестта на Хънтингтън⁶, която удря в средна възраст с опустошителни последици – пълна загуба на умствена енергия. Хънтингтън е болестта, която уби известния народен певец Уди Гътри⁷. Да

⁵ Raymond Pearl

⁶ Huntington's disease

⁷ Woody Guthrie

се гласува доверие на тази еволюционна теория на стареенето е факта, че Хънтингтън се проявява само след като бъде създадено следващо поколение.

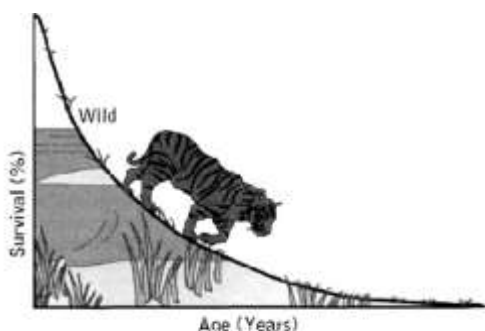
От еволюционна гледна точка е без значение дали този конкретен ген съществува, той като той няма да повлияе на възможността ви да предадете другите си гени. Разбира се, докато за Природата това може да няма значение, за вас има значение ако се случи така, че носите този ген.

Други два примера, които водят до достоверност на тази еволюционна теория са болестта на Алцхаймер и сърдечни заболявания. Съществува повишена вероятност да бъдете поразени от болестта на Алцхаймер, ако имате ϵ -4 формата на гена, който кодира АроЕ (съставна част на липопротеините). Същата форма на гена АроЕ се свързва с по-високи нива на холестерол и сърдечни заболявания. От друга страна, ϵ -2 формата на същия ген АроЕ изглежда дава намалена вероятност за сърдечно заболяване и болестта на Алцхаймер със съответното увеличаване на дълголетието. Тъй като сърдечните заболявания и Алцхаймер се появяват дълго след създаването на следващото поколение, Природата никога не се е тревожила да „избира“ между добрата и лошата форми на гена АроЕ. Така или иначе, имате достатъчно време за размножаване. Ето защо болести свързани с остаряването – като сърдечни заболявания, рак, диабет тип 2 и артрит – рядко поразяват млади хора.

Оказва се, че защо умираме е най-вероятно да се дължи на появата на генетични дефекти, които нямат нищо общо с успешното размножаване. И понеже еволюцията е жесток господар, не е важно какво се случва след като успешно сте отгледали следващото поколение на своя вид. За първи път в историята, ние се опитваме да водим война срещу привидно неизменен закон на Природата.

Защо умираме остава продължаващ философски и биологически дебат. Как да живеем по-дълъг и по-функционален живот от друга страна е по-практичен въпрос. Доколкото дълголетието се определя като успаха да достигнем максималната продължителност на живота, има много фактори освен гените, които могат да повлияят на дълголетието. Инфекциозни болести, злополуки и хищници са някои от факторите, които могат да намалят вероятността от достигане на максималната продължителност на живота.

В действителност, концепцията за увеличаване продължителността на живота може да е просто е

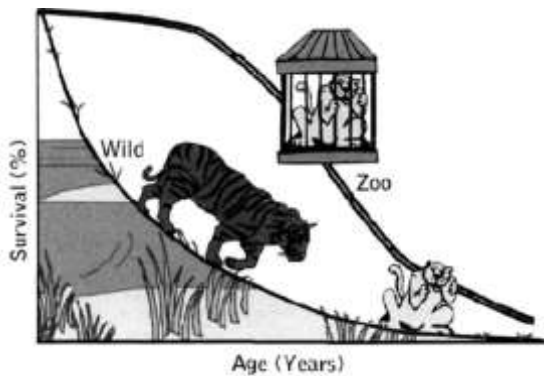


артефакт на цивилизацията. В дивата природа няма такова нещо като стареене. Смъртта на тази арена се оказва че е случайно събитие, защото трудно може да се предскаже, кога ще настъпи. Това е подобно на скоростта на радиоактивния разпад, защото е невъзможно да се предскаже кога конкретен атом ще се разпадне (виж Фигура 2-1).

Фигура 2-1 Крива на оцеляването на животни в дивата природа

Ето защо, когато дивите животни са проследени от раждането, разпадът в тяхната популация следва скоростта на разпад като всеки радиоактивен изотоп. Каквато и да е тази скорост на разпад обаче, трябва да останат достатъчно от вида, за да създадат следващо поколение и да го отгледа преди случайната смърт да ги покоси. Този случаен разпад в дивата природа може да бъде променен от цивилизацията. Поставете диво животно в зоологическа градина и неговата средна продължителност на живота следва различен ход. Степента на оцеляване става по-квадратна (виж Фигура 2-2).

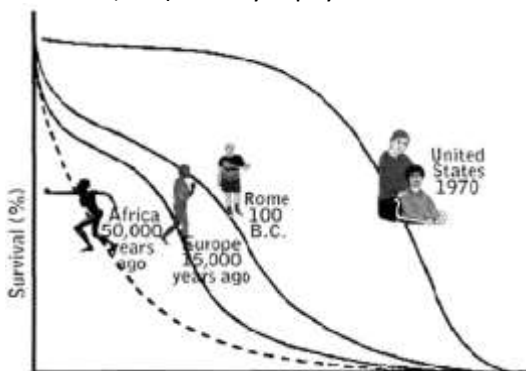
Защо има разлики? Животните в зоологическите градини получават медицински грижи. Не трябва да се тревожат за хищници. И най-важната причина е, че се хранят навреме. Това е доста цивилизован живот. Същото важи и за хората. Кривата на продължителността на живота ни става по-квадратна с нарастване нивата на цивилизация (виж Фигура 2-3).



Фигура 2-2 Продължителност на живота на животни в дивата природа спрямо живот в пленничество

Изчислено е, че е отнело близо 3 000 години (от 1000 г. пр.Хр. до 1900 г.) продължителността на човешкия живот да се увеличи с 25 години (от под 20 до 46). През следващите 50 години (от 1900 г. до 1950 г.) продължителността на живота се е увеличила приблизително с още 25 години (от 46 до 72). Това е 50% увеличение на продължителността на живота само за 50 години. Какво се случва през този 50-годишен период което толкова драматично увеличава продължителността на живота? Преди 1900 г. 75% от хората умирали преди 65-годишна възраст. Сега повече от 70% ще умрат след 70-годишна възраст. Това би означавало, че удвоеното време на смъртността се е увеличило и сме започнали да променяме остаряването. Но това е по-малко от печалба, отколкото може би мислите първоначално. Колкото и впечатляващо да звучат тези увеличения, в началото на века, ако сте били мъж и сте живели до 70-годишна възраст, е било вероятно че бихте живели още 9 години. Днес ако сте мъж и достигнете 70-годишна възраст, е вероятно да живеете още 12 години, само три години повече и често далеч по-малка функционалност. Въпреки че продължителността на живота се е увеличила, съществува малка индикация, че удвоената смъртност не се е променила драматично от времето от което се поддържат подборните регистри за раждане започнало преди около 200 години. Така че ако присъщата скорост на стареене не се е променила за около 200 години, какво се е променило в началото на века, че така драматично да се увеличи продължителността на живота?

Средната продължителност на живота в Америка през 1900 г. беше само 46 години. Водеща причина за смърт в Америка по онова време бяха инфекциозните болести разпространяване чрез респираторна експозиция (като туберкулоза и пневмония) и е малко вероятно да са повлияни от подобрена



канализация (което би повлияло на заболявания като холера, разпространявана чрез фекално замърсяване). Може ли драстичното увеличение на продължителността на живота през първата половина на този век да е последица от по-добър контрол на инфекциозните заболявания?

Фигура 2-3 Промяна в продължителността на живота при хората

Направени са оценки на увеличението в продължителността на живота, ако някои причини за смърт, включително инфекциозни заболявания, могат да бъдат напълно елиминирани. Не е за учудване, че въздействието върху продължителността на живота зависи от това, каква е настоящата водеща причина за смърт и какви потенциални причини за смъртност могат теоретично да бъдат елиминирани. Тези резултати са показани в Таблица 2-1.

ТАБЛИЦА 2-1

Въздействие върху продължителността на живота с изкореняване на смъртността в зависимост от степента на развитие

	СРЕДНО-РАЗВИТИ СТРАНИ	РАЗВИТИ СТРАНИ
Инфекциозни болести	19 години	1,7 години
Рак	9 месеца	2,5 години
Насилие/Инциденти	6 месеца	8 месеца

Ако живеете в по-слабо развито общество с средна продължителност на живота от само 40 години (и това би включило много индустриализирани западни държави в началото на века), пълното елиминиране на насилието и инцидентите и дори ракът имат твърде малко въздействие върху продължителността на живота. Обаче елиминирането на инфекциозните болести има драматично въздействие върху продължителността на живота, като я увеличава с 19 години или близо 50%. Това е приблизително същия процент увеличение на продължителността на живота, което се случва през първата половина на този век.

От друга страна, в индустриално развити държави със средна продължителност на живота от 72 години (както днешна Америка), ако някой може да елиминира цялото насилие и инциденти ще бъде постигнато само 8-месечно увеличение на средната продължителност на живота. Бихте се радвали на общество напълно свободно от престъпления и инциденти (което е желателно), но не непременно такова с по-голямо дълголетие. И увеличението на продължителността на живота от елиминирането на рака в една индустриализирана страна има много по-голямо въздействие върху увеличаване продължителността на живота в сравнение с отстраняването на всички инфекциозни болести.

Защо възможното елиминиране на хака има по-голямо въздействие върху продължителността на живота от елиминирането на инфекциозните болести в развитите страни? Първо, инфекциозните болести вече не са голям убиец в развитите страни. Второ, по-голяма част от случаите на рак поразяват възрастните. Ако не умираме в по-ранна възраст поради инфекциозно заболяване, тогава елиминирането на рака ще доведе до по-голяма разлика в продължителността на живота.

Но убиец номер едно в индустриализираните страни не е ракът, а сърдечните заболявания. Изчислено е, че ако могат да бъдат елиминирани всички сърдечни заболявания, увеличението на продължителността на живота би било само с още 4 до 6 години. Така че дори да можете за една нощ с магическа пръчка да изкорените рака и сърдечните болести в Америка, максималното увеличение на продължителността на живота би било само с още 4 до 9 години. Ето защо е малко вероятно, че някога ще надхвърлим максималната продължителност на живота от 120 години.

Така става ясно, че контролът върху инфекциозните заболявания през първата половина на този век е бил основната причина за драматичното подобрене на продължителността на живота. Но дали контролът на инфекциозните болести се дължи на по-добро хранене или по-добри лекарства?

Основната защита на тялото срещу инфекциозни болести е силно функционираща имунна система. Ефективността на тази защитна система се контролира до голяма степен от диетата, в частност съдържанието на протеин в диетата. Първата жертва на протеиново недохранване е имунната система. В действителност борбата с недохранването като цяло е била едно от основните предизвикателства на човека от началото на писаната история. Едва през този век доставянето на протеин е станало по-изобилно и по-достъпно за населението като цяло. Затова по-доброто хранене е много вероятен кандидат за обяснение на драматичното увеличаване на продължителността на живота през първата половина на този век.

Медицинските експерти, обаче, обикновено бързат да вземат кредит за ролята им в спиране напредъка на болестите (особено инфекциозните болести). Но оправдан ли е този кредит? Преди 1930 г. типичният лекар би могъл най-добре да се характеризира с картинки подобни на тези на Норман Рокуел⁸ на семеен лекар седнал до леглото на пациента с надеждата, че треската ще отmine. Всичко, което би могъл да предложи е окуражаване и молитва, плюс някои прости средства, на които днешните му колеги биха се смели. И фармацевтичните компании преди 50 години бяха бледа имитация на това, което са днес. Техните основни продукти бяха патентни лекарства, които не бяха точно херкулесовци в битката срещу болестите. В действителност, много от придаваните без рецепта лекарства днес са далеч по-мощни от най-съвременните по онова време лекарства, използвани преди 50 години.

Отшумяването на инфекциозните заболявания през първата половина на този век обикновено се приема, че е резултат от откриването на нови лекарства. И все пак овладяването на тези болести, които бяха капитани на смъртта в началото на века има твърде малко общо с лекарствата сами по себе си. Например, почти 70% от спада при смъртността от пневмония настъпва преди откриването на сулфонамидите през 1935 г. (и честно казано тези лекарства не са много добри, така или иначе). По подобен начин повече от 80% от спада на смъртността от туберкулоза настъпи преди да бъде разработена каквато и да е добра лекарствена терапия през 50-те години. Има и други примери, като 90-процентното намаление на смъртността от магарешка кашлица и други 70 % намаление на смъртността от скарлатина и дифтерит преди да бъдат разработени ефикасни ваксини. Детският паралич е единствената болест в Америка през двадесети век, която показва взаимовръзка между лекарство или ваксина въведени за лечението му и забавянето на скоростта на инфекцията.

Но един подвиг, който фармацевтичната индустрия се бави да приеме като кредит е една нова причина за смърт в тази страна, която не е съществувала в началото на века. Изчислено е, че четвъртата водеща причина за смърт в Съединените щати са нежеланите лекарствени реакции (НЛР). Смъртта от НЛР не се дължи на административни грешки или предозиране от пациентите, а представлява смърт, при която лекарството е използвано правилно. Това е все едно се измислили внезапно нова причина за смърт, която никога не е съществувала преди това. Имайте предвид, че смъртността от НЛР е далеч по-голяма от смъртността дължаща се на СПИН, който се нарежда само на десето място сред причините за смърт в Съединените щати.

Фармацевтичната индустрия не би трябвало да получава кредит от драматичното увеличение на продължителността на живота през първата половина на този век, тъй като явно основната причина да живеем по-дълго просто е по-доброто хранене. Най-добрата защита срещу болести е не някое ново медицинско лечение, а активна и напълно функционираща имунна система. И имунната ви система, както може да си представите, до голяма степен се контролира от онова, което ядете и качеството на храната, която консумирате. Ето защо недохранването (не само от гледна точка на калории, но и от гледна точка на съдържание на протеин) е най-важният фактор за намалена продължителност на живота. Имунната ви система е изградена основно от протеини и следователно всеки недостиг в приема на протеини ще компрометира драматично нейната ефективност. От друга страна, с подходящ прием на протеини, имунната система е в състояние да преодолее всяка инфекциозна болест с по-голяма ефективност.

Получаването на достатъчно количество протеини е било много трудна задача от появата на селското стопанство, тъй като посевите по дефиниция са богати на въглехидрати и бедни на протеини. Затова номадското население (приемащо достатъчни количества дивеч) е било с по-добър хранителен статус и по-здраво от техните съвременници, които се занимавали със земеделие. Изненадващо,

⁸ Norman Rockwell (1894 – 1978) – американски художник и илюстратор

американците консумират достатъчни количества протеин една от началото на века. Ето защо средната височина на американските войници през Гражданската война е бил само 5 фута и 5 инча. Сега средната височина на американските мъже (5 фута и 10 инча) и жени (5 фута и 6 инча) е точно около онази, която е съществувала преди 10 000 години за нео-палеолитните номади, които са получавали достатъчни количества протеин в храната си. Без достатъчно протеин не само е невъзможно да постигнете максималната си генетично програмирана височина, но също е невъзможно да поддържате високо ефективна имунна система. (Не забравяйте, че по-ниската средна продължителност на живота на нео-палеолитния човек се дължи на живота в една доста по-враждебна среда.) С развитието на отглеждане на добитък като наличен източник на протеин комбинирано със замразяването и развитието на ефективна транспортна система, протеинът става много по-честа хранителна суровина за американците от началото на века. Последващото увеличение на потреблението протеин корелира много по-добре с контрола на инфекциозни заболявания, отколкото разработването на нови лекарства за лечение на инфекциозни заболявания.

Следователно най-важният фактор за това защо живеем по-дълго от началото на века може просто да е това, че се храним по-добре. Обаче, онова което американците ядат през последните 15 години е много различно от онова, което ядяха през първите 50 години на този век. В същия този 15-годишен период ставаме все по-дебели и по-малко здрави като нация. Това показва, че нещо много погрешно се случва с нашите хранителни навици. Ако по-доброто хранене е основната причина поради която живеем по-дълго през първата половина на века, то става ключът за подобряване на стареенето за да достигнем увеличено дълголетие през следващия век. Но храната, за да се подобри стареенето трябва да е много различна от тази, която ядем през последните 15 години. По същество, ако искате да подобрите процеса на стареене, тогава храната е вашето „лекарство“ по избор. Но вратата може да се люлее в двете посоки, защото неправилната употреба на храна също може да намали продължителността на живота.

Въпреки че моето определение за ефективна програма срещу стареенето е онази, която увеличава удвоеното време за смъртност, може да отнеме едно или две поколения наистина да се разбере успеха на такава интервенция при хората. За щастие съществуват биологични маркери на стареенето, които ни позволяват да тестваме интервенциите срещу стареенето днес. Ако тези биологични маркери могат да бъдат подобрени, тогава ще знаете, че сте на правилната пътека спрямо анти-стареенето. Тези биологични маркери на стареенето са описани в подробности в следващата глава.

ГЛАВА 3 – БИОЛОГИЧНИТЕ МАРКЕРИ НА СТАРЕЕНЕТО

Определянето на биологичните маркери на стареенето е крайно необходимо в търсенето на успешна програма против стареенето. Само чрез промяната на някои, ако не на всички, от тези маркери може да заявите, че стратегията ви против стареенето е успешна. Много от днешните човешки данни за биологичните маркери, които се променят с възрастта идват от продължителни проучвания на стареенето, започващи с Продължителното проучване на стареенето в Балтимор (НПСБ)⁹ през 1958. Надлъжните проучвания са наистина амбициозни, защото те започват с най-голямата възможна група от млади хора и след това ги проследяват, докато остаряват. Така със 40 годишно събиране на данни извършено с НПСБ и други все още продължаващи проучвания, започваме да научаваме някои неща за стареенето. Първо, не всички биологични маркери се променят универсално с възрастта. Например, систоличното артериално налягане (горната стойност на кръвното налягане) универсално се повишава с остаряването, докато диастолното артериално налягане (ниската стойност на кръвното налягане) не го прави. Второ, и не е изненадващо, има голям диапазон на непостоянство с остаряването. Някои хора остаряват бързо, други остаряват по-бавно.

За да се определи като биологичен маркер на стареенето, даден маркер трябва да се определи като биологичен процес който не само може да се измери и определи количествено, но и да е универсален. Както споменат по-рано, ракът е болест, свързана със стареенето, но не всеки заболява от рак. Той е вероятна последица от остаряването, но не е маркер за стареене. За хората основните биологични маркери за стареене изглежда са тези, изброени в Таблица 3-1 на страница 19.

Въпреки че това е един доста широк списък от физиологични промени, те всички могат да се свържат с един единствен фактор – излишни количества от хормона инсулин. Въпреки че този хормон ще бъде разгледан по-подробно в по-късна глава, важно е да се отбележи, че излишните нива от инсулин вероятно са най-големият единствен фактор, който ускорява процеса на стареене, защото това засяга всички биологични маркери на стареенето.

ТАБЛИЦА 3-1

Някои биологични маркери на човешкото стареене

МАРКЕРИ, КОИТО СЕ УВЕЛИЧАВАТ С ВЪЗРАСТТА	МАРКЕРИ, КОИТО НАМАЛЯВАТ С ВЪЗРАСТТА
Инсулинова резистентност	Поносимост към глюкоза
Систолично артериално налягане	Аеробен капацитет
Процент на телесна мазнина	Мускулна маса
Съотношение на липидите	Сила
	Регулиране на температурата
	Имунна функция

За да се изследва ролята на излишния инсулин върху биологичните маркери на стареенето, нека първо разгледаме биологичните маркери, които се увеличават с възрастта. Увеличаването на инсулиновата резистентност (и в резултат увеличаване на инсулина в кръвта) може да има най-сериозно влияние върху процеса на стареене, заради въздействието ѝ върху други хормонални системи, в частност айкозаноидите (които в крайна сметка контролират имунната система). С прости думи, работата на инсулина е да складира постъпващите хранителни вещества (особено въглехидратите) в съответните им целеви клетки. Без достатъчно инсулин, клетките ви по същество ще гладуват, така че трябва да имате известно количество инсулин, за да осигурите подходящата доставка на хранителни вещества. Инсулиновата резистентност създава трудност на инсулина да извършва своята основна работа. С увеличена инсулинова резистентност, инсулинът все още се произвежда, обаче, способността му да

⁹ Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)

комуникира и препредава своите съобщения на складираните хранителни вещества (в частност кръвната захар) е силно компрометирана. Биологичният отговор на увеличаващата се инсулинова резистентност е да се секретира още повече инсулин в кръвта, за да понижи нивата на кръвната захар чрез груба сила. Това води до свръхпроизводство на инсулин в кръвния поток, което е известно като хиперинсулинемия. Един от първите индикатори за хиперинсулинемия е увеличаване на натрупаната телесна мазнина. Много от маркерите на стареенето са пряка или непряка последица от хиперинсулинемията.

Хиперинсулинемията е като разхлабено оръдие на борда на кораб, защото може да повлияе неблагоприятно върху другите хормонални системи. Една ключова хормонална система са айкозаноидите. Айкозаноидите са изключително сложна група от хормони, които са молекулярната основа на стареенето, както ще обясня по-подробно в по-късна глава. За сега, нека просто кажа, че айкозаноидите в много отношения са хормони „повелители“, които контролират широк спектър от физиологични системи. Това се постига чрез балансиране на противоположни действия на „добри“ и „лоши“ айкозаноиди. Ролята, която инсулинът играе в производството на айкозаноиди е, че той причинява производството на повече „лоши“ айкозаноиди и на по-малко „добри“ айкозаноиди. Например, колкото по-високи са нивата на инсулин, се произвеждат толкова повече съдосвиващи („лоши“) айкозаноиди, което повишава кръвното налягане. Затова, щом нивата на инсулина се увеличават, същото става и с кръвното налягане.

При хиперинсулинемията свързана с възрастта се увеличава и процента на телесната мазнина. По-високите нива на инсулина насърчават съхраняването на излишния прием на калории в мастната тъкан, като в същото време предотвратяват освобождаването на съхранената мазнина за енергия като инхибират портиера на мастните клетки, липазата чувствителна към хормони.

Хиперинсулинемията също ще намали нивата на HDL холестерола. Затова не е учудващо че всяко съотношение на липидите, които използва HDL холестерола като един от компонентите си също ще се увеличи. В допълнение, излишният инсулин стимулира черния дроб да произвежда повече холестерол, като по този начин увеличава риска от сърдечно-съдово заболяване.

Сега нека разгледаме биологичните маркери, които намаляват с възрастта. Тук изплува подобна матрица, тъй като много от тези биологични маркери са също силно повлияни от излишния инсулин. Намаление на поносимостта към глюкозата е друг начин за започване на инсулинова резистентност. Тялото не може да отнема глюкозата от кръвта ефективно и затова трябва да увеличи производството на инсулин. Един от най-добрите начини да се определи поносимостта към глюкоза е кръвен тест, който измерва степента на кръстосаното свързване на глюкоза към протеини в плазмата, по-специално кръстосаното свързване¹⁰ на глюкоза към хемоглобин в червените кръвни телца. Колкото по-голямо е количеството на гликирания хемоглобин (крайният продукт на свързването на глюкозата с хемоглобина в червените кръвни телца), толкова по-високи са дълготрайните нива на глюкоза в кръвния поток поради увеличена непоносимост към глюкозата. Казано просто, колкото по-високи са нивата на гликиран хемоглобин в кръвния поток, толкова е по-голяма глюкозната непоносимост и толкова по-бързо стареете.

Намаленият аеробен капацитет е друг маркер на стареенето и изглежда намалява с 1% на година след 20-годишна възраст. Аеробният капацитет е способността да се доставят адекватни количества кислород до мускулите, така че да не се създава млечна киселина (която причинява мускулите да спрат да работят). В спорта това натрупване се нарича изгаряне, защото активното упражняване на дадена мускулна група натрупва много бързо количества млечна киселина, които причиняват болка. При пациенти със сърдечни заболявания същия процес се нарича ангина, но настъпва при много по-ниски нива на интензивност на упражненията. При сърдечно-съдови пациенти с ангина, техният активно упражняващ се мускул (сърцето) не получава достатъчно кислород и млечната киселина се повишава. Очевидно, факторите които въздействат върху преноса на кислород от въздуха, който дишате до

¹⁰ cross-link

окончателното му доставяне до мускулите е сложен. Но от хормонална гледна точка има три отделни области, които допринасят за този маркер на стареенето и всички са свързани с хиперинсулинемията.

Първата стъпка, която определя цялостния аеробен капацитет е капацитета на вашия бял дроб, който изцяло се контролира от айкозаноиди, които са или бронходилататори („добри“ айкозаноиди) или бронхоконстриктори ¹¹ („лоши“ айкозаноиди). Увеличените нива на инсулина предизвикват свръхпроизводството на бронхоконстриктори. Ако някога сте имали асматичен пристъп сте били изложени на свръхпроизводство на бронхоконстриктори (т.е. левкотриени) с резултат намаляване на преноса на кислород. Разбира се, ако имате разрушена белодробна тъкан от пушене, болест или атаки от околната среда, капацитетът на белия ви дроб ще е компрометиран още повече с остаряването. Втори фактор, който влияе на преноса на кислород до мускулите (и други клетки в тази връзка) е диаметърът на капилярите, които ограждат белодробната тъкан. Колкото по-голям е диаметърът на капилярите, толкова по-голяма е скоростта, с която кислородът ще бъде пренесен до червените кръвни телца в кръвния поток. Не е учудващо, че този процес също попада под хормоналния контрол на айкозаноидите. Айкозаноидите, които са вазодилататори („добри“ айкозаноиди) ще увеличат диаметъра на кръвоносните съдове ограждащи белодробната тъкан, докато айкозаноидите, които са вазоконстриктори ¹² („лоши“ айкозаноиди) ще намалят диаметъра на същите кръвоносни съдове като по този начин ще намалят преноса на кислород. Повишеният инсулин насърчава свръхпроизводството на вазоконстриктори.

Последният определящ фактор за преноса на кислород е доставянето на кислород до целевите клетки въз основа на гъвкавостта на червените кръвни телца. Способността на червените кръвни телца да се изкривяват или деформират докато се промушват през капилярите е подсилена от „добри“ айкозаноиди. Колкото по-гъвкави са червените кръвни телца, толкова по-голямо количество кислород могат да доставят до клетката. Производството на „добри“ айкозаноиди намалява с увеличаване на нивата на инсулина. Следователно, ако някоя от тези три фази на преноса на кислород е компрометирана, тогава резултатът е общо намаление на аеробния капацитет. До клетката се доставя по-малко кислород и ако тази клетка е активно упражнявана клетка, тогава се натрупва млечна киселина и настъпва умора. Затова с възрастта физическата издръжливост намаля. Както виждате, аеробния капацитет до голяма степен се определя от баланса на „добри“ и „лоши“ айкозаноиди, което силно се влияе от нивата на инсулина.

Друг важен биологичен маркер на стареенето е загубата на мускулна маса и загубата на сила. Най-добрата оценка е, че губите около 6 паунда мускулна маса с всяко десетилетие остаряване, така че на 65-годишна възраст сте загубили 25 до 30 процента от мускулната си маса и сила. Нещо повече, загубата на мускулна маса и сила е с най-голямо влияние върху липсата на функционалност с напредване на възрастта. Мускулите, с които сте родени, са тези, с които умираете минус онези, които са умрели по време на процеса на стареене. За разлика от кожните клетки, мускулните клетки не се делят. Следователно размерът на вашата мускулна маса има по-малко общо с броя на мускулните ви клетки, но много по-общо с техния размер. Двата хормона, които контролират поддържането на размера на мускулите и силата са хормона на растежа и тестостерона. Както ще покажа в следващи глави, нивата на тези два хормона могат да бъдат намалени от повишен инсулин. Следователно намаляването на мускулната маса и силата ще е силно повлияно от повишения инсулин. Погледнато от този ъгъл, спадът в нивата на хормона на растежа и тестостерона, който настъпва с остаряването може да е вторична последица от свързаното с възрастта увеличаване на инсулина.

Друг маркер на стареенето, който явно е универсален е липса на температурна регулация. Докато остарявате, способността ви да понасяте крайности в температурата намалява. Чувствата се по-некомфортно през лятото, тъй като тялото е по-малко вероятно да се поти, за да охлади вътрешната температура и се чувствате по-некомфортно през зимата, тъй като по-малко кръв циркулира към периферията (пръстите на ръцете и краката). До голяма степен тази липса на температурна регулация

¹¹ bronchoconstrictors

¹² vasoconstrictors

се контролира от съдовата система в кожата, която в крайна сметка се контролира от айкозаноидите. Повишени нива на инсулин влияят на производството на тези айкозаноиди, които намаляват диаметъра на съдовата система, което от своя страна води до нарушена циркулацията и намалена температурна регулация, тъй като води до намален пренос на кислород.

Последният биологичен маркер, който се увеличава с възрастта е имунната система, по-специално способността на белите кръвни телца да се борят с болести. Имунната система е контролирана от айкозаноиди и може да бъде тежко потисната от високи нива на инсулин, които предизвикват синтеза на „лоши“ айкозаноиди, които са имунодепресори.

Биологичните маркери на стареенето засягат всеки независимо от пол и раса. Важно е да се отбележи общата тема: всеки биологичен маркер на стареенето е дълбоко повлиян от излишъкът на инсулин и въздействието му върху други хормонални системи. Следователно намаляването на излишъка от инсулин става критичен фактор за всяка програма против стареенето.

Може би се питате защо други хормонални нива не се считат за биологически маркери на стареенето. Нали менопаузата се дължи на намален естроген? И нали намаленият хормон на растежа причинява загуба на мускулна маса? Е, и да и не. Много хормони наистина намаляват с възрастта, но други не го правят. Някои, като инсулина и кортизола, могат да се увеличат; други остават относително постоянни. Затова хормоналните промени сами по себе си могат да бъдат вторични маркери на стареенето. Например, нивата на хормона на растежа намаляват драстично с възрастта. Но ако хипофизната жлеза (източникът на хормона на растежа) е подходящо стимулирана, тогава секрецията на хормона на растежа бързо нараства до нивата, произвеждани в младостта. Така че не намаляването на нивата на хормона на растежа, колкото намаляване отговора на хормоналните сигнали има значение за спада. Така, намалените нива на хормона на растежа, когато стареем (както и много други хормони) са просто вторична последица от основния медиатор на стареенето: недостатъчната хормонална комуникация¹³. Всъщност всички от измерените биологични маркери на стареенето могат да се разглеждат като нарастваща степен на недостатъчна хормонална комуникация (улеснена от излишния инсулин) докато остаряваме.

Разбирайки как хормоните комуникират биологичната информация и подобряването на тази комуникация става основата за развитие на практическа програма срещу стареенето.

¹³ hormone miscommunication

ГЛАВА 4 – ХОРМОНИТЕ: КРАТЪК КУРС

Хормони – всеки е чувал за тях, но твърде малко хора знаят за онова, което правят. Както се оказва, разбирането на хормоните (и всъщност комуникацията между хормоните) е крайно необходимо за разбиране процеса на стареене. За щастие, много от хормоните, които са ключови за успеха на анти-стареенето са под ваш пряк контрол.

И така първият въпрос е: Какво е хормон? Думата хормон произлиза от гръцката дума *hormao*, която означава „Аз предизвиквам активност“. Хормон е биохимичен пратеник, който по същество е молекулярен призив за действие, който може да действа с невероятна скорост, сложност и специфичност за предаване на информация. Ако нещо не върви добре в тази сложна хормонална комуникационна система, започват да остаряват доста по-бързо отколкото трябва. Алек Комфорт¹⁴, един от пионерите в изследване на стареенето посочва, че стареенето е „повишена отговорност да умрем“. Следователно всяка повреда в хормоналната ви комуникационна система ще има отрицателни последици върху дълголетието ви, увеличавайки вероятността за смърт.

Изучаването на хормоните се нарича ендокринология. Но, по-добро определение за ендокринологията е изучаването на биологичните комуникационни системи. От тази гледна точка ендокринологията има много общо с всяка комуникационна система, която достигате, когато изпращате информация на разстояние.

Хормоните са сърцевината на вътрешната ви комуникационна система. Тяхната еволюция се дължи на много от същите фактори, които карат вашата местна телефонна компания да става много по високотехнологична във времето, за да отговори на напредналите съвременни комуникационни нужди. Нека вземем за пример телефонът за кола. Представете си че вашия телефон за кола трябва да има телефонен кабел разтягащ се от колата до домашния телефонен жак. Очевидно това би бил много дълъг кабел, за да може колата ви да се придвижи до значително разстояние от дома. Това може да е ОК, ако сте първия от вашия блок, който има телефон в колата си, но какво ще стане, ако и съседът ви иска да има такъв. А ако всеки от блока ви поиска един, след това всеки в града. Може бързо да си представите масата от омотани телефонни жици, ако не и задущаване на системата и най-вероятно те могат да са извадени от жаковете си. Онова, от което се нуждаете е нов тип комуникационна система, която ви позволява да използвате телефона в колата си със същата лекота, както телефона у дома. Точно това са разработили телефонните компании; безжична система, която може да изпраща телефонни сигнали без усилие до колата ви и да ви даде възможност да поддържате контакт с отдалечени точки много лесно. Преди пет хиляди милиона години Природата се сблъсква с много подобен проблем. Този проблем бил как по-добре да се усъвършенства клетъчната комуникация от разстояние.

Докато животът се състоял от едноклетъчни организми, комуникацията от една част на клетката до друга не била твърде трудна. Един химически сигнал може да се създаде в една част на клетката и след това просто да се разпространи до друга част на клетката, за да докладва какво се е случило от другата страна. Става по-сложно, когато имате две клетки, които се опитват да комуникират помежду си. Необходима е нова комуникационна система за по-голяма сложност, която да осигури че известен брой клетки от един вид могат да работят заедно в хармония, ако биохимичното съобщение което напуска клетката може надеждно да бъде възприето от друга клетка. Тези процеси се наричат екзоцитоза (напускане на клетката) и ендоцитоза (постъпване в клетката). Ако всички клетки са еднакви, тази система работи сравнително добре (в зависимост от това колко клетки трябва да бъдат информирани за нови събития). И биохимикалите които се придвижват от клетка към клетка се наричат модификатори на биологичния отговор¹⁵. Казано просто, това означава, че те са пратеници, които

¹⁴ Alex Comfort

¹⁵ biological response modifiers

казват на съседните клетки, че нещо се случва наблизко; те също имат способността да променят биологичния отговор на клетката, с която си взаимодействат. Но това е като да сте на остров и да изпращате съобщения в бутилки до съседен остров, надявайки се всички те дра пристигнат по едно и също време.

Когато даден организъм става още по-сложен, тази форма на комуникация е просто твърде наслуки. Различни клетки развиват специфични, специализирани функции. Те се нуждаят от сигурен канал за пренос на информация, така че точната информация да достигне до точното място в точното време. Решението на Природата? Нерви, които подобно на телефонни линии, могат здраво за свържат различни части на тялото за по-добра, по-бърза и по-ефективна комуникация.

Но какво се случва, когато тази нервна система стане твърде тромава, подобно на аналогията ни с телефоните за кола свързани с телефонни кабели. За да реши този проблем Природата развива дори още по-сложна система на комуникация, известна като хормони. За целите на този пример нека просто кажем, че хормоните се явяват биологичния еквивалент на безжичните комуникации. В действителност те са далеч по-сложни.

За да работят хормоните изискват сложност, защото те филтрират информация. Биологичното съобщение, което носят не е за всяка клетка в тялото, но само за специализирани клетки. Как даден хормон намира конкретна клетка е решено с това, че има рецептори в различни части на клетката, които разпознават само този хормон. Тези отделни рецептори по или в клетката действат като система ключалка-ключ. Ако дадена клетка няма рецептор за даден хормон, независимо от това какво съобщение може да носи този хормон, той не може да накара клетката да промени биологичния си отговор.

Понякога един хормон ще има многобройни действия. По същия начин, една биологична функция може да бъде повлияна от много различни хормони. Например, поне четири различни хормонални системи могат да се използват, за поддържане нивата на кръвната захар, за да се осигури адекватна мозъчна функция. Често добавена към тази сложност е много сложна обратна връзка между хормоните в кръвта и хипоталамуса, който контролира техните количества.

Сега след като имате някои основни идеи за това как комуникират хормоните, нека обясня малко по-подробно как действат те. Повечето хормони пренасят своята информация като използват магистралата за ускорен трафик на тялото: кръвта. Известни като ендокринни хормони, тези хормони се движат много бързо от мястото си на синтез до точката на действие използвайки кръвта като транспортна магистрала. Познатите ендокринни хормони включват инсулин, кортизол, хормон на растежа, тироидни хормони, естроген и тестостерон. Всички се произвеждат в различни жлези и органи и след това се освобождават в кръвта, за да намерят целевите си тъкани – взаимодействайки си с обособен рецептор на специализирана целева клетка и след това изпращат много мощно съобщение на целевата клетка да предприеме действие.

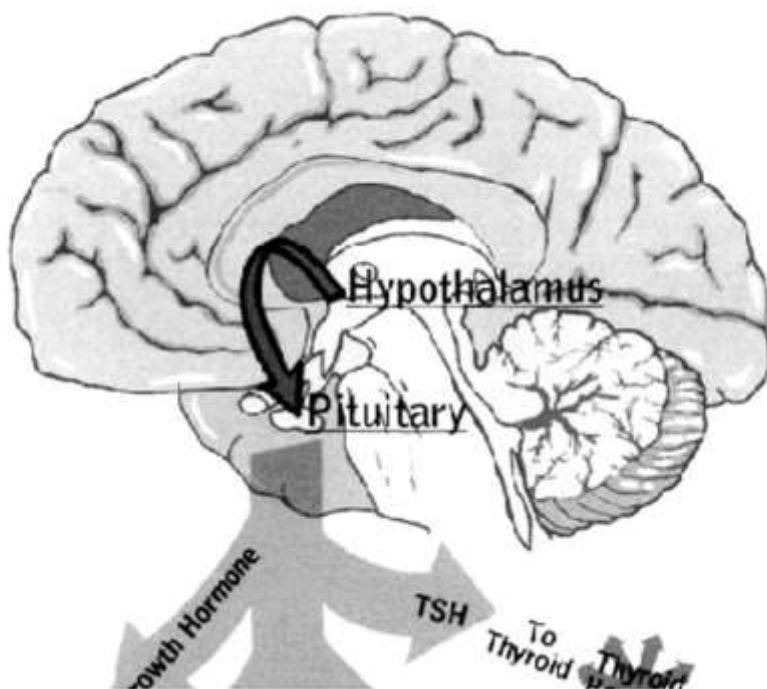
Всички ендокринни хормони се контролират изцяло от „магьосника от Оз“ на тялото, известен като хипоталамус. Разположен дълбоко в мозъка, хипоталамусът постоянно получава сигнали от тялото (т.е. температура, кръвно налягане, нива на кръвната захар, нива на хормоните и т.н.) през връзки към централната нервна система. В зависимост от тази непрекъсната динамична входяща информация хипоталамусът отделя известните като хормони освобождаващи хормони, които изминават много кратко разстояние чрез директна връзка с хипофизната жлеза. Въпреки че хипофизната жлеза е в мозъка, тя е една от малкото му части, която е в пряк контакт с кръвта. Тази миниатюрна жлеза произвежда десет различни хормона, които могат да се освободят директно в кръвта в зависимост от количеството на освобождаващия фактор отделен от хипоталамуса. Някои от тези хипофизни хормони (като хормона на растежа) навлизат директно в кръвта. Други хормони, които напускат хипофизата, търсят целеви тъкани в надбъбречната и щитовидната жлези, яйчниците и тестисите, като освобождават все повече хормони, които влияят на крайното хормонално действие на клетките.

Когато тези вторични хормонални нива от различни жлези се повишат в кръвта, те подават обратен сигнал до хипоталамуса чрез сензори в централната нервна система. Накрая, за да завърши цикъла,

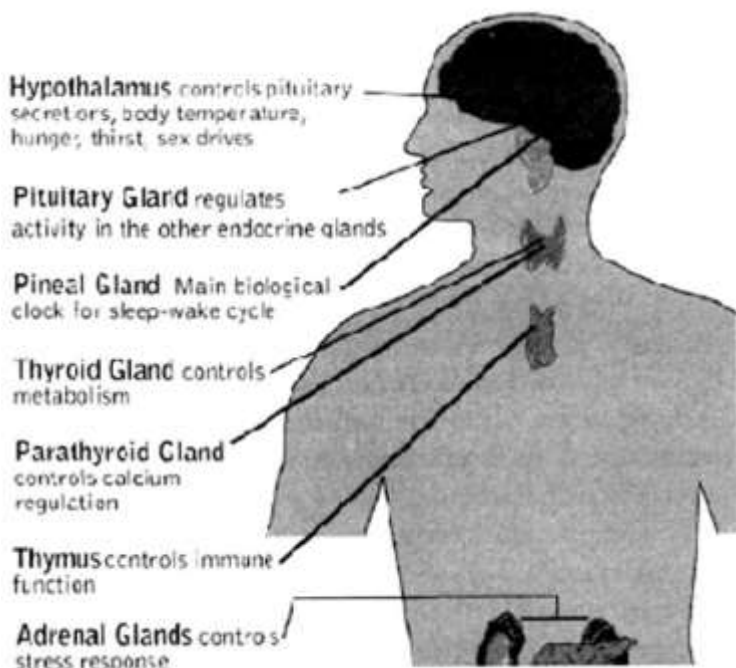
чрез сензорните си механизми хипоталамусът регистрира повишените хормонални нива в кръвта (които първоначално е изпратил). Хипоталамусът може също да усети и крайното биологично действие, което освободените хормони са предназначени да започнат, когато започнат пътуването си. И в двата случая, щом хипоталамусът получи знак за случващото се, той спира временно производството на специфичните освобождаващи хормони, като спира хипофизата да отделя повече от този конкретен хормон. Тази сложна комуникационна система с обратна връзка е вашата хормонална връзка от жизнено значение. Колкото по-добре функционира, толкова по-бавно стареете. Колкото по-неефективно функционира, толкова по-бързо остарявате. Централната роля на хипоталамуса е показана на Фигура 4-1.

От тази фигура трябва да е очевидно, че за работи тази комуникационна система безотказно, всичките части трябва да работят в стегната хармония. Всяко недоразумение в тази система е като слабото звено във веригата, което води до хормонален хаос и ускорено стареене.

Но хипоталамусът, хипофизата и жлезите в надбъбречната и щитовидната жлези, яйчниците и тестисите не са единствените места, където се формират хормони. Те се произвеждат и в панкреаса, епифизната жлеза и в жлези разположени в гърлото. Всъщност съществуват девет известни обединения на ендокринни хормонални жлези. Три са в мозъка (епифизата, хипофизата и хипоталамуса), още три са в гърлото (щитовидната, паращитовидната и тумуса), две са в коремната област (надбъбречна и панкреас) и една в половите жлези (тестиси за мъжете и яйчници за жените). И те се различават по големина от панкреаса (който тежи около три унции) до епифизата (която е с размера на семка от грозде). Как тези места обработват постъпващата информация и изпращат съответните хормонални съобщения е изключително сложна и прецизна комуникационна система (виж Фигура 4-2)



Фигура 4-1 Хипоталамусът е началната точка за повечето ендокринни хормони



Фигура 4-2 Основните жлези, които произвеждат хормони

Сега нека добавим към сложността на тази комуникационна система като поговорим за хормоналните оси. Хормоните са като термостат в дома ви. Те поддържат биологичните функции в рамките на тесни зони. За да правят това ефективно, групи хормони често имат противоположни физиологични функции, така че тяхната постоянна битка ще запази конкретна биологична функция в рамките на зона. Когато група хормони действат по този начин, те се наричат ос. За да стане ясно това понятие си представете оста, която минава през земята. В противоположните краища на оста има различни сезони. Когато е зима в северното полукълбо, в южното полукълбо е лято. Между тези две противоположности лежат тропиците, където температурата е сравнително равномерна целогодишно. Колкото повече се отдалечавате от тази ос, толкова по-големи са сезонните колебания във времето. Същото става и при хормоналните оси. Те поддържат конкретна биологична функция в зона и колкото по-далеч отивате от центъра на тази ос, толкова повече изменения откривате в тази биологична функция.

Например, контролът на кръвната захар е критичен за оптималната мозъчна функция. Основната хормонална ос, която контролира кръвната захар е оста инсулин-глюкагон. Инсулинът понижава кръвната захар, глюкагонът повишава кръвната захар. Докато тези два хормона са балансирани в техните противоположни физиологични действия, кръвната захар е стабилизирана и мозъчната функция е оптимална. От друга страна, ако тази хормонална ос е дебалансирана страда мозъчната функция. Ежедневен пример за разрушаване на тази ос се появява след като изядете голяма купа с паста за обед, след което почти заспите след три часа. Въглехидратите в пастата са стимулирали бързото освобождаване на инсулин в кръвта и това намалява нивата на кръвната захар. За съжаление пастата съдържа твърде малко протеин, който е необходим да стимулира хормона глюкагон, който от своя страна повишава кръвната захар. Крайният резултат е, че богатото на паста ястие временно е разрушило оста инсулин-глюкагон, което ви прави сънливи поради значителен спад на мозъчната функция, защото нейното основно гориво (кръвната захар) не е налично в оптимални количества. Още по сложни осев системи включват комуникационните вериги хипоталамус-хипофиза-полови жлези и хипоталамус-хипофиза-надбъбречна жлеза, защото съдържат много по-голям брой точки за контрол.

Хормоналните осев системи са сравнително ново еволюционно проявление, защото само много сложни биологични системи се нуждаят от такъв строг контрол. Колкото е по-неразвит даден организъм, толкова по-малко вероятно е тези хормонални оси да са необходими. Затова ендокринните хормони също представляват много по-скорошно еволюционно проявление от първите хормони развити от живи организми, които са известни като автокринни хормони.

Автокринните хормони се освобождават от клетка и след това се връщат обратно да въздействат върху същата клетка или неин непосредствен съсед тъй като подходящият рецептор е в мембраната на целевата клетка. На тях не им е необходимо да пътуват през кръвта, за да намерят целевите си тъкани, тъй като целта е точно в съседната врата. Въпреки че това са най-ранните хормони разработени от природата, те оставаха най-неподатливи на изучаване доскоро, тъй като не можеха да бъдат взети като проба от кръвта (тъй като не я използват), работят при пренебрежимо ниски концентрации (защото са изключително мощни) и се самоунищожават за секунди (техния призив за действие е твърде интензивен, за да се запази). Айкозаноидите произлизащи от хранителните мазнини са сред най-мощните от тези автокринни хормони.

Между противоположностите на ендокринните и автокринните хормони в тяхната сложност и еволюционно развитие са паракринните хормони. Тези хормони обикновено се контролират от отделни канали или физически структури, за да се гарантира, че не циркулират в голяма зона. Типичните паракринни хормони включват освобождаващите хормони, които пътуват от хипоталамуса до хипофизата чрез стълбче (наистина отделен канал известен като хипофизен портален канал) или невротрансмитери (като серотонин), които се освобождават от нерв, след това преминават малко пространство (известно като синаптична връзка) за да взаимодейства с друг нерв, за да генерира биологично съобщение.

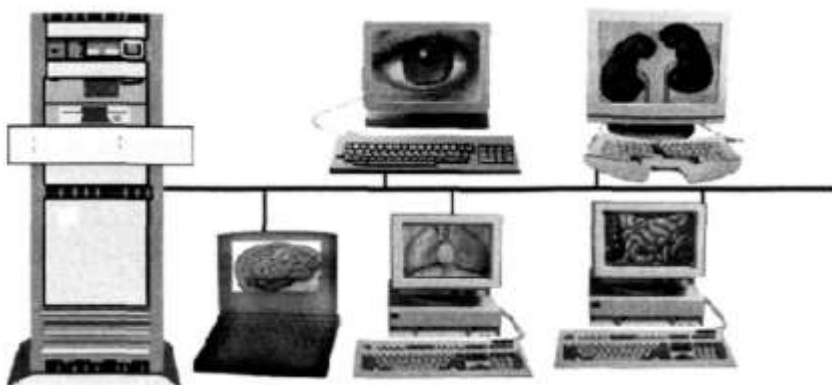
Тези три вида хормонални системи (ендокринна, автокринна и паракринна) представляват вашата биологична система за комуникация; всичките три компонента трябва да работят в съгласие, ако планирате да подобрите стареенето.

Тъй като хормоните филтрират информация, имат елегантна система за контрол с обратна връзка и препредават обособена информация, която се кодира само за специализирани клетки, тай-добре е да си представяме хормоните като биологичен еквивалент на Интернет, само че по-сложен. Мислим за Интернет като много сложен паметник за пренос на информация. И в много отношения той е. Повече от 40 милиона души понастоящем използват Интернет, опитвайки се да предават голямо разнообразие от информация в реално врем. Сега се опитайте да си представите 60 трилиона клетки, които се опитват да комуникират много по-сложна информация една с друга. Това се случва всяка секунда в тялото ви. Точно като Интернет, цялата тази биологична информация трябва да премине през централен сървър, който препредава информацията прецизно до други части на тялото чрез хормоните. Ако нещо се случи с този централен сървър информация в Интернет става какафония от безсмислена информация. Подобно и вашият биологичен Интернет има централен сървър (хипоталамуса) който е ключов за поддържане прецизността на потока от хормонални съобщения (виж Фигура 4-3).

Но комуникационната прецизност на хормоналните съобщения към и от този централен сървър се поддържа от система за архивиране, която се контролира от автокринни хормони. Колкото по-ефективно работят тези автокринни хормони, толкова по-добра става комуникацията между клетките и хипоталамуса. Крайният резултат на тази подобрена комуникация е забавяне, ако не обръщане, на процеса на стареене. За щастие ключовите автокринни хормони на биологичния ви Интернет са айкозаноидите, които могат да се контролират от диетата. Знанието как да използвате диетата си, за

да поддържате прецизността на преноса на информация към и от централния сървър (т.е. хипоталамуса) през биологичния ви Интернет става молекулярна основа за създаване на успешна програма срещу стареенето.

Фигура 4-3 Вашият биологичен интернет



Фактът, че диетата играе такава критична роля в хормоналната комуникация не изглежда да е много висока технология. По подобен начин, ролята на храната в еволюцията също е пренебрегвана. Съществува нарастващо количество знание, което разглежда храната като важна движеща сила на еволюцията. Как да се добива храна по-ефективно, как да се смила храната с по-голяма лекота и как да се използва по-добре енергията съдържаща се в храната стават основни фактори в определянето на пътеките на еволюцията. Очевидно, колкото по-добре е изхранван даден организъм, толкова по-вероятно е той да предаде гените си на следващото поколение. От тази гледна точка, организми, които са развили по-сложни хормонални системи на базата на храната, която приемат, са имали по-добър шанс да оцелеят и с по-голяма вероятност да предадат гените си. Следователно, не е за учудване, тези хормони пряко регулирани от диетата да имат най-голям ефект върху оцеляването и следователно най-голям потенциал за анти-стареенето, ако можете да оптимизирате тяхната проява.

Как храната контролира комуникацията между хормоналните системи е основата на вашата стратегия срещу стареенето. Докато може би е невъзможно да удължите максимума на продължителността на живота, можете да подобрите дълголетието и да поддържате функционалността си като увеличите удвоеното време на смъртност. Как може да се постигне това изисква известно разбиране на действителните механизми които причиняват стареенето.

ГЛАВА 5 – МЕХАНИЗМИ НА СТАРЕЕНЕТО: ЧЕТИРИТЕ СЪЛБА НА СТАРЕЕНЕТО

Доста просто е да се определи стареенето. Това е общото влошаване на тялото с времето. Степента на влошаване може да се квалифицира чрез удвоеното време на смъртност. В допълнение, 40 години проучвания ни дадоха вникване в биологичните маркери на стареенето.

Но какви са молекулярните механизми зад стареенето? Какво се случва в телата ни на клетъчно ниво, което причинява промените в тези биологични маркери? След като бъдат определени обединяващи фактори за различните механизми на стареене, тогава може да се създаде план за битка срещу стареенето, който позволява да се атакува процеса на стареене в молекулярното му ядро.

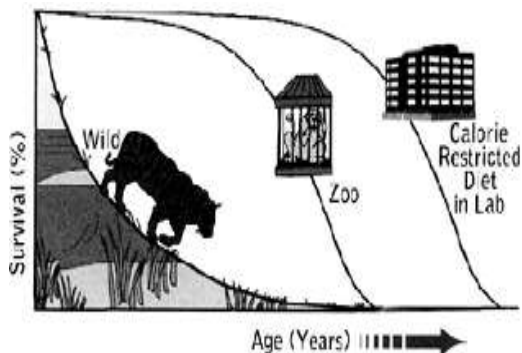
Често се говори, че съществуват почти толкова предложени механизми на стареенето, колкото са изследователите в тази област. Това е така, защото онова, което се нарича стареене наистина е многофакторен процес без един единствен механизъм за контрол. Това означава че вероятно се проявяват няколко процеса едновременно, които водят до стареене. Но аз вярвам, че ако внимателно прегледате в детайли всички механизми на стареенето ще откриете последователни теми, които водят до онова, което описвам като четирите стълба на стареенето. И така, кои са стълбовете на стареене? Те са показани в Таблица 5-1.

ТАБЛИЦА 5-1 Четири стълба на стареене
Излишък от инсулин
Излишък от кръвна захар
Излишък от свободни радикали
Излишък от кортизол

Намаляването и евентуалния контрол на стълбовете на стареене са ключовете за успешно антистареене. Още по-важно, всеки от тях може да бъде намален чрез диетата и начина на живот в много кратък срок.

По-голямата част от тази глава е посветена на подробно обяснение на различните механизми на стареене и как те се отнасят един към един или повече от четирите стълба. Ако искате да знаете как да намалите четирите стълба на стареенето със следващото си ястие, може да скочите направо на следващата глава. От друга страна, ако се интересувате от подробностите как различните механизми на стареене определят четирите стълба, тогава продължете да четете.

Как се измерва успеха на една антистареене програма? Чрез подобряване на биологичните маркери на стареене, но в крайна сметка с увеличаване на удвоеното време за смъртност. Въпреки че удвоеното време за смъртност беше обсъдено накратко в предишна глава, струва си да се преразгледа, той като това е моето определение за антистареене. Удвоеното време за смъртност за дадена възраст след достигане на старост (нека го наречем x) е колко години (да ги наречем y) трябва да изминат докато процентът на смъртност се удвои. Днес в Америка това число е около 8 години. Това означава, че ако сте на 40, тогава вероятността да умрете ще е два пъти по-голяма на 48-годишна възраст. Това означава също, че вероятността за смърт ще е четири пъти по-голяма на 56 години и 16 пъти по-голяма на 64 години. Колкото повече остарявате, толкова по-голямо е увеличението на вероятността за смърт. По този начин застрахователните компании определят премиите си. Оказва се, че времето за удвояване на човешката смъртност е относително постоянно след 40-годишна възраст, средно между 7 и 10 години (след като се извади смъртността дължаща се на инциденти и смърт) в голямо разнообразие от общества, откакто се водят исторически записи. Въпреки че живеем по-дълго поради подобрения на цивилизацията (околна среда, хигиена, медицина и т.н.) скоростта на стареене (по критерия удвоено време за смъртност) явно не се е променила значително през последните 200



години (и вероятно дори през последните 20 000 години) въпреки че продължителността на живота се е увеличила драматично през същия този период.

Фигура 5-1 Ограничаването на калориите забавя смъртността

Тогава как можем да проверим дали удвоеното време за смъртност може или не може да бъде увеличено? Както обикновено, с опитни животни. Щом дадено животно остарява, вероятността от смърт се увеличава. Както беше обсъдено по-рано, смъртта може да е случайна – в зависимост от враждебността на околната среда. Дълъг живот рядко се наблюдава в природата; кривата на оцеляване на дивите животни отразява този факт – смъртта е почти чиста случайност. Но ако се отстрани голяма част от враждебността в околната среда и кривата на дълголетие ще стане много по правоъгълна. Когато това се случи, смъртта сега идва от болестите свързани с остаряването. Премахнете всички рискове, което може да стане в лабораторни условия и тогава може да тествате различни интервенции, за да оцените дали те променят или не процеса на стареене. При тези условия, за да бъде истинска анти-стареене интервенция, трябва да има някаква индикация, че тя може действително да увеличи максималната продължителност на живота при опитните животни, докато едновременно с това се увеличава тяхната продължителност на живота. Крайният резултат е увеличение на удвоеното време за смъртност. Това е показано на Фигура 5-1.

Тази крива илюстрира защо трябва да сте внимателни в интерпретацията на кривите на дълголетие. Увеличеното дълголетие може просто да е забавянето на хроничните болести свързани със стареенето и да не се дължи на някаква фундаментална промяна в самия процес на стареене. Това ще покаже, че интервенцията е вторичен, не основен фактор при стареенето. Следователно онова което търсите, когато тествате различни анти-стареене интервенции е едновременно да измените кривата на дълголетие към по-правоъгълна, като в същото време увеличавате максималната продължителност на живота. Описаната току-що методология е начинът, по който се тестват днес анти-стареенето интервенции, за да се определи дали предложен механизъм на стареенето е или не е валиден.

Съществуват две школи по различни механизми на стареенето. Първата школа поддържа, че стареенето е програмирано. Другата школа твърди, че стареенето е просто комбинация от случайни събития, които се натрупват с времето. Дори днес, всеки предложен механизъм за стареенето на човека би се считал за работна хипотеза, чиято истинност или лъже ще бъде трудна за доказване в рамките на нашия живот. Обаче, тъй като животни при строго контролирани лабораторни условия умират от много от същите болести, които характеризират смъртта при възрастни хора, е разумно да се приеме, че много от същите фактори, които могат да се променят, за да увеличат удвоеното време за смъртност при опитни животни е приложимо и при хората.

Преди около десет години Бърнард Стрелър¹⁶ предложи параметрите, на които трябва да отговаря всеки разумен механизъм на стареене. Първо, един механизъм на стареенето трябва да обяснява защо има загуби на физиологична функция. Второ, той трябва да обяснява защо тези загуби във физиологичната функция са постепенни. Трето, той трябва да предполага, че физиологичните загуби, които настъпват при стареенето са присъщи. Това означава, че те не могат да бъдат коригирани (в противен случай бихме постигнали безсмъртие), но мога да бъдат променени (което би увеличило

¹⁶ Bernard Strehler (1925-2001). Автор на книгата *Time, Cells and Aging* (1962).

максималната продължителност на живота на опитните животни). Накрая, физиологичните загуби свързани със стареенето трябва да бъдат универсални (т.е. биологичен маркер на стареене).

Като използваме тези постулати на стареенето, тогава можем да изследваме много от най-вероятните механизми, за да видим кой най-вероятно би произвел оптимални резултати с най-малко усилие (в края на краищата, ние все още сме хора). Но както ще видите, когато става въпрос за механизми на стареене, съществува огромно препокриване, което предполага, че може би съществуват някои основни фактори, които вероятно работят едновременно.

Нека първо да разгледаме програмираното стареене. Най-забележителния пример за този тип стареене се среща при тихоокеанската съомга. В даден момент от живота си тихоокеанската съомга развива непреодолимо желание да се върне към родното си място, за да хвърли хайвера си. Като спортисти от световна класа тихоокеанските съомги преодоляват огромни физически бариери (включително рибари), за да се върнат там, където са се родили. След като хвърлят хайвера си, тихоокеанските съомги започват да остаряват с невероятна скорост, често умирайки за дни. Каква е причината за това бързо стареене? Това се дължи на масивно повишаване на хормоните наречени кортикостероиди отделяни от надбъбречните жлези. Скокът на тези хормони изключва много от основните физиологични функции на съомгата (включително имунната система), като по този начин я прави много уязвима на инфекции. Същият тип програмирана смърт след чифтосване се среща и при някои бозайници, като торбестата мишка. Въпреки че тихоокеанската съомга и торбестата мишка генетично са различни от човека, много от кортикостероидите, които довеждат до тяхното бързо стареене са същите, като онези откривани в нашите тела. Обаче този внезапен скок на кортикостероидите нарушава един от постулатите на Стрелър за стареенето (постепенна загуба на функции). Въпреки всичко, ролята на увеличени нива на кортикостероиди предлага възбуждаща интерес следа за стареенето.

Един по-усъвършенстван подход към програмирано стареене при хората е известен като невроендокринен механизъм на стареене. Тази теория, предложена за първи път от Владимир Дилман, руски пионер в изследване на стареенето, се базира на някакъв вид предварително зададен механизъм (действащ почти като часовник) в мозъка, който привежда в действие хормонални промени, които започват да ускоряват процеса на стареене. Вероятен кандидат за местоположението на този „часовник“ е хипоталамуса. Хипоталамусът е най-важен за контрола на хормоните. Той обединява постъпващите биохимични сигнали и изпраща хормонални отговори за да поддържа биологичното равновесие. Тъй като на практика всички физиологични системи в човешкото тяло (включително имунната система) се влияят от хормони, тази теория съдържа привлекателно качество. Невроендокринната теория предполага, че може да се направи нещо, за да се промени часовника и следователно хормоналните промени повлияни от него.

Друг интересен вариант на тази линия на мислене е известен като глюкокортикоиден каскаден механизъм, който свързва увеличените нива на кортизол с процеса на стареене. (Кортизолът е най-обилният кортикостероид синтезиран от тялото.) Предложена от Робърт Саполски¹⁷, изследовател в Станфордския университет, този механизъм описва дължащата се на кортизола токсичност. В мозъка има неврони, които са много чувствителни към излишния кортизол. Тъй като някои от тези чувствителни към кортизол неврони умират, обратният механизъм, който контролира освобождаването на кортизол се поврежда и от надбъбречните жлези се освобождават увеличаващи се количества кортизол. Когато увредата на чувствителните към кортизол неврони нараства, цикълът продължава и кортизолът започва да наводнява системата, също като тихоокеанската съомга, но по-бавно. Може ли програмираното освобождаване на кортизол да е „часовникът“ на механизма на търговеца на масла? Защо излишният кортизол да е важен за стареенето? Защото основното метод на действие на кортизола и на другите кортикостероиди като него е задържането на образуването на айкозаноиди. Айкозаноидите не само контролират имунната система, но също контролират

¹⁷ Robert Sapolsky (1957) – американски невроендокринолог, професор по биология, неврологията и неврохирургията в Станфордския университет, изследовател и автор.

сърдечносъдовата, храносмилателната, централните нерви и безброй други биологични системи в тялото. Очевидно свръхпроизводството на кортизол може да има потенциални опустошителни ефекти върху всички системи. Разбира се, всеки който някога е приемал синтетични кортикостероиди като преднизон (на широко предписвано кортикостероидно лекарство) знае всичко това много добре. В рамките на месец всичко в тялото започва да се побърква). Това увреждане на системата се дължи на задържането без разграничаване синтеза на всички айкозаноиди. Ето защо излишният кортизол е един от стълбовете на стареенето.

Друг механизъм на стареенето навежда на мисълта за възможността че съществува програмирано прекъсване на ДНК репликацията, което води до стареене. Въз основа на ранната пионерска работа на Леонард Хейфлик¹⁸, който изследва репликацията във фибробласти (кожни клетки), този механизъм предполага че клетките могат само да се делят само определен брой пъти, преди да спрат. Фибробластните клетки могат да бъдат изолирани и лесно репликирани в лабораторни условия. Той забелязва, че след около 50 поколения клетките просто спират да се делят и умират. Процесът може да се спре, ако клетките се замразят в течен азот. След като се размразят, те могат да продължат да се делят докато стигнат 50 поколения и тогава умират. Като да има вътрешен часовник, който казва на клетката кога да спре да се дели. Несполучливата част на тази атрактивна теория е, че е известно, че кожните клетки се делят бързо, но нервните и мускулните клетки (онези, за които наистина ви е грижа) не го правят. Невните и мускулните клетки, с които сте родени, е клетките с които умирате (минус онези, които са с изтекъл срок преди това).

Обаче оригиналният механизъм на Хейфликза стареене на клетката сега е променен, за да се вземе предвид концепцията за теломерите. Теломерите са малки фрагменти в краищата на ДНК, които се скъсяват всеки път, когато настъпи ново деление на клетката. След известно количество от скъсяване на теломерите, клетката спира да се дели. Така че дължината на теломера може да е молекулярния часовник в рамките на ДНК, който казва на клетката кога е време да спре да се дели. В лаборатория, дължината на теломера може да се увеличи чрез ензима теломеразата. Теорията продължава, че ако можете да намерите стимулатор на теломеразата, тогава клетките биха продължили да се делят както са го правили като млади, той като по-дълги сигнали за дължината на теломера продължават деленето. Разбира се, може да има известен проблем с този подход. Клетки, които спират да се делят когато би трябвало се наричат ракови клетки. Как да се увеличи активността на теломеразата в човешките клетки и да се контролира така, че да не превръща нормална клетка в ракова клетка е сложен въпрос.

Този процес включи/изключи на репликацията на ДНК се контролира от производството от тялото на факторите на растежа и инсулинът е един от най-мощните. Колкото повече инсулин отделяте, толкова повече клетки са насърчавани да растат и растящите клетки се нуждаят от повече протеини, които идват само от по-честото включване на ДНК. Един начин да се контролира дължината на теломерите е просто клетката да не е непрекъснато включена, за да произвежда повече протеини и това става като се намали излишния инсулин. Така че излишният инсулин изглежда че е друг ключ за разгадаване процеса на стареене.

Докато програмираното увреждане на хипоталамуса чрез „часовник“ или прекъсването на ДНК репликацията след определен брой репликации представлява една школа в механизмите на стареене, другата школа може да бъде обединена от фразата, че животът е изстрел в тъмното. Тази школа допуска, че стареенето е последица от случайно натрупване на грешки през живота, който в крайна сметка взимат своята дан.

Първата от тези теории за случайния шанс беше теорията за „износване“ в края на XIX в. Основата на тази теория е достатъчно проста. Клетките се приемат като подобни на части на машина, които не могат да работят завинаги и в края на краищата се изхабяват. Но разликата между машината и човека е, че нашите клетки постоянно се обновяват. В действителност е оценено, че в рамките на период от

¹⁸ Leonard Hayflick (1928)

една-две години всяка молекула в тялото ни е подменена. Така че запитвайки се защо телата ни се изхабяват независимо от постоянното си обновяване се отложи за по-подробно разбиране на клетъчната биохимия.

През 50-те години на миналия век Денъм Харман¹⁹ (бащата откривател на теорията на свободните радикали за стареенето) предлага, че стареенето е последица от свръхпроизводството на свободни радикали. Вероятно сте чували за тези ужасни свободни радикали. Но какво са те и защо са толкова лоши? Свободен радикал е просто името на молекула, която има свободен електрон. Без нормалното производство от тялото на свободни радикали бихте умрели, защото те са неразделна част от производството на клетъчна енергия от храната, защитаващи ви от опортюнистични инфекции и създаващи хормоните необходими за поддържане на комуникациите в тялото. Свободният електрон е който прави свободните радикали реактивни, така че да могат да извършват възложената им работа. Това не е толкова зле докато не научите, че природата мрази свободните електрони и че всеки излишък от свободни радикали, които не са незабавно използвани в химически реакции, ще употребят прекомерни усилия, за да откраднат друг електрон от някоя молекула, за да станат едно цяло. За съжаление по време на този процес²⁰ се образува друг свободен радикал и този нов свободен радикал може да притежава някои много нежелани последици, включително окисляване на мазнини, протеини и ДНК. Когато един от тези важни биохимикали стане свободен радикал може да настъпят значителни молекулярни увреждания и стареенето да се ускори.

Затова тялото е развило толкова много сложни системи за защита (антиоксидантни ензими и молекули), за да държи тези новоформирани свободни радикали под строг контрол. Всеки срыв на системата за контрол на свободните радикали ще доведе до свръхпроизводство на излишни свободни радикали, което може да ускори процеса на стареене. Тези защитни системи действат като биологичен контролен прът, подобно на контролните пръти в ядрените реактори. Всъщност най-добър пример за бързо свръхпроизводство на свободни радикали се среща при жертви изложени на атомна радиация. За щастие имаме само два примера през Втората световна война (ако не броим катастрофата с реактора в Чернобил) за ефекта, който има мощното излагане на радиация върху производството на свободни радикали у хората. Повишеното производство на свободни радикали разбива вътрешните защитни системи на жертвите и резултатът е дългосрочно необратимо увреждане на тяхното ДНК. Например, лъчевата терапия на пациенти с рак е контролиран взрив на атомна бомба, който се опитва да ограничи генерирането на излишък от свободни радикали в точно определена зона. Всеки, който е бил подложен на лъчево лечение за рак знае, че то има значителни биологични странични ефекти. Тези странични ефекти се дължат на производството на излишък от свободни радикали.

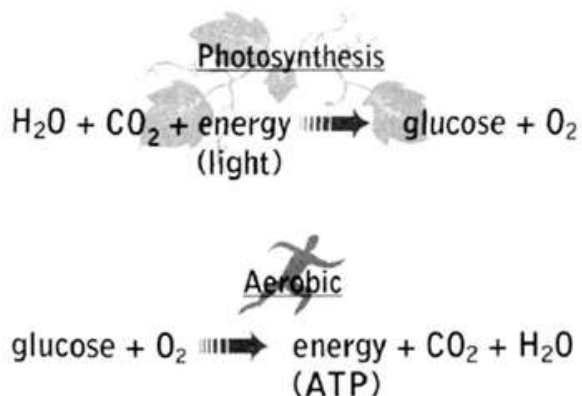
Механизмът на свободните радикали при стареене се фокусира върху свръхпроизводството на свободни радикали и потенциалните натрупани вреди, които могат да причинят, когато не са добре контролирани. Така че не просто механизмът на свободните радикали за стареенето, а наистина механизмът на *излишък* на свободни радикали за стареенето.

Нека видим как и защо се образуват свободни радикали. Кислородът, който дишаме е относително неактивна молекула. Освен ако не извлечете електрон от кислорода, за да образува свободен радикал, той не може да реагира с други молекули за да поддържа динамичните процеси, които контролират телата ни. Щом веднъж се създадат свободни кислородни радикали (известен още като реактивни кислородни видове) започва аеробния живот. Имайте предвид, че три милиарда години на земята е съществувал само анаеробен живот, доколкото тези ранни едноклетъчни организми не са се нуждаели от кислород за оцеляване. С появата на фотосинтезиращи организми преди около милиард години започва да се натрупва кислород в атмосферата. Анаеробните организми е трябвало да еволюират, за да съществуват в тази нова богата на кислород (и следователно токсична) околна среда. Те постигат

¹⁹ Denham Harman (1916-2014)

²⁰ robbing from-Peter-to-pay-Paul– идиоматичен израз – вземане пари на заем от някого, за да върнете заем към друг

това като развиват нови начини да редуцират кислорода до вода и да извлекат енергията от тази конверсия за себе си (виж Фигура 5-2).



Фигура 5-2 Различни форми на метаболизъм

Енергията генерирана по време на аеробния метаболизъм движи клетките. Тази енергия се съхранява в молекула известна като аденозин трифосфат²¹ (АТР). Но за да се създаде АТР е необходимо да се създадат свободни кислородни радикали. Въпреки че АТР е крайно необходим за човешкия живот, тялото има малка способност да го складира, в действителност толкова ограничена, че може да се изчерпите физически за около 10 секунди преди запасите ви от АТР да се изчерпят. Щом вътрешните доставки на АТР са използвани, трябва да замените това малко количество съхранен АТР, като произведете повече АТР, което изисква производството на повече свободни радикали.

Как точно изглеждат тези животворни свободни кислородни радикали? Най-важните от тях са показани в Таблица 5-2

ТАБЛИЦА 5-2 – Примери на свободни кислородни радикали

	O_2^- or
Супероксид анион	O_2^-
Хидроксилна група	OH^-
Водороден пероксид	H_2O_2
Пералкокси радикал	ROO^-

Супероксид анион е най-честия кислороден свободен радикал, тъй като се състои от кислородна молекула с един отнет електрон (обикновено от някоя ензимната реакция, включваща желязо-съдържащи ензими). Това е първата стъпка в един много сложен процес, който води до образуването на АТР. Същия този супероксид свободен радикал може да помогне да се убият бактерии нашественици или да улесни синтеза на хормони като естроген, тестостерон, кортикостероиди и айкозаноиди. Всички тези биологични дейности изискват образуването на супероксид. За съжаление при всяка от тези важни биологически функции някои кислородни свободни радикали ще избягат, причинявайки възможно увреждане от свободни радикали. Свободните радикали, които избягат ще се опитат да откраднат електрон от други съседни молекули, за да се завършат. Ако този съсед се окаже мазнина, протеин или ДНК, тогава една от тези молекули става нов свободен радикал. Това се нарича размножаване на свободните радикали, което продължава докато свободния радикал или се разруши (т.е. угаси от някоя антиоксидантна реакция) или формира кръстна връзка с друг свободен радикал, за да образува полимеризирани продукти (полимеризати). Полимеризатите са сериозен проблем, защото могат да ускорят стареенето.

²¹ adenosine triphosphate

Поради голямото количество на полиненаситени съставки в есенциалните мастни киселини, техните електрони могат лесно да бъдат отстранени от кислородните свободни радикали, оставяйки след себе си нов свободен радикал, който може лесно да взаимодейства с кислорода, за да формира пералкокси свободен радикал (виж Таблица 5-2). Същите полиненаситени съставки, които правят лесно образуването на пералкокси свободни радикали стабилизират този нов свободен радикал, така че той може да нанесе дори по-големи вреди, тъй като той търси други клетъчни елементи, от които може да привлече електрони. Заради голямата склонност на есенциалните мастни киселини към окисляване, те стават основни цели на уврежданията в клетката причинени от свободните радикали. В допълнение, веднъж след като есенциална мастна киселина се окисли, тя не може повече да бъде субстрат за създаване на айкозаноиди, основните хормони критични за поддържане на прецизността на информацията в биологичния Интернет.

Когато се образува протеинов свободен радикал (което е по-трудно), той може да взаимодейства с молекулите на глюкозата, за да произведе крайни продукти на гликирането²² (КПГ), които не правят нищо освен да се прикрепят към разни неща и да причиняват повече биологични увреждания.

Ако свободен радикал атакува част от молекулата на ДНК, той създава генетична мутация, която освен ако не е коригирана, ще е причина за продължаващо дефектно производство на протеини в следващия цикъл на репликация. Смята се, че за всеки 100 000 образувани свободни радикали се окислява само един остатък ДНК. Това не изглежда като да е голяма увреждане, докато не осъзнаете, че имате 60 трилиона клетки, които образуват свободни радикали 24 часа в денонощието. Смята се, че само 6% от свободните радикали избягват и стават „пакостни“ свободни радикали. Крайният резултат от тези свободни радикали, които атакуват други биологични елементи (като есенциални мастни киселини, протеини и ДНК) се нарича окислително увреждане (т.е. увреждане причинено от реактивни кислородни свободни радикали) и нарастващо натрупване на клетъчно увреждане. То допринася за ускорено стареене на молекулно ниво. Затова излишъкът от свободни радикали е другия стълб на стареенето.

Като се вземат предвид всички потенциални увреждания които излишъкът от свободни радикали може да причини на клетката, не е за учудване, че сме развили уникални клетъчни защитни системи, чиято единствена цел е да гасят излишните свободни радикали, преди да са създали трайно клетъчно увреждане. Ензимът супероксид дисмутаза е един от примерите. Той ще търси супероксидни свободни радикали и ще ги превърне във водороден прекис. Други ензими, като каталаза и глутатионов прекис, редуциране на водородния прекис до вода преди да може да се комбинира с друг супероксиден свободен радикал, за да образува хидроксилен свободен радикал, най-разрушителните от всички свободни радикали.

Но тези ензимни системи сами не са достатъчни, за да държат свободните радикали под контрол. Затова наличието на адекватни количества на антиоксидантни ензими, заедно с адекватни количества от антиоксидантни молекули извлечени от храната, като витамин Е и витамин С е сърцевината на защитната ви система срещу свободните радикали. Витамин Е и витамин С се жертват, за да разбият (т.е. изгорят) верижната реакция на свободните радикали и затова трябва да бъдат заменени в диетата постоянно, тъй като тялото не може да ги произвежда.

След като витамин Е и витамин С са толкова важни антиоксиданти, следва да се зададе въпроса: Защо тялото ни не произвежда тези важни биохимикали?

Защо сме принудени да ги получаваме от храната? Частичен отговор може да са физическите граници на ДНК. ДНК е като харддиска на персонален компютър. То може да носи много информация, но в крайна сметка се запълва. Вероятно по време на еволюцията са се загубили гените отговорни за синтеза на витамин Е и витамин С освобождавайки място за кодиране на други важни протеини. Какъвто и да е отговорът, неспособността ни да синтезираме тези важни антиоксиданти означава, че сме генетично програмирани да ядем много плодове и зеленчуци (богат източник на витамин с) и

²² advanced glycosylated end products (AGEs)

подходящи количества мазнини (най-добрият източник на витамин Е), за да помогнем на контрола на образуване на свободни радикали. Докато остаряваме вътрешните ни антиоксидантни ензими стават по-малко активни. Съчетайте това с намалена консумация на антиоксиданти извлечени от храната и крайния резултат ще бъде производството на още повече свободни радикали, което води до ускорено стареене.

Оригиналният механизъм на свободните радикали за стареенето предложен от Хармън твърди, че излишъкът от свободни радикали атакува ядрената ДНК, което води до грешки, които биха насърчили синтез на дефектни протеини в бъдеще. Тази теория се наложи да се промени, когато беше открито, че ядрата на клетките съдържат някои механизми за ремонт, които изрязват увредените части от ядрената ДНК и ги заменят редовно, за да поддържат прецизността на генетичната информация на ДНК.

Механизмът на стареене по-късно беше променен въз основа на по-доброто разбиране къде основно се произвеждат свободните радикали. Обикновено приемаме, че голямата част от свободните радикали идват от околната среда или предизвикано образуване на свободни радикали от пушенето. В действителност, повечето свободни радикали в тялото идват от две отделни функции, от които се нуждаете, за да оцелеете.

Първата е храненето. Калориите в храната трябва да бъдат превърнати във форма на енергия, която тялото може да използва. Тази енергийна молекула е АТР, който е молекулното гориво, необходимо за задвижване на клетките. За образуване на АТР от храната е необходимо разпад на кислорода за образуване на свободни радикали в клетката (и най-вече в митохондрията, която е клетъчната фабрика, която постоянно генерира АТР). Този процес на генериране на енергия от храната, която ядете създава големи количества (повече от 90%) от свободните радикали в тялото. И колкото повече храна приемате, толкова повече свободни радикали се генерират. Тук е и проблемът: трябва да ядете, но колко? Съществува ли някаква зона на калории, не твърде малка (или недостатъчна да се генерира АТР), но и не твърде голяма (или ще създаде свръхпроизводство на свободни радикали), която е оптимална за контрол на стареенето? Отговорът е да и както ще обясня по-нататък, тя е ключът към анти-стареенето.

Друг генератор на свободни радикали е имунната система. Един от най-добрите начини да се убият нахлуващите организми е да се бомбардират с взрив от свободни радикали. И точно така действат лимфоцитите (т.е. бели кръвни телца). Това е предната линия на защита срещу бактерии и е очевидно, че искате бойната ви техника от свободни радикали да е заредена за действие. Храната и силна имунна система са двете неща, които са необходими за поддържане на живота, тъй като заедно генерират повече от свободните радикали в системата ви.

С това не казвам че външни източници на свободни радикали (такива като замърсяването или пушенето) не са важни, но те имат малко въздействие върху цялостното производство на свободни радикали от това, което прави излишната консумация на храна. Очевидно би било перфектно да се живее в свободна от замърсители среда и да не се пуши, за да се намали по-нататъшното образуване на излишни свободни радикали. Но имайте предвид, че най-големия източник на излишък от свободни радикали остава свръхконсумацията на калории.

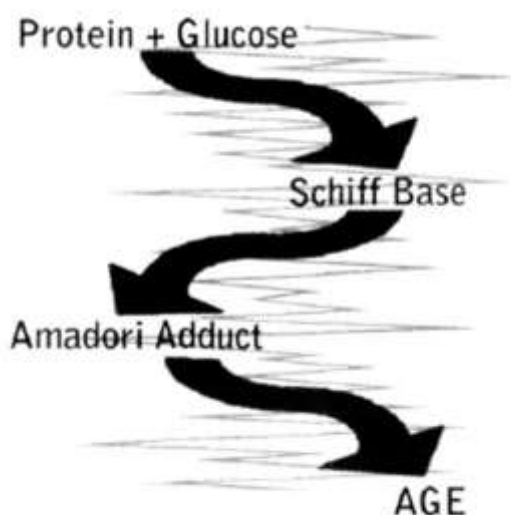
Прецизирането на механизма на свободните радикали за стареенето ни кара разумно да предположим, че ако електроцентралата на клетката (т.е. митохондрии) спре, клетката скоро ще я последва. Митохондриите са уникални, защото те имат своя собствена ДНК за контрол на репликацията на критичните протеини необходими за генерирането на клетъчна енергия. Митохондриалната ДНК е отделена от ДНК разположена в ядрото на клетката и контролира синтеза на голяма част от протеините, необходими за генерирането на АТР.

За разлика от ядрената ДНК, митохондриалната ДНК няма вътрешната система за ремонт, която замества увредените части на този генетичен материал. Митохондриалната ДНК кодира 13 отделни протеина, които са критични за производството на АТР. Ето защо докато стареете, митохондриите показват тенденция да стават по-малко ефективни в производството на АТР (това се нарича

откъсване²³) Това означава, че все повече и повече свободни радикали произведени в митохондриите избягват и продължават на нанасят увреждане на други части на клетката, като в същото време произвеждат по-малко АТР за клетъчна енергия. Това е двоен удар за стареенето: по-малко произведена енергия придружена с увеличени окислително увреждане.

По принцип, митохондриална ДНК е в кота нула за вредата от свободните радикали и е много вероятно да се повредят с увеличаване на възрастта, отколкото ядрената ДНК. Това се потвърждава от изследвания, които показват, че митохондриалната ДНК има повече мутации от ядрената ДНК и с времето става по-малко ефективна в производството на АТР. Следователно стабилността на митохондриалната ДНК може да показва евентуалното дълголетие. Защо това е важно? За разлика от ядрената ДНК, която е съставена от еднакви генетични участия от майката и бащата, митохондриалната ДНК произлиза единствено от майката. Като последица, дълголетие може да не е в това да се избират по-внимателно родителите, но в това да изберете майката с по-голямо внимание, особено ако тя идва от семейство с добра история по отношение на дълголетие.

Както ще обясня по-подробно по-късно, е възможно да се намали скоростта на генерирането на



свободни радикали в митохондриите без да се намали производството на АТР чрез ограничаване на калориите. Това е доста близко до Свещения Граал по отношение на механизма на свободните радикали за стареенето. Нека засега се задоволим с това да знаем, че колкото повече храна консумирате, толкова повече свободни радикали се създават. Производството на излишък от свободни радикали е последица основно от консумацията на излишни калории.

Фигура 5-3 Генериране на AGE продукти

Един по-нов механизъм на стареенето се фокусира върху ролята на усъвършенстваните гликирани крайни продукти (AGEs²⁴). AGEs са продукти с кръстосана връзка на въглехидрати и протеини, и това кръстосване може да бъде ускорено в присъствието на свободни радикали. За разлика от

старческите петна по кожата, които съдържат липофусцин (напречно свързан протеин и мазнини) и нямат въздействие върху стареенето (въпреки че са външен показател за процеса на стареене) AGEs имат дълбоко въздействие върху ускоряването на хроничните заболявания, които се свързват със стареенето. Всеки път, когато нивото на кръвната захар се повиши, ще се генерира натрупване на AGE модифицирани протеини. Глюкозата е много реактивна молекула. Колкото по-висока е концентрацията на кръвна захар, толкова по вероятно е тя да се свърже необратимо до еднакво реактивни аминокиселини в протеините, за да образува в крайна сметка AGE модифицирани протеини.

Първата стъпка в тази сложна серия от реакции е образуването на база на Шиф²⁵, която настъпва, когато глюкозата образува слаба връзка с аминогрупа (обикновено лизинов или аргининов остатък) в протеина. След това може да премине през химически прегрупиране, за да генерира адукт на Амадори²⁶, което довежда до сложния процес на образуване на AGE, които се нарича реакция на Мейяр²⁷ (виж Фигура 5-3.)

²³ uncoupling

²⁴ advanced glycosylated end products

²⁵ Schiff's base – въглеродно-азотно съединение с двойна връзка

²⁶ Amadori adduct

²⁷ Maillard reaction

Всъщност реакцията на Мейяр е открита чрез хранителна технология през 1912 г. Наблюдава се всеки път когато към протеин се добави желе²⁸. Богатото на въглехидрати желе, което се добавя към бута (който е протеин) създава AGEs, които полимеризират, за да образуват златиста коричка, която всеки толкова много обича. Същата полимеризация се случва в тялото, ако твърде много глюкоза плува в кръвта. Колкото повече AGEs се образуват в тялото, толкова по-бързо стареете, защото глюкозно модифицираните протеини са много по-„лепкави“. В резултат, те са с тенденция да се залепват по повърхността на артериите и капилярите, което води до увеличена атеросклероза, слепота, импотентност и бъбречни болести. Високи нива на AGEs се откриват при диабетици (заради високите нива на кръвна захар). Вероятно затова не е учудващо, че тези лица имат по-високи проценти на атеросклероза, удари, слепота и бъбречна недостатъчност в сравнение с индивиди на същата възраст.

Някои изследователи са комбинирали двата механизма в образуване на AGE предизвикано от свободни радикали. С този комбиниран подход, обикновено бавното развитие на образуването на AGE се увеличава драматично в присъствието на излишък от свободни радикали. Въпреки това, освен ако кръвната захар не е повишена, става много трудно да се образуват AGE продукти, дори в присъствието на излишък от свободни радикали.

Друга последица от излишната кръвна захар за стареенето придобива още-по-голямо доверие с подобреното ни разбиране за невробиологията на хипоталамуса. В хипоталамуса има три области, известни като вентромедиално ядро (ВМЯ)²⁹, дорзомедиално ядро³⁰ (ДМЯ) и латерална област на хипоталамуса (ЛОХ)³¹. Тези три области изглежда работят заедно като интегрирана мрежа, контролираща невроендокринната и невроавтономната функции³². Една от функциите на тази интегрирана мрежа е да поддържа подходящи нива на кръвната захар в мозъка. ВМЯ невроните, които са част от тази мрежа за регулиране на глюкозата са много податливи на увреждане от увеличени количества глюкоза. Резултатът от натрупани увреждания на чувствителните към глюкоза неврони във ВМЯ е увеличение на активността на панкреаса, включително увеличение на отделяния инсулин. Рано или късно, това може да причини инсулинова резистентност, която кара панкреаса да отделя още повече инсулин в усилието си да намали нивата на кръвната захар. Крайният резултат е намаляване на глюкозния толеранс. Както беше отбелязано по-рано, и инсулиновата резистентност и намаленият глюкозен толеранс са сред основните биологични маркери на процеса на стареене. Следователно излишната глюкоза представлява финалния стълб на стареенето.

Както посочих в началото на тази глава, когато обърнете гръб на всички тези различни механизми на стареене, започвате да виждате появата на постоянни теми като обединяващи фактори. Поне един от стълбовете на стареенето (излишен инсулин, излишна кръвна захар, излишни свободни радикали и излишен кортизол) е свързан с почти всеки механизъм на стареене както се вижда от Таблица 5-3.

Четири стълба обясняват защо много от последиците на стареенето са силно взаимосвързани. Излишната консумация на калории причинява излишно образуване на свободни радикали. Приемането на твърде много калории (особено твърде много въглехидрати) също ще доведе до увеличаване на нивата на инсулина и на кръвната захар. Увеличеният инсулин е растежен фактор, който кара клетките да се преобръщат по-бързо и намалява теломерите на ДНК. Увеличените нива на кръвна захар увеличават производството на AGEs. Увеличеният инсулин забавя възстановяването на кръвната захар от глюкагона, с което кара тялото да отделя повече кортизол като резервна система, за да се опита и да увеличи нивата на кръвната захар за мозъка. Увеличеният кортизол намалява образуването на айкозаноиди, което е основната база за поддържане на точността на хормонална комуникация. Въпреки че всеки стълб на стареенето ускорява процеса на стареене, комбинирани те

²⁸ glaze

²⁹ ventromedial nucleus (VMN)

³⁰ dorsomedial nucleus (DMN)

³¹ lateral hypothalamic area (LHA)

³² neuroendocrine and neuroautonomic function

представяват мощна синергична сила, когато се работи в съгласие за по-бързото ускоряване на стареенето.

ТАБЛИЦА 5-3

СТЪЛБ НА СТАРЕЕНЕ	МЕХАНИЗЪМ
Излишък от инсулин	Увеличена консумация на калории
	Увеличен оборот на ДНК
Излишък от кръвна захар	Ускорено образуване на AGE
	Невронна смърт във ВМЯ
Излишък от свободни радикали	Увеличена консумация на калории
	Ускорено образуване на AGE
Излишък от кортизол	Невронна смърт в хипокампуса
	Намален синтез на айкозаноиди

Как стоят нещата с хормоните, които намаляват с възрастта? Докато стареем, нивата на някои хормони наистина намаляват. Очевидни примери са естрогена при жените, тестостерона при мъжете, хормонът на растежа, DHEA³³ и мелатонин при всички. Опростеното мислене би прогнозираше, че като се възстановят тези хормони до по-младежко ниво, трябва да сме в състояние да обърнем процеса на стареене. В много случаи в този подход има известна достоверност, като хормоналното заместване може да повлияе на външния вид на стареене (а често и функционалност). Но дали промените в нивата на хормоните са основния механизъм за стареене или просто последица от намалената хормонална комуникация с хипоталамуса? Изглежда последното е отговора. Например, хормонът на растежа при възрастните може да се възстанови до нивата от младостта чрез подходяща стимулация на хипофизната жлеза. Хормонът на растежа си е все още там в хипофизата, той просто по-трудно се секретира. Следователно стареене не се отнася толкова до хормонално изчерпване, колкото до поддържане на хормоналното равновесие, и това ще се отрази в различни съотношения на хормоните. Така че дори нивата на хормоните да спаднат и ако съотношението на ключовите хормони се поддържа, комуникацията не е изложена на риск. Освен това, обърнете внимание че два от четирите стълба на стареенето се справят с излишни нива на някои хормони (инсулин и кортизол), не техния недостиг.

Нарушената хормонална комуникация е много по-обширен механизъм срещу стареенето от другите, защото тя е повлияна от всеки от четирите стълба на стареенето, които са универсални фактори



произтичащи от различни механизми на стареенето. Хормоните трябва да си комуникират, за да поддържат тялото във върхова ефективност. Механизмът на нарушената хормонална комуникация разглежда стареенето като нарастваща хормонална статичност, която пречи на комуникацията в биологичния Интернет. От тази гледна точка стареенето предполага че нарастващо нарушение на хормоналната комуникация настъпва с увеличаване на хронологичната възраст. Следователно, анти-стареенето е най-добре описано като намаляване на нарушената хормонална комуникация докато остарявате. Аз лично се отнасям благосклонно към този подход, той като той дава надежда за възможност на възстановяване на

³³ Dehydroepiandrosterone (DHEA) - дехидроепиандростерон

хормоналната комуникация с интервенция в начина на живот без лекарства.

Фигура 5-4 Стълбове на стареенето

Следователно, това което четирите стълба на стареенето поддържат е истинската основа на стареенето: увеличена нарушена хормонална комуникация. Обърнете също внимание, че всичките стълбове на стареенето не са еднакви. Най-важен е излишният инсулин. Това е показано на Фигура 5-4.

Всяка практическа стратегия за подобряване на стареенето трябва да е способна да намали всеки от тези четири стълба и в идеалния случай – всички по едно и също време. Колкото по-успешно намалите всеки стълб на стареене (особено излишния инсулин) толкова повече ще намалите нарушенията в хормоналната комуникация, които са основата на стареенето. Най-мощният инструмент, с който можете да постигнете тази цел е вашата диета.

ЧАСТ II – ЗАПОЧНЕТЕ СВОЯ ОСВОБОДЕН ОТ ВЪЗРАСТ НАЧИН НА ЖИВОТ ДНЕС

ГЛАВА 6 – ГАРАНТИРАНО АНТИ-СТАРЕЕНЕ: ОГРАНИЧАВАНЕ НА КАЛОРИИТЕ

За щастие има магичен еликсир, който може да обърне посоката на времето, за да подобри качеството на живот докато остаряваме. И не съществува полемика за използването на това „лекарство“ за подобряване на стареенето. Отговорът на успешното анти-стареене е било с нас от хилядолетия, но никога не сме го осъзнавали. Оказва се, че храната, която ядем, може да осигури пътеката към по-дълъг живот с по-добра функционалност, но само ако желаем да разглеждаме храната със същото уважение, както се отнасяме към лекарствата.

Въпреки изобилието от диети, които идват и си отиват, не яденето на някакъв специален вид магическа храна е онова, което подобрява стареенето, а просто яденето на по-малко храна. Известно като ограничаване на калориите, това беше демонстрирано през последните 60 години като единствената доказана техника за подобряване процеса на стареене. В действителност, при всички животински видове подлагани някога на тестове, ограничаването на приема на калории винаги довежда до по-дълъг и по-функционален живот с по-малко хронични болести при контролирани лабораторни условия.

В допълнение приблизително ще удвоите удвоеното време за смъртност. Ако това не е рецепта за подобряване на стареенето, не знам какво друго може да е.

Първите записани опити срещу стареенето на база на ограничаване на калориите не са проведени с животни, а с хора през шестнадесети век. Луиджи Корнаро³⁴, италиански аристократ бил на около 50 години, когато отвратен от влошеното си здраве (причинено от лакомия и преяждане) се обръща към по-спартански начин на живот. Такъв, който набляга на въздържание, умереност и храна състояща се от груб хляб от цяло зърно, месен бульон с яйца и младо вино. Почти веднага здравето му се подобрило и той живял още 48 години. Преди да умре (на 98-годишна възраст), той написал една от най-популярните книги за хранене (поне преди двадесети век) със заглавие „Беседи за умерения живот“³⁵. Предварителното условие е просто: яж достатъчно храна, за да се поддържаш, но никога не яж твърде много калории. Днес наричаме това ограничаване на калориите.

Ограничаването на калориите не е същото като недохранване, продължителен пост, или глад. Тези хранителни практики ускоряват процеса на стареене, защото ключови макронутриенти (особено есенциални аминокиселини и есенциални мастни киселини) са недостатъчни. Освен това продължителният пост или глад също генерират недостиг на микронутриенти (витамини и минерали). Ограничаването на калориите от друга страна трябва да осигури подходящи количества от протеини (като по този начин запазва телесната маса) и есенциални мазнини (необходими за производството на айкозаноиди), както и достатъчно въглехидрати за поддържането на подходяща функция на мозъка. В същото време трябва да осигурява подходящи нива на микронутриенти. Накрая, ограничаване на калориите означава ядене на малки блюда през целия ден, за да се контролира приема на нутриенти точно подобно на приема на интравенозно лекарство.

Докато съществува пълно съгласие, че ограничаването на калориите работи за подобряване на стареенето, сложната част на ограничаването на калориите е практическото му приложение при хората. Ползите от ограничаване на калориите при гризачи явно са само на базата на общия брой консумирани калории, но не всички калории са еднакви, ако вземем под внимание

³⁴ Luigi Cornaro

³⁵ *Discourses on the Temperate Life*

дългосрочното функциониране на даден организъм. Нужни са подходящи количества протеин (но не твърде много), за да отговорят на дневните нужди от есенциални аминокиселини. Нужни са подходящи количества мазнини (но не твърде много), за да отговорят на дневните нужди от есенциални мастни киселини. Ключът към практическото ограничаване на калориите е да се определят минималните количества въглехидрати, необходими за да функционирате ефективно. Приемът на въглехидрати ще увеличи нивата на инсулин, но вие винаги имате нужда от малко инсулин, за да придвижи нутриентите в клетките, защото без адекватни нива на инсулин клетките ви всъщност ще гладуват до смърт. Но подходящото количество въглехидрати позволява на тялото да извършва ежедневните си функции но без свръхпроизводство на свободни радикали, глюкоза или инсулин. Но твърде нисък прием на въглехидрати ще постави тялото в ненормално състояние известно като кетоза. По същество, нужна ви е зона от въглехидрати (нито твърде много, нито твърде малко) плюс подобни зони от протеини и мазнини, за да постигнете ограничаване на калориите с желаните ползи против стареенето.

Колко мощно е ограничаването на калориите ако постигнете всички тези изисквания? Ако намалите приема си на калории с 40%, получавате някои наистина впечатляващи резултати. Точно колко впечатляващи е показано в Таблица 6-1.

ТАБЛИЦА 6-1

Физиологически ползи от ограничаване на калориите

Повишена максимална продължителност на живота	Намалено натрупване на мазнини
Повишени невротрансмитерни рецептори	Намалена загуба на костна маса
Увеличаване на способност за учене	Намалени нива на кръвната захар
Повишена функция на имунната система	Понижени нива на инсулина
Повишената бъбречна функция	Намален рак
Повишена дължина на женската плодовитост	Намалени автоимунни заболявания
	Намалени нива на липидите в кръвта
	Намалени болест на сърцето
	Намален диабет

Ако има Свещен Граал за анти-стареене, ограничаването на калориите е доста близо до него. От друга страна, може би не точно ограничаването на калориите действително осигурява тези ползи, а лакомията насърчава намаляването на дълголетие. Ето защо лакомията остава един от седемте смъртни гряха, както и най-широко практикувания в Америка, където можеш да ядеш всичко, което пожелаеш по всяко време на денонощието. Точно както при контролните животни в експериментите с ограничаване на калориите става ясно, че неограниченото хранене е най-добрият начин да се ускори стареенето и намали дълголетие.

И така защо ограничаването на калориите произвежда такива магически резултати? Всъщност то работи на три различни нива. Първото ниво включва механизма на свободните радикали за стареенето. Както беше обсъдено по-рано, на колкото повече свободни радикали сте изложени, толкова по-бързо остарявате. И един от най-добрите начини да бъдете бомбардирани от излишни свободни радикали е да консумирате твърде много калории.

Тялото ви е изключително ефективна част от механизъм, който може да абсорбира на практика цялата храна, която консумирате. Проблемът е, че то трябва да направи нещо с цялата тази постъпваща храна. Единствените избори за тялото ви са (а) да превърне тези постъпващи калории в нещо, което може или да бъде незабавно превърнато в енергия или (б) да преработи тези калории под някаква форма, в която могат да бъдат съхранени и впоследствие използвани за енергия в бъдеще. И в двата случая тялото трябва да използва кислород, за да задвижи тези биохимични процеси. На молекулярно ниво, обработката на постъпващите калории изисква АТФ. Тъй като тялото съхранява много малко АТФ в клетките, трябва да произведете повече АТФ, което

изисква производството на повече свободни радикали. Колкото по-малко калории консумирате, толкова по-малко енергия е необходима, за да обработите постъпващата храна и произведете по-малко свободни радикали. Колкото по-малко свободни радикали произведете, толкова по-дълго живеете. Всъщност, много е просто.

Ограничаването на калориите намалява кислородното увреждане не само защото се консумира по-малко кислород, но също и защото е налице по-голяма ефективност в производството на АТР с по-малко избягващи свободни радикали. Когато започне ограничаването на калориите настъпва преходно намаляване на метаболизма – но само за няколко седмици, метаболизмът на животни с ограничен прием на калории (въз основа на тяхната телесна маса) е еднакъв, ако не и по-висок, с този на животни хранени на воля. В резултат от ограничаването на калориите метаболизмът става по-ефективен с намалено образуване на свободни радикали. Това е молекулярният еквивалент на това да си вземете торта и да я изядете.

Ограничаването на калориите причинява и увеличение в защитните ензими, като супероксид дисмутазата (който превръща супероксидните свободни радикали във водороден прекис), както и глутатион пероксидазата и каталазата (който превръщат водородния пероксид във вода). В допълнение, синтезирането на мелатонин също се увеличава с ограничаването на калориите. Това е важно, от мелатонин е много ефективен дезактиватор на хидроксилни свободни радикали. Увеличеното производство на антиоксидантни защитни системи чрез ограничаване на калориите по-нататък намалява вероятността от образуване на разрушителни хидроксилни свободни радикали, които са истинските злодеи, които предизвикват клетъчно увреждане.

