



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Συσχέτιση της νεφρικής λειτουργίας και της υγιούς
γήρανσης»

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ-ΑΜΑΛΙΑ ΚΑΛΕΡΓΗ
Ιατρός

ΑΘΗΝΑ 2021

Ευχαριστίες

Πρώτο από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας, Καθηγητή Παναγιωτάκο Δημοσθένη, χωρίς τη συμβολή και καθοδήγηση του οποίου δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας. Τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη και την εκτίμηση που μου έδειξε καθώς και για τις εύστοχες και εποικοδομητικές παρατηρήσεις του. Η συνεργασία μαζί του έπαιξε πολύ σημαντικό ρόλο στην πραγματοποίηση της παρούσας διπλωματικής.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον Καθηγητή μου, πρόεδρο της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ και διευθυντή του μεταπτυχιακού προγράμματος “Φυσιολογία της Γήρανσης και Γηριατρικά Σύνδρομα”, Σφηκάκη Πέτρο γιατί υπήρξε σημαντικός αρωγός και εμπνευστής στην προσπάθειά μου.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες, στην κα Κραββαρίτη Ευρυδίκη για την πολύτιμη βοήθεια και υποστήριξη σε κάθε φάση της πορείας του μεταπτυχιακού μου.

Τέλος, ευχαριστώ πολύ τη Δρ Φωσκόλου Αλεξάνδρα η οποία συνέβαλε ουσιαστικά στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Περίληψη

Τον τελευταίο αιώνα το προσδόκιμο επιβίωσης έχει παρουσιάσει ραγδαία αύξηση, η οποία όμως δεν συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση του προσδόκιμου υγιούς ζωής, με συνέπεια η πλειοψηφία των ατόμων άνω των 65 ετών να πάσχει από κάποιο χρόνιο νόσημα όπως είναι η χρόνια νεφρική νόσος.

Σκοπός : Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αποσαφηνίσει τη συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της υγιούς γήρανσης.

Υλικό και μέθοδος: Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ και για τα οποία είχαν καταγραφεί δεδομένα που αφορούσαν τη νεφρική τους λειτουργία ($n=2.398$). Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε ήταν η στατιστική συσχέτιση της κάθαρσης κρεατινίνης των ατόμων αυτών με διάφορες μεταβλητές που σχετίζονται με την υγιή γήρανση, συμπεριλαμβανομένου του Δείκτη Υγιούς Γήρανσης.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ τα άτομα με φυσιολογική τιμή κάθαρσης κρεατινίνης (μεγαλύτερη των 90 ml/min) ήταν συχνότερα άνδρες ($p<0,001$), καπνιστές ($p<0,001$), ηλικίας 40 ± 11 ετών ($p<0,001$) και είχαν μεγαλύτερο ΔΜΣ ($28\pm 4,5$, $p<0,001$), περισσότερα έτη σπουδών ($p<0,001$) και υψηλότερο οικονομικό επίπεδο ($p<0,001$). Καθώς ελαττωνόταν η ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών, ελαττωνόταν και η κάθαρση της κρεατινίνης ($p<0,001$). Οι συμμετέχοντες της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ που είχαν κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 60 ml/min είχαν μικρότερο βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής συγκριτικά με όσους είχαν μεγαλύτερη κάθαρση κρεατινίνης ($p<0,001$). Άτομα με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 60 ml/min λάμβαναν χαμηλότερες τιμές στο Δείκτη Υγιούς Γήρανσης σε σύγκριση με αυτούς που είχαν κάθαρση κρεατινίνης 60 έως 90 ml/min ($p=0,01$). Οι τελευταίοι εμφάνιζαν τιμές ελαφρώς μεγαλύτερες από αυτούς που είχαν κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη των 90 ml/min με τη διαφορά αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική ($p<0,001$). Η επίπτωση τόσο της αρτηριακής υπέρτασης όσο και του σακχαρώδους διαβήτη ήταν σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 60 ml/min ($p<0,001$). Όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης της υπερχοληστερολαιμίας, αυτή αυξανόταν όσο μειωνόταν η τιμή κάθαρσης της κρεατινίνης ($p<0,001$). Τα

άτομα με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη των 90 ml/min ήταν σε μικρότερο ποσοστό σωματικά δραστήριοι σε σχέση με αυτούς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 60 ml/min ($p=0,011$). Έχοντας σταθμίσει ως προς ηλικία και φύλο, για κάθε 1 μονάδα αύξησης της κάθαρσης κρεατινίνης ελαττώθηκε η πιθανότητα το άτομο να έχει Δείκτη Υγιούς Γήρανσης μεγαλύτερο από τη διάμεση τιμή (3,94) κατά 1%. Το ίδιο αποτέλεσμα προέκυψε όταν σταθμίσαμε ως προς ηλικία, φύλο και κάπνισμα. Όταν σταθμίσαμε επιπρόσθετα ως προς την ουρία, για κάθε μονάδα αύξησης της κάθαρσης κρεατινίνης η πιθανότητα αυτή ελαττώθηκε κατά 1,4%, ενώ όταν συμπεριλάβαμε επιπροσθέτως την κρεατινίνη και την πρωτεϊνική πρόσληψη ελαττώθηκε κατά 2,1%.

Συμπεράσματα: Η φυσιολογική νεφρική λειτουργία και η υγιής γήρανση επηρεάζονται από ποικίλους κοινούς παράγοντες. Η αύξηση της κάθαρσης κρεατινίνης συσχετίστηκε αρνητικά με το Δείκτη Υγιούς Γήρανσης ($p<0,001$).

Λέξεις κλειδιά : υγιής γήρανση, νεφρική λειτουργία, μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, Δείκτης Υγιούς Γήρανσης

Abstract

In the last century, life expectancy has increased rapidly, but this is not accompanied by a parallel increase in healthy life expectancy, consequently most people over the age of 65 suffer from a chronic disease such as chronic kidney disease.

Purpose: The purpose of this study is to elucidate the association between renal function and healthy aging.

Material and method: The material of the study consisted of the individuals who participated in the study ATTICA and for whom data related to their renal function were recorded (n = 2.398). The methodology followed was the statistical correlation of creatinine clearance of these individuals with various variables related to healthy aging, including the Healthy Aging Index.