Вторият важен начинът, по който ограничаването на калориите работи, за да се подобри стареене е чрез намаляване на прекалено високи нива на кръвната захар. Глюкозата може да се комбинира с протеини за да създаде напреднали гликирани крайни продукти (AGEs). Както беше обсъдено по-рано, тези AGEs представляват реален проблем за тялото. Те са лепкави и са склонни да се прилепват на места, на които не трябва. Те ускоряват запушването на кръвоносните съдове и капиляри, които обслужват очите, сърцето, мозъка и бъбреците. Клиничните последици от увеличените AGEs са съответно увеличаване на слепотата, инфарктите, ударите и бъбречната недостатъчност.

Друг усложняващ фактор за повишените нива на кръвна захар е дължащата се на глюкоза токсичност в хипоталамуса. Както беше обсъдено по-рано, хипоталамусът е контролната централна точка за интегриране и организиране на постъпващата информация и изпращането на точните хормони в отговор на тази информация.

Вентромедалното ядро (VMN) в хипоталамуса основно е отговорно за усещане на количеството на глюкозата в кръвта и контролиране дейността на панкреаса, чиято работа е да стабилизира кръвната захар. В присъствието на постоянно високи нива на глюкоза, рецепторите за глюкоза във VMN се увреждат, което води до хиперактивност на панкреаса. Нивата на кръвната захар не се регулират добре и се наблюдават големи колебания във пиковите и спадовете на кръвната захар. Колкото по-висока е кръвната захар (поради излишна консумация на въглехидрати) толкова повече увреждания понася VMN и това предизвиква допълнително увеличаване на секрецията на инсулин.

Увеличеният инсулин предизвиква инсулинова резистентност, която от своя страна води до намаляване на поносимостта към глюкоза, като и двете са основни маркери на стареенето.

Третият и може би най-важен начин по който ограничаването на калориите забавя стареенето е намаляването на излишъка от инсулин. Тъй като инсулинът се отделя в отговор на постъпващи калории (и основно въглехидрати), по-малко приетите калории означава по-малко отделен инсулин. Като произведете по-малко инсулин благоприятно увеличавате производството на „добри“ айкозаноиди, които в крайна сметка контролират комуникационната прецизност на биологичния ви Интернет. Следователно, по-нисък инсулин означава по-добра хормонална комуникация в тялото. От друга страна, яденето на твърде много калории съдържащи изобилие

от въглехидрати е най-добрият начин да се ускори стареенето. Точно това правят американците през последните 15 години.

Друга важна полза от намаляване секрецията на инсулин е стабилизирането на нивата на кръвна захар. Ако произведете излишен кортизол в опит да възстановите нивата на кръвна захар (дължащо се на липса на протеин, който да стимулира глюкагона), тогава простото следване на диета с ограничаване на калориите, която съдържа достатъчно протеин ще елиминира тази нужда, тъй като излишният кортизол няма да е необходим повече за поддържането на достатъчно глюкоза до мозъка. Излишният кортизол не само задържа образуването на айкозаноиди, но и убива чувствителните към кортизол клетки в мозъка и тимуса. Резултатът е намалена мозъчна и имунна функция. Две много допри причини да се намалят излишните количества кортизол.

Както ще обясня в следваща глава, голяма част от потока информация в биологичния ви Интернет се контролира от айкозаноидите, действащи като резервна система за поддържане на пренасянето на хормонални сигнали. Като се контролира инсулина, се възстановява подходящ баланс на айкозаноидите, или зона, следователно се възстановява по-добра хормонална комуникация. Тъй като есенциалните мастни киселини (прекурсорите на айкозаноидите) са най-вероятните цели за атака на свободните радикали, всяко намаляване на образуването на излишък от свободни радикали ще е от полза за образуването на айкозаноиди и ще се поддържа подобрена хормонална комуникация.

Чрез тези три различни, но свързани молекулярни механизма (намалено производство на свободни радикали, намаляване нивата на кръвна захар и намаляване нивата на инсулин), чрез които ограничаването на калориите изглежда увеличава не само дълголетие (по-малко смърт от болести свързани със стареенето) при животни, но увеличава максималната продължителност на живота (като намалява общото влошаване на тялото с времето). Но започнете, че истинския критерий за всяка анти-стареене интервенция е увеличаването на удвоеното време за смъртност. Ограничаването на калориите при плъхове (най-проучваните видове) удвоява почти два пъти удвоеното време за смъртност от средно 101 на 197 дни.

Повечето от знанието ни за ограничаване на калориите идва от изследвания върху малки животни (в частност мишки и плъхове). От гледна точка на еволюцията, плъховете и мишките имат много по-различен метаболитен механизъм от човека. За щастие, те не са единствените видове върху които са провеждани такива проучвания. Едно от животните, най-близко генетично до човека е маймуната резус, което прави полезно да попитаме какви са ползите от ограничаване на калориите за тези животни преди да скочим към хората. Такива експерименти продължават и те изглежда потвърждават всички предишни данни с малки животни. Маймуни резус на диета с ограничаване на калориите са с по-малко затлъстяване, по-ниско кръвно налягане, по-нисък холестерол, по-ниска кръвна захар и по-нисък инсулин на гладно от същите животни хранени с повече калории. Също и количествата на няколко хормона (мелатонин и DHEA), които обикновено намаляват с израстването, започват да се покачват при ограничаване на калориите. Ако трябва да вярваме на 60-те години изследвания със животни, придружени с някои много убедителни изследвания на примати, тогава не е твърде висок скок в доверието да повярваме, че ограничаването на калориите (но не недохранване) е единственият най-лесен начин да се подобри дълголетие, защото това намалява едновременно всичките четири стълба на стареенето.

Но дали това наистина работи и при хората? Нека разгледаме като пример обществото с най-висок процент законни столетници: жителите на Окинава. В Окинава има повече от четири пъти по-голям брой от столетници на 100 000 жители, от това при японците, и техният процент на смъртност на хора между 60 и 64 години е с 60% по-нисък от този на японците. Фактически процентът на смъртност от удар, рак и сърдечни болести е приблизително с 60% по-нисък от този при японците. Диетата на жителите на Окинава е също леко по-различна от тази на японците. Те ядат по-голямо количество свинско и по-малко ориз от японците и консумират три пъти повече

зеленчуци и двойно повече риба. Въпреки това диетата в Окинава обичайно съдържа между 20 и 40% по-малко калории от стандартната японска диета. В това се крие основният ключ за разгадаване на тяхното дълголетие: ограничаването на калориите. Но ключът е, че това е ограничаване на калориите, което включва адекватни протеини, адекватни есенциални мазнини (от рибата) и умерени количества въглехидрати (основно от ниско гликемични зеленчуци, които имат много ниска плътност на въглехидратите).

Има ли и други примери, които демонстрират ефекта от ограничаване на калориите при хората? Да. По време на Втората световна война норвежците са обект на висока степен на ограничаване на калориите, тъй като голяма част от местните доставки на храни се пренасочват към Германия. Смята се, че типичната за норвежците консумация на калории спада с близо 40 процента в сравнение с предвоенните количества и техният основен източник на протеин е рибата. Може би не е изненадващо, че смъртността от инфаркти спада с 50% в срок от 4 години. След войната, когато консумацията им на калории се повишава отново, процентът на инфаркти се връща обратно на нивата преди Втората световна война.

Един още по-скорошен експеримент за ограничаване на калориите е Биосферния експеримент, при който седем доброволци се са изолирани и се ограничават до собствените им ресурси да отглеждат грана. Ограничаването на калориите е близо 30% по-малко от преди влизането им в Биосферата, но след 6 месеца всеки параметър за сърдечно-съдов риск е значително по-нисък.

Но всеки от горните примери с хора би се считал от мнозина като диети с лишения. Могат ли ползите от ограничаване на калориите да се постигнат без постоянен глад и лишения (което би било изключително трудно в земята на изобилието)?

Съществува ли такава диета, към която могат да се придържат реални хора без да са непрекъснато гладни? Да, нарича се диета Зоната.

ГЛАВА 7 – ДИЕТА ЗОНАТА: ОГРАНИЧАВАНЕ НА КАЛОРИИТЕ БЕЗ ГЛАД ИЛИ ЛИШЕНИЯ

В предпоследната глава на първата ми книга, *Зоната*, посочих че една от многото дългосрочни ползи от диета Зоната е нейното въздействие върху стареенето. Защо? Защото диета Зоната е диета с ограничаване на калориите, но учудващо без лишения или глад. Диета Зоната се основава на поддържането на ключовите хормонални системи в зони (нито твърде високи, нито твърде ниски). Тя е богата на витамини и минерали, тъй като диета Зоната използва главно въглехидрати с ниска плътност (като плодове и зеленчуци) богати на тези микронутриенти и осигурява достатъчни количества протеини и важни мазнини. Диета Зоната се основава на отношение към храната със същото уважение, както към всяко предписано лекарство като храната се разглежда от хормонална гледна точка. Сърцевината на диета Зоната е разбирането, че това е начинът по който сме генетично проектирани да се храним. В крайния анализ диета Зоната е за хормонално мислене, което е много различно от мисленето в калории. Храната не се променя, а само как вие възприемате храната, която променя. И храната осигурява хормонален контрол и възстановяване на хормоналната комуникация, които са ключовите за всяка успешна програма срещу стареенето.

Гените ни не са се променяли през последните 100 000 години. През по-голямата част от този еволюционен път въглехидратите с висока плътност като нишестета и зърнени храни никога не са били част от диетата на човека. Всъщност зърнените храни се появяват преди около 10 000 години с появата на земеделието. Това не означава, че трябва да се храним със същата храна като хората от неопалеолита (въпреки че гените ни са същите). Все пак ни предстои да влезем в двадесет и първи век. Но това означава, че можем да използваме новото си знание за хормоналните ефекти от храната, за да създаваме диети, които генерират оптимални хормонални отговори при всяко хранене (и със значително по-голямо разнообразие от храни в сравнение с което и да е друго време от историята на човека), основаващи се на нашата генетична природа. Това прави диета Зоната безкрайно гъвкава и приспособим за всяка култура и всеки кулинарен вкус или философия.

Диета Зоната може би е най-погрешно разбирания хранителна програма в историята. Първо, тя не е диета в типичния смисъл на думата. Думата „диета“ обикновено се използва към краткосрочно лишение и след това връщане към старите хранителни навици. Диета Зоната е програма за цял живот..

Второ, диета Зоната не е за отслабване. Тя е програма проектирана за използване на храната като лекарство за контрол на инсулина и по този начин тя подобрява производството на „добри“ айкозаноиди, които подпомагат поддържането на информационния поток в биологичния Интернет. Загубата на мазнини е просто приятен страничен ефект от подобрения контрол на инсулина. Трето, диета Зоната не е диета богата на протеин, защото тя осигурява достатъчно (не прекомерно) протеин в контролирани количества през целия ден за поддържане на крехката телесната маса.

Не е необходимо да се връщам към практичните съвети за диета Зоната, тъй като съм го направил подробно в *Зоната*, *Овладеяване на Зоната*, *Перфекти зоновия ястия за минути* и *Хранителни блокове в Зоната*. Тези книги ви показват как да пригответе лесно своето „лекарство“ против стареене за всяко хранене. Най-важно е да е в съответствие при всяко хранене. Хормонално сте толкова добре, колкото е последното ви хранене и хормонално сте толкова добре, колкото е следващото ви хранене. Анти-стареенето доста прилича на бременността, или сте или не сте. Ако последното ви хранене не подобрява процеса на стареене, тогава то го ускорява. Всичко, което е необходимо е да бъдете последователни. Но това е вярно при взимането на всяко лекарство.

Ако не сте започнати с основната концепция на Зоната, нека ви дам една умалена скица. Първият ключ е да имате известно количество бедни на мазнини протеини на всяко хранене и закуска. Максималното количество протеини, които трябва да приемате при хранене не е по-голямо или

по-дебело от дланта на ръката ви. След това разделете чинията си на три равни секции. Какъвто и обем протеин да планирате да изядете, поставете го в една от тези секции. Останалите две секции ще са пълни главно с ниско гликемични зеленчуци и след това винаги има и парче плод за десерт. Добавете пръска ненаситена мазнина като зехтин, смлени бадеми или гуакамоле и вече имате зоново ястие. Просто оформяйте всяко ястие по този начин. Закуските са същите, само че една трета от размера на зоновото ястие. Типичния ден в Зоната се състои от три зонови ястия и две зонови закуски с не повече от пет часа между зонови хранения и два до три часа след зонова закуска. Обърнете внимание че в нито един момент не броите калории или грамове, просто използвате очната си ябълка, за да балансирате чинията си, за да съдържа хормонално правилно ястие.

Така, с това кратко резюме на диета Зоната, нека се върнем към ключовите фактори, които са основни за успешно ограничаване на калориите. Те са изброени в Таблица 7-1.

Таблица 7-1

Ключови фактори за диета срещу стареенето с ограничаване на калориите
Достатъчно протеин
Достатъчно есенциални мазнини
Достатъчно количество въглехидрати за оптимално функциониране на мозъка
Достатъчно витамини и минерали

Щом постигнете тези цели всяка излишна калория ще увеличи образуването на свободни радикали, обаче, всичко по-малко от това ще доведе до недोхранване. И двете възможности (твърде малко калории или твърде много калории) ще увеличат скоростта на стареене.

Нека започнем с протеините. От 20-те аминокиселини използвани в изграждането на протеините, 8 не могат да се произвеждат от човешкото тяло. Те се наричат есенциални аминокиселини. Причината те да са есенциални е, че без тях в диетата ще умрете.

Тялото непрекъснато произвежда нови протеини, за да заменя ензими, синтезира антитела, подновява клетъчни мембрани, създава нови структурни протеини и т.н. Все едно имате много сложна поточна линия, която прецизен план (състоящ се от информационна РНК) за производството на изключително сложни продукти (протеини), което изисква минимална доставка на части (аминокиселини). Ако една от тези ключови части (някоя есенциална аминокиселина) липсва, производството на нов протеин спира. Притежавате 60 трилиона фабрики (клетки) в тялото, в които тези производствени линии работят 24 часа в денонощието. Ако в склада за части за всяка клетка не присъстват достатъчно есенциални аминокиселини, локалното производство спира. Това в основата си е стачка на аминокиселини. Тялото ще усети този дисонанс в производството и незабавно се втурва към съществуващите мускули, за да си набави липсващите части. Производството на нови протеини продължава, но в ущърб на съществуващата мускулна маса. Това не е много добър начин за забавяне на процеса на стареене, разкъсване на мускулите за получаване на резервни части (есенциални аминокиселини), които могат лесно да се набавят чрез храната. Затова трябва да имате достатъчно хранителен протеин, за да запасите съществуващата мускулна маса. Нещо повече, искате да разпределите този прием на протеин през деня, така че тялото *никога* да не е изложено на твърде много протеин наведнъж. Когато това се случва всеки излишен протеин (включително есенциалните аминокиселини), който не може незабавно да се оползотвори в склада за резервни части се превръща в складирани мазнини. Първата стъпка в този процес на съхраняване на мазнини от излишен прием на протеини е разлагане на аминокиселините на съставните аминокиселини, което значително ще натовари бъбреците. Така че се нуждаете не само от достатъчно протеини (с достатъчни количества есенциални аминокиселини), но се нуждаете от постъпване на протеин в системата в малки количества през целия ден подобно на интравенозно вливане на лекарство.

Второто изискване за успешно ограничаване на калориите е приемът на достатъчно количество есенциални мастни киселини. Това включва омега-3 и омега-6 есенциални мастни киселини. Подобно на есенциалните аминокиселини, човешкото тяло не може да произвежда тези есенциални мастни киселини, затова те трябва също да са част от диетата. Те са важни, защото те са градивните блокове на айкозаноидите, хормоните които поддържат прецизността на преноса на информация в биологичния Интернет.

Наименованията омега-3 и омега-6 описват позициите в мастните киселини, които съдържат двойна връзка. Позицията на двойната връзка определя тяхната триизмерна структура и от там какъв вид айкозаноиди се образуват. Ако ядете достатъчно количество от бедни на мазнини протеини, тогава получавате достатъчно омега-6 мастни киселини. Обаче, омега-3 есенциалните мастни киселини, особено дълговерижните – като айкозапентаеновата киселина (ЕРА) - не е толкова лесно да се доставят. Те се съдържат в студеноводни риби. Няма нищо магическо при рибите освен това, че те са в края на хранителната верига, която започва с планктона. Ако планктонът живее в места със студена вода, той трябва да произвежда ЕРА, която действа като биологичен антифриз. Рибите на върха на хранителната верига просто натрупват тези мастни киселини или като телесни мазнини, или в черния дроб. Маслото от дроб на треска, богат източник на дълговерижни омега-3 есенциални мазнини като ЕРА е използвано стотици години независимо от неговия отвратителен вкус. Но по-цивилизован начин да се осигурят достатъчни количества от ЕРА е да се яде студеноводна риба като съомгата.

Има и трети макронутриентен елемент – въглехидратите. За разлика от есенциалните аминокиселини и есенциалните мастни киселини не съществува такова нещо като есенциални въглехидрати, защото тялото може да произвежда глюкоза както от протеини, така и от мазнина. Но съществува необходимост от достатъчно въглехидрати, за да се поддържа адекватна мозъчна функция и да се стимулира достатъчно освобождаване на инсулин, за да се насочат всички макронутриенти към съответните им клетки за оползотворяване. Но всеки излишък от въглехидрати над този минимален праг ще увеличи нивата на инсулин, което ще ускори скоростта на стареене както беше обсъдено по-рано.

Накрая, има витамини и минерали, които се откриват в източниците и на протеин, и на въглехидрати. Тъй като животинските източници на протеин принадлежат към върха на хранителната верига, те също натрупват витамини и минерали. Въглехидратите, от друга страна, представляват по-голямо предизвикателство, тъй като концентрацията на витамини и минерали може да варира значително. Обикновено колкото е по-голяма плътността на въглехидрата (т.е. скорбяла и зърнени храни), толкова по-малко са витамините и минералите за калория от въглехидрат. От друга страна, въглехидратите с ниска плътност (като зеленчуците) ще имат по-високи нива на витамини и минерали за калория от въглехидрат. Плодовете заемат междинна позиция по отношение плътността на въглехидратите и количествата витамини и минерали за калория от въглехидрат. Следователно решението на дилемата как да се ограничи приема на въглехидрати, но да се увеличи приема на витамини и минерали е да сте сигурни, че повечето въглехидрати получавате от зеленчуци, консумирате умерени количества плодове и наистина намалите яденето на нишестета и зърнени храни. По този начин увеличавате максимално приема на витамини и минерали без да консумирате излишни калории от въглехидрати.

И финалният ключ към успешна диета срещу стареенето е да се поддържа силен контрол върху инсулина. Излишните въглехидрати имат мощен стимулиращ ефект върху инсулина. Излишният протеин има много слаб стимулиращ ефект върху инсулина, но силен стимулиращ ефект върху контра регулиращия хормон глюкагон, който намалява нивата на инсулин. Следователно балансът на протеини и въглехидрати при *всяко* хранене е важен за стабилизиране на инсулина.

Как стоят нещата с мазнините? Мазнините не оказват въздействие върху инсулина или глюкагона. Но мазнините забавят скоростта на навлизане на въглехидратите в кръвта и изпращат хормонални сигнали до мозъка за регистриране на ситост. Следователно, ако към храната се добави допълнителна мазнина, тя трябва да е под формата на мононенаситена мазнина, той

като тя не може да се превърне в айкозаноиди и по този начин се запазва критичния баланс на омега-3 към омега-6 есенциални мастни киселини, необходими за синтеза на айкозаноиди.

Имайки предвид всичко това изглежда като огромна задача да се осигури изпълнението на всички тези условия. Все пак това беше целта ми при разработване на диета Зоната. Тя е проектирана да контролира нивата на инсулина през целия ден с минимално количество калории съвместими с максимална физическа и умствена работоспособност през целия ден. Както виждате, диета Зоната работи при по-сложни ограничения, отколкото типична диета с ограничаване на калориите използвана при експериментални опитни животни. Но за вас е важно да осъзнаете, че цялата тази сложна технология за хормонален контрол е изключително лесна за постигане с диета Зоната.

Но само за да ви убедя, че няма да умирате от глад при диета Зоната, нека се върнем назад за да разберем как едно зоново хранене може да постигне ползите от ограничаване на калориите без глад и лишения. В действителност, за много хора изяждането на цялата храна, която се изисква при диета Зоната може да е трудно.

Препоръчвания прием на калории на ден за типичната американска е 2000, и 2500 за типичния американец. За да се постигнат ползите от ограничаване на калории за анти-старееенето (40% намаление на обичайната консумация на калории) типичната американка трябва да консумира около 1200 калории на ден, а средния американец около 1500 калории на ден. Очевидно, трябва да осъзнаете ползите от това ограничение на калориите, но кой може да съществува като яде толкова малко калории? Вероятно по-добрият въпрос, който трябва да се зададе е кой може да изяде цялата тази храна, ако следва диета Зоната.

За да подсиля факта, че зоновете ястия осигуряват повече от достатъчно количество храна, във следващите страници съм включил три дни от ястия и закуски по Зоната свободна от възраст за типичния американец и американка. Всеки ден осигурява приблизително 1200 калории за жените и 150 калории за мъжете. Тези ястия са създадени от майстор-готвача Скот С. Лейн³⁶, който създаде ястията и в *Овлавяване на Зоната* и *Перфектни зонови ястия за минути*.

ТАБЛИЦА 7-2	
Три дни в Зоната свободна от възраст за типичните жени и мъже	
ЗА ТИПИЧНАТА ЖЕНА	ЗА ТИПИЧНИЯ МЪЖ
ДЕН 1	
ЗАКУСКА	
ЗАДУШЕН ЗЕЛЕНЧУКОВ ОМЛЕТ СЪС СИРЕНЕ	
½ чаша яйчен заместител	¾ чаша яйчен заместител
1 oz (28 g) нискомаслено настъргано сирене Чедар	1 oz (28 g) нискомаслено настъргано сирене Чедар
¼ ч.ч. гъби от консерва, нарязани	¼ ч.ч. гъби от консерва, нарязани
½ ч.ч. замразени чушки, нарязани	½ ч.ч. замразени чушки, нарязани
¼ ч.ч. замразени лукчета (б.пр. <i>арпаджик</i>)	½ ч.ч. замразени лукчета (б.пр. <i>арпаджик</i>)
¾ ч.ч. домати нарязани на кубчета	1 ч.ч. домати нарязани на кубчета
¼ ч.ч. салца	¼ ч.ч. салца
¾ ч.л. царевично нишесте	1 ч.л. царевично нишесте
½ портокал разделен на четири	1 портокал разделен на четири
1 ч.л. зехтин, разделен	1 1/3 ч.л. зехтин, разделен
¼ ч.л. чесън, намачкан	¼ ч.л. чесън, намачкан
1/8 ч.л. сол от целина	1/8 ч.л. сол от целина
¼ ч.л. сос Уорчестър	¼ ч.л. сос Уорчестър
1 ч.л. ябълков оцет	1 ч.л. ябълков оцет

³⁶ Scott C. Lane

Сол и черен пипер на вкус	Сол и черен пипер на вкус
<p>В среден тиган с незалепващо покритие затоплете 2/3 ч.л. зехтин. Добавете гъбите и задушете за 3 минути. Добавете и чушките, разбъркайте и задушете за още 3 минути. Добавете лукчетата, доматиената салса и нишестето, за да направите сос (разбийте нишестето с малко вода, за да го разтворите преди да го изсипете в тигана). Затоплете останалия зехтин в друг тиган. В малка купичка смесете яйчениния заместител, чесъна, солта от целина, соса Уорчестър, ябълковия оцет, солта и черния пипер. Разлейте във втория тиган. Гответе почти до готовност. Изсипете зеленчуковия микс върху едната половина от омлета. Захлупете с другата половина и гответе още 3 до 5 минути. С помощта на шпатула прехвърлете в чиния за сервиране. Поръсете с настърганото сирене и сервирайте. Гарнирайте с нарязания портокал.</p>	
<p>ЗАБЕЛЕЖКА: Салцата е с различна лютивина. Изберете онази, която е по вашия вкус.</p>	
ОБЕД	
ЗАДУШЕН СТЕК СЪС ЗЕЛЕНЧУКОВА СМЕС	
3 oz. (84 g) говежди стек, ¾ дебелина	4 oz. (112 g) говежди стек, ¾ дебелина
1 ½ чаши домати, накълцани	1 ½ чаши домати, накълцани
¼ чаша замразен перлен лук ³⁷	1 чаша замразен перлен лук
¾ чаша замразен зелен фасул	1 чаша замразен зелен фасул
1 ½ чаши замразен накълцан спанак	2 ½ чаши замразен накълцан спанак
¼ чаша сварен бял боб	¼ чаша сварен бял боб
½ киви, резени	1 киви, резени
1 ч.л. зехтин, разделена	1 1/3 ч.л. зехтин, разделена
1 ч.л. чесън, намачкан	1 ч.л. чесън, намачкан
¼ ч.л. сос Уорчестър	¼ ч.л. сос Уорчестър
1/8 ч.л. смлени семена целина	1/8 ч.л. смлени семена целина
2 ч.л. ябълков оцет	1 ч.л. ябълков оцет
½ ч.л. магданоз, накълцан	1 ч.л. магданоз, накълцан
Сол и черен пипер на вкус	Сол и черен пипер на вкус
<p>В среден тиган с незалепващо покритие за задушаване, затоплете 1/3 ч.л. зехтин. Смесете всички зеленчуци и подправки и ги задушете за 5 – 7 минути докато леко омекнат. Във втори тиган затоплете останалия зехтин и задушете стека до желаната готовност. Поставете стека от едната страна на чинията, зеленчуците в останалата част, гарнирайте с резенчетата киви.</p>	
СЛЕДОБЕДНА ЗАКУСКА	
ЯБЪЛКА ГРАНИ СМИТ УВИТА В ШУНКА	
1 ½ oz. (42 g) деликатесна шунка	1 ½ oz. (42 g) деликатесна шунка
½ ябълка Грани смит, обелена и нарязана на кубчета	½ ябълка Грани смит, обелена и нарязана на кубчета
1 ядка макадамия, фино надробена	1 ядка макадамия, фино надробена
<p>Увийте шунката около нарязаните парченца ябълка и задръжте с клечка за зъби. Подредете в чиния и гарнирайте с нарязаната макадамия.</p>	
<p>ЗАБЕЛЕЖКА: Потопете кубчетата ябълка в лимонов сок, за предотвратите появата на потъмняване (окисляване).</p>	
ВЕЧЕРЯ	
НЮОРЛЕАНСКО КРЕОЛСКО ПИЛЕ	
3 oz. (84 g) пилешко филе, на кубчета от около 1,5 cm	4 oz. (112 g) пилешко филе, на кубчета от около 1,5 cm
¼ чаша замразен накълцан лук	½ чаша замразен накълцан лук

³⁷ pearl onions – дребен бял лук

½ чаша зонов барбекю сос (виж след тази таблица)	¾ чаша зонов барбекю сос (виж след тази таблица)
½ чаша консервирани гъби, нарязани	½ чаша консервирани гъби, нарязани
¾ чаша селъри, нарязано	1 ½ чаши селъри, нарязано
1 ½ чаша замразени лентички червена и зелена чушка	2 чаши замразени лентички червена и зелена чушка
1 ч.л. зехтин	1 1/3 ч.л. зехтин
1 ч.л. чили на прах	1 ч.л. чили на прах
½ ч.л. сухо червено вино	½ ч.л. сухо червено вино
2 ч.л. чесън, смачкан	2 ч.л. чесън, смачкан
Загрейте зехтина в среден тиган за задушаване с незалепващо покритие, добавете пилето, лука, гъбите, селърито, лентичките чушка, чилито, виното и чесъна. Запържете докато пилешкото е готово и зеленчуците омекнат. Добавете и разбъркайте Зоновия сос барбекю и гответе още 3 минути. Изсипете върху затоплена чиния и сервирайте.	
КЪСНА ВЕЧЕРНА ЗАКУСКА	
ВИНО И СИРЕНЕ	
4 oz. (115 ml) вино	4 oz. (115 ml) вино
1 oz. (28 g) сирене	1 oz. (28 g) сирене
ДЕН 2	
ЗАКУСКА	
ОМЛЕТ ФЛОРЕНТИН	
½ чаша яйчен заместител	½ чаша яйчен заместител
½ oz. (14 g) сирене чедар, обезмаслено, настъргано	1 oz. (28 g) сирене чедар, обезмаслено, настъргано
¾ oz. (21 g) деликатесна шунка, на кубчета	1 ½ oz. (42 g) деликатесна шунка, на кубчета
¼ чаша замразен лук, на кубчета	¾ чаша замразен лук, на кубчета
1 ½ чаши замразен накълцан спанак	2 ½ чаши замразен накълцан спанак
¾ чаша домати, накълцани	1 ½ чаши домати, накълцани
¼ чаша салца*	¼ чаша салца*
¼ чаша сварен боб, оцеден и изплакнат	¼ чаша сварен боб, оцеден и изплакнат
2 ч.л. царевично нишесте	2 ч.л. царевично нишесте
1 ч.л. зехтин, разделен	1 1/3 ч.л. зехтин, разделен
¼ ч.л. чесън, намачкан	½ ч.л. чесън, намачкан
1/8 ч.л. чили на прах	1/8 ч.л. чили на прах
1 ч.л. ябълков оцет	2 ч.л. ябълков оцет
¼ ч.л. кориандър, накълцан	½ ч.л. кориандър, накълцан
1/8 ч.л. смляно сушено селъри	1/8 ч.л. смляно сушено селъри
Сол и черен пипер на вкус	Сол и черен пипер на вкус
В среден тиган за задушаване с незалепващо покритие загрейте 1/3 ч.л. зехтин. Смесете лука, спанака, доматиите, салцата, боба и подправките. (Разбъркайте нишестето с малко вода, за да се разтвори преди да го добавите в съда). Гответе 5-8 минути като разбърквате от време на време. В друг съд загрейте останалия зехтин. В купичка разбъркайте яйчения заместител, шунката, сол и черен пипер. Излейте яйчната сместа в тигана и разпределете равномерно шунката. Гответе до готовност. Обърнете омлета с шпатула и гответе още 2 минути. Поставете омлета в чиния за сервиране и изсипете върху половината спаначната смес. Загърнете с другата половина от омлета. Поръсете със сиренето и поднесете	
*ЗАБЕЛЕЖКА: Салцата е с различна лютост. Изберете такава по ваш вкус.	
ОБЕД	

СРЕДИЗЕМНОМОРСКА САЛАТА С ГОВЕЖДО³⁸	
3 оз. (84 g) телешко филе, нарязано на удобни хапки	4 оз. (112 g) телешко филе, нарязано на удобни хапки
1 ½ чаши замразени смесени чушки на лентички	2 чаши замразени смесени чушки на лентички
¾ чаша замразен накълцан лук	1 чаша замразен накълцан лук
¾ чаша Зонов гъбен сос (виж след тази таблица)	1 чаша Зонов гъбен сос (виж след тази таблица)
2 чаши микс градинска салата (маруля и настъргано червено зеле)	2 ½ чаши микс градинска салата (маруля и настъргано червено зеле)
1 ч.л. зехтин	1 1/3 ч.л. зехтин
1/8 ч.л. сос Уорчестър	1/8 ч.л. сос Уорчестър
1/8 ч.л. червено вино	1/8 ч.л. червено вино
Сол и черен пипер на вкус	Сол и черен пипер на вкус
В тиган с незалепващо покритие сложете зехтина, месото, чушките, лука, соса Уорчестър и червеното вино. Гответе докато месото покафявее и чушките и лука омекнат- Добавете Зоновия гъбен сос. Покрийте с капак и оставете да покъкри 5 минути, като от време на време разбърквате за да се смесят вкусовете. В голяма овална чиния подредете салатения микс Изсипете сместа от месото и зеленчуците в центъра на чинията върху салатата. Поръсете със сол и черен пипер и сервирайте веднага.	
КЪСНА СЛЕДОБЕДНА ЗАКУСКА	
ЧИПС И САЛЦА	
1 оз. (28 g) сирене чедар, обезмаслено настъргано	1 оз. (28 g) сирене чедар, обезмаслено настъргано
½ оз. (14 g) изпечени тортила чипс	½ оз. (14 g) изпечени тортила чипс
1 с.л. салца*	1 с.л. салца*
1 с.л. пюрирано авокадо	1 с.л. пюрирано авокадо
Поставете чипса в чиния за закуска- Смесете авокадото със салцата и сипете върху чипса. След това поръсете с настърганото сирене и сервирайте.	
*ЗАБЕЛЕЖКА: Салцата е с различна лютост. Изберете такава по ваш вкус.	
ВЕЧЕРЯ	
ЛЮТИВА БЪРКАНИЦА	
6 оз. (168 g) твърдо тофу, нарязано на кубчета	8 оз. (224 g) твърдо тофу, нарязано на кубчета
1 ч.л. царевично нишесте	2 ч.л. царевично нишесте
¾ чаша домати от консерва, накълцани	¾ чаша домати от консерва, накълцани
1 чаша замразен микс от чушки на лентички	1 ½ чаша замразен микс от чушки на лентички
¼ чаша замразен накълцан лук	½ чаша замразен накълцан лук
¼ чаша нахут от консерва, изплакнат и оцеден	¼ чаша нахут от консерва, изплакнат и оцеден
1 ч.л. зехтин	1 1/3 ч.л. зехтин
1/8 ч.л. целина на прах	1/8 ч.л. целина на прах
¼ ч.л. сос Уорчестър	¼ ч.л. сос Уорчестър
1 ч.л. чесън, намачкан	1 ч.л. чесън, намачкан
2 ч.л. ябълков оцет	1 с.л. ябълков оцет
Капки лютив сос	Капки лютив сос
1/8 ч.л. червен пипер	1/8 ч.л. червен пипер
1/3 чаша овкусена с лимон или лайм вода	1/3 чаша овкусена с лимон или лайм вода
Капка лимон и билкова подправка	Капка лимон и билкова подправка

³⁸ Beef – може да се приеме и за телешко, но не от малко теле (veal). На българският пазар най-често месото е именно говеждо, нищо че се води телешко – б.пр.

В среден тиган с незалепващо покритие загрейте 2/3 ч.л. зехтин. Добавете тофуто, целината на прах и соса Уорчестър. Запържете до покафявяване от всички страни. В друг тиган затоплете останалия зехтин. Добавете чушките, лука, нахута, чесъна, оцета, лютия сос и червения пипер. Гответе докато омекнат зеленчуците. Добавете доматиите, водата и нишестето. (Разбъркайте нишестето с водата, за да се разтвори, преди да го добавите в тигана.) Смесете тофуто и зеленчуковата смес. Изсипете в чиния и поръсете с лимона и билковите подправки.

КЪСНА ВЕЧЕРНА ЗАКУСКА

ПЛОД И СИРЕНЕ

1 чаша ягоди	1 чаша ягоди
1 oz. (28 g) нискомаслено сирене	1 oz. (28 g) нискомаслено сирене
3 бадема	3 бадема

ДЕН 3

ЗАКУСКА

КОМПОТ ОТ ЗИМНИ ПЛОДОВЕ С ВКУС НА СИРЕНЕ

¼ чаша нискомаслено котидж сирене	1 чаша нискомаслено котидж сирене
½ грейпфрут, резенчета	½ грейпфрут, резенчета
1/3 чаша мандарина, резенчета	1/3 чаша мандарина, резенчета
½ ябълка Грани смит, обелена и накълцана	1 ябълка Грани смит, обелена и накълцана
3 ч.л. бадеми, накълцани и леко запечени	4 ч.л. бадеми, накълцани и леко запечени
1/8 ч.л. канела	1/8 ч.л. канела
1/8 ч.л. индийско орехче	1/8 ч.л. индийско орехче
Червен пипер	Червен пипер

В малка купичка смесете котидж сиренето с канелата и индийското орехче. Оформете го като купчинка в чинията за сервиране. Подредете грейпфрута и мандарината около сиренето. Смесете бадемите и парченцата ябълка и поръсете върху сиренето. Поръсете с червения пипер и сервирайте.

ОБЕД

ПИЛЕШКА БАРБЕКЮ САЛАТА

3 oz. (84 g) пилешко бон филе на кубчета (или пилешки гърди без кожа)	4 oz. (112 g) пилешко бон филе на кубчета (или пилешки гърди без кожа)
1 ½ чаша замразени микс чушки на лентички	2 ½ чаша замразени микс чушки на лентички
½ чаша замразен накълцан лук	1 чаша замразен накълцан лук
¼ чаша Зонов сос барбекю (виж след таблицата)	½ чаша Зонов сос барбекю (виж след таблицата)
1 чаша микс градинска салата (маруля и настъргано червено зеле)	1 ½ чаша микс градинска салата (маруля и настъргано червено зеле)
1 чаша настъргано зеле (или микс за салата колсло)	1 ½ чаша настъргано зеле (или микс за салата колсло)
1 ч.л. зехтин	1 1/3 ч.л. зехтин
1/8 ч.л. ябълков оцет	1/8 ч.л. ябълков оцет
1/8 ч.л. сос Уорчестър	1/8 ч.л. сос Уорчестър
1 ч.л. намачкан чесън	1 ч.л. намачкан чесън
Сол и черен пипер на вкус	Сол и черен пипер на вкус

В тиган с незалепващо покритие добавете зехтина, пилешкото филе, чушките, лука, оцета, соса Уорчестър и чесъна. Гответе до покафявяване на пилето и омекване на зеленчуците. Добавете Зоновия сос барбекю. Покрийте с капак и оставете да къкри 5 минути, като разбърквате от време на време за смесване на вкусовете. Изсипете сместа от пиле и зеленчуци върху зелевата салата. Поръсете със сол и черен пипер и сервирайте веднага.

КЪСНА СЛЕДОБЕДНА ЗАКУСКА

ДОМАТЕНА САЛАТА

1 oz. (28 g) сирене чедар, обезмаслено, настъргано	1 oz. (28 g) сирене чедар, обезмаслено, настъргано
--	--

2 домата, нарязани на кубчета	2 домата, нарязани на кубчета
1/3 ч.л. зехтин	1/3 ч.л. зехтин
1 скилидка чесън, намачкана	1 скилидка чесън, намачкана
½ ч.л. листа пресен босилек, накълцани	½ ч.л. листа пресен босилек, накълцани
Червен пипер	Червен пипер
Сол и черен пипер	Сол и черен пипер
С помощта на нож разполовете доматиите, след това внимателно отделете семената част, за да оформите място за пълнене. Поръсете вътрешността със сол и черен пипер. Накълцайте сърцевината на доматиите на малки парченца. Смесете с чесъна, босилека, зехтина и сиренето и напълнете доматиените половинки. Поръсете с червен пипер и сервирайте.	
ВЕЧЕРЯ	
СЪОМГА С АЗИАТСКА ПЛОДОВА САЛЦА	
4 ½ oz. (126 g) стек от съомга	6 oz. (168 g) стек от съомга
½ чаша къпини	¾ чаша къпини
½ чаша салца*	½ чаша салца*
½ чаша кубчета ананас от консерва	½ чаша кубчета ананас от консерва
½ ябълка Грани смит, обелена и нарязана на кубчета	½ ябълка Грани смит, обелена и нарязана на кубчета
2/3 ч.л. зехтин	1 ч.л. зехтин
2 ч.л. соев сос	2 ч.л. соев сос
1 ч.л. корен джинджирил, накълцан	1 ч.л. корен джинджирил, накълцан
½ ч.л. копър	½ ч.л. копър
Щипка люта чушка	Щипка люта чушка
Намажете тавата за печене със зехтина, поставете стека от съомга. Поръсете със соевия сос, джинджирила, копъра и лютия сос. Покрийте и запечете на предварително загрята на 180°C фурна за 30 до 35 минути. В купа смесете салцата и плодовете. Сервирайте рибата в едната част на чинията и плодовата салца до нея	
*ЗАБЕЛЕЖКА: Салцата е с различна лютост. Изберете такава по ваш вкус.	
КЪСНА ВЕЧЕРНА ЗАКУСКА	
ПИКАНТНИ ЯЙЦА С ХУМУС	
2 твърдо сварени яйца	2 твърдо сварени яйца
1 oz. (28 g) хумус	1 oz. (28 g) хумус
Разделете яйцата на половинки. Отделете жълтъците. Напълнете всяка половинка с хумуса.	Разделете яйцата на половинки. Отделете жълтъците. Напълнете всяка половинка с хумуса.

ЗОНОВ ГЪБЕН СОС

порции: 4—1 чаша (въглехидрат) при сервиране*

*ЗАБЕЛЕЖКА: Всяка чаша Зонов гъбен сос не съдържа протеин и мазнини. Тази рецепта се използва като съставка и в други Зонови рецепти.

4 ½ чаши гъби, нарязани

10 ч.л. нишесте

3 чаши силен говежди бульон

1/8 ч.л. сос Уорчестър

1 с.л. червено вино

1/8 ч.л. чили на прах

½ ч.л. чесън, накълцан

1 с.л. сух магданоз

Сол и черен пипер на вкус

Смесете продуктите в малък съд, за да направите соса. (Смесете нишестето с малко студена вода, за да го разтворите преди да го добавите в съда.) Загрейте соса до леко къкрене, като непрекъснато разбърквате сместа до сгъстяване. Преместете соса в съд за съхранение, оставете да изстине и приберете в хладилника.*

*ЗАБЕЛЕКА: Сосът може да престои в хладилника до 5 дни, но ако предпочитате, може да бъде замразен и размразен за по-късна употреба. Въпреки че сосът е годен за замразяване-размразяване, след като е бил замразен и размразен може да е необходимо бъде разбъркан, за да се свърже с малкото количество влага, което се образува в соса по време на замразяване и размразяване.

ЗОНОВ БАРБЕКЮ СОС

порции: 4 — ½ чаша всяка*

*ЗАБЕЛЕЖКА: Всяка часа Зонов барбекю сос не съдържа протеин и мазнина. Рецептата се използва като елемент и в други Зонови рецепти.

4 ч.л. царевично нишесте

1 чаша доматино пюре

1/3 чаша неподсладено ябълково пюре

1 с.л. течен пушек

4 ч.л. чесън, намачкан

1 ч.л. сос Уорчестър

¾ чаша силен пилешки бульон

4 с.л. ябълков оцет

¼ ч.л. чили на прах

Смесете всички съставки в малък съд, за да направите соса. (Разбъркайте нишестето с малко студена вода, за да се разтвори преди да го добавите в съда.) Затоплете докато леко закърни, като непрекъснато го бъркате до сгъстяване. Прехвърлете в съд за съхранение, изстудете и приберете в хладилника.*

*ЗАБЕЛЕКА: Сосът може да престои в хладилника до 5 дни, но ако предпочитате, може да бъде замразен и размразен за по-късна употреба. Въпреки че сосът е годен за замразяване-размразяване, след като е бил замразен и размразен може да е необходимо бъде разбъркан, за да се свърже с малкото количество влага, което се образува в соса по време на замразяване и размразяване.

След като видите обема на тези ястия за Зона свободна от възраст, сега вярвам осъзнавате, че щом преминете към въглехидрати с ниска плътност, нищо ще изпитвате лишения при диета Зоната, нито ще сте гладни. В същото време са ви гарантирани всички ползи от ограничаване на калориите. В Приложенията ще намерите още една седмица със зонови ястия за типичните мъже и жени. В допълнение тя включва някои много лесни методи за приготвяне на зонови ястия и закуски, заедно с ястия, които да ядете по време на път и дори в ресторанти за бързо хранене.

И все пак как е възможно да функционирате при толкова малко калории? Първата причина е, че използвате складираната телесна мазнина за допълнителна енергия. Чрез поддържане нивата на инсулин в зона позволявате на тялото да достигне до складираните мазнини много по ефективно. Второ, като ядете малки ястия и закуски през деня, всъщност създавате интравенозна система от хранителни вещества в тялото (особено протеини, които стимулират глюкагона), като по този начин поддържате нивата на инсулин в зона. Това поддържа стабилно ниво на кръвната захар, така че гладът не присъства и умствената острота остава на пикови нива през целия ден. Накрая, увеличавате ефективността от производство на АТФ, истинското биохимично гориво,

което задвижва метаболизма на тялото. Както беше обсъдено по-рано първоначално с ограничаване на калориите съществува преходно намаляване на скоростта на метаболизма. Но в кратък период той всъщност се увеличава, за да се изравни, ако не и да надвиши, с метаболизма на животните, които не са ограничени от към калории (когато се основава на крехката телесна маса на всяко животно).

Нека се върнем към проблема с глада, защото често се приема, че ограничаването на калориите ще е придружено със силен глад. Това ще е истина за диета с ограничаване на калориите, при която няма достатъчно количества протеин, който да поддържа достатъчна секреция на глюкагон (който ще поддържа нивата на кръвната захар). Но това не е истина за диета Зоната, той като всяко ястие съдържа около 30% от общото количество калории под формата на беден на мазнини протеин. Това количество протеин (обикновено около 3 oz /84 g/ беден на мазнини протеин за жените и 4 oz /112 g/ беден на мазнина протеин за мъжете) на всяко хранене е достатъчно да поддържа крехката телесна маса и нивата на кръвната захар. Никой няма да допусне сериозно, че тези количества протеин са прекомерни при което и да е хранене. Диета Зоната се отнася към храната като да е интравенозно лекарство с малки количества макронутриенти доставяни в системата в хода на три хранения и две малки закуски през деня. В резултат тялото в никой момент не е изложено на големи количества постъпващи протеини или калории. Крайният резултат е стабилни и контролирани нива на инсулина.

Истинската сила на диета Зоната е че не е необходимо да сте перфектен при всяко хранене, тъй като изграждате резервен хормонален капацитет. Ако сбъркате при някоя хранене (а всеки го прави), просто се осигурете следващото хранене да е хормонално точно, за да ви върне обратно в Зоната. В действителност аз винаги препоръчвам, че поне един път в месеца да се освините с голямо въглехидратно блюдо, просто за да се усетите нещастен на следващия ден. Това ще подсили усещането колко мощна може да е храната като „лекарство“.

Въпреки че концепцията за ограничаване на калориите е на гребена на вълната на изследванията за анти-стареенето, в действителност тя по-същество е онова, което баба ви ви е казвала да ядете. Нейните съвети се състоят от четири здрави принципа против стареенето:

1. Яжте малки ястия през целия ден.
2. Приемайте протеин при всяко хранене.
3. Винаги изяждайте плодовете и зеленчуците си.
4. Вземайте си рибеното масло от дроб на треска.

Ето как хранителните препоръки на баба ви съответстват на диета Зоната. Като хапвате малки ястия вие не произвеждате свръх инсулин, защото поддържате нисък прием на калории и намален въглехидратен товар. Като ядете малко протеин на всяко хранене осигурявате достатъчно производство на хормона глюкагон, за да балансирате увеличаването на инсулина и да поддържате достатъчни нива на кръвната захар без да прибегвате към резервните хормонални системи като кортизол. Като хапвате плодове и зеленчуци отново осигурявате въглехидратното натоварване на ястието да е възможно най-ниско и увеличавате максимално приема на витамини и минерали с минимално стимулиране на инсулина. Накрая, като приемате рибено масло от дроб на треска (или всяка друга подходяща форма на рибено масло) осигурявате достатъчни количества от EPA, които да контрабалансира нивата на омега-6 мастните киселини, които рутинно се съдържат в източниците на нискомаслени протеини.

И така, колко добре диета Зоната се интегрира с механизмите на стареене, които посочих по-рано? Въпреки че концепцията за ограничаване на калориите е сравнително проста, щом веднъж анализирате другите механизми на стареенето откривате, че съществува обединяваща тема, която отново води към диета Зоната. Първо, като диета с ограничаване на калориите, диета Зоната ще намали производството на свободни радикали. Второ, поддържате стабилно ниво на инсулина. Като поддържате инсулина в стабилна зона, се стабилизира и кръвната захар и по този начин се свежда до минимум производството на AGEs. Стабилизирането на кръвната захар ще намали и дължащата се на глюкоза токсичност в хипоталамуса. Едновременно с това съществува

и намалена нужда от активиране на увеличен синтез на кортизол, което помага да се поддържа нивата на кръвна захар, тъй като глюкагона е стимулиран по подходящ начин. В резултат от намалените нива на кортизол дължащата се на кортизола токсичност на нервите в мозъка намалява и синтезът на айкозаноиди не се задържа излишно. Намаляването на излишния инсулин означава че е налице по-малък клетъчен оборот, което означава по-малко скъсявания на дължаната на теломерите в ДНК на всяка клетка. Накрая, чрез предпазване от повишаващи се нива на инсулина съществуват по-малко нарушения на хормоналната комуникация подпомагана от айкозаноидите. След всичко споменато, диета Зоната е възможно най-близо до идеалното „лекарство“ против стареене, тъй като въздейства положително върху всички механизми на стареене.

Работи ли диета Зоната при хората в реалния живот? За да отговорим на този въпрос, трябва да се върнем към онази група индивиди, които явно остаряват много по-мързено от общото население. Те са хората с диабет тип 2.

ГЛАВА 8 – ДИАБЕТ ТИП 2: КАНАРЧЕТАТА В МИНАТА НА СТАРЕЕНЕТО

В ранните години на въгледобива, миньорите трябвало да взимат със себе си в мините канарчета. Ако имало натрупване на отровни газове в мината, канарчетата умирали, предупреждавайки миньорите за предстояща опасност. Всички остаряваме, но очевидно има някои хора, които остаряват по-бързо от другите. Ако можем да идентифицираме тези хора, те биха били идеалните човешки субекти, върху които да се проведат хранителни експерименти, като се използва диета Зоната, за да се определи дали ползите срещу стареенето от ограничаването на калориите могат да се постигнат при хора без лишения и глад. Всъщност, те стават канарчетата в мината на стареенето. Точно такова население не само съществува, но бързо нараства в Америка. Това са хората с диабет тип 2.

Тези личности са всеизвестните канарчета в мините, когато става въпрос за стареене. Хората с диабет тип 2 остаряват по-бързо от другите на същата възраст; те страдат от повече хронични заболявания от връстниците си; и те струват на системата на здравеопазването повече от другите на същата възраст. Защо? Защото те произвеждат повече инсулин и имат по-високи нива на кръвна захар от връстниците си.

Когато мислите за диабетици, обикновено мислите за индивиди, които не могат да произвеждат инсулин и затова се нуждаят от ежедневни инжекции от този хормон, за да бъдат предпазени от смърт. Това са хората с диабет тип 1. От съществуващите 16 милиона диабетици в тази страна, тези с диабет тип 1 са твърде малка част. Според Американската асоциация по диабет между 90 до 95% от всички диабетици на възраст над 20 години са с диабет тип 2. Хората с диабет тип 2, за разлика от тези с диабет тип 1, произвеждат повече от достатъчно инсулин, но техните клетки просто не са отзивчиви към него. Те имат тежка инсулинова резистентност. В резултат нивата в кръвта и на инсулина, и на глюкозата се увеличават точно както при животните хранени *ad libitum* диети (т.е. ям на воля). Както обясних по-рано, увеличената кръвна захар ще ускори гликирането на протеините и ще предизвика невротоксичност в хипоталамуса. Както ще обсъдя по-късно, увеличените нива на инсулин също увеличават вероятността от сърдечносъдови заболявания и рак. Следователно, критериите за всяка успешна програма против стареенето трябва да се фокусира върху намаляване и на инсулина, и на кръвната захар, както и върху намаляване на гликираните протеини. Тъй като увеличените нива на кръвна захар, инсулин и гликиран протеин са клиничните параметри, с които се характеризира диабет тип 2, тогава разполагаме с идеалните субекти, за да започнем да тестваме диета Зоната като практическа диета против стареене.

В допълнение да е идеалния субект за тестване на потенциала на диета Зоната против стареенето, пациент с диабет тип 2 е и най-скъпо струващата група от пациенти в нашата система на здравеопазване. Заради дългосрочните усложнения свързани с диабета като слепота, ампутации и бъбречна недостатъчност, пациентите с диабет костват приблизително 8% от всички разходи за здраве в тази страна, въпреки че диабетиците са само около 3% от населението. През 1997 г. тези разходи бяха повече от 77 милиарда долара. Това са много пари. Освен това типичният пациент с диабет тип 2 струва на организациите за поддържане на здравето (НМОs³⁹) три до четири пъти повече от средния пациент. Това е така, защото пациентите с диабет е два до четири пъти по-вероятно да имат сърдечно заболяване в сравнение с връстниците си недиабетици, два до четири пъти е по-вероятно да получат удар в сравнение с връстниците си недиабетици, и ако получат удар, вероятността да умрат при диабетиците е два до три пъти по-голяма от пациенти недиабетици. Вероятността да ослепеят е четири пъти по-голяма при тях от тази при населението без диабет и вероятността да развият катаракта и глаукома е близо осем пъти по-голяма. И при диабетиците е два до четири пъти по-вероятно да развият бъбречна недостатъчност отколкото недиабетици. Добавете към този кошмар ускорено стареене,

³⁹ Health Maintenance Organization

повишени нива на импотентност (с вероятност повече от пет пъти) и увеличена вероятност от усложнения при бременност и става ясно, че диабетиците просто нямат онова, което наричаме чудесно качество на живот. И крайната статистика е, че продължителността на живота им е намалена с между 5 и 10 години в сравнение с недиабетици. Ако изобщо съществува група от индивиди, върху която да се тества която и да е програма против стареене, това са онези с диабет тип 2. И точно тук късметът изигра важна за мен роля да тествам клинично моите теории за анти-стареенето.

В началото на 1997 г. ме потърси лекар, който беше прочел първата ми книга *Зоната* и бил впечатлен от потенциала на програмата. Като всеки добър лекар, той първо пробвал диета Зоната върху себе си, бързо загубил 25 паунда (11 kg) и наблюдавал драматични промени в химията на кръвта си. Това само по себе си не е необичайно, но същия този лекар се случи да е собственик на голяма лекарска група, която има икономическа отговорност за около 60 000 пациенти, включително 4 000 с диабет тип 2. На езика на медицината, пълна икономическа отговорност се отнася за „изцяло покрито“, което означава, че на лекарите се заплаща фиксиран процент от застрахователна компания за всеки пациент. Ако лекуват пациента на по-ниска цена, правят пари. Ако лечението на пациента струва по-скъпо, губят пари. Като цяло това си е покер с високи залози. Ако се хванеш на тази игра, от какво наистина можеш да направиш пари? Вземи онези пациенти, които ти струват най-много (т.е. пациентите с диабет тип 2), научи ги на подходяща диета и като по чудо, почваш да печелиш пари, тъй като техните дългосрочни усложнения ще намалееят значително.

На базата на тази логика, групата лекари наемали висококвалифицирани лектори по диабет за пробна програма за агресивно инструктиране на около 10% от пациентите им с диабет (или около 400 пациента) съгласно актуалните в момента насоки за лечение прегърнати от Американската асоциация по диабет (ADA⁴⁰). Яжте повече въглехидрати, яжте по-малко мазнини, правете упражнения всеки ден. Тези пациенти получили индивидуализирана инструкция, присъствали на седмични срещи за подкрепа и чели много красиво отпечатани документи от ADA. Ако пациентите с диабет тип 2 постигнат успех по програмата на ADA, тогава групата лекари веднага ще постави и другите диабетици на същата програма и вероятно ще я разшири и към всички други пациенти, защото което е добро за пациенти с диабет тип 2 вероятно е добро и за всеки друг. За съжаление, когато анализирали едногодишните си разходи по пилотната група от 400 души, открили че вместо намаляване на стойностите, техните разходи се били увеличили с около един милион долара. Вместо да спечелят пари като наблегнат на превенцията, те губят пари!

Това нямало смисъл докато лекарят-собственик не прочел *Зоната*. В книгата си съм включил малко пилотно изследване проведено с възрастни пациенти с диабет тип 2 с наднормено тегло, за да покажа, че диета Зоната може да допринесе клинично важни ползи в сравнение с диетата на ADA – същата диета, която току що беше коствала на групата лекари един милион долара в повече за разходи за 400 пациента.

Сега да се върнем назад към онзи съдбовен телефонен разговор. Лекарят нямаше въпроси за това дали диета Зоната работи или не. Грижата му по-скоро беше дали пациентите ще я следват или не. Средно пациентите му бяха завършили седми клас и за много от тях английският не беше първи език. Би ли могла диета Зоната да работи при тях? „Разбира се, - отговорих - няма проблем.“ Затваряйки слушалката изчислих, че имам около три седмици да сглобя обучителна програма за пациенти базирана на диета Зоната, за да видя дали би могла да обърне заболяване, което се противопоставя на най-добрите усилия на медицинската общност през последните 30 години. По ирония, точно през тези 30 години диабет тип 2 стана такъв голям медицински проблем с честота на нарастването си от около 600 процента.

Освен това, шансът да работя с голяма група пациенти с диабет тип 2 при почти никакви разходи беше възможност веднъж в живота. Какъв по-добър начин да сложиш всички карти на масата и

⁴⁰ American Diabetes Association

да покажеш силата на диета Зоната не само за лечение на диабет тип 2, но и да покажеш нейния потенциал като програма срещу стареенето в едно идеално население, което остарява с ускорени темпове.

Консултирах се с моя единствен медицински персонал, д-р Паул Каал⁴¹, който беше един от най-рано повярвали в диета Зоната, когато я предложих за първи път преди близо десетилетие. Втурнах се в офиса му и му казах новината. Добрата новина беше, че имаме възможност да докажем терапевтичния потенциал на диета Зоната. Лошата новина беше, че трябваше да прекара 6 седмици в средата на лятото в Тексас, за да обучи тези пациенти. Междувременно собственикът на груповата практика беше толкова убеден, че програмата ще успее, че искаше да включи в нея всичките 4000 пациенти с диабет. (Всъщност той искаше всичките 60 000 пациенти в програмата.) В този момент надделя по-добрата преценка. Предложих да включим четвърт от онези пациенти, които вече бяха агресивно обучавани съгласно указанията на ADA през последната година и да работим с тях като тестова група. Това ни даваше група от приблизително 100 пациента с диабет тип 2.

Пол пристигна в Тексас предугаждайки празник, напомнящ този на американските войски освобождаващи Европа през Втората световна война. В края на краищата той имаше инструмент – диета Зоната – с който най-накрая да лекува тази нарастваща епидемия от диабет тип 2 и в процеса да направи тази група лекари богата. За жалост, реалността бързо се оказа друга. Докато собственикът на груповата практиката беше изцяло ангажиран с това проучване, нека кажем, че останалите близо 60 други лекари не бързаха толкова да прегърнат тази идея. И само си помислете как новонаетите обучаващи по диабет се чувстваха, като им беше казано, че методите им на обучение са грешни. Първоначално към Пол се отнасяха повече с презрение, отколкото с подкрепа..

Вместо да използваме индивидуални инструкции, разделихме пациентите на групи от 10 и 20. Пол изнасяше по четири семинара всеки ден, така че в края на седмицата всички 100 пациента получиха едновременно инструкция за стъпка по стъпка навлизане в диета Зоната. Това продължи четири седмици. По същество, четири часа инструкции, за да се променят лошите хранителни навици.

Шест седмици след началото на проучването дойде моментът на истината – кръвните тестове, които да определят дали нещо положително наистина се е случило. В действителност това не беше моментът на истината, тъй като знаехме от седмичните сесии, че всеки от пациентите се чувстваше невероятно по-добре, беше по-енергичен и губеше излишна телесна мазнина. Трябва да спомена, обаче, за предупреждението на Пол към другите лекари преди началото на изследването, че ако те не намалят лекарствата за диабет и хипертония, когато програмата започне, в рамките на седмица те ще започнат да чувстват летаргия. Защото диета Зоната може толкова бързо да нормализира повишените нива на кръвна захар на пациентите им и високото кръвно налягане, че лекарствата които приемат в момента ще доведат до понижена кръвна захар (т.е. хипогликемия) и ниско кръвно налягане (т.е. хипотония). Разбира се, те всички се изсмяха на Пол защото при медицинска култура, при която хапчетата са царят, те знаеха че е невъзможно храната да е толкова важна. Разбира се в първата седмица от програмата много пациенти започнаха да се оплакват от ниска кръвна захар и ниско кръвно налягане. Сега вече почнаха да се отнасят към Пол с малко повече уважение.

И така когато пристигнаха тестовите на шестата седмица, за нас не беше учудващо, че те са драматични. Някои от тези резултати са показани в Таблица 8-1.

ТАБЛИЦА 8-1

Изследване #1 (брой = 98)—6-седмична кръв

Резултати

⁴¹ Dr. Paul Kahl

ПАРАМЕТЪР	НАЧАЛО	6-ТА СЕДМИЦА	ПРОМЯНА	%НА ПРОМЯНАТА	СТАТИСТИЧЕСКА ЗНАЧИМОСТ
Кръвна захар	171	148	-23	13	$p < 0.001$
HbA1c	7.8	7.0	- 0.8	-10	$p < 0.0001$
ТС/HDL	4.9	4.6	- 0.3	- 5	$p = 0.002$
TG/HDL	4.3	3.4	- 0.9	-21	$p = 0.006$

Всеки клиничен параметър важен за лечението на диабет тип 2 беше подобрен. Това беше изключително важно, защото това беше основно кросоувър тест. През предишната година същите тези пациенти бяха на диетата на ADA, с относително малка промяна, и така оставаха под риск от дългосрочни усложнения дължащи се на диабет. Сега за 6 седмици просто преминавайки на диета Зоната бяха наблюдавани драматични клинично промени. Още по-важно, имаме достатъчно пациенти, за да определим дали промените са истински.

При всяко изследване с хора, винаги трябва да се запитате каква е вероятността наблюдаваните промени да бъдат повторени. Тази възпроизводимост е известна като статистическа значимост. Статистическата значимост (измерена със стойността p) ви показва колко реални са наблюдаваните промени и колко е вероятно те да бъдат повторени, ако бъде проведен същия тест. Колкото по ниска е стойността на p , толкова по-вероятно е резултатите да са истински. Ако p е по-малко от 0.05, това означава, че ако повторите същия експеримент 100 пъти, вероятността е да получите същия резултат 95 пъти. Ако p е 0.0001, това означава, че ако повторите същия експеримент 10 000 пъти, вероятността да получите същия резултат е 9 999 пъти. Отчитайки всички променливи при работа с живи хора, рядко при експерименти с гора се генерират ниски стойности на p и всяка стойност по-малка от 0.05 се счита за златен стандарт.

Един начин да се преодолее променливостта при работа с хора е да се направят клинични изследвания с хиляди много внимателно да се скринират пациентите с надеждата да се получат някакви статистически значими резултати или да се използва по-малък брой пациенти в болнично отделение, където могат да бъдат постоянно наблюдавани като опитни плъхове. И ние се опитахме да получим статистически значими данни с относително малък брой пациенти, които бяха отписани като безнадеждни в способността си да променят хранителните си навици. И все пак резултатите са изумителни и по-важно, постигнати са с помощта на ограничаване на приема на калории без лишения или глад. Нивата на кръвната захар паднаха, спаднаха нивата на гликирания хемоглобин и техните профили за сърдечносъдов риск (общ холестерол/HDL холестерол и общо триглицериди/HDL холестерол) се подобри. Биологичните им маркери за стареене бяха променени. И всичко това със статистическа значимост наблюдавана рядко, ако не изобщо, в дори по-големи клинични изследвания, използващи хиляди внимателно скринирани пациенти.

Но резултатът не беше подготвен за въздействието на диета Зоната върху бъбречната функция. При подбора на пациенти някои от по-скептично настроените лекари включиха в проучването пациенти, които вече отделяха протеин в урината. Това състояние е известно като микроалбуминурия и е първият знак за предстояща бъбречна недостатъчност. В действителност, когато това достигне определено количество (около 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$) можете почти с точност да определите кога бъбреците на пациента ще откажат. Бъбречната диализа струва около \$200 000 на година и е една от причините защо разходите на здравеопазването при диабет са толкова високи. Някои от тези лекари-скептици решиха, че какъв по-добър начин от това да демонстрират, че диета Зоната е една от онези опасни високопротеинови диети като покажат че тези пациенти скоро ще имат още повече протеин в урината, и по този начин да се ускори появата на бъбречна недостатъчност. За съжаление на тези критици на диета Зоната (но за щастие на пациентите) се случи обратното. При 56 пациенти се установи намаляване на протеина в урината след шест седмици на диета Зоната. Въпреки че само шест пациенти бяха в тази подгрупа, тази тенденция беше много значима. Не само че Зоната беше безопасна за пациенти

с бъбречни проблеми, но това беше индикация, че тя може да стане бъдещ избор на лечение за превенция от бъбречна недостатъчност.

Аз разбира се бях въодушевен не само заради сърдечносъдовите ползи, но и от намесването на анти-стареенето. Както ще обсъдя в следваща глава, тези клинични промени наблюдавани при пациенти с диабет тип 2 са същите клинични параметри, които трябва да се постигнат за да се изпитат ползите от ограничаване на калориите за анти-стареенето. Но клиничното подобрене е малко последствие, освен ако този хранителен план не може да се следва цял живот.

Въпреки че това беше диета с ограничаване на калориите (приблизително 1400 калории за мъжете и 1100 калории за жените) много от пациентите казаха, че те не биха могли да изядат цялата храна (зарани замяната на въглехидрати с висока плътност като ориз и паста със въглехидрати с ниска плътност като зеленчуци). Още по-учудващ беше факта, че много от тези пациенти още ходеха да вечерят в Тасо Bell (виж Приложението за ястията, които хапваха в Тасо Bell), но благодарение на обучението, те можеха да го правят и все пак да създават зонов ястия. Възможно ли е концепцията за ограничаване на калориите и ядене в Тасо Bell да бъдат споменати в едно и също изречение? Да, може, и данните го доказват.

Не е нужно да казвам, че собственикът на лекарската практика се зарадва на резултатите и голяма част от критиката от другите лекари и възпитатели по диабет замлъкнаха. Но сега собственикът на практиката ни предизвика, като каза „Първият път беше добре, сега повторете резултатите.“ Този път лекарите изпраха такива, които наричам пациенти с диабет тип 2 плюс. Те бяха избрани от групата от 400 пациенти с диабет, получили интензивно обучение съгласно указанията на ADA, но имащи и други съпътстващи болестни състояния, като застойна сърдечна недостатъчност, напреднала атеросклероза и т.н. Ето защо ги наричам „плюс“ пациенти. В сравнения с първата група пациенти, тази беше доста по болна група.

При работата с тази група направихме малка настройка в диетата Зоната, добавяйки повече рибено масло към диетата, за да осигури допълнителни количества от дълговерижни омега-3 мастни киселини (като EPA). Както ще обясня в по-късна глава, това би им позволило да произвеждат още повече „добри“ айкозаноиди отколкото в първата група. Тези пациенти приемаха допълнителна доза, съдържаща 6 g пречистено рибено масло на ден. Това може да изглежда много, но това е същото количество дълговерижни омега-3 мастни киселини, съдържащи се в 2 чаени лъжички рибено масло от дроб на треска (около 2/3 от стандартната доза, която повечето деца получават преди две поколения от бабите си). Резултатите са показани в Таблица 8-2.

ТАБЛИЦА 8-2

Изследване #2 (брой = 68)—Рибено масло в плюс

ПАРАМЕТЪР	НАЧАЛО	6-ТА СЕДМИЦА	ПРОМЯНА	%НА ПРОМЯНАТА	СТАТИСТИЧЕСКА ЗНАЧИМОСТ
Инсулин	30	22	- 8	27	$p < 0.0001$
Кръвна захар	168	153	- 15	- 9	$p = 0.02$
HbA1c	7.3	7.3	- 0.5	- 6	$p < 0.0001$
ТС/HDL	4.5	4.1	- 0.4	- 9	$p < 0.0001$
TG/HDL	4.2	3.1	- 0.9	-21	$p < 0.0001$

Резултатите бяха на практика почти идентични с тези от първото изследване, но сега с дори още по-висока степен на статистическа значимост. Освен това в тази група измервахме и нивата на инсулин на гладно, отличителен белег на всяка успешна програма против стареене. Тези нива спаднаха с 27% само за 6 седмици, което е подобно на спадането на триглицеридите на гладно към HDL холестерола. Ето защо триглицеридите на гладно към HDL холестерола могат да се използват като сурогатен маркер за инсулин на гладно.

От тогава проведохме и трето проучване. Резултатите от него са показани на Таблица 8-3.

ТАБЛИЦА 8-3

Изследване #3 (брой =38)— Рибено масло в плюс

ПАРАМЕТЪР	НАЧАЛО	6-ТА СЕДМИЦА	ПРОМЯНА	%НА ПРОМЯНАТА	СТАСТИЧЕСКА ЗНАЧИМОСТ
Кръвна захар	166	143	- 23	-14	$p < 0.0001$
HbA1c	8.2	7.4	- 0.8	-10	$p < 0.0001$
ТС/HDL	4.5	4.2	- 0.3	- 7	$p < 0.05$
TG/HDL	4.7	3.3	- 1.4	-30	$p = 0.0005$

Както може разумно да заключите, диета Зоната изглежда произвежда забележително стабилни резултати при пациенти с диабет тип 2. Ако осредните клиничните резултати от трите опита, ще получите резултатите от Таблица 8-4.

ТАБЛИЦА 8-4

Осреднени резултати от трите комбинирани проучвания на пациенти с диабет тип 2 (брой = 204)

КЛИНИЧЕН ПАРАМЕТЪР	% ПРОМЯНА
Кръвна захар	-12.0 ± 1.5
HbA1c	-8.7 ± 1.3
ТС/HDL	- 7.3 ± 0.8
TG/HDL	-24.0 ± 3.0

От гледна точка на използването на диета Зоната за лечение на диабет тип 2 тези резултати са забележителни. Но от моя гледна точка използването на диета Зоната като програма против стареене, те са още по-дълбоки. Ключът на използване на ограничаване на калориите против стареенето е нормализирането на нивата на кръвната захар и намаляване нивата на инсулина. Това може да се постигне с драстично ограничаване на калориите. Но тук имаме идеалната подгрупа от хора, които остаряват по-бързо отколкото трябва и в рамките на един изключително кратък период (6 седмици) те промениха профила си на стареене просто като направиха малко настройване на диетата си без да изпитват лишения или глад.

Но дали диета Зоната е добра само за пациенти с диабет тип 2 и не е за среднестатистическите индивиди? За да отговорим на този въпрос ние проведохме паралелно изследване с членове на същата лекарска практика, които не бяха диабетици и имаха нормални нива на кръвна захар. Ако диета Зоната имаше ефект върху тях, тогава трябва да видим, че нивата им на кръвна захар остават постоянни и нивата им на инсулин намаляват. За съжаление изследването на инсулин на гладно е труден и скъп тест (затова можехме да вземем лекарска практика, която да заплати за него с втора група от пациенти с диабет тип 2). Но, както вече беше обяснено, съотношението на триглицеридите на гладно към HDL холестерола е добър сурогатен маркер за нивата на инсулина на гладно. Така че ако диета Зоната е приложима за населението като цяло, тогава трябва да очакваме че нивата на кръвна захар ще останат нормални и съотношението на триглицеридите към HDL холестерола ще спадне. И точно това се случи, тъй като нямаше статистически значими промени в кръвната захар, но беше наблюдавано значително намаление в съотношението триглицериди на гладно/HDL. Резултатите са в Таблица 8-5.

ТАБЛИЦА 8-5

Изследвания с пациенти без диабет тип 2

ИЗСЛЕДВАНА ГРУПА	TG/HDL НАЧАЛО	TG/HDL 6-ТА СЕДМИЦА	% НАМАЛЕНИЕ 6-ТА СЕДМИЦА	СТАТИСТИЧЕСКА ЗНАЧИМОСТ
#1 (брой = 121)	2.7	2.3	- 15%	$p < 0.05$
#2 (брой = 56)	3.2	2.2	- 31%	$p < 0.005$
#3 (брой = 48)	3.2	2.3	- 28%	$p < 0.01$

Причината за по-добрите резултати във второто и третото изследвания беше, че на пациентите беше давана повече ЕРА в сравнение с тези от първото изследване. С увеличеното допълване с ЕРА процентът на спада на съотношението триглицериди на гладно/HDL почти се удвои и статистическата значимост на резултатите също се подобри много. И както ще обясня по-подробно по-късно резултати от Медицинския факултет към Харвард показват, че намаляването на съотношението триглицериди/HDL може да е най-важният фактор за определяне на бъдещи инфаркти. Това означава, че лица без диабет намаляват риска си от сърдечносъдови заболявания точно както и пациенти с диабет тип 2. Освен това, тъй като триглицериди на гладно/HDL холестерол е сурогатен маркер за инсулин на гладно, тези резултати са силно предполагащи, че те имат и по-нисък инсулин, основният стълб на стареенето.

И все пак, колкото и да са впечатляващи резултатите, най-важното нещо в науката е тяхното възпроизвеждане и от други. Изследване публикувано през 1996 г. в Швейцария показва, че диета подобна на диета Зоната произвежда подобни резултати в намаляването на инсулина при индивиди с наднормено тегло при контролирани метаболитни условия. След това през 1998 г. австралийска група докладва резултатите си, използвайки друга диета подобна на диета Зоната при лица с наднормено тегло и с диабет тип 2: те са почти идентични с резултатите получени от нас. Единствената разлика беше, че те проверяват химията на кръвта на много по-ранен етап от нас. Те установяват, че тяхната подобна на Зоната диета намалява увеличаването на инсулин с близо 40% в рамките на четири дни. Нашите данни със свободно живеещи пациенти с диабет тип 2 (които все още посещаваха Тасо Bell) само потвърждават тази вече публикувана работа.

Диета зоната е диета с ограничаване на калориите, която по клиничен път демонстрира много от същите ползи за хората, каквито ограничаването на калориите произвежда при изследвания със животни. Резултатите бяха повторени от други изследователи в различни части на света. Тя е хранителна програма, която свободно живеещи индивиди могат да следват без глад или лишения. И в света занимаващ се с анти-стареенето няма противоречия, че ако постигнете ограничаване на калориите ще подобрите стареенето. Но има ли и други „лекарства“ в допълнение към диета Зоната, които могат да се използват, за да се подобри стареенето? Да. Следващите две глави ще ви ги разкрият.

ГЛАВА 9 – УПРАЖНЕНИЯ: ДРУГО „ЛЕКАРСТВО“ ДА ПРОМЕНИМ ХОРМОНИТЕ

Упражненията могат ли да ви накарат да живеете по-дълго? Отговорът е да и не. Ако водите заседнал живот всяко упражнение ще увеличи продължителността на живота ви до една точка. Колко да се упражнявате преди да достигнете платото на дълголетие? Данни събрани от проучване на завършили Харвард дава ясна картина и става ясно, че за седмица с упражнения се изразходват около 2000 калории. Тъй като седмицата има седем дни, това означава по-малко от 300 калории разход на ден от упражнения. В действителност няма особено значение какъв вид са упражненията докато изгаряте около 300 калории на ден. Да видим количеството на изразходвани калории в перспектива, както е показано на Таблица 9-1.

ТАБЛИЦА 9-1

Минутни необходими за различни дейности за изгаряне на 300 калории на ден

ДЕЙНОСТ	СРЕДНО МЪЖЕ	СРЕДНО ЖЕНИ
Гребна машина	24	32
Колоездене	26	35
Плуване	26	35
Велоергометър	30	40
Бавен джогинг	30	40
Бързо ходене	35	47
Бавно ходене	69	94

От таблицата произтичат някои наблюдения. Първото е, че мъжете изгарят повече калории от жените. Това е поради по-голямото им тегло и следователно по-голяма мускулна маса. Второто е че вероятно най-удобното упражнение, за да изгорите 300 калории на ден е просто да ходите бързо. Това не изисква уред или салон. И не е отегчително.

Както се вижда от таблицата, няма много упражнения и за повечето хора бързо ходене за малко повече от половин час на ден ще покрие нуждите им. Не е за учудване, че това просто упражнение генерира близо 70% намаление на разпространението на рак на гърдата при жените.

От гледна точка на четирите стълба на стареенето, умерени упражнения са изключително полезно „лекарство“. Първо, те намаляват излишната кръвна захар (въпреки че механизмът все още не е ясен). Второ, те намаляват инсулина, тъй като упражненията изискват използването на складирана енергия, не постоянното и складиране. И при умерен интензитет на упражненията повече от тази складирана енергия ще дойде от мазнините.

Ако едно упражнение е добре, повече не е ли по-добре? За съжаление не. По-внимателно проучване на кривата на дълголетие и упражненията показва, че след около 2000 калории на седмица, кривата просто се изравнява. Част от причината е, че като увеличавате интензитета на упражненията, увеличавате и нивата на оксидативен стрес в тялото. Създавате повече свободни радикали, тъй като мускулите изискват повече АТР. Въпреки че ще сте в по-добра форма, вероятно няма да живеете по-дълго. Очевидно, увеличеното производство на свободни радикали на молекулярно ниво неутрализира увеличението на добрата форма, така че нетният ефект върху кривата на дълголетие е нула. Втората причина е, че колкото по-интензивни са упражненията, толкова по-голямо е производството на кортизол в отговор на този стрес. Така че по-големия интензитет на упражненията в действителност може да увеличи два от стълбовете на стареенето: свободните радикали и кортизола.

Ако целта ви е дълголетие, тогава умерените упражнения са най-добрия ви начин на действие. Колкото по-интензивни са упражненията, толкова по-бързо изгаря оксидативната свещ.

Въпреки това, има данни, които предполагат, че докато общата продължителност на живота не може да се увеличи чрез по-интензивни упражнения (особено вдигане на тежести) функционалността на по-късен етап от живота може. Това е особено вярно за поддържането на мускулната маса и силата. Функционалността ви в по-късни години ще зависи силно от способността ви да запазите мускулната сила. Така че, докато общата продължителност на живота може да не бъде повишена с по-интензивни упражнения, качеството на живота може. И какво е доброто за една програма против стареенето, ако качеството на живот (т.е. функционалността) не е повишена? Можете ли да поддържате мускулната маса с умерени упражнения? Отговорът е да и в следваща глава ще ви покажа как.

Ползите против стареене от упражненията се опосредстват от две различни хормонални системи. Всяка една изисква специфичен *тип* упражнения. Първата хормонална система пряко въздейства върху един от четирите стълба на стареенето: излишния инсулин. Намаляването на инсулина ще бъде постигнато основно чрез аеробни упражнения. Аеробните упражнения означават просто да се упражнявате с такъв интензитет, при който до мускулите се доставя достатъчно кислород, за да извършват изискваната работа. Със стареенето аеробния ви капацитет намалява. Това означава, че трябва да намалите интензитета на упражненията, за да поддържате достатъчен пренос на кислород към мускулите. Колкото повече аеробни упражнения правите, толкова повече намалявате инсулина.

Докато от намаляването на излишния инсулин има големи ползи за увеличаване на дълголетие, увеличената функционалност изисква поддържане на мускулната маса. Изграждането на мускулна маса може да се осъществи чрез други хормони, повлияни от упражненията: хормонът на растежа и тестостерона. Отделянето на тези хормони ще се увеличи чрез анаеробни упражнения. Анаеробно е *всяко* упражнение, чийто интензитет *причинява* недостатъчен пренос на кислород до мускулите. Това бързо произвежда млечна киселина като продукт от разграждането на глюкозата, която предизвиква усещане за парене в мускулите. Не е необходимо да казвам, че аеробните упражнения са доста по лесни, но както ще видите скоро, необходимо е съчетаването им с анаеробни упражнения.

Две различни хормонални системи, два различни вида упражнения. Вие избирате коя хормонална система искате да промените. Но тъй като излишният инсулин е един от четирите стълба на стареенето, нека първо поговорим за него.

Спомнете си от предишна глава, че инсулинът е хормонът на складирането, който съхранява постъпващите калории като гориво за бъдещо ползване. Като хормон на складирането, високите нива на инсулин възпират освобождаването в кръвта на складираната енергия, като въглехидрати от черния дроб и мазнина от мастната тъкан, така че да могат да се използват от мускулните клетки за допълнителна *енергия*. Това кара мускулите да използват своите относително ограничени количества от складираните въглехидрати за допълнителен синтез на АТР по време на упражнения. Без непрекъснат достъп до това складирано гориво в мастните клетки и черния дроб за образуването на повече АТР, мускулните ви клетки скоро ще работят на празни обороти.

Какво обикновено се случва по време на аеробни упражнения? В началото, активно натоварваните мускули извличат кръвна захар за увеличените си нужди от енергия. В действителност активно натоварените мускули поемат близо 30 пъти повече глюкоза, отколкото когато са в покой. Това повишение на кръвната захар не се дължи на инсулина и до днес не е напълно известно как точно настъпва този процес. Много сложните и елегантни пътища, които използват инсулинови рецептори и различни протеини в опосредстваното от инсулина навлизане на глюкозата в клетките по време на упражнения просто се прескачат. В идеалната ситуация, той като нивата на кръвна захар спадат, нивата на глюкагон следва да се повишат за да добавят кръвна захар. Ако това повишаване на глюкагона не е достатъчно, тогава в играта се включват вторични хормонални системи, за да добавят кръвна захар. Една от тези системи е увеличеното секретирание на кортизол от надбъбречните жлези. По време на краткия остър стрес (т.е. отговор за борба или бягство) от надбъбречните жлези се освобождава хормона адреналин, докато при продължителна стресова ситуация (като интензивна тренировка)

преобладава системата на кортизола. Очевидно, колкото по ефективно работи системата на глюкагона за да поддържа нивото на кръвната захар, толкова по-малко вторични системи се включват в играта. Затова аеробни упражнения с по-нисък интензитет осигуряват поддържането на адекватни нива на кръвната захар за мозъка и по този начин държат вторичните хормонални системи на адреналина и особено на кортизола в резерв..

По време на анаеробно упражнения настъпват различни събития, когато се опитвате да увеличите освобождаването на хормона на растежа и тестостерон. Всъщност освобождаването на тези хормони (хормонът на растежа в частност) не настъпва по време на тренировката, а в един прозорец от 15 до 30 минути след нея. Колкото по-интензивно е упражнението, толкова повече са освободените хормон на растежа и тестостерон. Затова анаеробната тренировка, като вдигане на тежести и спринтовете на къси разстояния идеално подхождат за развитието на нова мускулна маса.

Освобождаването на хормона на растежа е необходимо основно за ремонт на микросъълзите в мускулите, които се появяват при интензивно анаеробно упражнение. Колкото по-интензивна е тренировката, толкова повече са уврежданията на мускулната тъкан. Хормонът на растежа не само поправя уврежданията на мускулната тъкан, но и увеличава размера на съществуващата тъкан. В допълнение вдигането на тежести също води до увеличаване на тестостерона, който действа в комбинация с хормона на растежа за формиране на нова мускулна маса.

За съжаление, колкото повече е инсулина в кръвта, толкова по-малко хормон на растежа се освобождава, независимо от интензитета на анаеробната тренировка. Това означава, че всички ползи от анаеробното упражнение могат бързо да се загубят от високо-въглехидратни спортни „енергийни“ напитки изпити непосредствено след упражнението.

И както при аеробните упражнения е възможно претрениране с анаеробни упражнения. Анаеробните упражнения произвеждат доста повече стрес от аеробните. След приблизително 45 минути вдигане на тежести нивото на кортизол се е увеличило до такава степен, че настъпват намаляващи хормонални отговори. В допълнение нивата на тестостерона започват да падат тъй като повечето от прекурсорите на тестостерона са отклонени за облекчаване увеличеното производство на кортизол в отговор на стреса дължащ се на упражненията.

Въпросът може да е? „Защо да тренираме вдигане на тежести изобщо, когато просто можем да получим ползите чрез инжектиране на хормон на растежа?“ Внимателно контролирани изследвания са показали, че силата при възрастни мъже не се повишава чрез инжектиране хормон на растежа в сравнение с плацебо инфекции, ако двете групи следват еднакви тренировъчни програми с вдигане на тежести. От друга страна е известно, че силата при възрастни индивиди може да се увеличи близо 100% само чрез трениране с вдигане на тежести.

Въпреки че упражненията са важни, те няма да имат такъв ефект върху дълголетие като диета Зоната. Причината защо храната ви може да даде далеч по-голям ефект върху програмата ви против стареене от тренировките е, че вероятно ще тренирате един час на ден, но можете да се храните 24 часа на ден. Като последица, всички хормонални ползи от упражненията могат да бъдат компенсирани от храната. Затова аз силно се застъпвам за правилото 80/20, когато става въпрос за намаляване на инсулина. 80% от способността да намалите нивата на инсулин идват от диета Зоната. Само 20% ще дойдат от упражнения. Но като използвате и двете, ще имате страхотна комбинация от „лекарства“ за намаляване нивата на инсулин.

От друга страна, опитвайки се да увеличите упражненията, за да противодействате на увеличаването на инсулина дължащ не високо-въглехидратна диета е в разрез само по себе си поради следните причини. Първо, приемате твърде много калории, които ще увеличат производството на свободни радикали. Второ, увеличените нива на тренировки по-нататък ще увеличат производството на свободни радикали. Накрая ще има и увеличено производство на кортизол, за да поддържа нивата на кръвната захар, той като няма достатъчно протеин в храната, който да стимулира основния хормон за възстановяване на кръвната захар (т.е. глюкагона).

Ако искате максимално да комбинирате диета и упражнения, съществуват три възможности за прилагане на диета, за да се повишат и двата типа хормонални промени, дължащи се на упражненията. Първият прозорец е приблизително 30 до 45 минути преди упражнения. Мускулите не са стресирани, така че изискванията за нивата на кръвната захар са минимални. Но тази ситуация скоро ще се промени от тренировката. Основната хормонална система за поддържане на кръвната захар по време на упражнения е глюкагона. Това става идеалното време да започне да увеличава нивата си. Тъй като протеинът е основния стимулатор на освобождаване на глюкагон следва да поемете малко количество протеин (около 7 грама или 1 унция (28 g) беден на мазнини протеин) 30 до 45 минути преди тренировка. Тъй като нуждите от кръвна захар скоро ще се увеличат значително, трябва да приемете едновременно и около 9 грама въглехидрати с нисък гликемичен товар, за да сте сигурни, че те ще навлязат бавно в кръвта. Накрая, за да сте сигурни, че въглехидратите ще навлязат в кръвния поток с достатъчно ниска скорост, за да не пришпорят инсулина, трябва да приемете в същото време и 1-2 грама мазнини. Тази хормонална подкрепа (т.е. Зонова закуска) преди упражнения съдържа около 100 калории. Не достатъчно калории, за да отклонят значителна енергия или кръвоток към храносмилане, но достатъчно калории във върнатата пропорция на макронутриенти, за да гарантира промяна в хормоналната среда на кръвния поток преди упражненията.

Втората благоприятна възможност настъпва веднага след спиране на тренировката. Нивата на инсулина, които потиснати по време на упражнение (освен ако не пиете много високо въглехидратни спортни „енергийни“ напитки) ще започнат да се покачват обратно към нивата си преди упражненията. Ако сте правили анаеробна тренировка, това увеличение на инсулина ще възпре освобождаването на хормона на растежа. Затова, за да се смекчи това увеличение на инсулина, вземете още една Зонова закуска, както е описана по-горе веднага след като свършите упражненията си. Това подготвя почвата за максимално освобождаване на хормона на растежа, което настъпва 15 до 30 минути след приключване на анаеробната тренировка.

Последната възможност настъпва в рамките на 2 часа след края на упражненията. Нивата на инсулин продължават да се връщат към изходното ниво и това е най-доброто време да се хапне голямо Зоново ястие, за да се гарантира присъствието на протеини и въглехидрати, за да снабдят с нов запас мускулните клетки. Но трябва да балансирате тези два макронутриента, за да сте сигурни, че няма да се пришпори повече инсулина. Доказано е, че когато протеините и въглехидратите се дават заедно, мускулният гликоген се възстановява с по-голяма скорост и в по-голяма степен, отколкото когато въглехидратите се дават самостоятелно. За средния мъж това означава около 30 g беден на мазнини протеин и 40 g въглехидрати с нисък гликемичен товар с около 6 g допълнителна мазнина.

Повече от това количество протеин не може да се използва от тялото и ще се превърне в мазнини. Повече от това количество въглехидрати ще пришпори повече от необходимото инсулина а мазнината гарантира възможното най-бавно навлизане на въглехидратите в кръвния поток, за да смекчи инсулиновия отговор.

Като използвате умерени упражнения, имате още едно „лекарство“ за намаляване на два от четирите стълба на стареенето (излишния инсулин и излишната кръвна захар). Комбинирайте умерени упражнения с диета Зоната и имате изключително мощен начин да намалите всичките четири стълба на стареенето и да подобрите хормоналната комуникация. В следващата глава ще обсъдя друг начин за намаляване на кортизола. Той не е така мощен като диета Зоната или умерените упражнения за увеличаване на дълголетие, но е използват хиляди години с огромен успех. Той се нарича медитация и е ключ за дълголетие на мозъка.

ГЛАВА 10 – МОЗЪКЪТ: УЖАСНО Е ДА ГО ЗАГУБИШ

Какво добро има в една успешна програма срещу стареенето, ако интелектът отслабне преди тялото? Загубата на умствени способности е най-големия страх на остаряването. Смята се, че повече от 50% от всички индивиди на възраст над 85 години имат някаква степен на умствено увреждане. И ако искате да увеличите функционалната си продължителност на живота, запазването на умствените способности трябва да е основен приоритет.

Стареенето се отразява тежко на мозъка. Мозъкът достига максималното си тегло от около 3 паунда на 20-годишна възраст и може да загуби 10% от масата си към 90-годишна възраст. Мозъкът съдържа повече от 100 милиарда нервни клетки и милиарди други клетки като глиални клетки, които са включени в различни домакински дейности. Със загуба на около 100 000 нервни клетки на ден, това представлява само обща загуба от 2 милиарда нервни клетки на 50-годишна възраст, но повече от 40% от тази загуба идва от неокортекса, където е концентрирано рационалното мислене.

Четири стълба, които ускоряват стареенето в тялото, ускоряват и стареенето на мозъка. Мозъкът е най-уязвимата част от тялото. Както вече показах, диета Зоната е основното „лекарство“ за справяне с всеки от четирите стълба и умерени упражнения могат също да намалят два от тези стълбове (инсулина и кръвната захар). Но има ли „лекарство“ за мозъка, което може да се използва за да насърчи неговото дълголетие? Преди да разгледам тази идея, нека видим как работи мозъка.

Мозъкът е главния център за събиране на информация за всеки организъм. Колкото по-малко е развит даден вид, толкова по-малко информация трябва да се обработва. По-голяма част от тази задкулисна обработка става в лимбичната система, която представлява най-примитивната част на мозъка. Хипоталамусът и хипокампуса се намират в лимбичната система. Въпреки че хипоталамусът е мястото, което изпраща различни освобождаващи хормони към хипофизата, за да започне различни хормонални каскади, той го прави само след като хипокампусът е интегрирал достатъчно информация, за да му каже да действа така. Затова хормоналните отговори, които обсъждах са добре запазени в течение на еволюцията. Обаче, онова което отличава човека от животното е рационалното мислене. Потенциалната загуба на тази способност е най-големия страх от стареенето.

Мисленето е комбинация от две части. Рационалният ум е разположен в неокортекса, а паметта се намира основно в хипокампуса. Когато трябва да извикате спомени, за да действате по тях или да сравните нова информация със складирана информация, за да вземете подходящо решение, към действие са предизвикани различни части на мозъка. Решенията са вземат от неокортекса, но информацията необходима за вземане на решение се съхранява в хипокампуса. Паметта се съхранява по два начина. Краткосрочната памет взема от нещо като резервоар за съхранение и ако е подходящо подсилена се кодира в дългосрочната памет. Както ще обясня по-късно по-голяма част от това подсилване идва от прото-хормон известен като азотен окис. Ако по някаква причина тази краткосрочна памет не бъде транспортирана до дългосрочната, тя се губи завинаги.

Първият знак за стареене на мозъка е нарушаването на този процес на преобразуване за превръщане на краткосрочната памет в по-стабилната дългосрочна памет. Склонни сте да забравяте елементи от много близкото минало (като къде си сложих ключовете), но все още запазвате дългосрочните си спомени с голяма яснота. Или нервните пътища не са възобновени поради липса на образуване на азотен окис или е настъпила смърт на нерви, която нарушава образуването на по-стабилни пътеки, които наричаме памет. Невроните са много чувствителни към околната си среда и контролът на тази околна среда е вашето основно оръжие за предотвратяване стареенето на мозъка.

Първо и най-важно, за да оцелее мозъкът се нуждае от глюкоза. Затова повече от 25% от кръвоснабдяването отива към мозъка, въпреки че той представлява само 2% от телесната маса. Кръвно-мозъчната бариера, която отделя мозъка от кръвоносната система (и всичко останало в кръвния поток) е съставена най-вече от ендотелни клетки. Докато кръвно-мозъчната бариера е много ефективна в опазване на елементите на кръвна от мозъка, глюкозата не се затруднява да я премине. Обаче, всяко разбиване на тази кръвно-мозъчна бариера позволява в мозъка да се вляят молекули, които не трябва да са там и това води до имунологичен отговор на намиращите се под кръстосан огън

нерви. Глюкозата съдържаща се в постоянния кръвен поток циркулиращ около мозъка е необходима за поддържане на подходящи нива на АТР в митохондриите на мозъчните клетки, за да изпомпват постоянно възбуждащи невротрансмитери (като глутамат и аспартат) в околните глиални клетки за съхранение. Ако липсва глюкоза за образуване на АТР, тогава глиалните клетки не са в състояние да отстранят тези невротрансмитери. Те остават в синаптичните възли между нервите за по-дълъг период от време. Като продължават да възбуждат нерва, тези възбуждащи невротрансмитери могат в крайна сметка да доведат до неговото унищожаване чрез каскада от предизвикани от хормони събития, които започват с продължаващо нахлуване на калций в нервните окончания. По същество, вратата на канала на нерва е постоянно отворена. Освен ако не се затвори чрез изтегляне на тези възбуждащи невротрансмитери от синаптичната връзка (което се прави от глиалните клетки), резултатът е смърт на клетката. Както мускулите на сърцето, щом един нерв умре, той никога не може да бъде заменен.

Липсата на глюкоза, която задвижва генерирането на АТР в глиалните клетки не е единственото нещо, което убива нервните клетки. Преекспонирането на глюкоза може да направи същото. Както споменах по-рано, глюкорецепторите (рецепторите за глюкоза) във вентромедиалното ядро (VMN) на хипоталамуса са изключително чувствителни към нивата на глюкоза. При твърде високо ниво на глюкоза в мозъка тези нерви също умират. Като се има предвид значението на кръвната захар е учудващо че навлизането на глюкоза в мозъка не изисква инсулин или неговия рецептор. Тъй като няма хормонален рецептор за контрол на навлизането на глюкоза в мозъка, единствения начин да се предотврати дължаща се на глюкоза токсичност в мозъка е да се поддържат стабилни нива на кръвната захар от другата страна на кръвно-мозъчната бариера (т.е. кръвообращението). Затова 40 милиона години еволюция е дала предимство на някои много сложни хормонални системи за контрол, за да помогне за поддържането на стабилни нива на глюкозата в кръвообращението. Очевидно най-важната от тези системи за контрол е оста инсулин-глюкагон. Инсулинът придвижва хранителните вещества към клетките, което намалява нивата на кръвната захар. Това е чудесно за тялото, но лошо за мозъка. Глюкагонът възстановява нивата на кръвната захар. Това е чудесно за мозъка. Но ако глюкагонът не си върши добре работата (и това е много вероятно, ако сте на високо въглехидратна диета), тогава мозъкът ще се обърне към други резервни хормонални системи, за да помогнат за възстановяване на нивата на кръвната захар. Основната резервна система е кортизола. Кортизолът върши разумно ефективна работа за увеличаване нивата на кръвната захар, но излишният кортизол е може би най-големия враг на мозъка.

Както има чувствителни към глюкоза неврони в мозъка, също има и такива, чувствителни към кортизол, които имат рецептори за Кортизол. По-голямата част от рецепторите на чувствителните към кортизол неврони в мозъка се намират в хипокампуса. Те лесно се увреждат, ако не са направо убити, в присъствието на излишен кортизол. Всяка значителна загуба на хипокампусни неврони от излагането на излишен кортизол затрудняват осигуряването на необходимия механизъм за обратна връзка за поддържане на информационния поток към хипоталамуса, за да оперира ефективно биологичния ви интернет. И за да добави още удари върху увреждането, кортизолът намалява и поемането на глюкоза в хипокампусните неврони, което също намалява тяхната жизнеспособност.

Загубата на тези хипокампусни неврони също затруднява изпращането на краткосрочните спомени към дългосрочно съхранение. Извикването на дългосрочната памет се подкрепя от процес известен като дълготрайно усилване, който се нуждае от възбуждащия невротрансмитер глутамат. За съжаление, излишният кортизол възпира поемането на глутамат от глиалните клетки (клетките домакини, които ограждат синаптичните връзки) така че нивата на глутамат в синаптичната връзка се повишават. Точно както беше описано по-горе, когато глиалните клетки не могат да произведат достатъчно АТР, излишният глутамат причинява невронна смърт чрез преекспонирането на неврона на излишен приток на калций. И така, докато излишният кортизол произвежда краткосрочни ползи на подобрена доставяне на глюкоза до мозъка, за да предотврати неврална смърт, той генерира дълготраен проблем от дължаща се на кортизол смърт на нервите. Това е ситуация без победител.

Другото нещо, от което се нуждае мозъка, за да оцелее е кислород. Без достатъчен приток на кръв, до мозъка не се доставя не само достатъчно глюкоза, но и достатъчно кислород. Излишният инсулин не само увеличава вероятността от сърдечносъдово заболяване, но увеличава и вероятността от инсулт чрез неблагоприятното си въздействие върху айкозаноидите, които в крайна сметка контролират

притока на кръв до мозъка. Затова пациенти с диабет тип 2 са с два до четири пъти по-голяма вероятност от инфаркти и инсулти. Намалете нивата на инсулина и получавате увеличение на производството на „добри“ айкозаноиди, които увеличават притока на кръв. Щом притокът на кръв се увеличи, шансовете от преходно запушване на церебралните артерии намалява. Голяма част от загубата на памет докато стареем се дължи на натрупването на мини инсулти, известни като преходни исхемични атаки (ТІА). Нито един мини инсулт не е достатъчен да причини пълна загуба на капацитет, но със всеки мини инсулт умират достатъчно нерви, така че с времето натрупването увреждане става толкова тежко, колкото при истински инсулт.

Разбира се най-стряскащата дума при стареенето е болестта на Алцхаймер. Ракът има по-оптимистичен изход от болестта на Алцхаймер, защото поне има шанс. По-опустошителното е, че няма достойнство с болестта на Алцхаймер. Болестта на Алцхаймер се характеризира с натрупване на амилоидни плаки. Амилоидният протеин е естествена съставка на мозъка, но изглежда, че увеличеното гликозилиране на този протеин ускорява неговото натрупване и утаяване. В много отношения болестта на Алцхаймер може да се разглежда като еквивалент в централната нервна система на сърдечносъдово заболяване. Това се потвърждава и от факта че вероятно честотата на болестта на Алцхаймер силно корелира с формата ϵ -4 на гена ApoE. Това е същата мутация на гена ApoE, която се свързва с увеличен риск от инфаркт. Следователно, ако даден подход е полезен за намаляване вероятността от сърдечносъдово заболяване, той следва да има ползи и за предпазване от болестта на Алцхаймер. В основата си, това което е добро за сърцето е добро и за мозъка.

Накрая, мозъкът е изключително уязвим от атаки на свободни радикали. Петдесет процента от сухото тегло на мозъка е липид и една трета от този липид е съставена от полиненаситени есенциални мастни киселини, което го прави най-вероятната цел за атаки на свободни радикали. Всяка стратегия, която намалява образуването на свободни радикали ще е в полза на образуването на айкозаноиди и това може да е голям дивидент в увеличаване дълголетие на мозъка.

Дали нервите умират от липса на глюкоза, увеличение на кортизола, намален кислород, развитие на болестта на Алцхаймер или увреждания от свободни радикали, щом веднъж са мъртви, те са мъртви завинаги. Щом повече от ваши неврони отпаднат, функцията на мозъка тръгва по низходяща спирала. Така че ключът към дълголетие на мозъка е поддържането на жизнеспособността на нервите възможно най-дълго. И това е едно от най-големите предизвикателства което трябва да реши всяка програма срещу стареенето.

И тук в играта влиза диета Зоната. Диета Зоната е проектирана да поддържа инсулина в зона и по този начин да поддържа постоянно ниво на кръвната захар. Тъй като диета Зоната осигурява достатъчно протеин на малки количества през целия ден, се поддържат нивата на глюкагона, което осигурява оста инсулин-глюкагон да работи ефективно. Като последица, не е необходимо в играта да се вкарва излишно производство на кортизол. Диета Зоната е и диета с ограничаване на калориите, което осигурява да се сведе до минимум излишното производство на свободни радикали. Беше убедително показано при мишки на диета с ограничаване на калориите, че уврежданията на митохондриалната ДНК на мозъка е значително по-малко, освен това има увеличение на нивата на антиоксидантните ензими в мозъка, които иначе намаляват с възрастта.

Обаче, ключовата причина поради която диета Зоната е най-добрата защита срещу стареене на мозъка е способността и да променя нивата на айкозаноидите. Чрез създаване на повече „добри“ айкозаноиди (т.е. вазодилататори) и по-малко „лоши“ айкозаноиди (т.е. вазоконстриктори) церебралните артерии могат да максимизират преноса на кислород към мозъка, като по този начин намалят вероятността от ТІА (преходни исхемични атаки). В допълнение, поглъщането и освобождаването на мозъчните невротрансмитери също са свързани с нивата на айкозаноидите в мозъка. Накрая „добрите“ айкозаноиди представляват крайните резервни системи за хипоталамуса и хипофизата, за да гарантират че се поддържа правилната комуникация на ендокринните хормони чрез повишаване нивата на определени модификатори на биологичния отговор в клетката (важността на това ще бъде показана по-късно).

Диета Зоната ли е единствената стъпка, която трябва да направите, за да осигурите максимална мозъчна функция докато стареете? Въпреки че е най-важната, има още два други критични

компонента. Първият е упражнения. В последната глава обсъдих ролята на упражненията за намаляване нивата на инсулин. Комбинирайте последователна умерена програма с упражнения с диета Зоната и имате страхотен инструмент да максимизирате функцията на мозъка. Другото оръжие е известно от хиляди години, но едва сега започва да се разбира. Това е намаляване на стреса чрез медитация..

Медитацията не е просто да седнете и мислите положително или мечтаете. Тя е много точен начин да контролирате кортизола. Това използване на медитацията за специфични физиологични цели (т.е. намаляване на кортизола) е ключ за вашата програма за дълголетие на мозъка. С това не искам да кажа, че използването на медитация за постигане на духовни цели не е по-висша цел, но че изисква далеч по-голям ангажимент. Тук разглеждаме медитацията просто като друг инструмент срещу стареенето. Това е много западен (т.е. целенасочен) подход. По същество, това е практическа медитация.

Хърбърт Бенсън, кардиолог в Медицинския факултет на Харвард е направил голяма част от научните изследвания, за да демистифицира медитацията. Практическата медитация не е чисто мистична техника известна само на няколко гуру.

Практическата медитация, както посочва Бенсън в много от работите си по физиология на медитацията, е поредица от определени действия. Изглежда има общи теми, които преминават през цялата писана история за това как да медитирате. Обикновено има постоянно повтаряне на дума или фраза или фокус върху физиологично действие (като дишането) и винаги връщане към нечий фокус върху дума, фраза или физиологична функция, когато мислите започват да се скитат (т.е. блънвания). По същество, опитвате се да изчистите палубите психически.

Ето една стъпка по стъпка картина на практическа медитация. Изберете тихо място с удобен стол. Затворете очи и повтаряйте непрекъснато дума (думата *един* е добър избор) или фраза. В същото време се фокусирайте върху дишането си. Винаги се старайте да разширявате стомаха си при вдишване. Като се фокусирате върху думата (или фразата) се опитвате да не позволявате на случайни мисли да нахлуват в съзнанието ви. Ако такива случайни мисли се появят, просто префокусирайте вниманието си на думата или дишането си докато преминат. Правете това 20 минути на ден – и ето че имате практическа медитация.

Медитацията (дори практическата медитация) изисква практика (точно както диетата и упражненията), но с увеличаване на уменията могат да се постигнат значителни физиологични промени свързани с намаляването нивата на кортизола. Това включва намаляване на кръвното налягане и пулса и в допълнение подобрена имунна функция. Но всички тези промени са свързани с подобрен баланс на айкозаноидите. Това не трябва да ви учудва, той като кортизола е много мощен инхибитор на формирането на айкозаноиди, следователно намаляването на кортизола ще подобри синтеза на айкозаноидите.

Медитирайте 20 минути на ден и ще имате доказано „лекарство“ за намаляване нивата на кортизола. Това е проста техника, която помага да се промени хормоналния отговор и при този процес подобрява дълголетие на мозъка. Когато станете по-умели в медитирането, си струва да научите как да използвате медитацията за постигане на духовните ѝ предимства: създаване на чувство за единство с вселената.

Същите три „лекарства“ (диета Зоната, умерени упражнения и практическа медитация), които могат да променят стълбовете на стареене за тялото ви могат да променят и хормоналната околна среда, в която трябва да функционира мозъка. Способността ви да използвате тези „лекарства“ правилно ще определи дали умът ви надживява тялото в играта на анти-стареене. Ако спечелите, търсенето на анти-стареене си заслужава. Ако загубите годините спечелени чрез анти-стареене ще са повърхностни, без ума да им се наслаждава..

Как да свържете тези три „лекарства“ е ключът на Начина на живот в Зоната срещу стареенето.

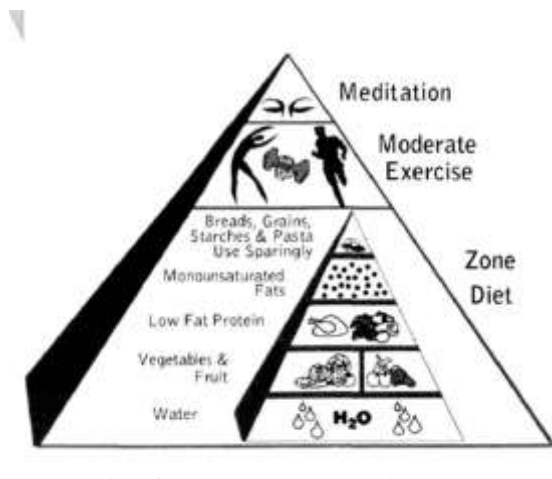
ГЛАВА 11 – НАЧИНЪТ НА ЖИВОТ В СВОБОДНАТА ОТ ВЪЗРАСТ ЗОНА: ПИРАМИДА НА ГРИЖАТА ЗА СЕБЕ СИ

Да се помолят американците да променят начина си на живот, за да се предпазят от болести не беше работеща стратегия през последните години. Огледайте се наоколо и се запитайте дали американците са по-здрави днес отколкото преди 15 години. Да помолите американците да променят начина си на живот, за да лекуват заболяване също е с много малка вероятност за успех, защото всеки изглежда е убеден че има хапче или хирургична интервенция, която ще ги спаси. Като страна сме ухажвани от идеята, че за който и да е наш медицински проблем има или скоро ще има хапче, което да се погрижи за него. Успешният маркетинг на тази идея от фармацевтичните компании кара индивидите да се откажат от отговорността за бъдещето си. Или най-малкото те мислят така.

Обаче аз вярвам, че ако американците са убедени, че промяната на начина им на живот може да подобри процеса на стареене, тогава има шанс да направят промяна, за да постигнат тази цел.

Обръщането на процеса на стареене не може да се постави в капсула. Обаче процесът на стареене може да се обърне ако желаете да включите основните компоненти на доживотната стратегия за хормонален контрол в ежедневието си дейности. Това включва ограничаване на калориите като ползвате диета Зоната, умерени упражнения и намаляване на стреса чрез медитация. За съжаление те не са равностойни в способността им да обърнат стареенето. В действителност вие имате пирамида на интервенциите срещу стареенето, както е показано на Фигура 11-1.

Основата на тази пирамида е заета от най-важния компонент на анти-стареенето начина на живот: диета с ограничаване на калориите, в частност диета Зоната. Ограничаването на калориите е единственият доказан начин за обръщане на стареенето. За това не съществува спор. Диета Зоната е просто по-усъвършенствана версия на диетите с ограничаване на калориите, която осигурява далеч по-големи хормонални ползи. Следователно без диета Зоната като основа на програмата ви срещу стареенето, ще е много трудно да постигнете максималните ползи от обръщане на възрастта.



Фигура 11-1 Пирамида на начина на живот в Зоната свободна от възраст

Следващата стъпка от Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст, която има по-малко въздействие върху анти-стареенето са умерените упражнения. Данните за упражненията и дълголетието са смесени. Съвсем ясно е, че липсата на упражнения ускорява процеса на стареене. Обаче по-високи нива на интензивност на упражненията (също ще увеличи образуването на свободни радикали и нивата на кортизол: два от четирите стълба на стареенето. Така че ключът е умерени, но

последователни упражнения. Но както може да видите от Пирамидата, дори най-добрата програма с упражнения може да бъде унищожена от грешната диета.

Накрая, на върха на Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст е намаляването на стреса, в частност чрез медитация. Медитацията може да има дълбоки хормонални ефекти, особено върху нивата на кортизола. За съжаление, нямаме данни за въздействието на медитацията върху цялостното дълголетие. Освен това, само един от стълбовете на стареенето (т.е. излишния кортизол) може да се намали чрез медитация. Въпреки това, от интуитивна гледна точка знаем, че намаляването на стреса може само да помогне на всяка програма срещу стареенето заради ползите ѝ за дълголетие на мозъка. Но както упражненията ползват за намаляване на кортизола от медитацията могат да бъдат разрошени от хормонално погрешна диета.

Ако изберете да се ангажирате само с един от трите компонента на Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст, очевидно ще получите най-голяма възвращаемост от следването на диета Зоната. Обратно, ще получите най-малко ползи чрез медитация, ако игнорирате диетата и упражненията. От друга страна, съберете и трите компонента заедно и се приели кодекса на война срещу стареенето. Казвам кодекс на война, защото има правила и норми които трябва да следвате през целия си живот за успешно анти-стареене. Когато става въпрос за стареене вие или го обръщате, или го ускорявате. Всеки ден и в действителност с всяко хранене трябва да си задавате следния въпрос: Ускорих ли процеса на стареене или го обърнах? Може да сте много учуден (или разочарован) от отговорите в края на всеки ден.

От практическа гледна точка, какво точно е необходимо за да следвате Начина на живот в Зоната свободна от възраст? Първо и най-важно, диета с ограничаване на калориите като диета Зоната изисква малко предварително планиране. Трябва да осигурите наличието на подходящи количества бедни на мазнини протеини на всяко хранене заедно обилно количество зеленчуци и умерено количество плодове. Ако използвате пресни източници на плодове и зеленчуци, никой от тях няма много дълъг срок на годност. Следователно трябва да пазарувате два или три пъти в седмицата. От друга страна, ако времето е ваш враг, нова технология прави замразените храни да вкусват значително по-добре и разнообразието от замразени храни (особено предварително нарязани зеленчуци) никога не е било по-голямо. Това позволява по-голяма гъвкавост в създаването на зонов ястия и закуски за кратко време. Като алтернатива, човек може да подготви зоновите ястия за цяла седмица в края на седмицата, да ги замрази и след това да ги претопли в микровълнова печка точно преди хранене. Тайната да се поддържа диета Зоната е (1) да изядете цялата храна, която се очаква и (2) никога да не допускат повече от пет часа без да се изяде зоново ястие или закуска. Отново, това не се различава от приемането на лекарство. Бъдете последователни в дозата и времето.

Силата на диета Зоната е, че всичките четири стълба на стареенето се намаляват едновременно. Тъй като диета Зоната е диета с ограничаване на калориите, вие намалявате и образуването на излишни свободни радикали. В същото време намалявате излишната кръвна захар, защото не консумирате излишни количества въглехидрати. По подобен начин, намалявате излишния инсулин, който е стимулиран от консумацията на излишни въглехидрати. Накрая намалявате вероятността от производството на излишен кортизол за поддържане нивата на кръвната захар, тъй като при всяко хранене ядете подходящи количества бедни на мазнини протеини, които стимулират отделянето на глюкагон (основната хормонална система за възстановяване нивата на кръвната захар). Затова диета Зоната е основата на Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст.

Следващото ниво на Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст са умерените упражнения. С компонента упражнения искате да имате кръстосана програма, която да повлияе на колкото може повече хормонални системи. За да намалите инсулина, трябва да планирате да правите 30 минути аеробни упражнения всеки ден, като бързото ходене е едно от най-добрите. В допълнение, за увеличаване освобождаването на хормона на растежа ви е необходима 5 до 10 минути на ден силова тренировъчна програма.

Силовата тренировка от повечето хора не се счита за нежна, но тя е единствената форма на упражнения, която ще изгради и поддържа мускулната маса необходима за максимално функциониране в бъдеще. За горната част на тялото най-доброто упражнения са лицевите опори. Думата *лицеви опори* плаши повечето индивиди. Затова, ако не сте в добра физическа форма, започнете ежедневните си анаеробни упражнения с лицеве опори към стена. Застанете на две до три стъпки от стена и изпънете ръцете си на нивото на раменете докато достигнат стената. Уверете се че положението на ръцете ви е достатъчно ниско на стената, така че когато се наведете раменете ви ще са над ръцете ви. Наведете тялото към стената и лед това се отгласнете в оригиналното положение. Направете това на три серии от по 10 до 15 повторения с минута почивка между сериите.

Ако можете да направите това лесно, тогава преминете към лицеве опори върху шкаф. Застанете на две до три стъпки от края на шкафа (като отново позиционирате ръцете си на линията на раменете) и изпънете ръце да ги подпрете върху шкафа. (Когато се навеждате към шкафа, раменете ви трябва да са над ръцете). Наведете тялото си към шкафа и след това се отгласнете към изходна позиция. Както при лицевите опори на стена, направете три серии всяка с 10 до 15 повторения.

След като усъвършенствате това, започнете истински лицеве опори. Тук коленичите на пода с опънати ръце на пода (отново в права линия с раменете). Наведете се надолу, докато гърдите ви (не корема докоснат пода и след това се вдигнете нагоре до началната позиция. Щом овладеете това упражнение за 10 до 15 повторения на три серии, тогава сте готови да преминете към страховитите лицеве опори, при които само пръстите на краката опират земята, а ръцете ви са напълно обтегнати (като отново ръцете и раменете са в права линия). Снизете се към пода докато гърдите ви го опрат и сред това се върнете в основната позиция. Щом постигнете три серии от 10 до 15 повторения имате две допълнителни опции. Едната просто е повече повторения във всяка серия. Другата е да повдигнете краката си от пода (като на стол) и тогава на направите лицевите опори. От двете, първата (повече повторения) е по-лесна и вероятно по-безопасна. Не се разочаровайте, ако трябва да започнете от лицеве опори срещу стена поради липса на сила в горната част на тялото. Това просто означава, че имате по-голям потенциал за подобрение.

Най-доброто упражнение за развиване силата в долната част на тялото е клякането. Някога то беше известно като дълбоко клякане. Точно както лицевите опори, започнете това упражнение бавно, в зависимост от началното ви физическо състояние. Като начало просто застанете пред стол със странични рамене. Поставете ръцете си върху ръкохватките и след това бавно се снижете към седалката на стола. Докато използвате ръкохватките на стола за опора, се повдигнете обратно до стоящо положение. Направете три серии от 10 до 15 повторения с минута почивка между всяка серия.

Следващата стъпка е да направите същото упражнение, но без да използвате ръкохватките на стола за подкрепа (все пак те са винаги там за да ги ползвате за опора, ако е необходимо, като спасителна мрежа). Отново целта ви е да постигнете три серии от 10 до 15 повторения.

Следващото ниво все още използва стол, но сега ръцете ви са кръстосани пред гърдите, докато клякате. Както при лицевите опори, просто увеличете повторенията щом достигнете 15 за серия.

Тази силова тренировъчна програма ще отнеме по-малко от 10 минути на ден. Независимо от фитнес нивото ви, тези упражнения за сила на горната и долната част на тялото трябва да се правят всеки ден. Тъй като не изискват никакво оборудване, могат да се правят у дома или на път. Просто няма извинение да не ги направите част от вашия Начин на живот в Зоната свободна от възраст.

Тези упражнения (бързо ходене и прости натоварващи упражнения) трябва да са ядрото на умерената ви програма с упражнения. Но това не означава, че не могат да се добавят още упражнения. За повече аеробна интензивност помислете за ходене по хълмист терен за разлика от по-плосък пейзаж. Когато пътувате, това може да означава изкачване и слизане по стълбищата на хотела. Друг вариант, може да инвестирате в домашен уред за упражнения като гребец, велоергометър или пътека за увеличаване интензивността на тренировката или намаляване времето за аеробни упражнения, за да постигнете разхода на 300 калории дневно. За допълнителна анаеробна тренировка може да вземете комплект от регулируеми гири, защото те се съхраняват лесно и осигуряват максимална гъвкавост в броя на

натоварващите упражнения, които правите. Ако включите допълнителни силови тренировки, не ги правете повече от 45 минути, защото след този момент нивата на кортизол започват да се покачват, а нивата на тестостерон започват да падат. Удължена силова тренировка над тази времева рамка в единична сесия ще започне да ускорява процеса на стареене.

Тъй като поддържането на силата е един от най-важните елементи на функционалността, бихте искали да имате някаква мярка как прогресирате по този елемент във Начина ви на живот в Зоната лишена от възраст. Ето как може да измерите силата си у дома.

За да определите силата в горната част на тялото мъжете правят стандартни лицеви опори, а жените лицеви опори от колене. Винаги се уверявайте, че гърбът ви не е огънат (просто глътнете корема) и че докосвате пода с гърди, а не с брадичката. Спомнете си, че никой не ви гледа, така че трябва да направите верен тест за настоящата сила на горната част на тялото.

Лицеви опори: мъже

	ВЪЗРАСТ				
	20-29	30-39	40-49	50-59	>60
Отлично	>55	>45	>40	>35	>30
Добро	45-54	35-44	30-39	25-34	20-29
Средно	35-44	25-34	20-29	15-24	10-19
Задоволително	20-34	15-24	12-19	8-14	5-9
Ниско	0-19	0-14	0-11	0-7	0-4

Лицеви опори: жени

	ВЪЗРАСТ				
	20-29	30-39	40-49	50-59	>60
Отлично	>49	>40	>35	>30	>20
Добро	34-48	25-39	20-34	15-29	5-19

Не се плашете, ако оценката ви е ниска. Така ще е за повечето американци. В действителност средният тийнейджър не може да направи 10 лицеви опори. Но с постоянни упражнения силата в горната част на тялото ще се увеличи.

Силата в долната част на тялото се измерва с броя клякания, които можете да направите с тежести. Използвайте стол със стандартна височина без страници. Мъжете трябва да ползват 15-паундови гирички във всяка ръка (общо 30 паунда), а жените 5-паундови гирички във всяка ръка (общо 10 паунда). В разкрячен стоеж на нивото на ханша направете стандартно клякане докато стигнете до седалката на стола и след това се върнете в изходна позиция. Направете толкова стандартни кляка, колкото можете докато поддържате добра форма. След това проверете оценката за силата на долната част на тялото.

Клек с 30 паунда гири: мъже

	ВЪЗРАСТ				
	20-39	30-39	40-49	50-59	>60
Отлично	>55	>45	>40	>35	>30
Добро	45-54	35-44	30-39	25-34	20-29
Средно	35-44	25-34	20-29	15-24	10-19
Приемливо	20-34	15-24	12-19	8-14	5-9
Ниско	0-19	0-14	0-11	0-7	0-4

Клек с 10 паунда гири: жени

	ВЪЗРАСТ				
	20-39	30-39	40-49	50-59	>60
Отлично	>49	>40	>35	>30	>20
Добро	34-48	25-39	20-34	15-29	5-19
Средно	17-33	12-24	8-19	6-14	3-4

Накрая комбинираната ви тренировъчна програма трябва да включва упражнения за гъвкавост. В допълнение към 5 минути разтягане за загряване и охлаждане преди и след по интензивни упражнения, следва да планирате поне 20 минути на ден на непрекъснато разтягане. Няма значение дали това е основно спортно разтягане или йога, и двете са страхотни.

И така ето я основната програма за упражнения в Зоната свободна от възраст:

1. 30 минути бързо ходене всеки ден.
2. 5 до 10 минути основни силови упражнения (лицеви опори и клекове) всеки ден.

Не е толкова трудно. Опитайте да правите това всеки ден, но ако правите това поне 5 дни в седмицата ще имате прогрес в програмата ви срещу стареене. След това, ако искате да допълните тази основна програма обмислете следното:

1. Заменете бързото ежедневно ходене с малко по-интензивни аеробни упражнения (гребане, каране на колело или ходене по пътека) докато изгорите 300 калории.
2. Направете не повече от 45 минути силова тренировка с гирички (или свободни тежести и упражнения с уреди) всеки друг ден.
3. Направете 20 минути упражнения за гъвкавост в дните, в които не правите силова тренировка.

Елементът на умерени упражнения в Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст ще намали излишния инсулин и излишната кръвна захар, два от четирите стълба на стареенето без да увеличава кортизола или свободните радикали. Не толкова добре както намаляването на всичките четири стълба на стареенето както с диета Зоната, но чрез увеличаване на силата и аеробния фитнес ще увеличите функционалността си в по-късна възраст.

Последният елемент на Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст е медитацията, защото тя може да намали поне един стълб на стареенето: излишното производство на кортизол, което е важно за насърчаване дълголетието на мозъка. Доколкото имаме работа с практическа

медитация (която е насочена към намаляване на кортизола, а не подобряване на духовността) както беше обяснено в предишната глава, разумното време за това е 20 минути на ден.

И така това е цялата Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст. Вероятно ще отделяте един до два часа на ден за подготовка на храна и ядене и още 40 минути на ден за упражнения и 20 минути за медитация. Два до три часа на ден за да обърнете процеса на стареене. Това е всичко, ако сте последователни.

Очевидно е, че е необходим ангажимент, но тогава анти-стареенето не е краткосрочна програма като диета – то е усилие за цял живот. То изисква постоянна грижа. Струва ли си? Зависи от вашата вяра в недоказани технологии, като приемане на добавки, намерени в местния магазин за здравословни храни или кой знае какви нови фармацевтични "открития", които все още предстои да бъдат пуснати в продажба. Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст е доказано, че работи. Тя няма странични ефекти. И е свободна. Но това все още не е достатъчно за повечето хора. Те се нуждаят от силни доказателства, че те наистина обърщат процеса на стареене. Те искат да видят числа. Такава проверка съществува и това е кръвта. Това аз наричам Отчетна карта на Зоната свободна от възраст.

Кръвта ви няма политически дневен ред когато става дума за стареене. Вашата Отчетна карта на Зоната свободна от възраст ви позволява да очертаете напредъка си в преобръщане процеса на стареене и да поддържате ангажимента си към Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст. Какви са тези параметри на кръвта може да видите в следващата глава.

ГЛАВА 12 – ОТЧЕТНА КАРТА НА ЗОНАТА СВОБОДНА ОТ ВЪЗРАСТ: ТЕСТОВЕТЕ, КОИТО ИСКАТЕ ДА ПРЕМИНЕТЕ

Кръвта ви е ключът за определяне колко успешни сте в усилията си срещу стареенето. Кръвта ви е суров критик и тя не лъже. Може ли кръвта да ви каже дали стареете по-бързо или по-бавно отколкото предполага хронологичната ви възраст? Отговорът е да, но трябва да знаете какви параметри да търсите. Щом го направите, можете да използвате Отчетната карта на Зоната свободна от възраст за очертаване на прогреса в преобръщане процеса на стареене. Това е отчетна карта, която следва да преминавате всеки път, когато правите теста.

Какви кръвни параметри искате да тествате? Важният тест, който трябва да преминете е нивото на инсулин в кръвта. Както вече обсъждах, увеличените нива на инсулин при диабет тип 2 силно корелират с увеличени сърдечносъдови заболявания, инсулти, затлъстяване, слепота, бъбречна недостатъчност, ампутации и импотентност. Измерването на инсулина на гладно е важна отправна точка, тъй като то е пряко измерване на основния стълб на стареенето и е и рисков фактор, който най-силно корелира с развитието на сърдечносъдови заболявания. За съжаление тестът е свързан т разходи и изисква внимателно подготвяне на пробата, за да даде надеждни резултати. Ако сте направили този тест, тогава идеалните нива на инсулина на гладно трябва да са под 10 $\mu\text{U/ml}$. Ако нивата ви на инсулин на гладно са над 15 $\mu\text{U/ml}$, вие определено стареете с по-голяма скорост отколкото трябва.

Способността да контролирате дългосрочно кръвната захар (и така да сведете до минимум производството на кортизол) най-добре се измерва чрез нивата на гликирания хемоглобин. Тъй като излишната кръвна захар и излишния кортизол са също стълбове на стареенето, този тест дава поглед върху това колко добре влияете върху стареенето. Гликираният хемоглобин е краен продукт на напреднала гликация (AGE product)⁴². Колкото по-голямо е нивото на гликирания хемоглобин толкова повече AGE продукти се произвеждат в тялото. Това също е относително скъп тест, но подготовката на кръвната проба не е толкова критична. Гликираният хемоглобин трябва да е под 5%. Типичните нива на гликирания хемоглобин при хора с диабет тип 2 е между 8 и 11%. Щом гликираният им хемоглобин падне под 7% могат да са сигурни, че дългосрочните усложнения свързани с диабета няма да настъпят. Едно от тези дългосрочни усложнения и импотентността. Ако сте мъж и се тревожите за потентността си, преди да стигнете до хапче като Виагра опитайте да намалите нивата на гликирания хемоглобин.

Измерването на инсулин на гладно и на гликиран хемоглобин не са стандартни тестове и поради цената си е малко вероятно те да бъдат използвани за скрининг на големи популации. Но има друг кръвен маркер, който е много достъпен. Това е съотношението на триглицеридите на гладно към HDL холестерола. Това съотношение на липидите е много чувствително към инсулина и затова става сурогатен маркер за инсулина на гладно. В проучване проведено в Медицинския факултет на Харвард ясно е демонстрирано, че колкото по-високо е съотношението триглицериди на гладно/HDL холестерол, много по-вероятно е да получите инфаркт. В това проучване изследователите сравняват индивиди, които току що са преживелия първия си инфаркт с контролна група от връстници със същото тегло и социално-икономическо положение. Когато сравняват съотношението на триглицеридите на гладно/HDL холестерола се установява, че при пациентите с най-високо съотношение има 16 пъти по-голяма вероятност да получат инфаркт от онези, с по-ниско съотношение. 16-пъти по-голям риск е значително число, като се вземе предвид, че пушенето увеличава вероятността от инфаркт с коефициент четири, а високия холестерол увеличава вероятността от инфаркт с коефициент две. Направихме кампаниите за намаляване на холестерола и изключване на пушенето национални приоритети, за да намалим смъртните случаи от убиец номер едно: сърдечносъдовите болести. Но може би се борим срещу грешния враг през цялото време. Истинският злодей за сърдечносъдовите

⁴² Advanced glycation end-product – краен продукт на напреднала гликация

заболявания е излишния холестерол, който може да бъде проследен чрез съотношението триглицериди на гладно/HDL холестерол.

Една от причините, поради които по-високо съотношение на триглицеридите на гладно/HDL холестерола е толкова тясно свързано със сърдечносъдовите заболявания се дължали на по-големия превес на малките плътни атерогенни LDL частици. Това са вида LDL частици, които са тясно свързани със сърдечносъдовите заболявания. Колкото по-високо е съотношението триглицериди на гладно/HDL холестерол, толкова по-голям е процента на малките плътни атерогенни LDL частици. Втората причина е, че високо съотношение на триглицериди на гладно/HDL холестерол е показателно за увеличени нива на инсулин, което от своя страна увеличава производството на „лоши“ айкозаноиди като тромбоксан A2, които са основният хормонален фактор при инфаркти. Това е тази подгрупа айкозаноиди, която стимулира тромбоцитната агрегация и вазоконстрикция на артериите. Около 25% от хората, които умират от сърдечносъдови болести има няколко, ако има такива, артериални лезии при аутопсия. Тези хора са починали от вазоспазъм в артерията, която е предизвикала временно запушване на притока на кръв. След смъртта артериите се отпускат и лекарят се почесва по главата и се чуди защо лицето е починал от инфаркт. Очевидно, един от най-добрите начини за предпазване от инфаркт е да се предотврати производството на тромбоксан A2, особено груб „лош“ айкозаноид. Има едно стандартно лекарство, което върши много ефективно тази работа. Това лекарство е аспирин. Затова, ако имате високо съотношение триглицериди/HDL холестерол, или започнете да взимате аспирин, или започнете да следвате Начина на живот в Зона свободна от възраст. Аспиринът може да намали инфарктите, но той не влияе на процеса на стареене.

Под черта, ако искате да забавите – ако не да обърнете – процеса на стареене, тогава намалете съотношението на триглицериди на гладно/HDL холестерол. Това съотношение трябва да е под 2, а идеално е по-малко от 1. Ако съотношението на триглицериди на гладно/HDL холестерол е по-голямо от 4, вие остарявате по-бързо отколкото трябва. Не е учудващо, че фактически при всички лица с диабет тип 2, които сме изследвал съотношението триглицериди на гладно/HDL холестерол винаги е по-голямо от четири.

Накрая идва процентът на телесната мазнина. Понастоящем около 75% от американците над 50-годишна възраст са с наднормено тегло, и повече от 50% от възрастното население е с наднормено тегло. Какво трябва да е теглото ви? Това няма значение, защото важният параметър не е теглото, но процента на телесна мазнина, защото той е пряко свързан с нивата на инсулина. Телесната ви мазнина трябва да е под 15% за мъжете и под 22% за жените. Ако сегашната ви телесна мазнина е над тези проценти, вие ускорявате стареенето. За съжаление, телесната мазнина за средния американец е 25%, а за средната американка е 33%. Не е чудно че половината от Америка е прекалено пълна.

Ето бърз начин да определите дали сте близо или не до желаните нива на телесна мазнина. Ако сте мъж и имате „любовни дръжки“ вероятно имате повече от 15% телесна мазнина. Ако сте жена и имате целулит, вероятно имате повече от 22% телесна мазнина. За по-прецизно определяне на процента на телесната мазнина ползвайте методите с вашите телесни размери описани подробно в *Зоната и Овладеяване на Зоната*, за да определите какъв е настоящия процент на телесна мазнина, за да знаете колко път трябва да изминете, за да влезете в Зоната свободна от възраст.

Таблица 12-1 е резюме на вашата Отчетна карта за Зоната свободна от възраст.

ТАБЛИЦА 12-1 Отчетна карта на Зоната свободна от възраст

ПАРАМЕТЪР	ОСТАРЯВАНЕ ПО-БАВНО ОТ НОРМАЛНОТО	ОСТАРЯВАНЕ ПО-БЪРЗО ОТ НОРМАЛНОТО
Инсулин на гладно	по-малко от 10 μ U/ml	повече от 15 μ U/ml
Гликиран хемоглобин	по-малко от 5%	повече от 8%
Триглицериди/HDL	по-малко от 2	повече от 4
Процент телена мазнина		
Мъже	по-малко от 15%	повече от 25%
Жени	по-малко от 22%	повече от 33%

Ако резултатите от теста показват, че остарявате по-бавно от нормалното, тогава продължавайте да правите онова, което правите. От друга страна, ако Отчетната карта за Зоната свободна от възраст показва, че остарявате по-бързо отколкото трябва, какво можете да направите за това? Първият отговор е да следвате диета Зоната, защото тя ще намали кръвните параметри, като едновременно ще намали излишната телесна мазнина. Както посочих по-рано при пациенти с диабет тип две всеки от тези кръвни параметри може да бъде намален в рамките на шест седмици. Тези индивиди буквално обърнаха назад времето с храната, която ядат. Но дали диета Зоната е полезна само за индивиди с диабет тип 2, които остаряват по-бързо отколкото трябва или е приложима и към цялото население? Както посочих в главата за диабет тип 2, в паралелни изследвания с нормални индивиди нивата на триглицеридите на гладно към HDL холестерола драматично намаляват от същата диета Зоната, която е толкова ефективна при хора с диабет тип 2.

Ако следвате само един елемент от Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст, трябва да работите по-усилено за да получите клас по Отчетната карта на Зоната свободна от възраст. Колкото повече елементи от Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст добавите в ежедневието си, толкова по-малко работа трябва да вършите за получаване на клас. А ако евентуално не следвате диета Зоната, тогава вероятно работите твърде усилено върху другите компоненти на Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст за да постигнете клас.

Пример за това как хормонално некоректна диета може да заличи упражненията и медитацията като интервенция срещу стареенето е известният Lifestyle Heart Trial, при който пациенти със сърдечносъдови заболявания с високо съотношение на триглицериди/HDL холестерол бяха включени в 5-годишен експеримент наблягащ на медитация, упражнения и бедна на мазнини, богата на въглехидрати вегетарианска диета. За съжаление повечето от тестовите параметри на Отчетната Карта на Зоната свободна от възраст не са отчитани, освен съотношението триглицериди/HDL холестерол, което е сурогатен маркер за нивата на инсулин на гладно.

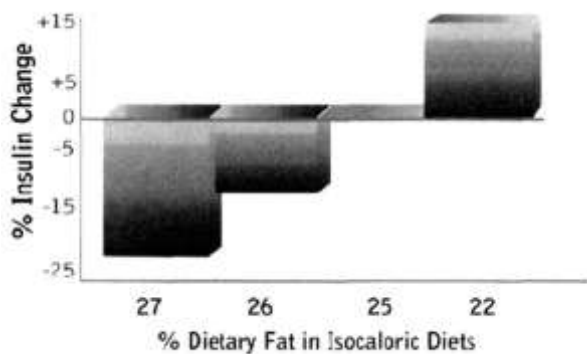
Тези пациенти започват с много високо съотношение триглицериди/HDL холестерол от 5,7. И според Медицинския факултет при Харвард тези пациенти следва да се считат с висок риск от инфаркт. След 5 години на тази програма съотношението им триглицериди/HDL холестерол се е покачило до дори още по опасно ниво от 7,1. В действителност, една година след публикуването на резултатите от това изследване, водещият автор на Lifestyle Heart Trial К. Ланс Гоулд⁴³, един от водещите в страната кардиолози прави следното изказване в писмо до *Journal of the American Medical Association*:

Често, нивата на триглицериди се увеличават и нивата на HDL холестерола намаляват при индивиди на вегетарианска, богата на въглехидрати диета. Тъй като ниския HDL холестерол особено в съчетание с високи триглицериди излага на значителен риск от коронарни събития, не препоръчвам богата на въглехидрати строга вегетарианска диета.

Какво по-кънтящо потвърждение на бедната на мазнини вегетарианска диета използвана в Lifestyle Heart Trial.

Наскоро ново проучване провери ролята само на диетата (изключвайки смущаващите фактори на физическо натоварване и намаляване на стреса, за които е известно, че понижават инсулина) при пациенти със сърдечносъдови заболявания. Тези пациенти са подложени на изокалорични диети с увеличено съдържание на въглехидрати, която представлява умерено ограничаване на калориите в сравнение с предходната диета. Това едногодишно изследване, публикувано през 1997 г. показва, че тъй като процентът на мазнините в тези изокалорични диети е намален под 26% (което означава увеличение на въглехидратите, за да се запазят калориите постоянни) съотношението триглицериди/HDL става по-лошо. Освен това, въпреки че това са диети с ограничаване на калориите, с всеки лек спад в съдържанието на мазнините (и с това увеличаване съдържанието на въглехидрати в диетата) нивата на инсулин също се повишават, както е показано на Фигура 12-1.

⁴³ K. Lance Gould



Фигура 12-1 По-малко хранителни мазнини = по-високи нива на инсулин с умерено ограничаване на калориите

Както авторите на това изследване заявяват в издание от 1998 г. на *Journal of the American Medical Association*:

Следователно няма доказателства, че диетата използвана в Lifestyle Heart Trial по същество е отговорна за докладваните ползи или че наблюдаваните намаления на HDL или увеличения на триглицеридите са безвредни.

Това води до сериозно предположение, че препоръките за упражнения и намаляване на стреса създават страхотно усещане за всеки (защото те намаляват инсулина), но може би бедна на мазнини, богата на въглехидрати диета трябва да се счита за силно експериментална и може би дори опасна за някои индивиди заради показаното увеличение на нивата на инсулин и неговия сурогатен маркер (съотношението на триглицериди към HDL холестерол). И ако целта ви е да обърнете стареенето, тогава намаляването, не увеличаването на инсулина (който е основния стълб на стареенето) би трябвало да е вашата цел.

Точно както трябва да сменяте маслото на колата си всеки 3 до 6 месеца, трябва да проверявате прогреса на стареене, както се измерва по параметрите на Отчетната карта на Зоната свободна от възраст всеки 3 до 6 месеца. Знанието е сила, особено когато става въпрос за успешно анти-стареене. Това са тестове, на които не искате да се провалите.

ЧАСТ III – ЗАЩО РАБОТИ ПИРАМИДАТА НА НАЧИНА НА ЖИВОТ В ЗОНАТА СВОБОДНА ОТ ВЪЗРАСТ

ГЛАВА 13 – ХОРМОНИТЕ: ДЪЛГОСРОЧНИЯ КУРС

Вярвам, че основната молекулярна база на стареенето се дължи на увеличена липса на хормонална комуникация. За да се разбере какво кара една иначе ефективна система за комуникация да губи прецизността си със стареенето, трябва по-добре да разбираме хормоналната сложност и как хормоните обменят информация. В по-ранната глава за хормоните описах различните пътеки, които използват хормоните за доставяне на информация до целевите си клетки. Ендокринните хормони се образуват в отделна жлеза и след това се отделят в кръвта, за да търсят целевите си клетки и специфични рецептори на тези целеви клетки. Паракринните хормони се отделят през много къси разстояния и обикновено през определена пътека, като нерв или канал. Накрая, автокринните хормони или действат върху отделящата ги клетка или нейното най-близко обкръжение.

Освен че са класифицирани по начина, по който се доставят до целевата тъкан, хормоните по-нататък могат да се разделят на подгрупи въз основа на хранителните прекурсори, от които се извличат. Докато полипептидните хормони, невропептидите и невротрансмитерите са направени от аминокиселини (градивните блокове на протеините) стероидните хормони се получават от холестерола, а айкозаноидите се генерират от мазнини. Както може би започвате да виждате, вашата диета ще има голямо влияние върху осигуряването на градивните блокове за създаването на ези критични сигнални средства. Хранителните прекурсори на различните хормони са показани в Таблица 13-1.

Друга отличителна характеристика на хормони е наличието на голямо разнообразие в размера. Очевидно, колкото по-голям е хормона, толкова по-трудно ще достига до целевата си тъкан. Полипептидните хормони са относително големи, като големи плажни топки. В сравнение с тях стероидните и тироидните хормони са много малки. Някои паракринни хормони (като мелатонина) и особено автокринните хормони (като айкозаноидите) са мастно разтворими, защото не циркулират през големи разстояния и са много малки, което им позволява лесно да дифузират между клетъчните мембрани.

ТАБЛИЦА 13-1 – Видове хормони

Аминокиселини базирани хормони

Полипептидни ендокринни хормони

Инсулин

Глюкагон

Инсулиноподобен фактор на растежа (IGF)

Хормон на растежа

Аминокиселинни ендокринни хормони

Тироид

Аминокиселинни паракринни хормони

Серотонин

Мелатонин

Холестерол базирани хормони

Стероидни ендокринни хормони

ДНЕА

Естроген

Прогестерон

Тестостерон

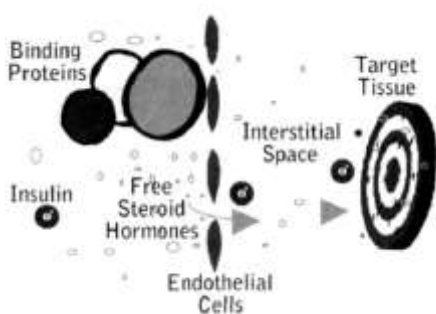
Кортизол

Мастно базирани хормони

Автокринни хормони Айкозаноиди

Сега, за да добавим още по-голяма сложност, много хормони, които циркулират в кръвта са свързани със свързващи протеини, специфични за конкретен хормон. Веднъж свързани с тези доста по-големи свързващи протеини, хормонът е неактивен, но постоянно циркулира в тялото като циркулиращ резервоар. По този начин жизненият цикъл на хормона в кръвта се увеличава значително, така че да е готов за действие щом се освободи от пренасящия го протеин. Щом хормонът се освободи от свързващия протеин, тогава той може да упражни биологичното си действие. Това елиминира нуждата (и времето) за синтез на хормона в отдалечена жлеза, като по този начин осигурява дори по-добър регулаторен контрол на хормоналната комуникация. На практика стероидните и тироидните хормони циркулират по този начин.

Същото правят и няколко полипептидни ендокринни хормони (напр. инсулино-подобния растежен фактор или IGF), но повечето полипептидни хормони (напр. инсулин глюкагон или хормон на растежа) нямат специфични свързващи протеини и затова имат много кратък жизнен цикъл в кръвта. Паракринните и автокринните хормони не изискват свързващи протеини, защото пътуват през много къси разстояния и не са предназначени да циркулират в кръвта. Достигането до целева клетка не е лесна задача за хормона, тъй като повечето клетки (мускули, сърдечна тъкан, бял дроб и особено мозъка са защитени от кръвния поток от група клетки наречени ендотелни клетки (виж Фигура 13-1). Тези клетки действат като потенциална бариери, за да предотвратят преминаването на много неща (главно въз основа на размера) от кръвта към пространството (известно като междинно пространство) между ендотелните клетки и действителните целеви тъкани на хормоните.



Фигура 13-1 Ендотелните клетки отделят хормоните от целевата тъкан

Ако ендотелната клетъчна бариера функционира добре, хормоните не са възпрепятствани да достигнат целевата клетка. Както може да си представите, всяка дисфункция на ендотелните клетки ще предизвика бъркотия в крайното хормонално действие чрез намаляване концентрацията на активния хормон в междинното пространство. Следователно целостта на ендотелната клетъчна бариера става друг основния фактор в процеса на стареене. Ако хормонът не може да достигне до целевата си точка то е като да не е бил там на първо място, въпреки че може да има по-високи нива от нормалните от този хормон в кръвта. Тази неспособност да достигне до целевата клетка, комбиниран с повишени нива на хормона в кръвта е известна като резистентност. Вече обсъждах че най-разпространената форма на хормонална резистентност е инсулиновата резистентност, която лесно се наблюдава при индивиди с диабет тип 2.

И сега най-накрая можем да говорим за действието на хормона, тъй като концентрацията на активния хормон в междинното пространство между кръвта и целевата клетка е което започва процеса на хормонална комуникация.

Дори ако имате подходящи хормонални нива в междинното пространство, хормоните все още трябва да намерят подходящите рецептори по повърхността на клетката. Рецепторите са еквивалента на заключващ механизъм, в който хормоналният ключ трябва да пасне с точност. Ако имате точния ключ пасващ на конкретна ключалка, тогава вратата се отваря и биохимичното съобщение първоначално носено от хормона може да упражни действието си в целевата клетка. Обаче тази ключалка върху клетъчната мембрана е в течна среда. Течливостта на мембраната зависи от състава на мастните й киселини. Колкото по-течна е плазмена мембрана (външната мембрана на клетката), толкова по-лесно е за ключалката и отключващия механизъм да си паснат точно. Колкото по-малко течна е средата на мембраната, в която е разположен рецептора, толкова по-трудно става двете да се съберат. Затова наситените мазнини са сведени до минимум в диета Зоната, тъй като те биха намалили течливостта на мембраната, като по-този начин затрудняват хормоните да взаимодействат с техните рецептори.

Много хормони никога не преминават зад този външен контакт с рецептора по клетъчната повърхност. Те си взаимодействат с рецептора, който обгръща мембраната, но никога в действителност не навлизат в клетката. Тогава как упражняват действието си? Чрез молекули известни като вторични посредници. Вторичните посредници са молекули образувани в клетката в отговор на хормона свързващ се с рецептор по външната повърхност на клетката. Това са действителните агенти, които индуцират хормоналния посредник в клетката. Най-широко проучения вторичен посредник е цикличния АМП (сAMP). Ензимът аденилатциклаза катализира синтеза на цикличния АМП от АТР. Факт е, че през 1971 г. Нобеловата награда за медицина е присъдена на Ърл Съдърланд за проучването му на този вторичен посредник.

Други вторични посредници включват цикличен GMP (сGMP), 1,4,5-инозитол трифосфат (IPO) и диацилглицерол (DAG). Хормони като инсулина, които оперират чрез вторични посредници като IP3 и DAG, намаляват нивата на цикличния АМП. Това означава, че ако клетка има множество хормонални рецептори, тогава крайният биологичен отговор на клетката зависи коя система на вторичен посредник (сAMP или IP/DAG) преобладава в този момент във времето. Затова вторичните посредници (IP3/DAG) произвеждани от инсулина са антагонистични но вторичните посредници (сAMP) произвеждани от „добри“ айкозаноиди.

Тези вторични посредници са създадени в отговор на хормонални сигнали от външната повърхност на клетката. Веднъж синтезирани вътре в клетката, те стартират поредица от събития, което води до финалния биологичен отговор в клетката, която първоначално е получила сигнал от хипоталамуса. Количеството на тези вторични посредници в целевата клетка е което всъщност контролира хормоналната комуникация. Затова „добрите“ айкозаноиди играят толкова важна роля при стареенето, те са в състояние да увеличат количеството на цикличен АМП в целевата клетка и по този начин на осигурят по-добро пренасяне на биологичната информация доставена от ендокринните хормони. И поддържането на праговите концентрации на тези вторични посредници (особено цикличния АМП) е ключът към анти-стареенето, той като вторичните посредници представляват крайната фаза на хормоналната комуникация. Но не всички хормони действат чрез рецептори по външната повърхност на клетката за да генерират вторични посредници. Няколко, като инсулина, влизат в клетката през много сложна транспортна система; щом са вътре в клетката, те предизвикват синтезът на вторични посредници. Други хормони, като стероидни и тироидни хормони влизат в клетката чрез дифузия (след като са освободени от техните свързващи протеини в кръвта) и тогава намират целевите си рецептори или в цитоплазмата на клетката или върху мембраната на клетъчните ядра. Веднъж свързани с тези рецептори, те се пренасят в ядрата, където генерират синтеза на нови протеини, за да упражнят биологичното действие, първоначално сигнализирано от хипоталамуса.

Вече можете да оцените, че ендокринните хормони разчитат на една много сложна поредица от стъпки, за да предават информация. Преди да се развият тези много сложни ендокринни хормонални системи, изглежда вече са действали по-прости хормони. Първите хормони развити от живите организми са наречени автокринни хормони, защото те се секретират или се връщат

обратно да действат в оригиналната секреторираща клетка или нейна непосредствена съседна клетка чрез отделни рецептори. По същество автокринните хормони действат като разузнавачи като вземат проби от непосредствената околна среда и след това докладват обратно във форта (клетката) какво се случва там.

Тези първи хормони не са се нуждаели (нито сега се нуждаят) от сложна магистрална система като кръвния поток, за да пътуват до достигане на целевата си клетка. Нито са изисквали хипоталамус, за да насочва хормоналния поток на трафика или сложни системи за контрол на обратната връзка откривани в ендокринните хормонални осевни системи. Но в много отношения тези автокринни хормони могат да са най-мощните хормони в тялото, контролиращи микросредата на всяка от 60 трилиона клетки в човешкото тяло, включително жлезите, които синтезират ендокринните хормони. По същество автокринните хормони са хормоните-господари. Те са хормоните, които влияят върху всички други хормони. Както компютърният чип Intel контролира персоналния ви компютър, тези автокринни хормони контролират хормоналната комуникационна система, действайки като резервна система за генериране на необходимите вторични посредници ако основната ендокринна хормонална система стане нефункционална. В резултат много от хормоналните осевни системи на които се базира човешкият живот зависят от тези автокринни резервни системи като безотказен механизъм който осигурява че е налично пределното ниво на вторични посредници в целевата клетка. Колкото повече се поддържа това изходно ниво на съответния вторичен посредник, толкова по-малко се изисква от този ендокринен хормон да упражнява биологичното си действие. Така че дори ако нивата на ендокринния хормон намаляват с възрастта, ако поддържате подходящи нива на автокринните хормони (което може да повиши нивата на вторичните посредници, особено на цикличния AMP), тогава хормоналната комуникация е запазена и стареенето се обръща.

Като част от еволюционното развитие, между тези две групи хормони (ендокринни и автокринни) са паракринните хормони. Паракринните хормони преливат от една съседна клетка към друга и не пътуват по автострадата на кръвообращението като ендокринните хормони. Най-добрият пример за тези хормони са невротрансмитерите, като серотонина, който пътува по отделни пътеки от една клетка към друга. Друг пример са освобождаващите хормони, които изминават кратки разстояние през хипофизния канал от хипоталамуса направо към хипофизата.

Полезно е да се върнем към аналогията с телефонната система, за да си представим взаимовръзките между тези три групи хормони. Ендокринните хормони са еквивалент на услуги на дълги разстояния ползващи микровълнови кули, за да пренасят техните съобщения през отдалечени райони. Паракринните хормони са като локалната телефонна линия, която захранва пряко вашия телефон. Автокринните хормони са като приемника на телефона, който в действителност ви предава съобщението. Всичките три компонента трябва да работят в унисон, но дисфункция на приемника (т.е. автокринната система) може да унищожи цялото съобщение. Лошата хормонална комуникация е основно неизправност на автокринните хормони.

Но хормоните са далеч по-сложни от телефонна система, защото те не просто трябва да комуникират, но трябва и да упражнят биологични действия. Както посочих по-рано те по-скоро приличат на Интернет със сложни системи за филтриране на информацията и множество резервни системи, за да гарантират съобщението да достигне на точното място в точното време. Колкото по-добре работи комуникационната система, толкова по-добре функционира живият организъм. От друга страна, всяко влошаване на тази сложна комуникационна система ще породии информационни сринове в цялата система. Тъй като това би представлявало общо влошаване с времето, сриновете в хормоналната комуникация могат да се разглеждат като молекулярно определение на стареенето.

Молекулярната основа на стареенето не се дължи на липса на хормони, колкото се дължи на увеличаващо се влошаване на хормоналната комуникация. И подкрепата за основата на влошената хормонална комуникация са четирите стълба на стареене. Следователно, най-важните хормони, които искате да промените при една успешна програма срещу стареене са

онези, които могат пряко да повлияят на всеки стълб на стареенето. За щастие, всеки от тези ключови хормони могат пряко да бъдат повлияни от Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст.

ГЛАВА 14 – ИНСУЛИНЪТ: ПАСПОРТЪТ ВИ КЪМ УСКОРЕНО СТАРЕЕНЕ

Излишният инсулин е основният стълб на стареенето. Няма по-добър начин да се ускори стареенето от производството на твърде много инсулин (резултатът от излишна консумация на калории)- Обаче не всички калории са еднакви, когато става въпрос за стимулиране производството на инсулин.

Въглехидратите са най-мощните стимулатори на инсулина, следвани в много по-малка степен от протеините, докато мазнините нямат ефект върху инсулина.

Докато твърде много инсулин ускорява стареенето, трябва да се има предвид, че без достатъчно инсулин клетките ви ще умрат от глад. Затова нивата на инсулин в кръвта трябва да се поддържат в границите на зона. Например, неотдавна публикувано изследване показва, че сърдечносъдовата смъртност следва U-образна крива на базата на нивата на инсулина. При ниски нива на инсулин смъртността се увеличава. При високи нива на инсулин смъртността също се увеличава. Между тези инсулинови крайности смъртността е най-ниска. Ако анти-стареенето е вашата цел, тогава инсулиновата умереност е от решаващо значение.

Както споменах по-рано, без инсулин клетките по-същество умират от глад. Това се случва при хора с диабет тип 1, които не могат да произведат инсулин. Може ли да свалите инсулина твърде ниско? Разбира се, че можете. Това се случва, когато ядете богата на протеини, бедна на въглехидрати храна. Нивата на инсулина на гладно спадат бързо (често в рамките на дни на такива диети. За съжаление развивате цяла нова серия от проблеми. Един от тях е кетозата.

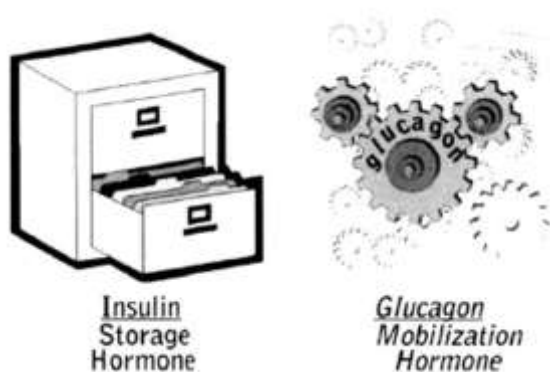
Черният дроб има много ограничена доставка от складирана глюкоза под формата на гликоген (полимер на глюкозата), който може да се използва за да се попълнят нивата на кръвната захар (гликогенът складиран в мускулите не може да се използва за тази цел). Този резерв от глюкоза може да се изчерпи много бързо в рамките на 12 до 24 часа. Без подходящи резерви от въглехидрати в черния дроб тялото не може да разгражда ефективно мазнините, като оставя след себе си това, което е известно като кетонни тела. В краен случа, мозъкът може да ги използва като глюкоза на бедняка. Въпреки това тялото ви ще измине дълъг път, за да се отърве от тези кетонни тела чрез увеличено уриниране и голяма част от действителната загуба на тегло при тези богати на протеини диети се само загуба на вода. Когато това се случи, губите и електролити, причинявайки хипотония (ниско кръвно налягане) и умора.

Но мозъкът ви не е неопитен. Тялото ще започне да разгражда мускулните протеини, за да направи глюкоза. Това е известно като глюконеогенеза. Тя не е много ефективна, но ако мозъкът се нуждае от въглехидрати, той ще си ги вземе отнякъде. В допълнение, без подходяща доставка на глюкоза ще станете раздразнителни и познавателните способности намаляват. В допълнение, проучване показва, че колкото по-дълго сте в кетоза, толкова повече масните ви клетки се приспособяват, така че се превръщат в „мастни магнити“, като стават 10 пъти по активни в акумулирането на мазнини.

Богата на протеини, бедна на въглехидрати диета довежда нивата на инсулин твърде ниско, като по този начин причинява хипотония, умора, раздразнителност, липса на мисловна яснота, загуба на мускулна маза, увеличен глад и бързо възстановяване на мазнините, когато въглехидратите се върнат в храненето. Не точно рецепта за анти-стареене. Това комбинирано с увеличение на сърдечносъдовата смъртност тъй като нивата на инсулин са твърде ниски, просто засилва нуждата инсулинът да се поддържа в зона: нито твърде висока, нито твърде ниска.

Защо инсулинът е от толкова голямо значение за процеса на стареене има общо с това как тялото преработва храната. Двата ключови хормона, които управляват усвояването на храната са инсулина и глюкагона. Инсулинът довежда хранителните вещества в клетките или за незабавно използване, или за бъдещо складиране. Глюкагонът мобилизира складираната енергия (основно въглехидратите) да циркулират в кръвта като източник на енергия между храненията, особено за мозъка. Образно

инсулинът може да се разглежда като хормон на складирането, а глюкагонът като хормон на мобилизирането, както е показано на Фигура 14-1.



Фигура 14-1 Инсулинът и глюкагонът работят заедно като хормони за складиране и мобилизиране

Тези два хормона трябва да работят в тясно сътрудничество. Затова те образуват ос, която контролира нивата на кръвната захар с изключителна прецизност. Ако нещо разстрои тази ос на инсулин и глюкагон, особено увеличен инсулин, тогава резултатът е ускорено стареене.

Инсулинът е много ефективен при отстраняване на хранителни вещества (особено глюкозата) от циркулация и складирането им за бъдеща употреба. В по-ранни времена, когато не сее знаело от къде ще се появи следващото ядене, производството на силен инсулинов отговор към постъпващите калории е било мощен механизъм за оцеляване. Днес в Америка този древен механизъм на оцеляване се е превърнал в мощен ускорител на стареенето защото сме постоянно заобиколени от достъпни калории. Колкото повече калории ядем (особено ако те са от въглехидрати), толкова повече се покачват нивата на инсулин. Тази тенденция се ускорява бързо през последните 15 години в Америка.

За разлика от повечето хормони, нивата на инсулина се увеличават с възрастта. Първо, знаем че два от биологичните маркери на стареенето са (1) увеличаваща се инсулинова резистентност и (2) намаляващ глюкозен толеранс. От по-ранната глава за биологичните маркери на стареенето знаете, че тези маркери са две страни на една монета – неспособността на инсулина да комуникира с целевите си клетки.

На молекулярно ниво инсулиновата резистентност (и глюкозния толеранс) просто означава, че целевите клетки в мускулите не отговарят добре на количеството инсулин в кръвния поток, принуждавайки панкреаса да произвежда още инсулин. Каква е молекулярната основа на инсулиновата резистентност? Никой не знае със сигурност, но много вероятен кандидат е клетъчната бариера, която разделя целевите клетки от кръвния поток. Тя е известна като ендотелна клетъчна бариера и всяка дисфункция на тази бариера ще попречи на инсулина (или друг хормон от същата големина или по-голям) да получи достъп до своите рецептори. Ендотелната клетъчна дисфункция е обичайна при диабет тип 2 и нивата на инсулина в междинното пространство (пространството между кръвния поток и повърхността на целевата клетка) е ниско в сравнение с количеството на инсулина в кръвта. Това означава, че може да имате подходящи нива в кръвта, но по отношение на засегнатите целеви клетки просто е недостатъчно. Доколкото се отнася до целевата клетка явно *de facto* съществува недостиг на инсулин. В резултат панкреасът секретира още повече инсулин, което ускорява стареенето.

Какво се случва, ако инсулиновата резистентност продължи дълго? Тъй като на кръвната захар не се поема от целевите клетки, тя започва да се натрупва в кръвта. Панкреасът, който непрекъснато усеща нивата на кръвната захар разбира, че ситуацията се развива неудачно и незабавно отделя повече инсулин. В крайна сметка, с груба сила нивата на кръвната захар са намалени, но сега има излишък от

инсулин плуващ в кръвта. Това се нарича хиперинсулинемия (повишен инсулин в кръвта) и това е най-лошият ви кошмар на стареенето.

Как така тази необходима способност да се съхраняват допълнителни калории за черни дни води до ускорено стареене, когато нивата на инсулина са твърде високи? Оказва се, че има цял куп причини:

1. Излишният инсулин е показателен за излишна консумация на калории. Колкото повече калории ядете, толкова повече свободни радикали произвеждате.
2. Излишният инсулин възпрепятства освобождаването на глюкагон, чиято основна отговорност е възстановяване на нивата на кръвна захар за оптимална функция на мозъка. Ако отделянето на глюкагон е затруднено, ще се увеличи секрецията на кортизол като резервна хормонална система за да възстанови нивата на кръвната захар. Това води до излишък на кортизол в кръвта.
3. Излишният инсулин е мощен фактор на растежа. Той кара клетъчната ДНК да се обръща по-често и по този начин скъсява дължината на теломерите на ДНК.
4. Излишният инсулин изкривява други хормонални системи (в частност айкозаноидите), така че лошата хормонална комуникация започва да причинява хаос в биологичния интернет. В допълнение, излишният инсулин може да намали нивата на цикличния AMP, основният вторичен посредник използван от много ендокринни хормони за генериране на биологичното им действие.
5. Излишният инсулин увеличава инсулиновата резистентност, така че нивата на инсулина в кръвта се повишават, което ускорява още повече стареенето.
6. Излишният инсулин увеличава натрупването на складирани мазнини. Това увеличение в мастната тъкан може да има негативни последици на метаболизма на половите хормони и увеличава вероятността от сърдечносъдови заболявания.

Тези фактори обясняват защо вашата Отчетната карта за Зона свободна от възраст толкова тясно свързана с излишъка от инсулин.

Измерването на инсулина на гладно ви дава точен поглед върху нивата на инсулин. Съотношението триглицериди на гладно/HDL холестерол е сурогатен маркер на нивата на инсулин. Също така всяко увеличение на процента на телесната мазнина е също показател за увеличаващи се нива на инсулин. Накрая гликираният хемоглобин показва степента на глюкозна нетърпимост.

И така, ако излишните нива на инсулин трябва да се избягват, как да стане това? Обяснението изисква известно познание за начина, по който действа този уникален хормон.

Инсулинът е първият изолиран и произвеждан с търговска цел полипептиден хормон. Открит през 1921 г. той представлява ранен триумф за ендокринологията, защото спасява болните с диабет тип 1 от сигурна ранна смърт. От търговска гледна точка, заради относително малкия си размер и лесно извличане от панкреаса на говеда и свине, става възможно да се пречистват много големи количества от него. И най-доброто от гледна точка на фармацевтичните компании, тези пациенти трябва да го приемат до края на живота си. Поради ранния търговски успех на инсулина вероятно знаем много повече за този хормон от всеки друг. И колкото повече знаем за инсулина, толкова по-сложна става картината.

Инсулинът се произвежда от панкреаса. За разлика от други ендокринни хормони не съществува пряк сигнал от хипофизата, който алармира панкреаса да започне да произвежда инсулин. Малко инсулин се съхранява предварително в гранули, които могат бързо да се освободят. Това води до известното като отговор на първа фаза. Всяко нещо, което взаимодейства с рецепторите за сладко в устата (включително изкуствените подсладители) ще подаде сигнал за ранно освобождаване в кръвта на този складираният инсулин в очакване, че въглехидрати скоро ще навлязат в системата. Отговорът на втора фаза се състои от продължаващо освобождаване на новосинтезиран инсулин в отговор на промените в циркулиращите нива на глюкозата дължащи се на постъпващите въглехидрати.

Но това не означава, че инсулинът не е предмет на някакъв непряк контрол от хипоталамуса. В хипоталамуса балансът на два невротрансмитера (серотонин и допамин) има важно въздействие върху секрецията на инсулин. С увеличаване нивата на серотонин се увеличава и секрецията на инсулин. Ако се повишават нивата на допамин, нивата на инсулина намаляват. Тъй като нивата на серотонин в хипоталамуса се повишават през нощта, това означава, че колкото по-късно ядете голямо хранене, толкова повече инсулин ще се секретира и тези късновенечерни калории ще се складират като мазнина.

Нивата на инсулина могат да се контролират и от други хормони, в частност неговия партньор по ос глюкагона. Глюкагонът е открит почти по същото време като инсулина. За разлика от инсулина, който е необходим за да се придвижат хранителните вещества в клетките, основната цел на глюкагона е да освобождава складиранияте въглехидрати от черния дроб в кръвта, за да възстановява и поддържа нивата на кръвната захар. Щом нивата на глюкагона нарастват, нивата на инсулина падат. Следователно, един от най-добрите начини да се контролира излишъка от инсулин е да се поддържат достатъчни нива на глюкагон.

Нивата на глюкагона до голяма степен се определят от количеството на постъпващия хранителен протеин, тъй както нивата на инсулина са силно свързани с количеството на постъпващите въглехидрати. Въпреки че постъпващия протеин има слаб стимулиращ ефект върху инсулина, той има много по мощен ефект върху секрецията на глюкагон. Протеин трябва да се консумира при всяко основно хранене и закуска, защото той е основния стимулатор на глюкагона, чиято основна биохимична функция е да освободи складиранияте въглехидрати от черния дроб в кръвта, за да поддържа адекватни нива на кръвната захар за мозъка. За разлика от инсулина, глюкагонът използва различен вторичен посредник, за да постигне задачата си. Този вторичен посредник е същия, използван от повечето от другите ендокринни хормони, цикличния AMP. Това е и вторичния посредник, който може да се увеличи чрез създаването на повече „добри“ айкозаноиди. (Както посочих по-рано, вторичният посредник използван от инсулина (IP3/DAG) ще потисне нивата на цикличния AMP). Така чрез увеличаване нивата на „добри“ айкозаноиди правите по ефективен биологичния отговор на глюкагона.

Един последен фактор може да повлияе на нивата на инсулина: други хормони. Най-важните са два от основните играчи в стареенето – кортизола и айкозаноидите. Въпреки че кортизола повишава нивата на кръвната захар, каквото прави и глюкагона, той може да увеличи и нивата на инсулина. Докато глюкагона намалява пряко секрецията на инсулин, кортизолът увеличава инсулиновата резистентност, и по този начин непряко увеличава нивата на инсулин. Когато нивата на инсулин нарастват в кръвта секрецията на глюкагон допълнително се потиска. Това засилва увеличената секреция на още повече кортизол, за да помогне повишаването на нивата на кръвната захар. Това увеличение на кортизола по-нататък повишава инсулиновата резистентност, форсирайки панкреаса да изпомпва още повече инсулин, за да преодолее нарастващата неспособност на глюкозата да достигне до целевите си клетки. Крайният резултат е увеличена секреция на кортизол, която може да доведе до смъртта на чувствителни към кортизола клетки в тимуса (което дълбоко засяга състоянието на имунната система) и в хипокампуса на мозъка (който контролира паметта и помага на интеграцията на постъпващите сигнали в хипоталамуса). Никое от тези събития не е от полза за програма против стареенето.

Още по-сложна ситуация възниква в случая с айкозаноидите. Някои айкозаноиди потискат отделянето на инсулин, други го увеличават. В частност инсулинът стимулира производството на „лоши“ айкозаноиди, които генерират още по-голямо производство на инсулин. Отново, както с кортизола, е развита позитивна обратна връзка за инсулина. Колкото повече инсулин се секретира, толкова по-големи количества „лоши“ айкозаноиди се синтезират, което от своя страна причинява секрецията на повече инсулин. Айкозаноидите, които увеличават секрецията на инсулин са същите, които увеличават вероятността от болести на сърцето, рак и артрит.

Нивата на инсулина наистина се контролират от комбинация от фактори вариращи от храна, баланса на невротрансмитерите в хипоталамуса и други хормони в системата, които са засегнати от инсулина.

Както може да очаквате, с всички тези фактори в играта е лесно нещо да се обърка с тази система за контрол на инсулина. И когато това се случи, нивата на инсулин се повишават и се ускорява стареенето.

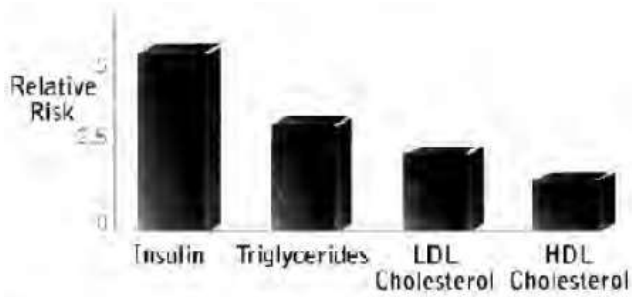
За да разберете ролята, която играе инсулина в процеса на стареене на молекулярно ниво, трябва да разберете да разберете как инсулина доставя информация до целевите си клетки. Въпреки че инсулинът е полипептиден хормон, той не използва свързващ протеин за да поддържа циркулаторните си нива. В резултат полуживота на инсулина в кръвта е около 4 до 6 минути. В този период инсулинът трябва да достигне целевата клетка, да намери нейния рецептор и тогава (за разлика от повечето други хормони) да бъде поет от клетката чрез процес известен като ендоцитоза. Щом вече е в клетката, инсулинът активира вторичните си посредници (DAG и IP3), за да каже на клетката да разреши влизането на хранителните вещества (особено глюкозата).

По ирония, въпреки че мозъкът е в критична зависимост от постъпващата глюкоза от кръвта, по повърхността на мозъка няма инсулинови рецептори. Глюкозата навлиза в мозъка чрез транспорт, който не е опосреден от инсулина. Количеството глюкоза навлизащо в мозъка се контролира от нивата ѝ в кръвта. На пръв поглед излишната глюкоза в кръвта трябва просто да е добре за мозъка, той като той се нуждае от глюкоза, за да се поддържа. За съжаление, излишната глюкоза в кръвта означава също излишък от глюкоза в мозъка. Тази прекомерна глюкоза може да причини дължаща се на глюкоза токсичност в глико-рецепторите на вентромедиалното ядро (VMN) в хипоталамуса. И колкото по-високи са нивата на глюкозата в кръвта или мозъка, по-голяма е вероятността от производството на вредни AGE. Следователно, поддържането на глюкозата в много тясна зона става критично за човешкия живот.

Има и друга важна причина защо трябва да поддържате инсулина в определена зона – той е най-важният предсказател за сърдечно заболяване. Данните за излишни нива на инсулин и сърдечни болести са натрупвани повече от 20 години в научната литература. Ако всичко това е известно, защо е толкова малко обсъждано за инсулина и сърдечните болести? И обратно, защо всичко което чуваме е че „яденето на мазнини причинява сърдечни заболявания“ доколкото мазнините не влияят на инсулина? Отговорите и на двата въпроса ми убягат. Първата ми книга, *Зоната*, беше написана специално, за да даде отговор. Четири години по-късно, нарастващ обем от нови изследвания подкрепиха моята оригинална позиция, че истинският злодей за сърдечните заболявания е излишния инсулин, не хранителната мазнина.

Сърдечно заболяване на клетъчно ниво се причинява от смъртта на клетки на сърдечния мускул, които не получават достатъчно кислород. Блокираните артерии увеличават вероятността от намален пренос на кислород, но 25% от смъртността от сърдечни болести се срещат при индивиди, които нямат напреднали атеросклеротични лезии в артериите. Тези хора умират от спазъм (крамп), който намалява или дори спира кръвния поток към мускулните клетки на сърцето. Тези хора също са склонни да имат нормални нива на холестерола. Не искам да кажа, че намаляването нивата на холестерола не е важно, но само за да посоча, че нивата на холестерола не са добър стандарт за предсказване на инфаркти. Фактически е оценено, че близо 50% от пациентите хоспитализирани със сърдечно заболяване имат нормални нива на холестерола. Ако холестерола не е толкова голям предсказател за предстоящо сърдечно заболяване, тогава кое е?

Изследване публикувано през 1998 г. в *Journal of the American Medical Association* дава някои отговори. Това изследване разглежда традиционните рискови фактори сравнени с нивата на инсулин на гладно, за да види кои по-добре предсказват развитието на сърдечно заболяване за пет-годишен период при индивиди, които нямат и следа от сърдечно заболяване в началото на изследването. Резултатите са показани на Фигура 14-2.

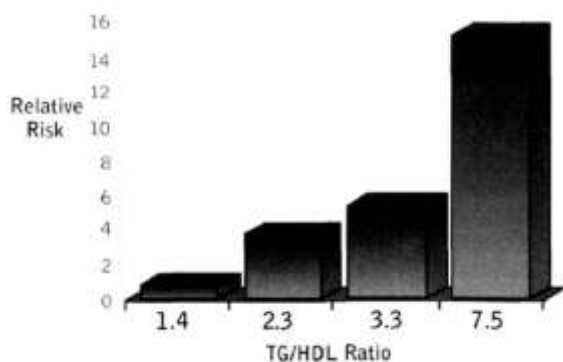


Фигура 14-2 Излишният инсулин е най-добрият предсказател за бъдещо сърдечно заболяване

От фигурата може да видите че нивата на инсулин на гладно могат два пъти повече да предскажат развитието на сърдечно заболяване от LDL холестерола, който понастоящем се счита за златния стандарт. Обаче, милиарди долари се харчат всяка година за лекарства, които намаляват LDL холестерола, а единственото лекарство (т.е. диета Зоната), която може да намали нивата на инсулина на гладно се пренебрегва.

Обърнете още внимание на Фигура 14-2, че триглицеридите също са по-добър предсказател за развитие на сърдечно заболяване отколкото нивата на LDL холестерола. Един от първите знаци на хиперинсулинемия са увеличените триглицериди. Както вече сте видели, инсулинът и триглицеридите спадат драматично при спазване на диета Зоната в рамките на седмици. Въпреки че HDL холестеролът сам по себе си е по-малко пощен предсказател за бъдещ риск от сърдечно заболяване отколкото LDL холестерола, когато умножите увеличението в риска от повишени триглицериди по увеличението в риска от намален HDL холестерол, резултатът е съвсем малко след инсулинът на гладно като предсказател за инфаркт. Това не трябва да бъде твърде изненадващо, тъй като съотношението триглицериди на гладно/HDL е сурогатен маркер за инсулин на гладно. Една от причините съотношението триглицериди на гладно/HDL да е много предсказателно за сърдечно заболяване може би се дължи на образуването на малки плътни атерогенни LDL частици, които са силно предразположени към окисляване. Колкото по-високо е съотношението триглицериди на гладно/HDL, толкова по-голям е делът на малките плътни атерогенни LDL частици и по-голям рискът от сърдечно заболяване.

Ето защо всяка диета препоръчвана на пациенти със сърдечносъдови заболявания (или на всеки засегнат), която увеличава съотношението триглицериди на гладно/HDL холестерол трябва да се счита за потенциално опасна. Колко опасна? Изследователи от Медицинския факултет на Харвард ни дават ключ в статия от 1997 г. публикувана в *Circulation*. Те проследяват пациенти, които са преживели първия си инфаркт (това са силните, той като другите умират в рамките на първите 6 седмици) и ги сравняват със подобни пациенти, които нямат история на сърдечно заболяване. Когато наблюдават съотношението триглицериди/HDL, за да видят колко е предсказателно, наблюдават драматичен резултат (виж Фигура 14-3).



Фигура 14-3 Съотношението TG/HDL предсказва инфаркт

Пациентите с най-високо съотношение на триглицериди/HDL холестерол е 16 пъти по-вероятно да получат инфаркт от онези с по-ниски съотношения. Нека разгледаме това в перспектива. Както посочих по-рано, високият холестерол увеличава вероятността от инфаркт с коефициент 2. И всички в медицината препоръчват намаляване на прекомерните нива на холестерола. Пушенето увеличава вероятността от инфаркт с коефициент 4. И всички в медицината препоръчват да спрете да пушите. Обаче високото съотношение триглицериди/HDL увеличава вероятността от инфаркт с коефициент 16 и никой не прави нищо за това въпреки че днес има лекарство, което намалява това съотношение. Какво е това лекарство? То е диета Зоната.

Много е казвано за хранителните мазнини като причина за сърдечни болести и следователно участието му ускореното стареене. Американците са повярвали, че приемът на мазнини трябва да бъде намален на всяка цена. Но дали това е наистина така? Не, защото мазнините нямат пряк ефект върху инсулина.

Затова през 1997 г. група от водещи учени по храненето написа в *New England Journal of Medicine*, че не съществуват убедителни данни в подкрепа на хипотезата, че диета бедна на мазнини, богата на въглехидрати има някаква дългосрочна ползва при лечението на затлъстяване, сърдечносъдови заболявания и рак. Защо? Защото всяко от тези болестни състояния е свързано с хиперинсулинемия. Мазнините нямат ефект върху отделянето на инсулин, докато въглехидратите има основен стимулиращ ефект.

Защитниците на диети бедни на мазнини и богати на въглехидрати продължават да посочват на всички епидемиологичните изследвания, които „доказват“ че тези бедни на мазнини, богати на въглехидрати диети са в непосредствена близост до благочестието. За съжаление, епидемиологията не доказва нищо. Тя само прави асоциации (които са много различни от истинските причини), които поставят основите за изследвания под контролирани клинични ситуации. Съществуват ли такива изследвания върху „ползите“ от бедни на мазнини, богати на въглехидрати диети? Да, съществуват и резултатите не са много успокоителни.

Вече обсъдих част от най-рекламираните от тези изследвания Lifestyle Heart Trial в главата за Отчетната карта за Зоната свободна от възраст, но е полезно да разгледаме резултатите от това проучваме малко по-подробно. Проучването е проведено за около пет години и сравнява две групи пациенти със сърдечносъдово заболяване. Активната група следва строга вегетарианска бедна на мазнини, богата на въглехидрати диета комбинирана с енергични упражнения и медитация. Контролната група не прави нищо специално. Той като това е многофакторна програма, състояща се от диета, упражнения и намаляване на стреса, ще е невъзможно да се каже, коя от трите интервенции е най-полезна. Упражненията е известно че намаляват инсулина, така че ще са от полза. Намаляването на стреса, особено медитацията е известно че намалява кортизола, който от своя страна намалява инсулина. Следователно и то трябва да е полезно. Затова упражненията и медитацията са елементи на Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст.

Това оставя само диетата включена в Lifestyle Heart Trial, която е вегетарианска, бедна на мазнини богата на въглехидрати диета. Това е видът диета, който може да причини дори по-големи повишения на инсулина на гладно у чувствителни индивиди, ако те имат инсулинова резистентност.

Макар че не можем да изолираме никоя от трите едновременни интервенции, един поглед на данните след 5 години е поучителен. Въпреки подобрения кръвен поток в активната група сравнен с контролната група, е невъзможно да се каже коя от интервенциите е отговорна. Упражненията ще увеличат кръвния поток, както ще намалее и кортизола с намаляване на стреса. Обаче, има една позловеща тенденция развиваща се при тези пациенти: увеличеното съотношение на триглицериди/HDL холестерол в активната, а не в контролната група (виж Таблица 14-1).

ТАБЛИЦА 14-1 – съотношение TG/HDL след 5 години по програмата Lifestyle Heart Trial

	TG/HDL ПРИ ЗАПОЧВАНЕ	TG/HDL СЛЕД 5 ГОДИНИ
Активна група	5,7	7,1

Контролна група	4,4	3,9
-----------------	-----	-----

В контролната група, съотношението на триглицеридите към HDL холестерола (въпреки все още достатъчно високо, за да говори за хиперинсулинемия) леко намалява след 5 години. От друга страна, пациентите от активната група техните триглицериди към HDL холестерола се е увеличило около 25% до опасно високото съотношение от 7.1. Ако трябва да вярвам на данните от Медицинския факултет на Харвард, това не е добър знак за стареене.

В действителност единствената статистика, която има значение, е смъртността. Тъй като никой не е починал от контролната група (докато един от активната група е починал), е трудно да се каже, че Lifestyle Heart Trial базиран на вегетарианска бедна на мазнини, богата на въглехидрати диета представлява голям пробив в лечението на сърдечносъдови заболявания, да не говорим за анти-стареенето.

Колкото повече изследвания се публикуват за ефекта от бедни на мазнини, богати на въглехидрати диети, резултатите са поразително съвместими, защото нивата на инсулина се увеличават. А това не е добра новина, ако се опитвате да обърнете стареенето. Публикувани изследвания на сърдечносъдови пациенти с висок холестерол, диабет тип 2 и жени след менопауза, всички демонстрират, че диети бедни на мазнини и богати на въглехидрати последователно увеличават нивата на инсулина. За да подсилят тази точка, American Heart Association Nutrition Committee представи статия в издание на *Circulation* от 1998 г., което включва следните изявления за такива диети:

Много бедни на мазнини диети в кратък срок увеличават нивата на триглицеридите и намаляват нивата на HDL холестерола без да се постига допълнително намаляване на нивата на LDL холестерола.

За някои хора, напр. тези с хипертриглицеридемия или хиперинсулинемия, по-възрастните, или много младите, трябва да се вземе под внимание потенциала за повишени триглицериди, намалени нива на HDL холестерола или неадекватност на храната.

Тъй като много бедни на мазнини диети представляват радикално отдалечаване от сегашните разумни препоръки за здравословно хранене, такива диети трябва да осигуряват едновременно предимства и безопасност, преди да бъдат публикувани национални препоръки.

Но въпреки всички публикувани негативни научни доказателства, изглежда че популярната преса (в частност списанията за жени) се опитват да ускорят стареенето в тази страна, като непрекъснато наблягат на това, че трябва да се следват същите тези бедни на мазнини богати на въглехидрати диети. Успехът на кампанията им ясно може да се види в нарастващата епидемия от затлъстяване, което е първата последица от хиперинсулинемия - всичко това, въпреки че американците всъщност ядат по-малко мазнини.

И така, как контролирате хиперинсулинемията? По същество имате хормонален карбуратор (диетата), която може да контролира продукцията на инсулин и глюкагон за период от 4 до 6 часа. Балансирайки съотношението протеини-към-въглехидрати при всяко хранене става ваше основно „лекарство“ за поддържане на инсулина в зона, в която се поддържат достатъчни количества, за да отведат хранителните вещества в клетките – но без да се произвежда излишък от инсулин (хиперинсулинемия) – и в процеса на контрол на други критични хормонални системи като кортизола и айкозаноидите.

За да определите колко добре контролирате инсулина, просто използвайте Картата за отчет в Зоната свободна от възраст. Всеки от тестовите параметри в отчетната карта са свързани с производството на излишък от инсулин. Ако резултатите от всички тестове са успешни, тогава знаете че държите нивата на инсулина под контрол. Ако не, тогава се върнете на Пирамидата на Начина на живот в Зоната свободна от възраст и започнете да следвате всяка от препоръките, за да намалите нивата на инсулина. Най-мощна от тях ще е диета Зоната.

Спомнете си, че Пирамидата за начина на живот в Зоната свободна от възраст съдържа елемент на упражнения, които също могат да играят роля в контрола на инсулина. Както беше споменато по-рано, аеробните упражнения са изключително ефективно лекарство за намаляване и на кръвната захар и увеличаване на инсулиновата чувствителност. За съжаление, може да правите упражнения един час на ден, докато може да ядете 24 часа в денонощието. Затова използвам правилото 80/20 за определяне на относителната важност на диета Зоната спрямо упражненията за понижаване на инсулина. Диета Зоната ще е приблизително четири пъти по-полезна от упражненията сами по себе си за намаляване на излишния инсулин. Но, комбинирайте диета Зоната и упражненията, и имате изключително мощна комбинация от „лекарства“ за намаляване излишните нива инсулин, което води до по-голямо дълголетие.

ГЛАВА 15 – КОРТИЗОЛЪТ: ЛЕКАРСТВОТО ЧУДО НА 50-ТЕ, ПРЕДВЕСТНИК НА СТАРЕЕНЕТО ПРЕЗ 90-ТЕ

Един от големите пробиви на медицината през двадесети век беше изолацията и синтезът на кортизол, най-важният член на група хормони, известни като кортикостероиди. Тези хормони, синтезирани в надбъбречните жлези, са от решаващо значение за медиация на стреса в тялото. Едно възможно определение на стареенето е влошаването на способността на организма да реагира на стрес. Затова, не е учудващо, че дисбаланс в нивата на надбъбречните кортикостероиди (или твърде високи, или твърде ниски) в тялото може да изиграе важна роля в процеса на стареене.

Както споменах по-рано, най графичен пример за това как тези хормони влияят на процеса на стареене се наблюдава в тихоокеанската съомга, което претърпява бързо стареене индуцирано от кортикостероиди (поради истинско изключване на имунната им система) и бърза смърт след хвърляне на хайвера. На другата крайност, без достатъчни нива на кортикостероиди, става невъзможно да се отговори, камо ли адаптира, към промени в дългосрочните стресори били те физически (упражнение); биологически (вирусни, бактериални или гъбични инфекции), на околната среда (температура) или дори социални (работа, семейство и др.).

При хората има два графични примери за това какво се случва, когато балансът на кортикостероидите е нарушен. Първият състояние е известно като болест на Адисон, при която надбъбречната продукция на кортизол е твърде ниско. Другото болестното състояние е известно като синдром на Кушинг, при който производството на кортизол е твърде високо.

Списък на характеристиките на двете заболявания в Таблица 15-1 очертава драстичната картина на последиците от лош контрол на кортизола.

ТАБЛИЦА 15-1 Сравняване на клиничните симптоми на болестта на Адисон и синдрома на Кушинг

БОЛЕСТ НА АДИСОН	СИНДРОМ НА КУШИНГ
Хипотония	Хипертония
Хипогликемия	Хипергликемия
Загуба на натрий	Задръжка на натрий
Увеличение на калия	Загуба на калий
	Лошо заздравяване на рани
	Загуба на костна маса
	Нарушена имунологична толерантност
	Изтъняване на кожата
	Загуба на мускулна маса
	Натрупване на мастна тъкан в областта на корема
	Психоза

Важно е да се отбележи, че твърде малко стрес може да е също толкова лош, колкото и твърде много стрес. Без достатъчно стрес, се извършва малко адаптация, и вашето оцеляване в крайна сметка се компрометира, тъй като надбъбречните жлези са склонни да атрофират, като по този начин намалява тяхната способност да произвеждат кортизол. Затова болестта на Адисон (липсата на производство на кортизол) е толкова смъртоносна. При болестта на Адисон имате твърде малък резервен капацитет на надбъбречната жлеза, за да се справите със стреса, когато той възникне и по този начин намалена способност за изключване на свръхактивния отговор на стреса.

Намаленото производство на кортизол обаче може да е последица и от прегаряне на надбъбречните жлези поради постоянно подлагане на стрес. Най-честото срещаното преживяване на това надбъбречно прегаряне е постоянната умора. Това е най-изтощителната фаза, описана от Ханс Селие в неговите пионерски изследвания на стрес публикувани за първи път през 1937 година. И в двата

случая, когато е изчерпа надбъбречния резервен капацитет, и на пръв поглед малки стресови фактори могат да имат опустошителни физиологични последствия.

Още по-впечатляващи са клиничните прояви на свръхпроизводството на кортизол наблюдавани при синдром на Кушинг. Тези симптоми се четат като „кой кой е“ от условията, свързани със стареенето. Като пример, един основен проблем с излишък на нивата на кортизол е загубата на мускулната тъкан. Както споменат по-рано, глюконеогенезата (производството на глюкоза от протеин) е начин, по който мозъкът може да произведе достатъчно глюкоза, за да отговори на нуждите си. Кортизолът ускорява този процес. Най-бързият начин за загуба на мускулна маса и сила е да се поддържат високи нива на кортизол. Ако си спомняте, загубата на мускулна маса и сила са някои от основните биологични маркери на стареенето. Друга последица от излишния кортизол е ускоряването на загубата на костна маса. Остеопорозата е един от реалните страхове от стареенето. И все пак, нищо не ускорява загубата на костна маса по-бързо от повишени нива на кортизола.

Как може излишъкът само на един хормон участва в толкова много прояви на стареене? Обяснението изисква да се разбере как стресът влияе на тялото на молекулярно ниво. Ярко физиологично описание на стреса и как тялото се адаптира към него за първи път е направено от Селие. Според изследванията на Селие, първата реакция на стрес е фаза на аларма, която увеличава производството на кортикостероиди. Тя е последвана от фаза на адаптация по време на която продължава производството на кортикостероиди за справяне със стреса докато стресовата ситуация се разреши и с това позволява на системата да се върне към нормалното си състояние или да се адаптира към ново условие. Обаче е налице и фаза на изтощаване, в която продължаващото излагане на стрес в крайна сметка изнася надбъбречните жлези, като по този начин се компрометира всяка бъдеща способност за отговор на дългосрочен стрес.

На молекулярно ниво кортизолът контролира стреса чрез затваряне на производството на айкозаноиди. Както си спомняте от предишна глава, айкозаноидите са автокринни хормони – произвеждани от всяка клетка в тялото – които отговарят на промени в близката околна среда, особено онези причинени от някаква форма на стрес. В основата си айкозаноидите са истинските молекулярни медиатори на стреса и кортизолът работи чрез намаляване силно повишените нива на айкозаноиди за кратък период от време. Това временно затваряне на айкозаноидите дава на тялото време да се приспособи към стреса и с надеждата да го разреши. Обаче, ако стресът не бъде разрешен, продължава секрецията на кортизол. Поради инхибиторния си ефект върху синтеза на айкозаноиди, тази продължаваща секреция започва напълно да затваря синтеза на айкозаноиди. Като резултат спира и биологичния интернет. Затова излишният кортизол е също един от стълбовете на стареенето.

Въздействието на кортизола върху айкозаноидите обяснява защо кортизолът първоначално е считан за лекарство чудо на 50-те. През 1948 г. Едуар Кендал изолира Съединение Е (което е кортизол) и приложено от Филип Хенч на жена с остър артрит. В рамките на дни симптомите на артрит почти изчезнали. Лекарството чудо накрая се появило, или така мислели хората. Лудостта по този нов медицински пробив довежда до получаването на Нобеловата награда за медицина за 1950 г. от Хенч и Кендал за откритието им. На практика при всяко заболяване, при което е използван кортизол като средство за лечение, има внезапно почти чудотворно възстановяване на пациента.

Фармацевтичните компании също не са имунизирани срещу това безумие. Въпреки че съществуват естествени кортикостероиди, те не могат да се патентоват. Това породило голяма активност сред фармацевтичните компании през 50-те години да синтезират нови (т.е. подлежащи на патентоване) и дори по-мощни аналози на естествените кортикостероиди. И за известно време, златната ера на стероидните препарати изглежда беше налице. На практика всяко болестно състояние с елемент възпаление се подобрява магически чрез използването на тези патентовани лекарства. Примери за тези лекарства включват преднизон, дексаметазон и бетаметазон. Но днес тези същите лекарства събуждат страх в сърцето на всеки пациент, който ги използва.

Защо днес кортикостероидите нямат златния ореол около името си? Защото кортикостероидите са недискриминационни. Когато затварят производството на провъзпалителни айкозаноиди (т.е. „лоши“

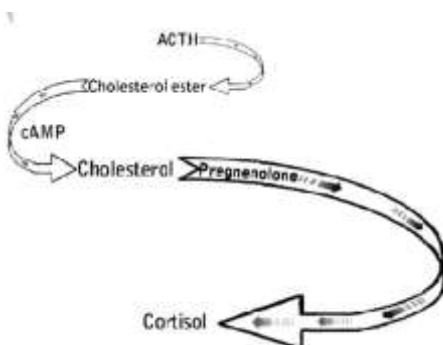
айкозаноиди), те затварят и производството на „добри“ айкозаноиди, които са необходими на сърдечно-съдовата, имунната и централната нервна системи за оптимална хормонална комуникация. Затова в рамките на 30 дни използване на високи дози кортикостероиди се появяват остри имунологични проблеми. Пример за това е онова, което се случва, когато поставите една интравенозна инжекция кортикостероиди на нормални индивиди. В рамките на 24 часа техните Т-клетки (предимно Т-хелперните клетки) са драматично изчерпани. В перспектива, същото се случва с течение на времето и на пациенти със СПИН, но сега същия ефект може да се създаде в рамките на 24 часа от една единствена инжекция. Това въздействие върху имунната система е причината рядко да се планира дългосрочната употреба на кортикостероиди и защо тези бивши лекарства чудо в крайна сметка станаха лекарства от последна инстанция.

Кортизолът инхибира производството на айкозаноиди причинявайки синтеза на протеин, който инхибира ензима (фосфолипаза А2), необходим за освобождаване на есенциални мастни киселини от мембранните фосфолипиди. Този инхибиращ протеин (наречен липокортин) се синтезира само ако кортизолът взаимодейства със рецепторите си по ядрената мембрана. Докато кортизолът е комплексиран към свързващия си протеин (кортикостероид свързващ глобулин или CBG) в кръвния поток, той е неактивен. Обаче веднъж освободен, кортизолът може да премине в клетка, защото е до известна степен водонеразтворим и евентуално търси неговия рецептор в клетката (за разлика от повърхността на клетката). След това този комплекс рецептор-кортизол се премества в ядрото, където може да търси да активира точната последователност на ДНК, и по този начин да предизвика производството на липокортин. В присъствието на липокортин спира целия синтез на айкозаноиди, защото субстратът (особено мастните киселини) за образуването на айкозаноиди не може да се освободи от фосфолипидите в клетъчната мембрана. Това състояние на инхибиране на айкозаноидите продължава докато ново синтезирания протеин липокортин се разгради в клетката.

Очевидно е, че не искате синтезът на айкозаноидите да бъде прекъснат за значителен период от време, затова кортизолът е с относително кратко действие. Но това означава, че ако кортизолът се използва като лекарство, той трябва да се прилага на всеки четири часа. Това води до проблеми със спазването, което беше изкусно решено от фармацевтичните компании, които синтезират аналози на кортизола, които можеха да действат с дни.

За съжаление това означава, че синтезът на айкозаноиди ще бъде спрял за дни и това е една от причините защо лекарствата чудо на 50-те днес са бивши лекарства чудо.

Както е типично за повечето ендокринни хормони, началното място за производство на кортизол започва в хипоталамуса. Хипоталамусът отговаря на стресор като произвежда кортикотропин освобождаващ хормон (*corticotropin releasing hormone* - CRH), който пътува през хипофизния портален канал до хипофизата, което води до синтез на адренотропичен хормон (*adrenocorticotropic hormone* - АСТН) както се вижда на Фигура 15-1.



Фигура 15-1 Трансформиране на стреса в хормонално действие

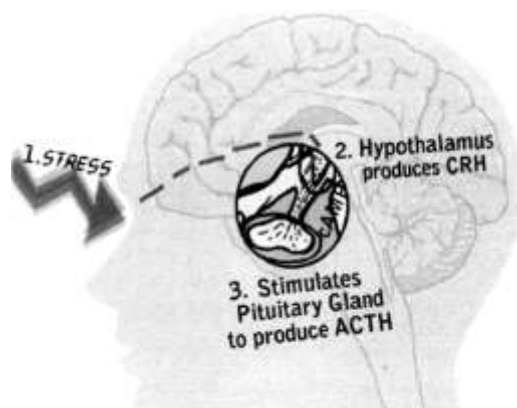
Всъщност CRH никога не влиза в хипофизата. Той стимулира синтеза на АСТН чрез увеличаване на вторичния посредник циклически АМР в хипофизната жлеза. След това АСТН се освобождава от хипофизата в кръвния поток, за да достигне надбъбречните жлези.

Надбъбречните жлези се съставени от външна повърхност (кора) и вътрешно ядро (сърцевина). В сърцевината на надбъбречните жлези се синтезират хормоните на острия стрес епинефрин и норепинефрин и тяхното освобождаване също е стимулирано от АСТН. Повечето хора познават тези хормони по техните обичайни имена адреналин и норадреналин. Това са хормоните „борба-или-бягство“, които са нужни по време на остър стрес.

Кортизолът се образува във външната кора на надбъбречните жлези в отговор на хроничен дългосрочен стрес. Докато АСТН взаимодейства с рецепторите на клетките в ядрото на надбъбречната жлеза, за да освободи адреналин, той има и рецептори в кората на надбъбречната жлеза, за да започне сложна серия от реакции, които в крайна сметка водят до образуване на кортизол.

Не е учудващо, че първата стъпка в синтеза на кортизол в кората на надбъбречната жлеза включва цикличен АМР. Увеличението в цикличния АМР причинява освобождаването на холестерол капчиците съхранен холестеролов естер в клетките на надбъбречната кора. Новоосвободеният холестерол се реализира от митохондриите, за да образува стероидния хормон прегненолон, който след това се преобразува през серия от реакции в кортизол (виж Фигура 15-2).

Новообразуваният кортизол се освобождава в кръвния поток, където се комбинира с кортикостероид-свързващ протеин (*corticosteroid-binding protein* - CBG). Този свързващ протеин действа като контролирана система за освобождаване и доставка, която позволява малки количества кортизол да се процеждат и циркулират в свободно в кръвта. Когато нивата на свободния кортизол се повишат, съществува обратен механизъм към хипоталамуса за спиране на по-нататъшно освобождаване на CRH⁴⁴ (виж Фигура 15-3).

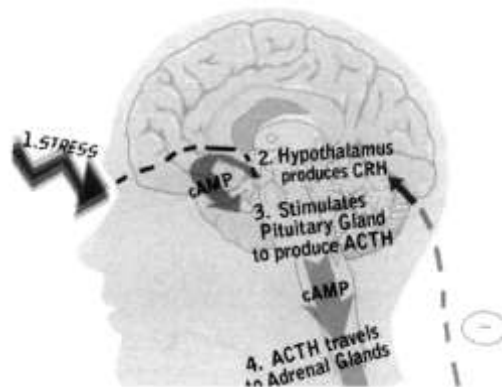


Фигура 15-2 Превръщането на холестероловия естер в кортизол изисква цикличен АМР

Това е известно като хипоталамо-хипофизо-надбъбречна ос, която е по-сложна система от инсулино-глюкагоновата ос, обсъждана в последната глава.

Към тази сложност добавяме и това, че продукцията на кортизол обикновено е под циркаден ритъм. Нивата на кортизола в кръвта са най-високи между 3 и 6 часа сутрин и след това постепенно намаляват с течение на деня. Със стареенето този циркаден ритъм се разрушава. Обаче, първичното проблемно място, което предотвратява хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос да функционира гладко с остаряването е постоянното изискване от организма на цикличен АМР като вторичен посредник. Цикличният АМР е необходим за поддържане на хормоналната комуникация между хипоталамуса и хипофизата и между АСТН и надбъбречната кора за контрол на синтеза на кортизол. Ако нивата на цикличен АМР паднат под критичен праг в някоя от жлезите, които са част от тази ос, тогава цялата система излиза от строя. Както ще бъде обяснено в следващата глава, основният начин да се поддържа прагово ниво на цикличен АМР в целевите клетки е да се гарантира постоянното генериране на „добри“ айкозаноиди.

⁴⁴ Corticotropin-releasing hormone



Фигура 15-3 Как хроничния стрес влияе на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос

Освен че засяга айкозаноидите, излишният кортизол има капацитет да убива на клетъчно ниво. В частност, тимусът (който е отговорен за създаване на Т-лимфоцити) е много чувствителен към излишен кортизол. Това е една от причините защо тимусът се свива с възрастта и със съответната загуба на имунната функция. Както обясних по-рано, още по-важен е факта, че излишния кортизол намалява дълголетието на мозъка като убива чувствителните към кортизол неврони в хипокампуса.

И така как да се поддържа кортизола от прекомерно повишаване? Като се следва Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст. От трите елемента на тази пирамида, диета Зоната ще е най-важна, защото тя стабилизира нивата на кръвната захар.

Както казах по-рано, много физиологични функции имат многобройни резервни системи, за да оперират гладко. Тъй като мозъкът е централната контролна система при хората, не е учудващо, че поне четири различни хормонални системи участват в повишаване на кръвната захар, за да се поддържа постоянна доставка на гориво за мозъка. Основният хормон отговорен за това е глюкагонът. Но тази хормонална система се контролира до голяма степен от съдържанието на протеин в храната. Ако диетата е бедна на протеини при някое хранене, могат да се генерират недостатъчни количества глюкагон, което кара организма да включи вторична резервна система. Обикновено, увеличената секреция на кортизол ще е тази резервна система. Тъй като бедните на протеин ястия обикновено са богати на въглехидрати, това означава, че в същото време ще се произвежда излишен инсулин, докато нивата на глюкагон са потиснати. Излишният инсулин смъква кръвната захар с още по-голяма степен, карайки тялото да произвежда увеличаващи се количества кортизол в юначно усилие да поддържа нивата на кръвната захар, което би следвало да е работа на глюкагона. За съжаление, крайният резултат ще са дори още по-големи циркулиращи нива на кортизол, които ще инхибират мощно синтеза на айкозаноиди, което води не само до имунна дисфункция, но до намаляване на нивата на цикличен AMP. Много от явните симптоми свързани със синдрома на Кушинг могат да бъдат произведени в по-малък мащаб само с продължителна консумация на диета с ниско съдържание на протеини и богата на въглехидрати.

Значението на упражненията в Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст за контрол на кортизола е малко по-сложно. При ниски нива на продължителни умерени упражнения (като ходенето) нивата на инсулин постепенно намаляват и нивата на кръвната захар се покачват в отговор на свързаните с упражненията повишения на глюкагона. С работеща гладко основна система за възстановяване на глюкозата не е необходимо увеличаване на производството на кортизол при умерени упражнения. От друга страна, колкото по-голям е интензитетът на упражненията, се генерира значителен стрес и нивата на кортизол започват да нарастват. Всъщност фразата „без болка няма печалба“ не е вярна както за упражненията, така и за дълголетието. Колкото по-интензивно е упражнението, толкова по-малки са ползите му за дълголетието. Затова платата в кривата на дълголетието след умерени упражнения се засилват. Има и съответно увеличение в образуването на свободни радикали с по-интензивни упражнения. Този факт е признат от Кенет Купър, бащата на аеробиката, в книгата му „Революцията на антиоксидантите“ (*The Antioxidant Revolution*), в която

признава, че индивиди с по-добра физическа форма вследствие на интензивни упражнения може да не са толкова здрави в дългосрочен план, колкото такива с по-малка физическа форма, които провеждат умерена, но постоянна програма от упражнения.

Третият елемент на Пирамидата на начина на живот в та свободна от възраст за намаляване нивата на кортизола е намаляване на стреса. Последователно е доказано, че всеки вид намаляване на стреса, бил той медитация, забавлението с хоби или просто релаксация ще намали нивата на кортизол. Но медитацията е най-мощния начин за намаляване на излишния кортизол, защото тя е силно определена система, ползите от която за намаляване на кортизола са клинично доказани.