Results: In the ATTICA study, individuals with a normal creatinine clearance value (greater than 90 ml / min) were more likely to be men (p <0.001), smokers (p <0.001), aged 40 ± 11 years (p <0.001) and to have higher BMI (28,5 4.5, p <0.001), more years of study (p <0.001) and better financial status (p <0.001). As daily protein intake decreased, so did creatinine clearance (p <0.001). The participants of the ATTICA study who had a creatinine clearance of less than 60 ml/min had a lower degree of adoption of the Mediterranean diet compared to those who had a higher creatinine clearance (p <0.001). Individuals with a creatinine clearance of less than 60 ml/min received lower values in the Healthy Aging Index compared with those with a creatinine clearance of 60 to 90 ml/min (p1: 0.01). The latter had values slightly higher than those with a creatinine clearance greater than 90 ml/min and this difference was statistically significant (p3 <0.001). The incidence of both hypertension and diabetes mellitus was increased in individuals with a creatinine clearance of less than 60 ml/min (p <0.001). Regarding the incidence of hypercholesterolemia, it increased as the creatinine clearance value decreased (p <0.001). Individuals with a creatinine clearance greater than 90 ml/min were less physically active than those with a creatinine clearance less than 60 ml/min (p3: 0.011). Having weighed in terms of age and gender, for every 1 unit of increase in creatinine clearance, the individual had 1% smaller chance of having a Healthy Aging Index greater than

the mean value (3.94). The same result emerged when we weighed in terms of age, gender and smoking. When we additionally weighed the urea, for each unit of increase in creatinine clearance this probability decreased by 1.4%, whereas when we additionally included creatinine and protein intake it decreased by 2.1%.

Keywords: healthy aging, renal function, ATTICA study, Healthy Aging Index

Περιεχόμενα

| | |
|---|--------|
| Περίληψη..... | σελ.3 |
| Abstract..... | σελ.5 |
| Πρώτο μέρος | |
| Εισαγωγή..... | σελ.13 |
| 1. Βιολογία της γήρανσης..... | σελ.13 |
| 2. Θεωρίες γήρανσης..... | σελ.14 |
| 3. Δημογραφικά στοιχεία..... | σελ.19 |
| 4. Ποσοτική αξιολόγηση της υγείας..... | σελ.21 |
| Υγιής γήρανση..... | σελ.23 |
| 1. Ορισμός υγιούς γήρανσης..... | σελ.23 |
| 2. Επίδραση του μορφωτικού επιπέδου και του εισοδήματος στην υγιή γήρανση..... | σελ.24 |
| 2.1. Η διαφορετική επίδραση του μορφωτικού επιπέδου και του εισοδήματος ανάμεσα στα δύο φύλα..... | σελ.24 |
| 2.2. Το υψηλό μορφωτικό επίπεδο ως προστατευτικός παράγοντας έναντι της γνωστικής έκπτωσης..... | σελ.25 |
| 3. Κοινωνικό πλαίσιο του ατόμου και υγιής γήρανση..... | σελ.25 |
| 4. Συνήθειες του τρόπου ζωής και υγιής γήρανση..... | σελ.27 |
| 4.1. Διατροφικές συνήθειες..... | σελ.27 |
| 4.1.1. Διατροφικοί βιοδείκτες για τον προσδιορισμό των διατροφικών ελλείψεων..... | σελ.27 |
| 4.1.2. Οφέλη μεσογειακής διατροφής..... | σελ.28 |
| 4.1.3. Συσχέτιση της διατροφής με τη μυϊκή μάζα..... | σελ.30 |
| 4.2. Κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ..... | σελ.30 |
| 4.3. Φυσική δραστηριότητα..... | σελ.31 |
| 4.3.1. Είδη φυσικής δραστηριότητας που συμβάλλουν στην επίτευξη της υγιούς γήρανσης..... | σελ.31 |
| 4.3.2. Συσχέτιση της φυσικής δραστηριότητας με την οστική πυκνότητα..... | σελ.33 |

| | |
|--|--------|
| 4.3.3. Φυσική δραστηριότητα ως μέσο πρόληψης της νοητικής έκπτωσης.....σελ.34 | σελ.34 |
| 5. Οικογενειακή κατάσταση και υγιής γήρανση.....σελ.35 | σελ.35 |
| 5.1. Επίπτωση χρόνιων νοσημάτων και θνησιμότητα αναλόγως της οικογενειακής κατάστασης.....σελ.35 | σελ.35 |
| 5.2. Αίτια της επίδρασης της οικογενειακής κατάστασης στην κατάσταση της υγείας.....σελ.36 | σελ.36 |
| 5.3. Η διαφορά της επίδρασης της οικογενειακής κατάστασης στην υγεία ανάμεσα στα δύο φύλα.....σελ.37 | σελ.37 |
| 6. Η σημασία του ύπνου για την υγιή γήρανση.....σελ.39 | σελ.39 |
| 7. Η διαφορά των δύο φύλων όσον αφορά την επίτευξη της υγιούς γήρανσης.....σελ.41 | σελ.41 |
| Υγιής ή επιτυχημένη γήρανση;.....σελ.41 | σελ.41 |
| Παράταση του προσδόκιμου υγιούς ζωής.....σελ.41 | σελ.41 |
| Δεύτερο μέρος | |
| Εισαγωγή.....σελ.44 | σελ.44 |
| 1. Ανατομία νεφρού.....σελ.44 | σελ.44 |
| 2. Νεφρική κυκλοφορία.....σελ.46 | σελ.46 |
| 3. Δομή του νεφρώνα.....σελ.48 | σελ.48 |
| Γήρανση και νεφρός.....σελ.49 | σελ.49 |
| 1. Εισαγωγή.....σελ.49 | σελ.49 |
| 2. Μικροσκοπικές δομικές μεταβολές στο γηρασμένο νεφρό.....σελ.51 | σελ.51 |
| 2.1. Νεφροσκλήρυνση.....σελ.52 | σελ.52 |
| 2.2. Μεταβολές στο σπείραμα.....σελ.53 | σελ.53 |
| 2.3. Μεταβολές στα σωληνάκια και το διάμεσο ιστό.....σελ.55 | σελ.55 |
| 2.4. Αγγειακές μεταβολές.....σελ.56 | σελ.56 |
| 3. Μηχανισμοί νεφρικής γήρανσης.....σελ.58 | σελ.58 |
| 3.1. Φύλο και φυλή.....σελ.58 | σελ.58 |
| 3.2. Γενετική.....σελ.58 | σελ.58 |
| 3.3. Σύστημα νιτρικού οξειδίου και οξειδωτικό στρες.....σελ.60 | σελ.60 |
| 3.4. Αγγειοτενσίνη II.....σελ.61 | σελ.61 |
| 3.5. Επηρεασμένη επιδιορθωτική ικανότητα στο νεφρό.....σελ.61 | σελ.61 |

| | |
|---|--------|
| 3.6. Χρόνια φλεγμονή.....σελ.62 | σελ.62 |
| 3.7. Καρδιαγγειακή νόσος και παράγοντες κινδύνου.....σελ.62 | σελ.62 |
| 4. Ενδοκρινική λειτουργία και γήρανση του νεφρού.....σελ.64 | σελ.64 |
| Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής που ελαττώνουν την ηλικιο-εξαρτώμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.....σελ.64 | σελ.64 |
| 1. Η επίδραση του ύπνου στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας.....σελ.64 | σελ.64 |
| 2. Η επίδραση της άσκησης στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας.....σελ.65 | σελ.65 |
| Η χρόνια νεφρική νόσος στα άτομα προχωρημένης ηλικίας.....σελ.66 | σελ.66 |
| 1. Επίπτωση και ορισμός της χρόνιας νεφρικής νόσου.....σελ.66 | σελ.66 |
| 2. Αίτια χρόνιας νεφρικής νόσου σε προχωρημένη ηλικία.....σελ.67 | σελ.67 |
| 3. Επιπτώσεις της χρόνιας νεφρικής νόσου στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας.....σελ.68 | σελ.68 |
| Τρίτο μέρος | |
| 1. Σκοπός της διπλωματικής εργασίας.....σελ.69 | σελ.69 |
| 2. Μεθοδολογία μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.....σελ.69 | σελ.69 |
| 3. Αποτελέσματα.....σελ.73 | σελ.73 |
| 4. Συζήτηση.....σελ.78 | σελ.78 |

Κατάλογος Σχημάτων

- Σχήμα 1: Στο σχήμα απεικονίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά του μηχανισμού της γήρανσης (Πηγή : Cell. 2013 ; 153(6):1194-1217).....σελ.14
- Σχήμα 2: Στο σχήμα απεικονίζεται η εξέλιξη του προσδόκιμου ζωής από το 1955 έως σήμερα για τις γυναίκες, τους άνδρες και το σύνολο του πληθυσμού, παγκοσμίως (Πηγή: Worldometer, 2020).....σελ.21
- Σχήμα 3: Στο σχήμα απεικονίζεται η σχέση ανάμεσα σε διάφορους παράγοντες και στο επίπεδο υγείας σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ATHLOS.....σελ.23
- Σχήμα 4: Η πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής. (Πηγή: Ανώτατο Ειδικό Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας, Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας, 1999).....σελ.29
- Σχήμα 5: Οι ασκήσεις αντοχής αυξάνουν την ευαισθησία των μυών των ατόμων προχωρημένης ηλικίας στην ινσουλίνη και προλαμβάνουν την ηλικιο-εξαρτώμενη έκπτωση της λειτουργικότητας των μιτοχονδρίων. (Πηγή: Cell Metabolism. June 14, 2016 ; 23 : 1034–1047).....σελ.33
- Σχήμα 6: Στο σχήμα απεικονίζεται η μειωμένη οστική πυκνότητα και η διαταραγμένη αρχιτεκτονική των οστών στα άτομα προχωρημένης ηλικίας. (Πηγή: Nestlé Health Science, 2020).....σελ.34
- Σχήμα 7: Στο σχήμα απεικονίζεται η συσχέτιση της οικογενειακής κατάστασης και του φύλου με τη φτώχεια. (Πηγή: Social Security Bulletin ; Vol. 67, No. 2, 2007).....σελ.39
- Σχήμα 8: Χαρακτηριστικές τροποποιήσεις του ύπνου προοιούσης της ηλικίας και αίτια αυτών. (Πηγή: The Johns Hopkins University, The Johns Hopkins Hospital, and Johns Hopkins Health System, 20120).....σελ.40
- Σχήμα 9: Στο σχήμα απεικονίζονται η θέση των νεφρών στο ανθρώπινο σώμα (Α), η δομή του νεφρού (Β) και η εγκάρσια διατομή του σώματος του νεφρού (Γ). (Πηγή : Boron, W. F. & Boulraep, E.L., Ιατρική Φυσιολογία, 2006).....σελ.45
- Σχήμα 10 : Απεικόνιση των ενδονεφρικών κλάδων της νεφρικής αρτηρίας. (Πηγή: Netter, F.H., Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών, 2004).....σελ.47
- Σχήμα 11 : Δομή του νεφρώνα. (Πηγή : Boron, W. F. & Boulraep, E.L., Ιατρική Φυσιολογία, 2006).....σελ.49

- Σχήμα 12: Στο σχήμα απεικονίζεται η επίδραση της αύξησης της ηλικίας στο συνολικό όγκο του νεφρού, τον όγκο του νεφρικού φλοιού και τον όγκο του νεφρικού μυελού. (Πηγή: Adv Chronic Kidney Dis. January 2016 ; 23(1) : 19–28).....σελ.50
- Σχήμα 13: Στο σχήμα απεικονίζονται οι κυριότερες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις που ανευρίσκονται στο γηρασμένο νεφρό. (Α):αρτηριολοαλίωση, (Β):ινώδης πάχυνση έσω χιτώνα, (Γ):σπειραματοσκλήρυνση, (Δ):ατροφία σωληναρίων, (Ε):εναπόθεση λιποφουσκίνης, (Ζ):ίνωση του ενδιάμεσου ιστού (Πηγή: Journal of the American Society of Nephrology. February 2001 ; 12 (2) : 385-393).....σελ.51
- Σχήμα 14: Στο σχήμα απεικονίζονται χαρακτηριστικές ιστολογικές αλλοιώσεις της νεφροσκλήρυνσης, δηλαδή η συρρίκνωση του σπειράματος, η ολοσπειραματική σπειραματοσκλήρυνση (βέλος) και η έντονα ελικοειδής πορεία των τριχοειδών (αστερίσκος). (Πηγή: Medscape. December 06, 2018).....σελ.52
- Σχήμα 15: Στο σχήμα απεικονίζεται η αρτηριοσκλήρυνση με τις εναποθέσεις υαλίνης (βέλη). (Πηγή: Medscape. December 06, 2018).....σελ.53
- Σχήμα 16: Στο σχήμα απεικονίζεται η έντονα ελικοειδής πορεία της λεπτυσμένης σπειραματικής βασικής μεμβράνης με συνοδό μείωση της διαμέτρου των σπειραματικών τριχοειδών. (Πηγή: Medscape. December 06, 2018).....σελ.55
- Σχήμα 17: Στο σχήμα απεικονίζεται η ινώδης υπερπλασία του έσω χιτώνα μίας τοξοειδούς αρτηρίας του νεφρού. (Πηγή: Medscape. December 06, 2018).....σελ.58
- Σχήμα 18: Στο σχήμα απεικονίζονται οι κυριότεροι μηχανισμοί νεφρικής γήρανσης. (Πηγή : Kidney International. 82 (3) : 270-277).....σελ.63
- Σχήμα 19: Στο σχήμα απεικονίζεται Α) η επίδραση του νυχτερινού ύπνου και Β) η επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στη διατήρηση της εύρυθμης νεφρικής λειτουργίας προϊούσης της ηλικίας. (Πηγή: The American Geriatrics Society ; 00:1-8).....σελ.66
- Σχήμα 20: Κατηγορίες GFR και αλβουμινουρίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. (Πηγή: The Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012).....σελ.67