И така, имате три много добри хормонални стратегии за намаляване производството на излишен кортизол: диета Зоната, умерени упражнения и медитация. Затова всички те са елементи на Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст.

Вече знаете, че увеличените нива на инсулина и кортизола ускоряват процеса на стареене. Но как? Чрез техните неблагоприятни въздействия върху айкозаноидите. В древността се е казвало, че всички пътища водят до Рим. Вярвам, че е правилно да се каже „всички пътища на анти-стареенето водят към айкозаноидите“.

Историята на айкозаноидите е наистина фундаменталната история на анти-стареенето. Както ще видите в следващата глава, айкозаноидите могат да ви накарат да остарявате по-бързо или по-бавно. По-важно е, че сте в състояние да контролирате този резултат.

ГЛАВА 16 – АЙКОЗАНОИДИТЕ: ВАШИЯ КОМПЮТЪРЕН ЧИП INTEL

Време е да стигнем до истинското хормонално ядро на анти-стареенето: айкозаноидите. Попитайте повечето лекари или медицински изследователи какво е айкозаноид и обикновено ще получите празен поглед, въпреки че Нобеловата награда за медицина за 1982 г. бе връчена за разбирането как айкозаноидите контролират на практика всеки аспект от човешката физиология. Колкото и неизвестни да са за огромното мнозинство от медицинските среди, айкозаноидите са хормоните, които поддържат верността на информацията в биологичния Интернет, което означава, че те са ключа към анти-стареенето.

Айкозаноидите са група от почти мистични, ако не магически хормони, които се създават от всяка клетка в тялото. В много отношения те са аналогични на Intel микропроцесор, който превръща персоналния ви компютър в невероятно технологично чудо. Подобно на преходния потока от електрони, които пътуват през микропроцесор, те също са ефимерни. Подобно на електроните в микропроцесора айкозаноидите работят в пренебрежимо ниски концентрации. И щом си свършат работата айкозаноидите изглежда изчезват. Но точно както електронния поток през микропроцесор контролира информационния трафик в персоналния компютър, цялата информация, която преминава през биологичния Интернет зависи от айкозаноидите.

Ако айкозаноидите са ключът към анти-стареенето, тогава защо не сте чували за тях? Причината толкова малко да се знае за тези хормони е, защото те са твърде сложни. Защото са автокринни хормони, айкозаноидите не пътуват през кръвния поток, те работят при изключително миниатюрна концентрация и се саморазрушават за секунди. Всички тези фактори ги правят на практика невъзможни за изучаване в тялото. Затова познанието ни айкозаноидите идва от (а) тъканни култури, към които могат да се добавят айкозаноиди, (б) изучаването на няколкото стабилни метаболити на айкозаноидите откривани в урината или (в) чрез по-добро разбиране на ефектите от лекарства (като аспирин, нестероидни противовъзпалителни и кортикостероиди), чийто основан начин на действие е да променят или инхибират образуването на айкозаноиди.

Айкозаноидите обхващат широк спектър от хормони, за много от които никога не се чували дори ендокринолози. Те се извличат от уникална група от полиненаситени есенциални мастни киселини, съдържащи 20 въглеродни атома. Различните класове айкозаноиди са показани на Таблица 16-1.

Таблица 16-1 Подгрупи айкозаноиди

Простагландини
Тромбоксани
Левкотриени
Липоксини
Хидроксилирани мастни киселини
Исопростаноиди
Епи-исопростаноиди
Исовелкотриени

Ако сега споменете на лекари простагландините, вероятно е те да са чували за тези конкретни хормони. Но простагландините са само малка подгрупа от семейството на айкозаноидите, някои от които бяха открити съвсем наскоро. Епи-исопростаноидите например са айкозаноидите, които пораждаат противораковите свойства приписвани на аспирин и бяха открити само преди няколко години.

Но истинската история на айкозаноидите започва преди повече от 60 години с откриването на най-изобилните от тези хормони: простагландините. Оказва се, че един от органите в тялото, който има най-висока концентрация на айкозаноиди е простатната жлеза. Ако съберете достатъчно простатни жлези от едър рогат добитък (напр. десетки хиляди), а след това направете множество екстракции,

може да получи изключително малко количество богатата на айкозаноиди фракция, която има изключително мощна физиологична активност. Тъй като по това време се е мислело, че всички хормони трябва да произлизат от определена жлеза, било напълно смислено този нов хормон да се нарече простагландин. С времето става ясно, че всяка жива клетка в организма може да създава айкозаноиди и че няма конкретен орган или жлеза, които да са център на синтеза на айкозаноиди. Понататъшни проучвания доведоха до откриването на действителната структура на айкозаноидите и разбиране как истинското лекарство чудо на двадесети век (аспиринът) работи като променя нивата на тези хормони. Към 1982 г бяха натрупани достатъчно научни доказателства за награждаването с Нобелова награда за медицина на Джон Вейн⁴⁵, Сюне Бергстром⁴⁶ и Бенгт Самуелсон⁴⁷ за техните ранни открития на структурата и функцията на айкозаноидите. По ирония, ученият който пръв открива айкозаноидите, Улф фон Еулер⁴⁸ не познава признание за тази Нобелова награда.

Славните дни на изследванията на айкозаноидите предстоят с откриването на нови айкозаноиди почти всяка година и с нарастващото осъзнаване на огромната роля, която играят тези хормони в контрола на другите хормонални системи. Този факт не е пропуснат от фармацевтичните компании, които са изхарчили милиарди долари в опити да разработят лекарства базирани на айкозаноиди. Много от тези проучвания обаче са напусто, защото айкозаноидите не са активни през устата, имат толкова кратък биологичен живот (измерван в секунди) и трябва да се подават интерартериално вместо интравенозно, за да са ефективни. (Интерартериална инжекция изисква хирургична намеса, за да се стигне до артерията, докато в сравнения с нея интравенозната инжекция е изключително лесна.) Като резултат, айкозаноидите като лекарства имат много ограничена роля в света на фармацевтичните продукти. Просто казано, те са не само трудни за работа, но са и твърде мощни, за да се използват като лекарство.

Но, остава един друг начин пряко да се манипулират айкозаноидите: диетата. Причината, поради която диетата може да е толкова успешна там където най-големите фармацевтични компании не успяха се дължи на еволюцията. Айкозаноидите са първите системи за хормонален контрол развити от живите организми. Не може да съществува организиран живот ако няма клетъчни мембрани, отделящи вътрешните дейности на клетката от околната ѝ среда. Той като всички клетъчни мембрани съдържат мастни киселини (включително градивните блокове на айкозаноидите, известни като есенциални мастни киселини) собствената мембрана на клетката става идеалният резервоар за синтез на айкозаноиди, защото винаги ще е сигурно, че суровините за създаването на тези хормони са наблизо.

Като автокринни хормони, мисията на айкозаноидите е да се секретират от клетката, за да тестват външната околна среда и след това да докладват обратно на клетката какво има точно извън нейните граници. Въз основа на тази информация клетката може да предприеме подходящото биологично действие, за да отговори на всяка промяна в околната си среда. Всяка промяна в околната среда на клетката може да се счита за стресор. Затова айкозаноидите могат да се разглеждат като молекулярни медиатори на стрес за клетката. По същество те са молекулярни разузнавачи, постоянно изпращани навън и след това докладващи обратно на клетката за местната околна среда. Ако има някаква промяна във външната среда на клетката, тогава айкозаноидът, взаимодействайки си със своя рецептор върху повърхността на клетката може да промени биологичния отговор на тази клетка.

Една от най-горещите изследователски територии в биотехнологиите днес е полето на модификаторите на биологичния отговор. Айкозаноидите са първите (и може би най-мощните) модификатори на биологичния отговор развити от живите организми. В действителност, много от айкозаноидите, които хората произвеждат днес са идентични на онези, създадени от гъбите.

⁴⁵ John Vane

⁴⁶ Sune Bergstrom

⁴⁷ Bengt Samuelsson

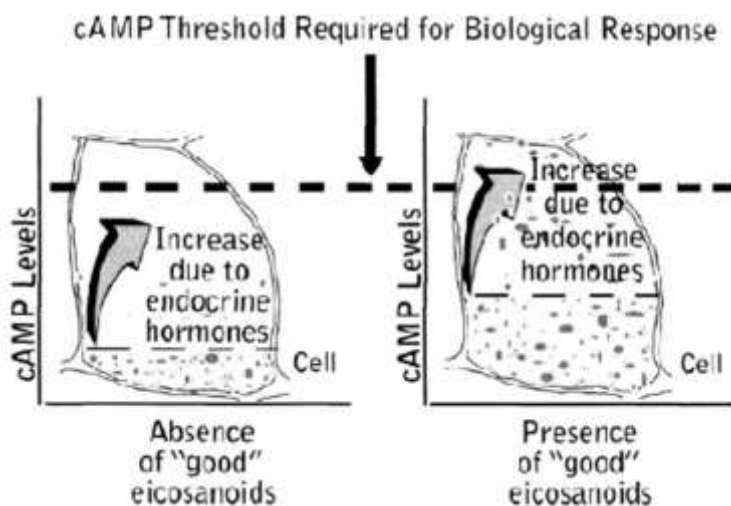
⁴⁸ Ulf von Euler

Айкозаноидите са наоколо от повече от 500 милиона години и са се развили като агенти за контрол за ослепителен масив от биологични функции.

Причината, поради която айкозаноидите играят толкова централна роля в анти-стареенето се дължи на вторичните посредници, които генерират някои айкозаноиди. Има разнообразие от рецептори за айкозаноиди по повърхността на клетката и в зависимост от това кой айкозаноид си взаимодейства с тях, от клетката се синтезира различен вторичен посредник. Понякога цикличния AMP се повишава, понякога цикличния AMP спада и понякога се генерира напълно различен вторичен посредник (като DAG и IP). Следователно, не всички айкозаноиди се създават еднакви когато става въпрос за увеличаване нивата на цикличния AMP.

Онези айкозаноиди, които генерират увеличено производство на цикличен AMP в клетката са ключът към анти-стареенето. Защо? Защото цикличният AMP е същия вторичен посредник използват от голям брой ендокринни хормони в тялото за пренасяне на тяхната биологична информация до подходящата целева клетка. Чрез поддържане на достатъчни клетъчни нива на тези айкозаноиди, които увеличават нивата на цикличния AMP се гарантира, че в клетките винаги е налично определено изходно ниво на цикличен AMP. Когато се генерира допълнителен прилив на цикличен AMP от ендокринен хормон, който си взаимодейства със своя рецептор, е далеч по-вероятно общите нива на цикличен AMP в клетката да са достатъчно висок, за да гарантират производството на подходящия биологичен отговор (т.е. по-добра хормонална комуникация Това е показано на Фигура 16-1.

По някакъв начин, нивата на цикличния AMP генерирани от „добри“ айкозаноиди са като бустър сигнал, за да се гарантира, че са необходими по-малко ендокринни хормони за доставяне на подходящото биологично съобщение. Тези бустъри на вторичните посредници, не са толкова важни в началото на живота, когато има в повече от адекватни нива на ендокринни хормони, но те стават изключително важни с остаряването, тъй като нивата на много ключови ендокринни хормони намаляват. Така, дори с намалени нива на ендокринни хормони, хормоналната комуникация може да се поддържа и това е моето молекулярно определение за анти-стареене.



Фигура 16-1 За хормоналната комуникация са необходими адекватни нива на цикличен AMP

Тъй като не съществува отделна айкозаноидна „жлеза“, няма и централно място, което „включва“ и „изключва“ действието на айкозаноидите. Природата е решила този проблем, чрез развитие на различни видове айкозаноиди, които имат диаметрално противоположни физиологични действия. Балансът между противоположните действия на различните айкозаноиди е който поддържа равновесие на биологичната дейност. Тези различия в биологичните действия са основата на айкозаноидната „ос“.

Така на първо четене, айкозаноидната „ос“ може да се разглежда като съставена или от „добри“ или от „лоши“ айкозаноиди. При отсъствие на еволюционно развитие на по-напреднали хормонални системи (като кортикостероиди) най-доброто решение за контрол на тази активност на айкозаноидите е балансът на „добри“ и „лоши“ айкозаноиди. Очевидно не съществува нещо като абсолютно „добър“ нито абсолютно „лош“ айкозаноид, подобно на моралната добавка към „добър“ и „лош“ холестерол. В действителност, без адекватни количества на „лош“ холестерол (LDL холестерол) ще умрете. Само когато съотношението между „добър“ (HDL холестерол) и „лош“ (LDL холестерол) холестерол не е в баланс може да съществува съмнение, че може да се очаква някакво неблагоприятно сърдечно-съдово събитие. Същото е вярно и при дисбаланс между „добри“ и „лоши“ айкозаноиди. Само физиологическите последици са значително по-високи.

Таблица 16-2 дава само частичен списък на някои физиологични действия на „добри“ и „лоши“ айкозаноиди.

ТАБЛИЦА 16-2

Физиологични действия на „добри“ и „лоши“ айкозаноиди

„ДОБРИ“ АЙКОЗАНОИДИ	„ЛОШИ“ АЙКОЗАНОИДИ
Инхибират тромбоцитната агрегация	Насърчават тромбоцитната агрегация
Вазодилататори	Вазоконстриктори
Противовъзпалителни	Провъзпалителни
Контролират клетъчната полиферация	Насърчават клетъчната полиферация
Засилват имунната система	Потискат имунната система

Пример за „добър“ айкозаноид е PGE1, докато „лошите“ айкозаноиди включват тромбоксан A2 и левкортиен B4. В момента са известни повече от 100 различни айкозаноиди. Ключовата характеристика на способността на „добрите“ айкозаноиди е, че те стимулират нивата на цикличен AMP, когато взаимодействат със съответните си рецептори по повърхността на клетката.

Както при всички други хормонални системи, балансирането между противоположните действия определя хормоналната комуникация. Действията на инсулина са балансирани от тези на глюкагона. Балансът на „добри“ и „лоши“ айкозаноиди обаче е далеч по-пророчески за хронично заболяване отколкото дисбалансите в други хормонални системи. Балансът на тези други хормонални системи (инсулин и кортизол) дълбоко влияе на динамичния баланс на айкозаноидите и затова всичките три хормонални системи са толкова тясно свързани помежду си.

Какви хронични заболявания са последица от дисбаланс на айкозаноидите? Между другите те включват сърдечно-съдови заболявания, рак, диабет, артрит и депресия. Нобеловата награда за медицина за 1982 г. е връчена за вникването в молекулярната природа на хроничните болести и новото им определяне като дисбаланс на нивата на айкозаноидите. То ни позволява и да дефинираме уелнеса и дълголетието по отношение на възстановяването на баланса на айкозаноидите. По същество, колкото повече балансът на айкозаноидите накланя към „лошите“ айкозаноиди, толкова по-вероятно е развитието на хронично заболяване. Обратното, колкото повече балансът накланя към „добрите“ айкозаноиди, толкова по-големи са уелнеса и дълголетието.

Например, ако имате инфаркт, създавате повече „лоши“ айкозаноиди (които насърчават тромбоцитната агрегация и насърчават вазодилатацията). Ако имате високо кръвно налягане, правите повече „лоши“ айкозаноиди (вазоконстриктори) и недостатъчно „добри“ (вазодилататори). Ако имате артритна болка, правите повече „лоши“ айкозаноиди (провъзпалителни) и по-малко „добри“ (противовъзпалителни). Ако имате рак, правите повече „лоши“ айкозаноиди (потискащи имунната система) и твърде малко „добри“ (стимулиращи имунната система). Ако сте с диабет тип 2, правите повече „лоши“ айкозаноиди (които стимулират секрецията на инсулин) и по-малко „добри“ (които инхибират секрецията на инсулин). Фактически, почти всяко хронично заболяване може да бъде предефинирано като дисбаланс на айкозаноиди.

В Таблица 16-3 са изброени някои хронични заболявания свързани с дисбаланс на айкозаноидите.

ТАБЛИЦА 16-3

Хронични болестни състояния свързани с дисбаланс на айкозаноидите

Сърдечно-съдови
Хипертония
Диабет тип 2
Възпалителни заболявания
Автоимунни заболявания
Рак
Депресия

Не е учудващо, че това са точно онези болестни състояния, обикновено свързани с възрастното население. Така че, в известен смисъл, аз вярвам, че стареенето може да се разглежда като все по-голям дисбаланс на айкозаноидите с течение на времето.

Ако сте скептични по отношение на твърдението, че айкозаноидите играят толкова фундаментална роля в толкова много различни болестни състояния, тогава попитайте някой лекар какво се случва, когато предпише голяма доза кортикостероиди на пациент за повече от 30 дни. Отговорът ще е физиологично опустошение, ако не и смърт (подобна на тихоокеанската съомга след като си хвърли хайвера). Както вече беше описано, това се случва тъй като кортикостероидите има само един начин на действие, нокаутират цялото производство на айкозаноиди – „добри“ и „лоши“.

За разлика от кортикостероидите, които нокаутират всички айкозаноиди, някои противовъзпалителни лекарства, като аспирин и други нестероидни противовъзпалителни лекарства (NSAIDs), могат да повлияят само на онези айкозаноиди, които се синтезират чрез ензима циклооксигеназа (*cyclooxygenase enzyme*) или COX. Наскоро беше открито, че има две форми на този ензим, известни като COX-1 и COX-2. Ензимите COX-1 са постоянно закрепване на съдовите клетки, които очертават кръвния поток или в стомаха клетки, които секретират бикарбонат за неутрализиране на стомашните киселини. COX-2 се оказва ензим, който се синтезира само в отговор на възпаление. Лекарства като аспирин и NSAIDs не правят разлика между тези специфични форми на COX ензима, поради което имат много странични ефекти свързани с тяхната дългосрочна употреба. Например, оказва се, че противораковите ползи на аспирин идват от това, че той инхибира COX-2, докато страничните ефекти идват от това, че едновременно инхибира и COX-1 (и оттам увеличаване на вероятността за вътрешен кръвоизлив). Обаче, сърдечно-съдовите ползи от аспирин изглежда се дължат на инхибирането на COX-1. Тази дилема е показателна за тъй нареченото съотношение риск-полза типично за всички лекарства.

Фармацевтичните компании отново се състезават (както през 1950 г. се опитваха да създадат нови кортикостероиди) да разработят нови лекарства за патентоване – този път такива, които въздействат само на ензима COX-2, но не и на COX-1, и по този начин да намалят страничните ефекти от дългосрочно лечение на възпалението. В тази истерия на фармацевтичните компании се пренебрегва факта на съществуването на „лекарство“, което може да постигне всички тези ползи без странични ефекти. Това „лекарство“ е диетата Зоната.

За да се разбере важноста на диетата за контролиране на тези айкозаноиди и за възстановяване на подходящия баланс на айкозаноидите, трябва да се разбере как се създават действителните прекурсори на айкозаноидите. Да започнем с това, всички айкозаноиди са произведени от есенциални мастни киселини, които организмът не може да създава и следователно трябва да са част от диетата. Тези есенциални мастни киселини са класифицирани или като омега-3 или като омега-6 в зависимост от позицията на двойните си връзки. Но типичните есенциални мастни киселини са само с дължина 18 въглеродни атома и трябва да бъдат удължени от организма до мастни киселини с дължина 20 въглеродни атома преди да могат да създават айкозаноиди. Започнете, всички айкозаноиди

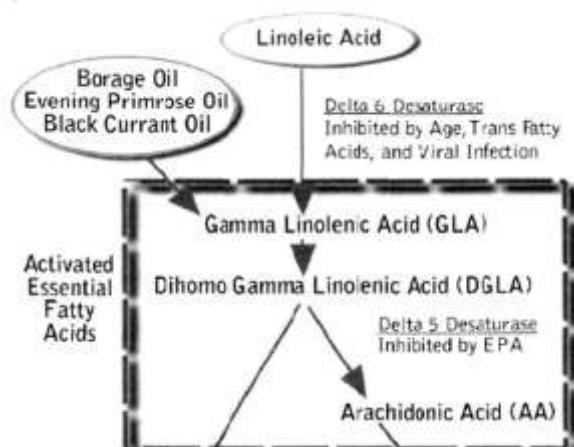
произлизат от есенциални мастни киселини които са с дължина 20 въглеродни атома. Гръцката дума за 20 е *eicosa*, оттам и името айкозаноиди. Не само броят на въглеродните атоми е от значение, но и тяхната конфигурация. Прекурсорите на айкозаноидите трябва да имат определена пространствена конфигурация с най-малко три съединени двойни връзки, за да бъдат превърнати в айкозаноиди. Как диетата контролира образуването на хранителните есенциални мастни киселини в действителни прекурсори на айкозаноидите с 20 въглеродни атома е сложна история.

Откриването на есенциалните мастни киселини за първи път е докладвано през 1929 година. Тогава есенциалните мастни киселини са наречени витамин F. Но витамин F бил неизползваем, освен ако не се трансформира в айкозаноиди. Това дава началото на 70-годишно пътуване, за да се разбере как диетата влияе върху образуването на айкозаноиди, как може да промени баланса на айкозаноидите в организма и как айкозаноидите стават централни играчи в света на анти-старееето.

Метаболизмът на омега-6 есенциалните киселини е показан на фигура 16-2. Въпреки че метаболизмът на омега-3 мастните киселини използва същите ензими и същите пътеки, айкозаноидите от омега-3 мастни киселини не са толкова важни за процеса на стареене, както онези извлечени от омега-6 мастните киселини, защото физиологическите действия на айкозаноидите извлечени от омега-3 мастни киселини са значително по-слаби. Обаче, омега-3 мастните киселини имат силен ефект върху това кои айкозаноиди се образуват от омега-6 мастните киселини, заради тяхното въздействие върху активността на ключови ензими.

Има две ключови стъпки в процеса, който определя количеството на градивните блокове на айкозаноидите, които ще бъдат създадени. В биохимията те са известни като „стъпки ограничаващи скоростта“. Първата стъпка ограничаваща скоростта се контролира от ензима делта-6-десатураза. Този ензим добавя необходима трета двойна връзка в есенциалната мастна киселина в точно определена позиция, за да се огъне навътре и образува гама линоленова киселина (*gamma linolenic acid* - GLA) от линолова киселина.

Определям всяка есенциална мастна киселина, която има тази нова двойна връзка добавена от ензима делта-6-десатураза (*delta-6-desaturase*) като активирана есенциална мастна киселина, защото тази нова двойна връзка започва да огъва есенциалната киселина за да получи подходящата пространствена конфигурация, която се изисква за да се направи айкозаноид. Щом тази нова двойна връзка е вмъкната, много малки количества от тези активирани есенциални мастни киселини могат да засегнат дълбоко баланса на айкозаноидите.



Фигура 16-2 Метаболизъм на омега-6 есенциални мастни киселини

Но съществуват много фактори, които могат да намалят активността на ензима делта-6-десатураза. Най-важният фактор сам по себе си е възрастта. Има два момента в живота, когато този ензим е относително неактивен. Първият е при раждането. През първите 6 месеца от живота, активността на

този ключов ензим в новороденото е относително ниска. Но това също е и момента, в който са необходими максимални количества от дълговерижни есенциални мастни киселини за детето, тъй като мозъкът нараства с възможно най-голяма скорост и тези дълговерижни есенциални мастни киселини са ключовите структурни градивни блокове за мозъка.

Природата е разработила уникално решение на този проблем: майчината кърма. Кърмата е много богата на GLA и други дълговерижни есенциални мастни киселини като омега-3 есенциалната мастна киселина айкозапентаенова киселина (*eicosapentaenoic acid* - EPA). С доставянето на тези активирани есенциални мастни киселини чрез храната се преодолява тази ранна неактивност на ензима делта-6-десатураза. Вторият момент в живота през който активността на този ензим започва да намалява е след 30-годишна възраст. Айкозаноидите са критични за успешната репродукция. Тъй като основната детеродна възраст за жените е между 18 и 30 години, има добър еволюционен смисъл в това да започне намаляване активността на ключов ензим (и при мъжете, и при жените), необходим за създаване на прекурсори на айкозаноидите нужни за плодовитост и зачеване.

Ензимът делта-6-десатураза може да бъде инхибиран и от вирусна инфекция. Единствените известни анти-вирусни агенти са „добри“ айкозаноиди като PGE1. Ако сте вирус, вашата цел номер едно е да инхибирате образуването на този тип „добър“ айкозаноид. Чрез инхибиране на ензима делта-6-десатураза вирусът е изнамерил невероятно умен начин да надхитри основното антивирусно лекарство на организма (т.е. PGE1).

Последният фактор, който може да намали активността на делта-6-десатуразата е присъствието на транс мастни киселини в храната. Транс мастните киселини не съществуват в реалния свят - Те са есенциални мастни киселини, преобразувани чрез търговски процес (известен като хидрогениране - *hydrogenation*) в нова пространствена конфигурация, която е по-стабилна, за да предотврати окисляването. Увеличената стабилност на тези мастни киселини ги прави идеални за преработените храни, но прави транс мастните киселини и силни инхибитори на ензима делта-6-десатураза. Транс мастните киселини окупират активната зона на ензима делта-6-десатураза, и по този начин пречат на образуването на активирани есенциални мастни киселини нужни за синтеза на айкозаноиди. По същество транс мастните киселини могат да се разглеждат като „анти“-есенциални мастни киселини поради тяхното инхибиране на синтеза на айкозаноиди. Като допълнително доказателство, последни проучвания силно замесват тези транс мастни киселини в развитието на сърдечно-съдови заболявания. Как да разберете дали хранителен продукт, който консумирате съдържа транс мастни киселини? Потърсете думите „частично хидрогенирано растително масло“ върху етикета и ако ги има, тогава знаете, че той съдържа транс мастни киселини.

Пътуването в превръщане в айкозаноид е все още далеч от края си след преминаване на това първо препятствие за образуване на GLA. Щом се образува GLA, тя бързо се удължава до дихомо гама линоленова киселина (*dihomo gamma linolenic acid* - DGLA), която е прекурсор на повече от „добрите“ айкозаноиди. Но DGLA също е субстрат за другите ензими ограничаващи скоростта в каскадата на есенциалните мастни киселини (виж Фигура 16-2). Този ензим се нарича делта-5-десатураза (*delta-5-desaturase*). От гледна точка на стареенето, хранителните фактори които контролират този ензим са един от ключовете, които в основата си контролира баланса на „добри“ и „лоши“ айкозаноиди.

Така е, защото крайният продукт, който ензимът делта-5-десатураза произвежда от DGLA е арахидонова киселина (*arachidonic acid* - AA). DGLA е градивния блок на „добрите“ айкозаноиди, докато AA е градивния блок на „лошите“ айкозаноиди. Следователно излишните количества AA могат да са един от най-лошите хормонални кошмари. В крайна сметка, балансът между DGLA и AA във всяка от 60 трилиона клетки определя дълголетие. Нужна е малко AA за производство на „лоши“ айкозаноиди, но в случая на излишно производство на AA балансът на айкозаноидите ще наклони към ускорено стареене и хронични заболявания.

И така как да помогнете на организма да блокира излишното образуване на AA и да наклоните баланса обратно към благоприятно съотношение DGLA/AA? Като осигурите диетата ви да е с подходящи количества EPA. EPA е омега-3 есенциална мастна киселина съдържаща 20 въглеродни атома. Въпреки

че EPA може да се превърне в айкозаноид, от физиологична гледна точка айкозаноидите извлечени от EPA не вършат много работа. Важността на EPA е, че тя действа като инхибитор с обратна връзка на ензима делта-5-десатураза. Колкото по-висока е концентрацията на EPA в клетката толкова повече се инхибира ензима делта-5-десатураза и се произвежда по-малко AA. Като резултат присъствието на EPA в диетата позволява да се контролира скоростта на производство на AA извлечена от DGLA и по този начин да се генерира благоприятно съотношение на DGLA към AA във всяка клетъчна мембрана.

Моята одисея в модуляция на айкозаноидите започне преди около 17 години, когато проучвах ранните изследвания на айкозаноидите, на които беше присъдена Нобеловата награда за медицина през 1982 г. Когато разглеждах метаболитните пътеки на есенциалните мастни киселини ми стана ясно, че отговорът за това как да се лекуват онези хронични заболявания медириани от дисбаланс на айкозаноидите е очевиден. Просто да се накара тялото да произвежда повече „добри“ айкозаноиди и по-малко „лоши“ като се промени съотношението на DGLA към AA на клетъчно ниво. Всичко от което се нуждаех (или си мислех че е така) беше достъп до две активирани есенциални мастни киселини: EPA и GLA.

Получаването на достатъчно EPA за тази задача се оказва лесно. Има много риба в морето. Оказва се, че рибите не могат да правят EPA, но те са на върха на хранителната верига, която започва с планктона, който може. Извличайки рибеното масло може да имате богат източник на EPA. Най-простото рибено масло което съдържа големи количества EPA е това от дроб на треска, без съмнение храната с най-отвратителния вкус известна на човека. Но първото документирано използване на масло от дроб на треска за медицински цели за лечение на артрит датира преди повече от 200 години. Артритът е възпалително състояние, което се характеризира със свръхпроизводство на „лоши“ (т.е. провъзпалителни) айкозаноиди. Допълването на диетата с масло от дроб на треска осигурява необходима EPA за инхибиране образуването на AA, прекурсор на провъзпалителни айкозаноиди. Лечението действало преди 200 години и действа и днес. До неотдавна, дневна доза масло от дроб на треска беше стандартна дневна хранителна добавка за всяко американско дете преди да напусне дома. Без да го знае, всяка баба, която дава на детето си масло от дроб на треска манипулираше синтеза на айкозаноиди.

Докато EPA е лесно да се набави, намирането на активирани омега-6 есенциални мастни киселини като GLA не е, защото тя се съдържа в много малко семена. За да открия кои, посетих хранилищата на библиотека MIT⁴⁹ и започнах своето проучване. От известните повече от 250 000 семе, само 50 съдържаха GLA. От тези 50 само около 5 имаха някакви значителни количества от GLA и само 1 по мое мнение имаше голям потенциал за промишлено производство. Това беше семето на пореч.

Така през 1983 с брат ми Дъг открихме пазарна ниша в света за семена от пореч. Всъщност, по това време това не беше толкова трудно, той като всичките семена в света можеха да се поместят лесно в ъгъла на малка стая. Към края на 1983 г. на практика притежавахме всяко семе от пореч в света.

Направихме някои пилотни експерименти и разработихме процес за извличане, който ни даде масло с много високо качество подходящо за консумация от хора. Накрая имах добър източник на GLA, който да комбинирам с EPA, така че човек да може да промени съотношението на DGLA към AA в някакви си 60 трилиона целеви клетки в човешкия организъм. Допълването с GLA ще преодолее всяко свързано с възрастта увеличение на активността на делта-6-десатураза, и така се гарантира подходящи нива на DGLA в клетките. EPA ще инхибира ензима делта-5 десатураза така че увеличение в нивата на DGLA няма да увеличи нивата на AA. Крайният резултат ще е подобро съотношение на DGLA към AA във всяка клетка в организма. Честно казано, това беше един много умен подход за промяна на айкозаноидите.

Оставах само две пречки преди отиването в Стокхолм за грабване на Нобеловата награда и отваряне на швейцарската ни банкова сметка да трупаме всички пари, които щяхме да направим с брат ми. Първият проблем беше къде да отглеждаме пореч? Оказа се, че двете места в света, където пореча

⁴⁹ Massachusetts Institute of Technology

расте лесно са високите равнини на Саскачеван и ниските долини на Нова Зеландия. Канада беше по-близко, така че се преместихме в Канада за да отглеждаме и извличаме олио от пореч в промишлен мащаб. Другият проблем беше какво трябва да е точното съотношение на GLA към EPA, за да модулира айкозаноидите? За това се нуждаехме от човешки субекти. За щастие имахме няколко: брат ми, жена ми, майка ми и аз. Мислех, че група от четирима ще е достатъчна за начало.

Не тръгнах на сляпо при избора на подходящо съотношение на EPA към GLA, защото съществуваше литература, която изчисляваше съотношението на омега-6 към омега-3 мастните киселини консумирани от човека през палеолита е било около 1:1.

В началото на този век съотношението нараства леко до приблизително 2:1. В момента в Америка това съотношение се е увеличило до приблизително 20:1, поради бързото нарастване на употребата на растителни масла (които са богати на омега-6 мастни киселини) и съответното намаляване на консумацията на риба (която е богата на омега-3 мастни киселини). Бърз поглед назад към Фигура 16-2 ще покаже защо това може да е една от най-вредните промени в хранителните ни навици през двадесети век. Висок прием на омега-6 мастни киселини (основно като линолова киселина) натиска надолу метаболизма на всички есенциални мастни киселини, което в крайна сметка форсира увеличеното производство на AA. Представете си колона вода със стеснение в единия край. Потокът в другия край напълно зависи от височината на колоната. Колкото повече вода наливате в колоната, толкова по-голям е потока от стеснения край. Същото е вярно и за омега-6 мастните киселини. Колкото повече омега-6 мастни киселини консумирате, толкова по-голямо е производството на AA. Комбинирайте това с намаление в приема на омега-3 мастни киселини (като тези в маслото от дроб на треска) и получавате повишено изграждане на AA и увеличено производство на „лоши“ айкозаноиди. Докато имаме забележително намаление в ранната детска смъртност, болестите свързани със свръхпроизводството на „лоши“ айкозаноиди (виж Таблица 16-3) са основните причини за смъртността свързана със застаряващото население. До голяма степен тези заболявания са изцяло свързани с храненето, поради свързаността си с дисбаланс на айкозаноидите.

Ето защо дълговерижните омега-3 мастни киселини като EPA са толкова важни за диета Зоната. Те инхибират ензима делта-5-десатураза и по този начин ограничават вливането на омега-6 мастни киселини в AA, което по-нататък намалява производството на „лоши“ айкозаноиди. Докато консумирате умерени количества омега-6 мастни киселини с еднакви количества EPA, тогава тези хранителни омега-6 мастни киселини в диетата са склонни да се натрупват на нивото на DGLA (поради инхибиране на делта-5-десатураза от EPA), което увеличава производството на "добри" айкозаноиди. Обаче общото количество от омега-3 и омега-6 мастни киселини, които са необходими е относително малко, което означава че все още трябва да добавяте още допълнителна мазнина към храната си, за да забави скоростта на навлизане на хранителните въглехидрати, за да се контролира секрецията на инсулин. Затова, ако към диета Зоната трябва да се добави мазнина, тя следва да е основно мононенаситена мазнина. Мононенаситените мазнини не могат да се превърнат в айкозаноиди („добри“ или „лоши“). След като нямат ефект върху айкозаноидите и инсулина, мононенаситените мазнини могат да осигурят количеството мазнина, необходимо за контролиране скоростта на навлизане на въглехидратите в кръвта без да нарушават цялостния баланс на омега-3 към омега-6, който се опитвате да постигнете с диета Зоната. Причините за необходимостта от дълговерижни омега-3 мастни киселини в диетата на човека вероятно са еволюционни. Доколкото риболовът не е развит до преди 20 000 години как човекът е придобивал тези относително редки мазнини необходими за развитие на мозъка, ако не е ял риба? Отговорът може да е защото (1) е имало други източници на EPA освен рибата и (2) той е бил истински слабак.

В сравнение с други хищници преди един милион години човекът бил губещ. Не можел да се мери с други животни, които били по-силни и имали добри ловни умения. Въпреки това, човекът бил доста добър чистач. По времето, когато той пристигал до трупа, там не е останало много. Вероятно останалото нещо са били кости, които другите хищници и по-силни чистачи (като хиените) не са имали време да сдъвчат или оглозгат. И най-голямата кост била черепа на мъртвото животно. Но човекът имал едно важно предимство, имал оръдия. Оръдия (като камъни), които можели да разчупят черепа

на мъртвото животно и да достигнат до мозъка, който бил много богат на дълговерижни омега-3 есенциални мастни киселини. Ето ви класически пример за това, че сте това, което ядете. С яденето на пречистени мозъци, богати на дълговерижни омега-3 есенциални мазнини човекът попаднал на молекулярните градивни блокове за по-бързо развитие на своя мозък. С по-голяма сила на мозъка, той можел да прави по-добри оръдия и да развие по-добри ловни стратегии. Към ерата на неопалеолита, около преди 10 000, човекът станал най- смъртоносния ловец на земята. Сега неопалеолитния човек можел да яде която и да е част от трупа, включително богатите на протеин мускули.

Месото от дивеч съдържа приблизително шест пъти повече дълговерижни омега-3 мастни киселини от днешното говеждо от хранени със зърно животни. Така че каквото и да е ядъл неопалеолитния човек (мозъци или месо), той е получавал доста дълговерижни омега-3 мастни киселини като EPA. Както споменат по-рано, през последните 50 години има драматично намаляване в количеството омега-3 мастни киселини консумирани от американците. Фактически, близо 20% от американското население днес има толкова ниски нива на EPA в кръвта, че не може да се открие. Без достатъчни количества EPA е трудно да се прекрати активността на ензима делта-5 десатураза, което води до увеличено производство на AA и генериране на по-големи количества „лоши“ айкозаноиди.

Нека се върнем към историята как стигнах до определяне на точното съотношение на EPA към FLA, за да се коригират всички тези проблеми. Взимайки под внимание всички данни, включително все по-масивната свръхконсумация на омега-6 мастни киселини като цяло, смятах, че съотношение 4:1 на EPA към GLA трябва да свърши работа. Едно съотношение за всеки: защо не? Очевидно глупаво мислене в ретроспекция, но тъй като идвах от опита си в доставката на фармацевтични лекарства, ми изглеждаше логично по онова време. Така започнах с това съотношение, направих желатинови капсули съдържащи рибено масло (т.е. EPA) и масло от пореч (т.е. GLA) и намерих още няколко желаещи приятели (т.е. морски свинчета) извън семейството ми. Казах им стандартната фраза „Вярвай ми“.

За щастие имах добри приятели, които наистина ми вярваха.

Тъй като по време на тази ранна фаза на моето проучване работех само с промяна на нивата на мастните киселини, моите първоначални наблюдения върху айкозаноидите не бяха объркани с други потенциални подходи за хормонална модулация, като контрол на инсулина или възстановяване на нивата на ендокринните хормони. Имах много целенасочен подход да се съсредоточа единствено върху манипулиране нивата на айкозаноидите чрез добавяне към храната с определени количества активирани есенциални мастни киселини. И много от физиологичните промени, които наблюдавах настъпваха в рамките на седмици, ако не в дни.

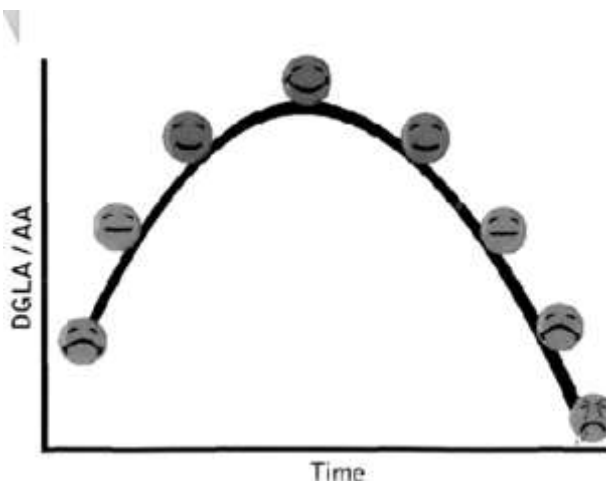
Времевата рамка за тези физиологични действия беше важна, защото беше много по-бърза от докладваните отговори за лечение, които се фокусират върху възстановяването на ендокринните хормони. Тези промени обикновено отнемат седмици, ако не и месеци за да се видят измерими ефекти.

С времето (често няколко месеца) обаче забелязах, че започват да се случват странни неща. На практика всеки, който приемаше комбинацията от EPA и GLA се чувстваше много по-добре в началото. Те произвеждаха повече „добри“ и по-малко „лоши“ айкозаноиди. Но с времето някои индивиди отбелязваха че са се стабилизирали или дори виждаха спад в ранните ползи, изпитвани в началото.

Въпреки това, те все още се чувствата по-добре отколкото преди да започнат. Но имаше и друга група, която виждаше първоначалните ползи да ерозират напълно и всъщност започваха да се чувства по-зле отколкото преди да започнат. Някои от приятелите ми не бяха вече толкова приятелски настроени – докато не открих какво се случва. Нарекох го ефект на преливането.

Първоначално, когато съотношението на DGLA към AA се подобрява, човек започва да създава повече „добри“ айкозаноиди и по-малко „лоши“. Всичко просто продължава да става все по-добре. Но ще има момент, в зависимост от биохимията и пола на човека, когато съотношението на DGLA към AA започва да се понижава. Те все още се чувстват по-добре отколкото при започването, но не толкова добре както

първоначално. За някои индивиди това понижаване на съотношението DGLA/AA продължава и това е защото вероятно те да започнат да се чувстват по-зле отколкото когато започват програмата, защото произвеждат повече „лоши“ айкозаноиди. Това е показано на Фигура 16-3.



Фигура 16-3 Ефект на преливането от свръхконсумацията на GLA

Онова, което се случваше е, че те изграждаха DGLA в клетките си. Увеличените нива на DGLA осигуряваха повече субстрат за ензима делта-5-десатураза да създава повече AA. Увеличението на DGLA надвишаваше количеството на доставената EPA за да инхибира ензима делта-5-десатураза. И този ефект на преливане изглежда настъпваше много по-често при жените, отколкото при мъжете. Толкова много за едно съотношение на GLA и EPA за всички, Нобелова награда, и банковата сметка на Швейцария.

След размисъл, отговорът е очевиден. Не всички са еднакви биохимически. Това е концепцията на индивидуализма: всяка хранителна програма или схема на добавки трябва да пасва на собствена биохимия на човека, а не обратното. Това е особено важно за модулацията на хормоните, където биологичните промени настъпват много бързо. И допълването с комбинация от EPA и GLA беше определено програма за модулация на хормоните с резултат наблюдавани в рамките на най-много седмица или две. Дори повечето хормонални заместващи терапии изискват много повече време за да се видят физиологическите разлики.

И така реших, че ако един размер не пасва на всички, е по-добре да започна да правя широк спектър от различни комбинации на EPA и GLA и да ги настроя фино за всеки индивид. Но как да го направя? Нямах тест за нивата на айкозаноидите, той като те не пътуват в кръвта и много малко айкозаноиди имат стабилни метаболити в урината. Освен това, единия айкозаноид (PGE1), който се опитвах да увелича няма каквито и да било метаболити в урината. Но айкозаноидите оставят подлежаща на биохимическа оценка следа, която дава представа за действителния им баланс в различни органи в тялото. По-късно в тази глава ще опиша диагностичната карта, която не само позволява да определите статуса на айкозаноидите си, но ще покаже и как да промените количествата и съотношенията на активираните мастни киселини за да настроите фино тези изключително мощни хормони.

Към 1989 г. си мислех, че най-накрая съм довел тази концепция до наука. Много по-сложна наука отколкото мислех в началото, но все още управлявана от някои основни биохимични правила. Но онова, което ми даде яснота за разработването на диета Зоната беше работата ми с елитни спортисти.

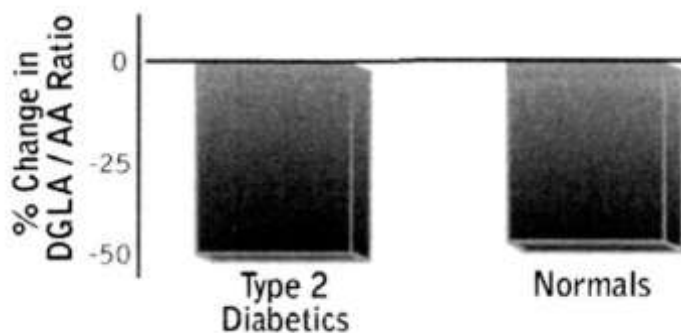
Започнах да забелязвам, че някои елитни спортисти, с които работех имаха много добър тренировъчен период, но после не се справяха така добре по време на състезания. Други се справяха изключително добре. Когато започнах да ги разпитвам дали са правили нещо различно от гледна точка на диетата преди състезание, стана ясно, че онези, които са се натоварвали с въглехидрати, винаги се справят по-зле от онези, които поддържат последователна диета. Блъсках си мозъка опитвайки се да разбере какво се е объркало, или какво се е променило, за да обясня този внезапен срив в статуса на

айкозаноидите им. Тогава ми проблесна. Натоварването с въглехидрати, което увеличава нивата им на инсулин.

Едно пътуване обратно до хранилищата на библиотеката на MIT потвърди моето подозрение. Там открих по-рано публикувано изследване, която показваше, че високи нива на инсулин активират ензима делта-5-десатураза, докато глюкагонът инхибира неговата активност. Всички хормонални ползи, които бях старателно разработил за всеки спортист, за да манипулирам техните съотношение на DGLA към AA бяха подкопани от скока на инсулина причинен от натоваване с въглехидрати преди състезанието. Това увеличаване на инсулина стимулираше ензима делта-5-десатураза да увеличи производството на AA за сметка на DGLA. За тези спортисти резултата беше, изключително благоприятното съотношение на DGLA към AA създадено през тренировъчния период бързо се превърна в много нежелано съотношение по време на състезанието. Това беше същия ефект на преливането, който наблюдавах в ранните дни на изучаване как да настояя фино нивата на айкозаноидите. Това беше моментът, в който разбрах, че никога няма да мога да контролирам нивата на айкозаноидите без първо да контролирам нивата на инсулина. Обратно към чертожната дъска.

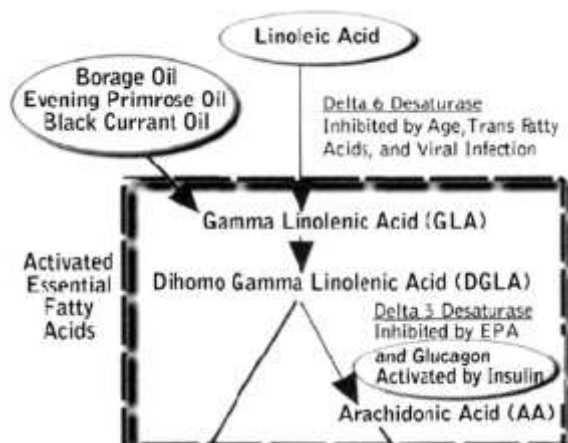
Съществуваха ли потвърждаващи доказателства, че високи нива на инсулин оказват влияние върху съотношението на DGLA към AA при хората? Такава информация беше публикувана през 1991 г. Целта на това изследване беше да поддържа високи нива на инсулин за 6 часа при нормални субекти и при пациенти с диабет тип 2 (които се характеризираха с прекомерни нива на инсулин). Резултатите са показани на Фигура 16-4.

Само шест часа след излагане на повишени нива на инсулин съотношението на DGLA към AA в кръвта и при нормалните лица и при тези с диабет тип 2 спада с близо 50%. Елитните спортисти, които бяха натовавани с въглехидрати преди състезанието страдаха от същото намаление на съотношението DGLA/AA като ядяха по-плътни въглехидрати (зърнени храни, паста и нишестета), и така повишаваха инсулина, което причиняваше бързо влошаване на съотношението им DGLA/AA.



Фигура 16-4 Хиперинсулинемията може да промени съотношението DGLA/AA

И така, метаболизмът на активираните есенциални мастни киселини трябваше да бъде изменен така, че да се вземе под внимание ролята на инсулина и глюкагона върху ензима делта-5-десатураза. Това е показано на Фигура 16-5.



Фигура 16-5 Модифициран метаболизъм на омега-6 есенциални мастни киселини

Инсулинът беше активатор на ензима делта-5-десатураза, докато глюкагонът беше инхибитор на същия ензим. Ролята на излишния инсулин в отрицателното въздействие на баланса на айкозаноидите също накрая започна да обяснява защо излишният инсулин беше толкова идеален предсказател за сърдечно заболяване. Колкото повече „лоши“ айкозаноиди правите, толкова по-вероятно е да развиете тромбоцитна агрегация и повишена вазоконстрикция, основните фактори за инфаркт.

Знаех, че единствения начин да се контролира инсулина изисква контрол на съотношението протеини-въглехидрати на всяко хранене. Отново се сблъсках с определянето на това какво трябва да е оптималното съотношение протеини-въглехидрати. Добро начало беше да се опитам да изчисля съотношението протеини-въглехидрати консумирано от неопалеолитния човек преди около 10 000 години, тъй като гените ни не са се променили оттогава.

За щастие, такава оценка съществуваше на много места в *New England Journal of Medicine*. Използвайки антропологични данни и сравнявайки голям брой от съществуващи първобитни племена, тези изследователи изчисляват средното съотношение протеини-въглехидрати в диетата на неопалеолитния човек като 3 грама протеин на всеки 4 грама въглехидрати или съотношение протеини-въглехидрати 0,75. Като използвах това проучване като начална точка, започнах да разработвам диета, която да контролира съотношението протеин-въглехидрати в границите между 0,6 и 1,0 на всяко хранене, така че балансът на инсулина и глюкагона да се поддържа от хранене до хранене. Тази диета е диета Зоната.

Въпреки че бях решил проблема с елитните спортисти, все още се чудех за вероятността за спазване от населението. Елитните спортисти са много дисциплинирани. Може ли същата дисциплина да се очаква от другите хора? За щастие, работейки с тези спортисти ми позволи да избистря техниките си за обучение, за да направя диета Зоната по-достъпна и лесна за следване. Безценните уроци, които получих при работата си с тях ми позволи да разработя дори още-по-лесни за следване указания за моите изследвания на пациенти с диабет тип 2, описани в предходна глава. Всички тези модули за обучение могат да се намерят в предишните ми книги *Zone Perfect Meals in Minutes*. Това е книгата, ако някога е имало „Зона за начинаещи“.

След като описах моята лична одисея за научаване на трудния ми опит как да контролирам градивните блокове на айкозаноидите, нека описа как те се създават в действителност и как работят. Както споменат по-рано, айкозаноидите са автокринни хормони. Те не са предназначени да циркулират в кръвта като ендокринните хормони. Затова всяка клетка в тялото (всичките 60 трилиона) може да създава айкозаноиди. Това е като да имате 60 трилиона отделни айкозаноидни жлези, всяка от които е способна да създава тези изключително мощни хормони. За разлика от ендокринните хормони, които са под контрол на хипоталамуса, за айкозаноидите не съществуват такъв централизиран

контрол. Вместо да отговаря на някакъв контролиращ сигнал, всяка клетка отговаря на промените в непосредствената си околна среда. Първата стъпка в генериране на отговор на клетката е действителното освобождаване на есенциална мастна киселина от мембранните фосфолипиди в мембраната на клетката. Ензимът, отговорен за освобождаването на есенциалната мастна киселина се нарича фосфолипаза A2 (*phospholipase A2*). Тъй като няма обратна връзка, която да спре производството на айкозаноиди, единственият начин да се инхибира тяхното постоянно освобождаване от клетката е чрез създаването на кортизол, който води до синтеза на протеин (т.е. липокортин - *lipocortin*), който инхибира действието на фосфолипаза A2. Чрез инхибирането на този ензим, който освобождава есенциални мастни киселини от клетъчните мембрани, се блокира доставката на субстрата необходим за синтеза на айкозаноидите. Очевидно ако има свръхпроизводство на кортикостероиди, особено кортизол, синтезът на всички айкозаноиди ще бъде сведен до пълно спиране – включително изключване на имунната система.

Веднъж освободена от клетъчната мембрана, свободната есенциална киселина с 20 въглеродни атома може да се насочи по три пътеки. Първата е през системата циклооксигеназа (*cyclooxygenase* - т.е. COX), която произвежда простагландини. По тази пътека силно изкривената есенциална мастна киселина е затворена в себе си, за да образува простаноиден пръстен. Втората е през пътеката 5-липо-оксигеназа (5-LIPO), която създава левкотриени. Има и трета пътека по която есенциалната мастна киселина с 20 въглеродни атома просто се преобразува или чрез ензимите 12- или чрез 15-липохигеназа (12- или 15-*lipoxygenase* - 12- or 15-LIPO), както в случая на хидроксилирани есенциални мастни киселини. Тази трета пътека е която постоянно произвежда новооткрити айкозаноиди. Тези пътеки са посочени на Фигура 16-6.



Фигура 16-6 Различни пътеки за образуване на айкозаноиди

В допълнение към кортикостероидите някои лекарства могат да инхибират циклооксигеназната пътека на формирането на тези айкозаноиди. Най-известното е аспириинът, който буквално разрушава ензима циклооксигеназа едно към едно. Това е известно като инхибитор самоубиец. Когато страдате от главоболие или артритна болка, свръхпроизвеждате „лоши“ айкозаноиди – в частност „лоши“ простагландини. Аспириинът временно затваря цялостното формиране на простагландини (но не и образуването на левкотриени или хидроксилирани мастни киселини) докато клетката може да произведе повече от ензима циклооксигеназа, за да замени онези разградени от аспирина. Обаче не може да използвате тези войници самоубийци завинаги, тъй като аспириинът също затваря синтеза на „добри“ простагландини, особено онези, които защитават стомаха от саморазстваряне. Когато това се случи, получавате вътрешен кръвоизлив. Затова има повече от 10 000 смъртни случая годишно от прекомерна употреба на аспириин. Други лекарства, известни като нестероидни противовъзпалителни лекарства (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs* - NSAIDs) също инхибират ензима циклооксигеназа, но не и ензима липооксигеназа, който създава левкотриени. Измежду тези NSAIDs са Motrin, Advil, Aleve. Продължителната употреба на тези NSAIDs генерира същите проблеми, както дългата употреба на аспириин.

Щом в клетката се създаде айкозаноид, който се транспортира извън клетката, където може да взаимодейства с рецептор върху клетъчната повърхност на секретирателната клетка или с рецептор на съседна клетка. Щом това взаимодействие настъпи, се синтезира вторичен посредник в целевата клетка. Ако се освободи „добър“ айкозаноид, тогава вторичният посредник е цикличен АМР. Увеличеното производство на цикличен АМР в целевата клетка ще усилва всеки постъпващ хормонален сигнал от ендокринни хормони, които също използват цикличен АМР като техен вторичен посредник. От друга страна, „лоши“ айкозаноиди (като тромбоксан А2 - *thromboxane A2*) могат на практика да намалят нивата на цикличен АМР. Крайният резултат от увеличаване на цикличен АМР в клетките е, че се свежда до минимум лошата хормонална комуникация и стареенето се преобръща докато се създават повече „добри“ айкозаноиди и по-малко „лоши“ такива.

На кратко, „добрите“ айкозаноиди действат като усилвателна система на цикличния АМР, за да гарантират че биологичните съобщения пренасяни от ендокринните хормони ще достигнат до подходящите клетки в точното време и с подходящата точност. Силата на този подход по отношение на стареенето е, че диетата, и особено диета Зоната, може да поддържа и повишава производството на „добри“ айкозаноиди, така че биологичният интернет да продължи да функционира, дори при спадащи нива на ендокринните хормони.

Въпреки че способността да се контролира инсулина ще влияе на активността на делта-5-десатуразата все още е необходимо да се обърне особено внимание на баланса на омега-3 към омега-6 мастните киселини в храната. Колкото по-голямо е съотношението на омега-6 към омега-3 мастните киселини в диетата, толкова по-голяма е вероятността от свръхпроизводство на „лоши“ айкозаноиди, независимо от това колко добре контролирате инсулина. Ще получавате всички необходими омега-6 мастни киселини от приемането на адекватни количества беден на мазнини протеин. Но омега-3 мастните киселини, особено дълговерижните мастни киселини като айкозапентаеновата киселина (ЕРА) са нещо различно. Затова рибата е толкова важна в диета Зоната. Рибата е единствения източник на протеин, богат на ЕРА. Освен това, той е единственият източник на протеин, който е относително беден източник омега-6 мастни киселини. Следователно, увеличената консумация на риба и/или рибени масла става най-силното оръдие за модулиране на съотношението в хранителния прием на омега-6 към омега-3 есенциални мастни киселини.

Все пак, не ви е необходимо много омега-3 или омега-6 мастни киселини всеки ден, вероятно само 5 до 8 грама общо есенциални мастни киселини (със съотношение на омега-6 към омега-3 мастни киселини не по-голямо от 4:1).

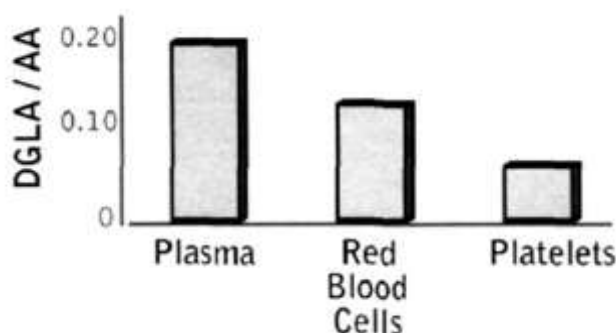
Това количество от прием на хранителни мазнини доставя по-малко от 10 до 20% от необходимите мазнини, тъй като средният мъж се нуждае от около 40 до 50 g мазнини на ден по диета Зоната. Балансът на хранителните мазнини трябва да дойде от мононенаситени мазнини (като зехтин, определени ядки или авокадо), които нямат въздействие върху инсулина или айкозаноидите. Мононенаситените мазнини осигуряват подобрен вкус и способност за забавяне навлизането на въглехидратите в кръвния поток, но без да повлияят на баланса на „добри“ и „лоши“ айкозаноиди, които се опитват да оптимизират чрез контрол на инсулина и приема на есенциални мастни киселини.

Следователно, идеалната диета на Зоната свободна от възраст контролира едновременно правилното съотношение на омега-3 към омега-6 мастните киселини, както и баланса на протеини-към-въглехидрати при всяко хранене, докато ограничава общите калории. Хранителната стратегия поддържа динамичен баланс на айкозаноидите като контролира нивата на действителните прекурсори и хормоните отговорни за активирането на критичните ензими за метаболизма на есенциалните мастни киселини. Чрез поддържане на баланса на прекурсорите на айкозаноидите в подходяща зона (в крайна сметка са ви нужни малко „лоши“ айкозаноиди, за да оцелеете) се контролира информационният поток на биологичния интернет. Контролирайте този поток и избягвайте погрешната комуникация между хормоните и сте започнали да обърщате процеса на стареене.

Развитието на хронични заболявания (сърдечно-съдови болести, диабет, рак и артрит) свързани със стареенето не се случва за една нощ, а е резултат от постоянни хормонални атаки на организма. Но по времето на появата им може да са настъпили значителни (и потенциално необратими) увреждания на органи. И така, ако айкозаноидите действат като водещи хормони, които контролират тази сложна система за хормонална комуникация, съществува ли някакъв начин да продължим да наблюдаваме и настройваме този основен механизъм на стареене преди появата на условия за хронично заболяване? Ако отговорът е да, тогава може да кажете кога излизате от подходящата айкозаноидна зона и да вземете незабавни диетични стъпки да възстановите баланса. Съществува ли такъв тест?

За съжаление, както споменах по-рано, през този век не съществува прост, пряк диагностичен тест за айкозаноидите и вероятно няма да има такъв и в следващия. И така, ако не можете да кажете какъв е действителния баланс на айкозаноидите, тогава може би нивата на DGLA и AA в кръвта могат да дадат ключа? Докато кръвта е лесно достъпна, за съжаление тя не е много надежден предсказател какъв е статуса на айкозаноидите в отделните клетки. Всъщност кръвта дори не е добър предсказател за съотношението DGLA/AA за различните клетки в кръвта.

На теория всички елементи на кръвта трябва да са в равновесие, следователно съставът на масните киселини трябва да е относително постоянен от един вид клетки към друг вид. Но както се вижда на Фигура 16-7 случаят не е такъв.



Фигура 16-7 Съотношение DGLA/AA в различните елементи на кръвта

В зависимост от типа на клетъчната проба в кръвта, съотношението DGLA/AA може да е коренно различно. Ако се вземат кръвни проби, коя клетка е най-определящия фактор за баланса на DGLA/AA в тъканите, от които не може да се вземе проба? Аз не знам, както и никой друг в момента. И така, ако балансът на айкозаноидите е ключът за контролиране на стареенето, съществува ли друг начин да се определи този баланс? За щастие, айкозаноидите оставят подлежаща на оценка биологична пътека основаваща са не техните физиологични действия, които дават доста надеждна индикация за тяхното състояние в конкретен орган. Тази подлежаща на оценка биологична пътека, следователно, осигурява яснота как да се преразгледа диетата за да се подобри състоянието на айкозаноидите.

През годините разработих редица външни показатели, които предсказват с доста висока степен на прецизност статуса на айкозаноидите. Те са същите, които разработих за първи път за елитните спортисти, с които работех. Всяка седмица всеки спортист попълваше отчет за състоянието на айкозаноидите и след това ми го изпращаше. В рамките на 30 секунди можех да кажа дали трябва да променя приема им на EPA и GLA за пренастройка на състоянието на айкозаноидите. Когато айкозаноидите са идеално балансирани с подходящо допълване с активирани есенциални мастни киселини, отчетът ще покаже промяната от седмица в седмица. Как изглежда този отчет за състоянието на айкозаноидите е показано в Таблица 16-4.

ТАБЛИЦА 16-4 Отчет за състоянието на айкозаноидите

1. Ежедневни действия	__ увеличено	__ без промяна	__ намалено
2. Апетит за въглехидрати	__ увеличено	__ без промяна	__ намалено
3. Липса на глад между храненията	__ увеличено	__ без промяна	__ намалено

4. Здравина и растеж на ноктите	__ увеличено	__ без промяна	__ намалено
5. Здравина и структура на косата	__ увеличено	__ без промяна	__ намалено
6. Плътност на изпражненията	__ увеличено (потъват или запек)	__ без промяна	__ намалено (хлабави или диария)
7. Продължителност на съня	__ увеличено	__ без промяна	__ намалено
8. Умора при събуждане	__ увеличено	__ без промяна	__ намалено
9. Чувство за благосъстояние	__ увеличено	__ без промяна	__ намалено
10. Умствена концентрация	__ увеличено	__ без промяна	__ намалено
11. Умора	__ увеличено	__ без промяна	__ намалено
12. Състояние на кожата	__ увеличено	__ без промяна	__ намалено
13. Метеоризъм	__ увеличено	__ без промяна	__ намалено
14. Главоболие	__ увеличено	__ без промяна	__ намалено
Впишете дозата си фармацевтичен клас рибено масло: _____			

На пръв поглед, тази колекция от външни знаци изглежда толкова обещаващо колкото разглеждането на вътрешностите на гълъби от древни римски гадатели. И все пак, от по-голяма перспектива, този отчет дава подробна представа за състоянието на айкозаноидите ви в момента. Нека обясня, как този на пръв поглед ненаучен начин за оценка състоянието на айкозаноидите, в действителност осигурява уникален поглед към физиологията на айкозаноидите, защото с подходящите промени в съотношението на EPA и GLA тези физиологични параметри могат да бъдат променени драстично, често в рамките на дни.

1. Ежедневни действия. Увеличаването на ежедневните физически действия (особено повишената енергия) показва, че нивата на DGLA се повишават и се произвеждат повече “добри” айкозаноиди, което води до увеличен пренос на кислород и по-добро използване на складираните телесни мазнини. Намалената енергия при ежедневните действия означава натрупване на AA и съответно увеличено производството на “лоши” айкозаноиди.

2. Апетит за въглехидрати. Непреодолимото желание за въглехидрати ще намалее и може да изчезне заедно с намаляване на “лошите” айкозаноиди, особено левкотриените, които стимулират синтеза на инсулин. Но ако произвеждате твърде много „добри“ айкозаноиди, нивата на инсулин могат да се понижат твърде много, което води до увеличена консумация на въглехидрати, тъй като няма достатъчно инсулин, който да инхибира синтеза на невропептид Y, който е най-мощния стимулатор на апетита.

3. Липса на глад между храненията: Тъй като “добрите” айкозаноиди инхибират отделянето на инсулин, нивата на кръвната захар остават стабилни и гладът се потиска.

4. Здравина на ноктите: Структурният протеин кератин е под абсолютен контрол на айкозаноидите. “Добрите” айкозаноиди като PGE увеличават неговия синтез, което води до бърз растеж на ноктя с отлична здравина. От друга страна, “лошите” айкозаноиди намаляват синтеза на кератин, което води до крехки, лесно чупливи нокти.

5. Здравина на косата: Кератинът също е основен структурен компонент на косата. Структурата на косата може да се използва като индикатор за състоянието на айкозаноидите подобно на това на здравината на ноктите.

6. Плътност на изпражненията: Водното съдържание на изпражненията се контролира от баланса на вазодилаторите и вазоконстрикторите в колона. Свръхпроизводство на “добри” айкозаноиди ще доведе до твърде много приток на вода, което ще произведе много хлабави изпражнения или диария, докато свръхпроизводството на “лоши” айкозаноиди ще намали

притока на вода, което води до много плътни изпражнения или запек. Когато изпражненията са с балансирано съдържание на вода (т.е. плуват) това е много добър показател за оптимален баланс на „добри“ и „лоши“ айкозаноиди.

7. Продължителност на съня: Нуждата от сън се определя от времето необходимо да се възстанови равновесието на невротрансмитерите. Този процес се ускорява в присъствието на „добри“ айкозаноиди (като по този начин се намалява нуждата от сън) и се забавя в присъствието на „лоши“ айкозаноиди (което увеличава нуждата от сън).

8. Умора при събуждане: Всяко увеличаване на умората при събуждане показва, че в централната нервна система съществува свръхпроизводство на „лоши“ айкозаноиди.

9. Усещане за благополучие: „Добрите“ айкозаноиди водят до състояние на благополучие за разлика от депресията/тревожността/раздразнителността свързани с натрупването на „лоши“ айкозаноиди. Това е един много чувствителен параметър за определяне текущия баланс на айкозаноидите.

10. Умствена концентрация. Тя се контролира от поддържането на нивата на кръвна захар, които се мобилизират от глюкагона. Образуването на „лоши“ айкозаноиди ще увеличи отделянето на инсулин, което от своя страна намалява отделянето на глюкагон. Един от първите знаци за хипогликемия е намалената умствена концентрация.

11. Умора. Тя може да е резултат или от твърде много вазодилатация причинена от свръхпроизводството на „добри“ айкозаноиди, което води до недостиг на електролити или на свръхпроизводство на „лоши“ айкозаноиди, водещо до намаляване на преноса на кислород. Ако изпитвате умора, опитайте да определите в коя страна на айкокозаноидната зона се намирате, като отбележите другите параметри, като умора при събуждане или плътност на изпражненията.

12. Състояние на кожата. Свръхпроизводството на „лоши“ айкозаноиди ще доведе до сухота на кожата и екзема (причинени от увеличено образуване на левкотриени). От друга страна „добрите“ айкозаноиди са противовъзпалителни и също стимулират синтеза на колаген в допълнение към подобрената микроциркулация причинена от увеличена вазодилатация.

13. Метеоризъм: Метеоризмът, или газовете, са причинени от метаболизма на анаеробни бактерии в долната част на червата. Свръхпроизводството на „добри“ айкозаноиди увеличава действието на перисталтиката на стомашно-чревния тракт, като по този начин предоставя големи количества хранителни вещества за тези анаеробни бактерии. Резултатът е по-голяма метаболитна активност на тези бактерии, която увеличава газовете като краен продукт на техния метаболизъм.

14. Главоболие. Главоболието е подобно на умората, защото може да имате главоболие от вазодилатация⁵⁰(твърде много „добри“ айкозаноиди) или главоболие от вазоконстрикция⁵¹(твърде много „лоши“ айкозаноиди). Както при умората, трябва да прегледате другите параметри, за да получите по-ясна картина за състоянието на айкозаноидите си

Важността на тези параметри е че те отразяват общия баланс на DGLA към AA в целевите органи. Ако това съотношение започне да клони към по-ниско съотношение на DGLA към AA, е много вероятно симптомите на хронични заболявания свързани с лош баланс на айкозаноидите скоро да се завърнат. Ако забележите промяна в някой от тези параметри, как да ги върнете към баланс? Отговорът е чрез разумното използване на есенциални мастни киселини. Казвам разумно, защото когато се използват

⁵⁰ разширяване на кръвоносните съдове

⁵¹ свиване на кръвоносните съдове

правилно, комбинацията от активирани омега-3 (като EPA) и омега-6 есенциални мастни киселини (като GLA) са мощни допълнения към диета Зоната. От друга страна, използвани неправилно, те могат в действителност на ускорят заболяването и стареенето. За съжаление, тъй като те се намират във всеки магазин за здравословна храна в Америка, с тях може много лесно да се злоупотреби.

Ето някои указания за използването на EPA и GLA в диета Зоната, които съм събрал през годините. Ако произвеждате твърде много „лоши“ айкозаноиди, определени чрез отчета за състоянието на EPA и намалете приема на GLA (без значение с колко). Ако произвеждате твърде много „добри“ айкозаноиди, намалете приема на EPA. Физиологичните промени, които настъпват при промяна на баланса на EPA и GLA (ако следвате диета Зоната) могат да настъпят за няколко дни, ако не и часове. Когато имате работа с активирани есенциални мастни киселини вие действате с много мощни модификатори на биологичния отговор. Отнасяйте се към тях с уважение.

Колко EPA трябва да вземате? На практика е невъзможно да предозирате EPA, но добра минимална дневна доза е около 300 до 400 mg, стига да е молекулярно пречистена за отстраняване на замърсяване с PCB. Количеството EPA е равно на около две капсули рибено масло на ден или половин чаена лъжичка масло от дроб на треска, което родителите ви или прародителите ви са взимали всеки ден. Разбира се, те са приемали пет до шест пъти това количество рибено масло като деца.

Обаче количеството GLA, което трябва да се приема е нещо различно. GLA е много мощен нутриент и потенциално опасен за някои хора. В един момент мислех, че ще са ми нужни хиляди акра пореч, за да отговоря на потенциалното търсене на GLA. Щом разбрах ефекта на преливането придобих нов респект към този изключително мощен хормонален модулатор, защото той има потенциал да увеличава свръхпроизводството на „лоши“ айкозаноиди, което може да ускори процеса на стареене.

Освен това при диета Зоната установих, че нуждата от GLA пада драматично и дори малки количества над основно изискване могат да доведат до увеличаване образуването на AA. Затова рядко препоръчвам повече от 1 до 2 mg GLA на ден за повечето хора. Тъй като стандартния размер на капсулите масло от пореч продавани в магазините за здравословни рани съдържат 240 mg, трябва да използвате много остър нож и да срешете капсулата на 240 еднакви парчета (успех), за да вземете точната доза. Много по-добър начин да получите 1 до 3 mg на ден е просто да изядете малка купа от овесена каша (инстантната овесена каша съдържа много по-малко GLA) за закуска. Лично аз мисля че овесената каша е по-лесния начин и баба ви вероятно го е правила. Но дори и това количество GLA може да е много за много хора, които следват диета Зоната.

Както виждате, има огромно разнообразие от биологични отговори щом започнете да използвате активирани есенциални мастни киселини в комбинация с диета Зоната.

Повечето хора няма да са толкова бдителни, затова им казвам да следват диета Зоната, да приемат умерени количества рибено масло и да хапват 1-2 купи овесена каша седмично. Не много пикантно предписание за модулация на айкозаноидите и подобряване на дълголетие, но работещо.

ЧАСТ IV – ДРУГИ ХОРМОНИ И ЗОНАТА СВОБОДНА ОТ ВЪЗРАСТ

ГЛАВА 17 – СЕКСЪТ И ЗОНАТА ЗА МЪЖЕ: ТАЙНАТА НА VIAGRA

Споменете думата *хормон* и най-вероятно първата дума по асоциация, която правят хората е секс. И това няма да е грешно, той като сексът и възрастта са изцяло контролирани от хормони. Ако искате да имате по-добър секс, тогава подобряването на комуникацията между хормоните е избраната стратегия за върхово сексуално представяне.

Мъжките сексуални притеснения обикновено се фокусират върху едно нещо: импотентност. Импотентността често е последица от липса на приток на кръв до мъжките гениталии. Тя се среща с много висок процент (35 до 75%) при мъже с диабет тип 2 (характеризиращ се с високи нива на инсулин) и пациентите от мъжки пол с хипертония, приемащи лекарства (диуретици и бета-блокери), които увеличават инсулина. Съдейки по увеличаващия се брой на центрове за лечение на импотентност, тя е все по-голям проблем, за който никой не говореше до-скоро, до въвеждането на Viagra.

Преди да обсъдя Viagra и импотентността, трябва да разберете какви сложни серии от събития се случват в мъжката физиология, за да направят възможни половите отношения. При мъжа сексът започва в мозъка в хипоталамуса. Към пениса през нерви се изпращат импулси от мозъка. Тази стимулация води до синтеза на подобен на газ прото-хормон известен като азотен оксид (описан по-подробно в следваща глава), което води до увеличаване на производството на вторичен посредник известен като цикличен GMP. Цикличният GMP може да доведе до отпускане на меките мускулни клетки обграждащи двете камери на пениса наречени корпуси каверноза (*corpora cavernosa*). Обикновено проходите към тези камери са силно притиснати от заобикалящите ги гладкомускулни клетки. Щом тези мускулни клетки се отпуснат, кръвта започва да нахлува в тези камери и (подобно на гъба) тези камери се препълват с кръв (близо шест пъти от нормалното) и започва разширяване на пениса. Тази продължаващо разширяване на корпуси каверноза въздейства върху вените, които обикновено извеждат кръвта от пениса и крайният резултат е, че кръвта е временно спряна. Щом гладкомускулните клетки се отпуснат позволявайки запълването на корпуси каверноза и задържаната кръв е спряна от изпичане настъпва ерекция. Една доста сложна техника и затова доста неща могат да доведат до еректилна дисфункция или импотентност.

От горното обяснение става очевидно, че основната причина за импотентност обикновено са проблеми с кръвния поток. Ако имате блокирани артерии в сърцето, може да се обзаложите, че вероятно имате блокирани артерии в пениса. В действителност най-добрият индикатор за предстоящ инфаркт е развитието на еректилна дисфункция. Проучване показва, че 25% от пациенти развили импотентност са имали инфаркт или удар в рамките на две години.

Освен съдови проблеми, които причиняват импотентност, има и проблеми проследими в нервната система. Без импулси от хипоталамуса, които да достигат до целевите си клетки в пениса, не съществува инициращ сигнал за начало на ерекция. Още веднъж този проблем е илюстриран добре при мъже с диабет тип 2, защото много от тях страдат от диабетна невропатия, при която нервните импулси умират по-бързо от обичайното. Без тези нервни импулси да работят с пълна сила, способността да се постигне ерекция е затруднена. Други състояния, при които нервните импулси към гениталиите са нарушени включват множествената склероза и болестта на Паркинсон.

Накрая, някои от най-широко предписваните лекарства могат да причинят импотентност. Изчислено е, че около 200 обичайно използвани лекарства са тясно свързани с увеличена импотентност. Всъщност 8 от 10 най-често предписвани лекарства са известни с отрицателното си влияние върху сексуалното представяне. Някои от най-лошите виновници са антихипертензивни медикаменти като диуретици и бета-блокери. Затова мъже, които приемат такива лекарства за хипертония е четири пъти по вероятно да страдат от еректилна дисфункция от свои връстници, кои не приемат такива лекарства.

Ако хипертензивните медикаменти могат да пречат на сексуалното представяне, тогава не е учудващо, че антидепресивните медикаменти също имат отрицателни последици дължащите на тяхното въздействие върху генерирането на нервни импулси. Това е особено вярно за инхибитори на обратното захващане на серотонина като Prozac, Paxil и Zoloft, обичайно използвани за лечение на депресия. Този списък от дразнещи психофармакологични лекарства включва и онези обичайно използвани за тревожност като транквиланти. Освен тези лекарства, има редица лекарства отпускани без рецепта, като антихистамини и антиациди като Tagamet, Pepcid, Axir и Zantac, които могат да доведат до еректилна дисфункция. Кой казва, че е лесно да си мъж днес?

Днес в далеч по-голяма степен разбираме какво се включва в генерирането и поддържането на ерекцията при мъжа. Преди това знание да бъде отключено, много от леченията за импотентност граничеха с абсурда. Но когато става въпрос за поддържане на мъжественост мъжете на практика ще опитат всичко и ще обвиняват всичко друго освен себе си. Ето защо импотентността постоянно е споменавана в религиозни текстове. В Библията импотентността е считана за Божие наказание за изневяра или дори мисъл за изневяра. Египтяните вярвали, че загуба на сексуалната потентност се дължи на гнева на един от боговете им. През Средновековието се е смятало, че импотентността се дължи на магьосничество или обладаване от демони.

Когато молитвата към Бога (или боговете) не била достатъчна за лечение на проблема, мъжете започнали да разработват почти безкраен набор от билки и отвари за решаването му. Дори днес, натрошени рога от носорог са високо ценени като подобрители на мъжествеността. В течение на векове мандрагора (от семейството на кучето грозде) се приемало като билков лек за импотентност. Татулт, друг член на семейството на кучето грозде, е споменат от Омир и Шекспир като лечение за импотентност. За съжаление, членовете на семейството на кучето грозде (особено татула) са твърде токсични. Ако токсичните билки не се справят с импотентността, тогава човек може да яде храни с формата на фалос като банани, моркови, аспержи или краставици.

Сега фармакологията стана основното оръжие в борбата срещу импотентността. Всъщност първият доклад за използване на лекарства за лечение на импотентността се появява през 1944 г. с инжектиране на тестостерон, най-накрая оправдавайки Brown-Séguard. Но през следващите 35 години научната литература отнасяща се до медикаментозното лечение на импотентността на практика не съществува. Използването на медикаменти за лечение на импотентност се възобновява през 1980 г. когато лекар по погрешка инжектира в пениса на пациент лекарство (папаверин – *papaverine*) извлечено от опиен мак. Това лекарство е мощен вазодилататор и води до незабавна ерекция, която продължава два часа. Скоро след това, за друго лекарство наречено фентоламин (*phentolamine*), което инхибира някои невротрансмитери да свиват кръвоносните съдове се установява, че е полезно, когато се инжектира в пениса. Скоро комбинацията от папаверин и фентоламин се превръща в мания. След това беше установено, че импотентност се елиминира ефективно чрез прилагане на инжекции в пениса с още по-силен вазодилататор, който е почти хиляда пъти по-ефективен от папаверин. Това лекарство беше „добрият“ айкозаноид PGE1, който драматично повишава кръвния поток в корпус каверноза чрез отпускане на заобикалящата тъкан. Чрез инжекции от PGE1 ерекциите са почти гарантирани, без да се изисква любовна игра. Вероятно класически пример за това стана през 1983 г., когато един от пионерите в терапията с инжектиране на айкозаноиди, Дж. С. Бриндли (*G. S. Brindley*), представени на високо научно обсъждане на работата си по време на срещата на Американската асоциация урологичен. В края на семинара (винаги ситуация на голям стрес) той свали панталоните си и демонстрира на изтъкнатите си колеги много твърда ерекция, започнала един час по-рано чрез инжекция от PGE1. Или един много сух, клиничен семинар е афродизиак (малко вероятно) или ерекцията може да бъде предизвикана само чрез манипулация с „добри“ айкозаноиди (по-вероятно).

Обаче, ако трябва да избират между подобряване на ерекцията преди контакт чрез инжекция или хапче, мисля че повечето мъже биха предпочели хапчето. И това е, което доведе до успеха на най-голямата бомба в историята на фармацевцията - Viagra.

По ирония, откриването на Viagra като лечение за еректилна дисфункция е грешка. Viagra първоначално е разработена като сърдечно-съдово лекарство за увеличаване на кръвния поток към сърцето. Тя не беше много добро сърдечно-съдово лекарство. Всъщност Viagra беше неуспех, така че фирмата помоли всички участници в изследването ѝ да върнат лекарствата си. Но по някаква причина, въпреки че всички плацебо хапчета са върнати, много малко от хапчетата съдържащи активната субстанция пристигат обратно. Фармацевтичната компания изпратила свои представители за да разберат защо. Задавайки няколко лични въпроса за страничните ефекти на лекарството, отговорът бързо станал ясен. Изследваните мъже нямали намерение да се откажат от новооткритата мъжественост. До тук за „рационална“ доставка на лекарство. По-доброто обяснени е тъп късмет.

Механизмът на активиране за Viagra е малко по-различен от механизма за модулация на айкозаноидите. Увеличаването на притока на кръв чрез инжектиране на „добри“ айкозаноиди като PGE1 идва от увеличеното производство на вторичния посредник цикличен AMP, което причинява вазодилатация и по-голям приток на кръв. Viagra действа като инхибира понижаването на подобен вторичен посредник наречен цикличен GMP (дължащо се на производството на азотен оксид), който също води до вазодилатация.

Инжектирането на „добри“ айкозаноиди и Viagra ли са единствения начин за промяна нивата на тези вторични посредници? Или може ли ползите от инжекциите PGE1 или Viagra да се активират от диетата? Отговорът може би е да.

Нека се върнем към прототипа лица, които остаряват по-бързо, отколкото трябва: хора с диабет тип 2. Те не само имат повишени нива на инсулин, но повишени стойности на сърдечно-съдови заболявания и удари от контролни индивиди на същата възраст. Трябва да се отбележи, че не е твърде учудващо, че мъже с диабет тип 2 също имат високо ниво на еректилна дисфункция. Както споменах по-рано, изчислено е, че 35 до 75% от мъже с диабет тип 2 имат някаква степен на еректилна дисфункция. Това е близо пет пъти нивата на недиабетици на същата възраст. Но защо? Отговорът е излишният инсулин. Това ще доведе до свръхпроизводство на „лоши“ айкозаноиди, което причинява вазоконстрикция и невропатия, което намалява вероятността нервните импулси да изминат пътя си от центъра за секс в хипоталамуса до пениса. По същество, двоен смъртоносен удар срещу мъжествеността. Запомнете, Viagra няма да работи ако от целевите клетки в пениса не са получени подходящите нервни импулси. Инжекциите от PGE1 от друга страна, напълно заобикалят нуждата от нервна стимулация за активиране на ерекция

Диетичният ключ за лечение на еректилната дисфункция е (а) да се увеличат нивата на цикличния AMP (механизмът на PGE1), (б) да се намали инсулина или (в) да се увеличат нивата на цикличен GMP (механизмът на Viagra). Тъй като диета Зоната може едновременно да увеличи цикличния AMP (чрез увеличеното производство на „добри“ айкозаноиди като PGE1) докато се намалява инсулина, тя трябва да се счита като крайъгълен камък за програма за лечение на импотентността. Но как стои въпроса с увеличаване на цикличния GMP?

Цикличният GMP се образува в отговор на увеличеното производство на азотен оксид. И така как се произвежда повече азотен оксид? Отговорът: консумирайте протеин, който е богат на аминокиселината аргинин. Кои храни са богати на аргинин? Соевите зърна и пуешкото. Защото азотния оксид не може да се образува освен ако има адекватни количества от аргинин в кръвта. С подходящ прием на храни богати на аргинин става трудно да се създаде достатъчно цикличен GMP за да се направи разлика. Следователно, първата стъпка в хранителната стратегия за предпазване (ако не лечение) на еректилна дисфункция е да се увеличи производството на PGE1 чрез предпазване от повишаване нивата на инсулина. Как се постига тази цел? Следвайте диета Зоната и приемайте допълнително EPA, за да увеличите образуването на PGE1. Втората стъпка е да се стимулира производството на цикличен GMP като си осигурите подходящи количества от източници на протеин богати на аргинин, като соя и пуешко. Дали пуешки и соеви бургери (като част от диета Зоната) плюс подходящи количества EPA стои като икономическа заплаха за взривяване продажбите на Viagra?

Може би не, но те предлагат чисто хранителен подход за лечение на еректилна дисфункция. Разбира се, пуешките и соевите бургери са доста по-евтини и нямат странични ефекти.

Един от най-добрите начини да се подобри секса при мъжете е да се намали стреса. Един от преките ефекти от стреса е намаляването на тестостерона, хормонът необходим за либидото и сексуалното представяне. Хроничният стрес също ще увеличи производството на кортизол, който, от своя страна увеличава нивата на инсулина. А както посочих, няма по-голямо изключване на сексуалното представяне от увеличените нива на инсулина, заради способността на инсулина да променя баланса на „добри“ и „лоши“ айкозаноиди. Един от най-добрите начини да се намали стреса преди секс е да се насърчава романтиката.

Сексуалната дисфункция е клинична и механична, докато романтиката издига секса на най-високо ниво. За любов са се водили войни и велики творби на литературата, изкуството и музиката са създадени за нея. Тези по-благородни образи на секс рядко се основават на необузdana страст, но е много-по-вероятно да се основават на романтика. Романтиката не е само да уважаваш партньора си, но и се основава на създаването на атмосфера, която насърчава магическите аспекти на секса. Сексът е повече от физиология, той наистина е споделяне на част от себе си с партньора. Така че основният афродизиак остава романтиката, не хапче или инжекция.

Поддържането на мъжествеността е достатъчно трудно докато стареете. Направете го по-лесно за себе си като следвате Пирамидата на живот в Зоната без възраст, защото всеки от нейните компоненти неизмеримо ще подобри сексуалната функция.

ГЛАВА 18 – СЕКСЪТ И ЗОНАТА ЗА ЖЕНИ: КЪДЕ ИЗЧЕЗНА ПЛОДОВИТОСТТА?

Хормоналните сексуални притеснения на жените обикновено са различни от тези на мъжете, той като техния сексуален дневен ред е много различен от гледна точка на еволюцията. Жените са склонни да отглеждат семейства, докато мъжете са загрижени да правят семейства. Преди да ме обвинят, че е сексистко, искам да кажа, че тези обобщения са просто с цел да се представи широкия спектър на секса при жените, който се контролира от хормони. Следователно, способността да контролирате хормоните ще определи успеха в постигане на конкретните сексуални цели.

Най-потискащия сексуален проблем на жените преди менопаузата днес е плодовитостта. През 60-те основният проблем, пред който се изправяха жените беше как **да не** забременеят. През 90-те години проблемът е как **да** забременеят. Какво се е променило толкова драстично през последните 30 години?

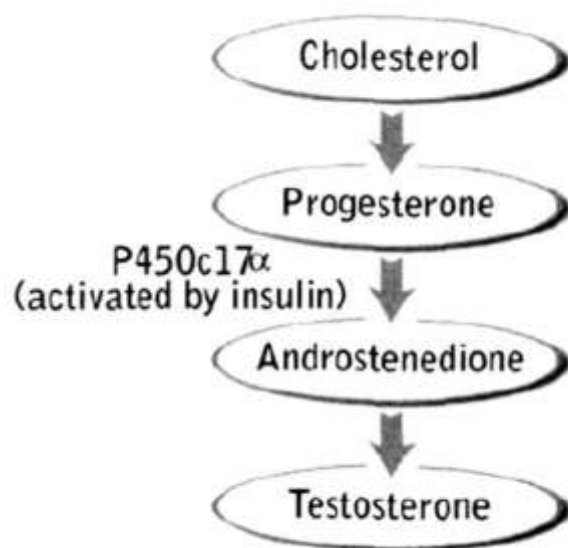
Първо, жените чакат по-дълго да имат деца. От чисто еволюционна гледна точка, основната възраст за раждане на деца за жените е между 18 и 30 години. Ако се върнете към главата за айкозаноидите, след 30-годишна възраст производството на активирани есенциални мастни киселини важни за синтеза на айкозаноиди започва да намалява при средностатистическата жена. Това е уникален начин да се намали плодовитостта при жените, защото без подходящи количества айкозаноиди, репродукцията става твърде трудна. Спомнете си също, че жени живеещи далеч след основните детеродни години е относително нов феномен, заради високата смъртност свързана с раждането в миналото. (В началото на века 1 от 10 жени умираше при раждане.) Въпреки че жените живеят по-дълго и затова отлагат раждането за по-късно, тяхната генетична природа и хормоните, които контролират плодовитостта все още не са информирани за тази промяна.

Но нормалното въздействие на възрастта върху раждането на деца може да се промени от диета Зоната. Ако си спомняте, една от ползите от ограничаването на калориите е удължаване на женската репродуктивна функция. Спомнете си също, че производството на айкозаноиди започва да намалява след 30-годишна възраст. Тези две събития са тясно свързани. Диета Зоната не е само диета с ограничаване на калориите, но и такава, която подобрява производството на „добри“ айкозаноиди, които са необходими за успешното имплантиране на ембриони. Този хранителен подход може да увеличи вероятността от оплождане преди менопаузата.

Второ, това намаляване на плодовитостта може да е свързано също с диетата. През последните 15 години в Америка диетата се е променила драстично, той като жените все повече преминават на бедни на мазнини, богати на въглехидрати диети със съответното увеличаване на производството на инсулин. Вярвам, че увеличената хиперинсулинемия при жените може би е отговорна за тази драстична негативна промяна и размножаването на нова индустрия за лекарства и центрове за плодовитост.

Едно възможно потвърждение на тази хипотеза може да се открие в изучаването на състояние известно като синдром на поликистозни яйчници (*polycystic ovary syndrome - PCOS*). Почти една на всеки три жени в детеродна възраст има поликистозни яйчници. И около 20 до 25% от тези жени са развили PCOS, който се характеризира с повишени нива на инсулин, повишено производство на тестостерон (мъжкия полов хормон) и намален фертилитета. Клинично е доказано, че ако може да намалите инсулина, много от клиничните симптоми на PCOS изчезват и фертилитета се възстановява. Повече от забележително е, че такава драстична промяна от безплодие към плодовитост може просто да изисква намаляване на излишните ниша на инсулина. Нека обясня как става това:

При жени с PCOS, ключов ензим (цитохром P450c17a - *cytochrome P450c17a*), който катализира производството на градивния блок за тестостерон от прогестерон (т.е. андростендион) се активира от инсулин (виж Фигура 18-1).



Фигура 18-1 Влиянието на излишния инсулин може да намали плодовитостта чрез увеличаване на тестостерона

Като повечето ключови ензими в тялото, ензимите лимитиращи скоростта, които контролират важни биологични дейности, често са под хормонален контрол. Това е вярно и за ензима (3-хидрохил 3-метил глуглутарил-CoA редиктаза - *3-hydroxyl 3-methyl gluglutaryl-CoA reductase*), който контролира синтеза за холестерола и ензима (делта-5-десатураза - *delta-5-desaturase*), който контролира производството на есенциални мастни киселини. Очевидно, създаването на холестерол и есенциални мастни киселини са важни биологични функции. И производството от организма на полови хормони по подобен начин трябва да се счита за важна биологична дейност. Точно както ензимът отговорен за увеличеното производство на холестерол и увеличеното производство на арахидонова киселина са активирани от инсулина, ензимът отговорен за производството на тестостерон (поне при жените) също се активира от инсулина.

С увеличен тестостерон в кръвта спада фертилитета. Когато съотношението на тестостерона към естрогена се увеличава, не само фертилитета намалява, но се увеличават и рисковите фактори за сърдечно-съдови заболявания. Същият ефект е наблюдаван при операции за смяна на пола при жени, които искат да станат мъже. Тъй като получават големи дози тестостерон, съотношението на тестостерона към естрогена се увеличава със забележително повишаване на висциралната мастна тъкан, медирана от повишени нива на инсулин.

От друга страна, щом намалите нивата на инсулин, активността на ензима P450c17a се инхибира, нивата на тестостерон намаляват и фертилитета при жени с PCOS се възстановява. За тези жени, и вероятно за всички жени, които изпитват проблеми с плодовитостта, първото „лекарство“, което трябва да опитат е диета Зоната, за да намалят увеличените нива на инсулина.

Скокът в безплодието през последните 15 години корелира доста тревожно със съответното увеличаване на затлъстяването и излишната консумация на въглехидрати в Америка. Не е учудващо, че средния размер на дрехите на американските жени сега е 14 и много списания сега възхваляват „едрата“ жена.

Като се вземе под внимание важноста на диетата за нивата на инсулина и фертилитета, епидемията от хиперинсулинемия при жени в детородна възраст трябва да се счита като основен фактор за намалена плодовитост на американските жени.

Друго състояние преди менопаузата, което влияе на голям брой жени е предменструалния синдром (*premenstrual syndrome - PMS*). Типичният 30-дневен цикъл, с който се сблъскват жените преди менопаузата е разходка с влакче в увеселителен парк на променящите се нива на половите хормони. Разходката започва с освобождаването на гонадотропин-освобождаващ хормон (*gonadotro-pin-releasing hormone - GnRH*) от хипоталамуса, който води до освобождаването на фоликуло-стимулиращ хормон (*follicle-stimulating hormone - FSH*) от хипофизата, за да подготви ендометриума на матката да оплождането на потенциално плодовита яйцеклетка в средата на цикъла. GnRH също води до увеличаване на друг хормон - лутеинизиращ хормон (*luteinizing hormone - LH*), който причинява освобождаването на яйцеклетката от яйчника в средата на цикъла. В средата на цикъла нивата на естрогена леко спадат и се увеличават нивата на прогестерона. Ако настъпи оплождане, нивата на прогестерон остават повишени, като по този начин предотвратяват доставянето на други яйцеклетки. Ако няма оплождане, тогава настъпва бърз спад и на естрогена, и на прогестерона, което води до менструация за изчистване на матката. Както и да го погледнете, това е изключително сложна серия от хормонални събития и времеви моменти. Не е за учудване, че нещо се обърква от време на време. И онова, което обикновено се обърква е неуспех в бустер системата на „добрите“ айкозаноиди, той като FSL и LH действат, като използват цикличен AMP като вторичен посредник. Както може да си спомните, цикличният AMP е произвежда от „добри“ айкозаноиди и тук се появява връзката с предменструалния синдром (PMS).

Приблизително 30% от женското население има някаква форма на PMS и от тази група приблизително една трета (или 5 до 10% от цялото население в детородна възраст) има остър и често инвалидизиращ предменструален синдром. Изследване показва че жени с остър PMS имат и много ниски нива на активирана омега-6 есенциална мастна киселина, гама линоленова киселина (GLA). Без достатъчни количества GLA в тръбата става трудно да се създадат достатъчни количества „добри“ айкозаноиди, онези които увеличават производството на цикличен AMP. Очевидното решение на проблема е просто да се добави към диетата допълнително GLA. И за много жени с PMS това изглежда дава известно облекчение.

Но както посочих по-рано, добавянето на GLA може да е опасна игра, защото голяма част от добавената GLA може да се превърне в AA, като по този начин увеличи свръхпроизводството на „лоши“ айкозаноиди, което изглежда увеличава остротата на PMS. Увеличеният потенциално превръщане на GLA в AA може да се предотврати с добавяне на EPA (инхибиторът на ензима делта-5-десатураза) като в същото време се контролират нивата на инсулина чрез диета Зоната. Моят опит показва, че PMS може да се върне под контрол в рамките на 30 до 60 дни, чрез следването на тези хранителни препоръки. Добавъчната GLA запълва тръбата за образуването на „добри“ айкозаноиди, докато комбинирането с допълнителна EPA и подобрен контрол на инсулина чрез диета Зоната предпазва увеличените нива на GLA от преливане в арахидонова киселина (AA). Крайният резултат е по-голямо увеличение на DGLA, градивния блок за „добри“ айкозаноиди, който може да увеличи нивата на цикличния AMP в яйчиците и по този начин да намали, ако не да елиминира, симптомите свързани с PMS. Само това ще гарантира по-добър секс.

Дори след зачеване, жените трябва да се грижат за усложненията, които настъпват по време на бременността. Едно от най-тревожните е гестационният диабет, причинен от излишни количества инсулин. Както при пациенти с диабет тип 2, диета Зоната, комбинирана с EPA върши много ефективна работа за възстановяване контрола върху инсулина и намаляване увеличените нива на кръвна захар. Точно както диетата може да играе значителна роля за фертилитета, по време на бременността може да има мощен ефект за успешно раждане.

Дори след раждане, ролята на диетата не е приключила. Онова, с което храните новороденото ще има драматично въздействие върху неговото бъдещо развитие. Днес е ясно, че кърменето е най-доброто за бебето пред всякакви храненияе от шише. Не само IQ показателите са по-високи, но и боледуването на детето е по-малко. Защо? Измежду уникалните характеристики на човешката кърма е съставът на мастните киселини в нея. Тя е много богата на гама линоленова

киселина (GLA) и дълговерижни омега-3 мастни киселини като айкозапентаеновата киселина (EPA) и докозахексаеновата киселина (DHA). Ако се върнете към главата за айкозаноидите, ще разберете важността на тези конкретни мастни киселини. Храните за кърмачета са лишени от тези уникални мастни киселини и това е причината новородените да са изложени на по-голям риск по отношение на явен дефицит на айкозаноиди. Айкозаноидите контролират имунната система. Ако нивата на айкозаноиди са по-ниски (особено на „добрите“ айкозаноиди) новороденото ще има и по-малко ефективна имунна система. Новият свят е достатъчно тежък и без да сте с една вързана ръка имунологично.

Втората причина за кърменето е още по-убедителна. През първите две години живот мозъкът е най-бързо развиващия се орган на новороденото. Повече от 50% от общата маса на мозъка е съставена от мазнини, и голяма част от тях са дълговерижни омега-3 мастни киселини като EPA и DHA. В действителност мозъкът на практика е хранилище на дълговерижни омега-3 мастни киселини като мозъчните неврони съдържат повече от пет пъти количеството на тези активирани дълговерижни омега-3 мастни киселини от червените кръвни клетки. Без достатъчни количества от тези дълговерижни мастни киселини в диетата на новороденото формирането на неврологичните мрежи ще бъде компрометирано. Това ясно е демонстрирано при маймуни резус, при които ограничаването на дълговерижните омега-3 мастни киселини води до неврологични дефицити.

Да добавим този проблем на получаване на достатъчни количества активирани есенциални мастни киселини от детето, колкото повече деца има една жена, в кърмата ѝ се откриват толкова по-ниски са нивата на омега-3 мастни киселини със всяко следващо дете. Може би бабешката приказка, че първородното обикновено е най-умно има своето биологично обяснение – първородното има по-голям прием на активирани дълговерижни омега-3 мастни киселини от следващите братя и сестри.

Но преди да се отчайвате, ако не кърмите детето си или планирате да имате повече от едно дете, осъзнайте че много от проблемите могат да се преодолеят от диетата ви. Кърмата е много чувствителна на всяко увеличение на омега-3 мастните киселини в храната. Така че чрез приемане на повече дълговерижни омега-3 мастни киселини кърмата ще бъде съответно подсилена. Ако не кърмите, тогава някои бебешки храни (поне в Европа и Япония) днес се подсилват с EPA и DHA. Ако нямате достъп до тези по-напреднали бебешки храни, тогава какво да правите? Тогава трябва да се върнете към онова, което правеха бабите: да добавите рибено масло (около една пета чаена лъжичка) или някои съдържащи EPA рибени масла (равностойността на половин капсула) към бебешката формула или са я смесите с бебешката храна. (Просто се уверете, че ползвате пречистено рибено масло, което е молекулярно пречистено за отделяне на замърсители като PCB.)

И накрая, ако искате да увеличите шансовете си за фертилитет, намалете нивата на инсулина като следвате диета Зоната. Ако искате да намалите вероятността от гестационен диабет, тогава намалете нивата на инсулина като следвате диета Зоната (със съответното увеличение на общото количество калории получаване от протеини и въглехидрати, защото ядете за двама). Ако искате да оптимизирате имунната система и неврологичното развитие на децата си, кърмете ги и допълвайте диета Зоната с допълнително EPA и DHA. Ако храните детето си с бебешки храни, уверете се че приема адекватни количества EPA и DHA в храната като добавяте допълнителни количества пречистени рибени масла.

Към края на детеродните години идва менопаузата, когато животът става дори още по-сложен за жените. Нивата на естрогена започват да падат и хормоналното влакче от увеселителния парк от времето на менструалния 30-дневен цикъл сега изглежда като опитомена панаирджийска въртележка. Естрогенът има безброй много различни биологични функции и неговия внезапен спад разстройва сложния хормонален баланс при жените. Синтезът на естроген се управлява от FSH чрез цикличния AMP, докато синтезът на прогестерон се стимулира от LH, който също действа чрез цикличния AMP. И точно тук диета Зоната може да играе важна роля да

минимизира този хормонално увеселително влакче. Осигурявайки необходимото резервно производство на „добри“ айкозаноиди се увеличава производството на цикличен AMP. Нивата на вторичните посредници генерирани от FSH и LH могат да се поддържат така, че количествата на тези хормони да не спадат толкова бързо през менопаузата. В резултат много от симптомите свързани с менопаузата могат да бъдат минимизирани. Това не означава, че диетата Зоната ще елиминира симптомите на менопаузата, но може да направи прехода много по-лесен.