Κατάλογος Πινάκων

- Πίνακας 1.** Περιγραφή και κωδικοποίηση του Δείκτη Υγιούς Γήρανσης.....σελ. 73
- Πίνακας 2.** Συσχέτιση της κάθαρσης κρεατινίνης με κοινωνικο-δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά, ανθρωπομετρικά στοιχεία και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής.....σελ.75
- Πίνακας 3.** Αποτελέσματα μοντέλων λογαριθμιστικής παλινδρόμησης που αξιολογούν τη σχέση μεταξύ διαφόρων χαρακτηριστικών (ανεξάρτητες μεταβλητές) των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ με το Δείκτη Υγιούς Γήρανσης (εξαρτημένη μεταβλητή).....σελ.78

ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ

1. Βιολογία της γήρανσης

Η βιοχημική, γενετική και παθοφυσιολογική βάση της διαδικασίας της γήρανσης αποτελούν ένα πεδίο διαρκώς εξελισσόμενης επιστημονικής έρευνας. Η διαδικασία της γήρανσης εμφανίζει πολλές ομοιότητες ανάμεσα στους διάφορους οργανισμούς. Αρχικά, με την πάροδο της ηλικίας προκαλείται γενωμική αστάθεια λόγω της συσσώρευσης μεταλλάξεων στο γενετικό υλικό, ενώ επίσης τροποποιείται το επιγονιδίωμα, δηλαδή το σύνολο μηχανισμών που ενεργοποιούν και απενεργοποιούν τα γονίδια με αποτέλεσμα τη διαταραχή της λειτουργίας τους. ⁽¹⁵⁾ Έχει φανεί, ακόμα, ότι διαταράσσεται η πρωτεόσταση, δηλαδή η ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί τη δομή και τη λειτουργικότητα των πρωτεϊνών του. Η διαταραχή της πρωτεόστασης επιταχύνει τη διαδικασία της γήρανσης και συμβάλλει στην εμφάνιση ηλικιο-εξαρτώμενων ασθενειών όπως είναι η νόσος Alzheimer. ⁽⁷⁾ Επιπροσθέτως, προϊούσης της ηλικίας συσσωρεύονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, οργάνων που διαδραματίζουν καίριο ρόλο όσον αφορά την παραγωγή ενέργειας στα κύτταρα. Την τελευταία δεκαετία, όμως, ανακαλύφθηκε ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η αυξημένη συγκέντρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου έχει ευεργετικές επιδράσεις για την υγεία του ατόμου, ενώ αντίθετα η μείωσή τους παρουσιάζει ουδέτερη επίδραση. Για το λόγο αυτό επικράτησε η άποψη ότι ο οργανισμός χρειάζεται συγκεκριμένη ποσότητα ελευθέρων ριζών οξυγόνου ώστε να εξασφαλιστεί η εύρυθμη λειτουργία του και τόσο η υπερπληθώρα όσο και η έλλειψη αυτών επιφέρει επιζήμια αποτελέσματα. Ακολουθώντας, σήμερα γνωρίζουμε ότι με την αύξηση της ηλικίας συσσωρεύονται γηρασμένα κύτταρα των οποίων ο πολλαπλασιασμός έχει ανασταλεί κυρίως λόγω της φθοράς των τελομερών τους, καθώς και ότι μειώνεται η αναπαραγωγική ικανότητα των αρχέγονων κυττάρων, δηλαδή των

κύτταρων που χρησιμοποιεί ο οργανισμός για την αναγέννηση των ιστών και των οργάνων του. Επιπλέον τροποποιούνται τα μονοπάτια που ρυθμίζουν το μεταβολισμό και επηρεάζουν τη γήρανση. Η ανωτέρω διαδικασία σχετίζεται με τις πρωτεΐνες IGF-1, mTOR, σιρτουΐνες και AMPK, οι οποίες ονομάζονται “αισθητήρες θρεπτικών συστατικών” επειδή τα επίπεδα των θρεπτικών συστατικών επηρεάζουν τη δραστηριότητά τους. Τροποποίηση κατά τη γήρανση υφίσταται επίσης η επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων και των ιστών του οργανισμού, οδηγώντας στην πρόκληση μίας χαμηλού βαθμού φλεγμονής, η οποία έχει συσχετισθεί με πληθώρα ηλικιο-εξαρτώμενων ασθενειών και συνδρόμων. Κάποια παραδείγματα αποτελούν η άνοια, η κατάθλιψη, η καρδιακή ανεπάρκεια, η οστεοπόρωση, οι πτώσεις και οι αισθητηριακές διαταραχές. (7), (9), (15)

Σχήμα 1: Στο σχήμα απεικονίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά του μηχανισμού της γήρανσης (Πηγή : Cell. 2013 ; 153(6):1194-1217).



2. Θεωρίες γήρανσης

Διάφορες θεωρίες που επιχειρούν να εξηγήσουν τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της γήρανσης έχουν αναπτυχθεί στο παρελθόν. Ορισμένες από αυτές έχουν ήδη καταρριφθεί από την επιστημονική κοινότητα, ενώ άλλες έχουν γνωρίσει ευρεία αποδοχή. Σήμερα, το επιστημονικό ενδιαφέρον επικεντρώνεται στον έλεγχο της εγκυρότητας των θεωριών αυτών, με την προσδοκία ότι η αποσαφήνιση της διαδικασίας της γήρανσης θα επιτρέψει την ανεύρεση τρόπων παρέμβασης με στόχο την επιβράδυνσή της.

Η **εξελικτική θεωρία** της γήρανσης σχετίζεται με τη δράση της φυσικής επιλογής. Ο μηχανισμός με τον οποίο δρα η φυσική επιλογή βασίζεται στη μεγαλύτερη αναπαραγωγιμότητα των οργανισμών με χαρακτηριστικά ικανά να τους επιτρέψουν καλύτερη προσαρμογή στο περιβάλλον και άρα επιβίωση. Όμως, όταν τα επιζήμια αποτελέσματα που επιφέρει μία μετάλλαξη για τον οργανισμό παρουσιάζονται μετά το πέρας της αναπαραγωγικής του περιόδου, η φυσική επιλογή δεν «προλαβαίνει» να δράσει ώστε να μην αναπαραχθεί ο συγκεκριμένος οργανισμός, με αποτέλεσμα η μετάλλαξη να μεταβιβάζεται στις επόμενες γενιές. Αυτή είναι η θεωρία της συσσώρευσης μεταλλάξεων η οποία διατυπώθηκε για πρώτη φορά το 1952 από τον Peter Medawar. Λίγα χρόνια αργότερα, ο George Williams διατύπωσε τη δεύτερη εξελικτική θεωρία της γήρανσης, τη θεωρία της ανταγωνιστικής πλειοτροπίας, σύμφωνα με την οποία τα αποτελέσματα των πλειοτροπικών γονιδίων, δηλαδή των γονιδίων που επιδρούν σε διαφορετικά γνωρίσματα του οργανισμού, τροποποιούνται με την πάροδο του χρόνου και κατά συνέπεια γονίδια που εμφανίζουν αρνητική επίδραση στον οργανισμό μετά το πέρας της αναπαραγωγικής ηλικίας δεν περιορίζονται από τη φυσική επιλογή. Η φυσική επιλογή μπορεί να δρα υπέρ γονιδίων που σε νεαρή ηλικία ευνοούν την αναπαραγωγιμότητα, ενώ σε μεγαλύτερη ηλικία επιφέρουν αρνητικές συνέπειες στον οργανισμό. Για παράδειγμα, το γονίδιο p53 που σε νεαρή ηλικία έχει ογκοκατασταλτική δράση, σε μεγάλη ηλικία διαταράσσει την επιδιορθωτική ικανότητα των ιστών και επομένως είναι πιθανό να συμβάλλει στη γήρανση του οργανισμού. Η τελευταία εξελικτική θεωρία προτάθηκε τη δεκαετία του εβδομήντα από τον Thomas Kirkwood και ονομάζεται θεωρία του αναλώσιμου σώματος. Σύμφωνα με αυτήν, οι οργανισμοί έχουν πεπερασμένους πόρους ενέργειας και πρέπει να

επιλέξουν εάν θα επενδύσουν το μεγαλύτερο τμήμα της ενέργειάς τους στην αναπαραγωγή ή στη διατήρηση του σωματικού ιστού. Οργανισμοί που αντιμετωπίζουν πληθώρα κινδύνων στο εξωτερικό τους περιβάλλον και έχουν μικρή διάρκεια ζωής επιλέγουν να καταναλώσουν την ενέργειά τους κυρίως για την αναπαραγωγή, ενώ οργανισμοί όπως είναι ο άνθρωπος, που έχουν λιγότερους περιβαλλοντικούς κινδύνους, μεγαλύτερη περίοδο αναπαραγωγής και μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης, επιλέγουν να επενδύσουν το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειάς τους για την επιδιόρθωση των βλαβών των σωματικών κυττάρων και τη διατήρηση του σωματικού ιστού. Όταν όμως ο οργανισμός διαθέτει το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειάς του με σκοπό την αναπαραγωγή, με την πάροδο του χρόνου να συσσωρεύονται βλάβες στα σωματικά του κύτταρα. ⁽¹⁵⁾

Η **θεωρία της διασταυρούμενης σύνδεσης** βασίζεται στη διαπίστωση ότι με την πάροδο του χρόνου σχηματίζονται νέοι δεσμοί ανάμεσα σε διάφορα μακρομόρια του οργανισμού. ⁽¹⁵⁾ Παραδείγματος χάριν, από τους δεσμούς που δημιουργούνται ανάμεσα στη γλυκόζη και στις πρωτεΐνες προκύπτουν τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία σχηματίζουν πρωτεϊνικά συμπλέγματα που τροποποιούν τις ιδιότητες της περιοχής στην οποία εντοπίζονται. ^{(15),(16)} Μάλιστα, έχει διαπιστωθεί ότι τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης συμβάλλουν στην παθογένεια νευροεκφυλιστικών ασθενειών όπως η νόσος Alzheimer και η νόσος Parkinson καθώς επίσης και των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη. ⁽¹⁶⁾ Τέλος, έχει αποδειχτεί ότι οι δεσμοί ανάμεσα στα μόρια κολλαγόνου συμβάλλουν στις ηλικιο-εξαρτώμενες αλλαγές του δέρματος, ενώ πιθανολογείται ότι οι δεσμοί ανάμεσα στα μόρια πρωτεϊνών του φακού αποτελούν μέρος του παθογενετικού μηχανισμού του καταρράκτη και αυτοί ανάμεσα στα μόρια πρωτεϊνών του αρτηριακού τοιχώματος συμβάλλουν στην πρόκληση αθηροσκλήρωσης και την ηλικιο-εξαρτώμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. ⁽¹⁵⁾

Σύμφωνα με την **υπόθεση της διατήρησης του γονιδιώματος**, χιλιάδες βλάβες λαμβάνουν χώρα καθημερινά στο DNA των κυττάρων κατόπιν της επίδρασης ποικίλων ενδογενών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Αυτές

που αφορούν το DNA των γαμετικών κυττάρων μεταβιβάζονται στις επόμενες γενιές, σε αντίθεση με αυτές των σωματικών κυττάρων. Οι τελευταίες, όταν δεν επιδιορθώνονται από τους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του κυττάρου, συσσωρεύονται και διαταράσσουν την εύρυθμη λειτουργία του, οδηγώντας τελικά στο θάνατό του. Μάλιστα, οι σωματικές μεταλλάξεις που προκαλούνται στο DNA των μιτοχονδρίων από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου διαδραματίζουν, σε συνδυασμό με τις διαταραχές των επιδιορθωτικών μηχανισμών, κυρίαρχο ρόλο στην επαγωγή της κυτταρικής γήρανσης. Για παράδειγμα, η μειωμένη επιδιορθωτική ικανότητα του DNA έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη διαφόρων μορφών καρκίνου και με την έκπτωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος στα άτομα προχωρημένης ηλικίας. ⁽¹⁵⁾

Η **νευροενδοκρινική θεωρία** της γήρανσης βασίζεται στην αλληλοεξαρτώμενη δράση του νευρικού και του ενδοκρινικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, ο υποθάλαμος ρυθμίζει τη λειτουργία της υπόφυσης, η οποία με τη σειρά της ρυθμίζει τη λειτουργία των ωοθηκών, των όρχεων, των επινεφριδίων και του θυρεοειδούς αδένου. Με την πάροδο της ηλικίας, όμως, ο παραπάνω μηχανισμός αρχίζει να δυσλειτουργεί και αυτό επιφέρει διαταραχή της αρτηριακής πίεσης, του μεταβολισμού της γλυκόζης και του ύπνου. Πειράματα σε τρωκτικά όμως, ανέδειξαν ότι τα μειωμένα επίπεδα ορμονών που προκύπτουν με την πάροδο της ηλικίας λόγω της μειωμένης λειτουργίας των ενδοκρινών αδένων, είναι πιθανό να οδηγούν σε παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης. Αυτό φαίνεται ότι σχετίζεται με το μονοπάτι ινσουλίνης/ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF-1) καθώς έχει διαπιστωθεί ότι μεταλλάξεις που επιφέρουν μείωση των επιπέδων του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα οδηγούν σε παράταση του προσδόκιμου ζωής. Το συμπέρασμα αυτό βέβαια αντικρούει τη χρήση ενέσιμης αυξητικής θεραπείας ως μέθοδο αντιγήρανσης, διότι αυτή αυξάνει τα επίπεδα του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα οπότε υπάρχει ο κίνδυνος να επιφέρει τα αντίθετα από τα προσδοκόμενα αποτελέσματα. ⁽¹⁵⁾

Η **θεωρία των ελευθέρων ριζών** αναφέρεται στην οξειδωτική βλάβη που προκαλείται στο DNA, τις πρωτεΐνες και τα μιτοχόνδρια, όταν συσσωρεύονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται στα μιτοχόνδρια