След менопаузата, грижите за фертилитета, PMS, бременност, кърмене и горещи вълни остават в миналото. Но, в след това сексуалните грижи за много жени се насочват много повече към болести дължащи се на липсата на полови хормони. В частност, инфаркти (причина номер 1 за смъртност при жените), рак на гърдата (страх номер 1 за жените) и остеопороза. И трите от тези заболявания са силно свързани с излишни нива на инсулин, излишен кортизол и в резултат дисбаланс на айкозаноидите.

Въпреки че ще обсъждам естрогена по-детайлно в следваща глава, ето нещо кратко за ролята му при менопаузата.

Известно е, че в рамките на 10-годишен период след менопаузата, инфарктите при жените скачат до почти равни стойности с тези на мъжете. Предполага се, че заместването с естроген изглежда намалява вероятността от инфаркти и остеопороза. Затова на много жени в Америка е препоръчано да приемат добавки с естроген за остатъка от живота..

Естрогенът ли е централния играч в тази драма или още нещо се случва под повърхността? Когато естрогенът спада се развива инсулинова резистентност, нивата на инсулин започват да се увеличават драстично. Хормоналната последица ще е увеличение на производството на „лоши“ айкозаноиди. Сърдечното заболяване може да се разглежда просто като свръхпроизводство на „лоши“ айкозаноиди. Не естрогенът сам по себе си предпазва от сърдечно-съдови заболявания, но чрез контрола на инсулина (и оттам на баланса на айкозаноидите) той се превръща в средство за намаляване риска от сърдечно-съдови заболявания.

Защо хормоналната заместваща терапия (*hormonal replacement therapy* - HRT) с естроген изглежда че намалява инфарктите? В малки дози естрогенът намалява инсулиновата резистентност, но при по-високи дози той увеличава инсулиновата резистентност. Това е известно като бимодален ефект. При една концентрация даден хормон ще прави едно нещо, но при по-висока концентрация прави обратното. За да се усложни проблема, естрогенът никога не се дава при отсъствие на прогестерон (за да минимизира риска от рак). За съжаление прогестеронът също увеличава инсулиновата резистентност. Когато се увеличава инсулиновата резистентност се увеличават и нивата на инсулина. Това означава, че проблемът е да се намери точната доза на естроген и прогестерон, която да държи инсулина под контрол. Тези различни хормонални ефекти обясняват защо някои жени на заместваща терапия с естроген страдат от внезапно натрупване на тегло и защо много жени, получаващи заместваща терапия с естроген все още получават инфаркти. И двете събития могат да се дължат на увеличени нива на инсулина. Както винаги при хормонална заместваща терапия ключовата фраза трябва да бъде „започвай бавно и продължавай бавно“, той като промяна в който и да е хормон ще повлияе на други хормони по начини, за които повечето лекари са напълно незапознати.

Въпреки че е 10 пъти по-вероятно при жените да умрат от инфаркт, отколкото от рак на гърдата, може би е безопасно да кажем, че грижа номер едно за здравето на почти всяка жена е ракът на гърдата. Защо не, след като постоянно се повтаря, че 1 от 9 жени ще се разболеят от рак на гърдата? Но като се има предвид различията в процентите смъртност на тези две заболявания е видно, че лобито на рака на гърдата има по-добра кампания за връзки с обществеността за сърцата и умовете на жените в тази страна.

Докато добавянето на естроген може очевидно да намали риска от сърдечно-съдово заболяване чрез понижаване на инсулина, той може да увеличи вероятността от рак на гърдата, той като има стимулиращи ефекти върху гръдните тъкани. Кой е най-добрият начин да се намали вероятността от рак на гърдата? Просто чрез намаляване нивата на инсулина. Това може да бъде изпълнено

като се следва Пирамидата на начин на живот в Зоната без възраст. Както беше споменато по-рано, излишното производство на инсулин ще увеличи производството на „лоши“ айкозаноиди, което потиска имунната система. И това е доста добро определение за рак: потиснатата имунна система. В допълнение, високите нива на инсулин също намаляват производството на свързващите протеини на половите хормони, които се свързват повече от свободния естроген. Нивата на тези свързващи протеини на половите хормони намаляват, когато нивата на инсулина се покачат, и по този начин създава по-големи количества от несвързан естроген в състояние да взаимодейства с естрогенните рецептори в гръдната тъкан. Въпреки че общото количество на естрогена се влошава все още има повече свободен естроген (поради по-ниските нива на свързващите протеини на половите хормони), който сее хаос в рецепторите на гръдната тъкан. Ролята на най-новото поколение блокери на естрогена като Tamoxifen, Reflexin и Elevastin, е да блокират свързването на естрогена с неговите рецепторни области. Алтернативно, повдигането нивата на свързващите протеини на половите хормони чрез намаляване на инсулина ще постигне същите резултати и това може да стане чрез диетата. Този хранителен подход има повече смисъл отколкото приемането цял живот на някакви фармацевтични средства.

Накрая, как стоят нещата при остеопорозата? Загубата на костна маса се насърчава от много от същите „лоши“ айкозаноиди (като PGE2 и LTB4) генерирани от излишен инсулин и други провъзпалителни цитокини като интерлевкини (особено интерлевкин-1 /interleukin-1 или IL-1), които също се повишават от излишен инсулин. Този процес, наречен резорбация, се причинява от нарушаване баланса на остеобластите (костно-строителни клетки) и остеокластите (костно-резорбиращи клетки). Колкото повече провъзпалителни агенти се произвеждат, има толкова повече резорбация и по-малко изграждане на кост. Общият резултат е загуба на костна маза, което води до остеопороза.

Но най-бързия начин да се ускори загубата на костна маса е да се насърчи производството на излишен кортизол. Кортизолът инхибира прогестерона от свързването му с рецепторите в костите. Тъй като прогестеронът стимулира синтеза на нова костна маза, излишният кортизол става един от основните фактори за развитие на остеопороза като блокира костно-изграждащото действие на прогестерона. И както беше обяснено по-пано, най-добрият начин да се намалят нивата на кортизол е да се поддържат стабилни нивата на кръвната захар чрез диета Зоната. Разбира се, и другите компоненти на Начина на живот в Зоната свободна от възраст (упражнения и медитация) са полезни в съчетание с диета Зоната за намаляване на излишните количества кортизол.

За жените и мъжете, радостта от секса и страха от здравословните проблеми свързани с половите хормони са неразделна част от живота. И все пак, каквито и да са сексуалните ви притеснения, те могат да се подобрят от диета Зоната. Не става въпрос за някакъв магичен афродизиак, но използването на диета Зоната може да подобри хормоналната комуникация, която подобрява секса, докато едновременно с това намалява здравословните проблеми свързани с промените в нивата на половите хормони с възрастта. Крайният резултат е, че тази сложна сфера за хората се превръща в удоволствие, а не в страх.

Тук стратегията на хранене за обръщане на процеса на стареене става идентична със стратегията за хормонален контрол за подобряване на секса. Пирамидата на начина на живот в Зона свободна от възраст е ключът към по-добър секс и за мъжете, и за жените поради ефектите й върху хормоните свързани със секса. По-добър секс с увеличено дълголетие – не лоша комбинация.

Храната наистина е начина за постигане на по-добър секс и от мъжете, и от жените. За да подсилите тази мисъл, запитайте се кои се считат за най-романтичните хора в света? Обикновено отговорът е французите.

Не е учудващо, че класическата френска кухня много прилича на диета Зоната. Може би това обяснява тяхната любов към романтиката и радостта от секса.

ГЛАВА 19 – ЕСТРОГЕН: ВСЯКА ЖЕНА ЛИ СЕ НУЖДАЕ ОТ НЕГО?

Да взимам или да не взимам. Това е въпросът, с който се борят много жени в Америка. Много пъти са съветвани, че ако не искат да умрат от сърдечно заболяване или да получат остеопороза, трябва да приемат естроген, дори да има потенциално увеличение в риска от рак на гърдата. Истинска Фаустовска сделка.

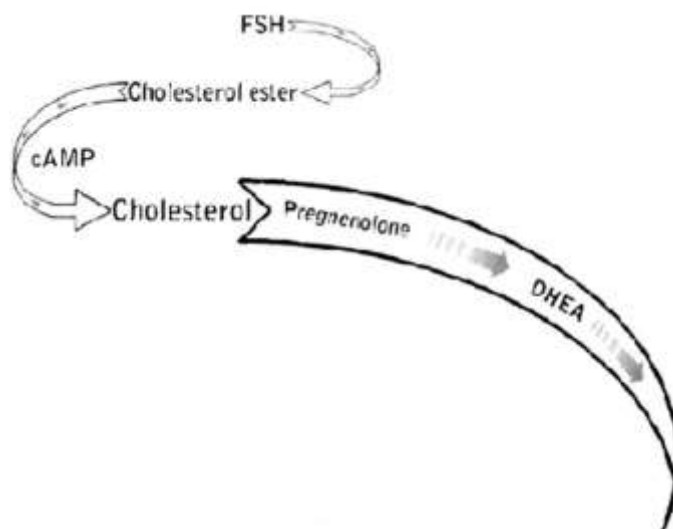
Но преди да стигнете за отговор за себе си, трябва да знаете какво е естроген и какво наистина лекува. Преди всичко, не съществува единично съединение, известно като естроген, а семейство от три съединения, образувани от организма: естрон (E1), естрадиол (E2) и естриол (E3). Те са показани на Фигура 19-1.



Фигура 19-1 Конверсия на естрогените

Всички тези естрогени се създават от организма, но в променяща се концентрация и в променящи се моменти. В отсъствието на бременност, естрадиол е основният произвеждан естроген и той е най-висок в средата на цикъла. Обаче по време на бременност в по-големи количества се произвежда естриол и се увеличават нивата на естрон, за да станат значително по-високи от естрадиола. Освен това тези естествени естрогени не са с еднаква сила. Свързан със стимулиране растежа на гърдната тъкан, естриола е близо осем пъти по-малко мощен от естрадиола и заради липсата на такава стимулация на гърдната тъкан съществуват доказателства, че естриола може действително да е защитен срещу рак на гърдата, докато естрадиола е силен промотър на рака на гърдата.

Основният градивен блок за стероидните хормони, включително естрогена, е холестерола. За да се създаде естроген, първо трябва да се създаде тестостерон. В действителност без холестерол няма да има естрогени или тестостерон. Основната пътека от холестерол към естроген е показана на Фигура 19-2.

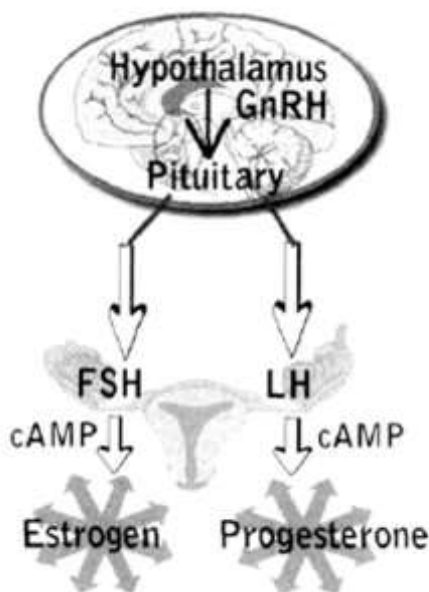


Фигура 19-2 Синтезът на естроген изисква цикличен AMP

Първото нещо, което забелязвате за тази пътека е, че естрогените се образуват от тестостерон. Това е пример за това как се образуват в организма всички полови хормони (и мъжки, и женски). За всички

полови хормони началният сигнал за техния синтез започва от хипоталамуса с отделянето на гонадотропин-хормон (*gonadotropin-releasing hormone* - GnRH). Този паракринен хормон след това пътува към хипофизата, за да даде началото на освобождаване на лутеинизиращ хормон (*luteinizing hormone* - LH) и фоликуло-стимулиращ хормон (*follicle-stimulating hormone* - FSH). Щом се секретират от хипофизата FSH и LH тогава пътуват до яйчника и чрез цикличния AMP водят съответно до синтеза на естроген и прогестерон, чрез серия от химически трансформации на холестерола веднъж освободен от мястото за съхранение на холестеролни естери в целевата клетка. Пълната пътека е показана на Фигура 19-3.

Когато става въпрос за женски полови хормони често балансът е много по-важен от действителните количества. Това е вярно за съотношението на естрогена към прогестерона, както и за естрогена към тестостерона. При жените, по високо съотношение на тестостерона към естрогена е показателно за увеличен риск от сърдечно-съдово заболяване. (Обратното е вярно при мъжете.) При жените, когато съотношението на естрогена към прогестерона намалява се създава доминиране на естрогена и увеличен риск от рак на гърдата. Както със всички ендокринни хормони, трябва да се поддържа балансиращо действие, за да се осигури уелнес. Дисбаланс на противоположни хормони, особено полови хормони, обикновено е сигнал за заболяване.



Фигура 19-3 Синтезът на естроген и прогестерон изисква цикличен AMP

Имайте предвид, че естрогените вършат много неща. Доказано е, че имат много биологични функции, включително увеличаване на клетъчната пролиферация в ендометриума за оплождане, подобряване на невронни връзки в мозъка и контролиране нивата на инсулина. Затова естрогенни рецептори се откриват навсякъде в организма от яйчниците до хипофизата, в хипоталамуса и различни части от мозъка, включително неокортекса. Естрогенни рецептори са открити и в простатната жлеза, тестисите, черния дроб и бъбреците. Без естроген животът става твърде труден.

От друга страна, твърде много естроген също не е пикник. Затова прогестеронът е негова постоянна компания. Прогестеронът действа като намалява броя на естрогенните рецепторни протеини в ядрото, като по този начин намалява вероятността от пролиферация на гърдните клетки. В допълнение, прогестеронът има многобройни ползи, включително насърчаване растежа на нова кост (естрогенът само забавя загубата на костна маса).

Балансът на естрогени и прогестерон е ключът на равновесието на половите хормони при жените, той като те упражняват противоположни ефекти един на друг основно чрез промяна на рецепторните места един на друг. Естрогените увеличават броя на рецепторните места и за естрогена и за

прогестерона, докато прогестерона намалява броя на рецепторните места за двата хормона. Много от проблемите на менопаузата и постменопаузата се дължат на дисбаланс на естроген и прогестерон, което води до доминиране на естрогена. Това е един много фин акт на балансиране, не различен от оста на инсулина и глюкагона и „добрите“ и „лошите“ айкозаноиди.

Всички стероидни хормони, включително естрогените, са много неразтворими във вода, затова те пътуват в кръвта комбинирани към свързващи протеини. Естрогенът използва свързващия глобулин на половите хормони (*sex hormone binding globulin* - SHBG), докато прогестеронът използва кортикоид свързващ глобулин (*corticoid binding globulin* - CBG) за транспорт в кръвта. Когато е свързан на циркулиращ свързващ протеин даден хормон е напълно неактивен. Само когато хормон се освободи от циркулиращ свързващ протеин, тогава може да премине през мембраната на целевата клетка в ядрото. Щом вече е в ядрото, той се свързва към рецепторния протеин и става активен, което му позволява да взаимодейства с избрани гени. Това води до индукция или репресия на синтез на нов протеин, който генерира цялостния биологичен отговор предизвикан от естрогена или прогестерона. Както виждате, това е много различен механизъм на хормонална комуникация от онзи при полипептидните ендокринни хормони, които използват цикличен AMP като вторичен посредник.

Тъй като няма рецептор по повърхността на целевата клетка да контролира влизането на стероидния хормон в клетката, по-голяма част от контрола на биологичните действия на естрогена са медирирани от количеството на свързващия му протеин, който циркулира в кръвта. И тук се намесва излишния инсулин. Колкото по-увеличено е количеството на инсулина, толкова по-ниско е количеството на свързващите протеини на половите хормони в кръвта. Това означава, че повече свободни хормони могат да взаимодействат с ядрените си рецептори, което би било нормално да се случва. Всъщност излишният инсулин е намалил една от основните контролни точки (т.е. нивата на свързващите протеини) за половите хормони.

Същият проблем може да възникне и след менопаузата. Въпреки че нивата на естроген са намалели (с около 50%), естрогените не отсъстват напълно, тъй като надбъбречните жлези и дори мастните клетки могат да създават естрогени. Но ако инсулинът е повишен, свързващите протеини на половите хормони ще са потиснати до такава степен, че излишния свободен естроген се превръща в проблем, поради потенциала си да причинява пролиферация на гърдната тъкан. Ако пролиферацията стане злокачествена, тогава тя се нарича рак на гърдата.

Тази уникална връзка между естрогена и инсулина започва да обяснява някои от хроничните заболявания, които се появяват при жените след менопаузата. Скорошно изследване посочва, че изглежда естрогена е силен регулатор на секрецията на инсулин. Когато общото количество естроген се увеличи, инсулиновата резистентност и нивата на инсулина започват да се вдигат. Знаейки въздействието на увеличените нива на инсулина върху други хормонални системи като свръхпроизводството на „лоши“ айкозаноиди и кортизол, не е учудващо че след менопаузата сърдечните заболявания (увеличено производство на „лоши“ айкозаноиди, което насърчава тромбоцитната агрегация), рак на гърдата (увеличено производство на „лоши айкозаноиди, което потиска имунната система) и остеопорозата (увеличено производство на провъзпалителни „лоши“ айкозаноиди и кортизол) се превръщат в значими проблеми на женското здраве.

Това разбиране за връзката между естрогена и инсулина също започва да обяснява много от ползите на естроген заместващата терапия и също защо тя не работи при всяка жена. При ниски дози естроген инсулиновата резистентност намалява. За съжаление при високи дози естроген инсулиновата резистентност се увеличава. Това е бимодален отговор, защото при една концентрация ефекта на хормона е тотално противоположен от този при по-висока концентрация. Усложнявайки проблема, прогестеронът винаги се дава с естроген заместваща терапия. Прогестеронът също увеличава инсулиновата резистентност. Инсулиновата резистентност увеличава циркулиращите количества инсулин, което води до увеличаване скоростта на стареене и увеличаване вероятността от хронични заболявания, специфични за жените след менопаузата.

За да направи един сложен проблем още по-сложен идва факта че природни естрогени (и природния прогестерон) не могат да бъдат патентовани. Причината за това и в резултат объркването за жените е една от много интересните сюжети в историята на хормоните.

Докато не можете да патентовате естествено съединение, може да патентовате нов път на синтез за производство на такова съединение. Това обикновено се прави с генно проектирани протеини. За съжаление, човекът който е направил възможен този синтез от естествени естрогени вероятно никога не е патентовал някой от процесите с надеждата, че от научните му пробиви ще се възползват всички. Този човек е Ръсел Маркър (Russell Marker) и неговата история има масивни последици за жените днес.

Ръсел Маркър е истински научен гений, което означава, че той е и твърде ексцентричен. Като професор в Пенсилванския държавен университет през 30-те на XX в. той разработва метода на октановото число, който се използва и днес. Но 30-те бяха и разцвета на изследвания на стероидите и надпреварата за синтез на стероиди беше с интензитета на надпреварата за Луната 30 години по-късно. Причината е очевидна, можеха да се направят доста пари. Маркър, обаче, е чисто академичен. Пита се дали някои растения може да съдържат подходящата начална суровина, за да направи синтеза на стероидните хормони по-ефективен. Открива, че мексиканския сладък картоф съдържа такъв материал и с относително малко усилие, той успява да синтезира прогестерон и след това тестостерон и накрая естроген.

С потенциалната златна мина в ръка, той се връща при спонсора си, фармацевтичната компания Parke-Davis и моли за още средства, за да увеличи усилията си в Мексико, тъй като именно там сладките картофи растат в изобилие. Parke-Davis му отказват студено, защото за тях е очевидно, че в Мексико не може да се проведе значително изследване. Разбира се, друга причина изследванията на Маркър да бъдат изоставени може да е това, че водещия химик по това време, Луис Фейзър (Louis Feiser) от Харвард казва, че такъв синтез на стероиди е невъзможен, независимо от факта, че Маркър вече го е направил. Може би това е причината да казват, че винаги можеш да кажеш нещо на човек от Харвард, но не можеш да му кажеш много.

Но Ръсел Маркър не е човек, който приема не за отговор. Премества се в Мексико сити, търси първата лаборатория в телефонния указател, прави ги свои партньори и произвежда прогестерон за повече от един милион долара. За съжаление Маркър никога не получава патенти за процеса, той като чувства, че изследването му трябва да е свободно за използване от всички. След много изпитания и трудности Маркър се отказва от науката през 1950 г и става търговец на предколумбови антики. А съдбата на партньорите му в Мексико? Те преобразуват фирмата, която става Syntex, една от най-големите световни фармацевтични компании, преди да бъде придобита от друг фармацевтичен гигант преди няколко години.

Как тази миниатюрна мексиканска лаборатория избрана от телефонния указател става фармацевтична електростанция? Като прави патентовани съединения, базирани на по-ранните изследвания на Маркър. И тук във фокуса идва отражението върху жените днес. Природните стероиди, които Маркър синтезира през 30-те са естествените такива, които организмът знае как да използва и метаболизира. Неестествените, но патентовани аналози на полови хормони използвани днес са чужди химикали в организма, които имитират много от функциите на природните естроген и прогестерон, но с профил на странични ефекти, които природните стероиди нямат.

Първата наистина търговска употреба на полови хормони не е за лечение на менопауза, но за използване като орални контрацептиви. Има два вида орални контрацептиви. Едното е комбинирано хапче, което съдържа синтетични аналози на естроген и прогестерон; другото хапче съдържа само синтетични аналози на прогестерон. И двата вида противозачатъчни хапчета са разработени на базата на способността на големи количества прогестерон да предпазват освобождаването на яйцеклетки от яйчника или да правят средата негостоприемна за имплантиране на яйцеклетки. Но защо да се използват синтетични аналози на прогестерон при наличието на естествен прогестерон? За съжаление, естественият прогестерон освен че не може да бъде патентован (благодарение на щедростта на Ръсел Маркър към човечеството) има и кратък живот на разпад (като естриол), така че трябва да бъде

приеман няколко пъти на ден, за да поддържа адекватни количества в кръвта. И двата проблема са решени чрез синтеза на нови аналози на прогестерона наречени прогестини (като Provera). Тези неестествени, но подлежащи на патентоване съединени имат по-дълъг живот, което означава, че те могат да се приемат веднъж на ден. Добри новини за фармацевтичните компании, но лоши новини за гените, които ги приемат, защото тези прогестини имат свои уникални странични ефекти. Въпреки това, тези странични ефекти бяха толерирани, тъй като контролът на бременността беше основен проблем на жените през 60-те и с „хапчето“ за първи път в историята жените можеха да контролират бременността. Вероятно не е учудващо, че Syntex, старата фирма на Ръсел Маркър беше водеща в разработването на противозачатъчни хапчета.

Не подлежащите на патентоване естествени естрогени също водят до огромна работа на фармацевтичните компании за да разработят и успешно да продават подлежащи на патентоване аналози на естрогените. Обаче, що се отнася до организма, това са фалшиви хормони. Най-известният пример за това е Premarin, който се състои от различни видове естрогени, от които само около половината се откриват в човешкия организъм. Името Premarin е съкращение от действителния източник на това лекарство. *Урина* на бременна кобила. Маркетингът на Premarin беше толкова успешен, че на практика всяка жена мисли за естрогена като точен еквивалент на Premarin, макар че нищо не би могло да е по-далеч от истината.

През ранните 60 на миналия век менопаузата не беше считана за доходоносен пазар, той като след тази промяна в живота няма да има нужда от противозачатъчни хапчета. Тогава се появи Робърт Уилсън с книгата блокбъстър „Женствена завинаги“ (*Feminine Forever*). Книгата (написана с подкрепата на фармацевтичната компания Ayerst Laboratories) промотира концепцията, че чрез приемането на естроген жените биха останали млади завинаги. Просто се случи така, че Ayerst притежаваше патентите за Premarin. В продължени на 10 години близо 6 милиона жени приемаха Premarin, за да останат женствени завинаги. За нещастие, науката надигна грозната си глава през 1975 г., когато една статия в *New England Journal of Medicine* обяви, че жени, които са приемали продължително Premarin са с близо осем пъти по-голям риск от рак на гърдата. Баба ми беше сред тях и тя почина от рак на гърдата през 1976 г., около 10 години след започването на високи дози Premarin.

Това накара фармацевтичните компании да се надпреварват да опазят франчайза си на синтетичния естроген. Отговорът беше да се използва някаква форма на прогестерон, за да се противодейства на свойствата на гърдата клетъчна пролиферация на Premarin. Но коя форма? Можеш да използваш естествения прогестерон синтезиран от Ръсел Маркър преди близо 40 години или да използваш неестествени, но подлежащи на патентоване, синтетични аналози на прогестерона известни като прогестини, които бяха използвани с години като агенти за контрол на бременността. Очевидният избор отиде към прогестините (ако сте си помислили обратното).

Само за да се осигури пълно възстановяване от страха от Premarin, беше посочено, че Premarin предпазва и от остеопороза. В действителност, докато естрогена наистина забавя загубата на костна маса, само прогестерона може да увеличи костната маса. Независимо от това, това беше триумф на връзките с обществеността. Продажбите на Premarin скочиха до небето, защото беше комбиниран с достатъчно прогестини (въпреки многобройните им странични ефекти), за да се намалят присъщите му тумор-стимулиращи въздействия. Поради страничните ефекти (включително PMS [*предменструален синдром*], подуване на корема, раздразнителност и депресия), свързани с прогестините, се смята, че близо две трети от жените, които са започнали да приемат прогестини за предотвратяване на рак, са ги спрели и просто използват Premarin.

Ако жена обмисля естроген-заместваща терапия, тогава какъв тип естроген трябва да използва? Оригиналните данни показват повишена заболеваемост от рак на гърдата при пациенти използвали естроген-заместваща терапия, ползвайки Premarin. По-малко от 50% от естрогените в Premarin са човешки естрогени. От тях само естрон и естрадиол са налице, тъй като няма естриол в Premarin. Въпреки че естриола се използва рутинно в Европа за лечение на менопаузата и състояния след менопауза, той рядко се споменава в Америка. Част от причината, както беше споменато по-рано, е че

той се счита за „по-слаб“ естроген (той е 80 пъти по слаб от естрадиола при повишаване пролиферацията на гърдната тъкан). Разбира се, това би могло да се счита като истински плюс, ако се безпокоите за увеличаването на риска от рак на гърдата. В допълнение, естриола има по-кратък полуразпад в кръвта от естрадиола, затова е необходимо да приемате повече и по-често от него, за да поддържате подходящи нива в кръвта. Допълнителното усилие изглежда си струва, тъй като предварителни доказателства сочат, че естриола предпазва от рак на гърдата в сравнение с естрадиола, който го предизвиква. Като последица, колкото по-голям е делът на естриола в добавка естроген, толкова по-малко прогестерон е необходим за да осигури защита срещу потенциалните предизвикващи рак въздействия на естрогена. И тъй като много жени спират да приемат прогестерон заради страничните му ефекти, намалена доза прогестерон би била значителен плюс, той като и страничните му ефекти също биха намалели.

Доскоро един от основните проблеми с естествен прогестерон беше, че не се абсорбира орално без значителна деградация. Но нова форма на прогестерона наречена микронизиран прогестерон решава много от тези ранни проблем. Но години по-рано фармацевтичните компании трябваше да работят бързо, за да излязат с някаква форма на прогестерон, която да ограничи свойствата на Premarin да насърчава рака на гърдата. Такива лекарства вече съществуват в тяхната номенклатура: прогестините. Прогестините имат дългогодишен опит като орални контрацептиви. Разбира се те са имат своите проблеми със странични ефекти, но в сравнение с намаляването на риска от рак на гърдата, причинено от Premarin, тези, присъщи проблеми могат да бъдат толерирани от жените.

Днес жените са убеждавани, че прогестините са като естествения прогестерон. Но не са. Тялото разбира как да третира прогестерона, докато прогестините са неестествени лекарства, които имат повече странични ефекти от естествените хормони. Това беше показано в проучването Интервенции с естроген/прогестин в постменопауза (The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study - PEPI study), което сравнява естествения прогестерон (но вече в микронизирана форма за повишаване на абсорбирането без деградация) с прогестините. В PEPI проучването двата вида прогестерони са комбинирани с Premarin (твърде лошо е, че не са сравнили естриола към Premarin в същото време), за да определят ефектите върху рака на гърдата и сърдечните заболявания при жените. Резултатите показват много по-малка степен на странични ефекти и по-добър резултат при заболяване, когато се използва естествен прогестерон в сравнение със стандартни прогестини. Това е важно, защото страничните ефекти на прогестините са значителни за много жени, че те спират да ги ползват, въпреки че знаят много добре, че увеличават риска от рак на гърдата приемайки самостоятелно естроген.

Това не означава, че естествения прогестерон е без свои собствени странични ефекти, като увеличена раздразнителност и депресия. Това се дължи на това, че прогестеронът увеличава отделянето на инсулин, което може да доведе до увеличено образуване на „лоши“ айкозаноиди, които допринасят за тези странични ефекти. Въпреки това, хормоналните добавки с естествена форма на хормони винаги ще имат по-малко странични ефекти от своите патентовани аналози. Така че, ако обмисляте хормон-заместваща терапия, трябва да изисквате, не само да искате естествени хормони.

Но остава въпросът, дали жените се нуждаят от естроген заместваща терапия? В края на краищата повечето от бабите ни никога не са приемали естроген и са оцелели. Отговорът на този парадокс може да се открие в диетата.

Около 25% от женското население никога не е имало симптомите свързани с менопаузата. Тази цифра силно съвпада с оцененото население, което има генетично нисък инсулинов отговор на хранителните въглехидрати. Процентът на женското население, което не произвежда значителни количества от инсулин заради генетично ниски нива на инсулин вероятно няма да бъде неблагоприятно повлияно със спадането на нивата на естроген. Но останалите 75% ще бъдат повлияни отрицателно.

Имайте предвид също, че естроген-заместващата терапия може да има потенциал на намали сърдечно-съдово заболяване, но не го елиминира. Всъщност, скорошно изследване зададе въпроса колко полезна е естроген-заместващата терапия в намаляване риска от инфаркти при жените, които вече са имали един.

Накрая, трябва да се припомни, че балансът на свободни и свързани стероидни хормони в кръвта може да е толкова важно, както и действителното количество на хормони в организма. Този баланс на свободни и свързани хормони ще се контролира от нивата на свързващите протеини на половите хормони. Всички тези фактори (генетични отговори на въглехидрати, риск от сърдечно-съдово заболяване и нива на свързващите протеини на половите хормони) са свързани с нивата на инсулина.

Тъй като нивата на естрогените намаляват през менопаузата, нивата на инсулин при тези жени ще се увеличава. Увеличението в нивата на инсулина може да се счита като основна причина за хроничните заболявания (болести на сърцето, рак на гърдата и остеопороза) свързани със стареенето след менопаузата. Следователно логична алтернатива за намаляване на бързото покачване на инсулина, което настъпва след менопаузата би било лекарство, което би преобърнало този процес. Такова „лекарство“ съществува. То е диета Зоната, която е създадена да понижава увеличените нива на инсулина. Същият хранителен контрол на инсулина ще увеличи количеството на свързващите протеини на половите хормони, които изолират естрогена, който все още се произвежда. Ето защо рактът на гърдата е толкова силно свързан със затлъстяването. Затлъстяването показва хиперинсулинемия, което означава увеличения в нивата на хормоните свързани с пола. Колкото по малко свързващи протеини на половите хормони имате, толкова повече свободен естроген може да взаимодейства с рецепторите си, като по този начин ускорява развитието на рак на гърдата.

Ако сте жена изправена пред решението дали да се подложи на хормонална заместваща терапия, вместо да се опитвате да търсите точната комбинация от естроген и прогестерон, за да контролирате нивата на инсулина, има повече смисъл първо да намалите нивата на инсулина с диета Зоната последвана от другите елементи на Пирамидата на Зоната свободна от възраст. Диета Зоната ще намали нивата на инсулина, умерените упражнения (особено тренировките за сила) ще поддържа, ако не и да повиши костната маса и редуцирането на кортизола чрез медитация ще намали предизвиканата от кортизола загуба на костна маса. Щом направите Пирамидата на Зоната свободна от възраст неразделна част от живота си, тогава попитайте какви са най-малките количества естествен естроген и естествен прогестерон необходими за поддържане на максимално здраве след менопаузата.

Това е целта на антистареенето: с помощта на минималния размер на прилагани хормони, да се максимизира качеството на живот чрез подобряване на хормоналния комуникация. Но както не можете да построите къща върху пясък, трябва да имате твърда хормонална основа, върху която да градите. Пирамидата на начина на живот в Зона свободна от възраст осигурява тази основа за всяка жена.

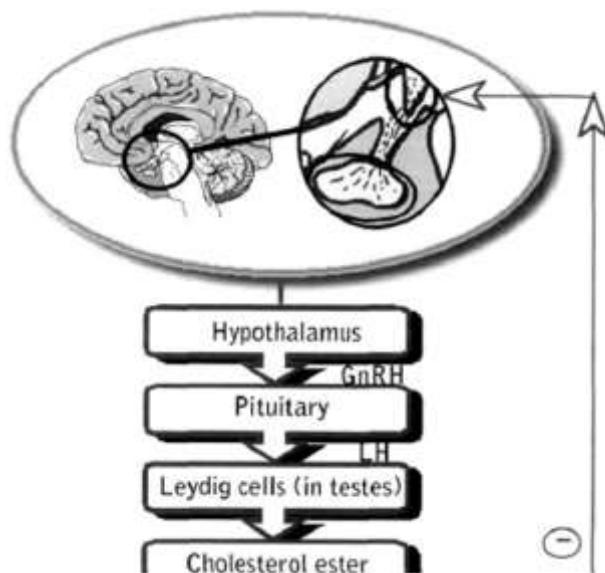
ГЛАВА 20 – ТЕСТОСТЕРОНЪТ: ХОРМОН НА СИЛАТА, ХОРМОН НА ЖЕЛАНИЕТО

Ако има хормон, който се счита като афродизиак и за мъжете, и за жените – това е тестостерона. Точно така, същият хормон, който е необходим за развитието на мускулната маса и силата. Един хормон, много функции.

Често се мисли за тестостерона като изцяло мъжки хормон, точно както естрогенът се приема като чисто женски хормон. В действителност балансът на тези два хормона определя мъжествеността или женствеността. Мъжете произвеждат около 5 mg тестостерон на ден. Това е пет пъти повече от количеството тестостерон, който произвеждат дневно жените- Жените, от своя страна произвеждат два до три пъти повече естрадиол от мъжете. Тези разлики в нивата на тестостерона и естрадиола при мъжете се дължат на увеличеното производство на тестостерон придружено от съответната пасивност на ароматазния ензим (*aromatase enzyme*), който превръща тестостерона в естрадиол при мъжете. Щом спадне производството на тестостерон и се увеличи активността на ароматазния ензим, нивата на тестостерон падат със съответното увеличение на нивата на естрадиола. В резултат, съотношението на тестостерона към естрадиола се премества в неблагоприятна за мъжете посока. Тези ароматазни ензими се откриват в мастните клетки и както ще видите по-късно, колкото повече мазнини носите като мъж, повече от тестостерона се превръща в естрадиол.

Както повечето ендокринни хормони, историята на тестостерона започва в хипоталамуса. Синтезът на тестостерон започва с отделянето на гонадотропин-освобождаващ хормон (*gonadotropin-releasing hormone* - GnRH). Това е същият хормон отговорен за началото на синтеза на естрогените. GnRH (както действа и при жените) води до освобождаването и на лутеинизиращ хормон (*luteinizing hormone* - LH), и на фоликул-стимулиращ хормон (*follicle-stimulating hormone* - FSH) от хипофизата в кръвообращението.

При мъжете LH търси специална група от клетки (Лайдиговите клетки - *Leydig cells*) в тестисите, които чрез вторичния си посредник (цикличен AMP) започват синтеза на тестостерон. (Подобни действия на FSH чрез цикличния AMP се използват за сигнал за започване на синтеза на естроген в яйчниците). Междувременно FSH търси Сертоли клетките (*Sertoli cells*) за да започне развитието на сперматозоиди (отново опосредени чрез цикличен AMP). Мисля че схващате картината че без достатъчно генериране на цикличен AMP е трудно да бъдете мъж (виж Фигура 20-1).



Фигура 20-1 Как се образува тестостерон

Щом тестостеронът се образува в тестисите, той се освобождава и след това циркулира свързан към свързващия протеин на половите хормони (използван и от естрогените). Ако от свързващия протеин се освободи свободен тестостерон, той тогава може да се разпространи в целева клетка и да се свърже с рецептора си в цитоплазмата на клетката. Веднъж комплексиран към този рецептор, той се транспортира в ядрото на клетката, където стимулира определени гени, които насърчават синтеза на нов протеин. Така се създава тестостерона и извършва биологичното си действие, но какво всъщност прави?

Очевидно, една от основните функции на тестостерона е половото разграничаване на мъжете от жените. Той също е и началото на поведенческото разграничаване между двата пола. Първият етап от това разграничаване започва в утробата, последвано от рязък спад на тестостерона преди раждането. Точно след раждането нивата на тестостерона отново се увеличават за няколко години и след това бързо спадат до пубертета. След това тестостеронът се увеличава драматично през пубертета и бавно започва да намалява с остаряването. Този постепенен спад на нивата на тестостерона с остаряването е известен като андропауза.

Настрана от въздействието върху половото разграничаване, тестостеронът има огромно въздействие върху растежа на мускулната маса (той я увеличава) и съдържанието на мазнините и тяхното разпределение (той ви прави по-слаби). Като цяло, тестостеронът прави мъжете да изглеждат добре. Тестостеронът има и мощно въздействие върху мозъка по отношение диференцирането на хипоталамуса и кортекса (което зависи от съотношението на тестостерона към естрадиола). Затова мъжете и жените мислят и реагират различно, когато се сблъскват със сходни ситуации. В допълнение, едно нещо, което тестостеронът прави и за двата пола е да увеличава развитието на либидото. Всъщност тестостеронът е онзи, който прави мъжете да изглеждат, да чувстват и мислят различно от жените, но той също прави и двата пола сексуално привлекателни един на друг.

Историята на тестостерона е разнообразна. Както споменат в увода, ерата на научно базираното антистареене започва когато Charles Edouard Brown-Séquard си инжектира смлени кучешки тестиси през 1889 г. и след това докладва своето сексуално подмладяване. Въпреки че проучването му е игнорирано (подложено на присмех) днес знаем, че той е провел първите експерименти с хормонално заместване като се е инжектирал с тестостерон, първият експеримент за хормонално заместване чрез инжектиране на тестостерон, първият хормон открит в тестисите всеки мъжки животински вид.

Но работата на Brown-Séquard не е напълно игнорирана и изиграва основна роля в стероидната химия през 30-те години на XX век, довела накрая до химически синтез на тестостерон осъществен независимо от Leopold Ruzicka и Adolf Butenandt, поделили си Нобеловата награда за Химия през 1939 година.

Следващият голям тласък в изследването на тестостерона става в началото на 50-те. Руски спортни учени започват да експериментират с използването на синтетични анаболни стероиди. Анаболните стероиди структурно са подобни на тестостерона, но са променени химически за да се увеличи анаболния (изграждащ мускули) потенциал на тестостерона, докато се намалява вирилизиращия (т.е. мъжествения) аспект на естествения тестостерон. Така, експериментът с хора, мъже и жени атлети довежда до тяхното световно доминиране в силови състезания.

Не бяха пропуснати ползите и от американските треньори, които трябваше да се конкурират с тези хормонално усилени руснаци, особено при вдигането на тежести. Синтетичен тестостерон като хормони скоро бяха давани рутинно на всички спортисти, чиезто представляне би се повишило от по-голяма мускулна маса. И това включваше играчите в НФЛ и бодибилдърите. Скоро използването на лекарства започна да се използва в цял свят.

Индивидуалните експерименти станаха норма с големи количества напълно различни анаболни хормони използвани от спортисти. В крайна сметка през осемдесетте се натрупва достатъчно загриженост за проблема и се въвежда тестването за лекарства. По това време мрежата за проучване на анаболните стероиди се премества от Русия в Източна Германия, където добавките от анаболни стероиди става рутинно от много ранна възраст за всеки елитен спортист на Източна Германия.

Увеличаващата се употреба на анаболни стероиди създава и познание как да се избягва тяхното откриване, като се разработват лекарства с по-кратко действие или като се използват маскиращи вещества. Скоро само изключително глупав спортист (или неговия треньор) са хванати да използват анаболни стероиди. Органите на Олимпийските игри и НФЛ (*Националната футболна лига*) се потупваха по гърба за добре свършена работа по откриване използването на стероиди по време на състезания. Въпреки това силовите рекорди почнаха да падат и размерът на типичния НФЛ нападател започна да нараства, като че ли нова генетична модификация беше включена в избран сегмент от населението. Както отбелязах, генетичните промени са много бавни, но по някакъв начин за по-малко от едно поколение, средния размер на нападател от НФЛ се увеличи с около 60 паунда! Казваха, че тези промени се дължат на значително подобрени техники за вдигане на тежести – но те използваха същия вид уреди както преди 30 години. В действителност днес теглото на всеки член на нападателната линия на много колежански отбори надвишава 300 паунда (135 kg) и не всички от тях са достатъчно добри за да постъпят в НФЛ. Нещо се случва, което прави силовите спортисти по-големи и по-силни. Накрая, след години деклариране че анаболните стероиди имат само плацебо-подобни ефекти, дори *New England Journal of Medicine* потвърди, че заместването на тестостерона наистина увеличава силата на спортистите. Точно както казваха спортистите години наред.

Въпреки факта, че анаболните стероиди (включително тестостерона) днес се считат за част от същия клас силно регулирани лекарства като кокаина, съществува увеличаващо се лоби за тяхната потенциална употреба в хормоналната заместваща терапия за мъже.

Проучванията показват, че по-ниски нива на тестостерон при мъжете корелират с увеличен риск от сърдечни болести. Част от причината е, че тестостеронът е необходим за производството на червени кръвни телца, необходими за преноса на кислород. Ниски нива на тестостерон също се свързват с натрупване на складиран телесни мазнини и увеличаване на остеопорозата при мъже. Но по-високи нива на тестостерон могат да увеличат психологическата агресия и производството на „лошия“ айкозаноид (ТХА2), което увеличава вероятността от тромبوцитна агрегация и сърдечни болести.

Като може да очаквате, добавки с тестостерон в неквалифицирани ръце (заради безбройните му функции) могат да са пълни с опасности. Както беше споменато по-рано, стареенето намалява нивата на тестостерон при мъжете, въпреки че не така бързо както нивата на естрогена спадат при жените. Това води до концепцията за андропауза, която е мъжкия еквивалент на менопаузата. Сходството между андропаузата и менопаузата е показано в Таблица 20-1.

ТАБЛИЦА 20-1 Андропауза и менопауза

АНДРОПАУЗА	МЕНОПАУЗА
Намаляване на тестостерона	Намаляване на естрогена
Увеличаване на телесните мазнини	Увеличаване на телесните мазнини
Намаляване във психологическия статус	Намаляване във психологическия статус
Увеличаване на сърдечно-съдовите заболявания	Увеличаване на сърдечно-съдовите заболявания
Увеличаване на остеопорозата	Увеличаване на остеопорозата
Увеличаване рака на простатата	Увеличаване рака на гърдата

Както можете да видите, има поразително съответствието между тези два пасажа. И при двата започва да се увеличават телесните мазнини, има намаление във психологичния статус (т.е. загуба на краткосрочна памет, депресия, тревожност и загуба на доверие) заедно с увеличаване на сърдечно-съдовите заболявания, остеопорозата, рака на половите органи (простатата и гърди). Виждате защо златните години за двата пола не винаги са златни.

Една от причините защо тези две състояния са толкова тясно свързани е, че и стимулирането на яйчниците да синтезират естроген и синтезът на тестостерон в тестисите се контролират от нивата на фоликуло-стимулиращ хормон (FSH) и лутеинизиращ хормон (LH) отделяни от хипофизата. Както може би си спомняте и двата хормона FSH и LH се нуждаят от подходящи количества циклически AMP, който

да даде началото на биологичните им действия. Всяко намаляване на броя на Лайдиговите клетки (клетките, в които действително се създават 95 % от мъжкия тестостерон) или намаляване производството на цикличен AMP в Лейдинговите клетки намалява нивата на тестостерон при мъжете със стареенето.

Оценено е, че на 50-годишна възраст нивата на тестостерон са 35 до 50% по-ниски от тези на 25 годишна възраст. А на 80 години нивата на тестостерон може да спаднат с повече от 60% от тези на 25 години. Но тези спадове не могат да отразят действителната степен на намаляване на тестостерона. Количеството на свободния тестостерон спада по-драматично от общото ниво на тестостерона (което включва свободния и свързания тестостерон). Доколкото тези намаления на нивата на тестостерон не са толкова големи колкото спада на нивата на естрогена по време на менопаузата, за мъжете е важно съотношението на естрадиола (който се образува от тестостерон) към тестостерона. По време на андропаузата нивата на естрадиол при мъжете остават относително постоянни, но поради спада на тестостерона, съотношението на естрадиола към тестостерона се увеличава. В допълнение, и естрогена и тестостерона използват един и същ полов протеин свързващ хормон (*sex hormone binding protein*), за да циркулират в плазмата.

Но тестостерона има по-голям афинитет към половия протеин свързващ хормон от естрогена. И излишен инсулин ще намали общите нива на половия протеин свързващ хормон. В резултат, тъй като нивата на свързващия протеин намаляват, относително повече тестостерон се свързва с него в сравнение с естрогена. Следователно, съотношението на свободния естроген към свободния тестостерон се увеличава с по-голяма скорост. Това изглежда увеличава риска от сърдечни заболявания чрез промяна на липидния профил. Този ефект лесно се наблюдава при транссексуални индивиди, които желаят да променят пола си от мъж на жена. По време на лечението получават големи дози естроген, което води до бързо влошаване на техните сърдечносъдови рискови профили. Обратно, когато тестостеронът се дава на мъже с ниски нива на тестостерон, техния липиден профил се подобрява и намалява сърдечно-съдовия риск. В допълнение към повишено либидо, изглежда, че е необходимо тестостеронът да работи съвместно с вазодилататори, като азотен оксид, за максимална еректилна функция.

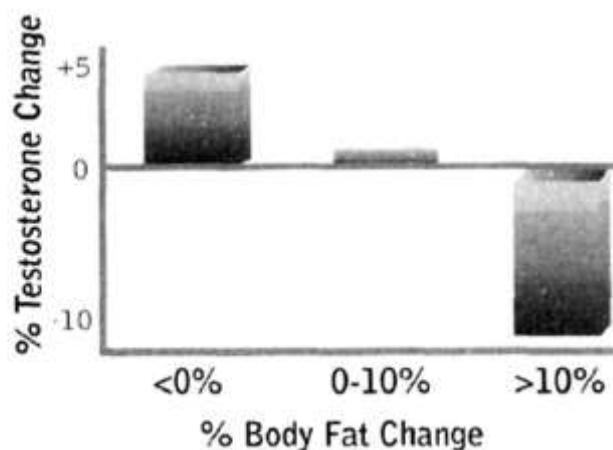
При жените, след менопаузата изплува много различна картина с тестостерона. Преди менопаузата само около 25% от женския тестостерон се произвежда от яйчниците с 25% идващи от надбъбречните жлези и 50% от периферните тъкани. Но след менопаузата нивата на общия тестостерон у жените спада с почти 50%.

Голяма част от липсата на сексуално желание у жените по време и след менопаузата може да бъде пряко следствие от намаляване на производството на тестостерон. (Същото важи и за мъжете по време на андропаузата.) Затова сега много нови форми на формули за замяна на естроген включват известно количество тестостерон за компенсиране на недостига. Без достатъчни нива на тестостерон и при мъжете, и при жените желанието за секс пада драстично.

Може ли да се повиши тестостерона без хормонални добавки? Разбира се, че може и тук е мястото на Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст. От молекулярна гледна точка се вижда, че много от сложната поредица от събития, които водят до синтез на тестостерон са медиирани чрез цикличен AMP. Като се поддържа изходното ниво на цикличния AMP в целевите клетки се увеличава прецизността на различните хормонални сигнали необходими за производството на тестостерон. Този цикличен AMP „усилвател“ може да се увеличи с постоянното производство на „добри“ айкозаноиди, генерирани от диета Зоната, като по този начин намалява вероятността от спад в нивата на тестостерона с напредване на възрастта.

Непряк ефект на диета Зоната върху нивата на тестостерон при мъжете е намаляването на излишната телесна мазнина. Ензимът отговорен за преобразуването на тестостерона в естрадиол е концентриран в мастните клетки. Като се увеличава процента на телесна мазнина, се увеличава и количеството на този ензим. Това е драматично показано в скорошен доклад на Алън Мейзур (Allan Mazur), лекар във военновъздушните сили, който проследява за период от 10 години летци, потенциално изложени на

Agent Orange⁵² във Виетнам за период от 10 години. Онези летци, които са увеличили телесните си мазнини с повече от 10% през този 10-годишен период са с постоянно намаляващи нива на тестостерон. При онези, чиято телесна мазнина се е увеличила между нула и 10%, нивата на тестостерон остават относително постоянни през този 10-годишен период. Накрая, летци, които са загубили телесни мазнини са с постоянно увеличаващи се нива на тестостерон от година на година. Резултатите са показани на Фигура 20-2.



Фигура 20-2 Ефект от промяната на процента телесна мазнина върху нивата на тестостерона

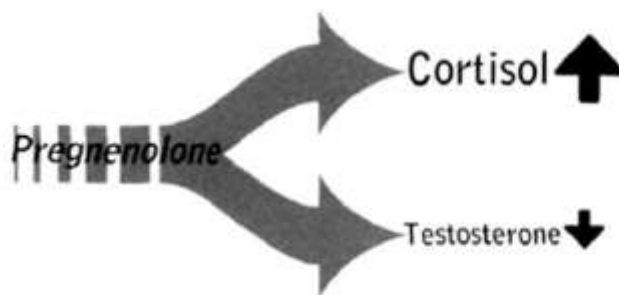
Следователно, най-сигурният начин да се поддържат (ако не действително да се увеличават) нивата на тестостерон е да се намали излишната телесна мазнина. Единственият начин, по който може да се изгуби телесна мазнина е да се намали инсулина.

Друга част от Пирамидата на начин на живот в Зоната лишена от възраст, която може да увеличи нивата на тестостерон са анаеробните упражнения. Упражненията с тежести е един от най-добрите начини да се увеличат нивата на тестостерон и при мъжете, и при жените. Изграждането на мускулна маса и сила е координирано усилие между тестостерона и хормона на растежа. При упражнения с тежести нивата и на двата хормона се увеличават, особено ако има кратки почивки (около 1 минута) между отделните серии. Тъй като загубата на мускулна маса и сила е основната причина за загуба на функционалност в по-късна възраст, следването на програма от упражнения за сила през целия живот е един от най-добрите застрахователни полици за по-добро качество на живот и за мъжете, и за жените.

Когато тренирате с тежести, трябва да знаете, че тестостеронът е под контрол на циркадния ритъм. Той е на върха сутрин и след това спада през деня. Всъщност най-високите нива настъпват между 2 и 4 часа сутрин и остават повишени до 9 часа. Към 3 часа следобед нивата на тестостерон ще са спаднали с около 40% в сравнение със сутринта. Затова е по-добре упражнения за сила да се правят сутрин, отколкото вечер.

Последният елемент от Пирамидата на начин на живот в Зоната свободна от възраст, който може да увеличи нивата на тестостерона е намаляването на кортизола. Когато нивата на кортизола се повишават тестостеронът спада, защото един от стероидните прекурсори (прегненолона) необходим за производството на тестостерон се отклонява към увеличено производство на кортизол (виж Фигура 20-3).

⁵² Един от хербицидите и дефолиантите, използвани от САЩ по време на войната във Виетнам



Фигура 20-3 Стресът увеличава производството на кортизол за сметка на синтеза на тестостерон

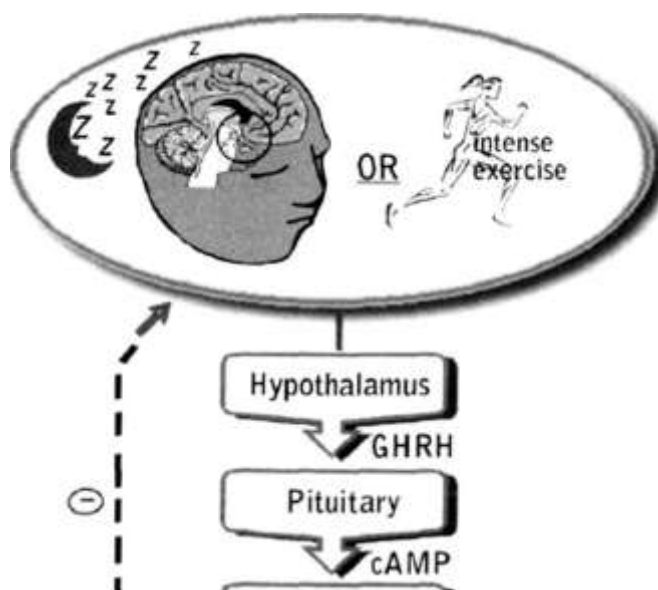
Ако съществува истинско хапче срещу мъжественост, това е хроничния стрес. Това е показано в експеримент с млади войници, преминаващи Обучение за кандидати за офицери в армията. В пика на обучението нивата им на тестостерон спадат с 30%. В рамките на седмици след края на курса (което намалява психологическия и физическия стрес) нивата на тестостерон се връщат на тези отпреди обучението. И така, стресът е една от най-сериозните заплахи за производството на тестостерон. И хроничният стрес е факт от живота в последната част на двадесети век. Но стресът може и да се създаде и чрез интензивни упражнения, особено прекомерни тренировки с тежести. След приблизително 45 минути на интензивни тренировки с тежести нивата на тестостерона спадат, а нивата на кортизола започват да се повишават. Всяка по-нататъшна тренировка с тежести след този момент е като плюене срещу вятъра. По-добре е просто да се спре в този момент и да осъзнаете, че сте направили цялата хормонална промяна, която е възможна при тази серия на тренировка с тежести. И така, докато тестостерона е анаболен, кортизола е катаболен. Колкото повече намалявате излишния кортизол, толкова по-големи са анаболните ползи от тестостерона.

И така, ако искате повече сексуално желание, по-добра сила и по-добро сърдечно-съдово здраве (ако сте мъж) ключът е да поддържате нивата на тестостерона. И както показах отново и отново, Пирамидата на начина на живот в Зона без възраст е най-доброто „лекарство“ за постигане на тази цел.

ГЛАВА 21 – ХОРМОН НА РАСТЕЖА: ВРЪЩАНЕ НА ВРЕМЕТО НАЗАД?

Ако има един хормон, който може да обърне процеса на стареене, това е хормонът на растежа. При всички тествани при човека хормони, този изглежда има най-голям потенциал срещу стареенето. Хормонът на растежа е уникален, защото тялото е все още способно да произвежда големи количества от него докато стареем, въпреки че става изключително по-трудно хормонът на растежа да се отделя от хипофизната жлеза в кръвния поток.

Секрецията на хормона на растежа намалява с 10 до 15% през всяко десетилетие от живота, така че в много по-възрастни индивиди той почти не съществува в кръвния поток. И все пак, почти 10% от масата на хипофизната жлеза се състои от хормона на растежа. Може ли Пирамидата на начина на живот в Зона без възраст да усилва освобождаването на повече хормон на растежа от хипофизата или трябва да се инжектирате с хормона на растежа за да възстановите младежките му нива в кръвта? Преди да отговоря на този въпрос, нека да обясня какво прави и как работи хормона на растежа.



Фигура 21-1 Как се секретира хормона на растежа

Както подсказва името, хормонът на растежа стимулира растежа. Той увеличава също крехката телесна маса, намалява складиранията телесна мазнина и увеличава дебелината на кожата. Всички тези промени се свързват с обръщането на процеса на стареене. Това е заключението на забележителното проучване от 1989 г на Donald Rudman, който инжектира с получен чрез генно инженерство хормон на растежа възрастни мъже (с недостиг на нивата на хормона на растежа) ежеседмично в продължение на 6 месеца. В края на проучването те натрупват крехка телесна маса, губят телесна мазнина и се наблюдава увеличение на дебелината на кожата. Трябва обаче да се отбележи, че загубата на излишна телесна мазнина е единствения истински биологичен маркер, който се е променил. Въпреки това авторите на изследването заявяват „Беше като да са станали 10 до 15 години по-млади“.

Излишно е да казвам, че от това време има драстично увеличаване на използването на този хормон в различни клиники по дълголетието по света за обръщане на стареенето. И старите хора не са единствените, които използват този хормон. Спортисти от световна величина също са ненаситни потребители по три причини. Първо, вярват, че той работи за увеличаване времето за възстановяване от една до друга тренировка. Второ, вярват, че увеличава образуването на мускулна маса и води до

намаляване на излишната телесна мазнина. И трето, и може би най-важно, той не може да бъде открит.

Както може да се очаква, отделянето на хормона на растежа започва в хипоталамуса с отделянето на хормон, освобождаващ хормона на растежа (*growth hormone releasing hormone* – GHRH). След това GHRH взаимодейства с рецепторите по повърхността на хипофизната жлеза, за да даде началото на освобождаването на хормона на растежа директно в кръвта (виж Фигура 21-1).

Не е изненада да открием, че сигналът подаван от GHRH за освобождаване на хормона на растежа се опосредява от цикличен AMP. И това може да е един от ключовете защо нивата на хормона на растежа намаляват с възрастта. Въпреки че рецепторите за GHRH в хипофизата напълно функционират докато остарявате, ако в хипофизната жлеза има по-малко от подходящите количества цикличен AMP, хормонът на растежа не се освобождава в кръвта. От друга страна, ако с груба сила наводните хипофизната жлеза на по-възрастни индивиди с увеличен GHRH, хормонът на растежа достига същите нива, като тези у младежи. Така че проблемът не е липса на хормон на растежа, а невъзможността на GHRH да генерира достатъчно цикличен AMP, за да стимулира освобождаването на хормона на растежа в кръвта. Когато клетките на хипофизата са изложени на „добър“ айкозаноид като PGE1 (който увеличава нивата на цикличния AMP), резултатът е увеличено освобождаване на хормона на растежа. И пак, „добрите“ айкозаноиди действат като резервна система за повишаване нивата на необходимите вторични посредници (като цикличния AMP) в случай че по-„сложната“ сигнална хормонална система на GHRH се разгражда. И за разлика от GHRH, производството на „добри“ айкозаноиди може да се контролира пряко от диета Зоната.

Оказва се, че хормонът на растежа се отделя на ритмични пулсации от хипофизата като повече от 75% от продукцията става през нощта. (Спомнете си бабините приказки, че растете докато спите. Вярно е.) В действителност, за повечето индивиди най-големият импулс на отделяне на хормона на растежа е по време на сън (етап III и IV), което настъпва преди REM съня (*REM sleep - Rapid Eye Movement, бързо движение на очите*). Пулсиращата природа на освобождаване на хормона на растежа е последица от два хормона в хипоталамуса, които постоянно се борят един с друг. Еди от тези хормони е GHRH, а другият е соматостатин. GHRH стимулира образуването на цикличен AMP, соматостатинът намалява образуването на цикличен AMP. Ако балансът на тези два хормона наклони към повишаване на соматостатина (т.е. намалено образуване на цикличен AMP), тогава драстично намалява отделянето на хормона на растежа. Друг фактор, който може да намали производството на хормона на растежа в хипофизата са повишените нива на инсулин, които инхибират неговия синтез.

Подобно на много полипептидни хормони (като инсулина и глюкагона), хормонът на растежа не се задържа дълго в кръвта. Неговият живот се измерва в минути с полуживот от само 5 до 6 минути. През този кратък период хормонът на растежа има две основни цели. Първата е мастните клетки а втората е черния дроб. Мастните клетки съдържат специални рецептори за хормона на растежа, които, когато се активират, стимулират освобождаването на складираната мазнина, която съдържа енергията необходима за растежа и изграждането на нови мускули. Черният дроб е мястото където хормонът на растежа стимулира освобождаването на нов набор от хормони, наречени инсулино подобни фактори на растежа (*insulin-like growth factors* - IGF).

Всички действия по изграждане на мускулите на хормона на растежа не идват пряко от него, а са медиирани чрез освобождаването на IGF от черния дроб. За разлика от хормона на растежа, който се съхранява в хипофизната жлеза, IGF се създават при поискване и незабавно се освобождават в кръвта. Следователно, няма директен контрол от хипоталамуса върху нивата на IGF.

Както подсказва името на инсулино подобен фактор на растежа, тези хормони са много подобни по структура на инсулина. Има три IGF, известни без изненада като IGF-1, IGF-2, и IGF-3. Всички те са с около същия размер като инсулина. Затова, с много от проблемите, които среща инсулина за да достигне до рецепторите си (т.е. инсулиновата резистентност) ще се срещат и IGF при опита си да достигнат своите рецептори. Най-важният от тези три IGF хормони – IGF-1 е отговорният за стимулиране на образуването на мускулната маса. За разлика от хормона на растежа (или инсулина в

тази връзка) IGF-1 се свързва със свързващ протеин, който може да поддържа много стабилни нива на този хормон в кръвта, така че неговия полуживот е около 12 до 15 часа в сравнение с 5-те до 6 минути живот на хормона на растежа. Обаче веднъж отделен от този свързващ протеин IGF-1 се разгражда в рамките на минути.

Докато IGF-1 е прикрепен към своя свързващ протеин, той не може да взаимодейства с рецепторите си, но този комплекс на свързващия протеин осигурява дълготраен циркулиращ резервоар на IGF-1 и осигурява контролен механизъм за неговите анаболни характеристики (т.е. изграждането на мускул).

Ако се използват нивата на IGF-1 като индикатор за спад на хормона на растежа, не може да се каже дали (а) IGF-1 не е освободен от черния дроб защото няма достатъчно хормон на растежа или (б) дали се разгражда с по-голяма скорост поради липса за защитни IGF-1 свързващи протеини. И както видяхме при много други хормони, нивата на IGF-1 и свързващия протеин са под силния контрол на храната, в честност нивата на инсулина. Колкото по-високи са нивата на инсулин, толкова по-ниски са нивата на IGF-1 свързващия протеин. По-малко IGF-1 свързващ протеин означава по-бързо разграждане на IGF-1 и като цяло по-ниски нива на IGF-1 в кръвта. Друг фактор, който контролира нивата на IGF-1 в кръвта е ограничаването на калориите. Нивата на IGF-1 като цяло ще спаднат с намаляване на приема на калории, но, ако се осигурява достатъчно протеин, нивата на IGF-1 ще останат постоянни. Така съотношението между IGF-1 и инсулина ще играе важна роля в изграждането на мускулна маза, той като инсулинът инхибира освобождаването на хормона на растежа и по този начин намалява образуването на IGF-1. Когато съотношението на IGF-1 към инсулина нараства, мускулната маса се поддържа или увеличава. Когато това съотношение намалява, се губи мускулна маса.

Както може да се очаква, тъй като нивата на хормона на растежа намаляват с възрастта, същото става и с нивата на IGF-1, които спадат с близо 50% след 40-годишна възраст. Разбира се увеличаването нивата на IGF-1 (чрез инжектиране на хормон на растежа и ли дори инжектиране просто на IGF-1) не е безопасно, защото повечето туморни клетки имат IGF-1 рецептори. И фактори на растежа като IGF-1 и инсулина, могат да повишат риска от рак. Всъщност едно предлагано противораково лечение включва увеличено производство (или инжектиране) на IGF-1 свързващи протеини, за да се предотврати взаимодействието на свободен IGF-1 с рецепторите на туморните клетки. Но кой се интересува от увеличената възможност от рак, ако може да върнете назад процеса на стареене? Звучи точно като в ранните дни на Premarin-a.

Сега единствения фармакологичен начин да се увеличат нивата на хормона на растежа е чрез инжектиране на получен чрез генно инженерство хормон на растежа. Затова съществува такова вълнение за ново генериране на хормон на растежа, секрецията. Съществуват малки пептиди, които заобикалят нуждата GHRH да бъде освободен от хипоталамуса, защото пряко стимулират освобождаването на хормона на растежа от хипофизата. Още по-важно, изглежда тези пептиди са активни при прием през устата, което означава хапчета, а не инжекции. Не е учудващо, че фармацевтичните компании са много въодушевени от разработването на тези орално активни освобождаващи хормона на растежа, особено в светлината на успеха на Viagra. Разбира се, съществува все още лекия проблем с увеличаване на риска от рак.

Но преди да се увлечете прекалено много по хормона на растежа, някои скорошни плацебо-контролирани изследвания поставиха лека спирачка на нарастващия ентузиазъм за този хормон. Ранното изследване на Ръдман върху инжекциите с хормон на растежа, които създадоха цялото вълнение, беше на база отворени проучвания (без плацебо контрол), което разглежда композиционни промени, но не и силата. Един от универсалните маркери на стареенето е загубата на сила и свързаната с това загуба на мускулна маса. Мускулната маса е различна от крехката телесна маса. Крехката телесна маса е сумата от общото телесно тегло, което не е мазнина. То включва вода, кости, сухожилия и мускулна маса. Обикновено мускулната маса е около 40% от крехката телесна маса, което означава че останалите 60% са съставени от елементи (като водата), които имат много слабо отношение към силата. През 1997 г., използвайки възрастни, но все още функциониращи мъже, беше показано, че подобни композиционни промени (увеличаване на крехката телесна маса и загуба на мастна тъкан)

наблюдавани в изследването на Ръдман се повтарят, обаче, но няма увеличаване на силата при тези мъже, които получават хормон на растежа спрямо онези, които получават само плацебо инжекции. Доколкото няма промени в силата, изследователите заключават, че мускулната маса в действителност не се е увеличила. Наблюдаваното увеличение в крехката телесна маса основно се дължи на увеличено задържане на вода, не на увеличена мускулна маса. От друга страна заместването с тестостерон увеличава силата при тренировки с тежести в сравнение с плацебо групата, провеждаща същите тренировки с тежести. В действителност други изследвания показват, че тренировките с тежести сами по себе си при възрастни могат да увеличат силата с близо 100%. Така че вероятно ще трябва да почакаме още малко преди да короноване хормонът на растежа като основният хормон срещу стареенето.

Важното при инжектиране с хормона на растеж (което е вярно и на практика и за всички хормонални замествания) е, че нормалното освобождаване на естествения хормон се променя и намалява. Това беше ясно показано през 1983 г. при опит с тренирани щангисти, инжектирани с хормон на растежа. Контролната група също се състои от тренирани щангисти, на които се дават плацебо инжекции. И двете групи продължават програмата си по вдигане на тежести по време на изследването. На тези индивиди по никакъв начин не им е липсвал хормон на растежа, за разлика от обектите от изследването на Ръдман. В резултат на инжекциите, естественото секретирание на хормона на растежа е силно потиснато. Подобно на субектите на Ръдман, тези тренирани спортисти наблюдават значителни промени в строежа на тялото си, но не съществуват кореспондиращи данни, които да показват, че силата им се е увеличила в сравнение с другите спортисти участващи в изследването, които са получили плацебо инжекции.

Няма съмнение, че инжекциите с хормон на растежа ще намалят мазнините, защото по мастните клетки съществуват отделни рецептори за хормона на растежа. Увеличение на мускулната маса обаче изисква наличието на други хормони (основно тестостерон) в допълнение към хормона на растежа (и всъщност IGF-1). И ако даден човек има инсулинова резистентност, е вероятно той или тя да има и IGF-1 резистентност, което затруднява IGF-1 да достигне до целевите си рецептори по мускулните клетки. Най-добрият начин да се намали инсулиновата резистентност (и вероятно IGF-1 резистентност) е чрез намаляване нивата на инсулина. Затова за ефективното изграждане на нова мускулна маса трябва да се уверите, че тестостерона е стимулиран и че IGF-1 не е възпрепятстван да достигне до целевите си рецептори. Най-добрият начин да постигнете и двете цели е да се уверите, че нивата на инсулина не са повишени.

Затова Пирамидата на начин на живот в Зоната лишена от възраст става ключът не само да се преобърне намаляването на нивата на хормона на растежа с възрастта, но и да се осъществят всички потенциални ползи от този хормон. Началната точка е диета Зоната, защото тя създава платформа да се усили сигнала носен от GHRH към хипофизата чрез увеличаване нивата на вторичния му посредник (цикличен AMP), необходим за да даде начало на освобождаването на хормона на растежа. Всяко нарушаване на този цикъл медирано от цикличния AMP може да бъде преодоляно от „добри“ айкозаноиди, особено тези като PGE1, който увеличава нивата на цикличния AMP. Този факт беше демонстриран преди повече от 25 години, когато хипофизни клетки изложени на PGE1 увеличиха освобождаването на хормона на растежа. Така че може да започнете да разбирате, че много от основните фактори (повишена вазодилатация медирана чрез увеличаване на производството на вторични посредници, предизвикана от PGE1) включени в лечението на еректилна дисфункция и увеличавайки производството на тестостерон са същите, необходими за освобождаване на хормона на растежа от хипофизата. Хормонът на растежа си е там в хипофизата докато остаряваме. Просто трябва да се повиши вторичния посредник (цикличен AMP), за да излезе оттам.

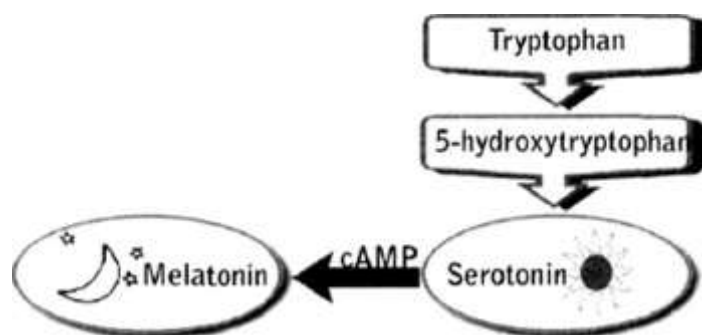
Другата част от Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст необходима, за да се увеличат нивата на хормона са упражненията, в частност анаеробните упражнения. Стресът от упражнения с тежести или друга форма на анаеробни упражнения (като бягане с променяща се скорост – *wind sprints*) задвижват сигналите към хипоталамуса и в резултат се увеличава секрецията на хормон на растежа. Хормонът на растежа не се отделя по време на интензивните упражнения, а в рамките на

15 до 30 минути точно след приключване на упражненията. Тренирането с тежести също води до освобождаване на тестостерон, който е необходимо да работи в тандем с IGF-1, за да се формира нова мускулна маса.

Можете да увеличите нивата на хормона на растежа чрез инжекции с хормон на растежа или като следвате Пирамидата на начина на живот в Зоната свободна от възраст. Диета Зоната не само увеличава нивата на образуване на cAMP , но заедно с това намалява нивата на инсулин, които могат да блокират освобождаването на хормона на растежа и действието на IGF-1. Комбинирайте диета Зоната с последователна програма за тренировки с тежести, за да увеличите освобождаването и хормона на растежа и на тестостерона, и ще имате идеална програма за увеличаване хормона на растежа, която наистина обръща посоката на времето.

ГЛАВА 22 – СЕРОТОНИНЪТ: ХОРМОНЪТ НА МОРАЛА

Какво отделя цивилизоваността от поведението на животните? За съжаление, не много. Но има един хормон, който бързо започва да се възприема като хормон на морала. Разликите в концентрациите на този хормон могат да ни дадат представа за онова, което наричаме цивилизовано поведение. Хормонът е серотонин.



Фигура 22-1 Синтез на серотонин и мелатонин от триптофан

Въпреки че серотонинът е един от стотиците възможни невротрансмитери в мозъка, той може би е измежду най-важните. Нивата на серотонина влияят на това дали сте или не сте депресиран, склонен към насилие, раздразнителен, импулсивен или лаком. Накратко той функционира като сурогатна майка в мозъка, като постоянно му казва просто да кажете не. Той има и изключително въздействие върху първия стълб на стареенето: излишния инсулин.

Серотонинът е паракринен хормон, който изминава много кратко разстояние от една до друга нервна клетка. Той взаимодейства с рецептора си, за да предаде сигналите си и след това се връща обратно към първоначалния нерв, в който се секретира, за да е готов за следващата си работа. Когато тази система работи добре, мозъкът работи гладко, включително хипоталамуса. Спомнете си, че хипоталамуса е интеграционния център за постъпващите сензорни входове. Тази информация се пренася от различни нерви и всъщност чрез невротрансмитерите се придвижва от нерв към нерв.

Голяма част от съвременното разбиране важността на серотонина за функциониране на мозъка и производството на хормони идва от разработването на лекарства, които могат да увеличат нивата му в синаптичната връзка като предпазят неговото поемане обратно от оригиналните секретирани нерви. Това води до по-големи нива на серотонин в синаптичните връзки между нервите, като дава на мозъка по-голяма възможност да промени комуникацията между нервите. Най-известното лекарство, което инхибира обратното връщане на серотонина е Prozac.

Като се вземе под внимание успехът на тези подобрени на Prozac лекарства (включително Paxil и Zoloft) може да предположите, че (1) сме развили ново поколение от Prozac-дефицитни възрастни, (2) стресът драматично се е увеличил за едно поколение или (3) промените в диетата ни радикално са променили естествените нива на серотонина. Вярвам, че вярната интерпретация е третата, но за да обясня защо, трябва по-подборно да кажа какво прави серотонина.

Серотонинът също е прекурсор на мелатонина. И двата хормона са под контрола на храната, той като те в основата си идват от аминокиселина триптофан, както е показано на Фигура 22-1.

Тази връзка между серотонина и мелатонина най-добре се демонстрира в епифизната жлеза. Нивата на серотонин в епифизната жлеза са най-високи през деня и спадат през нощта. Нивата

на мелатонина се повишават през нощта и спадат през деня. Това е напълно логично, тъй като мелатонин се синтезира от серотонин. Освен това синтезът на мелатонин от серотонин се медира от увеличени нива на цикличен AMP, което означава, че диета Зоната може да подпомогне този динамичен баланс. Повишаването и спада на тези два хормона в епифизната жлеза създава циркадните ритми, които контролират ежедневните ни дейности. Като последица от тези ритми освобождаването на много ендокринни хормони също се контролира от темпоралния цикъл на серотонина и меланина. Например, хормонът на растежа се освобождава главно през нощта преди REM съня, докато пика на Кортизола и тестостерона е в ранните сутрешни часове преди събуждане и нивата им спадат в течение на деня.

Значението на серотонина идва от способността му да действа като общ организатор, особено по отношение на лимбичната система на мозъка, която контролира много така наречени примитивни поведения. Това е важна точка, защото хипоталамусът е разположен в рамките на лимбичната система. Генерализираната роля на серотонина се подсилва от факта, че не съществува просто само един рецептор за серотонин, но повече от дузина различни типове рецептори за серотонин. За разлика от повечето невротрансмитери изглежда че ролята на серотонина е не да пренесе информация, колкото да инхибира потокът на информация. Серотонинът действа като полицаи, който контролира трафика задържа някои от нашите по-базисни инстинкти като контролира притока към хипоталамуса. По същество, твърде малко серотонин може да означава по-малък контрол върху нашите по-близки до тези на животните импулси.

Това по-скоро смело твърдение се подсилва от силната връзка между ниските нива на серотонин и насилието и агресията. Точно както маймуните резус са добър модел за изучаване на стареене поради голямата си генетична прилика с човека, тя също са добър модел за изследване на ефектите на серотонина върху насилие. Маймуните, които имат най-ниските нива на серотонин са склонни към най-голямо насилие. От друга страна, маймуните отглеждани за неагресивно поведение имат по-високи от нормалните нива на серотонин. Интересно е, че доминацията (която при хората наричаме лидерство) в маймунските групи няма връзка с нивата на серотонина. Лидерството очевидно изисква по-сложна интеграция на състезателност и сдържаност точно както Майкъл Корлеоне го показва в *Кръстникът* за разлика от двамата си братя – Сони (нисък серотонин) и Фредо (висок серотонин). Същата тенденция се появява и при хората. Престъпниците насилници показват тенденция на ниски нива на серотонин.

Нашите настроения, както и нашето поведение, също са повлияни от серотонина. В частност, серотонинът играе основна роля при депресията. Депресията винаги е била част от човешкото състояние, но изглежда започва да достига епидемични нива. Смята се, че клинично дефинираната депресия струва на страната близо 50 милиарда долара годишно за медицинско лечение.

Но това може да е само върха на айсберга. Далеч по-голям проблем е субклиничната депресия, която може да бъде описана като по-лека форма на потиснатостта. Симптомите на субклиничната депресия могат да включват резки промени в теллото, раздразнителност, умора, по-дълъг сън от обикновено, чувство за безполезност, липса на интерес или удоволствие от повечето дейности, както и понижено на умствената функция (мислене, концентрация или вземане на решения). При по-внимателно вглеждане тези симптоми се появяват в отчета за състоянието на айкозаноидите, който разработих преди години и са показатели за увеличено производство на „лоши“ айкозаноиди. Тъй като айкозаноидите са важни за освобождаването и приемането на невротрансмитерите е разумно да се приеме, че може да съществува връзка между двете хормонални системи.

Разбирането защо ниските нива на серотонин допринасят за симптомите на депресия идва от разбирането как този хормон работи на молекулярно ниво.

Нервните импулси трябва непрекъснато да решават коя пътека да следват. Този процес на вземане на решение възниква в синаптичните възли между нервните клетки. Мислете за тези

синаптични възли като за много сложно ротационно движение. Поддържайки нервните импулси преминаващи от изпращащия нерв (пресинаптичния нерв) до получаващия нерв (постсинаптичния нерв) зависи от количеството и вида на невротрансмитерите освободени от изпращащия нерв и вида на рецепторите намиращи се по околните нерви. Ако съответните рецептори на получаващия нерв се активират от достатъчни нива невротрансмитер, тогава нервния импулс ще се регенерира в този нерв и ще се придвижи напред пренасяйки своята информация до хипоталамуса за подходящо хормонално действие. Тук се намесва серотонинът. Неговата роля е да инхибира този информационен поток. Ако има достатъчно серотонин освободен с другите невротрансмитери, тогава регенерацията на нервния импулс по протежение на приемащия нерв спира. От друга страна, ако няма достатъчно серотонин, нервният импулс минава весело по пътя си. И ако нервният импулс идва от лимбичната област на мозъка, където е разположено по-голяма част от животинското ни поведение, крайното биологично действие може да е съвместимо със симптоми свързани с тъга, депресия или екстремни случаи на насилие.

Тук се намесват лекарства като Prozac. Те инхибират обратното приемане на серотонина от оригиналния нерв. Затова са известни като селективни инхибитори на обратното приемане на серотонина (*selective serotonin re-uptake inhibitors* или SSRIs). Употребата на тези лекарства увеличава живота на серотонина в синаптичния възел и по този начин в по-голяма степен може да инхибира преноса на нервния импулс. Може също да видите защо силно повишени нива на серотонина могат да са толкова успокояващи, че бихте възприели земетресение като релаксиращо преживяване, като да седите във вибриращ стол.

Има ли по-добър начин да се увеличат нивата на серотонин в синаптичния възел без да се използват тези SSRI лекарства? Най-очевидният начин би бил да се консумира повече серотонин. Какъв по-добър начин да се увеличат нивата в мозъка? За съжаление има малък проблем с този подход. Серотонинът също увеличава тромбоцитната агрегация. Така че докато получавате повече серотонин за мозъка ще увеличите значително и вероятността от инфаркт. Известен компромис, за да се чувствате по-малко депресиран.

Втора възможност може да е да допълвате диетата с прекурсора на серотонина, аминокиселината триптофан. Всъщност това е не лоша опция, освен че FDA забрани продажбата на триптофан поради зарамена партида произведена от японска биотехнологична компания преди няколко години. Замърсителят причинява заболяване известно като синдром на еозинофилия миалгия (*eosinophilia myalgia syndrome* - EMS). Въпреки че производствения проблем беше решен и замърсителят идентифициран, продажбата на триптофан все още е забранена. Но съществува източник на триптофан, който FDA не е забранила и който се нарича храна. Кои храни са богати на триптофан? Пуешкото и млякото.

Може би не липсата на серотонин причинява проблемите с депресията, а неспособността да бъде освобождаван ефективно. Един от проблемите с диагностициране на депресията (и следователно лечението ѝ) е че няма добри маркери за прогресията на заболяването, нито за лечението му от това как се чувствате. Но ново изследване показва, че такъв маркер може би съществува: нивата на „лоши“ айкозаноиди.

Оказва се, че депресията е в тясна корелация с повишени нива на „лоши“ айкозаноиди, в частност PGE2. Още през 1983 г. е обявено че нивата на „лошите“ айкозаноиди в спиналната течност са два до три пъти повече при пациенти с депресия отколкото при такива без от контролна група. Тези резултати са потвърдени, когато бе установено че нивата на същия айкозаноид (PGE2) в слюнката също са увеличени при пациенти с депресия. Тъй като PGE2 също е провъзпалителен, не е учудващо че множествената склероза (която е медирана от възпаление) също се характеризира с ниски нива на серотонин. Този факт обяснява защо диета Зоната изглежда има еднакви благоприятни въздействия и при пациенти с депресия и при индивиди страдащи от множествена склероза. Чрез понижаване производството на „лоши“ айкозаноиди (като PGE2), докато едновременно повишава производството на „добри“

айкозаноиди (като PGE1, който е не само противовъзпалителен, но също повишава настроението) се променя хормоналната среда в рамките на централната нервна система. Има два начина да се увеличи производството на „добри“ айкозаноиди: (1) да се намали производството на инсулин и (2) да се увеличи приема на ЕРА. Следователно, като просто се намали производството на инсулин чрез диета Зоната (плюс ЕРА) имаме изключително мощен (без да споменавам по-малко токсичен) подход за лечение на депресията в сравнение с приемането на SSRI лекарства.

За съжаление, съществува голямо объркване по отношение на ролята на диета, особено на въглехидратите в производството на серотонин. Известно е, че богати на въглехидрати ястия могат да доведат до временно повишаване на нивата на серотонин, което води до хипотезата, че яденето на богати на въглехидрати ястия е на-добрият начин да се лекува депресия. Ако е така, американците трябва да са най-щастливите хора на земята (докато същевременно стават най-дебелите). Тук се крие разликата между интензивен и хроничен прием на високо-въглехидратни храни. Колкото по-дълго следвате високо-въглехидратна диета, толкова по-вероятно е нивата на инсулина да продължат да се повишават. Излишният инсулин води до свръхпроизводството на „лоши“ айкозаноиди (като PGE2), които са тясно свързани с депресията.

Но могат ли наистина увеличените нива на серотонин да увеличат производството на инсулин? Отговорът дава ново изследване, което показва как промени в баланса на серотонина към други невротрансмитери като допамин, въздейства върху нивата на инсулина. Допаминът и серотонинът действат като невротрансмитерна ос. Ако нивата на серотонин се увеличават нивата на допамин като цяло намаляват, тъй като те имат противоположни действия. Балансът не тези два невротрансмитера е най-важен във вентромедиалните ядра (*ventromedial nucleus - VMN*) на хипоталамуса. Когато съотношението серотонин към допамин нараства, има съответно повишаване на нивата на инсулина и развитие на инсулинова резистентност. Ако увеличите нивата на допамина с някои лекарства (като бромокриптин) тогава съотношението на серотонина към допамина спада и нивата на инсулин намаляват и при индивиди с диабет тип 2 и при такива с наднормено тегло (т.е. хиперинсулинемия). Генерирането на твърде много серотонин само ускорява скоростта на стареене поради увеличаването нивата на инсулин. Предварителни наблюдения показват, че по-дългосрочна употреба на SSRI медикаменти води до увеличаване на затлъстяването, което не е добра новина за всяка успешна програма срещу стареенето.

Една последна бележка за лекарствата, които действително увеличават освобождаването на серотонин за разлика от SSRIs, които само инхибират тяхното захващане. Повишаващите серотонина лекарства като фенфлурамин и дехфенфлерамин бяха основата на манията за отслабване с фен/фен и редукс за отслабване (*fen/phen [fenfluramine/phentermine] and redux*) преди няколко години, докато не стана ясно, че се наблюдава значително увеличение на животозастрашаваща първична белодробна хипертония и неизправности на сърдечни клапи. Това доведе до тяхното незабавно отстраняване от пазара. Очевидно далеч по-безопасен начин за загуба на телесни мазнини е да се намали инсулина спрямо увеличение на серотонина. Разбира се, диета Зоната не може да се патентова, но тя действа без странични ефекти.

Ствърде малко серотонин се развива депресия и насилие. Ствърде много серотонин се ускорява процеса на стареене чрез увеличаване на инсулина. Ако искате по-добър морал и цивилизованост да допълнят по-дълъг живот, тогава поддържането на серотонина в зона ще бъде важен ключ. Отговорът може да не е повишени нива на серотонин, а просто по-добър баланс на айкозаноидите. Единственото лекарство, което може да постигне тази цел е диета Зоната.

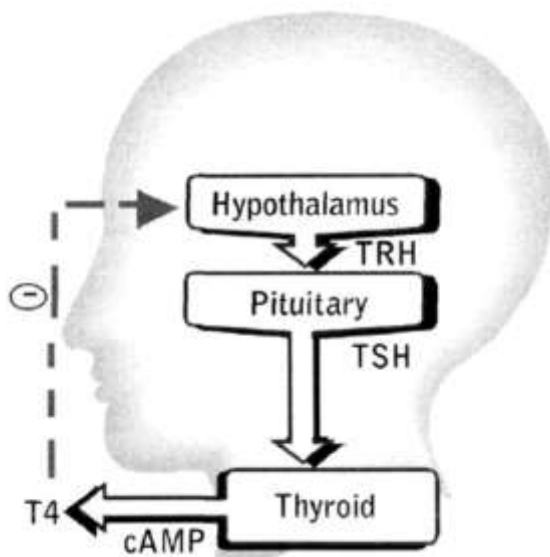
ГЛАВА 23 – ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА: ТАЙНАТА НА МЕТАБОЛИЗМА

Години наред за затлъстяването беше обвиняван бавния метаболизъм причинен от намалени нива на тироидните хормони. Това състояние е известно като хипотиреоидизъм. Днес не се говори много за хипотиреоидизъм, но дали той все още е проблем? Трябва да е, тъй като през 1997 г. са издадени 36 милиона рецепти за тиреодит. Това го прави второто най-предписвано лекарство след Premarin, за който са издадени 45 милиона рецепти през 1997 г.

Очевидно, съдейки по броя на написаните рецепти, тироидните хормони трябва да вършат доста неща. Те наистина го правят. Те контролират производството на топлината на тялото като увеличават консумацията на кислород, влияят върху метаболизма (особено върху метаболизма на холестерола), контролират съзряването на мозъка на новородените, влияят върху поведението на деца и възрастни и контролират растежа и развитието.

Говоря за тироидни „хормони“, защото те са три. T4 е основния хормон секретирани от щитовидната жлеза, но той се преобразува в T3 в периферната тъкан.

T3 е най-активната форма, като е три до осем пъти по-активен от T4. За съжаление T4 има по-къс живот в кръвта. Съществува и тироиден хормон наречен резервен T3, който е метаболитно неактивен, но може да обитава местата на тироидните рецептори. Обаче около 40% от T4 се преобразуват в резервен T3 (rT3), който е метаболитно неактивен. Така че по-голяма част от активността на щитовидната жлеза ще се контролира от нивата на T3 в кръвта.



Фигура 23-1 Ос на контрола хипоталамус-хипофиза-щитовидна жлеза

Като при повечето ендокринни хормони, нашето пътуване започва от хипоталамуса. В зависимост от постъпващата информация за условията в околната среда хипоталамусът секретира малък пептид известен като тироиден освобождаващ хормон (*thyroid releasing hormone* - TRH). Свързването на TRH с рецептора му в хипофизата води до освобождаването в кръвта на тироиден стимулиращ хормон (*thyroid stimulating hormone* - TSH). TSH се свързва с рецептори по щитовидната жлеза. Вторичният посредник, използват от TSH, за да иницира своето биологично действие в щитовидната жлеза и

нашият стар приятел цикличния AMP. T4 се секретира в кръвта само чрез началното действие на цикличния AMP, за да се насочи към целевите тъкани.

Тъй като тироидните хормони са относително неразтворими във вода, те трябва да се свържат с подходящи свързващи протеини (т.е. тироксин свързващ глобулин [*thyroxine binding globulin*] – TBG) за да циркулират в кръвта. Подобно на други водонеразтворими хормони (като кортизол, естроген, прогестерон и тестостерон), които пътуват в кръвта в комплект със свързващи протеини, само свободен тироиден хормон може да повлияе на биологичен сигнал. Количествата свободен хормон след това циркулират обратно към хипоталамуса, за да осъществят обратната връзка като заварят понататъшното отделяне на TRH. Това завършва оста хипоталамус-хипофиза-щитовидна жлеза (виж Фигура 23-1).

Метаболизъм

Щом свободният тироиден хормон влезе в клетката, той се свързва с рецептора си и се транспортира до ядрото. Щом вече е в ядрото, той може да регулира различни гени нагоре и надолу, за да увеличи или намали количеството на произведения посредник RNA. Този посредник RNA след това напуска ядрото и щом попадне отново в цитоплазмата на клетките, от него се синтезират различни протеини. Един от тези протеини е известен като Na, K ATPase. Този протеин води до разлагане на ATP за да освободи енергия под формата на топлина, което е основен източник на увеличено производство на телесна топлина. Това може да изглежда много неефективен процес – отказване от производството на ценен ATP за относително безполезна топлина – докато не помислите за нея.

Повечето топлинна енергия, която произвеждате е необходима просто за да поддържа тялото топло. Представете си колко от общата дневна енергия се използва, за да се поддържа топла къща в Нова Англия през зимен ден. В сравнение с енергията използвана за включване на осветлението, загряване на телевизора и готвенето на печка, фурната ви е истинска енергийна лампа. Същото е вярно и за тялото. Поддържането на 98.6° F (37° C) консумира доста енергия. Защо тялото да не работи при по-ниска температура и да спестява енергия? Оказва се, че ензимите в тялото, които са биохимичните фабрики и мозъкът, който контролира нервната система работят най-ефективно при тази температура. При по-висока температура структурата на ензимите се разпада (денатуриране) и мозъкът започва да се изключва. При по-ниска температура ензимните фабрики не са толкова активни и мозъкът се изключва. Човешкото тяло работи най-добре в много ограничена температурна зона. Това е цената да сме топлокръвни.

Най-евтиния и най-обилен източник на енергия за поддържане топлината на тялото е складираната телесна мазнина. Имате достатъчно от нея и тя е изключително богата на енергия, съдържаща повече от два пъти енергията за грам мазнина сравнена с протеините или въглехидратите. Не е нужно да сте ракетен специалист, за да разберете, че изгарянето на складираната мазнина за енергия за поддържане на тялото в идеалната му температурна зона е доста умно действие. Клетките, които имат на-голямо ниво на активност на Na, K ATPase са специализираните мастни клетки известни като кафява мастна тъкан (*brown adipose tissue* - BAT).

Една от многото задачи на тироидните хормони е да поддържат тези специализирани BAT клетки да изгарят складираните мазнини, за да произведат топлина за останалото тяло. Причината, поради която тези специализирани мастни клетки са наречени кафяви мазнини е, че те са богати на митохондрии, които са клетъчните фабрики, които превръщат мазнините в топлина в серия от сложни биохимични реакции.

Въпреки че поддържането кафявите мастни клетки да отделят топлина, за да поддържат тялото топло е само една от функциите на тироидните хормони, това е един от най-добрите индикатори колко добре функционира хормоналната система на щитовидната жлеза. Стандартният тест за изследване за хипотиреоидизъм е измерване на температурата сутрин под мишницата. Ако резултатите са постоянно ниска температура, това е доста добър индикатор, че тироидните хормони може ми не функционират пълноценно.

Ако съобщение на тироидния хормон не премине, ще има по-малко производство на топлина и по този начин по-малко използване на складираните телесните мазнини, за да се произвежда нови запаси от АТФ. Така, при слаб метаболизъм (т.е. слабо тироидно действие върху ДНК в кафявите мастни клетки) може да затрудни загубата на излишна телесна мазнина.

Обаче, откриването на тироидните хормони има по-малко общо със слабия метаболизъм, отколкото с тяхната роля за сърдечно-съдовите болести. За разлика от насмешките, с които се сблъсква Charles Edouard Brown-Séquard в отговор на ранната си работа с тестостерона, изследването на тироидните хормони следва много различен път. Голяма част от познанието ни за огромния брой функции на тироидните хормони идва от аутопсии, започнали в края на XIX век и от странната връзка която съществува между хипотиреоидизма и сърдечните болести. В края на XIX век патолозите забелязват високи нива на атеросклероза, при аутопсии на пациенти починали от остър хипотиреоидизъм. Появата на атеросклероза преди началото на новия век било толкова рядко явление, че силната връзка с тежък хипотиреоидизъм беше необичайна. Неизменно, има високи нива на муцин подобни вещества (сега известен като мукополизахариди), свързани с атеросклеротични лезии в артериите на тези пациенти с хипотиреоидизъм. През 1891 г, само две години след като Brown-Séquard се инжектира със стрити на прах животински тестиси са изолирани екстракти от животински щитовидни жлези. Чрез инжектиране, този екстракт успешно лекува остър хипотиреоидизъм (известен като микседем). След около четири години е демонстрирано, че отстраняването на щитовидната жлеза при животни, които ядат само вегетарианска храна (като зайците) води до бързо развитие на атеросклероза, отново предполагащо връзка между хипотиреоидизма и сърдечно-съдовите заболявания.

Това наблюдение беше потвърдено през 1921 г при животни с отстранена щитовидна жлеза. Обичайното развитие на атеросклероза при тези животни може да бъде напълно преодоляно като им се дават тироидни екстракти. Това беше във времето, когато изучаването на сърдечно-съдовите заболявания и връзката им с тироидните хормони взе завой в по-лоша посока.

Сърдечно-съдовите заболявания се считат за сравнително рядко явление през XIX век, въпреки че много хора са живели до напреднала възраст. Аутопсиите направени в края на XIX век са все още валидни и днес, той като окото може лесно да определи присъствието или отсъствието на атеросклеротични лезии. За съжаление аутопсиите днес са рядко явление заради необходимото време. Тогава защо сърдечните заболявания стават такъв мощен убиец през втората половина на XX век? Отговорът е сложен, но вероятно има малко общо с възприемания понастоящем злодей за сърдечно-съдовите заболявания: холестерола.

Отправната точка за вземане на холестерола за знаме на сърдечно-съдови заболявания е дисертация от 1913 г., която демонстрира че при хранене на зайци с големи количества холестерол за би довело до появата на атеросклеротични увреждания. С това започва треска, продължила повече от 80 години, която замесва бедния холестерол като вълпъщение на дявола за сърдечно-съдовите заболявания. За съжаление, отнема 50 години проучвания, за да се открие, че храненето на зайци с високи нива на холестерол потиска и функцията на щитовидната им жлеза. Всъщност, беше показано, че хранейки зайци с високи нива на холестерол няма да причини атеросклероза, ако в същото време им се дават тироидни хормони.

През по-голямата част от първата половина на XX век има редица източници, които предполагат, че ниските нива на тироиди са тясно свързани със сърдечно-съдови заболявания и че добавянето на тироиди елиминира много от симптомите на сърдечно-съдовите заболявания. Известно е, че хипотиреоидизмът увеличава нивата на триглицеридите и намалява нивата на HDL холестерола. Доколкото съотношението триглицериди/HDL холестерол е сурогатен маркер за инсулина, това предполага, че хипотиреоидизмът увеличава инсулина или увеличавания инсулин намалява нивата на щитовидната жлеза. И в двата случая резултатът е един и същ.

Най-тревожна част на връзката хипотиреоидизъм-сърдечно-съдови заболявания е в измерването на тироидните хормони. Докато много ендокринни хормони намаляват бързо със стареенето, нивата на

тироидите в кръвта изглежда не спадат толкова бързо. Или нещо се случва извън кръвта, което не е лесно да се открие?

Ако съществува хормонална система, която зависи от наблюдение на пациента (различна от айкозаноидите, това са тироидните хормони. Един от най-големите американски лекари, Sir William Osier, заяви в началото на века: „Ако оставите пациентите да говорят достатъчно дълго, те в крайна сметка ще направят диагнозата.“ В ерата на управлявано здравеопазване това е напълно невъзможно. Сега повече се разчита на химията на кръвта и по-малко на диагнозата на пациента. Когато става въпрос за хипотироидизъм това може да е опасна ситуация.

Всички кръвни тестове по дефиниция са моментна снимка на кръвта. Те не казват нищо за клетъчните нива на хормоните нито колко наистина добре хормоните си вършат работата. Илюстрирах това по-рано в главата за айкозаноидите, когато обяснявах, че нивата в кръвта на есенциалните мастни киселини може да са подвеждащи и затова използването на моя Отчет за състоянието на айкозаноидите дава доста по-дълбок поглед върху онова, което наистина се случва на клетъчно ниво. Друг пример е инсулиновата резистентност, при която нивата на инсулин в кръвта изглеждат нормални или дори повишени – но поради инсулинова резистентност хормонът не е в състояние да си върши работата. Колко добре работят тироидните хормони се определя най-добре от собственото ви описание на симптомите, потвърдени евентуално чрез кръвен тест или тест на урината. На базата на кръвни тестове е установено, че вероятно само 4% от възрастното население има намалена функция на щитовидната жлеза. И все пак много повече тироид е предписван, което означава от функционална гледна точка че добавения тироид дава ползи на пациенти с иначе „нормални“ нива в кръвта.

Стандартните кръвни тестове зависят от нивата в кръвта на тироидния стимулиращ хормон (TSH) или хормона T4.

Въпреки че това са стандартните тестове, те може да не показват неефективността на клетъчно ниво. В резултат човек може да има „нормални“ тестови резултати, но все още да има симптоми на ниски тироиди. Затова много специалисти препоръчват 24-часово събиране на урина с пълен хроматографски анализ на нивата на хормоните на щитовидната и надбъбречните жлези в съчетание с изчерпателен диагноза въз основа на симптомите на пациент. Причината, поради която трябва да се провери и функцията на надбъбречните жлези е поради нуждата от кортизол, който да преобразува T4 в T3. Ако надбъбречната продукция е ниска добавянето на тироиди може да ограничи надбъбречния резерв и да причини допълнителни хормонални проблеми.

В случай на остър хипотироидизъм, известен като микседем, изплюват някои много характерни симптоми. Надебеляване, суха кожа, чупливи коса и нокти, увеличени болки в ставите (и увеличение в други автоимунни заболявания), намалена резистентност към инфекции (потисната имунна система), бавно зарастващи рани, бавна и тромава реч, депресия и намалена сексуалната функция са често срещани. При по-строга проверка, много от симптомите, които характеризират остър хипотироридизим са много близки до откриваните при лица с диабет тип 2, които са с хиперинсулинемия по дефиниция.

Все пак, най-добрия показател за състоянието на щитовидната жлеза идва, ако се запитате дали имате някой от симптомите описани в Таблица 23-1.

Както може би сте забелязали, много от симптомите на намалена функция на щитовидната жлеза са подобни на тези при индивиди с лош баланс на айкозаноидите, което предполага връзка между двете хормонални системи.

ТАБЛИЦА 23-1 Някои общи показатели за намалена функция на щитовидната жлеза

Непоносимост на студ
Депресия
Умора
Сънливост
Мускулна слабост

Чупливи нокти и коса
Повишен холестерол
Суха кожа
Натрупване на тегло

Следователно, ако лошия баланс на айкозаноидите и хиперинсулинемията, тогава диета Зоната предлага значителна намеса за подобряване на ефективността на щитовидната жлеза. Първо, диета Зоната ще увеличи нивата на цикличен АМР и по този начин ще повиши действието на TSH в образуването и отделянето на T4 от щитовидната жлеза. Второ, това ще намали повишените нива на инсулин, които изглежда предизвикат ускорено разграждане на T3, наистина активната форма на хормоните на щитовидната жлеза. Трето, увеличаването на T3 намалява производството на прекурсори на "лоши" айкозаноиди чрез намаляване на активността на ензима делта-5-десатураза, точно както го правят глюкагона и ЕРА.

Друга връзка между хипотироидизма и хиперинсулинемията може да произтича от увеличени нива на кортизола. Когато нивата на кортизола се повишават, производството на тироиди намалява. С други думи, може да се създаде хипотироидизъм чрез прекомерно производство на кортизол. Това ли е най-добрият начин да се намали кортизола? Следвайте като цяло Пирамидата на начин на живот в зона лишена от възраст и в частност диета Зоната.