κατά τη διάρκεια των μεταβολικών διεργασιών. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου μπορούν να προκαλέσουν σημαντική βλάβη στο DNA και στις μεμβράνες των μιτοχονδρίων, οδηγώντας στη συγκέντρωση ακόμα μεγαλύτερων ποσών ελευθέρων ριζών εντός αυτών και οδηγώντας κατά τον τρόπο αυτό στο σχηματισμό ενός φαύλου κύκλου. (7), (15) Σε αυτόν συμβάλλει η δυσλειτουργία των επιδιορθωτικών μηχανισμών του DNA των μιτοχονδρίων, η οποία προκύπτει με την πάροδο των ετών. Μάλιστα, η σταδιακά αυξανόμενη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων οδηγεί τελικά σε αδυναμία ικανοποίησης των ενεργειακών αναγκών του κυττάρου καθώς τα μιτοχόνδρια αποτελούν τα εργοστάσια παραγωγής ενέργειας του κυττάρου, το οποίο κινδυνεύει κατά συνέπεια να οδηγηθεί σε απόπτωση, δηλαδή προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Επιπρόσθετα, η οξειδωτική βλάβη έχει φανεί ότι συμβάλλει στην παθογένεια διαφόρων ηλικιο-εξαρτώμενων ασθενειών, όπως είναι οι διάφορες κακοήθειες, οι παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες και ο σακχαρώδης διαβήτης. (15)

Η θεωρία του ρυθμού ζωής στηρίζεται στις θεωρίες που αναπτύχθηκαν στην αρχαιότητα κατά τις οποίες ο κάθε άνθρωπος διαθέτει πεπερασμένο αριθμό καρδιακών χτύπων και αναπνοών και όταν καταναλωθούν ο άνθρωπος οδηγείται αναπόφευκτα στο θάνατο. Αντίστοιχα, η θεωρία του ρυθμού ζωής υποστηρίζει ότι η επιβίωση του οργανισμού εξαρτάται από το ρυθμό του μεταβολισμού του και όταν αυτός είναι υψηλός ο οργανισμός έχει συντομότερη διάρκεια ζωής. Άλλωστε όπως έχουμε προαναφέρει οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια των μεταβολικών διεργασιών, προκαλούν οξειδωτικό στρες το οποίο επιταχύνει τη διαδικασία της γήρανσης. Σήμερα όμως η θεωρία αυτή δεν γίνεται αποδεχτή από την επιστημονική κοινότητα καθώς έχει αποδειχτεί ότι η αύξηση του ρυθμού του μεταβολισμού ενός οργανισμού δεν συνεπάγεται απαραίτητα μείωση της διάρκειας ζωής του, ενώ αντίθετα έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη οργανισμών με υψηλό μεταβολικό ρυθμό και μεγάλη διάρκεια ζωής. Μάλιστα, ο θερμοδίκος περιορισμός ο οποίος αποτελεί μέθοδο παράτασης της επιβίωσης, προκαλεί μείωση του ρυθμού του μεταβολισμού. (15)

Η υπόθεση της αναδιπλασιαστικής γήρανσης στηρίζεται στην παρατήρηση ότι ο πολλαπλασιασμός των ανθρώπινων κυττάρων σε μία καλλιέργεια αναστέλλεται ύστερα από ορισμένο αριθμό διαιρέσεων (Hayflick, 1961).⁽¹⁵⁾ Η αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε συνδυασμό με την αντίσταση στην απόπτωση και τον εκκριτικό φαινότυπο SASP (senescence-associated secretory phenotype) αποτελούν τα κυριότερα χαρακτηριστικά των γηρασμένων κυττάρων, τα οποία προκύπτουν κυρίως λόγω της βράχυνσης των τελομερών στα άκρα των χρωμοσωμάτων μετά από επαναλαμβανόμενες κυτταρικές διαιρέσεις.^{(7), (15)} Έτσι, μετά από σαράντα έως εξήντα κυτταρικές διαιρέσεις η βράχυνση των τελομερών είναι τέτοια ώστε να είναι αδύνατος ο νέος διπλασιασμός των χρωμοσωμάτων. Κατά συνέπεια αναστέλλεται ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και προκύπτουν τα γηρασμένα κύτταρα. Η ύπαρξη γηρασμένων κυττάρων έχει διάφορες αρνητικές συνέπειες για τον οργανισμό. Παραδείγματος χάριν, τα γηρασμένα δερματικά κύτταρα παράγουν κολλαγενάση η οποία προκαλεί δερματικές βλάβες, ενώ επίσης διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό προκαρκινικών δερματικών κυττάρων συμβάλλοντας στην πρόκληση καρκίνου του δέρματος. Όμως, σήμερα γνωρίζουμε ότι η βράχυνση των τελομερών δεν ευθύνεται αποκλειστικά για την κυτταρική γήρανση καθώς υπάρχουν κύτταρα στον ανθρώπινο οργανισμό τα οποία δεν διαιρούνται αλλά υφίστανται κυτταρική γήρανση, όπως είναι τα εγκεφαλικά και καρδιακά κύτταρα, ενώ υπάρχουν είδη που κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης δεν παρουσιάζουν βράχυνση των τελομερών.⁽¹⁵⁾

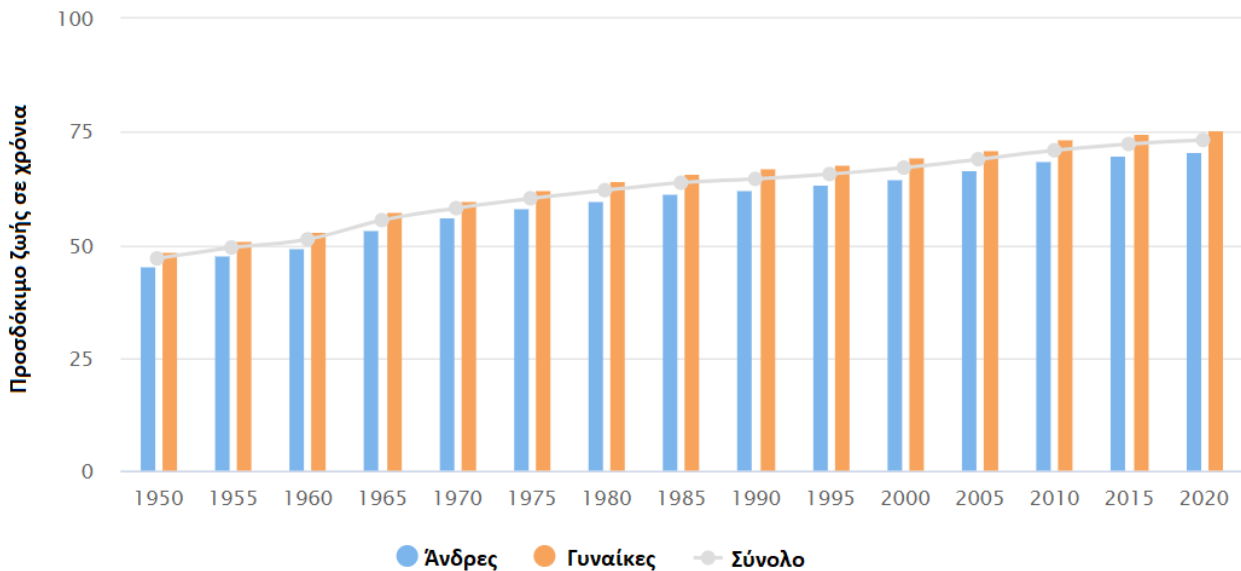
3. · Δημογραφικά στοιχεία

Η πρόοδος της ιατρικής επιστήμης με την ανακάλυψη των αντιβιοτικών και των εμβολίων καθώς και με την ελάττωση της περιγεννητικής θνησιμότητας, οι παρεμβάσεις δημόσιας υγείας, η βελτίωση της ποιότητας των τροφίμων και των συνθηκών διαβίωσης και εργασίας, οι ασφαλέστερες μετακινήσεις και η μείωση του ποσοστού των καπνιστών, έχουν οδηγήσει στη ραγδαία αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης τον τελευταίο αιώνα.^{(1),(10)} Επίσης έως το 2050 αναμένεται να αυξηθεί ραγδαία το ποσοστό των ατόμων άνω των 60 ετών

φτάνοντας παγκοσμίως τα 2 δισεκατομμύρια, καθώς και το ποσοστό των ατόμων άνω των 80 ετών φτάνοντας να αποτελεί το 9,5 τοις εκατό επί του συνόλου του πληθυσμού της Ευρώπης ενώ το 2006 αποτελούσε μόλις το 3,8 τοις εκατό. ^{(9),(20)} Προς το παρόν, η Ιαπωνία, η Φινλανδία και η Ιταλία αποτελούν τις χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας στο σύνολο του γενικού πληθυσμού, ενώ σύμφωνα με τον Οργανισμό Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης, οι χώρες με τον υψηλότερο ρυθμό γήρανσης του πληθυσμού είναι η Ελλάδα, η Κορέα, η Πολωνία, η Πορτογαλία, η Σλοβενία και η Ισπανία.⁽²⁾

Αρχικά, η αύξηση του ποσοστού ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας στο σύνολο του γενικού πληθυσμού παρατηρήθηκε σε χώρες υψηλού εισοδήματος, αλλά σήμερα η αλλαγή αυτή ακολουθεί ταχύτερο ρυθμό στις χώρες χαμηλού και μέτριου εισοδήματος. Το μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης επιτρέπει στο άτομο να διευρύνει το πεδίο των δραστηριοτήτων του, να αναπτυχθεί και να συνεισφέρει τόσο στην οικογένειά του όσο και στο ευρύτερο κοινωνικό σύνολο, με την προϋπόθεση βέβαια ότι διατηρείται σε καλή κατάσταση υγείας. ⁽²⁰⁾ Όμως, παρόλο που η εξέλιξη της επιστήμης όσον αφορά την αντιμετώπιση των χρόνιων παθήσεων έχει οδηγήσει στην παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης, δεν έχει κατορθώσει να επιφέρει παράλληλα την αύξηση του προσδόκιμου υγιούς ζωής. Έτσι, οι άνθρωποι ζουν περισσότερο, αλλά παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά πολυνοσηρότητας και αναπηρίας. Καθίσταται λοιπόν αναγκαία η εύρεση μεθόδων προώθησης της υγιούς γήρανσης. ⁽⁸⁾

Προσδόκιμο ζωής παγκοσμίως από το 1955 έως σήμερα

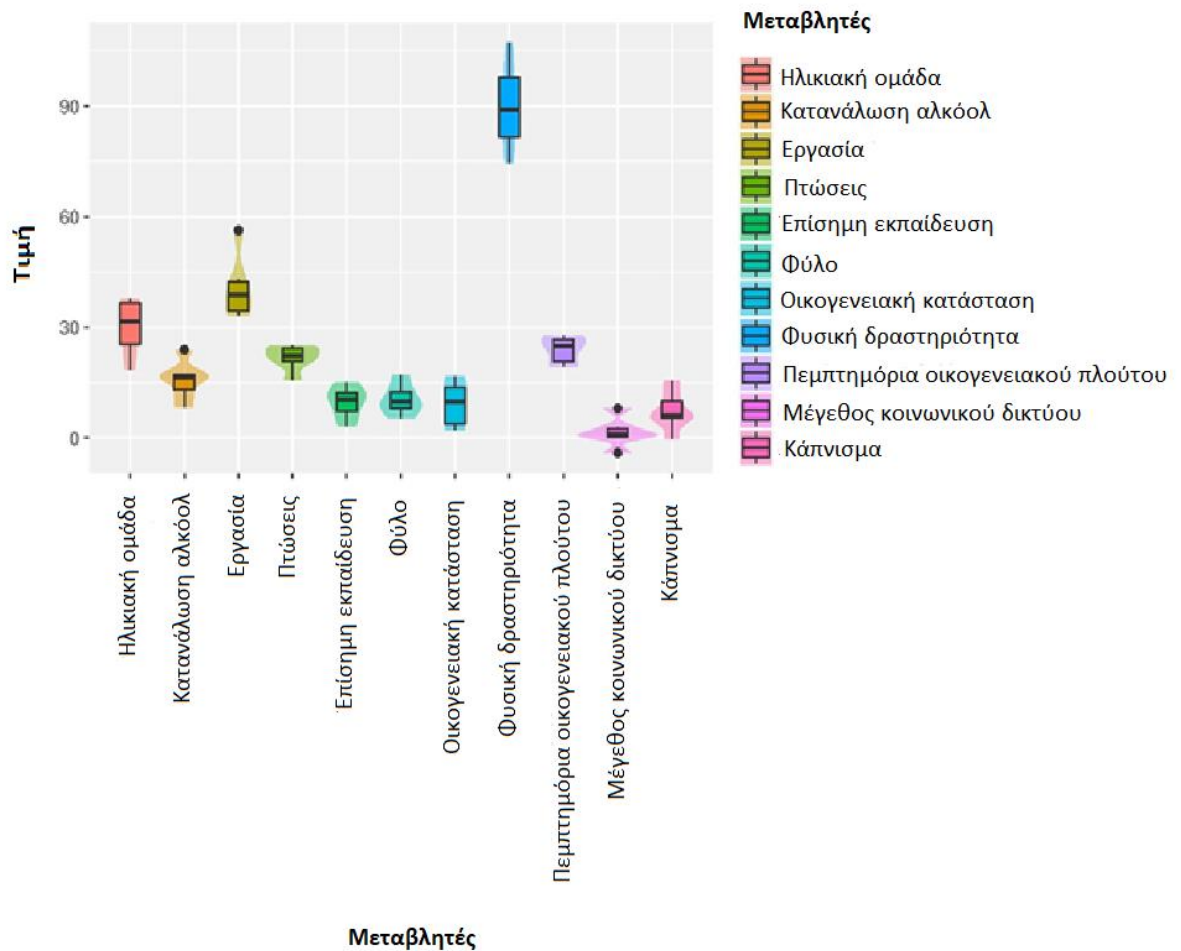


Σχήμα 2: Στο σχήμα απεικονίζεται η εξέλιξη του προσδόκιμου ζωής από το 1955 έως σήμερα για τις γυναίκες, τους άνδρες και το σύνολο του πληθυσμού, παγκοσμίως (Πηγή: Worldometer, 2020).