Да обърнем монетата и да се запитаем, може ли щитовидната жлеза да бъде твърде активна? Да, може и състоянието се нарича базедова болест. Решението? Въпреки че съществуват някои лекарства и хирургични интервенции, които могат да намалят увеличеното отделяне на тироиди, обичайният курс на действие е просто да се разруши цялата щитовидна жлеза с радиоактивен йод, като пациентът остава без активност на щитовидната жлеза (това е изключително остър хипотироидизъм) и след това пациентът е подложен на тироидна заместваща терапия за цял живот.

Накрая, нека се върнем назад за да затворим пълния цикъл до вярването преди 30 години, че затлъстяването е последица от слаб метаболизъм, дължащ се на слаба функция на щитовидната жлеза. С други думи: „Не е ваша грешка, че сте дебел. Просто имате слаб метаболизъм.“ Фактически, един от ранните пионери на тироид заместващата терапия е Broda Barnes, който признава връзката между хипотироидизъм и хиперинсулинемия. Не е учудващо, че той е един от пионерите в използването на прототип на диета Зоната, за да коригира хиперинсулинемия преди повече от 20 години. Той заявява следното:

Очевидно е, че едни рационален и естествен подход за преодоляване на затлъстяването трябва да включва леко променена диета, съдържаща приблизително един грам протеин за всеки килограм (2,2 lb) телесно тегло и най-малко петдесет грама въглехидрати, за да се избегне кетоза. След това трябва да се добавят достатъчно мазнини, за да се задоволи апетита и все още не напълно достатъчно, за да задоволи нуждите на тялото, като по този начин позволява загуба на тегло от един или два паунда на седмица.

Неговите думи отразяват основните насоки на диета Зоната. Консумирайте подходящи количества от бедни на мазнини протеини, достатъчно въглехидрати с нисък гликемичен товар, за да предотвратите образуването на кетоза и достатъчно количество мононенаситени мазнини, за да постигнете насищане. Broda Barnes разработи добро лечение и за хиперинсулинемия и за хипотироидизъм, вероятно защото това са две прояви на същия айкозаноиден дисбаланс. Единственото нещо, което не знаеше Broda Barnes беше ролята, която играе инсулина за образуването на айкозаноиди. Въпреки това, той беше изпреварил времето си.

ГЛАВА 24 – DHEA И МЕЛАТОНИНА: ЕКСЦЕНТРИЧНИТЕ БРАТЯТА?

Няма други хормони, около които да не е развила по-голяма истерия през последните няколко години от дехидроепиандростерона (*dihydroepiandrosterone* - DHEA) и мелатонина. Вярвам, че по-голяма част от тяхната репутация като хормони срещу стареенето идва от факта, че се срещат в магазините за здравословни храни и могат да се приемат под формата на капсули. И въпреки че голяма част от тази мания е отминала, остава въпросът: имат ли роля за преобръщане процеса на стареене? Тъй като DHEA идва от надбъбречната жлеза и мелатонин идва от епифизната жлеза, може би е най-добре да разгледаме всеки един поотделно, за да си отговорим какво е факт и какво е мания.

Първо нека разгледаме всички предполагаеми ползи от добавките с DHEA и да ги сравним с подобренията, които съм наблюдавал при подобрен баланс на айкозаноидите както е показано на Таблица 24-1.

ТАБЛИЦА 24-1 – Сравнение на ползите от DHEA и подобрения баланс на айкозаноидите

DHEA	ПОДОБРЕН БАЛАН НА АЙКОЗАНОИДИТЕ
Повече енергия	Повече енергия
Намален риск от сърдечно-съдово заболяване	Намален риск от сърдечно-съдово заболяване
Загуба на мазнини	Загуба на мазнини
По-добра памет	По-добра памет
Подобрена имунна функция	Подобрена имунна функция

Както се вижда от таблицата, всички предполагаеми ползи от добавка с DHEA за забележимо еднакви с ползите от подобрения баланс на айкозаноидите.

Това категорично предполага връзка между двете хормонални системи.

Вярно е, че DHEA е най-изобилния стероиден хормон произвеждан от организма и синтезиран в границите между 25 до 30 mg дневно. Но вторият най-изобилен хормон е кортизола, който се синтезира в количество около 10 до 20 mg произвеждан всеки ден при нормални условия. Ако стресът е по-голям, тогава производството на кортизол е по-голямо.

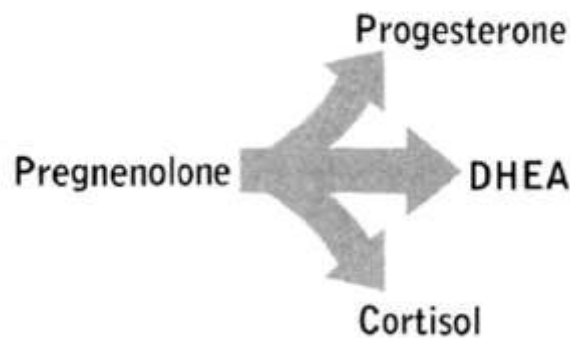
Причината, поради която организмът произвежда толкова много DHEA е, че той инхибира действието на кортизола като се свързва с неговите рецептори. Следователно DHEA представлява друг контролен механизъм за обратна връзка, който прецизира айкозаноидите чрез инхибиране на инхибитора на айкозаноидния синтез (кортизол). Очевидно е, че ако производството на DHEA е намалено по някаква причина, не съществува контролен прът, който да предотврати излишъка от кортизол да предизвика хаос в синтеза на айкозаноидите.

Това инхибиращо взаимодействие на DHEA с кортизола е подобно на взаимодействието между глюкагона и инсулина. Не толкова, че нивата на хормоните се променят със стареенето, но техните контролиращи партньори намаляват с по-голяма скорост, така че съотношението между двойките хормони в хормоналната ос става разединено. Ако съотношението на инсулина към глюкагона нараства, резултатът е хиперинсулинемия и увеличаване нивата на кортизола. Ако съотношението на кортизола към DHEA се увеличава се потиска синтеза на айкозаноиди и се увеличават нивата на инсулина. Никога не можете да въздействате на една хормонална система, без да повлияете на друга. Комбинирайте тези нарушения на хормоналната ос с намаляващи концентрации на вторичния посредник цикличен AMP в целевите клетки и имате рецепта за нарушена комуникация в цялата хормонална система – и това е базата за стареене.

Подобно на кортизола, DHEA първоначално се синтезира в надбъбречната кора. Неговото производство се активира от същия хормон (ACTH), който сигнализира началото на синтеза на

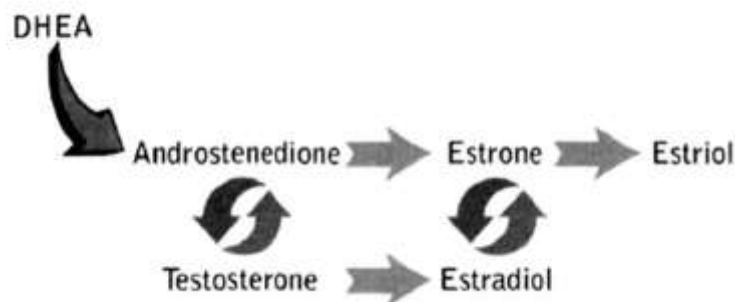
кортизола. Действието на АСТН върху надбъбречните жлези се управлява от нивата на цикличния АМР. Следователно синтезът на DHEA в надбъбречната кора също се управлява от нивата на цикличен АМР.

Ако в надбъбречната кора се генерират подходящи количества цикличен АМР, първата стъпка в синтезът на DHEA започва с освобождаването на холестерол от съхранявания като капки холестеролов естер (*cholesterol from cholesterol ester storage droplets*). Този свободен холестерол след това се премества към митохондриите, където чрез серия от реакции на свободните радикали се превръща в прегненолон. Прегненолонът е интересна точка за разклонение за стероидните хормони. Единият клон може да ги отклони към производството на прогестерон, другият – на DHEA и още един към кортизола. Това е показано на Фигура 24-1.



Фигура 24-1 Прегненолонът има различни резултати при стероидните хормони

Вярно е, че нивата на DHEA спадат забележимо при стареенето и че мъже с по-високи нива на DHEA изглежда имат по-малко сърдечно-съдови заболявания и по-ниска обща смъртност от мъже на същата възраст с по-ниски нива. (Но това по-вероятно се дължи на намален инсулин, което води до увеличение на DHEA). Импотентността също се свързва с ниски нива на DHEA. Както вероятно си спомняте от предишна глава, мъже с ниски нива на тестостерон също имат по-високи стойности при сърдечно-съдовите заболявания. Като резултат, многото твърдения, че DHEA е хормонът майка за половите хормони тестостерон и естроген (а както знаем, сексът продава), както е показано на Фигура 24-2.



Фигура 24-2 DHEA може да е „дивакът“⁵³ в метаболизма на половите хормони

⁵³ loose cannon

Все пак синтезът на тези полови хормони е в много тясна корелация и увеличеният DHEA не означава непременно по-добър секс, но сексът има много общо с това как въздейства DHEA. Например, има връзка между увеличените нива на DHEA и увеличение на сърдечно-съдовите заболявания при мъжете, но не и при жените. По същия начин увеличаването нивата на инсулина ще намали нивата на DHEA при мъжете, но подобни промени при инсулина нямат ефект върху нивата на DHEA при жените. Докато увеличаването нивата на инсулина ще увеличи нивата на тестостерона при жените (което не е желателно) увеличеният инсулин изглежда намалява нивата на тестостерона при мъжете (което също не е желателно). Такива зависещи от пола разлики на ефектите от DHEA създават по-объркана картина от това да е хормон „майка“. (В действителност „майка“ на всички стероидни хормони е холестерола и никой не се застъпва да се консумира повече холестерол.) Мисля, че повечето от пропагандираните ползи от DHEA могат да бъдат обяснени от гледна точка на неговата роля като инхибитор на биологичните действия на кортикостероидите, особено на кортизола. Както обясних в предишна глава, нивата на кортизола имат тенденция да се увеличават с възрастта, ако не се произвеждат адекватни количества глюкагон. Следователно, съотношението на кортизола към DHEA е по-критичен параметър при стареенето от простото измерване на количеството DHEA в кръвта. Тъй като увеличените нива на кортизола водят до общо забавяне на производството на всички айкозаноиди („добри“ и „лоши“) става приемливо да се свърже намаляващото производство на DHEA със съответното намаление в производството на айкозаноиди. Колкото са по-ниски нивата на DHEA, толкова по-голямо е инхибирането на целия синтез на айкозаноиди (поради липсата на инхибиране на кортизола), включително производството на „добри“ айкозаноиди. Тази връзка се засилва и от факта, че синтезът на DHEA изисква цикличен AMP, който може да се генерира от „добри“ айкозаноиди.

Пример за ролята, която играе DHEA като непряк модулатор на действието на айкозаноидите може да се открие в експерименти с някои породи инбредни⁵⁴ мишки. Тези породи мишки (известни като NZB x NZW) развиват остро аутоимунно заболяване подобно на лупус, което винаги има фатален край. Доказано е, че добавянето на DHEA към диетата им ще удължи живота им. Но същото прави и добавянето на големи количества омега-3 мастна киселина EPA. Както беше обсъдено в главата с айкозаноидите, EPA подобрява нивата на PGE1 (противовъзпалителен „добър“ айкозаноид“) като инхибира образуването на AA (прекурсор на провъзпалителни „лоши“ айкозаноиди). По същия начин, ограничавайки калориите им има дори по-голямо въздействие върху дълголетието им. Накрая и най-показателни са експерименти, които доказват, че прякото инжектиране на PGE1 или аналози на PGE1 ще предотврати напълно сигурната ранна смърт при тези животни. Следователно, ако „добрите“ айкозаноиди напълно защитават животните от ранна смърт, докато DHEA само леко удължава живота им, вероятно може да отгатнете кой от тези два хормона е най-важен за анти-стареенето.

Не е учудващо, че и много от симптомите свързани с ниски нива на DHEA са много подобни на клиничните състояния свързани със синдрома на Кушинг, който се дължи на свръхпроизводство на кортизол. При синдрома на Крушинг свръхпроизводството на кортизол води до срыв в производството на айкозаноиди.

Какво може да причини този спад на DHEA свързан с остаряването? Едно възможно обяснение е недостатъчното производство на цикличен AMP предизвикано от „добри“ айкозаноиди. Без достатъчни количества от цикличен AMP е невъзможно да се поддържат високи нива на производство на DHEA. Следователно, най-добрият начин да се увеличи производството на DHEA може да се поддържат подходящи нива на производство на „добри“ айкозаноиди (със съответното увеличение на нивата на цикличния AMP) като се следва диета Зоната. В действителност, това е потвърдено при експерименти с маймуни резус поставени на диета с ограничени калории при които нивата на DHEA са увеличени в сравнение с типичното за възрастта намаление наблюдавано при други маймуни, хранени с високо-калорийна диета. Така че преди да стигнете до шишето DHEA в магазина за здравословни храни първо помислете за диета Зоната.

⁵⁴ Получени при близко родово размножаване

Как стоят нещата с другия брат – мелатонина? Винаги се е предполагало, че основната функция на мелатонина е да контролира циркадните ритми на база на светлите и тъмните цикли. Много хормони, като кортизола, тестостерона и хормона на растежа се влияят силно от тези ритми. Пиковите нива на кортизола и тестостерона е рано сутрин и след това спадат през деня, докато пикът на хормона на растежа е по време на фазата на дълбокия сън, точно преди REM съня. Така че ако има спад в производството на мелатонин, може да се очаква, че циркадните ритми, които управляват конкретно тези хормони ще бъдат нарушени.

Циркадните ритми на хормоните влияят и на широк кръг от други физиологични отговори. Например, инфарктите е два пъти по-вероятно да се случат сутрин. Или се смята, че жените са много по-склонни да започнат работа между 1 и 2 часа сутрин, отколкото следобед. Изяждането на голяма порция е по-вероятно да доведе до напълняване, ако се изяде вечер, за разлика от изяждането на същата големина порция сутрин. Метаболизмът на лекарствата също се променя. Аспиринът има по-дълъг живот в кръвния поток, ако се изпие сутрин в сравнение с приемането му вечер. Очевидно че ако намалите нивата на мелатонин, циркадните ритми регулирани чрез мелатонина също ще се нарушат. Това се случва при стареенето, тъй като голяма част от ритъма на хормонален прилив и отлив се губи.

Пътят към мелатонина в епифизата е чрез серотонина, както е показано на Фигура 24-3.



Фигура 24-3 Синтезът на мелатонин изисква цикличен AMP

Нивата на серотонин в епифизата се повишават в отговор на светлината, докато нивата на серотонина се повишават при мрак. Превръщането на серотонина в мелатонин изисква цикличен AMP. Подобно на много хормони, нивата на мелатонина спадат драстично с възрастта. Около 80-годишна възраст серумните нива са само около 10% от това, което са били на 20. Винаги се е смятало, че основната функция на мелатонина е да контролира биологичния часовник, намиращ се в супрахиазматичните ядра (*suprachiasmatic nuclei*) разположени в хипоталамуса, който се управлява от циклите на светлина и тъмнина. Биологичният часовник е отговорен за циркадните ритми, които контролират много от вълнообразните хормонални нива в организма. В тъмното се освобождава невротрансмитера норепинефрин, който действа чрез вторичния посредник цикличния AMP, за да предизвика синтеза на мелатонин от серотонин. Следователно, една от причините нивата на мелатонина на да намаляват със

с възрастта може да е намаленото производство на цикличен АМР в епифизата, необходим за неговия синтез.

Нивата на мелатонина в епифизата се повишават при тъмнина и след това бързо спадат при излагане на светлина (всъщност отнема около час излагане на светлина, за да спре синтеза на мелатонин). Тъй като мелатонина е силно мастно разтворим, щом се образува, той незабавно напуска клетките на епифизата чрез дифузия или в кръвта или в мозъка.

Мелатонинът упражнява биологичните си въздействия като *намалява* нивата на цикличния АМР и по този начин намалява активността на всеки хормон, който изисква цикличен АМР като свой вторичен посредник за действие. Мелатонинът увеличава и производството на соматостатин, който предотвратява освобождаването на хормона на растежа. Соматостатинът действа чрез намаляване нивата на цикличния АМР. Така, очевидно, излишни нива на мелатонин не предвещават нищо добро за по-добра хормонална комуникация.

След казаното дотук, нека погледнем на всички предполагаеми ползи от добавянето на мелатонин в сравнение с ползите от подобрения баланс на айкозаноидите. Те са представени в Таблица 24-2.

ТАБЛИЦА 24-2 – Сравнение на ползите от мелатонина и подобрения баланс на айкозаноидите

МЕЛАТОНИН	ПОДОБРЕН БАЛАНС НА АЙКОЗАНОИДИТЕ
Повече енергия	Повече енергия
По-добър сън	По-добър сън
Намален риск от сърдечно-съдови заболявания	Намален риск от сърдечно-съдови заболявания
Подобрение на имунната функция	Подобрение на имунната функция

Подобно на ДНЕА, изглежда много от ползите на мелатонина са поразително подобни на тези постигнати чрез по-добър баланс на айкозаноидите. Възможно ли е мелатонинът също да играе роля в синтеза на айкозаноидите? Да.

Истинският интерес към мелатонин започва с наблюдения, че добавянето на този хормон може да увеличи максималната продължителност на живота на животни. Въпреки че удължаването на максималната продължителност на живота (приблизително с 20%) с добавянето на мелатонин не е толкова голямо колкото при ограничаване на калориите (приблизително 50%) е интересно да се отбележи, че ограничаването на калориите увеличава нивата на мелатонина почти двойно при плъхове в сравнение с контролни плъхове, хранени с нормалната им като калории диета. Удължаването на максималната продължителност на живота при тестове с животни е първият тест, който трябва да се премине при всяка анти-стареене стратегия. Но защо увеличението на продължителността на живота е свързано с биологичния часовник? Очевидно поддържането на циркадните ритми е важно. По-рано обсъдих потенциалния механизъм на стареенето предложен от Владимир Дивман, че в хипоталамуса е пуснат в действие часовник. Това може да се интерпретира като загуба на циркаден ритъм с намаляване производството на мелатонин. Или може ли мелатонинът да е включен в нещо друго, различно от това да осигури поддържането на циркадните ритми? Втора потенциална роля на мелатонина при стареенето започна да се очертава през 1993 г. Това беше откритието, че мелатонинът е антиоксидант с някои уникални качества.

Както споменах по-рано човешкият род е загубил способността си да произвежда някои много основни антиоксиданти като витамин С, витамин Е и бета-каротин. Но сме запазили мелатонина и различни защитни антиоксидантни ензимни системи, като например супероксид дисмутаза, каталаза и глутатион пероксидаза. От гледна точка на еволюцията се запазват само онези гени, които са най-важни за оцеляването. Причината тези антиоксидантни ензими и мелатонина да се запазят е, че те представляват комбинирана защитна система срещу изключително деструктивните хидроксилни свободни радикали.

Както казах по-рано в тази книга, от всички свободни радикали хидроксилния свободен радикал е най-активния и следователно най-опасния. Антиоксидантните ензими (супероксид дисмутаза, глутатион пероксидаза и каталаза) работят съвместно за да се предотврати производството на хидроксилните свободни радикали. Обаче мелатонинът е изключително успешен в охлаждане на хидроксилната група на свободни радикали, ако се образува такава. Ако се произведат хидроксилни свободни радикали, те ще упражнят най-големите си щети върху мозъка. Ако има област в организма, която искате да предпазите от увреждане от свободни радикали, това е мозъкът, който е почти 50% мазнина от теглото си и повечето от една трета от тази мазнина са полиненаситени мазнини (които са изключително податливи на атаките на свободните радикали). Тъй като епифизата е в центъра на мозъка, синтезът и секрецията на мелатонин е на идеалното място за гасене на хидроксилните свободни радикали. По същество, мелатонинът от е защита за мозъка от свободни радикали от последна инстанция.

Айкозаноидите, особено „добрите“ айкозаноиди, са важни, защото поддържат хормоналната комуникация и следователно тяхната защита е била най-висок приоритет по време на еволюцията.. Тъй като мелатонинът е много мастноразтворим, той може лесно да се разпространи навсякъде в мозъка, което го прави идеалния чистач на хидроксилните свободни радикали за намаляване на окисляването на полиненаситените мастни киселини и по този начин да поддържа образуването на айкозаноиди в мозъка.

Това започва да обяснява забележителната прилика на предполагаемите ползи от добавянето на мелатонин с тези постигнати чрез по-добър баланс на айкозаноидите. Те просто са две страни на една и съща монета. Нужен е мелатонин за защита на есенциалните мастни киселини, така че те да могат да се превърнат в „добри“ айкозаноиди. „Добри“ айкозаноиди са необходими за поддържане на подходящи нива на цикличен AMP за преобразуване на серотонина в мелатонин. Диета Зоната играе критична роля в тази трансформация, както беше вече демонстрирано при животни, че ограничаването на калориите нивата на мелатонина се увеличават. Това беше отчетено и при маймуни резус подложени на ограничаване на калориите, защото температурата на тялото им спада с около един градус. Мелатонинът намалява вътрешната телесна температура, следователно спада на температурата наблюдаван при маймуните резус подложени на диета с ограничаване на калориите е в съответствие с увеличеното производство на мелатонин.

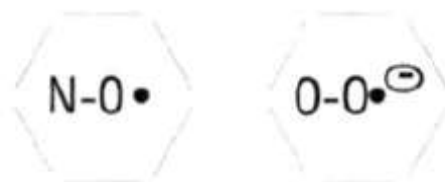
Може би DHEA и мелатонина все пак не са ексцентрични брат Те играят уникални роли или чрез инхибиране действието на кортизола (т.е. DHEA), което би ограничило синтеза на айкозаноиди или чрез защита на есенциалните мастни киселини (т.е. мелатонина) от окисляване от свободните хидроксилни радикали, така че да могат да се синтезират в айкозаноиди. Всяко намаляване на производството на DHEA и мелатонин с времето влияе неблагоприятно на производството на айкозаноиди, което има опустошителни последици за ускоряването на процеса на стареене. И тъй като синтезът и на DHEA и на мелатонина зависи от подходящите нива на цикличен AMP увеличеното производство на „добри“ айкозаноиди би намалило, ако не предотвратило, тяхното западане с възрастта. Макар те да не са чудотворни хормони, споменавани от популярната преса, те няма да играят съществена роля в поддържането на айкозаноидния баланс, който е истинският ключ към анти-стареене.

ГЛАВА 25 – АЗОТНИЯТ ОКИС: НОВОТО МОМЧЕ В БЛОКА

Какво би станало ако имаше хормон, който не се нуждае от рецептор? Ами ако този хормон може само да пътува на изключително кратки разстояния преди бързо да се самоунищожи? Ами ако този хормон е и съставна част на замърсяването на въздуха и цигарения дим, но въпреки това може да помогне за контрол на сърдечносъдовата, имунната и нервната системи? По-важно е, какво ще стане ако този хормон е ключът към решаване на еректилна дисфункция?

Такъв хормон е открит през 1087 г. Нарича се азотен оксид и е една от най-малките известни молекули. И е един полезен свободен радикал. И все пак този реактивен свободен радикал осигурява последната улика за силата на диетата да промени хормоналния отговор.

Както вече посочих, свободните радикали са енигма. Имаме нужда от известно количество за оцеляване, но когато са твърде много за разрушителни. По-рано говорих за свободните радикали произлизащи от кислорода. Но тъй като въздухът, който дишаме е близо 80% азот, могат да се образуват и азотни свободни радикали като азотния оксид. Азотния оксид поразително прилича на супероксидния свободен радикал образуват от кислорода (виж Фигура 25-1).



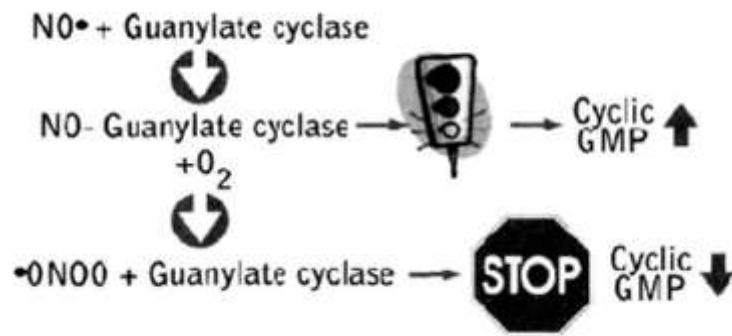
Фигура 25-1 Сравнение на азотния оксид със супероксидните свободни радикали

Но, за разлика от свободните кислородни радикали, азотния оксид е относително стабилен. В действителност е възможно да се поддържа азотен оксид в газообразна форма повече от 40 години. Тази относителна липса на активност, особено в сравнение с високо реактивните хидроксилни свободни радикали (които атакуват почти всяка органична молекула с която се сблъскат) правят азотния оксид интересен носител на информация.

Азотният оксид е прото-хормон. Той е възникнал преди първите истински хормони, айкозаноидите. Той няма рецептор и веднъж образуван свободно дифузира като газ във всички посоки. Но азотния оксид много бързо се гаси от всички ензими или протеини съдържащи желязо. И по този начин пренася своята информация.

Един от тези ензими съдържащи желязо се нарича гуанилатциклаза (*guanylate cyclase*). Този конкретен ензим е важен, защото създава вторичен посредник, наречен цикличен GMP. Докато азотния оксид е свързан с този ензим, той продължава да произвежда цикличен GMP. Този вторичен посредник има много сходни свойства с цикличния AMP. Един от тези клетъчни отговори е повишена вазодилатация. Viagra действа като предпазва от разграждане цикличния GMP в пениса, за да поддържа ерекцията за по-дълъг период поради ефекта на вазодилатация на цикличния GMP.

В крайна сметка, азотен оксид взаимодейства с кислород (за образуване на нитро-силдиоксил радикал - *nitro-syldioxyl radical*), който го премахва от ензима гуанилат циклаза (виж Фигура 25-2).



Фигура 25-2 Азотният окис контролира синтеза на цикличен GMP

Когато това се случи по-нататъшното производство на цикличен GMP спира незабавно. Това е много елегантен старт-стоп механизъм.

Въпреки че азотния окис е компонент на замърсяването на въздуха и цигарения дим, единственият начин, по който тялото може да го създаде вътрешно е като използва аминокиселината аргинин. Аргининът е субстрат за ензима, известен като азотен оксид синтаза (NOS). Следователно, без адекватна на протеин диета, която съдържа достатъчно аргенин, е невъзможно да има достатъчно суровина за създаване на азотен оксид. Тази реакция е показана на Фигура 25-3.



Фигура 25-3 Синтезът на азотен окис изисква аргинин

Историята на азотния окис започва преди около 90 години, когато изследователи забелязват, че пациенти борещи се с бактериални инфекции са увеличили количеството нитрати в урината. Въпреки че това наблюдение не намира обяснение по това време (и ще обясня неговото значение по-късно) това беше първата индикация за важността на азотния окис. След това преди около 20 години беше забелязано, че нещо, които идва от ендотелни клетки, които обграждат артерии, ги кара да се отпускат. Използвайки типичното научно словообразуване, това вещество беше наречено ендотелен релаксиращ фактор (*endothelial relaxing factor* - EDRF). Каквото и да беше EDRF, то беше достатъчно интересно защото изглежда поддържаше кръвотока като предотвратява вазоконстрикцията на кръвоносните съдове.

Година наред изследователите се опитваха да изолират EDRF и най-после успяха през 1987 г. и изследователите осъзнаха, че е азотен окис, настъпи хаос в ендокринологичната общност. Как може замърсител откриван в цигарения дим и замърсяването на въздуха да е полезен за сърдечно-съдовата система? Още по-смущаващо, как може да има хормон, който не се нуждае от рецептор? Затова наричам азотния окис протехормон. Той не изисква рецептор, за да обменя информация, нито има друга хормонална система, която да е въввлечена в спиране на производството му. Въпреки че азотния окис предшества еволюцията на най-ранните хормони (т.е. айкозаноидите), той все още заема централно място в комуникирането на биологичната информация. Така че нещастни или не, изследователите започват да откриват повече за този уникален протехормон и започната да се появяват още по-невероятни истории. Факт е, че Нобеловата награда за медицина за 1998 година беше присъдена на Robert Furchgott, Ferid Murad и Louis Ignarro за ранните им изследвания на този газообразен протехормон.

Да започнем със сърдечно-съдовата система. Необходим е плавен, постоянен поток от кръв, за да се предотврати образуването на съсиреци. Когато започне да се събира кръв в малки вихрови басейни

дължащи се на приходни препятствия на този нормален плавен поток започват някои истински проблеми, като съсирване на тромбоцитите, които запушват артериите и причиняват инфаркт и инсулт.

Представете си кръвотока като колекция от мънички поточета, всяко от които има потенциала да се свие. Когато това се случи, плавното течение на кръвта се прекъсва и в другите мънички поточета настъпва турбуленция. Като първи знак за турбуленция, ендотелните клетки, които очертават кръвообращението (и представляват биологичната бариера между кръвта и гладките мускулни клетки, които включват артериите, капилярите и вените) започват да произвеждат азотен окис. Незабавната последица от това силно локализирано производство на азотен окис е преходна вазодилатация или релаксация на близките гладки мускулни клетки, за да се компенсира ограничението нагоре. Съдържащият желязо хемоглобин в червените кръвни телца, които преминават покрай ендотелните клетки се превръща в отточна тръба за новообразувания азотен окис, така че да се контролира генерираната азотноокисна вазодилатация, като по този начин се предотвратява прекомерното потискане на кръвното налягане.

По същият начин действа нитроглицерина. По време на пристъп на стенокардия не се произвежда достатъчно азотен окис, който да контролира вазоконстрикцията на артериите. Щом нитроглицеринът попадне в кръвта, той незабавно се превръща в субстрат за производството на азотен окис, който създава необходимата вазодилатация, за да облекчи временно стенокардията.

Имено с откриването на азотния окис най-накрая се разбра механизмът, по който действа нитроглицерина. Подобно на аспирина, нитроглицеринът се използва близо век без никой да знае как действа. Както механизмът на действие на аспирина беше разкрит чрез въздействието му върху айкозаноидите, начинът на действие на нитроглицерина е увеличаваното генериране на азотен окис.

Същият базов механизъм зад използването на нитроглицерина за лечение на стенокардия, се използва и от Viagra, за поддържане на кръвния поток в гениталната област. Спомнете си, че първоначално Viagra е разработена като сърдечносъдово лекарство, за да насърчи устойчива вазодилатация като предотвратява разграждането на цикличния GMP. Следователно, Viagra действа не като увеличава производството на азотен окис, а като намалява разграждането на цикличния GMP (генериран от азотния окис), което отпуска кръвоносните съдове. Докато Viagra се оказва лошо сърдечно-съдово лекарство, тя изглежда има известни зрелищни ефекти върху една много ограничена част от системата на кръвообращението: артериите, които хранят корпус каверноза в пениса. Изпълването на корпус каверноза с кръв е необходимо за поддържане на ерекцията – а това изисква вазодилатация. Тъй като артериите, които ограждат корпус каверноза за много малки, Viagra има по-голямо въздействие върху тези малки артерии отколкото върху значително по-големите артерии в сърцето.

Въпреки че Viagra сама не е достатъчно силна, за да повлияе на сърдечносъдовата система, ако се използва в комбинация с нитроглицерин или други нитрати, може потенциално може да доведе до животозастрашаваща ситуация от екстремно ниско кръвно налягане. И за някои потребители на Viagra това беше смъртоносно.

Тъй като азотният окис е свободен радикал, не е много учудващо, че подобно на кислородните свободни радикали той се използва и за убиване на нахлуващи организми. Азотният окис действа като атакува съдържащите желязо ензими на бактериите и следователно представлява уникален инхибитор на техния растеж (тъй като бактериите, особено анаеробните бактерии, зависят от тези ензими, за да оцелеят). Той също може да взаимодейства със супероксидните свободни радикали генерирани от лимфоцитите, за да образува мощни пероксинитрит аниони, които са изключително токсични за нахлуващите бактерии (виж Фигура 25-4).



Фигура 25-4 Синтез на пероксинитрит анион

Тъй като пероксинитрита в крайна сметка се разгражда до нитрат, това обяснява наблюденията от началото на века защо бактериалните инфекции често са придружени с увеличаване на нитратите в урината на преживелите ги животни и хора.

Но може би най-интересна е ролята на азотния окис за централната нервна система. Тук азотният окис помага в управление на формирането на нови синаптични връзки между нервите. Азотният окис е силно липидно (мастно) разтворим, което означава, че той може да дифузира лесно между липидните структури във всички посоки. Това е голямо предимство в мозъка, тъй като той съдържа най-голямата концентрация на мазнини от всеки друг орган в тялото. Той е идеалната молекула за подпомагане насочването и възобновяването на нови невронни пътища, необходими за развитието на краткосрочната памет. По ирония, това се прави чрез предаване на информация в грешната посока.

Този поток на обратна информация се постига чрез два от основните възбуждащи невротрансмитера в мозъка (глутаминова киселина и аспарагинова киселина). Когато нерв е активно възбуден и освобождава тези невротрансмитери, специфичен рецептор на целевия нерв отваря канали, за да позволи калциевите йони да навлязат в нерва. Този приток на калций активира NOS ензима, който създава азотен окис от аргинина. Веднъж генериран, азотният окис се връща обратно по посока обратна на тази, от която се е освободил от възбудения невротрансмитер. По този начин, той взаимодейства с ензима гуанилатциклаза в този нерв, за да създаде цикличен GMP и помага за подсилване на връзката между тези два нерва. Нервите, които не са активно възбудени не получават това подсилване от азотния окис и тяхната свързаност започва да отслабва. Това е основата на краткосрочната памет. С възрастта дългосрочната памет изглежда относително незасегната, но краткосрочната памет е компрометирана. Едно възможно обяснение е че нервните клетки изпитват затруднения да създават достатъчно количество азотен окис, който да засилва образуването на нови невронни пътеки, които са основата на паметта.

И така, как можем да произведеме повече азотен окис, ако той е толкова важен? Да сме на диета, която съдържа достатъчно протеин и то протеин богат на аргинин. Такъв източник на протеин е пуешкото. Продуктите от соя (като тофу или соеви имитации на месо) са друг. Всъщност соевия протеин е изключително богат на аргинин в сравнение с повечето местни продукти. Като направите пуешкото и продуктите от соев протеин по-значителна част от диетата си, можете да повишите производството на азотен окис.

Но възможно ли е да произведете твърде много азотен окис? Въпреки че азотният окис бързо се потиска, ако наблизко има прекалено големи количества супероксидни свободни радикали, азотният окис може да се преобразува в изключително токсични пероксинитрит аниони, които обикновено се използват, за да се убиват нахлули бактерии. Това често се случва при инсулт. Това увеличение на пероксинитрит анионите е една от причините за невронна смърт, която настъпва по време на инсулт. При инсулт (бил той голям или малък) преносът на кислород е в дадена област е стеснен и значително се увеличава производството на супероксид. При тези условия образуването на пероксинитрит се увеличава с опустошителни последици за околните нерви (т.е. смърт).

И така най-новата звезда в отбора наистина предшества всички хормони. Подобно на айкозаноидите, толкова важният азотен окис изцяло се контролира от диетата. Всъщност азотният окис може да стимулира ензимите (особено циклооксигеназата), които създават айкозаноиди. Тези две хормонални системи са в тясна взаимовръзка. Следователно, начинът да се дирижира тяхното действие, за да се обърне процеса на стареене е да се храним по диета Зоната с богати на аргенин протеини. Не трудна цена, ако искаме по-добри сърдечносъдова, имунологична и мозъчна функция (на не споменавам по-добрия секс).

ЧАСТ V – КАКВО ОЩЕ ТРЯБВА ДА ЗНАЕТЕ?

ГЛАВА 26 – ДОБАВКИ СРЕЩУ СТАРЕЕНЕ: ОТВЪД ПИРАМИДАТА НА НАЧИН НА ЖИВОТ В ЗОНА СВОБОДНА ОТ ВЪЗРАСТ

Досега обсъждах как Пирамидата на начин на живот в зона свободна от възраст е основния ключ за обръщане на стареенето чрез намаляване на всеки от четирите стълба на стареенето (излишъкът от инсулин, глюкоза в кръвта, свободни радикали и кортизол). Няма как да сложите някой от тези елементи в капсула и да ги взимате веднъж на ден. И все пак точно това се опитват на направят милиони американци. През 1997 г. за първи път в историята продажбите на хранителните добавки бяха повече от всички лекарства за сърдечносъдови заболявания. Америка премина към самолечение, което е безпрецедентно.

Имат ли място добавките в обръщане на процеса на стареене? Да, но само след като е създадена подходяща хормонална основа чрез последователно прилагане на Пирамидата на зоната свободна от възраст.

За какви добавки говоря? Те включват замяна на хормони или по рецепта или от продажби на щанда. Те включват витамини и минерали, които са полезни за синтеза на хормони. И накрая включват билки, които имат хормонални ефекти.

Нека започнем с най-мощните добавки, хормоните, особено хормоните, които се изписват с рецепта. За това има добра причина: те са изключително мощни лекарства.

Естроген и прогестерон

Както може би си спомняте, най-широко използваният препарат за заместване на естрогена е Premarin. Предвид наличието на естествени естрогени, продължителното използване на Premarin, който съдържа повече от 50% естрогени, които са чужди за човешкия организъм, ме впечатлява като едно от най-нелепите неща в съвременната медицина. Това се усложнява и от факта, че Premarin не съдържа естриол, който явно генерира много от ползите от заместването на естрогена с много по-малко странични ефекти, като например увеличаване честотата на рака на гърдата. Всъщност може да се окаже, че естриола в действителност защитава срещу рака на гърдата.

Намирането на добавки на естествен естроген е лесно, защото много аптеки, в които се смесват лекарства (това са аптеки, които правят лекарства по поръчка, за разлика от онези, които просто разпространяват лекарства на фармацевтичните компании) ще направят индивидуални рецепти. По-трудно е да се намери лекар, който знае как да направи фина настройка на баланса на естрогена към уникалната ви биохимия. Ще отнеме около 2 до 3 месеца на опити за намирането на намирането на точния баланс на естествения естроген за вашата биохимия. Това означава постоянно да се внимава как тялото реагира на тях и след това да се обсъждат тези симптоми с лекаря, който може да промени баланса (ако е необходимо) на естествените естрогени. Винаги трябва да се отчита бимодалния ефект на естрогена. При ниски нива той може да намали инсулиновата резистентност, но при по-високи нива може да увеличи инсулиновата резистентност и следователно производството на инсулин. Ако целта е антистареене, тогава е задължително използването на възможно най-ниските количества естествен естроген.

Естрогени обаче се предписват рядко без стимулиращ прием на прогестерон, не само за да се намали вероятността от рак на гърдата, но и за да се увеличи изграждането на плътността на костите. Подобно на естрогена, широко разпространеното наличие на естествени прогестерони създава трудности да се разбере продължаващото предписване на изкуствени аналози на прогестерона (т.е. прогестини). Ако мислите, че е трудно да намерите точното количество и вид от естествен естроген, сложността става много по-голяма, когато добавите прогестерон до хормоналния микс. Спомнете си, прогестеронът също може да увеличи инсулиновата резистентност. Ако използвате естествен прогестерон (и това не трябва да изисква мислене) имате два начина за прилагане. Първият е микронизиран прогестерон под

формата на хапче. Проучването REPI показва превъзходството на тази форма на естествен естроген в сравнение с прогестините. Другата форма е трансдермално като се използват различни кремове или гелове. Много жени се справят чудесно с естествения естроген (особено естриола), но срещат трудности когато включат прогестерон в микса. За тези индивиди, трансдермалния начин разрешава метод за намаляване дозата на прогестерона преди появата на странични ефекти от твърде много прогестерон (дори естествен).

Както бързо може да видите, ключът за определяне на точния баланс на естрогена и прогестерона изисква да вслушване в тялото и след това обсъждане на информацията с добре осведомен лекар (който отделя време да слуша), така че да можете да работите като екип, за да разработите подходящата доза. В епохата на управляваното здравеопазване, това изглежда като Страната на чудесата. Но такива лекари съществуват. Вашата работа е да откриете такъв.

Тироид и кортизол

Следващият най-предписван заместващ хормон в страната е тироида. Отново как се чувствате и колко добре общувате с добре информиран лекар ще е от по-голямо значение отколкото кръвния тест.

Година наред източникът за заместване с тироиден хормон беше екстракт от животински жлези и затова съдържащ смес от T4 и T3 (най-активните форми на тироидния хормон). Фармацевтичните компании обаче изхарчиха много пари (основно за маркетинг) да убедят лекарите, че синтетична версия съдържаща само T4 е единствения подходящ заместващ тироид. Това е добре, тъй като организмът преобразува T4 в T3. За съжаление при много индивиди тази трансформация на T4 в T3 е компрометирана и даването само на T4 не е достатъчно.

Но както при естрогена картината е много по-сложна. Заместването на тироида увеличава метаболизма и това води до по-голям натиск над надбъбречните жлези да произведат достатъчно кортизол, за да предотвратят разрастващ се метаболитен двигател. Допълнително, необходими са достатъчни количества кортизол, за да се преобразува T4 в по-активната форма T3. Ако продукцията на надбъбречните жлези е компрометирана, тогава без достатъчно добавяне на кортизол заместването с тироид може да има опасни последици от гледна точка на сърдечносъдови усложнения.

Много е вероятно някои пациенти да се нуждаят едновременно от заместване на тироид и кортизол. Това не е ли противоречие, ако излишъкът на кортизол е един от стълбовете на стареене? Не, защото липсата на кортизол (особено в условията на повишен метаболизъм) също ще ускори скоростта на стареене, защото това намалява способността да се реагира на стрес. Въпреки че относителното производство на тироид и кортизол най-добре се определя чрез 24-часово събиране на урина (за осредняване на различните количества кортизол дължащи се на циркадните ритми), в крайния анализ това как се чувствате определя количествата и съотношението на тироид и кортизол (ако е необходим). Отново се връщаме към това да се вслушваме в тялото си, да записваме информацията и да намерим добре осведомен лекар, с когото да работим, за да направим фина настройка на програмата за хормонално допълване.

Хормон на растежа

Никоя хормон заместваща терапия не е предизвиквала такова вълнение като тази за хормона на растежа. Както споменах по-рано, това е мощен хормон, който изглежда променя много от знаците на стареенето. За съжаление, той трябва да се приема чрез инжекции. Истинската цел на инжекциите с хормон на растежа е да повиши нивата на IGF-1 (тъй като той е анаболен медиатор на хормона на растежа) до концентрацията съответстваща на тази от началото на зрелостта. Това не е толкова просто, колкото изглежда поради усложняващия фактор дължащ се на инсулина. Първо, излишният инсулин усложнява освобождаването на хормона на растежа от хипофизата (много малко хора са с пълен дефицит на хормон на растежа). Второ, излишният инсулин може да създаде не само инсулинова резистентност, но и IGF-1 резистентност, като особено много усложнява IGF-1 да достигне до целевата тъкан. Трето, излишният инсулин може да намали количествата на IGF-1 свързващия протеин. Колкото

по малко IGF-1 свързващ протеин има в кръвта, толкова по-бързо се разгражда IGF-1 и има по-малко IGF-1, който да взаимодейства с целевите клетки. Затова мисля, че съотношението на IGF-1 към инсулина е по-важно от абсолютните количества на IGF-1. Колкото по-високо е съотношението, толкова по-добри резултати ще се постигнат от инжекциите хормон на растежа.

Предварителната комуникация с лекари, които използват хормон заместваща терапия с хормон на растежа показва, че нивата на свободния IGF-1 първоначално се увеличават, но след около година спадат с около 50%. Подходът е просто да се увеличат количествата на инжектирания хормон на растежа. Но хормонът на растежа има свой спектър от странични ефекти, включително развитие на инсулинова резистентност и по този начин увеличаване нивата на инсулина. А това е последното нещо, което искате да се случи, ако целта ви е антистареене.

Мисля, че много от предимствата на хормон на растежа заместваща терапия ще се сведат до минимум в дългосрочен план, освен ако не контролирате инсулина чрез диета Зоната. И обратното, колкото повече се контролира инсулина чрез диета Зоната, толкова по-ниска доза от хормон на растежа ще е необходима, за да се осъществи пълния потенциал от неговите ползи като добавка срещу стареенето.

Подобно на всички хормонални добавки, точното количество на инжекциите хормон на растежа (което винаги е най-малкото, в съответствие с физиологичните резултати) ще зависи от способността на индивидите да контролират нивата си на инсулин. Ако не контролирате инсулина, тогава все едно плюете срещу вятъра, ако си инжектирате хормон на растежа.

Тестостерон

Заместването с тестостерон е точно зад ъгъла. Той увеличава либидото и при мъжете, и при жените и изглежда намалява вероятността от инфаркти и остеопороза при мъжете. За съжаление при жените тестостеронът (над количеството за увеличаване на либидото) увеличава и вероятността от инфаркти. Подобно на хормона на растежа, тестостеронът изисква инжекции или импланти; подобна на хормона на растежа, освен ако не контролирате инсулина, инжекциите тестостерон може да са самоунищожителни в дългосрочен план. Както си спомняте, тестостеронът е субстратът за създаване на естрогени. Колкото повече инсулин произвеждате, толкова по-голямо е натрупването на складиран телесни мазнини. Именно тези складиран телесни мазнини съдържат ензима, който преобразува тестостерона в естроген. От значение е не количеството на тестостерона, а съотношението на тестостерона към естрогена, което трябва да се максимизира при мъжете. Единственият начин да се намали образуването на естроген е да се намали излишната телесна мазнина. Това може да се постигне чрез намаляване на инсулина. А това изисква диета Зоната.

Всички изброени хормон заместващи терапии изискват рецепта и надявам се опитен лекар, който непрекъснато да следи напредъка ви. Не се заблуждавайте, всяка от тях е пожизнена програма за хормонални добавки. Сега само научаваме за дългосрочните им ефекти от контролирани клинични проучвания. За съжаление имаме цяла нова група хормони, които изискват една разходка до местния магазин за здравословни храни и приятелски настроен продавач зад щанда, който да ви даде „обширни“ съвети за антистареенето, особено за хормоналната модулация.

DHEA и мелатонин

Свободната продажба на DHEA и мелатонин представлява най-големия неконтролиран човешки експеримент в историята на хормоналното заместване и изглежда никой не го е грижа. Тъй като няма лекар, който да посредничи между вас и тези хормони, вие си решавате сами. Ако ще експериментирате с организма си (и в това няма нищо лошо, ако желаете да приемете последствията) тогава има едно водещо правило: никога не приемайте хормоните със свободна продажба, повече отколкото тялото обичайно произвежда. За DHEA това са около 25 mg на ден. Но тези 25 mg се произвеждат за период от 24 часа. Ако искате да си играете на ендокринолог у дома, тогава разпределете тези 25 mg в различни дози, приемани 5 пъти на ден като най-голямата (около 10 mg) се взема рано сутрин и намалявайте количеството през деня, за да симулирате естественото

освобождение на DHEA от надбъбречната жлеза. Това е доста трудна работа, но ако искате да играете играта, играйте я правилно.

Мелатонинът, от друга страна, се секретира само през нощта по време на сън. Приемането на една доза радикално ще увеличи нивата на мелатонин в кръвта, но тъй като полуживотът на мелатонина е кратък, е много трудно да се поддържа постоянно ниво през цялата нощ. Събуждайки се всеки няколко часа, за да си вземете следващата доза не е много смислено. Най-добрият подход е да намерите таблетки със забавено освобождение, които бавно освобождават мелатонина по време на сън. (Ето една очевидна забележка – не приемайте мелатонин през деня.)

Следващият въпрос е колко да приемате? Мелатонинът изглежда е много безопасен, въпреки че той е забранен за свободна продажба в Англия, Канада и Франция и ви е необходима рецепта от лекар, за да го купите. Ако не се консултирате с лекар, който да следи кръвните ви нива (или ако посетите магазин за здравословни храни да си купите мелатонин, което означава че не сте в контакт с лекар) не приемайте повече от 1 mg мелатонин със забавено освобождение точно преди лягане.

DHEA и мелатонинът не са единствените добавки, които могат да се купят от магазини за здравословни храни, за промяна на хормоните. Може да се закупят и прекурсори на хормони. Те са почти толкова добри (или толкова опасни) като истинските. На ум ми идват три конкретни.

Първата е прегненолон. Това е стероидния хормон прекурсор на DHEA. Но ако си спомняте, той е също прекурсор на прогестерона (не добра идея, ако сте мъж) и кортизола (което може да не е добра идея и за двата пола). Коя от тези три пътеки ще поеме прегненолона е въпрос на предположение (разбира се, винаги може да попитате продавача зад щанда). Той е хормоналната версия на Колелото на съдбата в магазина за здравословни храни.

Андростендионът е друг възможен барутен погреб. Андростендион-едно е непосредственият прекурсор на тестостерона. Има добро основание защо тестостеронът е по рецепта – той е потенциално опасен. Приемането на андростендион е игра на руска рулетка, освен ако не наблюдавате нивата на тестостерон в кръвта, за да сте сигурни че не предозирате с андростендион.

Третият е 5-хидрокситриптофан, който е непосредствен прекурсор на серотонина. Агенцията по храните и лекарствата (FDA) в своята мъдрост забрани продажбите на триптофан (което е глупаво, защото той е безопасно), но позволява продажбата на 5-хидрокситриптофан (което е глупаво, защото последното нещо, което искате е плуващ в кръвта излишък от серотонин). Излишният серотонин в кръвта може да увеличи тромبوцитната агрегация, предизвиквайки инфаркт (нещо не добро за всяка програма срещу стареенето). В допълнение, дългосрочно натрупване на серотонин в централната нервна система увеличава производството на излишък от инсулин, чрез намаляване нивата на допамин. Ако посещавате магазин за здравословни храни, насочете се към неща, които са по-малко опасни, като витамини и минерали.

Витамини и материали

В книгата си *Zone Perfect Meals in Minutes*, посочих най-важните добавки от витамини и минерали към диета Зоната. Не е нужно да казвам, че те са и най-важните за обръщане процеса на стареене (виж Таблица 26-1).

От всички добавки най-важно е рибеното масло, той като е богато на EPA, която ще намали образуването на AA и следователно ще помогне да произвеждате повече „добри“ айкозаноиди. Веднага след добавянето на рибено масло е естествения витамин E (защото той има повече изомери от синтетичния витамин E). Чувствам, че данните са поразителни, че дневната доза от витамин A, препоръчвана от правителството е крайно недостатъчна в светлината на клинично доказаните ползи от по-големи количества от този витамин.

Без значение каква диета следвате (включително диета Зоната) на практика е невъзможно да се получи достатъчно количество от тези две вещества. Следователно трябва да взимате добавки, приемайки че те са подходящи за консумация от хора. Естественият витамин E определено отговаря

на това изискване, той като е молекулярно пречистен от лоши елементи (като хербициди и пестициди), които се съдържат в суровината (суров дестилат от соево олио), използван за производство на витамин Е. За съжаление всички сурови рибени масла са замърсени с полихлорирани бифенили (PCBs). Точно както при витамин Е, трябва да се уверите, че тези замърсители са отстранени. Само ако рибеното масло е молекулярно пречистено може да се приеме, че PCBs са отстранени. Ако не, това е грижа на купувача. Съществува молекулярно пречистено рибено масло, но трябва да го търсите старателно, за да го намерите.

ТАБЛИЦА 26-1 Класация на хранителните добавки

ВИД	ДНЕВНА ДОЗА
Незаменими (ако са молекулярно пречистени)	
Рибено масло	3 g (около 500 mg от EPA)
Естествен витамин Е	100-400 IU
Важни	
Витамин С	500-1000 mg
Магнезий	250-400 mg
Евтина застраховка	
В3	20 mg
В6	5-10 mg
Фолиева киселина	500-1000 µg
Бета-каротин	5,000 IU
Калций	500-1,000 mg
Хром	200 µg
Селен	200 µg
Цинк	15 mg
Екзотични, но скъпи	
CoQ10	5-10 mg
Ликопен	3-5 mg
Лутеин	3-5 mg
Полифеноли	5-10 mg

Следващата група добавки (витамин С и магнезий) са важни, въпреки че ако ядете достатъчно плодове и зеленчуци (както го правите в диета Зоната), бихте получавали достатъчни количества. Нужен ви е водно разтворим витамин С, за да действа съвместно с водно неразтворимия витамин Е, за да отстрани ефективно свободните радикали от организма. Магнезият е критичен минерал необходим за ефективния синтез на айкозаноиди. По мое мнение, няма по-важен минерал за сърдечно-съдовото здраве от магнезия.

Следват витамините и минералите, които определям като „евтина застрахователна полица“. Ако следвате диета Зоната, те се съдържат вероятно в повече от необходимите количества, но тяхното добавяне е лесно и относително евтино.

Нека първо разгледаме витамините. Витамин В3 и В6 са необходими за ефективен синтез на айкозаноиди. Фолиевата киселина намалява всяко излишно натрупване на провъзпалителен хомоцистеин и оттам намаляване на вероятността за инфаркти. ((Ако сте вегетарианец, горещо препоръчвам и приема на добавка на витамин В12). Бета-каротинът е полезен (и евтин) антиоксидант щом вече имате в системата си витамин Е и витамин С.

Калцият е полезен за предпазване от остеопороза (въпреки че 40% от костната маса е съставена от магнезий). Селенът е важен не само като част от антиоксидантния ензим глутатион пероксидаза, но и за ензима, който трансформира Т4 в Т3. Цинкът е важен не само за синтеза на айкозаноиди, но и за преноса на новия посредник за синтез на РНК сигнализиран от стероидни и тироидни хормони. Накрая, в тази категория е хромът, който е важен за намаляване нивата на инсулина действайки като усилвател на действието на инсулина чрез взаимодействие с фактора за глюкозна толерантност.

Последната категория са екзотични, но скъпи добавки. Това са нови антиоксиданти, които показваха забележителни обещания в намаляване на образуването на свободни радикали. Те са скъпи, но те могат да допълнят антиоксидантната защита.

Обърнете внимание, че количествата витамини и минерали, които препоръчвам, често са забележимо по-малко от онези, често изтъквани в полза на антистарееенето. Това е така, защото приемам, че вече следват Пирамидата на начин на живот в Зоната свободна от възраст, която включва диета Зоната. Ако не, подгответе се да прекарате по-голяма част от деня в приемането на доста повече „магически хапчета“ от магазините за здравословни храни и да видите твърде малко ползи в Картата си за отчет за Зоната свободна от възраст. Опитвам се да напомням на хората, никога да не трябва да позволяват малкото да контролира голямото. Витамините и минералите са полезни добавки, но без Пирамидата на начин на живот в Зоната свободна от възраст да е основата, ще са относително напразни усилията за преобръщане на старееенето.

Билки

И накрая, има билки. Билките са лекарство, просто в по-разредена форма. Преди шестдесет години на практика всички лекарства идваха от ботанически източници. Все пак растенията са въввлечени в химическа война от милиарди години. Намерете най-успешните войни в тази битка, изолирайте активните им съставки (обикновено алкалоиди), пречистете ги и изведнъж имате лекарство. Дори днес, около 25% от всички фармацевтични продукти отпускани по рецепта все още произлизат от ботанически източници, той като активните съставки са твърде сложни, за да бъдат синтезирани.

Билките са относително нетоксични поради значителното подобряване на процедурите по стандартизация. Билките са и уникални, той като често частично пречистената сурова билка е по-функционална от която и да е изолирана съставка. Но помнете, че билките са лекарства, така че винаги се съветвайте с лекаря си, ако приемате лекарства по рецепта.

В таблица 26-2 са представени някои билки, които имат потенциал за анти-старееенето, заради въздействието си върху хормоналните системи.

ТАБЛИЦА 26-2 Билки които въздействат на хормоните важни за анти-старееенето

БИЛКА	ХОРМОНАЛЕН НАЧИН НА ДЕЙСТВИЕ
Coleus forskohlii	Увеличава цикличния АМР
Чесън	Инхибира агрегацията на тромбоцитите
Джинджирил	Инхибира айкозаноиди
Гинко	Инхибира тромбоцит активирация фактор
Жен-шен	Стимулира производството на АСТН
Глициризин	Усилва действието на кортизола
Гума гуар	Намалява секрецията на инсулин
Гугулипид	Намалява триглицеридите
Генистеин	Имитира естроген

Вероятно най-интересна от тези билки е Coleus forskohlii заради активната си съставка форсколин. Това съединение усилва производството на цикличен АМР като активира ензима (аденилатциклаза), който образува цикличния АМР. Това е същия този вторичен посредник, който се произвежда от „добрите“ айкозаноиди. Добра доза от тази билка може да е 50 mg два пъти дневно от стандартизирано 18-процентно съдържание на форсколин.

Чесънът е друга билка, която има значителна научна подкрепа. Основната съставка в чесъна, която инхибира тромбоцитната агрегация е съединението ајоене (диалил дисулфид). За съжаление ајоене е относително нестабилен и най-високи концентрации се откриват в суровия и сготвения чесън; по-ниски концентрации се съдържат в хапчетата чесън, продавани в магазините за здравословни храни. Много от ползите приписвани на чесъна (антивирусни свойства, намаляване на кръвното налягане, инхибиране на рак, противовъзпалително действие, както и намаляване на агрегацията на

тромбоцитите) са свързани с промяна на отговорите базирани на айкозаноиди. Колкото по-необработен е чесън, толкова са повече неговите чувствителни към кислород съединения (като ajoene). Тъй като суровият чесън може да има известна токсичност, сготвеният чесън е вероятно най-добрият източник с препоръчана доза от две до три скилидки – освен това е приятен на вкус. Антибактериалните ползи от чесън идват от друга съставка известна като алицин, която е по стабилна за обработка. Ако искате да вземате хапчета, за да усетите ползите от алицина, тогава планирайте около 1000 mg на ден.

Джинджифилът изглежда също има действие подобно на кортизола (инхибиране синтеза на простагландини и левкотриени), но е по-слаб. Летливото олио извлечено от джинджифила съдържа редица сескитерпени, които изглежда са активните съставки. Екстрактите от джинджифил сега се намират само в магазините за здравословни храни и добра доза от тях на ден е около 100 mg. Като друга възможност, както при чесън, просто добавете пресен джинджифил към храната си (около 1 до 2 g на ден).

Екстрактите от гинко билоба съдържат някои терпенови молекули известни като гинколиди, които заедно инхибират тромбоцит активирания фактор (*platelet activating factor* - PAF). PAF е мощен агент, който насърчава образуването на тромбоцитни буци, особено в церебралната циркулация. Използван за подобряване на умствената функция, той поддържа кръвния поток и по този начин доставя достатъчни количества кислород за оптималното функциониране на мозъка. Контролирани проучвания са показали известен потенциал на тази билка за лечение на болестта на Алцхаймер. Добра доза на ден е 120 mg, но разпределена през целия ден, за да поддържа постоянни нива та на гинколидите.

Изглежда че женшенът стимулира освобождаването на АСТН (*adrenocorticotropic hormone* - *адренокортикотропен хормон*) от хипофизата. АСТН стимулира хипофизата да произвежда повече кортизол, но също и повече ендорфини (естествени опиати на тялото). Това би имало смисъл за докладваните ползи при лечение на умора и адаптиране към стрес (т.е. адаптоген), ако дадено лице има ниска надбъбречна функция. Активните съставки изглежда са редица тритерпеноидни сапонини известни като гинсенозиди. (Но сибирският женшен има различни съставки известни като елетерозиди - *eleutherosides*.) Поради стимулирането на АСТН, е най-добре женшенът да се използва спорадично и след това да се дава почивка от 2 до 3 седмици за възстановяване преди новото му използване.

За съжаление не съществува строга стандартизация за тази билка. Ако решите да опитате женшен, трябва да експериментирате с няколко марки, за да откриете онази, която действа, но все още си давайте 2 до 3 седмици почивка на всеки 6 седмици.

Глициризинът се извлича от женско биле (*licorice*) и изглежда действа чрез същия механизъм като женшена. Ако имате надбъбречна недостатъчност, тогава глициризинът може да е от полза. Тъй като е по-стандартизиран от женшена, излишният глициризин ще има същите въздействия като прекаленото производство на кортизол. Освен това, трябва да се използва краткосрочно за не повече от 6 седмици, последвани от 2 до 3 седмици непоизползване, за да се осигури да не атрофира производството на естествен кортизол; 25 mg на ден вероятно е добра доза. Трябва да се приема на неравни дози през деня, с най-голяма доза сутрин (за да имитира отделянето на кортизол), по-ниска доза на обяд и най-ниска доза рано вечер.

Гума гуар е разтворими фибри, богати на бета глюкан. Други видове разтворими фибри включват пектина, фибри от овес и ечемик и други гуми, като семена от рожков и акация. Въпреки че не са билки в истинския смисъл, тези разтворими фибри играят важна роля за намаляване на скоростта на навлизане на хранителните въглехидрати в кръвта, и по този начин намаляват отделянето на инсулин. Неразтворимите фибри имат малък, ако не никакъв ефект върху намаляване отделянето на инсулин.

Тъй като намаляването на нивата на излишния инсулин е ключов елемент от всяка стратегия срещу стареенето приемането на добавки от разтворими фибри има смисъл. Добра доза е 5 g разтворими фибри около 30 минути преди всяко хранене. Това би осигурило 15 g разтворими фибри на ден.

Гугулипидът се извлича от дървото смирна. Активната съставка е съединение известно като гугулстерон. Ключово за гугулипида е, че той може да повишава HDL холестерола, докато намалява триглицеридите, един от ключовите тестове, които може да проведете за Отчетната карта за свободата от възраст. Добра доза е 500 mg гугулипид приеман три пъти на ден.

Генистеинът е фитоестроген извлечен от соя. Тъй като рецептора за естрогена е относително неспецифичен, доста различни молекули могат да го заемат и потенциално да го активират. Фитоестрогените от соя имат много по-ниска активност с естрогенните рецептори от естествените естрогени (приблизително 0.5%). Но азиатките, които консумират доста соеви продукти имат близо хиляда пъти нивата на тези фитоестрогени в кръвта в сравнение с дамите от Запада. Това е една от причините за хипотезата защо азиатките изглежда че имат по-малко проблеми след менопаузата от американките, особено остеопороза, въпреки че на практика консумират по-скоро дефицитни количества калций (около 300 mg/ден).

Изброените по-горе билки по никакъв начин не са изчерпателни. Но тези билки могат да са много полезни допълнения към Пирамидата на начин на живот в Зоната свободна от възраст, подобно на заместването на хормони и използването на витамини и минерали.

Докато всички тези са полезни неща, ето някои, които трябва да се избягват от магазина за здравословни храни или хранителни стоки. Първото, което трябва да се внимава е излишната консумация на гама линоленова киселина (GLA). Не защото тя не е полезна, а защото е толкова мощна поради въздействието си върху синтеза на айкозаноидите. Повечето продукти в магазините за здравословни храни може доста да ви навредят. GLA може да го стори, ако не обърщате внимание на Отчета за състоянието на айкозаноидите. Тъй като повечето хора не го правят, вместо да приемате капсула с твърде много GLA (45 до 240 mg на капсула), придържайте се към една порция овесена каша, която съдържа един или два милиграма. Дори това количество може да се окаже твърде много за някои хора, така че сте предупредени! Ако искате да ползвате пореч, касис или масло от вечерна иглика, намерете добре осведомен лекар, с който да работите. Но ако мислите, че намирането на лекар, който разбира хормоналното заместване е трудно, още по-трудно е да намерите такъв, който разбира въздействието на GLA върху модулацията на айкозаноидите. Да използвате GLA без да работите с лекар, който разбира нейните мощни действия върху хормоналната модулация е като да запалите цигара с пръчка динамит. Може да го направите, просто бъдете много много внимателни.

Друго нещо, което трябва да избягват е всеки продукт, който съдържа екстракти от мексикански ямс. Както може да си спомните, Ръсел Маркър революционизира стероидната химия като използва мексикански ямс за изходен материал. Докато може в лаборатория да преобразувате този изходен материал в прекурсори на стероидни хормони, това е невъзможно да стане в организма.

Магазините за здравословни храни не са единственото място, където трябва да внимавате. Опасности дебнат и в магазините за хранителни стоки.

Всеки продукт, който съдържа транс мастни киселини ще наруши съществено метаболизма на мастните киселини и по този начин ще причини дисбаланс на айкозаноидите. Ако видите фразата „частично хидрогенирани растителни масла“ бягайте в друга посока. На практика, всеки ресторант за бързо хранене използва частично хидрогенирани растителни масла за приготвяне на пържени картопки.

По същия начин, пазете се от хранителни добавки, които никога не трябва да се превръщат в част от доставяната храна. Две в частност са аспартама и олестра. Аспратманът е метилов естер на дипептид съдържащ аспартова киселина. Когато аспартамът се разгради при топлина или при дълго съхранение, се образува метанол (метилов алкохол). Нещо не особено приятно, ако се опитвате да обърнете процеса на стареене. За съжаление, когато поемате аспартам, в тялото се образува същия метанол. Фактът, че аспарагиновата киселина е възбуждащ невротрансмитер, който при излишък може да доведе до смърт на нервите е още една добра причина да се избягва тази хранителна добавка.

Друг губеща хранителна добавка е олестрата. Тази фалшива мазнина предотвратява навлизането на антиоксидантите базирани на каротеноидите. Отсъждането дали инхибирането на приема на каротеноиди ще увеличи риска от рак ще продължи през следващите 20 години. Ако искате да се включите в протичащия човешки експеримент като морско свинче, тогава си хапвайте колкото може повече продукти съдържащи тази фалшива мазнина.

Онова, което се опитвах да направя в тази глава е да дам балансиран преглед на добавките допълващи Пирамидата на начин на живот свободен от възраст. Много от тях мога да допринесат много до основната ви програма за обръщане на възрастта. Други могат да ви отклонят от нея. Най-добрият начин е да слушате тялото си и отделяте специално внимание на диалога, който то се опитва да води с вас непрекъснато.

ГЛАВА 27 – КОЖНАТА ЗОНА: КРАСОТАТА Е ДЪЛБОКО В КОЖАТА

Какво е доброто на една успешна програма срещу стареенето, ако никой не може да каже разликата? За добро или лошо, външният вид на кожата ви обикновено се разглежда като една от първите индикации не само за възрастта ви, но и за общото ви здраве. През младостта тя е еластична, румена и гладка. С остаряването започва да се проявява несъвършенството ѝ с появата на възрастови петна и бледност. Дали това са просто козметични грижи или състоянието на кожата дава представа за скоростта на стареене вътре в тялото? Още по-важно, какво може да се направи, за да се обърне стареенето на кожата което има хормонален смисъл??

За да отговорим на тези въпроси, нека започнем от самата кожа. Тя е най-големия орган в тялото представляващ около 15% от общото сухо тегло на тялото. Още по-важно, тя е основната защита между вас и иначе враждебната околна среда. И за разлика от повечето органи, тя непрекъснато расте. Непрекъснато се създават кожни клетки (т.е. фибробласти), за да подновяват външните слоеве на кожата, които непрекъснато е губят в околната среда. Но с възрастта скоростта на синтеза на нови кожни клетки може да спадне с близо 50%.

Кожата е съставена от две части. Първата част се нарича епидермис, която се състои предимно от горен слой (т.е. рогов слой) съставен от мъртви кожни клетки, които имат уникален липиден състав. За разлика от повечето мембрани, които са съставени основно от фосфолипиди, кожните липиди в епидермиса са основно серамиди, восъчни естери и естери на холестерола. Тези мъртви клетки са заобиколени и от кератин (структурен протеин), който предпазва мъртвите клетки от лющене. Роговият слой осигурява изключително хидрофобна бариера пред външния свят. В допълнение, същата тази бариера предотвратява загубата на вътрешната влага на кожата навън. Този слой мъртви кожни клетки действа като защитна бариера, но те постоянно се отлюспват от повърхността на кожата от износване. По-долното ниво на епидермиса се състои от кожни клетки, които се придвижват навън, за да заменят онези в роговия слой, които са изгубени. Целият този процес от синтеза на нова кожна клетка до превръщането ѝ в част от роговия слой отнема между 15 и 30 дни.

Епидермисът съдържа и множество клетки наречени меланоцити. Те отговарят за освобождаването на меланин, веществото отговорно за тена и защитата на кожата от UV радиация. Тъй като меланоцитите намаляват с възрастта, защитата срещу UV радиацията също намалява. Това води до появата на възрастови петна, които са натрупвания на омрежени протеини и мазнини катализирани от UV радиация, поради липсата на достатъчно меланин. Подобно, посивяването на косата също се дължи на намаляване на броя на меланоцитите в космените фоликули. Меланоцит-стимулиращия хормон (*melanocyte-stimulating hormone* - MSH) контролира броя на тези меланоцити. Освобождаването на MSH от хипофизата изисква цикличен AMP. И така, появата на възрастови петна и посивяването на косата са ясно видими индикатори, че нивата на цикличния AMP в хипофизата вероятно намаляват и затова други хормони на хипофизата, които изискват цикличен AMP (като хормона на растежа и АСТН) се нуждаят от повече време за освобождаване в кръвния поток.

Под епидермиса е разположена дермата, където непрекъснато се образуват живи клетки. За разлика от епидермиса, дермата е богата на капиляри, които доставят свежи хранителни вещества и кислород, необходими за постоянния растеж на нови кожни клетки. С възрастта броят на тези капиляри намалява, което води до появата на бледа кожа, съчетано с намаляване притока на хранителни вещества и отделяне на отпадъците, както и с намаляване на температурната регулация за контрол на излишната телена топлина. Липсата на регулация на температурата се усложнява и от намаления брой на потните жлези, което затруднява разсейването на топлината на тялото.

Обаче по-голяма част от стареенето на кожата включва структурни промени в дермата, в частност на структурните протеини (колаген и еластин), които поддържат нейната гъвкавост. Набръчканата кожа е комбинация от намален синтез на колаген в съчетание с кръстосване на колагенните влакна дължащо се на свободните радикали. Това става и във влакната на еластина, което генерира липса на

еластичност на кожата. По-голяма от щетите от свободните радикали се дължи на намалените нива на меланоцитите и съответната липса на отделяне на меланин, за защита срещу дължащи се на предизвикани от слънцето щети от свободни радикали. Всеки един от тези ефекти може да бъде повлиян положително от диета Зоната.

Но преди да обясня как става това, нека дам малко история на отношението на кожата към начина на хранене и айкозаноидите.

Фактът, че някои мазнини са от съществено значение е открит преди 70 години при изследвания с плъхове, при които определени мазнини (полиненаситени мазнини) са изваждани от храната. В рамките на много кратък период от време състоянието на кожата се влошава значително, почти като да преминава през ускорено стареене. Добавянето на тези полиненаситени мазнини към храната възстановява кожата в рамките на кратък период. Скоро тези мазнини стават известни като витамин F. Тази терминология вече не се използва, той като сега разпознаваме тези есенциални мазнини като омега-6 и омега-3 мастни киселини. Защо са важни за стареенето на кожата е комбинация от техните структурни свойства и въздействието им върху айкозаноидите.

От гледна точка на структурата, въпреки че роговия слой се състои от мъртви клетки, способността им да образуват здраво съединяване е критична за предпазване на кожата от загуба на вода. Първият признак за дефицит на есенциални мастни киселини е разрушаването на тази бариера, което води до суха, лющеща се кожа. Оказва се, че само омега-6 мастни киселини могат да възстановят тази структурна функция. Но това не означава, че омега-3 есенциалните мастните киселини не са важни, защото те са критични за генерирането на повече „добри“ айкозаноиди и по-малко „лоши“ такива – това е важно за стимулиране синтеза на нови структурни протеини.

Както посочих по-рано, истинската структура на кожата се поддържа от еластина и колагена в дермиса. С увеличаване на възрастта синтезът на тези структурни протеини намалява. Но синтезът на и на двата структурни протеина може да бъде стимулиран отново от „добри“ айкозаноиди. Друг структурен протеин, който също се стимулира от „добри“ айкозаноиди е кератина, протеинов компонент на косата и ноктите. Той е и протеинов компонент на роговия слой, необходим да поддържа целостта на тази бариера за околния свят. Всеки един от тези три структурни протеина е повлиян от подобрен баланс на айкозаноидите генериран от диета Зоната. Увеличаването синтеза на кератина най-лесно се наблюдава от състоянието на ноктите и косата, които са изградени най-вече от кератин. Затова тези параметри са част от Отчета за състояние на айкозаноидите. Ако ползвате диета Зоната и наблюдавате значително израстване на ноктите и здравина, тогава може да сте сигурни, че и другите вътрешни структурни протеини (колагена и еластина) в кожата също са стимулирани.

Може би най-добрите примери за когалежна стимулация от „добри“ айкозаноиди са молекулярните събития, които настъпват по време на узряване на шийката на матката по време на раждане. Тук може да наблюдавате огромни количества синтез на нов колаген пред очите ви, предизвикан от айкозаноиди. Същия този вид синтез на колаген се наблюдава в по-малка степен и при кожата, когато микро-средата в кожата създава повече „добри“ айкозаноиди. По този начин лекарството Retin-A премахва бръчките от кожата. Всъщност то стимулира микропроизводството на колаген, който запълва бръчките. Retin-A е неспецифичен стимулатор на айкозаноиди. То стимулира „добрите“ айкозаноиди, които водят до синтез на колаген. За съжаление то стимулира и „лошите“ айкозаноиди, които генерират провъзпалителни съединения, които правят лицето да изглежда като омар. Така че идеалното „лекарство“ за кожата трябва да увеличи „добрите“ айкозаноиди като едновременно с това намалява производството на „лоши“ айкозаноиди. Такова „лекарство“ е диета Зоната.

Намаляването на „лошите“ айкозаноиди има и дълбоко въздействие на възпалителни състояния на кожата. Намаляването на нивата на арахидоновата киселина (AA) в кожата чрез диета Зоната също намалява и вероятността от производството на „лоши“ айкозаноиди (на първо място хидроксилни есенциални мастни киселини). „Лошите“ айкозаноиди са замесени и в развитието на рак на кожата. В допълнение, тежки кожни заболявания, включително псориазис и екзема, също се дължат на свръхпроизводство на „лоши“ айкозаноиди (в частност излишни количества на левкотриени). И така,

дали целта ви е предпазване от слънчево изгаряне, псориазис или рак на кожата, диета Зоната става един от най-добрите ви съюзници

Но най-важната полза от диета Зоната за кожата е увеличаване на кръвотока. „Добрите“ айкозаноиди са мощни вазодилататори, които увеличават кръвотока. Ако човек е с блед тен на кожата, това обикновено показва, че кръвообращението вероятно е стеснено, не само в кожата, но също и в сърдечносъдовата система. От друга страна, руменият жизнен тен на кожата, който обикновено се асоциира с добро здраве е всъщност последица от подобро кръвообращение и подобро доставяне на хранителни вещества до кожата, които са съществени за нов синтез на структурен протеин, особено при косата.

Увеличаване на кръвотока към кожата е основния механизъм зад употребата на Rogaine, лекарство, което да подсили растежа на косата. Rogaine (подобно на Viagra) е провалило се сърдечносъдово лекарство. Но един от страничните му ефекти е ускоряване на растежа на косата дължащо се на неговото вазодилаторно действие. Същите ползи могат да се генерират от диета Зоната, тъй като „добрите“ айкозаноиди са не само идеални вазодилатори, но те стимулират и синтеза на кератин, структурния протеин в косата, който не може да бъде повлиян от Rogaine.

Старата поговорка, че красотата е дълбоко в кожата е вярна. Можете да контролирате вида на кожата чрез промяна на хормоналната среда като използвате диета Зоната. Но остаряващата кожа е и знак за остаряващо тяло. Кожата наистина е прозорец към вътрешния ви свят, който дава ключ към скоростта, с която остарявате. И диета Зоната осигурява „лекарството“ за промяна на скоростта на стареене на кожата.

ГЛАВА 28 – ЕМОЦИИ: ВРЪЗКАТА УМ-ТЯЛО-ХРАНЕНЕ

Мощни ли са емоциите? Можете да се обзаложите, че са! Мощни ли са хормоните? Вече знаете, че отговорът е да. Тогава възможно ли е емоциите в крайна сметка да се контролират от хормоните? Ако е така, възможно ли е използването на диета Зоната да модулира емоциите?

Емоциите се съхраняват в лимбичната система на мозъка. Спомнете си от по-ранна глава, че лимбичната система се състои от хипоталамуса и хипоампуса. Хипокампусът съхранява сухи, лишени от емоция факти за спомняне, а хипоталамусът действа като главнокомандващ на армията от хормони. Обаче в лимбичната система лежи и амигдалата, която осъществява по-голяма част от обработката на емоционалните спомени. Обединяването на постъпващите стимули се филтрира хипокампуса, амигдалата и неокортекса, за да реши дали е необходим подходящ хормонален отговор да бъде генериран от хипоталамуса. И така, наистина в лимбичната система съществува връзката „разум-тяло“ и хормоните, инициирани от хипоталамуса чрез хипофизата диктуват как тялото ще отговори на разума. Казано по друг начин: емоциите са твърде сложни.

Един от най-добрите примери за това е хормона β -ендорфин, естественият опият, който ви кара да се чувствате добре. Съединението родител на β -ендорфина е β -липотропина, който се отделя едновременно с АСТН от хипофизата в отговор на стрес. Ако си спомняте, ключовото събитие, което контролира отделянето на АСТН са подходящите количества цикличен АМР. По подобен начин, той е ключа за освобождаване на съединението родител на β -ендорфина. β -ендорфинът (който има морфиноподобни характеристики) след това се разцепва от β -липотропина (виж Фиг. 28-1).

Щом β -ендорфинът се свърже с рецептора си, той *намалява* съществено нивата на цикличния АМР „обезболявайки“ клетката чрез временно затваряне. Така че хормоните „чувствам се добре“ действат като намаляват информационния поток, точно като серотонина.



Фигура 28-1 Синтезът на β -ендорфин изисква цикличен АМР

Вярвам, че тези хормонални отговори, както е илюстрирано с β -ендорфина са базата на връзката ум-тяло. На първо място, няма разлика между мозъка и емоцията, ако определяме емоцията като начина по който хормоните (като естествени опиати, подобни на β -ендорфина) доставят удоволствие чрез променяне на информационния поток. Или как други хормони (подобно на свръхпроизводството на „лоши“ айкозаноиди) мога да доведат до депресия. Щом започнете да определяте емоциите от гледна точка на хормоналната комуникация, имате отправна точка за разработване на стратегии за

подобряване на контрола на емоциите. Прецизността на тази емоционална информация ще се контролира в по-голяма степен от баланса на айкозаноидите. Връзката „ум-тяло“ наистина се превръща във връзка „ум-тяло-диета“. Хормонално точна диета става основно оръжие за подобряване на емоционалния контрол. Обратно, хормонално неточна диета е паспорт към емоционален хаос.

Един от най-големите пробиви в науката на двадесети век е разбирането за двойствеността на материята. Понякога материята се държи като да е материя, в други случаи като да е енергия. В действителност материя и енергия се преобразуват една в друга. Същата тази двойственост може да се приложи и към емоциите и хормоните. Емоциите не могат да бъдат изолирани, но хормоните могат. Едните са в царството на духовното, другите на острието на медицинските изследвания. Доколкото и двете пренасят сложна информация, могат да се считат за различни форми на информация, която непрекъснато се превърта напред и назад. Като енергията, която не може да бъде унищожена (въпреки че може да бъде преобразувана), информацията също е безсмъртна. Тя преодолява границите на времето и пространството.

Контролирането на енергията сега е възможно до степен, която никога не сме си представяли преди. Ядреният реактор е просто контролирана ядрена бомба. А какво контролира ядрения реактор? Регулиращите пръти. Извадете регулиращите пръти и достигането до кота нула не е далеч. Регулиращите пръти за биологичната информация са малко по различни, тъй като се състоят от хормонални линии за обратна връзка, които постоянно комуникират в рамките на съответната хормонална ос. Никой хормон никога не действа сам по себе си и повечето имат безброй взаимодействия, които едва сега започваме да разбираме. Но както обясних в по-предишни глави на тази книга, увеличеното производство на „добри“ айкозаноиди представлява бустер (усилваща) система за цикличен AMP, за да поддържа информационната прецизност на почти всички тези хормонални обратни връзки. В основата си, айкозаноидите са регулиращите пръти за биологичния информационен поток и затова тяхната модуляция има драматично влияние върху емоциите.

Това води до много вълнуваща възможност. Тъй като айкозаноидите се регулират от диета Зоната, вероятно е възможно диета Зоната да се използва за манипулиране на емоциите. Често обратното е вярно, че емоциите манипулират диетата. Ако сте депресиран или стресиран, обикновено се прибягвате към храна-утеха, която обикновено е богата на въглехидрати. Въпреки че ще има временно увеличение на нивата на кръвната захар към мозъка, трябва да се плати цена за този остър приток на въглехидрати – увеличена секреция на инсулин. Увеличеният инсулин потиска нормалното хормонално действие на глюкагона, и по този начин форсира тялото да увеличава производството на кортизол (т.е. още стрес) за поддържане на адекватни нива на кръвната захар. Повишеният инсулин усилва увеличеното производство на „лоши“ айкозаноиди, което генерира повече депресия. Може да решите емоционалния проблем временно с удобната рана, но в този процес задвижвате каскада от хормонални събития, които ще продължат да разединяват тесните вериги за обратна връзка на хормоналната комуникация - сигурна рецепта за ускорено стареене и допълнителни емоционални травми. От друга страна, подобреният контрол на инсулина и съответното подобрение на баланса на айкозаноидите води до по-добро емоционално здраве.

Няма по-добър пример за това от наблюдаването на малки деца, чийто контрол на емоциите не е така усложнен както при възрастни. Дайте им богато на въглехидрати ястие и първоначално те реагират положително. Но след час или два стават груби и некооперативни. От друга страна, нахранете ги с балансирано зоново ястие и през следващите 4 до 6 часа ще са удоволствие да сте с тях. Изборът на „лекарство“ е ваш, както и емоционалният резултат. Използвайте грешно „лекарство“ и емоционалният живот може да е много неприятен.

С това не искам да кажа, че Пирамидата на начина на живот в свободна от възраст Зона като цяло и диета Зоната в частност, могат напълно да контролират емоциите, но те могат значително да окажат влияние върху тях. Обединяването на емоциите се медира през хипоталамуса, точно както хипоталамусът е отговорен за интегрирането на биологичните ресурси в подходящи хормонални отговори. Съдържащата се в емоциите информация е по-сложна отколкото преките хормонални

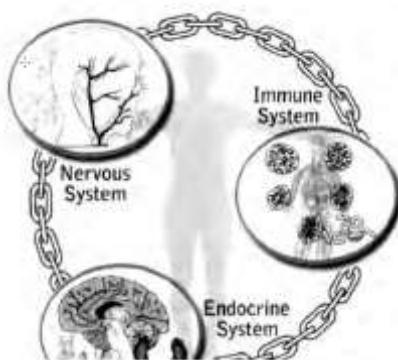
отговори, които оказват влияние на физиологичните системи, но вероятно тяхното действие се медира от много от същите вторични посредници, използвани от ендокринните хормонални системи. Най-вероятният кандидат сред вторичните посредници е цикличния АМР, чиито количества могат да се увеличат от „добри“ айкозаноиди. Следователно, без подходящи количества „добри“ айкозаноид4, които постоянно да задвижват интеграцията на емоционалните ресурси, получената в резултат от това хормонална комуникация става фалшива и непоследователна. С други думи, ставате емоционална каша.

Пример за тази връзка между хормоните и поведението може да се открие във връзката на хормоните със стреса и депресията. От главата за кортизола знаете, че увеличавения хроничен стрес се преобразува в по-високи нива на кортизол, които могат да ускорят стареенето чрез потискане синтеза на „добрите“ айкозаноиди. Същото това потискане на образуването на айкозаноиди има драматично въздействие върху имунната система. Затова не е твърде учудващо че стресови ситуации, като смърт на любим човек или грижи за някого с хронично заболяване като болестта на Алцхаймер ефективността на имунната система (нива на естествени клетки убийци, производство на лимфоцитите и образуване на антитела) е подтисната. В допълнение, увеличените нива на кортизола причиняват увеличавана инволюция на тимус и загуба на тъканна маса в далака и периферните лимфни възли, с което нанася още един удар върху имунната система.

В другата крайност, смехът се асоциира с намаленото производство на кортизол и увеличаване на естествените клетки убийци и активирани Т-клетки. Затова Норман Казънс пише книгата си за смеха като най-доброто лекарство срещу рака. Това има перфектен хормонален смисъл, особено ако се комбинира с Пирамидата на начин на живот в Зоната свободна от възраст.

Депресията е друго заболяване, които има силно въздействие върху имунната система. Още римският лекар Гален признава, че депресираните жени са много по-податливи на рак на гърдата от техните весели съвременнички. Може би такова откритие не е толкова изненадващо, тъй като пациентите с депресия, имат много по-високи нива на "лошите" айкозаноиди отколкото нормални индивиди и едно от последствията от свръхпроизводството на „лоши“ айкозаноиди е потискането на имунната система. Това обяснява и защо пациенти с депресия имат намалени нива на естествените клетки убийци, лимфоцитите и Т-хелперните клетки, както пациенти под хроничен стрес имат увеличени нива на кортизола.

Мозъкът и имунната система са свързани помежду си в сложен баланс на ендокринната, нервната и имунната системи, както е показано на Фигура 28-2.



Фигура 28-2 Нервната, имунната и ендокринната системи са свързани помежду си

Затова откриваме рецептори за невропептиди на най-странните места извън мозъка, като лимфоцити, макрофаги и гранулоцити. Тези клетки са ключовите играчи на имунната система, която в основата си се регулира от айкозаноидите. Ако езикът на емоциите се медира чрез хормони, невропептиди и цитокини, тогава граматиката на емоциите може би се медира от айкозаноидите.

Колко добро е успешното анти-стареене, ако не подобрим едновременно и емоционалното си здраве? До голяма степен емоционалното здраве зависи от това да се вгледаме в себе си и след това да

направим подходящи промени в начина си на живот. Пирамидата на начина на живот в Зона свободна от възраст е основното ви оръдие, за да направите тази промяна. Други хора и институции могат само да ви отведат до момента. В един момент трябва да поемете щафетата и да завършите състезанието. В противен случай заслужавате емоционалното състояние, в което сте.

ГЛАВА 29 – БЪДЕЩЕТО НА МЕДИЦИНАТА

С приближаването на двадесет и първи век, ние стоим на прага на един прекрасен нов свят на хормонална модулация. Отне ни малко повече от век от съобщението на Charles-Edouard Brown-Séquard, че е обърнал стареенето като използва инжекции от смлени животински тестиси до днес, когато познанието ни по ендокринология нараства експоненциално. Хормоните съществуват от милиони години, но сега почваме накрая да ги разбираме – и по-важното – как да ги регулираме. Вярвам, че регулирането на нивата на хормоните и подобряването на комуникацията между тях в организма ще бъде централен фокус на здравеопазването в бъдеще. Вярвам, че те са ключът за промяна на процеса на стареене. И това е истинската цел, която всеки желае.

За да промените процеса на стареене не е нужно да чакате някое ново лекарство от фармацевтичната индустрия. Вече имате възможността да започнете своята лична програма срещу стареенето днес като използвате Пирамидата на начин на живот в Зоната свободна от възраст. Сърцевината на тази пирамида е диета Зоната, която предлага единственото доказано лекарство за промяна на стареенето, защото тя ограничава калориите без лишения или глад. В предишните ми книги, *Зоната*, *Овластяване на Зоната*, *Идеални зонове ястия за минути* и *Зонове блокове* (*The Zone, Mastering the Zone, Zone Perfect Meals in Minutes, and Zone Food Blocks*), се опитах да дам основите „как да“ превърнете кухнята си в хранителна аптека за медицината на XXI век. В тази книга се опитах да очертая някои от фундаменталните взаимодействия на хормоните, които могат да се контролират от хранителната аптека. В тази аптека хормоналните отговори генерирани от начина на хранене или ще ускорят процеса на стареене или ще обърнат посоката му.

Медицината в Америка се променя бързо, но не заради управляваната грижа. Управляваната грижа просто е измисленото име на съкращаването на разходите. Истинската промяна в медицината се задвижва от потребителя. Самолечението е новата мантра. Както споменах по-рано, за първи път в историята продажбата на витамини и минерали са по-високи от всички комбинирани сърдечносъдови лекарства. Потребителят в момента търси спасение в месния магазин за здравословни храни. Струва ми се, че има три причини за тази активност на потребителите.

Първо, потребителите имат по-добър достъп до информация. Интернет дава възможност на всеки да си играе на доктор или поне да си мисли че може. За съжаление, някои от тези съвети в интернет са съвсем погрешни. Второ, потребители са уморени от това да са лекувани като втора класа граждани поради новите реалности в управлението на здравеопазването. Преценяват, че ще е по-добре да посетят местния магазин за здравословни храни. Но третата и най-важна причина е, че потребителите са изплашени. Те не се страхуват от болести, а от стареенето. Готови са да опитат всяко магическо хапче в магазина за здравословни храни, за да предотвратят стареенето, защото виждат реалността при стареенето на родители си и не харесват онова, което виждат. Този страх нараства докато шофират покрай нарастващия брой старчески домове за хора, които живеят по-дълго, но без функционалност. Виждат себе си в същите старчески домове в не много далечно бъдеще. Водени от този страх от остаряването, те често се разчитат на съвети срещу стареенето на необучени продавачи на щандовете за здравословни храни. Слепец води слепец.

И все пак, този същият страх от остаряване има потенциала да бъдат насочени към едно ново начало за медицината на XXI век. Една от причините е, че потребителите стават активни. И всяка програма срещу стареенето изисква да сте активни за цял живот. Антистарееенето е като бременността. Не може да сте полубременни – или сте, или не сте. По същия начин или подобрявате стареенето или го ускорявате. И ако искате да сте активни, за да подобрите стареенето, трябва да следвате диета Зоната.

Диета Зоната се връща към основите на медицината от преди 2 500 години, когато Хипократ казва: „Нека храната бъде вашето лекарство, и нека лекарството бъде вашата храна.“ Той говори за хормоналното въздействие на храната върху организма. Отне ни 25 века за да осъзнаем това. И най-мощният начин да променим хормоналния отговор е чрез диета Зоната, той като тя е диета с

ограничаване на калориите, разработена да поддържа хормоните в рамките на определени зони през целия ден.

Хърбърт Бенсън, кардиолог от Харвард и водещ защитник на намаляването на стреса казва, че като цяло медицината може да се разглежда като трикрак стол (виж Фигура 29-1).



Фигура 29-1 Трикракият стол на медицината

За стабилност се нуждаете и от трите крака. Първият крак на стола са хапчетата. Това може да са или фармацевтични продукти, витамини, минерали или билки. Всичко, което можете да поставите в капсула или спринцовка. Винаги ще има място за тях. Вторият крак на стола е интервенцията. Това може да е хирургическа намеса, хипопрактика (*мануална терапия*) или акупунктура. Винаги ще има нужда от такива интервенции. Накрая, най-важният е третия крак, който е грижата за себе си. Този крак се състои от Пирамидата на начина на живот в Зона свободна от възраст. От всичките три крака на трикракия стол, кракът на грижата за себе си ще е най-важният през следващото столетие, защото той има най-голям потенциал да регулира хормоните и оттам скоростта на стареене.

От друга страна, колкото по-дълго игнорираме важноста на грижата за себе си като компонент на медицината, толкова повече пишем рецепта за бедствие в националното здравеопазване. В момента американската система за здравеопазване е като Титаник насочващ се към айсберг. Този айсберг е епидемията от хиперинсулинемия (първия стълб на стареенето), която в момента поглъща страната ни. Тази епидемия от хиперинсулинемия се отприщи преди 15 години с решението на правителството да се бори със затлъстяването чрез приемането на диета с ниско съдържание на мазнини и богата на въглехидрати от всеки американец за национален приоритет. Както виждаме, резултатът от войната със затлъстяването е жалък провал, тъй като никой не беше се замислил за хормоналните последици от тези хранителни препоръки.

Когато поколението на бейби бума стане на 50, вероятността от хронични заболявания (като сърдечносъдови болести, рак, диабет и аутоимунни заболявания) свързвани със стареенето ще започнат да нарастват експоненциално поради неотменния закон за удвояването на смъртността. Трябва да се увеличи удвоеното време на смъртността, за да се подобри стареенето. Единственият начин да го увеличите е да се изменят фундаменталните механизми на стареенето. Шанс за това е да се ограничат калориите и главно чрез намаляване на прекалено големите количества въглехидрати в настоящата ни диета. Но кой в медицинските среди ще направи стъпка напред да признае, че е направена огромна грешка като са казали на американците да ядат повече въглехидрати? Вместо да се насочи към сърцевината на националната ни криза (препоръчаната от тях диета) нашите водачи просто пренареждат шезлонгите на приличащия на Титаник кораб, докато нашата здравна система се

насочва на пряк сблъсък с този айсберг от хиперинсулинемия. Крайният резултат няма да е приятна гледка.

Откровено казано, не мисля, че някой искрено вярва, че американците са по-здрави сега отколкото преди 15 години преди новата мантра да се ядат въглехидрати дълго време беше имплантирана в психиката ни. И с нарастващата хиперинсулинемия в страната е малко вероятно американците да бъдат по-здрави в бъдеще (погледнете днешните деца) освен ако не бъде извършена драстична революция в даваните на американците съвети за храненето. Докато имам малка надежда подобна промяна да се направи от съсловието, разчитам на новата активна позиция да американците да вземат нещата в свои ръце. Пирамидата на начина на живот в Зона свободна от възраст показва как да се направи нещо за стареенето днес. Надявам се тази книга да ви даде хормоналните причини да го направите.

Единственият доказан начин за преобръщане на стареенето е ограничаването на калориите. Не съществува спор за това. Ограничаването на калориите е една от няколкото сфери на консенсус в изследването на антистарееенето. „Лекарството“ за постигане на гарантирани ползи за антистарееенето от ограничаване на калориите може да се намери само във вашата кухня, не в магазин за здравословни храни или аптека.

Ако искате да промените бъдещето си, вашият избор на „лекарство“ ще е храната. Онова, което се опитам да покажа е че ограничаването на калориите може да се постигне чрез диета Зоната без лишения или глад, че това работи и че целият ви хормонален пейзаж ще бъде повлиян положително от това.

Също така, с приближаването на новото хилядолетие, във въздуха се носи духовност. Ню ейдж мисленето се опитва да разбере ролята на човека и отношенията му със света. Това се разпространява особено в опитите да се разбере връзката „ум-тяло“. Значителна част от проблема е в нашите дефиниции. Вместо да се опитваме да се върнем назад във времето, за да се опитаме да открием древни писания (чиито дефиниции са още по-неясни), вярвам, че можем да вървим напред и да използваме нашето ново разбиране за хормоните, за да дефинираме по-добре тази връзка. Трябва наистина да говорим за връзката „ум-тяло-диета“, той като трите са в тясна взаимовръзка през езика на хормоните.

Храната е нещо повече от просто лекарство срещу стареенето, заради ефекта, който има върху емоциите. Ако искате по-дълъг живот, с по-добро психическо здраве, храната е вашия паспорт. Ако искате по-добри емоционални взаимоотношения, храната е вашия паспорт. Ако искате по-добро единение със света около вас, храната е вашият паспорт. Паспорт към какво? Към контрол на айкозаноидите, които в основата си контролират връзката „ум-тяло-диета“, която е портал към един по-добър живот. Въпреки че диета Зоната е центърът на програмата ви срещу стареенето, нужно е да следвате Пирамидата на начина на живот в Зона свободна от възраст през целия си живот, за да достигнете максималните ползи от по-дълъг живот с по-добро качество.

Онова, което се опитам с тази книга е да опиша пълен цикъл. Първата ви цел не трябва да е да живеете по-дълго, а да живеете по-добре. Тя е да се радвате на живота и да се опитате да постигнете баланс и хармония. Тя е да живеете в Зона, в която хормоналната комуникация в организма ви се движи с плашеща прецизност. Вътре в такава Зона животът е добър. Извън тази Зона животът е по-труден, отколкото трябва. Изборът е ваш. Имате „лекарството“ да влезете в Зоната. Въпросът е, ще го направите ли?

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А - РЕСУРСИ

Посланието на тази книга е, че диета Зоната е ключа срещу стареенето. За да ускорите този процес горещо препоръчвам да прочетете първите 20 страници от книгата ми *Zone Perfect Meals in Minutes*. Това е пълният учебник за начинаещи в Зоната. След като прочетете тази книга след това прочетете *Mastering the Zone* („Овластяване на Зоната“) за допълнителни упътвания как бързо и лесно да интегрирате диета Зоната с храните, които вече ядете. Едва след това ви препоръчвам да прочетете *The Zone* („Зоната“), тъй като тя се занимава с айкозаноидите на същото техническо ниво, както тази книга се занимава с хормоните.

Аз съм първия, който приемам, че тази книга е сложна и вероятно ще трябва да се прочете няколко пъти преди всички научни концепции да проникнат в съзнанието. Освен това познанието за хормоните постоянно се променя. За най-новата информация за хормоните и стареенето (заедно с полезни упътвания и нови зонови рецепти) се свързвайте с мен на сайта www.drsears.com. В допълнение, този сайт има няколко дискуссионни групи посветени на различни специализирани теми за Зоната.

Ако нямате компютър, позвънете на 1-800-404-8171 за повече информация.

Ако сте лекар и искате да научите повече за практичните аспекти на приложната ендокринология, силно препоръчвам да се свършете с Broda Barnes Research Foundation на (203) 261-2101 за информация за предстоящи медицински семинари. Също така, ако сте лице с въпроси свързани с щитовидната и надбъбречната дисфункция, също силно препоръчвам да се свържете с Barnes Foundation за информация, особено във връзка с 24-часовия анализ на урината, който считам че е критичен, за да се направи преди да се предприеме какъвто и да е вид хормонално допълнение.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б - ТЕРМИНИ

Аденозин трифосфат – АТФ (Adenosine Triphosphate - ATP)⁵⁵: Основното гориво използвано от клетките да генерират основните за живота биохимични реакции.

Надбъбречни жлези (Adrenals): Жлезите разположени на върха на бъбреците, отговорни за производството на хормоните свързани със стреса, като кортизол, ДНЕА (дехидроепиандростерон) и адреналин.

Адренокортикотропен хормон (Adrenocortiotrophic Hormone - АСТН): Хормонът освобождаван от хипофизата, който взаимодейства с рецепторите на надбъбречната жлеза, за да започне процеса на производство на кортизол и ДНЕА. АСТН използва вторичния посредник цикличен АМФ, за да сигнализира целевите клетки в надбъбречните жлези.

Краен продукт на напреднало гликозилиране (Advanced Glycosylation Endproduct - AGE): Полимеризираните крайни продукти на протеин омрежен с глюкоза. AGE са склонни да се прилепват по капилярите и артериите, увеличавайки риска от сърдечносъдови заболявания, слепота и бъбречна недостатъчност. AGE се определят най-добре от количествата гликиран хемоглобин в кръвта.

Аеробен капацитет (Aerobic Capacity): Способността на организма да обработва кислород. Той е комбинация от белодробен капацитет, размер на капилярите, изпомпващото действие на сърцето и преноса на кислород от червените кръвни телца към целевите тъкани.

Аеробно упражнение (Aerobic Exercise): Упражнение с достатъчно нисък интензитет, за да се улесни достатъчен пренос на кислород до мускулните клетки, така че да не се усеща натрупване на млечна киселина. Този тип упражнение е полезно за намаляване нивата на инсулин и намаляване на кръвната захар.

Пирамида на начина на живот в Зона свободна от възраст (Age-Free Zone Lifestyle Pyramid): Комбинацията от диета Зоната, умерени упражнения и медитация, които си взаимодействат, за да намалят четирите стълба на стареенето (излишък от инсулин, излишък от кръвна захар, излишък от свободни радикали и излишък от кортизол). От трите компонента на Пирамидата на начина на живот в Зона свободна от възраст, диета Зоната е най-най-важната.

Стареене (Aging): Общото влошаване на организма с напредването на възрастта.

Аминокиселини (Amino Acids): Те са градивните блокове на протеините. Има осем незаменими аминокиселини, които организмът не може да произвежда и затова трябва да се включват в храната, която ядем.

Амигдала (Amygdala): Делът от лимбичната система в мозъка, който обработва емоциите.

Анаеробно упражнение (Anaerobic Exercise): Упражнение с интензитет, който надвишава способността да се доставя кислород до мускулните клетки, водещо до натрупване на млечна киселина. Анаеробното упражнение стимулира ситнеза на хормона на растежа и тестостерона.

Анаболни стероиди (Anabolic Steroids): Синтетични аналози на тестостерона, които поддържат анаболните (т.е. изграждащите мускулите ефекти) докато намаляват ефектите на вирилизация на тестостерона.

Арахидонова киселина (Arachidonic Acid): Есенциална мастна киселина, която е непосредствен прекурсор на „лоши“ айкозаноиди, съдържаща се в тлъсти червени меса, яйчния жълтък и органните меса.

Автокринни хормони (Autocrine Hormones): Хормоните, които действат върху секретирани клетки. Използват се за проба на непосредствената заобикаляща среда на клетката. Айкозаноидите са най-известния пример за автокринни хормони.

Свързващи протеини (Binding Proteins): Протеини, които свързват водонерастворими хормони, като половите хормони, кортизола и тироидите; или някои водоразтворими протеини,

⁵⁵ Б.пр. - Нарочно оставям и английските термини, за онези, които биха потърсили повече информация.

като инсулиноподобния растежен фактор за поддържане на постоянни циркулиращи количества на хормона в кръвта.

Биологичен маркер на стареенето (Biological Marker of Aging): Всеки физиологичен маркер, който е универсален в застаряващо население.

Модификатор на биологичния отговор (Biological Response Modifier): Всяка молекула, която може да модифицира биологичния отговор на клетките към промени във външната им среда.

Кръвна захар (Blood Glucose): Основният източник на енергия за мозъка. Повишените нива на кръвна захар причиняват диабет и ускоряват стареенето.

Ограничаване на калориите (Calorie Restriction): Намаляването на калориите, което поддържа достатъчни количества протеини и есенциални мазнини, докато също доставя и достатъчни количества микронутриенти (витамини и минерали).

Кортикотропин-освобождаващ хормон (Corticotropin-Releasing Hormone - CRH): Хормонът отделян от хипоталамуса, който взаимодейства с хипофизата за производство на АСТН. Този хормон използва цикличен АМФ за свой вторичен посредник.

Кортизол (Cortisol): Хормонът освобождаван от надбъбречните жлези в отговор на стрес или ниска кръвна захар. По време на стрес основният му начин на действие е да спре синтеза на айкозаноиди. Синтезът му в надбъбречните жлези изисква вторичния посредник цикличен АМФ.

Цикличен АМФ (Cyclic AMP⁵⁶): Вторичен посредник, който започва биологичния отговор предизвикан от хормон. Цикличният АМФ се получава от АТФ. Много ендокринни хормони използват цикличния АМФ като свой вторичен посредник.

Цикличен ГМФ (Cyclic GMP⁵⁷): Вторичен посредник, който започва биологичния отговор предизвикан от хормон. Цикличният ГМФ е вторичен посредник индуциран от азотен окис.

Дехидроепиандростерон ДХЕА (Dehydroepiandrosterone - DHEA): Стероиден хормон произвеждан от надбъбречните жлези. Основната му функция е да инхибира свързването на кортизола.

Диабет (Diabetes): Заболяване, при което кръвната захар не се контролира добре. Диабетици тип 1 не произвеждат инсулин, докато диабетици тип 2 се характеризират със свръхпроизводство на инсулин, но неспособност на целевите клетки да отговорят на този инсулин.

Допамин (Dopamine): Невротрансмитер който работи в една ос със серотонина.

Айкозаноид (Eicosanoid): Хормон извлечен от полиненаситени мазнини с 20-въглеродни атома. Айкозаноидите се произвеждат от всяка клетка в организма. Като автокринни хормони те се произвеждат непрекъснато от клетката за да пробват външната среда. „Добрите“ айкозаноиди генерират цикличен АМФ.

Ендокринни хормони (Endocrine Hormones): Хормони секретирани от различни жлези и след това пътуващи през кръвния поток до целеви тъкани.

Ендокринология (Endocrinology): Изучаването на хормоните. По-обхватна дефиниция би била изучаване на биологичните комуникации.

Ендцитоза (Endocytosis): Процесът при който извънклетъчни молекули (включително хормони) влизат в клетката.

Ендотелни клетки (Endothelial Cells): Клетките, които очертават съдовата система. Те действат като бариера между кръвния поток и целевите клетки, която хормоните трябва да преминат, за да достигнат своите рецептори и проявят биологичното си действие.

β-еднорфин (β-Endorphin): Хормон отделян от хипофизата, който предизвиква подобни на опиат отговори за намаляване на болка. Освобождаването на неговия хормон прекурсор (бета-липотропин - β-lipotropin) се нуждае от цикличен АМФ.

Есенциални мастно киселини (Essential Fatty Acids): Мазнини, които организмът не може да произвежда и затова трябва да са част от диетата. Есенциалните мастни киселини са и

⁵⁶ Cyclic adenosine monophosphate – цикличен аденозин монофосфат

⁵⁷ Cyclic guanosine monophosphate – цикличен гуанозин монофосфат

градивните блокове на айкозаноидите. Има две групи – омега-3 и омега-6 мастни киселини, като всяка от тях поражда различни групи айкозаноиди.

Естрогени (Estrogens): Група от три стероидни хормона, които предават женски характеристики и контролират на оплождането. Производството на естроген се стимулира от фоликулостимулиращ хормон (follicle-stimulating hormone - FSH), който използва цикличен АМФ като вторичен посредник.

Екзоцитоза (Exocytosis): Процесът чрез който се освобождават вътреклетъчните химикали (включително хормоните).

Фоликулостимулиращ хормон - ФСХ (Follicle-Stimulating Hormone - FSH): Хормонът отделян от хипофизата, който стимулира производството на естроген у жените и производството на сперма при мъжете. ФСХ използва цикличен АМФ като вторичен посредник.

Свободен радикал (Free Radical): Всяка молекула, която съдържа свободен електрон. Свободните радикали са нестабилни и извличат електрони от други биологични молекули, което генерира повече свободни радикали.

Функционалност (Functionality): Възможността да се живее без чужда помощ.

Жлеза (Gland): Отделен орган, отговорен за секрецията на хормони. В организма има девет отделни жлези. Три в мозъка (хипоталамус, епифиза и хипофиза), три са в областта на гърлото (щитовидна, тимус и паратируидна), две са в средната част на тялото (панкреас и надбъбречни жлези) и една е в областта на гонадата (тестиси при мъжете и яйчници при жените).

Глюкагон (Glucagon): Хормон от панкреаса, който причинява освобождаването на складираните в черния дроб въглехидрати за възстановяване нивата на кръвната захар. За да прояви биологичното си действие глюкагонът използва като вторичен посредник цикличния АМФ.

Глюкоза (Glucose): Единственият прост въглехидрат, който циркулира в кръвния поток. Глюкозата е основното гориво използвано от мозъка. Може да се складира в черния дроб и мускулите под формата на полимер известен като гликоген.

Глюкозен толеранс (Glucose Tolerance): Способността на мускулните клетки и на черния дроб да отстраняват глюкозата от кръвта. С напредване на възрастта глюкозният толеранс намалява.

Гликемичен индекс (Glycemic Index): Мярка на скоростта, с която въглехидратите ще навлязат в кръвта като глюкоза. Някои прости захари, като кристалната захар, навлизат в кръвта по-бавно от много сложни въглехидрати като хляб, ориз и картофи. Колкото по-бързо навлиза в кръвта въглехидрата, толкова по-висок е гликемичният му индекс. Колкото по-висок е гликемичният индекс на въглехидрата, толкова по-голямо е повишението на нивата на инсулина. Плодовете и зеленчуците са с по-нисък гликемичен индекс, докато хлябовете, пастата, зърнените храни и нишестетата са с висок гликемичен индекс.

Гликоген (Glycogen): Формата за складиране на глюкоза. Само гликогенът от черния дроб може да се използва за възстановяване на нивата на кръвната захар.

Гликиран хемоглобин (Glycosylated Hemoglobin): Мярка за дългосрочен контрол на кръвната захар определян от количеството на въглехидрат-модифициран хемоглобин в червените кръвни телца. Колкото по-голямо е количеството на гликирания хемоглобин, толкова по-лош е контрола на нивата на кръвната захар.

Хормон на растежа (Growth Hormone): Хормонът освобождаван от хипофизата, който взаимодейства с мастните клетки за да освободи мастните киселини и също и с черния дроб, за да произведе инсулиноподобни фактори на растежа.

Хормон освобождаващ хормона на растежа - ХОХР (Growth Hormone-Releasing Hormone - GHRH): Хормонът освобождаван от хипоталамуса, който води до освобождаването на хормона на растежа от хипофизата. ХОХР използва за вторичен посредник цикличния АМФ.

Липопротеин с висока плътност (High Density Lipoprotein - HDL): „Добрият“ холестерол, който помага за отстраняване на холестерола от клетките. Ако нивата на инсулин се повишават,

нивата на HDL спадат. Колкото е по-ниско нивото на HDL, толкова по-вероятно е да страдате от сърдечносъдови усложнения.

Хипокампус (Hippocampus): Дял от лимбичната система в мозъка, който интегрира постъпващите нервни импулси към хипоталамуса и е и център на паметта в мозъка.

Хормони (Hormones): Биологични съединения, които предават информация на разстояние. Хормоните се нуждаят от специфични рецептори, за да започне тяхното биологично действие и използват вторични посредници, за да започнат клетъчния процес, който използва тази информация.

Хормон-освобождаващи фактори (Hormone Releasing Factors): Хормони освобождавани от хипоталамуса, които пряко въздействат на хипофизата и дават началото на освобождаване на други хормони в кръвта. Много хормон-освобождаващи фактори използват като вторичен посредник цикличен АМФ.

Хиперинсулинемия (Hyperinsulinemia): Излишното производство на инсулин. Това обикновено е последица от инсулинова резистентност, при която клетките не отговарят на инсулина за да намалят нивата на кръвната захар.

Хипоталамус (Hypothalamus): Делът от лимбичната система на мозъка, който интегрира постъпващата информация и увеличава или намалява освобождаването на определени хормони, които указват на хипофизата да освобождава хормони.

Инсулин (Insulin): Хормонът, който придвижва постъпващите хранителни вещества към клетките за съхранение. Излишният инсулин е основния стълб на стареенето.

Инсулин-подобен фактор на растежа (Insulin-like Growth Factor - IGF): Хормонът освобождаван от черния дроб в отговор на хормона на растежа. IGF-1 е хормонът, отговорен за изграждането на мускулите.

Инсулинова резистентност (Insulin Resistance): Заболяване, при което клетките вече не отговарят добре на инсулин. В резултат тялото секретира повече инсулин в кръвта в усилие да намали нивата на кръвната захар.

Междинно пространство (Interstitial Space): Пространството между ендотелните клетки и целевите клетки, като черния дроб или гладкомускулните клетки, които очертават съдовото легло.

Крежка телена маса (Lean Body Mass): Общото телесно тегло минус мастната тъкан. Крежката телесна маса се състои от вода, кости, колаген и мускули.

Вероятна продължителност на живота (Life Expectancy): Средната възраст до която 50% от новородените деца оцеляват.

Лимбична система (Limbic System): Част от мозъка, която се занимава с по-примитивни импулси и поддържа биологичната хомеостаза.

Дълголетието (Longevity): Процентът на максималната продължителност на живота, която ще достигне даден организъм преди да умре.

Лутеинизиращ хормон (Luteinizing Hormone - LH): Хормонът освобождаван от хипофизата, който стимулира производството на тестостерон при мъжете и производството на прогестерон при жените. Хормонът използва като вторичен посредник цикличен АМФ.

Макронутриент (Macronutrient): Всяка храна, която съдържа калории и следователно може да генерира хормонални отговори. Протеините, въглехидратите и мазнините са макронутриенти.

Максимална продължителност на живота (Maximum Life Span): Най-дългия период на живот, който животното може да очаква да достигне.

Мелатонин (Melatonin): Хормонът произвеждан от епифизата, който контролира циркадните ритми. Той е и мощен антиоксидант за хидроксилните свободни радикали.

Микронутриент (Micronutrient): Витамини и минерали, които нямат калорийна стойност и малко пряко въздействие върху хормоналния отговор.

Време за удвояване на смъртността (Mortality Doubling Time): Времето необходимо процента на смъртността да се удвои след достигане на зряла възраст.

Азотен оксид/окис (Nitric Oxide): Протохормон, който генерира цикличен ГМФ. Азотният оксид е свободен радикал.

Омега-3 мастни киселини (Omega-3 Fatty Acids): Специален вид полиненаситени есенциални мастни киселини съдържащи се основно в студеноводни риби и пречистено рибено масло. Този тип мазнини са изключително полезни за сърдечносъдовата система, поради влиянието им в насърчаване образуването на „добри“ айкозаноиди.

Омега-6 мастни киселини (Omega-6 Fatty Acids): Видът полиненаситени есенциални мастни киселини съдържащи се в протеините и в повечето масла от семена. Могат да генерират както „добри“, така и „лоши“ айкозаноиди.

Процент телесна мазнина (Percentage Body Fat): Описва процента на общото тегло съставено от мазнини. Колкото по-голям е процента на телесната мазнина, толкова по-голяма е вероятността от хронични заболявания като сърдечносъдови, рак или диабет.

Епифиза (Pineal): Жлезата разположена в мозъка, която синтезира мелатонин.

Хипофиза (Pituitary): Жлезата, от която се освобождаван редица хормони в кръвта. Тези хормони включват хормонът на растежа, АСТН, β-липокортин (прекурсора на β-ендорфина), FSH, LH и TSH.

Прогестерон (Progesterone): Хормон произвеждан в отговор на лутеинизиращия хормон (LH), освобождаван от хипофизната жлеза. Необходим е за изчистване на матката, ако яйцеклетка не е оплодена. Полезен е и за растежа на нова костна маса.

Прогестини (Progestins): Синтетични аналози на прогестерона, които имат някои от свойствата на естествения прогестерон.

Рецептор (Receptor): Молекула, която разпознава уникален хормон. Щом хормонът се свърже с рецептора, информацията носена от хормона може да прояви биологичното си действие.

Вторичен посредник (Second Messenger): Молекули, които се синтезират в отговор на свързването на хормоните с техните рецептори. Вторичните посредници поставят началото на биологичното действие на хормоните.

Серотонин (Serotonin): Нервотрансмитер важен за филтриране на информацията. Ако нивата му са ниски, може да е основна причина за депресия и несдържаност.

Теломер (Telomer): Малък сегмент в края на ядрената ДНК, който се скъсява с всяка репликация на ДНК. ДНК спира да се репликира след определена точка на намаляване на теломера.

Тестостерон (Testosterone): Хормонът, който подпомага изграждането на мускулна маса при мажете и либидото при двата пола.

Тимус (Thymus): Жлезата отговорна за производството на някои бели кръвни телца известни като Т-лимфоцити, важни за имунната функция. Тимусът е много чувствителен към излишък от кортизол.

Щитовидна жлеза (Thyroid): Жлезата в гръкляна, която синтезира тироидните хормони, влияещи на метаболизма.

Тироид-освобождаващ хормон – ТОХ (Thyroid-Releasing Hormone - TRH): Освобождаван от хипоталамуса хормон, който инструктира хипофизата да освобождава TSH.

Тироид-стимулиращ хормон – ТСХ (Thyroid-Stimulating Hormone - TSH): Освобождаван от хипофизата хормон, който кара щитовидната жлеза да произвежда хормона Т4. TSH използва вторичния посредник цикличен АМФ за да даде началото на синтеза на Т4.

Триглицериди (Triglycerides - TG): Формата на мазнини откривана в различни липопротеини в кръвта. Високи нива на триглицеридите обикновено показват високи нива на инсулин. Съотношението TG/HDL е мощен показател за нивата на инсулина и силно предсказва бъдещи сърдечносъдови събития.

Диабет тип 2 (Type 2 Diabetes): Диабетно заболяване, което се характеризира със свръхпроизводство на инсулин (хиперинсулинемия), повишено производство на AGE и намалено дълголетие.

Т3: Активната форма на Т4 синтезирана в периферната тъкан.

Т4: Тироидният хормон освобождаван от щитовидната жлеза в отговор на TSH, което генерира цикличен АМФ.

Вентромедиално ядро (Ventromedial Nucleus - VMN): Частта от хипоталамуса чувствителна към излишна глюкоза.

Диета Зоната (Zone Diet): Диета с ограничаване на калориите, която осигурява достатъчни количества протеини, умерени количества въглехидрати заедно с есенциални мазнини и микронутриенти разпределени през целия ден в три основни хранения и две закуски, която приблизително поддържа съотношението протеини-към-въглехидрати да е едно и също при всяко хранене или закуска.

ПРИЛОЖЕНИЕ В - Седмица в Зоната свободна от възраст

По-долу са няколко много лесни за приготвяне Зонови ястия за типичните жени и мъже. Щом разгледате тези ястия, ще осъзнаете, че е лесно да сте в Зоната за цял живот. Колкото и да изглеждат големи тези ястия, винаги не забравяйте да включите късна следобедна закуска и късна вечерна закуска. Освен това тези Зоновия ястия и закуски са представителни за диети с ограничаване на калориите, които са единственото доказано „лекарство“ за обръщане процеса на стареене. Стотици други Зонови ястия може да намерите в *Mastering the Zone* и *Zone Perfect Meals in Minutes*.

Бон апети.

СЕДМИЦА В ЗОНАТА ЗА ТИПИЧНАТА ЖЕНА	СЕДМИЦА В ЗОНАТА ЗА ТИПИЧНИЯ МЪЖ
ЗАКУСКА ДЕН 1	
СОЕВИ ПИТКИ И ПЛОД	
2 соеви питки	2 соеви питки
1 oz (28 g) нискомаслено сирене	2 oz (56 g) нискомаслено сирене
Плодова салата:	Плодова салата:
- 2/3 чаша ⁵⁸ мандарини	- 1 чаша мандарини
- 3/4 чаша боровинки	- 3/4 чаша боровинки
- поръсени с 3 ч.л. смлени бадеми	- поръсени с 4 ч.л. смлени бадеми
Запечете соевите питки по указанията на опаковката. Добавете сиренето и запечете докато се стопи.	
ОБЕД ДЕН 1	
САЛАТАТА НА ГЛАВНИЯ ГОТВАЧ	
1 голяма смесена салата, съдържаща 1 чаша маруля, 1/4 чаша нахут, 1 чаша накълцани гъби и 2/3 чаша нарязано селъри	1 голяма смесена салата, съдържаща 1 чаша маруля, 1/4 чаша нахут, 1 чаша накълцани гъби и 2/3 чаша нарязано селъри
1 с.л. дресинг от зехтин и оцет	4 ч.л. дресинг от зехтин и оцет
3 oz. (84 g) деликатесни пуешки гърди	3 oz. (84 g) деликатесни пуешки гърди
1 oz. (28 g) сирене с намалена масленост	1 oz. (28 g) сирене с намалена масленост
1 круша	1 oz. (28 g) сирене с намалена масленост

⁵⁸ Използвайте чаша с вместимост 250 ml – б.пр.

	1 круша
ВЕЧЕРЯ ДЕН 1	
РИБА НА СКАРА	
4 ½ oz. (126 g) филе от риба по ваш избор	6 oz. (168 g) филе от риба по ваш избор
1 ч.л. зехтин	1 1/3 ч.л. зехтин
Резен лимон или джинджифил	Резен лимон или джинджифил
2 домата, разполовени, поръсени с пармезан и запечени	2 домата, разполовени, поръсени с пармезан и запечени
1 чаша задушен зелен фасул	2 чаши задушен зелен фасул
½ чаша грозде	½ чаша грозде
Намажете рибата със зехтина. Поставете парченцата лимон отгоре. Запечете за 10 минути. Не обръщайте.	
ЗАКУСКА ДЕН 2	
ЙОГУРТ И ПЛОД	
1 чаша чист нискомаслен йогурт смесен с ½ чаша ананас на кубчета и	1 чаша чист нискомаслен йогурт смесен с ½ чаша ананас на кубчета и ½ чаша боровинки
3 ч.л. смлени бадеми	4 ч.л. смлени бадеми
1 oz. (28 g) канадски бекон или 3 ленти пуешки бекон, сервирани отделно	2 oz. (56 g) канадски бекон или 3 ленти пуешки бекон, сервирани отделно
Смесете и се насладете.	
ОБЕД ДЕН 2	
ПИТА ПИЦА	
1 мини питка джоб, срязана през следата за основа на пицата	1 мини питка джоб, срязана през следата за основа на пицата
1 oz. (28 g) моцарела с намалена масленост	1 oz. (28 g) моцарела с намалена масленост
2 oz. (56 g) канадски бекон, без мазнини или 2 oz. (56 g) крехки пилешки гърди или 3 oz. (84 g) постна говежда кайма	3 oz. (84 g) канадски бекон, без мазнини или 3 oz. (84 g) крехки пилешки гърди или 4 1/2 oz. (126 g) постна говежда кайма

Зелена чушка и лук, накълцани, достатъчно за да покрият пицата	Зелена чушка и лук, накълцани, достатъчно за да покрият пицата
1 голяма смесена салата съдържаща 3 чаша нарязана маруля, ½ сурова зелена чушка, ½ сурова краставица и 1 суров домати	1 голяма смесена салата съдържаща 3 чаша нарязана маруля, ½ сурова зелена чушка, ½ сурова краставица и 1 суров домати
1 с.л. дресинг от зехтин и оцет	4 ч.л. дресинг от зехтин и оцет
	1 круша
<p>Напръскайте тиган с незалепващо покритие със спрей за готвене, гответе бекон за 1 минута като го обърнете веднъж. В същия тиган задушете зеленчуците до желаната степен на крехкост. Поставете бекон и зеленчуците върху кръгчетата питка. Поръсете с моцарелата. Запечете до разтапяне на сиренето.</p>	
ВЕЧЕРЯ ДЕН 3	
ВЕГЕТАРИАНСКА БЪРКАНИЦА	
1 чаша хапки зеленчуков протеин или 4 oz. (112 g) твърдо тофу	1 ¼ чаша хапки зеленчуков протеин или 6 oz. (168 g) твърдо тофу
1 oz. (28 g) настъргано сирене с намалена масленост	1 oz. (28 g) настъргано сирене с намалена масленост
1 ч.л. зехтин	1 1/3 ч.л. зехтин
1 чаша накълцан лук	1 чаша накълцан лук
1 ½ чаша цветчета броколи	1 ½ чаша цветчета броколи
1 ½ чаша нарязани гъби	1 ½ чаша нарязани гъби
1 слива	¼ чаша нахут
	2 сливи
<p>Ако използвате тофу, изцедете и натрошете. Задушете тофуто или хапките в тиган с незалепващо покритие. Добавете лука, броколито и гъбите. Задушете на средна температура. Добавете сиренето и затоплете до разтопяването му.</p>	
ЗАКУСКА ДЕН 3	
БЪРКАНИ ЯЙЦА С БЕКОН	
4 яйчни белтъка или ½ чаша яйчен заместител	4 яйчни белтъка или ½ чаша яйчен заместител
Нискомаслена моцарела за поръсване	1 oz. (28 g) нискомаслена моцарела
1 ч.л. зехтин	1 1/3 ч.л. зехтин

1 oz. (28 g) крехък канадски бекон или 3 ленти пуешки бекон	1 oz. (28 g) крехък канадски бекон или 3 ленти пуешки бекон
1 чаша грозде	1 чаша грозде
2/3 чаша кубчета пъпеш „медена роса“	1 1/3 чаша кубчета пъпеш „медена роса“
Напръскайте тиган с незалепващо покритие със спрей за готвене. Разбийте белтъците със зехтина и малко мляко по желание. Добавете сиренето, разбъркайте в тигана.	
ОБЕД ДЕН 3	
САЛАТА С РИБА ТОН	
3 oz. (84 g) консерва бял тон в собствен сос смесени с 1 с.л. дресинг от зехтин и оцет	4 oz. (112 g) консерва бял тон в собствен сос смесени с 4 ч.л. дресинг от зехтин и оцет
Накълцано селъри	Накълцано селъри
1 салатена гарнитура	1 салатена гарнитура
½ пъпеш напълнен с ½ чаша култивирана къпина	½ пъпеш напълнен с ½ чаша култивирана къпина
ВЕЧЕРЯ ДЕН 3	
РИБА ВЪВ ФОЛИО	
4 ½ oz. (126 g) филе от риба по избор (напр. камбала)	6 oz. (168 g) филе от риба по избор (напр. камбала)
Поръсена с няколко щипки настърган пармезан	Поръсена с няколко щипки настърган пармезан
Прясно смлян черен пипер на вкус	Прясно смлян черен пипер на вкус
Няколко капки лимонов сок	Няколко капки лимонов сок
Накълцан лук на вкус	Накълцан лук на вкус
1 салатна гарнитура	1 салатна гарнитура
1 с.л. дресинг от зехтин и оцет	4 ч.л. дресинг от зехтин и оцет
2 чаши задушени зелен фасул	2 чаши задушени зелен фасул
½ ябълка	1 ябълка
Откъснете парче фолио. Леко напръскайте центъра със спрей за готвене. Поставете рибата в центъра на фолиото. Поръсете с лука, черния пипер, лимоновия сок и пармезана. Завийте фолиото, така че остане пространство около рибата. Оформете като плик в краищата и средата, така че соковете да не изтекат. Печете на 425°F	

(220°C) за около 18 минути. Когато е готово, внимателно отворете фолиото, за да не изгорите от парата	
ЗАКУСКА ДЕН 4	
ПЛОДОВА САЛАТА	
3/4 чаша нискомаслено котидж сирене	1 чаша нискомаслено котидж сирене
1 чаша ананас	1 чаша ананас
1/3 чаша мандарини	2/3 чаша мандарини
3 ядки макадамия, натрошени	4 ядки макадамия, натрошени
Смесете и се насладете.	
ОБЕД ДЕН 4	
ВЕГЕТАРИАНСКИ БУРГЕР	
1 соева питка за бургер	1 1/2 соева питка за бургер
1 oz. (28 g) нискомаслено сирене	1 oz. (28 g) нискомаслено сирене
Маруля и резен домати	Маруля и резен домати
Песто от копър, по желание	Песто от копър, по желание
1 ч.л. нискомаслена майонеза	1 ч.л. нискомаслена майонеза
1 салатена гарнитура	1 салатена гарнитура
2 ч.л. дресинг от зехтин и оцет	1 с.л. дресинг от зехтин и оцет
1 чаша неподсладено ябълково пюре, поръсено с канела	1 чаша неподсладено ябълково пюре, поръсено с канела
	1 малка гризина
Напръскайте тиган с незалепващо покритие със спрей за готвене. Запечете соевия бургер за 5-8 минути от всяка страна. Забележка: обърнете внимание на инструкциите на опаковката. Указанията за готвене са различни за различни продукти.	
ВЕЧЕРЯ ДЕН 4	
ПИЛЕШКО БАРБЕКЮ	
3 oz. (84 g) пилешки гърди без кожа	4 oz. (112 g) пилешки гърди без кожа
Резенчета лимон	Резенчета лимон
Резенчета лук	Резенчета лук
1 - 2 ч.л. сос барбекю	1 - 2 ч.л. сос барбекю

1 чаша зелен фасул, задушен с чесън и 3 ч.л. смлени бадеми	2 чаша зелен фасул, задушен с чесън и 4 ч.л. смлени бадеми
1 ябълка	1 ябълка
Загрейте фурната на 450°F (230°C). Покрийте пилешките гърди с резените лук и лимон. Запечете за 15 минути. Намалете температурата на 350°F (170°C). Полейте със соса барбекю. Гответе 10-15 минути или до готовност.	
ЗАКУСКА ДЕН 5	
СТАРОМОДНА ОВЕСЕНА КАША	
2/3 чаша овесен булгур/груби овесени ядки	1 чаша овесен булгур/груби овесени ядки
1/3 чаша ябълково пюре	1/3 чаша ябълково пюре
Индийско орехче, канела	Индийско орехче, канела
1 доза протеин на прах (7 g протеин ⁵⁹)	1 доза протеин на прах (7 g протеин)
3 ч.л. смлени бадеми	4 ч.л. смлени бадеми
2 oz. (56 g) крехък канадски бекон или 6 ленти пуешки бекон	2 oz. (56 g) крехък канадски бекон или 6 ленти пуешки бекон
	¼ чаша нискомаслено котидж сирене
Сгответе овеса съгласно инструкциите на опаковката. Поръсете с кимион и индийско орехче. Смесете с бадемите, ябълковото пюре и протеина към горещия сварен овес.	
ОБЕД ДЕН 5	
ВЕГЕТАРИАНСКО ЧИЛИ	
1 чаша кайма от растителен протеин (напр. соева – б.пр.)	1 ¼ чаша кайма от растителен протеин (напр. соева – б.пр.)
1 ч.л. зехтин	1 1/3 ч.л. зехтин
Лук, накълцан, на вкус	Лук, накълцан, на вкус
Чесън на вкус	Чесън на вкус
Черен пипер на вкус	Черен пипер на вкус
Гъби, нарязани, на вкус	Гъби, нарязани, на вкус
1 чаша нарязани задушени домати със сока (напр. домати от консерва – б.пр.)	1 чаша нарязани задушени домати със сока (напр. домати от консерва – б.пр.)

⁵⁹ За да определите колко грама протеин на прах да добавите, използвайте следната формула: 1 блок протеин = (дозата обозначена на опаковката : съдържанието на протеин в дозата) x 7. Напр. ако дозата е 25 g, съдържа 20 g протеин тогава 1 БП = (25 : 20) x 7 = 8,75 – закръглявате на 9 g.

¼ чаша бял боб, оцеден и изплакнат (напр. от консерва – б.пр.)	½ чаша бял боб, оцеден и изплакнат (напр. от консерва – б.пр.)
Чили на прах на вкус	Чили на прах на вкус
Черен пипер на вкус	Черен пипер на вкус
1 oz. (28 g) нискомаслено сирене	1 oz. (28 g) нискомаслено сирене
Задушете каймата в зехтина с нарязания лук, чесън, черен пипер и гъби. Добавете домати, боба, чилито. Оставете да покъри. Поръсете с настърганото сирене.	
ВЕЧЕРЯ ДЕН 5	
СКАМПИ ОТ СКАРИДИ	
4 ½ oz. (126 g) почистени скариди	6 oz. (1686 g) почистени скариди
¾ чаша нарязан лук	¾ чаша нарязан лук
1 нарязана зелена чушка	1 нарязана зелена чушка
1 ч.л. зехтин	1 1/3 ч.л. зехтин
Чесън на вкус	Чесън на вкус
¼ до ½ чаша бяло вино (по избор)	¼ до ½ чаша бяло вино (по избор)
1 -2 ч.л. лимонов сок	1 -2 ч.л. лимонов сок
Резени лимон	Резени лимон
1 чаша задушени аспержи	1 чаша задушени аспержи
½ ябълка	1 ябълка
В тиган с незалепващо покритие задушете в зехтина чесъна, лука и зелената чушка до омекване в зехтина. Добавете виното и лимония сок. Гответе 5 минути като разбърквате до порозовяване на скаридите. Гарнирайте с резени лимон.	
ЗАКУСКА ДЕН 6	
ХУЕВОС РАНЧЕРОС	
4 големи яйчни белтъка или ½ чаша яйчен заместител	6 големи яйчни белтъка или ¾ чаша яйчен заместител
1 oz. (28 g) настъргано нискомаслено сирене Monterey Jack ⁶⁰	1 oz. (28 g) настъргано нискомаслено сирене Monterey Jack
1 ч.л. зехтин	1 1/3 ч.л. зехтин
Накълцан лук	Накълцан лук
1 нарязана зелена чушка	¼ чаша черен боб или нахут

⁶⁰ Вид американско полутвърдо сирене от краве мляко, най-вече бяло на цвят

1 нарязан домати	1 нарязана зелена чушка
Чили на прах, по избор	1 нарязан домати
1 портокал	Чили на прах, по избор
	1 портокал
<p>Разбийте белтъците със зехтина и малко мляко, ако трябва. Смесете зеленчуците, сиренето и чилито. Напръскайте тиган с незалепващо покритие със спрей за готвене. Направете бъркани яйца.</p>	
ОБЕД ДЕН 6	
САЛАТА С ПЕЧЕНО ПИЛЕ	
1 салата от 1 чаша маруля, 1 чаша броколи, ½ чаша накълцана зелена чушка, ½ нарязан домати	1 салата от 1 чаша маруля, 1 чаша броколи, ½ чаша накълцана зелена чушка, ½ нарязан домати
1 с.л. дресинг от зехтин и оцет (поръсен с чесън на прах)	4 ч.л. дресинг от зехтин и оцет (поръсен с чесън на прах)
Лимонов сок	Лимонов сок
3 oz. (84 g) печено пиле	4 oz. (112 g) печено пиле
Настърган пармезан	Настърган пармезан
Няколко капки сос Уорчестър	Няколко капки сос Уорчестър
1 круша	1 круша
	1 малка гризина или ½ малка питка джоб
<p>Пригответе салатата. Напръскайте я с дресинга. Изстискайте лимона. Овкусетe със сос Уорчестър и черен пипер. Разбъркайте добре. Поставете пилешкото отгоре.</p>	
ВЕЧЕРЯ ДЕН 6	
СЪОМГА НА СКАРА	
4 ½ oz. (126 g) филе от съомга	6 oz. (168 g) филе от съомга
Розмарин на вкус	Розмарин на вкус
Естрагон на вкус	Естрагон на вкус
Копър на вкус	Копър на вкус
1 ч.л. зехтин	1 1/3 ч.л. зехтин
Лимон по желание	Лимон по желание
2 чаши сварени тиквички	2 чаши сварени тиквички
2 домата, срязани на две, поръсени с пармезан и запечени	2 домата, срязани на две, поръсени с пармезан и запечени

½ ябълка	1 ябълка
Натрийте филето с билките и след това намажете със зехтина. Запечете за около 10 минути и обърнете. Гарнирайте с лимон, ако желаете.	
ЗАКУСКА ДЕН 7	
ЗЕЛЕНЧУКОВ ОМЛЕТ	
1 голямо яйце	1 голямо яйце
4 големи яйчни белтъка или ½ чаша яйчен заместител	4 големи яйчни белтъка или ½ чаша яйчен заместител
1 ч.л. зехтин	1 1/3 ч.л. зехтин
1 чаша сварени връхчета аспержи	2 чаши сварени връхчета аспержи
Нарязан на кубчета домати	Нарязан на кубчета домати
Лук	Лук
Гъби	Гъби
2/3 чаша мандарина	2/3 чаша мандарина
	3 ленти пуешки бекон или 1 oz. (28 g) крехък канадски бекон
(Забележка: ако не харесвате аспержи, заменете ги с друг зеленчук или добавете друг блок плод.)	
Сварете аспержите и задушете зеленчуците. Разбийте яйцата, като добавите 1 с.л. мляко ако желаете. Разбъркайте ги в задушени зеленчуци. Напръскайте тиган с незалепащо покритие със спрей за готвене. Гответе яйцата със зеленчуците на средна температура докато яйцата са почти готови. Повдигнете омлета с шпатула от единия край, така че течността да се отече на дъното. Поставете аспержите върху омлета и го завийте. Продължете готвенето, обърнете ако е необходимо	
ОБЕД ДЕН 7	
ПЪЛНЕНИ ДОМАТИ	
2 домати	2 домати
3 oz. (84 g) консерва бял тон в собствен сос	4 oz. (112 g) консерва бял тон в собствен сос
1 с.л. лека майонеза	4 ч.л. лека майонеза
Накълцано селъри и лук на вкус	Накълцано селъри и лук на вкус
1 ябълка	1 ябълка
	½ чаша грозде

Оцедете рибата. Смесете с майонезата, селърито и лука. Напълнете доматиите.	
ВЕЧЕРЯ ДЕН 7	
ГОВЕЖДИ КЕБАБ	
3 oz. (84 g) крехко говеждо, нарязано на кубчета	4 oz. (112 g) крехко говеждо, нарязано на кубчета
Зеленчуци за кебап като лук, зелена чушка, гъби и чери домати	Зеленчуци за кебап като лук, зелена чушка, гъби и чери домати
Марината	Марината
1 спаначна салата от 3 чаши суров спанак, ½ лук, ½ чаша сурови гъби, и 1 домати	1 спаначна салата от 3 чаши суров спанак, ½ лук, ½ чаша сурови гъби, и 1 домати
1 с.л. дресинг от зехтин и оцет	4 ч.л. дресинг от зехтин и оцет
1 нектарина	1 нектарина
<p>Мариновайте месото в любимата си марината за няколко часа или през нощта. Ако нямате любима, опитайте комбинация от зехтин, лек соев сос, червен винен оцет, лимонов сок, сос Уорчестър, суха горчица и черен пипер. Нанижете месото и зеленчуците на шишчета. Намажете с маринатата. Печете на 7-8 cm от източника на топлина (или върху барбекю грила) за 18 или 25 минути според предпочитаната готовност. Обърнете веднъж по време на готвенето и намажете с марината един или два пъти.</p>	

ПРИЛОЖЕНИЕ Г - Съвети за зоново хранене

Създаването на Зонови ястия не е точно ракетна технология. Всъщност е доста просто. Просто запомнете, че всяко Зоново ястие трябва да съдържа протеини, въглехидрати и мазнини и трябва да изберете еднакъв общ брой от продукти от всяка група, за да направите Зоново ястие. Ако сте типичната жена се уверете, че всяка основно хранене съдържа три (3) избора от всяка група (т.е. 3 протеина, 3 въглехидрата и 3 мазнини). Например, ако изберете пилешки гърди без кожа от групата на протеините просто утроете количеството. Действителният размер на порцията ще е 3 унции (3 x 1 oz.⁶¹). Направете същото с порциите въглехидрати и мазнини. Или може да смесите продукти от една група, така че общия брой на избраните продукти да е равен на три (3). За порцията въглехидрати може да изберете 2 чаши аспержи (2 порции) и ½ чаша черни боровинки (1 порция), за общо три (3). Ако сте типичният мъж, всяко хранене трябва да съдържа по четири продукта от всяка група. Стоотици Зонови ястия може да намерите в *Mastering the Zone*⁶² и *Zone Perfect Meals in Minutes*⁶³.

Ето няколко основни Зонови правила, които трябва да запомните:

1. Винаги яжте до 1 час след събуждане
2. Никога не допускайте повече от 5 часа без да изядете Зоново ястие или закуска, независимо дали сте гладни или не.
3. Приемайте протеин на всяко хранене или закуска
4. Яжте повече плодове и зеленчуци и намалете хляба, пастата, зърнените храни и скорбялата.
5. Уверете се, че винаги изядате късната следобедна и късната вечерна Зонова закуска
6. Пийте поне 64 oz.⁶⁴ (около 2 литра – б.пр.) течност на ден (водата е най-добрият избор).
7. Ако сгрешите, не се притеснявайте. Просто направете следващото си хранене Зоново ястие
8. Изяждайте Зонова закуска 30 минути преди упражнения

Избор на протеини

МЕСО И ПИЛЕШКО (бедни на наситени мазнини)

Говеждо (свободно отглеждано или дивеч), 1 oz.
Пилешки гърди без кожа, 1 oz.
Пилешки гърди, деликатес (б.пр. – шунка, колбас)⁶⁵, 1 ½ oz.
Пуешки гърди без кожа, 1 oz.
Пуешки гърди, деликатес (б.пр. – шунка, колбас), 1 ½ oz.
Пуешко, кайма 1 ½ oz.
Пуешки бекон, 3 ленти
Крехък канадски бекон, 1 oz.

РИБА И МОРСКИ ДАРОВЕ

Костур (сладководен), 1 oz.
Костур (морски), 1 ½ oz.
Лефер, 1 ½ oz.
Калмари, 1 ½ oz.
Сом, 1 ½ oz.

⁶¹ 1 oz = 28.3495 g

⁶² „Овладеяване на Зоната“

⁶³ „Перфектни Зонови ястия за минути“

⁶⁴ 1 liquid oz = 1.89271 l

⁶⁵ deli-style – като деликатес

Треска, 1 ½ oz.
Кръгла ядлива мида⁶⁶, 1 ½ oz.
Морски рак, 1 ½ oz.
Вид треска⁶⁷, 1 ½ oz.
Камбала, 1 ½ oz.
Омар, 1 ½ oz.
Скумрия,* 1 ½ oz.
Сьомга,* 1 ½ oz.
Сардини,* 1 oz.
Миди⁶⁸, 1 ½ oz.
Вид риба⁶⁹, 1 ½ oz.
Риба меч, 1 ½ oz.
Скариди, 1 ½ oz.
Пъстърва, 1/2 oz.
Тон (стек), 1 ½ oz.
Тон , консерва с вода, 1 oz.

(*богати на ЕРА)

Яйца

Яйчен белтък, 2
Яйчен заместител, ¼ чаша

БОГАТИ НА ПРОТЕИН МЛЕЧНИ ПРОДУКТИ

Котидж сирене, нискомаслено, ¼ чаша
Нискомаслено сирене, , 1 oz.

ВЕГЕТАРИАНСКИ ПРОТЕИНИ

Протеин на прах (7 грама)
Соев бургер, ½ питка
Соев кренвирш, 1 пръчка
Соева наденица, пръчка, 2 пръчки
Соева наденица, 1 питка
Тофу, твърдо и много твърдо, 2 oz.

Избор на въглехидрати

ГОТВЕНИ ЗЕЛЕНЧУЦИ

Артишок, 1 среден
Артишок сърцевина, 1 ½ чаша
Аспержи (12 стръка), 1 чаша
Фасул, зелен или жълт, 1 чаша
Боб, черен, ¼ чаша
Бок чой, 3 чаши
Броколи, 3 чаши
Брюкселско зеле, 1 ½ чаши
Зеле, 3 чаши
Карфиол, 3 ½ чаши

⁶⁶ Clams

⁶⁷ Haddock

⁶⁸ Scallops

⁶⁹ Snapper

Нахут, ¼ чаша
Листно зеле, 1 чаша
Патладжан, 1 ½ чаши
Кейл, 2 чаши
Боб, ¼ чаша
Праз, 1 чаша
Леща, ¼ чаша
Гъби (варени), 2 чаши
Лук, накълцан (варен), ½ чаша
Бамя, нарязана, 1 чаша
Кисело зеле, 1 чаша
Спанак, 1 чаша
Манголд⁷⁰, 1 чаша
Ряпа, пюре, 1½ чаши
Листа ряпа, 4 чаши
Жълта тиквичка, 1 чаша
Тиквичка, 2 чаши

СУРОВИ ЗЕЛЕНЧУЦИ

Кълнове люцерна, 10 чаши
Бобени кълнове, 3 чаши
Бамбукови филизи, 4 чаши
Зеле, настъргано, 4 чаши
Карфиол цветчета, 3 ½ чаши
Селъри, нарязана, 2 ½ чаши
Краставица, нарязана, 4 чаши
Градинска жлъчка⁷¹, накълцана, 10 чаши
Цикория⁷², накълцана, 10 чаши
Зелени или червени чушки, 1 ½ чаши
Зелена чушка, накълцана, 2 чаши
Хумус, ¼ чаша (съдържа и мазнини)
Маруля, айсберг, 2 глави
Маруля, романова, накълцана, 4 чаши
Гъби, накълцани, 3 чаши
Лук, накълцан, 1 чаша
Репички, нарязани, 4 чаши
Салца, ½ чаша
Грах шушулки, 1 ½ чаши
Спанак, 10 чаши
Спаначна салата (3 чаши суров спанак, ½ глава лук, ½ чаша сурови гъби и 1 суров домати)
Домак, 2
Домак, накълцан, 1 чаша
Смесена салата (3 чаши настъргана маруля, ½ зелена чушка, ½ сурова краставица и 1 суров домати)
Воден кестен⁷³, 1/3 чаша

ПЛОДОВЕ (пресни, замразени или от консерви без захар)

⁷⁰ SWISS CHARD

⁷¹ Endive - вид цикория

⁷² Escarole – къдрава цикория

⁷³ Water chestnuts – грудките на азиатското растение воден кестен.

Ябълка, ½ чаша
Ябълково пюре, 1/3 чаша
Кайсия, 3
Къпина, ¾ чаша
Черна боровинка, ½ чаша
Култивирана къпина, ½ чаша
Пъпеш, ¼
Пъпеш, на кубчета ¾ чаша
Череша, 8
Плодов коктейл, 1/3 чаша
Грозде, ½ чаша
Грейпфрут, ½
Пъпеш „Медена роса“, на кубчета, 2/3 чаша
Киви, 1
Лимон, 1
Лайм, 1
Нектарина, ½
Портокал, ½
Портокал, мандарина, консерва, 1/3 чаша
Праскова, 1
Праскови, консерва, ½ чаша
Круша, ½
Ананас, на кубчета, ½ чаша
Слива, 1
Малини, 1 чаша
Ягоди, 1 чаша
Мандарина, 1
Диня, ¾ чаша

ЗЪРНЕНИ ХРАНИ

Ечемик (зърно, сурово), ½ с.л.
Овес⁷⁴ (за бавно готвене) - сварен**, 1/3 чаша
Овес (за бавно готвене) – сурово зърно**, ½ oz.
(*сдържа GLA⁷⁵)

Избор на мазнини

3 бадема
1 ядка макадамия
3 маслини
6 фъстъка
1 с.л. гуакамоле
1 с.л. авокадо
1 ч.л. смлени бадеми
1/3 ч.л. зехтин
1 ч.л. дресинг от зехтин и оцет (1/3 ч.л. зехтин на всеки 2/3 ч.л. оцет).

⁷⁴ Овесът, ползван в Зоната трябва да е цяло зърно, овесен булгур или в краен случай груби пресовани овесени ядки – б.пр.

⁷⁵ gamma linolenic acid - гама линоленова киселина

ПРИЛОЖЕНИЕ Д - Зонови закуски

Диета Зоната се основава на яденето на 3 основни хранения плюс 2 закуски на ден. Правенето на Зонови закуски е още по-лесно от правенето на Зонови ястия, защото те са по-малки. Точно както Зоновите ястия, просто вземете по едно от всяка колона. Разбира се, увеличете размера на всяка Зонова закуска и имате Зоново ястие за секунди. Много повече Зонови закуски може да намерите в „Овладеяване на Зоната“ и „Перфектни зонови ястия за минути“.

Избор на протеини:

¼ чаша котидж сирене 1%

1 oz. (28 g) нискомаслена моцарела или друго нискомаслено сирене

1 ½ oz. (42 g) нискомаслени нарязани колбаси (пуешко, пилешко, шунка и т.н.)

1 oz. (28 g) риба тон (консерва в собствен сос)

Избор на въглехидрати:

½ ябълка

3 кайсии

2/3 чаша кубчета пъпеш медена роса

1 киви

¾ чаша кубчета пъпеш

1 мандарина

1/3 чаша ябълков коктейл

½ круша

1 чаша малини

¼ пъпеш

½ портокал

½ чаша грозде

8 череши

½ нектарина

1 праскова

1 слива

½ праскова от консерва

½ чаша ананас

1 чаша ягоди

½ чаша сини боровинки

½ грейпфрут

Избор на мазнини:

3 бадема

3 маслини

1 с.л. гуакамоле

1 ч.л. смлени бадеми

1 ядка макадамия

6 фъстъка

1 с.л. авокадо

1/3 ч.л. зехтин

Ето няколко примерни Зоновы междинни закуски:

Котидж сирене и плод

¼ чаша котидж сирене 1% + ½ портокал + 3 бадема

Сирене и плод

1 oz. (28 g) нискомаслена моцарела + ½ чаша боровинки + 1 ч.л. смлени бадеми

Рулце от пуешко и хумус

1 oz. (28 g) резен пуешко + ¼ чаша хумус

Вино и сирене

1 oz. (28 g) сирене + 4 oz. (115 ml) вино

ПРИЛОЖЕНИЕ Е – Фаст-фууд Зоната

Ресторантите за бързо хранене могат да се ползват в краен случай, когато ви е нужно бързо Зоново хранене. Тези храни са с тенденция да са много богати на въглехидрати и мазнини (убийствена комбинация), но все пак има няколко избора, които може да не са толкова лоши. (Въпреки това, те са доста богати на наситени мазнини. Така че винаги отказвайте майонезата.)

ARBY'S⁷⁶

Светло печено пуешко делукс

Светло печено цвекло делукс

BURGER KING

BK Broiler (без майонеза)

DAIRY QUEEN

Сандвич от пилешко филе на грил (без панировка)

HARDEE'S

Сандвич с пилешко на грил

JACK-IN-THE-BOX

Пилешка фиджита питка

MCDONALD'S

Класически пилешки сандвич McGrilled

TACO BELL

Пилешко меко тако

Пилешка фиджита

WENDY'S

Чили

Сандвич с пилешко на грил

⁷⁶ Запазвам имената на веригите за бързо хранене в оригинал – за онези, които може да ги срещнат като франчайс при пътуване по света – б.пр.

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж - Зоновы ястия за бизнес пътници

Ако сте бизнес лице е трудно да ядете, когато сте на път. Ако искате да поддържате върховна умствена форма през целия ден, тогава храната е вашия избор за лекарство. Просто запомнете винаги да искате допълнително зеленчуци вместо ориз или картофи и никога не консумирайте повече протеин, отколкото може да се побере на дланта ви (и със същата дебелина). Разбира се, избягвайте ролата. Ако имате чаша вино или коктейл към вечерята, просто намалете въглехидратите. Ето няколко добри зоновы избора, които ще намерите във всеки хотел или ресторант.

ЗАКУСКА

Омлет от 3 яйца (идеално е омлет от 6 белтъка) плюс овесена каша (не яжте препечената филийка или картофите).

От шведска маса бъркани яйца и плод.

ОБЕД

Печено пиле, салата Цезар и плод за десерт.

ВЕЧЕРЯ

Риба или пиле с повече зеленчуци и без скорбяла. Свеж плод за десерт.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3 - Референции

Chapter 1—THE QUEST: LONGER LIFE OR BETTER LIFE

- Austad, S. N. *Why We Age*. John Wiley & Sons, New York, NY (1997)
Hayflick, L. *How and Why We Age*. Ballantine Books, New York, NY (1994)
Moore, T. J. *Lifespan*. Simon & Schuster, New York, NY (1993)
Sears, B. *The Zone*. ReganBooks, New York, NY (1995)
Sears, B. *Mastering the Zone*. ReganBooks, New York, NY (1997)
Sears, B. *Zone Perfect Meals in Minutes*. ReganBooks, New York, NY (1997)
Sears, B. *Zone Food Blocks*. ReganBooks, New York, NY (1998)

Chapter 2—"WHY ARE WE LIVING LONGER?"

- Austad, S. N. *Why We Age*. John Wiley & Sons, New York, NY (1997)
Browner, W. S., J. Westenhouse, and J. A. Tice. "What if Americans ate less fat." *JAMA* 265: 3285-3291 (1991)
Crawford, M., and D. Marsh. *The Driving Force*. Harper & Row, NY (1989)
Eaton B., M. Shostak, and M. Konner. *The Paleolithic Prescription*. Harper & Row, New York, NY (1988)
Finch, C. E. *Longevity, Senescence, and the Genome*. University of Chicago Press, Chicago, IL (1990)
Gooch, M., and D. Stennett. "Molecular basis of Alzheimer's disease." *Am J. of Health-System Pharmacists* 53: 1545-1547 (1996)
Hayflick, L. *How and Why We Age*. Ballantine Books, New York, NY (1994).
Lamberts, S. W. J., A. W. van den Beld, and A. J. van der Lely. "Endocrinology of aging." *Science* 278: 419-424 (1997)
Lamb, M. J. *Biology of Aging*. John Wiley & Sons, New York, NY (1977)
Lazarou J., B. H. Pomeranz, and P. N. Corey. "Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients." *JAMA* 279: 1200-1205 (1998)
McKeown, T. *The Role of Medicine*. Princeton University Press, Princeton, NJ (1979)
McNeill, W. H. *Plagues and Peoples*. Doubleday, New York, NY (1977)
Montagu, J. D. "Length of life in the ancient world: Controlled study" *J Royal Soc Med* 87: 25-26 (1994)
Moore, T. J. *Lifespan*. Simon & Schuster, New York, NY (1993)
Olshansky, S. J., B. A. Caranes, and C. K. Cassel. "In search of Methuselah: Estimating the upper limits to human longevity." *Science* 250: 634-640 (1990)
Pearl, R. *The Rate of Living*. Alfred Knopf. New York, NY (1928)
Preston, S. H. *Mortality Patterns in National Populations*. Academic Press, New York, NY (1976)
Roses, A. D., W. J. Strittmatter, M. A. Pericak-Vance, E. H. Corden, A. M. Saunders, and D. F. Schmechel. "Clinical application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer's disease." *Lancet* 343: 1564-1565 (1994)
Roy, A. K., and Chatterjee, eds. *Molecular Basis of Ageing*. Academic Press, Orlando, FL (1984)
Saunders, A. M., W. J. Strittmatter, D. Schmechel, P. H. George-Hyslop, M. A. Pericak-Vance, S. A. Joo, B. T. Rosi, J. F. Gusella, D. R. Crapper-MacLachlan, and M. J. Alberts. "Association of apolipoprotein E allele e4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease." *Neurology* 43: 1467-1472 (1993)
Schachter F., L. Faure-Delanef, F. Gueno, H. Rouger, P. Froguel, L. Lesueue-Ginot, and D. Cohen. "Genetic associations with human longevity at the apo E and ACE loci." *Nature Genetics* 6: 29-32 (1994)
Seshadri, S., D. Drachman, and C. Lipp. "Apolipoprotein E-e4 allele and lifetime risk of Alzheimer's disease." *Arch Neurology* 52: 1074-1079 (1995)
Takata, H., T. Ishii, M. Suzuki, S. Sekiguchi, and H. Iri. "Influence of major histocompatibility complex region genes on human longevity among Okinawan-Japanese centenarians and nonagenarians." *Lancet* ii: 824-826 (1992)
Wilson, P. W. F., R. H. Myers, M. G. Larson, J. M. Ordovas, P. A. Wolf, and E. J. Schaefer. "Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease." *JAMA* 272: 1666- 1671 (1994)

Chapter 3—THE BIOLOGICAL MARKERS OF AGING

- The Duke Longitudinal Studies of Normal Aging 1955-1980: An Overview of History, Design, and Findings*. Springer Publishing Co., New York, NY (1985)
Evans, W., and I. H. Rosenberg. *Biomarkers*. Simon & Shuster, New York, NY (1991)
Hayflick, L. *How and Why We Age*. Ballantine Books, New York, NY (1994)
Older and Wiser: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. NIH publication no 89-2797. U.S. Printing Office, Washington, DC (1989)
Timiras, P. S., ed. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, FL (1994)
Timiras, P. S., W. B. Quay, and A. Vernakdakis, eds. *Hormones and Aging*. CRC Press, Boca Raton, FL (1995)
Chapter 4—HORMONES: THE SHORT COURSE De Groot, L. J., M. Besser, H. G. Burger, J. L. Jameson, D. L. Loriaux, J. C. Marshall, W. D. Odell, J. T. Potts, and A. H. Rubenstein, eds. *Endocrinology*, 3rd ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, PA (1995)
Felig, P., J. D. Baxter, and L. A. Frohman. *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. McGraw-Hill, New York, NY (1995)
Norman, A. W., and G. Lirwack. *Hormones*, 2nd ed. Academic Press, New York, NY (1997)

Timiras, P. S., W. B. Quay, and A. Vernakdakis, eds. *Hormones and Aging* CRC Press, Boca Raton, FL (1995)
Wilson, J. D., and D. W. Foster, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, PA (1992)

Chapter 5—MECHANISMS OF AGING: THE FOUR PILLARS OF AGING

- Albanell, J., F. Lonardo, V. Rusch, M. Engelhardt, J. Langenfeld, W. Han, D. Klimstra, E. Venkatraman, M. A. S. Moore, and E. Dmitrovsky. "High telomerase activity in primary lung cancers: Association with increased cell proliferation rates and advanced pathologic stage." *J Nat Cancer Inst* 89: 1609-1615 (1997)
- Austad, S. N. *Why We Age*. John Wiley & Sons, New York, NY (1997)
- Banks, D. A., and M. Fossel. "Telomeres, cancer, and aging." *JAMA* 278: 1345-1348 (1997)
- Baynes, J. W., and V. M. Monnier, eds. *The Maillard Reaction in Aging, Diabetes, and Nutrition*. Alan R. Liss, New York (1989)
- Bernardis, L. L., and P. J. Davis. "Aging and the hypothalamus." *Physiol Behavior* 59: 523-536 (1996)
- Bodnar, A. G., M. Ouellette, M. Frolkis, S. E. Holt, C-P. Chiu, G. B. Morin, C. B. Harley, J. W. Shay, S. Lichsteiner, and W. E. Wright. "Extension of life-span by introduction of telomerase in normal human cells." *Science* 349-352 (1998)
- Cerami, A. "Hypothesis: Glucose as mediator of aging." *J Am Gerontol Soc* 33: 626-634 (1985)
- Cerami, A., H. Vlassara, and M. Browlee. "Glucose and aging." *Sci Am* 256: 90-96 (1987)
- Dilman, V. M. "Age-associated elevation of hypothalamic threshold to feedback control, and its role in development, aging and disease." *Lancet* ii 1211-1219 (1971)
- Dilman, V. M. "Hypothalamic mechanisms of aging and of specific age pathology." *Exp Gerontol* 14: 287-300 (1979)
- Dilman, V. M., and V. N. Anisimov. "Effect of treatment with phenformin, diphenhydantoin or L-dopa on life span and tumor incidence in C3H/Sn mice." *Gerontol* 26: 241-246 (1980)
- Fraga, C. G., M. K. Shigenaga, J-W. Park, P. Degan, and B. N. Ames. "Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2'-dideoxyguanosine in rat organ DNA and urine." *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 4533-4537 (1990)
- Harman, D. "Aging: A theory based on free radical and radiation biology." *J Gerontol* 11: 298-309 (1956)
- Hayflick, L. "The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains." *Exp Cell Res* 37: 614-636 (1965)
- Hayflick, L. "The cell biology of human aging." *Sci Am* 242: 58-66 (1980)
- Hayflick, L. *How and Why We Age*. Ballantine Books, New York, NY (1994)
- Hoos, A., H. H. Hepp, T. Ahlert, G. Bastert, and D. Wallweiner. "Telomerase activity correlates with tumor aggressiveness and reflects therapy effect in breast cancer." *Int J Cancer* 79: 8-12 (1998)
- Jarrett, R. J., and J. J. Kern. "Glucose tolerance, age, and circulating insulin." *Lancet* i 806-809 (1967)
- Klingehutz, A. J. "Telomerase activation and cancer." *J Mol Med* 75: 45-49 (1997)
- Kristal, B. S., and B. P. Yu. "An emerging hypothesis: Synergistic induction of aging by free radicals and Maillard reaction." *J Gerontol Biol Sci* 47: B107-B114(1992)
- Lamberts, S. W. J., A. W. van den Beld, and A. J. van der Lely. "The endocrinology of aging." *Science* 278: 419-424 (1997)
- McLay, R. N., S. M. Freeman, R. E. Harlan, C. F. Ide, A. J. Kastin, and J. E. Zadina. "Aging in the hippocampus: Interrelated actions of neurotrophins and glucocorticoids." *Neurosci Behav Rev* 21: 615-629(1997)
- Mobbs, C. V. "Genetic influences on glucose neurotoxicity, aging, and diabetes: A possible role for glucose hysteresis." *Genetica* 91: 239-253 (1993)
- Moller, D. E., and J. S. Flier. "Insulin resistance—mechanisms syndromes, and implications." *New Engl J Med* 325: 938-947 (1991)
- Nakahara, H., T. Kanno, Y. Inai, K. Utsumi, M. Hiramatsu, A. Mori, and L. Packer. "Mitochondrial dysfunction in the senescence accelerated mouse (SAM). *Free Radical Biol and Med* 24: 85-92 (1998)
- Olovnikov, A. M. "Telomeres, telomerase, and aging: Origin of the theory." *Exp Gerontol* 31: 443-448 (1996)
- Olshansky, S. J., B. A. Carnes, and C. Cassel. "In search of Methusaleh: Estimating the upper limits to human longevity." *Science* 250: 634-639 (1990)
- Oomura, Y., and H. Yoshimatsu. "Neural network of glucose monitoring system." *KAutonom Nervous System* 10: 359-372 (1984)
- Parr, T. "Insulin exposure controls the rate of mammalian aging." *Mech Ageing and Develop* 88: 75-82 (1996)
- Parr, T. "Insulin exposure and aging theory." *Gerontology* 43: 182- 200 (1997)
- Ross, R. "The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s." *Nature* 362: 801-809 (1993)
- Sapolsky, R. M., L. C. Krey, and B. S. McEwen. "The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis." *Endocrine Rev* 7: 284-301 (1986)
- Smith, M. A., S. Taneda, P. L. Richey, S. Miyata, S-D. Yan, D. Stern, L. M. Sayre, V. M. Monnier, and G. Perry. "Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology." *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 5710-5714 (1994)
- Strehler, B. L. "Genetic instability as the primary cause of human aging." *Exp Gerontol* 21: 283-319 (1986)
- Yen, T-C, Y-S. Chen, K-L. King, S-H. Yeh, and Y-H. Wei. "Liver mitochondria respiratory functions decline with age." *Biochem Biophys Res Comm* 165: 994-1003 (1989)
- Yu, B. P., ed. *Free Radicals in Aging*. CRC Press, Boca Raton, FL (1993)

Chapter 6—GUARANTEED ANTI-AGING: CALORIE RESTRICTION

- Austad, S.N. *Why We Age*. John Wiley & Sons, New York, NY (1997)
- Bodkin NL, Ortmeier HK, and Hansen BC. "Long-term dietary restriction in older-aged rhesus monkeys: Effects on insulin resistance." *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 50: B142-B147 (1995)

- Cefalu, W. T., J. D. Wagner, Z. Q. Wang, A. D. Bell-Farrow, J. Collins, D. Haskell, R. Bechtold, and T. Morgan. "A study of caloric restriction and cardiovascular aging in cynomolgus monkeys: A potential model for aging research." *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 52: B98-B102 (1997)
- Cerami, A. "Hypothesis: Glucose as mediator of aging." *J Am Gerontol Soc* 33: 626-634 (1985)
- Dilman V. M., and V. N. Ansimov. "Effect of treatment with phenformin, diphenylhydantoin or L-dopa on life span and tumor incidence in C3H/SN mice." *Gerontol* 26: 241-246 (1980)
- Duffy P. H., R. J. Reuers, J. A. Leakey, K. Nakamura, A. Turturro, and R. W. Hart. "Effect of chronic caloric restriction on physiological variables related to energy metabolism in male Fischer 344 rat." *Mech Ageing Dev* 48: 117-133 (1989)
- Fernades G., P. Friend, E. J. Yunis, and R. A. Good. "Influence of dietary restriction on immunologic function and renal disease in (NZB X NZW) F1 mice." *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 1500-1504 (1978)
- Hayflick, L. *How and Why We Age*. Ballantine Books. New York, NY (1994)
- Hansen, B. C., and N. L. Bodkin. "Primary prevention of diabetes mellitus by prevention of obesity in monkeys." *Diabetes* 42: 1809-1814 (1993)
- Hensen, B. C., H. K. Ortmeyer, and N. L. Bodkin. "Prevention of obesity in middle-aged monkeys: Food intake during body weight clamp." *Obesity Res* 3: 199S-204S (1995)
- Holehan, A. M. and B. J. Merry. "The experimental manipulation of ageing by diet." *Biol Rev* 61: 329-368 (1986)
- Ingram, D. K., M. A. Lane, R. G. Cutler, and G. S. Roth. "Longitudinal study of aging in monkeys: Effects of diet retriCTION." *Neurobiology of Aging* 14: 687-688 (1993)
- Iwasaki K., C. A. Gleiser, E. J. Masoro, C. A. McMahan, E.-J. Seo, and B. P. Yu. "The influence of dietary protein source on longevity and age-related disease processes of Fischer rats." *J Gerontol Biol Sci* 43: B5-B12 (1988)
- Kalant, N., J. Stewart, and R. Kaplan. "Effect of diet restriction on glucose metabolism and insulin responsiveness in aging rats." *Mech. Ageing and Develop.* 46: 89-104 (1988)
- Kagawa, Y. "Impact of westernization on the nutrition of Japanese: Changes in physique, cancer, longevity, and centenarians." *Prev Med* 7: 205-217 (1978)
- Kemnitz, J. W., E. B. Roecker, R. Weindruch, D. F. Elson, S. T. Baum, and R. N. Bergman. "Dietary restriction increases insulin sensitivity and lowers blood glucose in rhesus monkeys." *Am J. Physiol* 266: E540-E547 (1994)
- Kemnitz, J. W., R. Weindruch, E. B. Roecker, K. Crawford, P. L. Kaufman, and W. B. Ershler. "Dietary restriction of adult male rhesus monkey: Design, methodology, and preliminary findings from the first year of study." *J Gerontology* 48: B17-B26 (1993)
- Kim, J. W., and B. P. Yu. "Characterization of age-related malondialdehyde oxidation. The effect of modulation by food restriction." *Mech Ageing Dev* 50: 277-287 (1989)
- Kim, M. J., E. B. Roecher, and R. Weindruch. "Influences of aging and dietary restriction on red blood cell density profiles and antioxidant enzyme activities in rhesus monkey." *Exp Gerontol* 28: 515-527 (1993)
- Laganieri, S., and B. P. Yu. "Anti-lipoperoxidation action of food restriction." *Biochem Biophys Res Comrn* 45: 1185-1189 (1987)
- Laganieri, S. "Effect of chronic food restriction in aging rats: Liver cytosolic antioxidants and related enzymes." *Mech Ageing Dev* 48: 221-226 (1989)
- Lane, M. A., S. S. Ball, D. K. Ingram, R. G. Culter, J. Engel, V. Read, and G. S. Roth. "Diet restriction in rhesus monkeys lowers fasting and glucose-stimulated glucoregulatory end points." *Am J Physiol* 268: E941-E948 (1993)
- Lane, M. A., A. Z. Reznick, E. M. Tilmont, A. Lanir, S. S. Ball, V. Read, D. K. Ingram, R. G. Culter, and G. S. Roth. "Aging and food restriction alter some indices of bone metabolism in male rhesus monkeys." *J Nutr* 125: 1600-1610 (1995)
- Lane, M. A., D. J. Baer, W. V. Rumppler, R. Weindruch, D. K. Ingram, E. M. Tilmont, R. G. Cutler, and G. S. Roth. "Calorie restriction lowers body temperature in rhesus monkeys, consistent with a postulated anti-aging mechanism in rodents." *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 4159-4164 (1996)
- Lane, M. A., D. K. Ingram, S. S. Ball, and G. S. Roth. "Dehydroepiandrosterone sulfate: A biomarker of primate aging slowed by calorie restriction." *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2093-2096 (1997)
- Lee, D. W., and B. P. Yu. "Modulation of free radicals and superoxide dimutase by age and dietary restriction." *Aging* 2: 357-362 (1991)
- Maestroni, G. J. M., A. Conti, and W. Pierpaoli. "Role of pineal gland in immunity: Circadian synthesis and release of melatonin modulates the antibody response and antagonizes the immuno-suppressive effect of cortisterone." *J Neuroimmunol* 13: 19-30(1986)
- Manson, J. E., W. C. Willet, M. J. Stampfer, G. A. Colditz, D. J. Hunter, C. H. Hennekens, and F. E. Speizer. "Body weight and mortality among women." *New Engl J Med* 333: 667-687 (1995)
- Masoro, E. J., B. P. Yu, and H. A. Bertrand. "Action of food restriction in delaying the aging process." *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 4239-4241 (1982)
- Masoro, E. J., M. S. Katz, and C. A. McMahan. "Evidence for the glycation hypothesis of aging from the food-restricted rodent model." *J Gerontol* 44: B20-B22 (1989)
- Masoro, E. J. "Assessment of nutritional components in prolongation of life and health by diet." *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 193: 31-34 (1990)
- Masoro, E. J., R. J. M. McCarter, M. S. Katz, and McMahan. "Dietary restriction alters characteristics of glucose fuel use." *J Gerontol Biol Sci* B202-b208 (1992)
- Masoro, E. J. "Retardation of aging process by food restriction: An experimental tool." *Am J Clin Nutr* 55: 1250S-1252 (1992)
- Masoro, E. J. "Antiaging action of caloric restriction: Endocrine and metabolic aspects." *Obesity Res* 3: 241S-247S (1995)
- McCarter, R. J. and L. Palmer. "Energy metabolism and aging: A lifelong study of Fischer 344 rats." *Am J Physiol* 263: E448- E452 (1992)

- McCarter, R., E. J. Masoro, and B. P. Yu. "Does food restriction retard aging by reducing the metabolic rate?" *Am J Physiol* 248: E486-E490 (1985)
- McCay, C. M., M. F. Crowell, and L. A. Maynard. "The Effect of retarded growth upon the length of life span upon the ultimate body size." *J Nutr* 10: 63-79 (1935)
- Means, L. W., J. L. Higgins, and T. J. Fernandez. "Mid-life onset of dietary restriction extends life and prolongs cognitive functioning." *Physiol Behav* 54: 503-508 (1993)
- Meites, J. "Aging: Hypothalamic catecholamines, neuroendocrine-immune interactions, and dietary restriction." *Proc Soc Exp Biol Med* 195: 304-311 (1990)
- Melov, S., D. Hinerfeld, L. Esposito, and D. C. Wallace. "Multi-organ characterization of mitochondrial genomic rearrangements in ad libitum and caloric restricted mice show striking somatic mitochondrial DNA rearrangements with age." *Nucleic Acids Res* 25: 974-982 (1997)
- Merry, B. J., and A. M. Holehan. "Effects of diet on aging," in *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*, 2nd ed., P. S. Timiras, ed. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 285-310 (1994)
- Monnier, V. M. "Minireview: Nonenzymatic glycosylation, the Maillard reaction and the aging process." *J Gerontol Biol Sci* 45: B105-B111(1990)
- Nelson, J. F., K. Karelus, M. D. Bergman, and L. S. Felicio. "Neuroendocrine involvement in aging; evidence from studies of reproductive aging and caloric restriction." *Neurobiol of Aging* 16: 837-843 (1995)
- Parr, T. "Insulin exposure controls the rate of mammalian aging." *Mech Ageing and Develop* 88: 75-82 (1996)
- Parr, T. "Insulin exposure and aging theory." *Gerontology* 43: 182-200 (1997)
- Ramsey, J. J., E. B. Roecker, R. Weindruch, and J. W. Kemnitz. "Energy expenditure of adult male rhesus monkeys during the first 30 mo of dietary restriction." *Am J Physiol* 272: E901-E907 (1997)
- Reaven, G. M., and E. P. Reaven. "Prevention of age-related hypertriglyceridemia by caloric restriction and exercise training in the rat." *Metab* 30: 982-986 (1981)
- Sohal, R. S., and B. H. Sohal. "Hydrogen peroxide release by mitochondria increases during aging." *Mech Ageing Dev* 57: 187-202 (1991)
- Sohal, R. S. "Hydrogen peroxide production by mitochondria may be a bio-marker of aging." *Mech Ageing Dev* 60: 189-198 (1991)
- Sohal, R. S., H. H. Ku, S. Agarwal, M. J. Forster, and H. Lai. "Oxidative damage, mitochondrial oxidant generation and antioxidant defenses during aging and in response to food restriction in the mouse." *Mech Ageing Dev* 74: 121-133 (1994)
- Sohal, R. S., and R. Weindruch. "Oxidative stress, caloric restriction, and aging." *Science* 273: 59-63 (1996)
- Sonntag, W. E., J. E. Lenham, and R. L. Ingram. "Effects of aging and dietary restriction on tissue protein synthesis: Relationship to plasma insulin-like growth factor 1." *J Gerontol* 47: B159- B163 (1992)
- Trounce, I., E. Byrne, and S. Marzuki. "Decline in skeletal muscle mitochondrial respiratory chain function: Possible factor in ageing." *Lancet* i 637-639 (1989)
- Venkatraman, J. T., and G. Femades. "Mechanisms of delayed autoimmune disease in B/W mice by Omega-3 lipids and food restriction," in *Nutrition and Immunology*, R. K. Chandra, ed. ARTS, St. John's Newfoundland, pp. 309-323 (1992)
- Walford, R. L. *Maximum Lifespan*. W. W. Norton, New York, NY (1983)
- Walford, R. L. *The 120-Year Diet*. Simon & Shuster, New York, NY (1986)
- Walford, R. L., S. B. Harris, and M. W. Gunion. "The calorically restricted low-fat nutrient dense diet in Biosphere 2 significantly lowers blood glucose, total leukocyte count, cholesterol and blood pressure in humans." *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 11533-11537 (1992)
- Walford, R. L., and L. Walford. *The Anti-Aging Plan*. Four Walls Eight Windows, New York, NY (1994)
- Ward, W. F. "Food restriction enhances the proteolytic capacity of the aging liver." *J Gerontol* 43: B121-B124 (1988)
- Weed, J. L., M. A. Lane, G. S. Roth, D. L. Speer, and D. K. Ingram. "Activity measures in rhesus monkeys on long-term calorie restriction." *Physiol Behav* 62: 97-103 (1997)
- Weindruch, R. and R. L. Walford. *The retardation of aging and disease by dietary restriction*. Charles C. Thomas, Springfield, IL (1988)
- Weindruch, R. "Caloric restriction and aging." *Sci Am* 274: 46-52 (1996)
- Wolff, S. P., Z. A. Bascal, and J. V. Hunt. "Autooxidative glycosylation: Free radicals and glycation," in Baynes, J. W., and V. M. Monnier, eds., *The Maillard Reaction in Aging, Diabetes, and Nutrition*, pp. 259-273 (1989)
- Yu, B. P. "Food restriction research: Past and present status." *Rev Biol Res in Aging* 4: 349-371(1990)
- Yu, B. P., D. W. Lee, C. G. Marler, and J.-H. Choi. "Mechanism of food restriction: protection of cellular homeostasis." *Proc Soc Exp Biol Med* 193: 13-15 (1990)
- Yu, B. P., D. W. Lee, C. G. "How diet influences the aging process of the rat." *Proc Soc Exp Biol Med* 205: 97-105 (1994)

Chapter 7—THE ZONE DIET: CALORIE RESTRICTION WITHOUT HUNGER OR DEPRIVATION

- Eaton, B., M. Shostak, and M. Konner. *The Paleolithic Prescription*. Harper & Row, New York, NY (1988)
- Jenkins, D. J. A., T. M. S. Wolever, and R. H. Taylor. "Glycemic index of foods: A physiological basis for carbohydrate exchange." *Am. J. Clin. Nutr.* 34: 362-366 (1981)
- Jenkins, D. J. A., T. M. S. Wolever, S. Vukson, F. Brighenti, S. C. Cunnane, A. V. Rao, A. L. Jenkins, G. Buckley, and W. Singer. "Nibbling versus gorging: Metabolic advantages of increased meal frequency." *N Engl J Med* 321: 929-934 (1989)
- Sears, B. *The Zone*. ReganBooks, New York, NY (1995)
- Sears, B. *Mastering the Zone*. ReganBooks, New York, NY (1997)
- Sears, B. *Zone Perfect Meals in Minutes*. ReganBooks, New York, NY (1997)

- Sears, B. *Zone Food Blocks*. ReganBooks, New York, NY (1998)
- Westphal, S. A., M. C. Gannon, and F. Q. Nutrall. "Metabolic response to glucose ingested with various amounts of protein." *Am J Clin Nutr* 62: 267-272 (1990)
- Wolever, T. M. S. "Relationship between dietary fiber content and composition in foods and the glycemic index." *Am J Clin Nutr* 51: 72-75 (1990)
- Wolever, T. M. S., D. J. A. Jenkins, A. A. Jenkins, and R. G. Josse. "The glycemic index: Methodology and chemical implications." *Am J Clin Nutr* 54: 846-854 (1991)
- Wolever, T. M. S., D. J. A. Jenkins, G. R. Collier, R. Lee, G. S. Wong, and R. G. Josse. "Metabolic response to test meals containing different carbohydrate foods: Relationship between rate of digestion and plasma insulin response." *Nutr Res* 8: 573-581 (1988)
- Young, V. R. "Protein and amino acid requirements in humans." *Scand J Nutr* 36: 47-56 (1992)
- Young, V. R., D. M. Bier, and P. L. Pellert. "A theoretical basis for increasing current estimates of the amino acid requirements in adult men with experimental support." *Am J Clin Nutr* 50: 80-92 (1989)

Chapter 8—TYPE 2 DIABETES: CANARIES IN THE COAL MINE OF AGING

- American Diabetes Association. "Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997." (1997)
- American Diabetes Association. "Diabetes: 1996 Vital Statistics." (1996)
- Chen, Y. D., A. M. Coulston, Z. Ming-Yue, C. B. Hollenbeck, and G. M. Reaven. "Why do low-fat high-carbohydrate diets accentuate postprandial lipemia in patients with NIDDM?" *Diabetes Care* 18: 10-16(1995)
- Garg, A., S. M. Grundy, and R. H. Unger. "Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM." *Diabetes* 41: 1278-1285 (1992)
- Garg, A., J. P. Bande, R. R. Henry, A. M. Coulston, K. A. Griven, S. K. Raatz, L. Brinkley, I. Chen, S. M. Grundy, B. A. Huet, and G. M. Reaven. "Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus." *JAMA* 271:1421-1428 (1994)
- Golay, A., A. F. Allaz, Y. Mo red, N. de Tonnac, S. Tankova, and G. Reaven. "Similar weight loss with low- or high-carbohydrate diets." *Am J Clin Nutr* 63: 174-178 (1996)
- Kemnitz, J. W., E. B. Roecker, R. Weindruch, D. F. Elson, S. T. Baum, and R. N. Bergman. "Dietary restriction increases insulin sensitivity and lower blood glucose in rhesus monkeys." *Am J Physiol* 266: E540-E547 (1994)
- van Liew, J. B., F. B. David, P. J. Davis, B. Noble, and Bernardis. "Calorie restriction decreases microalbuminuria associated with aging in barrier raised Fischer 344 rats." *Am J Physiol* 263: F554-F561 (1992)
- Markovic, T. P., A. C. Fleury, L. V. Campbell, L. A. Simons, S. Balasubramanian, D. J. Chisholm, and A. B. Jenkins. "Beneficial effect on average lipid levels from energy restriction and fat loss in obese individuals with or without Type 2 diabetes." *Diabetes Care* 21: 695-700 (1998)
- Markovic, T. P., A. B. Jenkins, L. V. Campbell, S. M. Furler, E. W. Kragen, and D. J. Chisholm. "The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM." *Diabetes Care* 21: 687-694 (1998)
- Parillo, M., A. A. Rivellese, A. V. Ciardullo, B. Capaldo, A. Giacco, S. Genovese, and G. Riccardi. "A high-monounsaturated-fat/low carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin dependent diabetic patients." *Metab* 41: 1373-1378 (1992)
- Rasmussen, O. W., C. Thomsen, K. W. Hansen, M. Vesterlund, E. Winther, and K. Hermansen. "Effects on blood pressure, glucose, and lipid levels of a high-monounsaturated fat diet compared with a high-carbohydrate diet in non-insulin dependent subjects." *Diabetes Care* 16: 1565-1571 (1993)
- Robin, R. J., W. M. Altman, and D. N. Mendelson. "Health care expenditures for people with diabetes mellitus." *J Clin Endocrinol Metab* 78: 809A-809F (1992)

Chapter 9—EXERCISE: ANOTHER "DRUG" TO ALTER HORMONES

- Ainsworth, B. E., W. L. Haskel, A. S. Leon, D. R. Jacobs, H. J. Montoye, J. F. Sallis, and R. S. Paffenbarger. "Compendium of physical activities: Classification of energy costs of human physical effort." *Med Sci Sports Exercise* 25: 71-80 (1993)
- Alessio, H. M. "Exercise-induced oxidative stress." *Med Sci Sports Exercise* 25: 218-224 (1993)
- Bernstein, L., B. E. Henderson, R. Hanisch, J. Sullivan-Halley, and R. K. Ross. "Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women." *J Natl Cancer Inst* 86: 1403-1408 (1994)
- Blair, S. N., H. W. Kohl, R. S. Paffenbarger, D. G. Clark, K. H. Cooper, and L. W. Gibbons. "Physical fitness and all-cause mortality: A prospective study of healthy men and women." *JAMA* 262: 2395-2401 (1989)
- Blair, S. N., H. W. Kohl, N. F. Gordon, and R. S. Paffenbarger. "How much physical activity is good for health?" *Ann Rev Pub Health* 13: 99-126 (1992)
- Brown, R. L. *The 10-Minute LEAP*. Regan Books, New York, NY (1998)
- Cooper, K. H. *Antioxidant Revolution*. Thomas Nelson, Nashville, TN (1994)
- Cumming, D. C. "Hormones and athletic performance," in *Endocrinology and Metabolism*, 3rd edition, P. Felig, J. D. Baxter, and L. A. Frohman, eds. McGraw-Hill, New York, NY (1995)
- D'Avanzo, B., O. Nanni, C. La Vecchia, S. Franceschi, E. Negri, A. Giacosa, E. Conti, M. Montella, R. Talamini, and A. Cecarli. "Physical activity and breast cancer risk." *Cancer Epidemiol Riomarkers Prev* 5: 155-160 (1996)
- Felig, P., and J. Wahren. "Fuel homeostasis in exercise." *N Engl J Med* 293:1078-1984 (1975)

- Fiatarone, M. A., E. C. Marks, N. D. Ryan, C. N. Meredith, L. A. Lipsitz, and W. J. Evans. "High-intensity strength training in nonagenarians: Effects on skeletal muscle." *JAMA* 263: 3029-3034 (1990)
- Folsom, A. R., D. R. Jacobs, L. E. Wagenknecht, S. P. Winkart, C. Yunis, J. E. Hilner, P. J. Savage, D. E. Smith, and J. M. Flack. "Increase in fasting insulin and glucose over seven years with increasing weight and inactivity of young adults." *Am J Epidemiol* 144: 235-246 (1996)
- Frontera, W. R., C. Meredith, K. O'Reilly, H. Knuttgen, and W. Evans. "Strength conditioning in older men: Skeletal muscle hypertrophy and improved function." *J Appl Physiol* 64: 1038-1044 (1988)
- Galbo, H., J. J. Hoist, and N. J. Christensen. "Glucagon and plasma catecholamine response to graded and prolonged exercise in man." *J Appl Physiol* 38: 70-76 (1975)
- Galbo, H., J. J. Hoist, and N. J. Christensen. "The effect of different diets of insulin on the hormonal response to prolonged exercise." *Acta Physiol Scand* 107: 19-32 (1979)
- Goldbourt, U. "Physical activity, long-term CHD mortality and longevity: A review of studies over the last 30 years," in *Nutrition and Fitness: Metabolic and Behavioral Aspects to Health and Disease*, A. P. Simopoulos, and K. N. Pavlou, eds. 82: 229-239 (1997)
- Hein, H. O., P. Saudicani, and F. Gyntelberg. "Physical fitness or physical activity as a predictor of ischaemic heart disease: A 17-year follow-up in the Copenhagen Male Study." *J Int Med* 232: 471-479 (1992)
- Helmrich, S. P., D. R. Ragland, R. W. Leung, and R. S. Paffenbarger. "Physical activity and reduced occurrence of non-insulin dependent diabetes mellitus." *N Engl J Med* 325: 147-152 (1991)
- Holloszy, J. O., J. Schultz, J. Kusnierkiewicz, J. M. Hagberg, and A. A. Ehsani. "Effects of exercise on glucose tolerance and insulin resistance." *Acta Med Scand* 235: 55-65 (1996)
- Kraemer, W. J. "Influence of the endocrine system on resistance training adaptations." *National Strength and Conditioning Association Journal* 14: 47-53 (1992)
- Lee, I.-M., J. E. Manson, C. H. Hennekens, and R. S. Paffenbarger. "Chronic disease in former college students. Body weight and mortality: A 27-year follow-up of middle-aged men." *JAMA* 270: 2823-2828 (1990)
- Lee, I.-M., and R. S. Paffenbarger. "Change in body weight and longevity." *JAMA* 268: 2045-2049 (1992)
- Lee, I.-M., C.-C. Hsieh, and R. S. Paffenbarger. "Chronic disease in former college students: Exercise intensity and longevity in men." *JAMA* 273: 1179-1184 (1995)
- Leon, A. S., J. Connett, D. R. Jacobs, and R. Rauramaa. "Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death: The Multiple Risk Factor Intervention Trial." *JAMA* 258: 2388-2395 (1987)
- Laron, Z., and Regal, A. D., eds. *Hormones and Sports*. Raven Press, New York, NY (1989)
- Manson, J. E., E. B. Rimm, M. J. Stampfer, G. A. Colditz, W. C. Willett, A. S. Krolewski, B. Rosner, C. H. Hennekens, and F. E. Speizer. "Physical activity and incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus in women." *Lancet* 338: 774-778 (1991)
- Manson, J. E., G. A. Colditz, M. J. Stampfer. "Parity, ponderosity, and the paradox of a weight-preoccupied society." *JAMA* 271: 1788-1790 (1994)
- Mayer-Davis, E. J., R. D'Agostino, A. J. Darter, S. M. Haffner, M. J. Rewers, M. Saad, and R. N. Bergman. "Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity." *JAMA* 279: 669-674 (1998)
- Meydani, M., and W. J. Evans. "Free radicals, exercise, and aging," in B. P. Yu, ed., *Free Radicals in Aging*, pp. 183-204. CRC Press, Boca Raton, FL (1993)
- Paffenbarger, R. S., and W. E. Hale. "Work activity and coronary heart mortality." *N Engl J Med* 292: 1109-1114 (1970)
- Paffenbarger, R. S., and E. Olsen. *Life/it*. Human Kinetics, Champaign, IL (1996)
- Paffenbarger, R. S., R. T. Hyde, and A. L. Wing. "Physical activity and incidence of cancer in diverse populations: A preliminary report." *Am J Clin Nutr* 45: 312-317 (1987)
- Paffenbarger, R. S., A. L. Wing, and R. T. Hyde. "Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni." *Am J Epidemiology* 108: 161-175 (1978)
- Paffenbarger, R. S., R. T. Hyde, A. L. Wing, and C.-C. Hsieh. "Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni." *New Engl J Med* 314: 605-614 (1986)
- Papadakis, M. A., D. Grady, D. Black, M. J. Tierney, G. A. W. Gooding, M. Schambelan, and C. Grunfeld. "Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability." *Am Intern Med* 124: 708-716 (1996)
- Rauramaa, R., J. T. Salonen, K. Seppanen, R. Salonen, J. M. Venalainen, M. Ihanainen, and V. Rissanen. "Inhibition of platelet aggregability by moderate-intensity physical exercise: A randomized clinical trial in overweight men." *Circulation* 74: 939-944 (1986)
- Rogozkin, V. A., *Metabolism and Anabolic Androgenic Steroids*. CRC Press, Boca Raton, FL (1991)
- Thune, I., T. Brenn, E. Lund, and M. Garrd. "Physical activity and the risk of breast cancer." *New Engl J Med* 336: 1269-1275 (1997)
- Viru, A. *Hormones in Muscular Activity: Vol. 1. Hormonal Ensemble in Exercise*. CRC Press, Boca Raton, FL (1983)
- Viru, A. *Hormones in Muscular Activity: Vol. II. Adaptive Effects of Hormones in Exercise*. CRC Press, Boca Raton, FL (1983)
- Viru, A. *Adaptation in Sports Training*. CRC Press, Boca Raton, FL (1995)
- Weltman, A., J. Y. Weltman, R. Schurrer, W. S. Evans, J. D. Veldhuis, and A. D. Rogal. "Endurance training amplifies the pulsatile release of growth hormone: Effects of training intensity." *J Appl Physiol* 72: 2188-2196 (1992)
- Willett, W. C., J. E. Manson, M. J. Stampfer, G. A. Colditz, B. Rosner, F. E. Speizer and C. H. Hennekens. "Weight, weight change, and coronary heart disease in women: Risk within the 'normal' weight range." *JAMA* 273: 461-465 (1995)
- Wood, P. D., and W. L. Haskell. "The effect of exercise on plasma high-density lipoproteins." *Lipids* 14: 417-427 (1979)
- Wood, P. D., M. L. Stefanick, P. T. Williams, and W. T. Haskell. "The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise in overweight men and women." *New Engl J Med* 319: 461-466 (1991)

- Yamanouchi, K., T. Shinozaki, K. Chidada, T. Nishidawa, K. Ito, S. Shimizu, N. Ozawa, Y. Suzuki, H. Maeno, and K. Kato. "Daily walking combined with diet therapy is useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity." *Diabetes Care* 18: 775-778 (1995)
- Zawadzki, K. M., B. B. Yaspelkis, and J. L. Ivy. "Carbohydrate- protein complex increases the rate of muscle glycogen storage after exercise." *J. Appl Physiol* 72: 1854-1859 (1992)

Chapter 10—THE BRAIN: ITS A TERRIBLE THING TO WASTE

- Benson, H. *The Relaxation Response*. William Morrow, New York, NY (1975)
- Benson, H. *Timeless Healing*. Scribners, New York, NY (1996)
- Blaylock, R. L. *Excitotoxins*. Health Press, Santa Fe, NM (1995)
- Carrington, P. *The Book of Meditation*. Element Books, Boston, MA (1998)
- DeKosy, S., S. Scheef, and C. Cotman. "Elevated corticosterone levels. A possible cause of reduced axon sprouting in aged animals." *Neuroendocrinology* 38: 33-38 (1984)
- Goya, L., R. Rivero, and A. M. Pascual-Leone. "Glucocorticoids, stress, and aging," in *Hormones and Aging*, P. S. Timiras, W. B. Quay, and A. Vernadakis, eds. CRC Press, Boca Raton, FL. pp. 249-266 (1995)
- Homer, H., D. Packan, and R. M. Sapolsky. "Glucocorticoids inhibit glucose transport in cultured hippocampal neurons and glia." *Neuroendocrinology* 52: 57-63 (1990)
- Jacobson, L., and R. M. Sapolsky. "The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis." *Endocrine Rev* 12: 118-134(1991)
- Katzman, R., and J. E. Jackson. "Alzheimer disease: Basic and clinical advances." *J Am Geriatrics Soc* 39: 516-525 (1991)
- Kerr D., L. Campbell, M. Applegate, A. Brodish, and P. W. Landfield. "Chronic stress-induced acceleration of electrophysiologic and morphometric biomarkers of hippocampal aging." *J Neurosci* 11: 1316-1324 (1991)
- Khalsa, D. S. *Brain Longevity*. Warner Books, New York, NY (1997)
- Landfield, P. W., J. C. Waymire, and G. Lynch. "Hippocampal aging and adrenocorticoids: A quantitative correlation." *Science* 202: 1098-1102 (1978)
- Newcomer, J. W., S. Craft, T. Hershey, K. Askins, and M. E. Bardgett. "Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans." *J Neurosci* 14: 2047- 2053 (1994)
- Roses, A. D., W. J. Strittmatter, M. A. Pericak-Vance, E. H. Corden, A. M. Saunders, and D. E. Schmechel. "Clinical application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimers disease." *Lancet* 343: 1564-1565 (1994)
- Sapolsky, R. M., L. Krey, and B. S. McEwen. "Stress down regulates corticosterone receptors in a site-specific manner in the brain." *Endocrinology* 114: 287-192 (1984)
- Sapolsky, R. M., L. Krey, and B. S. McEwen. "Glucocorticoid- sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response." *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 6174-6177 (1984)
- Sapolsky, R. M., L. Krey, and B. S. McEwen. "Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: Implications for aging." *J Neurosci* 5: 1222-1227(1985)
- Sapolsky, R. M., D. R. Packan, and W. W. Vale. "Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: In vitro demonstration." *Brain Res* 453: 367-371 (1988)
- Sapolsky, R. M., H. Uno, C. S. Rebert, and C. E. Finch. "Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates." *J Neurosci* 10: 2897-2902 (1990)
- Sapolsky, R. M. *Stress, the Aging Brain and the Mechanisms of Neuron Death*. MIT Press, Cambridge, MA (1992)
- Saudners, A. M., W. J. Strittmatter, D. Schmechel, P. H. George- Hyslop, M. A. Pericak-Vance, S. H. Joo, B. L. Rosi, J. F. Gusella, D. R. Carpper-MacLachlan, and M. J. Alberts. "Association of apolipoprotein E allele e4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease." *Neurology* 43: 1467-1472 (1993)
- Stein-Behrens, B. A., E. M. Elliott, C. A. Miller, J. W. Schilling, R. Newcombe, and R. M. Sapolsky. "Glucocorticoids exacerbate kainic acid-induced extracellular accumulation of excitatory amino acids in the rat hippocampus." *J Neurochem* 58: 1730-1735(1992)
- Sheline, Y., P. W. Wang, M. H. Godo, J. B. Csernansky, and M. W. Vannier. "Hippocampal atrophy in recurrent major depression." *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 3908-3913(1996)
- Terry, R. D., R. DeTeresa, and L. A. Hansen. "Neocortical cell counts in the normal aging adult." *Ann Neurology* 21: 530-539 (1987)
- van Eekelen, J. A., and E. R. De Kloet. "Co-localization of brain corticosteroid receptors in the rat hippocampus." *Prog Histochem Cytochem* 26: 250-258 (1992)
- Vernadakis, A. "Effects of hormones on neural tissue: In vivo and in vitro studies," in *Hormones and Aging* P. S. Tim, W. B. Quay, and A. Vernadakis, eds. CRC Press, Boca Raton, FL., pp. 291- 314 (1995)
- Virgin, C. E., T. P. Hu, D. R. Packan, G. C. Tombaugh, S. H. Yang, H. C. Horner, and R. M. Sapolsky. "Glucocorticoids inhibit glucose transport and glutamate uptake in hippocampal astrocytes: Implications for glucocorticoid toxicity." *J Neurochem* 57: 1422-1428 (1991)
- Wooley, C., E. Gould, B. S. McEwen. "Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons," *Brain Res* 531: 225-231 (1990)

Chapter 11—THE ACE-FREE ZONE LIFESTYLE: THE SELF-CARE PYRAMID

- Benson, H. *The Relaxation Response*. William Morrow, New York, NY (1975)
- Benson, H. *Tuneless Healing* Scribners, New York, NY (1996) Sears, B. *The Zone*. ReganBooks, New York, NY (1995) Sears, B. *Mastering the Zone*. ReganBooks, New York, NY (1997)
- Sears, B. *Zone Perfect Meals in Minutes*. ReganBooks, New York, NY (1997)
- Sears, B. *Zone Food Blocks*. ReganBooks, New York, NY (1998)
- Scholsberg, S., and L. Neporent. *Fitness for Dummies*. IDG Books, Foster City, CA(1996)

Chapter 12—YOUR ACE-FREE ZOHE REPORT CARD: THE TESTS YOU WANT TO PASS

- Allred, J. B. "Too much of a good thing? An over-emphasis on eating low-fat food may be contributing to the alarming increase in overweight amounts of US adults." *J Am Dietetic Assoc* 95: 417-418 (1995)
- Colditz, G. A. "Economic costs of obesity." *Am J Clin Nutr* 55: 503S-507S(1992)
- Corti, M-C., J. M. Guraink, M. E. Saliva, T. Harris, T. S. Field, R. B. Wallace, L. F. Berkman, T. E. Seeman, R. J. Glynn, C. H. Hennekens, and R. J. Havlik. "HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons." *JAMA* 274: 539-544 (1995)
- Drexel, H. F. W. Amann, J. Beran, K. Rentsch, R. Candinas, J. Muntwyler, A. Leuthy, T. Gasser, and F. Follath. "Plasma triglycerides and three lipoprotein cholesterol fractions are independent predictors of the extent of coronary atherosclerosis." *Circulation* 90: 2230-2235 (1992)
- Gaziano, J. M., C. H. Hennekens, C. H. O'Donnell, J. L. Breslow, and J. E. Buring. "Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction." *Circulation* 96: 2520-2525 (1997)
- Golay, A., A. F. Allaz, Y. Mo red, N. de Tonnac, S. Tankova, and G. Reaven. "Similar weight loss with low- or high-carbohydrate diets." *Am J Clin Nutr* 63: 174-178 (1996)
- Gould, K. L. "Very low-fat diets for coronary heart disease: Perhaps, but which one?" *JAMA* 275: 1402-1403 (1996)
- Gould, K. L., D. Ornish, L. Scherwitz, S. Brown, R. P. Edens, M. J. Hess, Z. Mullani, L. Bolomey, F. Dobbs, W. T. Armstrong, T. Merritt, T. Potts, S. Sparler, and J. Billings. "Changes in myocardial perfusion abnormalities by positron emission tomography after long-term, intense risk factor modification." *JAMA* 274: 894-901 (1995)
- Knopp, R. H., C. E. Walden, B. M. Retzlaff, B. S. McCann, A. A. Dowdy, J. J. Albers, G. O. Gey, and M. N. Copper. "Long-term cholesterol-lowering effects of 4 fat-restricted diets in hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic men." *JAMA* 278: 1509-1515 (1997)
- Knopp, R. H. "Serum lipids after a low-fat diet." *JAMA* 279: 1345- 1346 (1998)
- Kaczmariski, R. J., K. M. Flegal, S. M. Campbell, and C. L. Joshnson. "Increasing prevalence of overweight among U.S. adults." *JAMA* 272: 205-211 (1994)
- Hamm, P., R. B. Shekelle, and J. Stamler. "Large fluctuations in body weight during young adulthood and 25-year risk of coronary death in men." *Am J Epidemiology* 129: 312-318 (1989)
- Heini, A. F., and R. L. Weinsier. "Divergent trends in obesity and fat intake patterns: An American paradox." *Am J Med* 102: 259- 264 (1997)
- Laws, A., A. C. King, W. L. Haskell, and G. M. Reaven. "Relation of fasting plasma insulin concentrations to high density lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations in man." *Arterioscler & Thromb* 11: 1636-1642 (1991)
- Lee, I. M., and R. S. Paffenbarger. "Change in body weight and longevity." *JAMA* 268: 2045-2049 (1992)
- Lichenstein, A. H., and L. van Horn. "Very low fat diets." *Circulation* 98: 935-939 (1998)
- Markovic, T. P., A. C. Fleury, L. V. Campbell, L. A. Simons, S. Balasubramanian, D. J. Chisholm, and A. B. Jenkins. "Beneficial effect on average lipid levels from energy restriction and fat loss in obese individuals with or without Type 2 diabetes." *Diabetes Care* 21: 695-700 (1998)
- Markovic, T. P., S. M. Furler, A. B. Jenkins, E. W. Kraegen, L. V. Campbell, and D.J. Chisholm. "The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM." *Diabetes Care* 21: 687-694 (1988)
- Ornish, D., S. E. Brown, L. W. Scherwitz, J. H. Billings, W. T. Armstrong, T. A. Ports, S. M. McLanahan, R. L. Kirkeeide, R. J. Brand, and K. L. Gould. "Can lifestyle changes reverse coronary heart disease?" *Lancet* 336: 129-133 (1990)
- Patch, J. R., G. Miesenbock, T. Hopferwieser, V. Muhlberger, E. Knapp, J. K. Dunn, A. M. Gotto, and W. Patsch. "Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease." *Arteriosclerosis and Thrombosis* 12: 1336-1345 (1992)
- Thompson, P. D. "More on low-fat diets." *New Engl J Med* 338: 1623-1624 (1998)
- Willett, W. C., J. E. Manson, M. J. Stampfer, G. A. Colditz, B. Rosner, F. E. Speizer, and C. H. Hennekens. "Weight, weight change, and coronary heart disease in women." *JAMA* 273: 461-465 (1995)

Chapter 13—HORMONES: THE LONG COURSE

- De Groot, L. J., M. Besser, H. G. Burger, J. L. Jameson, D. L. Loriaux, J. C. Marshall, W. D. Odell, J. T. Potts, and A. H. Rubenstein, eds. *Endocrinology*, 3rd ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, PA (1995)
- Felig, P., J. D. Baxter, and L. A. Frohman. *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. McGraw-Hill, New York, NY (1995)
- Timiras, P. S., W. B. Quay, and A. Vernakdakis, eds. *Hormones and Aging*. CRC Press, Boca Raton, FL (1995)
- Timiras, P. S., ed. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, FL (1994)
- Pinkey, J. A., C. D. Stenhower, S. W. Coppack, and J. S. Yudkin. "Endothelial cell dysfunction: Cause of insulin resistance syndrome." *Diabetes* 46: S9-S13 (1997)
- Norman, A. W., and G. Litwack *Hormones*, 2nd ed. Academic Press, New York, NY (1997)
- Wilson, J. D., and D. W. Foster, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, PA (1992)

Chapter 14—INSULIN: YOUR PASSPORT TO ACCELERATED AGING

- Austin, M. A., J. L. Breslow, C. H. Hennekens, J. E. Buring, W. C. Willett, and R. M. Krauss. "Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction." *JAMA* 260: 1917-1920 (1988)
- Austin, M. A. "Plasma triglyceride and coronary heart disease." *Arterioscler Thromb Vase Biol* 11: 2-14 (1991)
- Baba, T., and S. Neugebauer. "The link between insulin resistance and hypertension: Effects of antihypertensive and antihyperlipidaemic drugs on insulin sensitivity." *Drugs* 47: 383-404 (1994)
- Bao, W., S. R. Srinivasan, and G. S. Berenson. "Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults." *Circulation* 93: 54-59 (1996)
- Black, H. R. "The coronary artery disease paradox. The role of hyperinsulinemia and insulin resistance and implications for therapy." *J Cardiovascular Pharmacol* 15: 265-385 (1990)
- Bonora, E., J. Willeit, S. Kiechl, F. Oberholzenzer, G. Egger, R. Bonadonna, and M. Meggeo. "U-shaped and J-shaped relationships between serum insulin and coronary heart disease in the general population." *Diabetes Care* 21: 221-230 (1998)
- Brandes, J. "Insulin induced overeating in the rat." *Physiol Rev* 18: 1095-1102 (1977)
- Brenner, R. R. "Nutrition and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids." *Prog Lipid Res* 20: 41-48 (1982)
- Bruning, P. F., J. M. G. Bonfrer, P. A. H. van Noord, A. A. M. Hart, M. de Jong-Bakker, and W. J. Nooljen. "Insulin resistance and breast cancer risk." *Int J Cancer* 52: 511-516 (1992)
- Busse, R., and I. Fleming. "Endothelial dysfunction in atherosclerosis." *J Vas Res* 33: 181-194 (1996)
- Campbell, L. V., P. E. Marmot, J. A. Dyer, M. Borkman, and L. H. Storlien. "The high-monounsaturated fat diet as a practical alternative for non-insulin dependent diabetes mellitus." *Diabetes Care* 17: 177-182 (1994)
- Cincott, A. H., E. Tozzo, and P. W. D. Scislawski. "Bromocriptine/SKF 38393 treatment ameliorates obesity and associated metabolic dysfunction in obese (ob/ob) mice." *Life Sci* 61: 951-956 (1997)
- Coresh, J., P. O. Kwiterovich, and H. H. Smith. "Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemico-composition with premature coronary artery disease." *J Lipid Res* 34: 1687-1697 (1993)
- Corti, M-C, J. M. Guraink, M. E. Saliva, T. Harris, T. S. Field, R. B. Wallace, L. F. Berkman, T. E. Sczman, R. J. Glynn, C. H. Hennekens, and R. J. Havlik. "HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons." *JAMA* 274: 539-544 (1995)
- Coulston, A. M., G. C. Liu, and G. M. Reaven. "Plasma glucose, insulin and lipid responses to high-carbohydrate, low-fat diets in normal humans." *Metabolism* 32: 52-56 (1983)
- Davignon, J., and J. S. Cohn. "Triglycerides: A risk factor for coronary heart disease." *Atherosclerosis* 124: S57-S64 (1996)
- Dek, S. B., and M. F. Walsh. "Leukotrienes stimulate insulin release from rat pancreas." *Proc Nat Acad Sci USA* 81: 2199-2202 (1985)
- Depres, J-P., B. Lamarche, P. Mauriege, B. Cantin, G. R. Dagenais, S. Moorjani, and P-J. Lupien. "Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease." *New Engl J Med* 334: 952-957 (1996)
- Dreon, D., H. A. Fernstrom, B. Miller, and R. M. Krauss. "Low-density lipoprotein subclass patterns and lipoprotein response to a reduced-fat diet in men." *FASEB J* 8: 121-126 (1994)
- Drexel, H., F. W. Amann, J. Beran, K. Rentsch, R. Candinas, J. Muntwyler, A. Leuthy, T. Gasser, and F. Follath. "Plasma triglycerides and three lipoprotein cholesterol fractions are independent predictors of the extent of coronary atherosclerosis." *Circulation* 90: 2230-2235 (1992)
- Ducimetiere, P., E. Eschwege, G. Papoz, J. L. Richard, J. R. Claude, and G. Rosselin. "Relationship of plasma insulin to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population." *Diabetologia* 19: 205-210 (1980)
- Ducimetiere, P., J. L. Richard, and I. Cambrien. "The pattern of subcutaneous fat distribution in middle-aged men and risk of coronary heart disease." *Int J Obesity* 10: 229-240 (1986)
- Eschwege, E., J. L. Richard, N. Thibult, P. Ducimetiere, J. M. Warsnot, J. R. Claude, and G. E. Rosselin. "Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose, and plasma insulin levels." *Horm Metab Res Suppl* 15: 41-46 (1985)
- Fanaian, M., J. Szilasi, L. Storlien, and G. D. Calvert. "The effect of modified fat diet on insulin resistance and metabolic parameters in type II diabetes." *Diabetologia* 39: A7 (1996)
- Farquhar, J. W., A. Frank, R. C. Gross, and G. M. Reven. "Glucose, insulin, and triglyceride responses to high and low carbohydrate diets in man." *J Clin Invest* 45: 1648-1656 (1966)
- Fontbonne, A., E. Eschwege, F. Cambien, P. Ducimetiere, N. Thibult, J. M. Warnet, J. R. Claude, and G. E. Rosselin. "Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study." *Diabetologia* 32: 300-304 (1989)
- Fontbonne, A. "Why can high insulin levels indicate a risk for coronary heart disease." *Diabetologia* 37: 953-955 (1994)
- Foster, D. "Insulin resistance—a secret killer?" *N Engl J Med* 320: 733-734 (1989)
- Gaziano, J. M., C. H. Hennekens, C. J. O'Donnell, J. L. Breslow, and J. E. Buring. "Fasting triglycerides, high-density lipoproteins and risk of myocardial infarction." *Circulation* 96: 2520-2525 (1997)
- Gertler, M., H. E. Leetma, E. Saluste, J. L. Rosenberger, and R. G. Guthrie. "Ischemic heart disease, insulin, carbohydrate and lipid inter-relationship." *Circulation* 46: 103-111 (1972)
- Giovannucci, E. "Insulin and colon cancer." *Cancer Causes and Control* 6: 164-179 (1995)
- Gillman, M. W., A. Cupples, B. E. Millen, C. Ellison, and P. A. Wolf. "Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men." *JAMA* 278: 2145-2150 (1997)
- Ginsburg, G. S., C. Safran, and R. C. Pasternak. "Frequency of low serum high-density lipoprotein cholesterol levels in hospitalized patients with desirable total cholesterol levels." *Am J Cardiol* 68: 187-192 (1991)

- Gould, K. L., D. Ornish, L. Schervitz, R. P. Edens, M. J. Hess, L. Bolomey, F. Dobbs, W. T. Armstrong, T. Merrit, T. Ports, S. Sparier, and J. Billings. "Changes in myocardial perfusion abnormalities by positron emission tomography after long-term, intense risk factor modification." *JAMA* 274: 894-901 (1995)
- Gould, K. L. "Very low-fat diets for coronary heart disease: Perhaps but which one." *JAMA* 275: 1402-1403 (1996)
- Haffner, S. M., L. Mykkanen, M. P. Stem, and R. Valdez, J. A. Heisserman, and R. R. Bowsher. "Relationship of proinsulin and insulin to cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects." *Diabetes* 42: 1297-1302 (1993)
- Hollenbeck, C., and G. M. Reaven. "Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance." *J Clin Endocrinol Metab* 64: 1169-1173 (1987)
- Hudgins, L. C., M. Hellerstein, C. Seidman, and J. Hirsch. "Human fatty acid synthesis is stimulated by a eucaloric low fat, high carbohydrate diet." *J Clin Invest* 97: 2081-2091 (1996)
- Jeppesen, J., P. Schaaf, C. Jones, M-Y. Zhou, Y. D. Chen, and G. M. Reaven. "Effects of low-fat, high-carbohydrate diets on risk factors for ischemic heart disease in postmenopausal women." *Am J Clin Nutr* 65: 1027-1033 (1997)
- Jones, P. M., and S. J. Persaud. "Arachidonic acid as a second messenger in glucose-induced insulin secretion from pancreatic beta cells." *J Endocrinol* 137: 7-14 (1993)
- Job, F. P., J. Wolfertz, R. Meyer, A. Hubinger, F. A. Gries, and H. Kuhn. "Hyperinsulinism in patients with coronary artery disease." *Coronary Artery Disease* 5: 487-492 (1994)
- Juhan-Vague, L., M. C. Alessi, and P. Vague. "Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels: A possible link between insulin resistance and atherothrombosis." *Diabetologia* 34: 457-462 (1991)
- Kaplan, N. "The deadly quartet: Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension." *Arch Int Med* 149: 1514-1520 (1989)
- Karhapa, P., M. Malkki, and M. Laakso. "Isolated low HDL cholesterol: An insulin-resistant state." *Diabetes* 43: 411-417 (1994)
- Katan, M. B., S. M. Grundy, and W. C. Willett. "Beyond low-fat diets." *N Engl J Med* 337: 563-566 (1997)
- Kern, P. A., J. M. Ong, B. Soffan, and J. Carry. "The effects of weight loss on the activity and expression of adipose-tissue lipoprotein lipase in very obese individuals." *N Engl J Med* 322: 1053-1059 (1990)
- Knopp, R. H., C. E. Walden, B. M. Retzlaff, B. S. McCann, A. A. Dowdy, J. J. Albers, G. O. Gey, and M. N. Cooper. "Long-term cholesterol-lowering effects of 4 fat-restricted diets in hypercholesterolemic and combined hyper-lipidemic men: the dietary alternative study." *JAMA* 278: 1509-1515 (1997)
- Knopp, R. H. "Serum lipids after a low-fat diet." *JAMA* 279: 1345-1346 (1998)
- Lakshmanan, M. R., C. M. Nepokroeff, G. C. Ness, R. E. Dugan, and J. W. Porter. "Stimulation by insulin of rat liver beta hydroxy methyl HMGCoA and cholesterol synthesizing activities." *Biochem Biophys Res Comm* 50: 704-710 (1973)
- Lamarche, B., J. P. Espres, S. Moorjani, B. Cantin, G. R. Dagenais, and R. J. Lupien. "Triglycerides and HDL-cholesterol as risk factors for ischemic heart disease: Results from the Quebec Cardiovascular Study." *Atherosclerosis* 119: 235-245 (1996)
- Lamarche, B., A. Tchernof, G. R. Dagenais, B. Cantin, P. J. Lupien, and J. P. Despres. "Small, dense LDL particles and the risk of ischemic heart disease: Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study." *Circulation* 95: 69-75 (1997)
- Lamarche, B., A. Tchernof, P. Mauriege, B. Cantin, G. R. Dagenais, P. J. Lupien, and J-P. Despres. "Fasting insulin and apolipoprotein B levels and lowdensity particle size as risk factors for ischemic heart disease." *JAMA* 279: 1955-1961 (1998)
- Larsson, B., K. Svardsudd, L. Welin, L. Wilhelmsen, P. Bjorntorp, and G. Tilbin. "Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death." *Br Med J* 288: 1401-1404 (1984)
- Laws, A., A. C. King, W. L. Haskell, and G. M. Reaven. "Relation of fasting plasma insulin concentration to high density lipoprotein cholesterol and triglyceride concentration in men." *Arterioscler Thromb* 11: 1636-1642 (1991)
- Laws, A., and G. M. Reaven. "Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting HDL- cholesterol, triglyceride and insulin concentrations." *J Int Med* 231: 25-30 (1992)
- Laws, A., and G. M. Reaven. "Insulin resistance and risk factors for coronary heart disease." *Clin Endocrinol Metab* 7: 1063-1078 (1993)
- Lichtenstein, A. H., and L. van Horn. "Very low fat diets." *Circulation* 98: 935-939 (1998)
- McKeown-Eyssen, G. "Epidemiology of colorectal cancer revisited: Are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk?" *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 3: 687-695 (1994)
- McNamara, J. R., J. L. Jenner, Z. Li, P. W. Wilson, and E.J. Schaefer. "Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration." *Arterioscler Thromb Vase Biol* 12: 1284-1290 (1992)
- Metz, S., M. van Rollins, R. Strife, W. Fujimoto, and R. P. Robertson. "Lipoxygenase pathway in islet endocrine cells— oxidative metabolism of arachidonic acid promotes insulin release." *J Clin Invest* 71: 1191-1205 (1983)
- Metz, S., W. Fujimoto, and R. O. Robertson. "Modulation of insulin secretion by cyclic AMP and prostaglandin E." *Metabolism* 31: 1014-1033 (1982)
- Mobbs, C. V. "Genetic influences on glucose neurotoxicity, aging and diabetes: A possible role for glucose hysteresis." *Genetica* 91: 239-253 (1993)
- Modan, M., J. Or, A. Karasik, Y. Drory, Z. Fuchs, A. Lusky, and A. Cherit. "Hyperinsulinemia, sex, and risk of atherosclerotic cardiovascular disease." *Circulation* 84: 1165-1175 (1991)
- Nestler, J. E., N. A. Beer, D. J. Jakubowicz, C. Colombo, and R. M. Beer. "Effects of insulin reduction with benfluorex on serum dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and blood pressure in hypertensive middle-aged and elderly men." *J Clin Endocrinol Metab* 80: 700-706 (1995)
- Orchard, T. J., D. J. Becker, M. Bates, L. H. Kuller, and A. L. Drash. "Plasma insulin and lipoprotein concentrations: An atherogenic association?" *Am J Epidemiol* 118: 326-337 (1983)
- Ornish, D., S. E. Brown, L. W. Schervitz, J. H. Billings, W. T. Armstrong, T. A. Ports, S. M. McLanahan, R. L. Kirkeeide, R. J. Brand, and K. L. Gould. "Can lifestyle changes reverse coronary heart disease?" *Lancet* 336: 129-133 (1990)

Pek, S. B., and M. F. Walsh. "Leukotrienes stimulate insulin release from rat pancreas." *Pro Nat Acad Sci USA* 82: 2199-2202 (1984)

Perry, I. J., S. G. Wannamethee, P. H. Whincup, A. G. Shaper, M. K. Walker, and K. G. Alberti. "Serum insulin and incident coronary heart disease in middle aged British men." *Am J Epidemiol* 144: 224-234 (1996)

Pinkey, J. A., C. D. Stenhowe, S. W. Coppack, and J. S. Yudkin. "Endothelial cell dysfunction: Cause of insulin resistance syndrome." *Diabetes* 46: S9-S13 (1997)

Pyorala, K. "Relationship of glucose tolerance and plasma insulin in the incidence of coronary heart disease: Results from two population studies in Finland." *Diabetes Care* 21: 131-141 (1979)

Pyorala, K., E. Savolainen, S. Kaukula, and J. Haapakowski. "Plasma insulin as a coronary heart disease risk factor." *Acad MedScand* 701: 38-52 (1985)

Reaven, G. M. "Role of insulin resistance in human disease." *Diabetes* 37: 1595-1607 (1989)

Reaven, G. M., and B. Hoffman. "Abnormalities of carbohydrate metabolism may play a role in the etiology and clinical course of hypertension." *Trends in Pharm Sci* 9: 78-79(1988)

Reaven, G. M., and B. Hoffman. "The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease." *Metab* 41: 16-19 (1992)

Reaven, G. M., and B. Hoffman. "Syndrome X: 6 years later." *J Intern Med Suppl* 736: 13-22 (1994)

Robertson, R. P., D. J. Gavarenski, D. J. Porte, and E. L. Bierman. "Inhibition of in vivo insulin secretion by prostaglandin E1." *J Clin Invest* 54: 310-315 (1974)

Robertson, R. P. "Prostaglandins, glucose homeostasis and diabetes mellitus." *Ann Rev Med* 34: 1-12 (1983)

Rodwell, V. W., J. L. Nordstrom, and Mitschelen. "Regulation of HMG-CoA reductase." *Adv Lipid Res* 14: 1-76 (1976)

Rouse, L. R., K. D. Hammel, and M. D. Jensen. "Effects of isoenergetic, low-fat diets on energy metabolism in lean and obese women." *Am J Clin Nutr* 60: 470-475 (1994)

Ruderman, N., and C. Haudenschild. "Diabetes as an atherogenic factor." *Prog in Cardiovasc Diseases* 26: 373-412 (1984)

Sacca, L., G. Perez, F. Pengo, I. Pascucci, and M. Conorelli. "Reduction of circulating insulin levels during the infusion of different prostaglandins in the rat." *Acta Endocrinol* 79: 266- 274 (1975)

Salmeron, J., J. E. Manson, and W. C. Willett. "Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus in women." *JAMA* 277: 472-477 (1997)

Salmeron, J., A. Ascherio, E. Rimm, G. A. Colditz, D. Spiegelman, D.J. Jenkins, M. J. Stampfer, A. L. Wing, and W. C. Willett. "Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men." *Diabetes Care* 20: 545-550 (1997)

Sadur, C. N., and R. H. Eckel. "Insulin stimulation of adipose tissue lipoprotein lipase." *J Clin Invest* 69: 1119-1123 (1982)

Schapiro, D. V., N. B. Kumar, G. H. Lyman, and C. E. Cox. "Abdominal obesity and breast cancer risk." *Ann Int Med* 112: 182-186 (1990)

Schwartz, M. W., D. P. Figlewicz, D. G. Baskin, S. C. Woods, and D. Porte. "Insulin in the brain: A hormonal regulation of energy balance." *Endocrine Rev* 43: 387^14 (1992)

Stern, M. P., and S. M. Haffner. "Bodyfat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease." *Arteriosclerosis* 6: 123-130 (1986)

Stolar, M. "Atherosclerosis in diabetes: The role of hyperinsulinemia." *Metabol* 37: 1-9 (1988)

Stout, R. "The relationship of abnormal circulating insulin levels to atherosclerosis." *Atherosclerosis* 27: 1-13 (1977)

Stout, R. "Insulin and atheroma-an update." *Lancet* i: 1077-1079 (1987)

Tchernof, A., B. Lamarche, D. Prud'Homme, A. Nadeau, S. Moorjani, F. Labrie, P. J. Lupien, and J. D. Despres. "The dense LDL phenotype: Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men." *Diabetes Care* 19: 629-637 (1996)

Thompson, P. D. "More on low-fat diets." *New Engl J Med* 338: 1623-1624 (1998)

Torjesen, P. A., K. J. Kirkeland, S. A. Andersson, I. Hjermann, I. Holme, and P. Urdal. "Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome." *Diabetes Care* 30: 26-31 (1997)

Unger, R. H. "Glucagon and the insulin glucagon ratio in diabetes and other catabolic illnesses." *Diabetes* 20: 834-838 (1971)

Unger, R. H., and P. J. Lefebvre. *Glucagon: Molecular Physiology, Clinical and Therapeutic Implication's*. Pergamon Press, Oxford (1972)

Wellborn, T. A., and K. Wearne. "Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations." *Diabetes Care* 2: 154-160 (1979)

Westphal, S. A., M. C. Gannon, and F. Q. Nutrall. "Metabolic response to glucose ingested with various amounts of protein." *Am J Clin Nutr* 62: 267-272 (1990)

Yam, D. "Insulin-cancer relationships: Possible dietary implication." *Med Hypothesize*: 111-117(1992)

Yarnell, J. W. G., P. M. Sweetnam, V. Marks, and J. D. Teale. "Insulin in ischaemic heart disease: Are associations explained by triglyceride concentrations? The Caerphilly Prospective Study." *Br Heart* 71: 293-296 (1994)

Yost, T. J., and R. H. Eckel. "Fat calories may be preferentially stored in reduced-obese women: A permissive pathway for resumption of the obese state." *J Clin Endocrin* 67: 259-264 (1988)

Zavaroni, I., E. Bonora, M. Pagliara, E. Dall'Aglio, L. Luchetti, G. Buonanno, P. A. Bonati, M. Bergonzani, L. Gnudi, M. Passeri, and G. Reaven. "Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance." *N Engl J Med* 320: 702-706 (1989)

Zavaroni, I., L. Bonini, M. Fantuzzi, E. Dall'Aglio, M. Passeri, and G. M. Reaven. "Hyperinsulinemia, obesity, and syndrome X." *J Intern Med* 235: 51-56 (1994)

Zavaroni, I., E. Dall'Aglio, O. Alpi, F. Brunzchi, E. Bonora, A. Pezzarossa, and U. Butturini. "Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentrations of high density lipoproteins cholesterol and triglycerides." *Atherosclerosis* 55: 259-266 (1985)

Zimmet, P., and S. Baba. "Central obesity, glucose intolerance and other cardiovascular risk factors." *Diabetes Res Clin Proc* 16: S167-S171 (1990)

Chapter 15—CORTISOL: WONDER DRUG OF THE 50S, MESSENGER OF AGING IN THE 90S

- Cupps, T. R. and A. S. Fauci. "Corticosteroid-mediated immunoregulation in man." *Immunol Rev* 65: 133-155 (1982)
- Fauci, A. S., and D. C. Dale. "The effect of in vivo hydrocortisone on subpopulation of human lymphocytes." *J Clin Invest* 53: 240-246 (1974)
- Jefferies, W. *Safe Uses of Cortisone*, Charles C. Thomas, Springfield, IL (1981)
- Haynes, B. F. and A. S. Fauci. "The differential effects of in vivo hydrocortisone on kinetics of subpopulations of human peripheral blood thymus-derived lymphocytes." *J Clin Invest* 61: 703-707 (1978)
- Munch, A., and G. R. Crabtree. "Glucocorticoid-induced lymphocyte death," in *Cell Death in Biology and Pathology*. I. D. Bower, and R. A. Locksley, eds. Chapman and Hall, New York, NY, pp 329-357 (1981)
- Norman, A. W., and G. Litwack. *Hormones*, 2nd ed. Academic Press, New York, NY (1997)
- Orth, D. N. "Cushing's syndrome." *N Engl J Med* 332: 791-803 (1995)
- Romero, L. M., K. M. Raley-Susman, D. M. Redish, S. M. Brooke, and R. Sapolsky. "Possible mechanism by which stress accelerates growth of virally derived tumors." *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 11,084-11,087 (1992)
- Sapolsky, R. M., L. Krey, and B. S. McEwen. "Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response." *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 6174-6177 (1984)
- Sapolsky, R. M., L. Krey, and B. S. McEwen. "Stress down regulates corticosterone receptors in a site-specific manner in the brain." *Endocrinology* 114: 287-292 (1984)
- Sapolsky, R. M., L. Krey, and B. S. McEwen. "Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: Implications for aging." *J Neurosci* 5: 1222-1227 (1985)
- Sapolsky, R. M., D. R. Packan, and W. W. Vale. "Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: In vitro demonstration." *Brain Res* 453: 367-371 (1988)
- Sapolsky, R. M., H. Uno, C. S. Rebert, and C. E. Finch. "Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates." *J Neurosci* 10: 2897-2902 (1990)
- Selye, H. "Studies on adaptation." *Endocrinology* 21: 169-188 (1937)

Chapter 16—ICOSANOIDS: YOUR INTEL COMPUTER CHIP

- Adam, O. "Polyenoic fatty acid metabolism and effects on prostaglandin biosynthesis in adults and aged persons," in *Polyunsaturated Fatty Acids and Eicosanoids*. American Oil Chemical Society Press. Champaign, IL, pp 213-219 (1987)
- Aiello, L. C. and P. Wheeler. "The expensive-tissue hypothesis." *Current Anthropology* 36: 199-221 (1995)
- Ascherio, A., C. H. Hennekens, and W. C. Willett. "Trans-fatty acid intake and risk of myocardial infarction." *Circulation* 89: 94- 101 (1994)
- Ayala, S., G. Gasper, R. R. Brenner, R. Peluffo, and W. J. Kunau. "Fate of linoleic, arachidonic and docosatetraenoic acids in rat testicles." *J Lipid Res* 14: 296-305(1973)
- Bergstrom, S., R. Rhyhage, B. Samuelsson, and J. Sorval. "The structure of prostaglandins E₁, E₂ and FIB." *J Biol Chem* 238: 3555-3565 (1963)
- Blond, J. P., and P. Lemarchel. "A study on the effect of alpha linolenic acid on the desaturation of dihomogamma linolenic acid using rat liver homogenates." *Repro Nurr Dev* 24: 1-10 (1984)
- Bourre, J. M., M. Piciotti, and O. Dumont. "Delta 6 desaturase in brain and liver during development and aging." *Lipids* 25: 354- 356 (1990)
- Brenner, R. R. "Nutrition and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids." *Prog Lipid Res* 20: 41-48 (1982)
- Burr, G. O. and M. R. Burr. "A new deficiency disease produced by rigid exclusion of fat from the diet." *J Biol Chem* 82: 345-367 (1929)
- Burr, G. O. and M. R. Burr. "On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition." *J Biol Chem* 86: 587-621 (1930)
- Burr, M. L., J. F. Gilbert, and N. M. Deadman. "Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART)." *Lancet* ii: 757-761 (1989)
- Herman, A. G., P. M. Vashmouth, W. Denolin, and A. Goursong, eds., *Cardiovascular Pharmacology of Prostaglandins*. Raven Press, New York, NY (1982)
- Chapkin, R. S., S. D. Somer, and K. L. Erickson. "Dietary manipulation of macrophage phospholipid classes: Selective increase of dihomogamma linolenic acid." *Lipids* 23: 776-770 (1988)
- Chatzipanteli, K., S. Rudolph, and L. Axelrod. "Coordinate control of lipolysis by prostaglandin E₂ and prostacyclin in rat adipose tissue." *Diabetes* 41: 927-935 (1992)
- Claria, J., M. H. Lee, and C. N. Scran. "Aspirin-triggered lipoxins are generated by human lung adenocarcinoma cell (A549)- neutrophil interactions and are potent inhibitors of cell proliferation." *Mol Med* 2: 583-596 (1996)
- Cleland, L. G., M. J. Jones, M. A. Neuman, M. D'Angel, and R. A. Gibson. "Linolenate inhibits EPA incorporation from dietary fish oil supplements in human subjects." *Am J Clin Nutr* 55: 395-399 (1992)
- Coleman, R. A. and P. P. A. Humphrey. "Prostanoid receptors," in J. R. Vane and J. O'Grady, eds. *Therapeutic Applications of Prostaglandins*, Edward Arnold, London, pp 15-25 (1993)
- Crawford, M. A. "Fatty acid ratios in free-living and domestic animals." *Lancet* i: 1329-1333 (1968)
- Crawford, M. A. and D. Marsh. *The Driving Force: Food, Evolution, and the Future*. Harper & Row, New York (1989)

- Daviglus, M. L., M. Stamler, A. J. Orenca, A. R. Dyer, K. Liu, P. Greenland, M. K. Walsh, D. Morris, and R. B. Shekelle. "Fish consumption and the 30-year risk of myocardial infarction." *N Engl J Med* 336: 1046-1053 (1997)
- Dehmer, G. J., J. J. Popma, E. K. van den Ber, E. J. Eichorn, J. B. Prewitt, W. B. Campbell, L. Jennings, J. T. Willerson, and J. M. Schmitz. "Reduction in the rate of early restenosis after coronary angioplasty by a diet supplemented with n-3 fatty acids." *N Engl J Med* 319: 733-740 (1988)
- Dek, S. B. and M. F. Walsh. "Leukotrienes stimulate insulin release from rat pancreas." *Proc Nat Acad Sci USA* 81: 2199-2202 (1985)
- Dolecek, T. A. and G. Grandits. "Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT)." *World Rev Nutr Diet* 66: 205-216 (1991)
- Earlc, C. M., E. J. Kenough, Z. S. Wisniewski, A. G. S. Tulloch, D. J. Lord, G. R. Walters, and C. Glatthear. "Prostaglandin E1 therapy for impotence, comparison with papaverine." *J Urology* 143: 57-59 (1990)
- Eaton, S. B. "Humans, lipids and evolution." *Lipids* 27: 814-820 (1992)
- Eaton, S. B. and M. J. Konner. "Paleolithic nutrition." *N Engl J Med* 312: 283-289 (1985)
- Eaton, S. B., M. Shostalle, and M. Konner. *The Paleolithic Prescription*. Harper and Row, New York, NY (1988)
- Eaton, S. B. "Stoneagers in the fast lane: Chronic degenerative diseases and evolutionary implications." *Am J Med* 84: 739-749 (1988)
- Eaton, B. S. "An evolutionary perspective enhances understanding of human nutritional requirements." *J Nutr* 126: 1732-1740 (1996)
- Enders, S., R. Ghorbani, V. E. Kelly, K. Georgilis, G. Lonnerman, J. W. M. van der Meer, J. G. Cannon, T. S. Rogers, M. S. Klemptner, P. C. Weber, E. J. Schaefer, S. M. Wolff, and C. A. Dinarello. "The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells." *N Engl J Med* 320: 265-271 (1989)
- Ferreria, S. H., S. Moncada, and J. R. Vane. "Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen." *Nature (London New Biol)* 231: 237-239 (1971)
- Gibson, R. A. and G. M. Rneebone. "Fatty acid composition of human colostrum and mature human milk." *Am J Clin Nutr* 34: 252-256(1981)
- Giron, D. J. "Inhibition of viral replication in cell cultures treated with prostaglandin E1." *Proc Soc Exp Bio Med* 170: 25-28 (1982)
- Gordon, D., M. A. Bray, and J. Morley. "Control of lymphokine secretion by prostaglandins." *Nature* 262: 401-402 (1976)
- Hamberg, M. and B. Samuelsson. "Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosyntheses." *Proc Natl Acad Sci USA* 70: 899-903 (1973)
- Hamberg, M., J. Svensson, and B. Samuelsson. "Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides." *Proc Nat Acad Sci USA* 12: 2994- 2998 (1975)
- Hamberg, M., J. Swensson, T. Wakabayashi, and B. Samuelsson. "Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation." *Proc Nat Acad Sci USA* 71: 345-349 (1974)
- Hawthorne, A. B., Y. R. Mahida, A. T. Cole, and C. J. Hawkey. "Aspirin-induced gastric mucosal damage," *Br J Clin Pharmacology* 32: 77-83 (1991)
- Hill, E. G., S. B. Johnson, L. D. Lawson, M. M. Mahfouz, and R. T. Holman. "Perturbation of the metabolism of essential fatty acids by dietary partially hydrogenated vegetable oil." *Proc Nat Acad Sci USA* 79: 953-957 (1982)
- Honn, K. V., K. K. Nelson, C. Renaud, R. Bazaz, C. A. Diglio, and J. Timar. "Fatty acid modulation of tumor cell adhesion to microvessel endothelium and experimental metasis." *Prostaglandins* 44: 413-429 (1992)
- Horrobin, D. F. "Loss of delta 6 desaturase activity as a key factor in aging." *Med. Hypothesis* 7: 1211-1220 (1981)
- Horrobin, D. F. (ed). "*Omega 6 Essential Fatty Acids*." Wiley-Liss. New York, NY (1990)
- Huang, Y. C., J. M. Jessup, and G. L Blackburn. "N-3 fatty acids decrease colonic epithelial cell proliferation in high-risk bowel mucosa." *Lipids* 31: S313-S316 (1996)
- Jensen, R. G. *The Lipids of Human Milk* CRC Press, Boca Raton, FL (1989)
- Johnson, R. A., D. R. Morton, J. A. Kinver, R. R. Gorman, J. C. McGuire, F. F. Sun, N. Whither, S. Bunting, J. Salmon, S. Moncada, and J. R. Vane. "The chemical structure of prostaglandin X (prostaglandin)." *Prostaglandins* 12: 915-928 (1976)
- Karmali, R. A. "N-3 fatty acids and cancer." *J Intern Med* 225: 197- 200 (1989)
- Kirtland, S. J. "Prostaglandin E1. A review." *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 32: 165-174 (1988)
- Knapp, H. R., I. A. G. Reilly, P. Alessandrini, and G. A. FitzGerald. "In vivo indexes of platelet and vascular function during fish-oil administration in patients with atherosclerosis." *N Engl J Med* 314: 937-942 (1986)
- Kromhout, D., E. B. Bosscheter, and C. L. Coulander. "The inverse relationship between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease." *N Engl J Med* 312: 1205-1209 (1985)
- Kunkel, S. L., J. C. Fantone, P. A. Ward, and R. B. Zuricr. "Modulation of inflammatory reaction by prostaglandins." *Prog Lipid Res* 20: 633-640 (1982)
- Kunkel, S. L., S. B. Thrall, R. G. Kunkel, J. R. McCormick, P. A. Ward, and R. B. Zurier. "Suppression of immune complex vasculitis in rats by prostaglandin." *J Clin Invest* 64: 1525-1529 (1979)
- Kuno, S., R. Ueno, O. Hayaishi, H. Nakashima, S. Harada, and N. Yamamoto. "Prostaglandin E2, a seminal constituent, facilitates the replication of acquired immune deficiency syndrome virus in vitro." *Proc Nat Acad Sci USA* 83: 3487-3490 (1986)
- Laino, C. "Trans fatty acids in margarine can increase MI risk." *Circulation* 89: 94-101 (1994)
- Lands, W. E. M. *Fish and Human Health*. Academic Press. New York, NY (1986)
- Leaf, A., G. E. Billman, and H. Hallaq. "Prevention of ischemia- induced ventricular fibrillation by omega-3 fatty acids." *Proc Nat Acad Sci USA* 91: 4427-4430 (1994)
- Lee, T. H., R. L. Hoover, J. D. Williams, R. I. Sperling, J. Ravalese, B. W. Spur, D. R. Robinson, E. J. Corey, R. A. Lewis, and K. F. Austen. "Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neurophil function." *N Engl J Med* 312: 1217-1224 (1985)

- Chakrin, L. W., and D. M. Bailey, eds. *The Leukotrienes*. Academic Press. New York, NY (1984)
- de Lorgeril, M., P. Salen, and J. Delaye. "Effect of a Mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease" *J Amer Coll Cardiology* 28: 1103-1108 (1996)
- Leung, K. H. and H. S. Koren. "Regulation of human natural killing: Protective effect of interferon on NK cells and suppression by PGE2." *J Immunol* 129: 1742-1747 (1982)
- Liu, B., L. J. Marnett, A. Chaudhary, C. Ji, I. A. Blair, C. R. Johnson, C. A. Diglio, and K. V. Honn. "Biosynthesis of 12- hydroxy eicosatetraenoic acid by B16 amelanotic melanoma cells is a determinant of their metastatic potential." *Lab Invest* 70: 314-323 (1994)
- Martin, D. D., M. E. C. Robbins, and D. H. Hussey. "The fatty acid composition of human gliomas differs from that found in non-malignant brain tissue." *Lipids* 31: 1263-1288 (1996)
- Mensink, R. P., and M. B. Katan. "Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein levels in healthy subjects." *N Engl J Med* 323: 439-445 (1990)
- Metz, S., M. van Rollins, R. Strife, W. Fujimoto, and R. P. Robertson. "Lipoxygenase pathway in islet endocrine cells—oxidative metabolism of arachidonic acid promotes insulin release." *J Clin Invest* 71: 1191-1205 (1983)
- Metz, S., W. Fujimoto, and R. O. Robertson, "Modulation of insulin secretion by cyclic AMP and prostaglandin E." *Metabolism* 31: 1014-1033 (1982)
- Meydani, S. N. "Modulation of cytokine production by dietary polyunsaturated fatty acids." *Proc Soc Exp Biol Med* 200: 189- 193 (1992)
- Moncada, S., R. Gryglewsk, S. Bunting, and R. Vane. "An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation." *Nature* (London) 263: 663-665 (1976)
- Murota S., T. Kanayasu, J. Nakano-Hayashi, and I. Morita. "Involvement of eicosanoids in angiogenesis." *Adv Prostaglandins, Thromboxanes and Leukotriene Res* 21: 623-625 (1990)
- Nassar, B. A., Y. S. Huang, M. S. Manku, U. M. Das, N. Morse, and D. F. Horrobin. "The influence of dietary manipulation with n-3 and n-6 fatty acids on liver and plasma phospholipids fatty acids in rats." *Lipids* 21: 652-656 (1986)
- Ninnemam, J. L. *Prostaglandins, Leukotrienes, and the Immune Response*. Cambridge University Press, New York, NY (1988)
- Noguchi, M., D. P. Rose, and Miyazaki. "The role of fatty acids and eicosanoid synthesis inhibitors in breast carcinoma." *Oncology* 52: 265-271 (1995)
- Oates, J. A., G. A. FitzGerald, R. A. Branch, E. K. Jackson, H. P. Knapp, and L. J. Roberts. "Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation." *N Engl J Med* 219: 689-698 (1988)
- Oates, J. A., G. A. FitzGerald, R. A. Branch, E. K. Jackson, H. P. Knapp, and L. J. Roberts. "Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation." *N Engl J Med* 219: 761-767 (1988)
- Olszewski, A. J. "Fish oil decreases homocysteine in hyperlipidemic men." *Coronary Artery Dis* 4: 53-60 (1993)
- Pek, S. B. and M. F. Walsh. "Leukotrienes stimulate insulin release from rat pancreas." *Proc Nat Acad Sci USA* 82: 2199-2202 (1984)
- Pelikonova, T., M. Kohout, J. Base, Z. Stefka, J. Kovar, L. Kerdova, and J. Valek. "Effect of acute hyperinsulinemia on fatty acid composition of serum lipids in non-insulin dependent diabetics and healthy men." *Clin ChimActa* 203: 329-337 (1991)
- Phinney, S. "Potential risk of prolonged gamma-linolenic acid use." *Ann Int Med* 120: 692 (1994)
- Prickett, J. D., D. R. Robinson, and A. D. Steinberg. "Dietary enrichment with polyunsaturated acid eicosapentaenoic acid prevents proteinuria and prolongs survival in NZB XNZW F1 mice." *J Clin Invest* 68: 556-559 (1981)
- Radack, K., C. Deck, and G. Huster. "Dietary supplementation with low-dose fish oils lowers fibrinogen levels." *Ann Int Med* 11: 757-758 (1989)
- Raheja, B. S., S. M. Sakidot, R. B. Phatak, and M. B. Rao. "Significance of the N-6/N-3 ratio for insulin action in diabetics." *Annals New York Acad Sci* 983: 258-271 (1993)
- Reich, R. and G. R. Martin. "Identification of arachidonic acid pathways required for the invasive and metastatic activity of malignant tumor cells." *Prostaglandins* 51: 10-17(1996)
- Rcnaud, S. and T. Paul. "Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease." *Am J Clin Nutr* 61: 1360S-1367S (1995)
- Ridker, P. M., M. Cushman, M. J. Stampfer, R. P. Tracy, and C. H. Hennekens. "Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men." *N Engl J Med* 336: 973-979 (1996)
- Ridker, P. M., R. J. Glynn, and C. H. Hennekens. "C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction." *Circulation* 97: 2007-2011 (1997)
- Robertson, R. P., D. J. Gavarenski, D. Porte, and E. L. Bierman. "Inhibition of in vivo insulin secretion by prostaglandin E1." *J Clin Invest* 54: 310-315 (1974)
- Robertson, R. P. "Prostaglandins, glucose homeostasis and diabetes mellitus." *Ann Rev Med* 34: 1-12 (1983)
- Rolland, P. H., M. Martin, and M. Toga. "Prostaglandin in human breast cancer: Evidence suggesting the elevated prostaglandin production is a marker of high metastatic potential." *J Nat Cancer Inst* 64: 1061-1070 (1980)
- Rose, D. P., J. M. Conolly, and M. Coleman. "Effect of omega-3 fatty acids on the progression of metastases after the surgical excision of human breast cancer cell solid tumors growing in nude mice." *Clin Cancer Res* 2: 1751-1756 (1996)
- Rose, D. P. "Dietary fatty acids and cancer." *Am J Clin Nutr* 66: 998S-1003S(1997)
- Roth, G. J. and P. W. Majerus. "The mechanism of the effect of aspirin on human platelets." *J Clin Invest* 50: 624-632 (1975)
- Roth, G. J. and C. J. Siok. "Acetylation of the NH2-terminal series of prostaglandin synthetase by aspirin." *J Biol Chem* 253: 3782- 3784 (1975)
- Sacca, L., G. Perez, F. Pengo, I. Pascucci, and M. Conorelli. "Reduction of circulating insulin levels during the infusion of different prostaglandins in the rat." *Acta Endocrinous*. 266-274 (1975)

- Samuelsson, B. "On incorporation of oxygen in the conversion of 8, 11, 14 eicoatrienoic acid into prostaglandin E." *J Am Chem Soc* 89: 3011-3013 (1965)
- Schofield, J. G. "Prostaglandin E1 and the release of growth hormone in vitro." *Namre* 228: 179 (1970)
- Schorr, K. and H. Sinzinger, eds. *Prostaglandins in Clinical Research*. Alan R. Liss, New York, NY (1989)
- See, J., W. Shell, O. Matthews, C. Canizales, M. Vargas, J. Giddings, and J. Cerrone. "Prostaglandin E1 infusion after angioplasty in humans inhibits abrupt occlusion and early restenosis." *Adv Prost Thromboxane and Leukotriene Res* 17: 266-270 (1987)
- Serhan, C. N. "Lipoxin biosynthesis and its impact in inflammatory and vascular events." *Biochim Biophys Acta* 1212: 1-25 (1994)
- Serhan, C. N. "Lipoxins and novel aspirin-triggered 15-epilipoxins." *Prostaglandins* 53: 107-137 (1997)
- Simopoulos, A. P., and J. Robinson. *The Omega Plan*. Harper Collins, New York, NY (1998)
- Sinclair, A., and R. Gibson. *Essential Fatty Acids and Eicosanoids*. American Oil Chemical Society, Champaign, IL (1992)
- Sinzinger, H., and W. Rogatti, eds. *Prostaglandin E1 in Atherosclerosis*. Springer-Verlag, New York, NY (1986)
- Smith, D. L., A. L. Willis, N. Nguyen, D. Conner, S. Zahedi, and J. Fulks. "Eskimo plasma constituents, dihomo gamma linolenic acid, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid inhibit the release of atherogenic mitogens." *Lipids* 24: 70-75 (1989)
- Stone, K. J., A. L. Willis, M. Hurt, S. J. Kirtland, P. B. A. Kernoff, and G. F. McNichol. "The metabolism of dihomo gamma linolenic acid in man." *Lipids* 14: 174-180(1979)
- Thaler-Dao, H., A. Crastes de Paulet, and R. Paoletti. "Icosanoids and Cancer." Raven Press, New York, NY (1984)
- Vane, J. R., and J. O'Grady, eds., *Therapeutic Applications of Prostaglandins*. Edward Arnold, London. (1993)
- Vane, J. R. "Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs." *Nature (London) New Biol* 231: 232-235 (1971)
- von Euler, U. S. "On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in men and certain animals (prostaglandins and vesiglandin)." *J Physiol (London)* 88: 213-234 (1936)
- Watkins, W. D., M. B. Petersen, and J. R. Fletcher, eds., *Prostaglandins in Clinical Practice*. Raven Press. New York, NY (1989)
- Westphal, S. A., M. C. Gannon, and F. Q. Nutrall. "Metabolic response to glucose ingested with various amounts of protein." *Am J Clin Nutr* 62: 267-272 (1990)
- Willett, W. C., M. J. Stampfer, G. A. Colditz, F. E. Speizer, B. A. Rosner, L. A. Sampson, and C. H. Hennekens. "Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women." *Lancet* 341: 581-585 (1993)
- Willis, A. *Handbook of Eicosanoids, Prostaglandins and Related Lipids*. CRC Press, Boca Raton, FL (1987)
- Williams, L. L., D. M. Doody, and L. A. Horrocks. "Serum fatty acid proportions are altered during the year following acute Epstein-Barr virus infection." *Lipids* 23: 981-988 (1988)
- Yam, D., A. Eliraz, B. Eliraz, and M. Elliot. "Diet and disease-the Israeli paradox: Possible dangers of a high omega-6 polyunsaturated fatty acid diet." *Isr J Med Sci* 32: 1134-1143 (1996)
- Zurier, R. B. "Prostaglandins, immune responses and murine lupus." *Arth Rheum* 25: 804-809 (1982)
- Zurier, R. B. "Eicosanoids and inflammation," in W. D. Watkins, M. B. Peterson, and J. R., Flectcher, eds., *Prostaglandins in Clinical Practice*, Raven Press, New York, NY, pp. 79-96 (1989)

Chapter 17—SEX AND THE ZONE FOR MEN: THE SECRETS OF VIAGRA

- Andersson, K-E., and G. Wagner. "Physiology of penile erection." *Physiol Rev* 75: 191-236 (1995)
- Burnett, A. L. "The role of nitric oxide in the physiology of erection." *Bio Reprod* 52: 485-489 (1995)
- Earle, C. M., E. J. Kenough, Z. S. Wisniewski, A. G. S. Tulloch, D. J. Lord, G. R. Walters, and C. Glatthear. "Prostaglandin E1 therapy for impotence, comparison with papaverine." *J Urology* 143: 57-59 (1990)
- Godschalk, M., J. Chen, P. G. Katz, and T. Mulligan. "Prostaglandin E1 as treatment for erectile failure in elderly men." *J Am Geriatr Soc* 42: 1263-1265 (1994)
- Goldstein, I., T. F. Lue, H. Padma-Nathan, R. C. Rosen, W. D. Steers, and P. A. Wicker. "Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction." *N Engl J Med* 338: 1397-1404 (1998)
- Heller, C. G., and G. B. Meyers. "The male climacteric: Its symptomatology, diagnosis and treatment." *JAMA* 126: 472-479 (1944)
- Lamm, S. *The Virility Solution*. Simon & Shuster, New York, NY (1998)
- Linnet, O. I., and F. G. Orginc. "Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction." *N Engl J Med* 334: 1-7 (1996)
- Lochmann, A., and I. Gallmetzer. "Erectile dysfunction of arterial origin as possible primary manifestation of atherosclerosis." *Minerva Cardioangiologica* 44: 243-246 (1996)
- Murdock, M. 1. "Prostaglandin E-1: A problem-free medication." *Impotence Worldwide* 9: 2-3 (1993)
- Rajfer, J., W. J. Aronson, P. A. Bush, F. J. Doresey, and L. J. Ignarro. "Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission." *N Engl J Med* 326: 90-94 (1992)
- Werner, A. A. "The male climacteric." *JAMA* 112: 1441-1443 (1939)

Chapter 18—SEX AND THE ZONE FOR FEMALES: WHERE HAS THE FERTILITY GONE?

- Bruning, P. F., J. M. G. Bonfrer, P. A. H. van Noodr, A. A. M. Hart, M. dc Jong-Bakker, and W. J. Nooijcn. "Insulin resistance and breast cancer." *Int J Cancer* 52: 511-516 (1992)
- Brush, M. G., Watson, D. F. Horrobin, and M. S. Manku. "Abnormal essential fatty acid levels in plasma of women with premenstrual syndrome." *Am J Obstet Gynecol* 150: 363-366 (1984)

- Carlson, S., and A. Werkman. "A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until two months." *Lipids* 31: 85-90 (1996)
- Cerin, A., A. Collins, B. M. Landgren, and P. Eneroth. "Hormonal and biochemical profiles of premenstrual syndrome: Treatment with essential fatty acids." *Acta Obstet Gynecol Scand* 72: 337-343 (1993)
- Gibson, R. A., and G. M. Kneebone. "Fatty acid composition of human colostrum and mature human milk." *Am Clin Nutr* 34: 252-256(1981)
- Gibson, R. A., M. A. Ncuman, and M. Makrides. "Effect of dietary docosahexenoic acid on brain composition and neural function in term infants." *J Lipid Res* 34: S177-S181 (1996)
- Holman, R. T., S. B. Johnson, and P. L. Ogburn. "Deficiency of essential fatty acids and membrane fluidity during pregnancy and lactation." *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 4835-4839 (1991)
- Horwood, L. J. and D. M. Fergusson. "Breast feeding and later cognitive and accademic outcomes." *Pediatrics* 101: E9 (1998)
- Johnson, D. L., P. R. Swank, V. M. Howie, C. D. Baldwin, and M. Owen. "Breast feeding and children's intelligence." *Psychol Reports* 79: 1179-1185 (1996)
- Kiddy, D. S., D. Hamilton-Fairley, M. Seppala, R. Koistinem, V. H. Jones, M. J., Reed, and S. Franks. "Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: Correlation with serum insulin and insulin-like growth factor." *Clin Endocrinol* 31: 757-763 (1989)
- Kiddy, D. S., D. Hamilton-Fairley, A. Bush, F. Short, V. Anyaoku, M. J. Reed, and S. Franks. "Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome." *Clin Endocrinol* 36: 105-111 (1992)
- Lanting, C. I., V. Fidler, M. Huisman, B. C. L. Touwen, and E. R. Bocrsma. "Neurological differences between 9-year-old children fed breast-milk or formula-milk as babies" *Lancet* 344: 1319- 1322(1994)
- Lindheim, S. R., S. C. Presser, E. C. Ditkoff, M. A. Vijod, F. Z. Stanczyk, and R. A. Lobo. "A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progesterin." *Fertil Steril* 60: 664- 667 (1993)
- Lucas, A., R. Morley, T. J. Cole, G. Lister, and C. Leeson-Payne. "Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born perterm." *Lancet* 339: 261-264 (1992)
- Nestler, J. E., and D. J. Jakubowicz. "Decreases in ovarian cytochrome P450c17a activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome." *N Engl J Med* 335: 617-623 (1996)
- Puolakka, J., L. Makarainen, L. Viinikka, and O. Ylikorkala. "Biochemical and clinical effects of treating the premenstrual syndrome with prostaglandin synthesis precursors." *J Reprod Med* 30: 149-153 (1985)
- Schapira, D. V., N. B. Kumar, G. H. Lyman, and C. E. Cox. "Abdominal obesity and breast cancer risk." *Ann Int Med* 112: 182-186(1990)
- Uauy, R., P. Peirano, D. Hoffman, P. Mena, D. Birch, and E. Birch. "Role of essential fatty acids in the function of the developing nervous system." *Lipids* 31: S167-S176 (1996)
- Velazquez, E. M., S. Mendoza, T. Hamer, E. Sosa, and C. J. Glueck. "Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure while facilitating normal menses and pregnancy." *Metabolism* 43: 647-654 (1994)
- Watkins, B. A., M. F. Seifert, and K. G. Allen. "Importance of dietary fat in modulating PGE2 responses and influence of vitamin E on bone morphometry." *World Rev Nutr Diet* 82: 250- 259 (1997)

Chapter 19—ESTROGEN: DOES EVERY WOMAN NEED IT?

- Asbell, B. *The Pill* Random House, New York, NY (1995)
- Best, J. M., P. B. Berger, V. M. Miller, and A. Lerman. "The effect of estrogen replacement therapy on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels in postmenopausal women." *Ann Int Med* 128: 285-268 (1998)
- Bruning, P. F., J. M. G. Bonfrer, P. A. H. van Noord, A. Am. Hart, M. de Jong-Bakker, and W. J. Nooijen. "Insulin resistance and breast cancer." *Int J Cancer* 52: 511-516 (1992)
- Colditz, G., W. C. Willett, M. J. Stampfer, B. Rosner, F. E. Speizer, and C. H. Hennekens. "Menopause and the risk of coronary heart disease in women." *N Engl J Med* 316: 1105-1109 (1987)
- Colditz, G. A., S. E. Hankinson, D. J. Hunter, W. C. Willet, M. J. Stampfer, C. Hennekens, B. Rosner, and F. E. Speizer. "The use of estrogen and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women." *N Engl J Med* 32, 2: 1589-1593 (1995)
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. "Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies." *Lancet* 347: 1713-1727 (1996)
- Coney, S. *The Menopause Industry*, Hunter House, Alameda, CA (1994)
- Follingstad, A. H. "Estriol, the forgotten estrogen?" *JAMA* 239: 29- 30 (1978)
- Haffner, S. M., M. S. Katz, and J. F. Dunn. "Increased upper body and overall adiposity is associated with decreased sex hormone binding globulin in postmenopausal women." *Int J Obes* 15: 471-478 (1991)
- Henderson, V. W., A. Paganini-Hill, C. K. Emanuel, M. E. Dunn, and J. G. Buckwalter. "Estrogen replacement therapy in older women. Comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects." *Arch Neurol* 51: 896-900 (1994)
- Hollenbeck, C., and G. M. Reavan. "Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance." *J Clin Endocrinol Metab* 64: 1169-1173 (1987)
- Hulley, S., D. Grady, T. Bush, C. Furberg, D. Derrington, B. Riggs, and E. Vittinghoff. "Randomized trial of estrogen plus progesterin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women." *JAMA* 280: 605-613 (1998)
- Kaye, S. A., A. R. Folsom, J. T. Soler, R. J. Prineas, and J. D. Potter. "Associations of body mass index and fat distribution with sex hormone concentration in postmenopausal women." *Int J Epidemiol* 20: 151-156 (1991)

- Laux, M., and C. Conrad. *Natural Women Natural Menopause*. HarperCollins, New York, NY (1998)
- Lee, J. R. "Osteoporosis reversal: The role of progesterone." *Int Clin Nutr Rev* 10: 384-391 (1990)
- Lee, J. R. *What Your Doctor May Not Tell You About Menopause*. Warner Books, New York, NY (1996)
- Lemon, H. M., H. H. Wotiz, L. Parsons, and P. J. Mozden. "Reduced estriol excretion in patients with breast cancer prior to endocrine therapy." *JAMA* 196: 112-120(1996)
- Lindheim, S. R., S. C. Presser, E. C. Ditzko, M. A. Vijod, F. Z. Stanczyk, and R. A. Lobo. "A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin." *Fertil Steril* 60: 664- 667 (1993)
- Manson, J. E. "Postmenopausal hormone therapy and atherosclerotic disease." *Am Heart J* 128: 1137-1343 (1994)
- Nabulsi, A. A., A. R. Folsom, A. White, W. Patsch, G. Heiss, K. K. Wu, and M. Szkol. "Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women." *New Engl J Med* 328: 1069-1075 (1993)
- PEPI Trial. "Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women." *JAMA* 273: 199-208 (1995)
- Phillips, S. M. and B. B. Sherwin. "Effects on estrogen on memory function in surgically menopausal women." *Psychoneuroendocrinology* 17: 485-495 (1992)
- Prior, J. C. "Progesterone as a bone-trophic hormone." *Endocrine Revs* 11: 386-398 (1990)
- Schapira, D. V., N. B. Kumar, G. H. Lyman, C. E. Cox. "Abdominal obesity and breast cancer risk." *Ann Int Med* 112: 182-186 (1990)
- Sherwin, B. B. "Sex hormones and psychological functioning in postmenopausal women." *Exp Gerontology* 29: 423-430 (1994)
- Simpkin, J. W., M. Singh, and J. Bishop. "The potential role for estrogen replacement therapy in the treatment of cognitive decline and neurodegeneration associated with Alzheimer's disease." *Neurobiol Aging* 15: S195-S197 (1994)
- Stanford, J. L., N. S. Weiss, L. F. Voigt, J. R. Daling, L. A. Habel, and M. A. Rossing. "Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to breast cancer in middle-aged women." *JAMA* 274: 178-179 (1995)
- Stephanson, J. "More evidence links NSAID's, estrogen use with reduced Alzheimer's risk" *JAMA* 275: 1389-1390 (1996)
- Tang, M. X., D. Jacobs, Y. Stern, K. Marder, P. Schofield, B. Gurland, H. Andrews, and R. Mayeux. "Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease." *Lancet* 348: 429-432 (1996)
- Wilson, R. *Feminine Forever*, M. Evans & Co., New York, NY (1966)
- Ziel, H. K., and W. D. Finkle. "Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens." *N Engl J Med* 293: 1167-1170(1975)

Chapter 20—TESTOSTERONE: HORMONE OF STRENGTH, HORMONE OF DESIRE

- Adams, M. R., J. K. Williams, and J. R. Kaplan. "Effects of androgens on coronary artery atherosclerosis and atherosclerosis-related impairment of vascular responsiveness." *Atheroscler Thromb Vase Biol* 15: 562-570 (1995)
- Ajayi, A. A. "Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses." *Circulation* 91: 2742-2747 (1995)
- Bahr, R. *The Virility Factor*. GP Putnam's Sons. New York, NY (1992)
- Bancroft, J., and F. C. W. Wu. "Changes in erectile responsiveness during androgen replacement therapy." *Arch Sex Behav* 12: 59- 66 (1983)
- Barrett-Connor, E. "Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus." *Am J Med* 117: 807-811 (1992)
- Barrett-Connor E. "Testosterone and risk factors for cardiovascular disease in men." *Diabetes and Metabolism* 21: 156-161 (1995)
- Bhasin, S., W. T. Storer, N. Berman, C. Callegari, B. R. Clevenger, J. Phillips, T. J. Bunnell, R. Tricker, A. Shirazi, and R. Casaburi. "The effect of supra-physiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men." *N Engl J Med* 335: 1-7 (1996)
- Carruthers, M. *Maximizing Manhood*. HarperCollins, London, (1997)
- Chamness, S. L., D. D. Richer, J. K. Crone, C. L. Dembeck, M. P. Maguire, A. L. Burnett, and T. S. Chang. "The effect of androgen on nitric oxide synthase in the male reproductive tract of the rat." *Fert Steril* 63: 1101-1107 (1995)
- Claustres, M., and C. Sultan. "Androgen and erythropoiesis: Evidence for an androgen receptor in the erythroblasts from human bone marrow cultures." *Hormone Res* 29: 17-22 (1988)
- Davis, S. R., P. McCloud, B. J. Strauss, and H. Burger. "Testosterone enhances estradiol's effect on postmenopausal bone density and sexuality." *Maturitas* 21: 227-236 (1995)
- Deyssig, R., and M. Weissel. "Ingestion of androgenic-anabolic steroids induces mild thyroid impairment in the male body builders." *Int J Sports Med* 12: 408-412 (1993)
- Diamond, J. *Male Menopause*. Sourcebooks, Inc., Naperville, IL (1997)
- Eklblom, B., and B. Bergland. "Effect of erythropoietin administration of maximal aerobic power." *Scand J Med Sci Sports* 1: 88-93 (1991)
- Erfurth, E. M., and L. E. Hagman. "Decreased serum testosterone and free triiodothyronine levels in healthy middle-aged men indicate an age effect at the pituitary level." *Eur J Endocrinol* 132: 663-667 (1995)
- Fiatarone, M. A., E. C. Marks, N. D. Ryan, C. N. Meredith, L. A. Lipsitz, and W. J. Evans. "High-intensity strength training in nonagenarians: Effects on skeletal muscle." *JAMA* 263: 3029- 3034 (1990)
- Frankle, M. A., R. Eichberg, and S. B. Zachariah. "Anabolic- androgenic steroids and a stroke in an athlete: Case report." *Arch Phys Med Rehab* 69: 682-683 (1988)
- Glueck, C. J., H. I. Glueck, D. Stroop, J. Spiers, T. Hamer, and T. Tracy. "Endogenous testosterone, fibrinolysis, and coronary heart disease risk in hyper-lipidemic men." *J Lab Clin Med* 122: 412-420 (1993)

- Goh, H. H., D. F. Loke, and S. S. Ratnam. "The impact of long-term testosterone replacement therapy on lipids and lipoprotein profiles in women." *Maturity* 21: 65-70 (1995)
- Haffner, S. M., R. A. Valdez, L. Mykkanen, M. P. Stern, and M. S. Katz. "Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentration in nondiabetic men." *Metab* 43: 599-603 (1994)
- Heller, C. G., and G. B. Myers. "The male climacteric: Its symptomatology, diagnosis and treatment." *JAMA* 126: 472-479 (1994)
- Hill, A. *The Testosterone Solution*. Prima Publishing, Rocklin, CA (1997)
- Jeppesen, L. L., H. S. Jorgensen, H. Nakayama, H. O. Raaschou, T. S. Olsen, and K. Winther. "Decreased serum testosterone in men with acute ischemic stroke." *Arterioscler Thromb Vas Biol* 16: 749-754 (1996)
- Jackson, J. A., M. W. Riggs, and A. M. Spiekerman. "Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: A case-control study." *Am J Med Sci* 304: 4-8 (1992)
- Khaw, T-K., and E. Barrett-Conor. "Lower endogenous androgens predict central adiposity in men" *Ann of Epidemiol* 2: 675-682 (1992)
- Kirschner, M. A. "Hirsutism and virilism in women." *Endocrin Metab* 6: 55-93 (1984)
- Kraemer, W. J. "Influence of the endocrine system on resistance training adaptations." *National Strength and Conditioning Assoc J* 14: 47-53 (1992)
- Kreuz, L. E. "Suppression of plasma testosterone levels and psychological stress." *Arch Gen Psychiatry* 26: 479-482 (1972)
- Lamb, D. R. "Anabolic steroids in athletes: How well do they work and how dangerous are they?" *An J Sports Med* 12: 31-38 (1994)
- Lichtenstein, M. J., J. M. Yarnell, P. C. Elwood, A. D. Beswick, P. M. Sweetnam, V. Marks, D. Teale, and D. Riad-Fahmy. "Sex hormones, insulin, lipids and prevalent ischemic heart disease." *Amer J Epidemiol* 126: 647-657 (1987)
- Lochmann, A., and J. Gallmetzer. "Erectile dysfunction of arterial origin as possible primary manifestation of atherosclerosis." *Minerva Cardioangi* 44: 243-246 (1996)
- Marin, P., S. Holmang, L. Jonsson, L. Sjoström, H. Kvist, G. Holm, G. Lindstedt, and P. Bjorntorp. "The effects of testosterone on body composition and metabolism in middle-aged obese men." *Int J Obes* 16: 991-997 (1992)
- Marin, P., M. Krotkiewski, and P. Bjorntorp. "Androgen treatment of middle-aged, obese men: Effects on metabolism, muscle and adipose tissue." *Eur J Med* 1: 329-336 (1992)
- Marin, P. "Testosterone and regional fat distribution." *Obesity Res* 3: 609S-612S (1995)
- Marques-Vidal, P., P. Sie, J. P. Cambou, H. Chap, and B. Perret. "Relationships of plasminogen activator inhibitor activity and lipoprotein (a) with insulin, testosterone, 17 beta-estradiol, and testosterone binding globulin in myocardial infarction patients and healthy controls." *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1794-1798 (1995)
- Mazur, A. "Aging and endocrinology." *Science* 279: 305-306 (1998)
- Moller, J., and H. Einfeldt. *Testosterone Treatment of Cardiovascular Diseases*. Springer-Verlag, Berlin. (1984)
- Nicklas, B. J., A. J. Ryan, M. M. Treuth, S. M. Harman, M. R. Blackman, B. F. Hurley, and M. A. Rogers. "Testosterone, growth hormone and IGF-1 responses to acute and chronic resistive exercise in men aged 55-70 years." *Int Sports Med* 16: 445-450 (1994)
- Parrott, A. C., P. Y. Choi, and M. Davies. "Anabolic steroid use by amateur athletes: Effects upon psychological mood states" *J Sport Med Phy Fitness* 34: 292-298 (1994)
- Phillips, G. B., T. Y. Jung, L. M. Resnick, M. Barbagallo, J. A. Laragh, and J. E. Sealey. "Sex hormones and hemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension." *J Hypertension* 11: 699-702 (1993)
- Phillips, G. B., T. Y. Jung, L. M. Resnick, M. Barbagallo, J. A. Laragh, and J. E. Sealey. "Sex hormones and hemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension." *J Hypertension* 11: 699-702 (1993)
- Poggi, U. L., A. E. Arquelles, J. Rosner, N. P. de Lalorde, M. H. Cassini, and M. C. Volmer. "Plasma testosterone and serum lipid in male survivors of myocardial infarction." *J Steroid Biochem* 7: 229-237 (1976)
- Polderman, K. H., C. D. A. Stehouwer, G. J. Van de Damp, G. A. Redder, F. W. A. Verheugt, and L. J. G. Gooren. "Influence of sex hormones on plasma endothelin levels." *Anil Int Med* 118: 429-432 (1993)
- Pope, H. J., and D. I. Katz. "Psychiatric and medical effects of anabolic-androgen steroid use: A controlled study of 160 athletes." *Arch Gen Psychiatry* 51: 375-382 (1994)
- Rako, S. *The Hormone of Desire*. Harmony Books, New York, NY (1996)
- Rogozkin, V. A. *Metabolism of Anabolic Androgenic Steroids*. CRC Press, Boca Raton, FL (1991)
- Sand, R., and J. Studd. "Exogenous androgens in postmenopausal women." *Am J Med* 98: 76S-79S (1995)
- Sawas, M., J. W. Studt, S. Norman, A. T. Leather, T. J. Garnett, and J. Fogellman. "Increase in bone mass after one year of percutaneous oestradiol and testosterone implants in post-menopausal women who have previously received long-term oral oestrogens." *Brit J Obstet Gynaecol* 99: 767-760 (1992)
- Schofield, J. G. "Prostaglandin E₂ and the release of growth hormone in vitro." *Nature* 228: 179 (1970)
- Shahidi, N. T. "Androgens and erythropoiesis." *New Engl J Med* 289: 72-80 (1973)
- Shippen, E., and W. Fryer. *The Testosterone Syndrome*. M. Evans & Co., New York, NY (1998)
- Simon, D., M. A. Charles, K. Nahoul, G. Ossaud, J. Kremski, V. Hully, E. Joubert, L. Papoz, and E. Esehwege. "Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom study." *J Clin Endocrinol Metab* 82: 682-685 (1997)
- Simon, D., P. Preziosi, E. Barret-Connor, M. Roger, M. Saint-Paul, K. Nahral, and L. Papoz. "Interrelationship between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: The Telecom study." *Diabetologia* 35: 173-177 (1992)
- Tenover, J. S., "Effects of testosterone supplementation in the aging male." *J Clin Endocrinol Metab* 75: 1092-1098 (1992)
- Tenover, J. S. "Androgen administration to aging men." *Endocrinol Metab clin North Am* 23: 877-892 (1994)
- Tibblin, G., A. Adlerberth, G. Lindstedt, and P. Bjorntorp. "The pituitary-gonadal axis and health in elderly men." *Diabetes* 45: 1605-1609 (1996)

- Urban, R. J., Y. H. Bodenbury, C. Gilikson, J. Foxworth, A. L. Coggan, R. R. Wolfe, and A. Ferando. "Testosterone administration to elderly men increases muscle strength and protein synthesis." *Am J Physiol* 269: E820-E826 (1995)
- Van Goozen, S. H., P. T. Cohen-Kettenis, L. J. Looren, N. H. Frijda, and E. Van de Poll. "Activating effects of androgens on cognitive performance: Causal evidence in a group of female-to-male transsexuals." *Neuropsychologic* 32: 1153-1154 (1994)
- Wang, C., G. Alexander, N. Berman, B. Salehian, T. Davidson, V. McDonald, B. Steiner, L. Hull, C. Callegari, and R. T. Swerdloff. "Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men." *J Clin Endocrinol Metab* 81: 578-583 (1996)
- Werner, A. A. "The male climacteric." *JAMA* 112: 1441-1443 (1939)
- Zgliczynski, S., M. Ossowski, J. Slowinska-Srzednicka, A. Brzezinska, W. Zgliczynski, P. Soszynski, E. Chotkowski, M. Srzednicki, and Z. Sadowski. "Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadic and elderly men." *Atherosclerosis* 121: 35-43 (1996)
- Zumoff, B., G. W. Strain, D. L. K. Miller, and W. Rosner. "Twenty-four hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women." *J Endocrinol Metab* 80: 1429-1430 (1995)
- Zvara, P., R. Sioufi, H. M. Schipper, L. R. Begin, and G. B. Brach. "Nitric oxide mediated erectile activity in the testosterone dependent event: A rat erection model." *Int J Impotence Res* 7: 209-219 (1995)

Chapter 21—GROWTH HORMONE: TURNING BACK THE HANDS OF TIME

- Benbassat, C. A., K. C. Maki, and T. G. Unterman. "Circulating levels of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-1 and -3 in aging men: Relationships to insulin, glucose, IGF, and dehydroepiandrosterone sulfate levels and anthropometric measures." *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1484-1491 (1997)
- Crist, D. M., G. T. Peake, P. A. Egan, and D. L. Waters. "Body composition response to exogenous GH during training in highly conditioned adults." *J Appl Physiol* 65: 579-584 (1988)
- Fazio, S., D. Sabatini, C. Capaldo, C. Vigorito, A. Giordano, R. Guida, F. Pardo, B. Biondi, and L. Sacca. "A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy." *N Engl J Med* 334: 809-814 (1996)
- Fiatarone, M. A., E. C. Marks, N. D. Ryan, C. N. Meredith, L. A. Lipsitz, and W. J. Evans. "High-intensity strength training in nonagenarians: Effect of skeletal muscle." *JAMA* 263: 3029-3034 (1990)
- Gama, R., J. D. Teale, and V. Marks. "The effect of synthetic very low calorie diets on the GH-IGF-1 axis in obese subjects." *Clin Chim Acta* 188: 31-38 (1990)
- Hartman, M. L., P. E. Clayton, M. L. Johnson, et al. "A low-dose euglycemic infusion of recombinant human insulin-like growth factor-1 rapidly suppresses fasting-enhanced pulsatile growth hormone secretion in humans." *J Clin Invest* 91: 2453-2462 (1993)
- Jorgensen, J., N. Vahl, T. Tansen, S. Fisker, C. Hagen, and J. S. Christiansen. "Influence of growth hormone and androgens on body composition in adults." *Hormone Res* 45: 94-98 (1996)
- Klatz, R. *Grow Young with HGH*. Harper Collins, New York, NY (1997)
- Kraemer, W. J. "Influence of the endocrine system on resistance training adaptations." *National Strength and Conditioning Association Journal* 14: 47-53 (1992)
- Lee, P. D. K., C. A. Conover, and D. R. Powell. "Regulation and function of insulin-like growth factor-binding protein-1." *Proc Soc Exp Biol Med* 204: 4-29 (1993)
- McCarty, M. "Up-regulation of IGF binding protein as an anticarcinogenic strategy." *Med Hypothesis* 48: 297-308 (1997)
- Miller, E. E., S. G. Cella, M. Parenti, Deghenghi, V. Locelli, V. deGennaro Colonna, A. Torsell, and D. Cocchi. "Somatotrophic dysregulation in old mammals." *Horm Res* 43: 39-45 (1995)
- Morley, J. E., F. Kaiser, W. J. Raum, H. M. Perry, J. F. Flood, J. Jensen, A. J. Silver, and E. Roberts. "Potentially predictive and manipulatable blood serum correlates of aging in the healthy male; progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone." *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 7537-7542 (1997)
- Papadakis, M. A., D. Grady, D. Black, M. J. Tierney, G. A. W. Gooding, M. Schambelan, and C. Grunfeld. "Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition, but not functional ability." *Ann Intern Med* 124: 708-716 (1996)
- Rogelson, W., and C. Colman. *The Super-Hormone Promise*. Simon & Schuster, New York, NY (1996)
- Rogozkin, V. A. *Metabolism of Anabolic Androgenic Steroids*. CRC Press, Boca Raton, FL (1991)
- Roth, J. S. M., Gluck, R. S. Yalow, and S. A. Berson. "The influence of blood glucose on the plasma concentration of growth hormone." *Diabetes* 13: 335-361 (1964)
- Rudman, D. A., Feller, H. S., Nagrag, G. A., Gergans, P. Y., Lalitha, A. F., Goldberg, R. A., Schlenker, L., Cohn, I., Rudman, and D. E. Mattson. "Effects of human growth hormone in men over 60 years of age." *New Engl J Med* 323: 1-6 (1990)
- Schofield, J. G. "Prostaglandin E, and the release of growth hormone in vitro." *Nature* 228: 179 (1970)
- Sonntag, W. E., X. Xu, R. L. Ingram, and A. D'Costa. "Moderate calorie restriction alters the subcellular distribution of somatostatin mRNA and increases growth hormone pulse amplitude in aged animals." *Neuroendocrinology* 61: 601-608 (1995)
- Takahoski, Y., D. M. Kipmis, and W. H. Daughaday. "Growth hormone secretion during sleep." *J Clin Invest* 47: 2079-2090 (1968)
- Tannenbaum, G. S., and J. B. Martin. "Evidence for an endogenous ultradian rhythm governing growth hormone secretion in the rat." *Endocrinology* 115: 1952-1957 (1986)
- Thissen, J-P., J-M. Ketelslegers, and L. E. Underwood. "Nutritional regulation of the insulin-like growth factors." *Endocrine Rev* 15: 80-101 (1994)
- Uberti, E. C., M. R. Ambrosio, S. B. Cella, A. R. Margutti, G. Trasforini, A. E. Rigamonti, E. Pertrone, and E. E. Muller. "Defective hypothalamic growth hormone (GH)-releasing hormone activity may contribute to declining GH secretion with age in man." *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2885-2888 (1997)

- Weltman, A., J. Y. Weltman, R. Schurrer, W. S. Evans, J. D. Veldhuis, and A. D. Rogal. "Endurance training amplifies the pulsatile release of growth hormone: Effects of training *intensity*." *J Appl Physiol* 72: 2188-2196 (1992)
- Yamshita, S., S. Melmed. "Effects of insulin on rat anterior pituitary cells: Inhibition of growth hormone secretion and mRNA levels." *Diabetes* 35: 440-447 (1986)

Chapter 22—SEROTONIN: YOUR MORALITY HORMONE

- Abdulla, Y. H., and K. Hamadah. "Effect of ADP on PGE formation in blood platelets from patients with depression, mania, and schizophrenia." *Br J Psychiatry* 127: 591-595 (1975)
- Adams, P. B., S. Lawson, A. Sanigorski, and A. J. Sinclair. "Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression." *Lipids* 31: S157-S161 (1996)
- Brus, R_M Z. S. Herman, R. Szhilnik, and J. Zabawska. "Mediation of central prostaglandin effects by serotonergic neurons." *Psychopharmacology* 64: 113-120 (1979)
- Calabrese, J. R., R. G. Shwerer, B. Barma, A. D. Gullledge, R. Valenzula, A. Butkus, S. Subichin, and N. E. Drupp. "Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series." *Psychiatry Research* 17: 41-47 (1986)
- Cincott, A. H., E. Tozzo, and P. W. D. Scislawski. "Bromocriptine/SKF 38393 treatment ameliorates obesity and associated metabolic dysfunction in obese (ob/ob) mice." *Life Sci* 61: 951-956 (1997)
- Debnath, P. K., S. K. Bhattacharya, A. K. Sanyal, M. K. Poddar, and J. J. Ghosh. "Prostaglandins: Effect of prostaglandin E1 on brain, stomach and intestinal serotonin in rat." *Biochemical Pharmacology* 27: 130-132 (1978)
- Klerman, G. L., and M. M. Weissman. "Increasing rates of depression." *JAMA* 261: 2229-2235 (1989)
- Hamazaki, T., S. Sawazaki, and M. Kobayashi. "The effects of docosahexaenoic acid on aggression in young adults." *J Clin Invest* 97: 1129-1134 (1996)
- Nishino, S., R. Ueno, K. Ohishi, T. Sakai, and O. Hayaishi. "Salivary prostaglandin concentrations: Possible state indicators for major depression." *Amer J Psychiatry* 146: 365-368 (1989)
- Norden, M. J. *Beyond Prozac*. ReganBooks, New York, NY (1996)
- Ohishi, K., R. Eno, S. Mishimo, T. Sakai, and O. Hyaishi. "Increased level of salivary prostaglandins in patients with major depression." *Biological Psychiatry* 23: 326-334 (1988)
- Roy, A., and M. S. Kafka. "Platelet adrenoceptors and prostaglandin responses in depressed patients." *Psychiatry Research* 30: 181-189 (1989)
- Sanyal, A. K., K. Srivastava, and S. K. Bhattacharya. "The antinociceptive effect of intracerebroventricularly administered prostaglandin E1 in the rat." *Psychopharmacology* 60: 159-163 (1979)
- Sharpe, M., K. Hawton, A. Clements, and P. J. Cowen. "Increased brain serotonin function in men with chronic fatigue syndrome." *Brit Med J* 315: 164-165 (1997)
- Stevens, L. J., S. S. Zentall, and J. R. Burgess. "Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder." *Am J Clin Nutr* 62: 761-768 (1995)
- Stevens, L. J., S. S. Aentall, M. L. Abate, T. Kuczek, and J. R. Burgess. "Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems." *Physiology and Behavior* 59: 915-920 (1996)
- Vikkunen, M. E., D. F. Horrobin, and M. S. Manku. "Plasma phospholipid essential fatty acids and prostaglandins in alcoholic, habitually violent, and impulsive offenders." *Biological Psychiatry* 22: 1087-1096 (1987)
- Winokur, A., G. Maislin, J. L. Phillips, and J. D. Amsterdam. "Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression." *Amer J Psychiatry* 145: 325- 330 (1988)
- Wurtman, J. J. *The Serotonin Solution*. Ballantine Books, New York, NY (1996)

Chapter 23—THYROID: THE MYSTERY OF METABOLISM

- Anitschkow, N. "On variations in the rabbit aorta in experimental cholesterol feeding." *Beitr Path Anav Allegern Path* 56: 379-386 (1913)
- Barnes, B. O., and C. W. Barnes. *Solved The Riddle of Heart Attacks*. Robinson Press, Fort Collins, CO (1976)
- Barnes, B. O., and L. Galton. *Hypothyroidism: The Unsuspected Illness*. Harper & Row, New York, NY (1976)
- Brent, G. A. "The molecular basis of thyroid action." *N Engl J Med* 331: 847-853 (1994)
- Giustna, A., and W. B. Wehrenberg. "Influence of thyroid hormones on the regulation of growth hormone secretion." *J Endocrin* 133: 646-653 (1995)
- Fishberg, A. M. "Arteriosclerosis in thyroid deficiency." *JAMA* 82: 463-471 (1924)
- Friedland, I. B. "Investigations on the influence of thyroid preparations on experimental hypercholesterolemia and atherosclerosis." *Z Ges Exp Med* 87: 683-695 (1933)
- Greenspan, S. L., A. Klibanski, J. R. Rowe, and D. Elahi. "Age related alterations in pulsatile secretion of TSH: Role of dopaminergic regulation." *Am J Physiol* 260: E486-E491 (1991)
- Greer, M. A., ed. *The Thyroid Gland*. Raven Press, New York, NY (1990)
- Malysheva, L. V. "Tissue respiration rate in certain organs in experimental hypercholesterolemia and atherosclerosis." *Fed Proc* 56: T562-T568 (1964)
- Murray, G. R. "Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of sheep." *Brit Med J* ii: 796-799 (1891)
- Pasquini, A. M., and A. M. Adamo. "Thyroid hormones and the central nervous system." *Dev Neuosci* 16: 161-168 (1994)

Rosenthal, M. S. *The Thyroid Sourcebook*. Lowell House, Los Angeles, CA (1996)

Ves-Losada, A., and R. O. Peluffo. "Effect of L-triiodothyronine on liver microsomal delta 6 and delta 5 desaturase activity of male rats." *Mol Cell Biochem* 121: 149-153 (1993)

Chapter 24—DHEA AND MELATONIN: THE HYPE BROTHERS?

Barlow-Walden, L. R., R. J. Reiter, M. Ale, A. Menendez-Pelaez, L. D. Chen, and B. Poeggeler. "Melatonin stimulates brain peroxidase activity." *Neurochem Int* 26: 497-502 (1995)

Barrett-Connor, E., K. T. Kaw, and S. S. C. Yen. "A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate mortality and cardiovascular disease." *N Engl J Med* 315: 1519-1524 (1986)

Belanger, A., B. Candas, A. Dupont, L. Cusan, P. Diamond, J. L. Gomez, and F. Labrie. "Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40-80 year-old men." *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1086-1090 (1994)

Cagnacci, A., J. A. Elliott, and S. S. Yen. "Melatonin: A major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans." *J Clin Endocrinol Metab* 75: 447-452 (1992)

Cagnoli, C. M., C. Atabay, E. Kharlamova, and H. Marney. "Melatonin protects neurons from singlet oxygen induced apoptosis." *J Pineal Res* 18: 222-226 (1995)

Dilman, V. M., V. N. Anisimov, M. Ostroumova, V. K. Khavinson, and V. G. Morozov. "Increase in lifespan of rats following polypeptide pineal extract treatment." *Exp Gerontol* 17: 539-545 (1979)

Dorgan, J. F., F. Z. Stanczyk, C. Longcope, H. E. Stephenson, L. Chang, R. Miller, C. Franz, R. T. Falk, and L. Kahle. "Relationship of serum dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and 5-androstene-3 β , 17 β -diol to risk of breast cancer in postmenopausal women." *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention* 6: 177-181 (1997)

Eich, D. M., J. E. Nestler, D. E. Johnson, G. H. Dworkin, D. Ko, A. S. Wechsler, and M. L. Hess. "Inhibition of accelerated coronary atherosclerosis with dehydroepiandrosterone in the heterotopic rabbit model of cardiac transplantation." *Circulation* 87: 261-269 (1993)

Field, A. E. R., G. A. Colditz, W. C. Willett, C. Longcope, and J. B. McKinalay. "The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle aged men." *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1310-1316 (1994)

Fleshner, M., C. R. Pugh, D. Tremblay, and J. W. Rudy. "DHEA-S selectively impairs contextual-fear conditioning: Support for the antigluocorticoid hypothesis." *Behavioral Neurosci* 111: 512-517 (1997)

Gazzah, N., A. Gharib, I. Delton, P. Moliere, G. Durand, R. Christon, M. Lagarde, and N. Sarda. "Effect of an n-3 fatty acid-deficient diet on the adenosine-dependent melatonin release in cultured rat pineal." *J Neurochem* 61: 1057-1063 (1993)

Haffner, S. M., R. A. Valdez, L. Mykkanen, M. P. Stern, and M. S. Katz. "Decreased testosterone and DHEA sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentration in nondiabetic men." *Metab* 43: 599-603 (1994)

Hardeland, R., R. J. Reiter, R. Poeggler, and D. X. Tan. "The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: antioxidative protection and formation of bioactive substances." *Neuroscience and Behavioral Rev* 17: 347-357 (1993)

Kalimi, M., and W. Regelson. "Physicochemical characterization of (³H) DHEA binding in rat liver." *Biochem Biophys Res Commun* 156: 22-29 (1988)

Kalimi, M., Y. Shafagoj, R. Loria, D. Radgett, and W. Regelson. "Anti-glucocorticoid effects of dehydroepiandrosterone (DHEA)." *Mol Cell Biochem* 131: 99-104 (1994)

Kunkel, S. L., J. C. Fantone, P. A. Ward, and R. B. Zurier. "Modulation of inflammatory reaction by prostaglandins." *Prog Lipid Res* 20: 633-640 (1982)

Labrie, F., A. Belanger, L. Cusan, and B. Candas. "Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens, but of their metabolites: Intracrinology." *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2403-2409 (1997)

Lane, M. A., D. J. Baer, W. V. Rumpler, R. Weindruch, D. K. Ingram, E. M. Tilmont, R. G. Cutler, and G. S. Roth. "Calorie restriction lowers body temperature in rhesus monkeys, consistent with a postulated anti-aging mechanism in rodents." *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 4159-4164 (1996)

Lane, M. A., D. K. Ingram, S. S. Ball, and G. S. Roth. "Dehydroepiandrosterone sulfate: A biomarker of primate aging slowed by calorie restriction." *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2093-2096 (1997)

Lavallee, B., P. R. Provost, Z. Kahwash, J. E. Nestler, and A. Belanger. "Effect of insulin on serum levels of dehydroepiandrosterone metabolites in men." *Clinical Endocrinology* 46: 93-100 (1997)

Leblhuber, F. E., E. Windhager, C. Neubauer, J. Weber, F. Reisecker, and E. Dienstl. "Antigluocorticoid effects of DHEAS in Alzheimer's disease." *Am J Psychiatry* 149: 1125-1126 (1992)

Martinuzzo, M., M. M. Del Zar, D. P. Cardinali, L. O. Carreras, and M. I. Vacas. "Melatonin effect on arachidonic acid metabolism to cyclooxygenase derivatives in human platelets." *J Pineal Res* 11: 111-115 (1991)

May, M., E. Hollmes, W. Rogers, and M. Poth. "Protection from glucocorticoid induced thymic involution by dehydroepiandrosterone." *Life Sci* 46: 1627-1631 (1990)

Morales, A. J., J. J. Nolan, J. C. Nelson, and S. S. Yen. "Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age." *J Clin Endocrinol Metab* 78: 1360-1367 (1994)

Nair, N. P., N. Hariharasubmenian, C. Pilapil, I. Issue, and J. X. Thavundayil. "Plasma melatonin—an index of brain aging in humans?" *Biological Psychiatry* 21: 141-150 (1986)

Nestler, J. E., K. S. Usiskin, C. O. Barascine, D. F. Welty, J. N. Clore, and W. G. Blackard. "Suppression of serum dehydroepiandrosterone sulfate levels by insulin: An evaluation of possible mechanisms." *J Clin Endocrinology and Metabolism* 69: 1040-1046 (1989)

- Nestler, J. E., J. N. Clore, and W. G. Blackard. "Dehydroepiandrosterone: The 'missing link' between hyperinsulinemia and atherosclerosis." *FASEB J* 6: 3073-3075 (1992)
- Nestler, J. E., and Z. Kahwash. "Sex-specific action of insulin to actually increase the metabolic clearance rate of dehydroepiandrosterone in humans." *J Clin Invest* 94: 483-1489 (1992)
- Nestler, J. E., M. A. McClanahan, J. N. Clore, and W. G. Blackard. "Insulin inhibits adrenal 17,20 lyase activity in man." *J Clin Endocrinology and Metabolism* 74: 362-367 (1992)
- Nestler, J. E. "Insulin and adrenal androgens." *Seminar in Reproductive Endocrinol* 12: 1-5 (1994)
- Nestler, J. E., N. A. Beer, D. J. Jakubowicz, C. Colombo, and R. M. Beer. "Effects of insulin reduction with benfluorex on serum dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and blood pressure in hypertensive middle-aged and elderly men." *J Clin Endocrinol Metab* 80: 700-706 (1995)
- Oaknin-Bendahan, S., Y. Anis, and N. Zisapel. "Effects of long-term administration of melatonin and putative antagonist on the aging rat." *Neuro Report* 6: 785-788 (1995)
- Orlock, C. *Know Your Body Clock*. Citadel Press, New York, NY (1993)
- Orentreich, N., J. L. Brind, R. L. Rizer, and J. H. Vogelman. "Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration throughout adulthood." *J Clin Endocrin and Metab* 59: 551-555 (1984)
- Ozasa, H., M. Kitz, T. Inoue, and T. Mori. "Plasma dehydroepiandrosterone to Cortisol ratios as an indicator of stress to gynecologic patients." *Gynecol Oncol* 37: 178-182 (1990)
- Pierpaoli, W., A. Dall'Ara, E. Pedrinis, and W. Regelson. "The pineal control of aging: The effects of melatonin and pineal grafting on the survival of older mice." *Ann NY Acad Sci* 621: 291-313(1991)
- Pierpaoli, W., and W. Regelson. "Pineal control of aging: Effect of melatonin and pineal grafting on aging mice." *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 787-791 (1994)
- Pierpaoli, W., and W. Regelson. *The Melatonin Miracle*. Simon & Schuster, New York, NY (1995)
- Poeggeler, B., R. J. Reiter, D. X. Tan, L. D. Chen, and L. C. Manchester. "Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage and aging: A hypothesis." *J Pineal Res* 14: 151-168 (1993)
- Prickett, J. D., D. R. Robinson, and A. D. Steinberg. "Dietary enrichment with polyunsaturated acid eicosapentaenoic acid prevents proteinuria and prolongs survival in NZBxNZW F1 mice." *J Clin Invest* 68: 556-559 (1981)
- Regelson, W., and M. Kalimi. "Dehydroepiandrosterone—the multifunctional steroid." *Ann NY Acad Sci* 719: 564-575 (1994)
- Regelson, W., and C. Colman. *The Super-Hormone Promise*. Simon & Schuster, New York, NY (1996)
- Reiter, R. J., D. X. Tan, B. Poeggler, A. Menendez-Pelaez, L. D. Chen, and S. Saarela. "Melatonin as a free radical scavenger: Implications for aging and age-related diseases." *Anil NY Acad Sci* 719: 1-12 (1994)
- Reiter, R. J., D. Melchoirrie, F. Sewerynak, B. Poeggeler, L. Barlow-Walden, J. Chuang, G. G. Ortiz, and D. Acuna- Castroviejo. "A review of the evidence supporting melatonin's role as an anti-oxidant." *J Pineal Res* 18: 1-11 (1995)
- Reiter, R. J., and J. Robinson. *Melatonin*. Bantam Books, New York, NY (1995)
- Sewervnek, E., D. Melchiorri, G. G. Ortiz, B. Poeggeler, and R. J. Reiter. "Melatonin reduces H2O2-induced lipid peroxidation in homogenates of different rat brain regions." *J Pineal Res* 9: 51- 56 (1995)
- Stokkan, K-A., R. J. Reiter, and M. K. Vaughan. "Food restriction retards aging of the pineal gland." *Brain Res* 545: 66-72 (1991)
- Touitou, Y., A. Bogdan, and A. Auzéby. "Activity of melatonin and other pineal indoles on the in vitro synthesis of Cortisol, cortisone, and adrenal androgens." *J Pineal Res* 6: 341-350 (1989)
- Vacas, M. I., M. M. Del Zar, M. Martinuzzo, C. Falcon, L. O. Carreras, and D. P. Cardinali. "Inhibition of human platelet aggregation and thromboxane B2 production by melatonin." *J Pineal Res* 11: 135-139 (1991)
- Walker, R. F., K. M. McMahon, and E. B. Pivorun. "Pineal gland structure and respiration as affected by age and hypocaloric diet." *Exp Gerontology* 13: 91-99 (1978)
- Wolf, O. T., O. Neumann, D. H. Hellhammer, A. C. Geiben, C. J. Strasburger, R. A. Driscoll, K-M. Pirke, and C. Kirschbaum. "Effects of two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-being in healthy elderly women and men." *J Clin Endocrinology and Metabolism* 82: 2363-2367 (1997)

Chapter 25—NITRIC OXIDE: THE NEW KID ON THE BLOCK

- Best, J. ML, P. B. Berger, V. M. Miller, and A. Lerman. "The effect of estrogen replacement therapy on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels in postmenopausal women." *Ann Int Med* 128: 285-268 (1998)
- Dawon, T. M., and V. L. Dawson. "Nitric oxide: Actions and pathological roles." *The Neuroscientist* 1: 920 (1994)
- Drexler, H., A. M. Zeller, K. Meinzer, and H. Just. "Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine." *Lancet* 338: 1546-1550 (1991)
- Furchgott, R. F. and J. V. Zawadzki. "The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine." *Nature* 288: 373-376 (1980)
- Ignarro, L.J., G. M. Buga, K. S. Wood, R. E. Byrns, and G. Chaudhuri. "Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide." *Proc Nat Acad Sci USA* 84: 9265-9269 (1987)
- Landino, L. M., B. C. Crews, M. D. Timmons, J. D. Morrow, and L. J. Marnett. "Peroxyntirite: The coupling product of nitric oxide and superoxide, activates prostaglandin synthesis." *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 15069-15074 (1996)
- Moncada, S., R. M. J. Palmer, and E. A. Higgs. "Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology." *Pharmacological Reviews* 43: 109-142 (1991)
- Murad, F., C. K. Mitral, W. P. Arnold, S. Katsuki, and H. Kimura. "Guanylate cyclase: Activation by azide, nitro compounds, nitric oxide, and hydroxyl radical are inhibited by hemoglobin and myoglobin." *Adv Cyclic Nucleotide Res* 9: 145-158 (1978)

- Lancaster, J., ed., *Nitric Oxide*. Academic Press, New York, NY (1996)
- Palmer, R. M. J., D. S. Ashton, and S. Moncada. "Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine." *Nature* 333: 664-666 (1988)
- Polderman, K. H., C. D. A. Stehouwer, G. J. van Kamp, and L. J. G. Gooren. "Effects of insulin infusion on endothelium-derived vasoactive substances." *Diabetologia* 39: 1284-1292 (1996)
- Salvermini, D., T. P. Misko, J. L. Masferret, K. Siebert, M. G. Currie, and P. Needleman. "Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes." *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 7240-7244 (1993)
- Swierkosz, T. A., J. A. Mitchell, T. D. Warner, R. M. Boning, and J. R. Vane. "Co-induction of nitric oxide synthase and cyclooxygenase interactions between nitric oxide and prostanoids." *Br J Pharmacol* 114: 1335-1342 (1995)
- Tousoulis, D., G. Davies, C. Tentolouria, T. Crake, and P. Poutouzas. "Coronary stenosis dilation induced by L-arginine." *Lancet* 349: 1812-1813 (1997)

Chapter 26—ANTI-AGING SUPPLEMENTS: BEYOND THE AGE- FREE ZONE LIFESTYLE PYRAMID

- Alpha Tocopherol, Beta Carotene, Cancer Prevention Study Group. "The effect of vitamin E and beta carotene on incidences of lung cancer and other cancers in male smokers." *N Eng J Med* 330: 1029-1035 (1994)
- Arsenian, M. A. "Magnesium and cardiovascular disease." *Prog in Cardiovascular Diseases* 35: 271-310 (1993)
- Ascherio, A., C. H. Hennekens, and W. C. Willett. "Trans-fatty acid intake and risk of myocardial infarction." *Circulation* 89: 94- 101 (1994)
- Baggio, E., R. Gandini, A. C. Plancher, M. Passed, and G. Camosino. "Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure." *Molec Aspects Med* 15: S287-S294 (1994)
- Block, G., B. Patterson, and A. Safar. "Fruit, vegetables and cancer prevention." *Nutr Cancer* 18: 1-29 (1992)
- Blaylock, R. L., *Excitotoxins*. Health Press, Santa Fe, NM (1994)
- Blot, W. J., J. Y. Li, P. R. Taylor, W. Gauo, S. M. Damsey, G. Q. Wang, C. S. Yang, S. F. Zheng, M. Gail, and G. Y. Li. "Nutritional intervention trials in Linxion, China." *J Nat Cancer Res* 85: 1483-1492 (1993)
- Colditz, G. A., L. G. Branch, R. J. Lipnick, W. C. Willett, B. Rosener, B. M. Posner, and C. H. Hennekens. "Increased green and leafy vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population." *Am J Clin Nutr* 41: 32-36 (1985)
- Hill, E. G., S. B. Johnson, L. D. Lawson, M. M. Mahfouz, and R. T. Holman. "Perturbation of the metabolism of essential fatty acids by dietary partially hydrogenated vegetable oil." *Proc Nat Acad Sci USA* 79: 953-957 (1982)
- Lindheim, S. R., S. C. Presser, E. C. Dittkoff, M. A. Vijod, F. Z. Stanczyk, and R. A. Lobo. "A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin." *Fertil Steril* 60: 664- 667 (1993)
- Maurer, K., R. Ihl, T. Dierks, and L. Frolich. "Clinical efficacy of ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of Alzheimer type." *J Psychiatric Res* 31: 645-655 (1997)
- Mohr, A., V. W. Bowry, and R. Stocker. "Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoproteins to the initiation of lipid peroxidation." *Biochem Biophys Acta* 1126: 247-254 (1992)
- Murray, M. T. *The Healing Power of Herbs*. Prima Publishing, Rocklin, CA (1995)
- PEPI Trial. "Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women." *JAMA* 273: 199-208 (1995)
- Polyp Prevention Group. "A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma." *N Engl J Med* 331: 141-147 (1994)
- Rimm, E. B., M. J. Stampfer, A. Acherio, E. Giovannucci, G. A. Colditz, and W. C. Willett. "Vitamin E consumption and risk of coronary heart disease in men." *N Eng J Med* 328: 1450-1456 (1993)
- Roberts, H. J. *Aspartame: Is it Safe?* Charles Press, Philadelphia, PA (1990)
- Stampfer, M. J., C. H. Hennekens, J. E. Mason, G. A. Colditz, B. Rosner, and W. C. Willett. "Vitamin E consumption and risk of coronary disease in women." *N Eng J Med* 32: 1444-1449 (1993)
- Sears, B. *Zone Perfect Meals in Minutes*. ReganBooks, New York, NY (1997)
- Shekelle, R. B., M. Lepper, and S. Liu. "Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric Study." *Lancet* ii: 1185-1190 (1981)
- Steinmetz, K. A., and J. C. Potter. "Vegetables, fruit and cancer." *Cancer Causes Control* 325: 325-357 (1991)
- Willett, W. C., M. J. Stampfer, G. A. Colditz, F. E. Speizer, B. A. Rosner, L. A. Sampson, and C. H. Hennekens. "Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women." *Lancet* 341: 581-585 (1993)
- Yamshita, S., and S. Melmed. "Effects of insulin on rat anterior pituitary cells: Inhibition of growth hormone secretion and mRNA levels." *Diabetes* 35: 440-447 (1986)
- Ziegler, R. G., A. F. Subar, D. E. Craft, G. Ursin, B. H. Patterson, and B. T. Graubard. "Does beta carotene explain why reduced cancer risk is associated with vegetable and fruit intake?" *Cancer Res* 52: 2060s-2066s (1992)

Chapter 27—THE SKIN ZONE: BEAUTY IS SKIN DEEP

- Abraham, W., and D. T. Downing. "Preparation of model membranes for skin permeability studies using stratum corneum lipids." *J Invest Dermatol* 93: 809-813 (1989)
- Bittiner, B. S., I. Cartwright, W. F. G. Tucker, and S. S. Bleehen. "A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis." *Lancet* i: 378-380 (1988)
- Blumenkrantz, N., and J. Sondergaard. "Effect of prostaglandin E1 and Fla on biosynthesis of collagen." *Nature* 239: 246-247 (1972)

- Burr, G. O., and Burr, M. M. "A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet." *J Biol Chem* 82: 345-367 (1929)
- Burr, G. O., and Burr, M. M. "On the nature of fatty acids essential in nutrition." *J Biol Chem* 85: 587-621 (1930)
- Fauler, J., C. Neumann, D. Tsikas, and J. Frolich. "Enhanced synthesis of cysteinyl leukotrienes in psoriasis." *J Invest Dermatol* 99: 8-11 (1992)
- Furstenberger, G., H. Richter, N. E. Fusenia, and F. Marks. "Arachidonic acid and prostaglandin E2 release and enhanced cell proliferation induced by phorbol ester TPA in a murine epidermal cell line." *Cancer Lett* 11: 191-198 (1981)
- Furstenberger, G., M. H. Gross, and F. Marks. "Involvement of prostaglandins in the process of skin tumor promotion," in H. Thaler-Dao, A. Crastes de Paulet, and R. Paoletti, eds., *Icosanoids and Cancer*, Raven Press, Boca Raton, FL (1984)
- Koosis, V., and J. Sondergaard. "PGE1 in normal skin: Methodological evaluation, topographical distribution and data related to sex and age" *Arch Dermatol Res* 275: 9-13 (1983)
- Ruzicka, T., ed. *Eicosanoids and the Skin*. CRC Press, Boca Raton, FL (1990)
- Wertz, P. W., W. Abraham, L. Landmann, and D. T. Downing. "Preparation of liposomes from stratum corneum lipids." *J Invest Dermatol* 87: 582-584 (1986)
- Ziboh, V. A., K. A. Cohen, C. M. Ellis, C. Miller, R. A. Hamilton, K. Kragballe, C. R. Hydrich, and J. J. Voorhees. "Effects of dietary supplementation of fish oil on neutrophil and epidermal fatty acids." *Arch Dermatol* 122: 1277-1282 (1986)
- Ziboh, V. A., and C. A. Miller. "Essential fatty acids and polyunsaturated fatty acids: Significance in cutaneous biology." *Ami Rev Nutr* 10: 433-450 (1990)

Chapter 28—EMOTIONS: THE MIND-BODY-DIET CONNECTION

- Benson, H. *The Relaxation Response*. William Morrow, New York, NY (1975)
- Benson, H. *Tuneless Healing*. Scribners, New York, NY (1996)
- Carrington, P. *The Book of Meditation*. Element Books, Boston, MA (1998)
- Cousins, N. *Anatomy of an Illness*. Bantam Books, New York, NY (1983)
- Khalsa, D. S. *Brain Longevity*. Warner Books, New York, NY (1997)
- Norman, A. W., and G. Litwack. *Hormones*, 2nd ed., Academic Press, New York, NY (1997)
- Pert, C. *Molecules of Emotion*. Scribners, New York, NY (1997)
- Pert, C., S. H. Snyder, "Opiate receptor: demonstration in nervous tissue." *Science* 179: 1011-1014 (1973)