4. Ποσοτική αξιολόγηση της υγείας

Η απλή καταμέτρηση των χρόνιων παθήσεων ενός ατόμου αποτυγχάνει να αναδείξει το πραγματικό αντίκτυπο αυτών στην ποιότητα ζωής του, καθιστώντας έτσι αναγκαία την ανεύρεση ενός τρόπου ποσοτικής μέτρησης της υγείας του κάθε ατόμου. Αυτό θα μπορούσε να επιχειρηθεί μέσω της αξιολόγησης των καθοριστικών για την έκβαση της υγείας, επιμέρους τομέων της ανθρώπινης λειτουργικότητας, δηλαδή της συναισθηματικής, γνωστικής, κινητικής και αισθητηριακής παραμέτρου. Στη μελέτη ATHLOS (Caballero et al, 2017) χρησιμοποιήθηκαν ερωτήσεις αυτοαξιολόγησης και κλίμακες αξιολόγησης της λειτουργικής κατάστασης, όπως είναι για παράδειγμα οι Εργαλειακές Δραστηριότητες της Καθημερινής Ζωής (Instrumental Activities of

Daily Living – IADL) και η ταχύτητα βάδισης, προκειμένου να εντοπιστούν οι καθοριστικοί για τον υπολογισμό της υγείας, παράμετροι. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι το γυναικείο φύλο, η προχωρημένη ηλικία, το ιστορικό πτώσης τα τελευταία 2 χρόνια, η ανεργία, το ιστορικό καπνίσματος, η μη κατανάλωση αλκοόλ, καθώς και το χαμηλό οικονομικό και μορφωτικό επίπεδο, σχετίζονται με φτωχότερη υγεία, ενώ ο γάμος ή συμβίωση, η ύπαρξη δικτύου κοινωνικών συναναστροφών και η φυσική δραστηριότητα σχετίζονται με καλύτερη υγεία. Τα άτομα με έντονη φυσική δραστηριότητα παρουσίασαν τα καλύτερα αποτελέσματα, ενώ σύμφωνα με τους Holdsworth, και συν. (2016), η βελτιωμένη υγεία των ατόμων που καταναλώνουν αλκοόλ αποδόθηκε στη μεγαλύτερη συχνότητα της συνήθειας αυτής μεταξύ των υγιέστερων ατόμων. Τα υψηλότερα σκορ, μάλιστα, σχετίζονταν με χαμηλότερη θνησιμότητα και μικρότερη πιθανότητα ιδρυματοποίησης την επόμενη δεκαετία. Τα αποτελέσματα της παραπάνω αξιολόγησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να συγκριθεί η υγεία του πληθυσμού διαφορετικών περιοχών ή για διαφορετικές χρονικές στιγμές, καθώς και για την καθιέρωση παρεμβάσεων στην κοινότητα και στην κλινική πράξη που θα προωθήσουν την υγιή γήρανση. ⁽⁸⁾



Σχήμα 3: Στο σχήμα απεικονίζεται η σχέση ανάμεσα σε διάφορους παράγοντες και στο επίπεδο υγείας σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ATHLOS.

Υγιής γήρανση

1. Ορισμός υγιούς γήρανσης

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2020), ως υγιής γήρανση ορίζεται «η διεργασία ανάπτυξης και διατήρησης της λειτουργικής ικανότητας, η οποία εξασφαλίζει την ευημερία στη μεγαλύτερη ηλικία», χωρίς

υποχρεωτικά να απουσιάζουν η νόσος και η αναπηρία. ⁽²⁾ Πιο συγκεκριμένα, η λειτουργική ικανότητα αφορά τη δυνατότητα ικανοποίησης βασικών αναγκών και προσφοράς στο κοινωνικό σύνολο, τη διατήρηση νοητικής υγείας, κινητικότητας και κοινωνικών δεσμών, καθώς και περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά όπως είναι το δομημένο περιβάλλον του, η εφαρμοζόμενη κοινωνική πολιτική και η πολιτική της υγείας. ⁽³⁾ Στα πλαίσια του σχεδιασμού μίας στρατηγικής προώθησης της υγιούς γήρανσης, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας πρότεινε την καλύτερη κατανόηση των προβλημάτων υγείας που αφορούν τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και τη δημιουργία περιβάλλοντος κατάλληλου για αυτά, την τροποποίηση των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας ώστε να εξυπηρετούν τις ανάγκες τους, την προσφορά παροχών μακροχρόνιας φροντίδας και τέλος, το σχεδιασμό μέσω αξιολόγησης και παρακολούθησης της υγιούς γήρανσης. Η προσέγγιση που προτείνει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας είναι ανθρωποκεντρική και δίνει έμφαση στη συμμετοχή του ίδιου του ατόμου στη λήψη των αποφάσεων που σχετίζονται με την υγεία του, ενώ παράλληλα προωθεί την εξωνοσοκομειακή φροντίδα των μεγαλύτερων σε ηλικία ατόμων. ⁽²⁾

2. Επίδραση του μορφωτικού επιπέδου και του εισοδήματος στην υγιή γήρανση

2.1. Η διαφορετική επίδραση του μορφωτικού επιπέδου και του εισοδήματος ανάμεσα στα δύο φύλα

Η μόρφωση και το υψηλό εισόδημα έχουν ευνοϊκή επίδραση στην υγεία του ανθρώπου. Κατά τους White και συν. (2015), όμως, άνδρες που ικανοποιούν σε μεγαλύτερο βαθμό τις προσωπικές τους ανάγκες χάριν στο εισόδημά τους, είναι λιγότερο πιθανό να επιτύχουν υγιή γήρανση συγκριτικά σε σχέση με άνδρες που έχουν χαμηλότερο εισόδημα και ικανοποιούν σε μικρότερο βαθμό τις προσωπικές τους ανάγκες. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στις αρνητικές επιπτώσεις που έχει το υψηλό εργασιακό στρες που προκαλεί η εργασία με υψηλές απολαβές στην υγεία των εργαζομένων. Ακόμα,

στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι η εκπαίδευση αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα υγιούς γήρανση συγκριτικά με το εισόδημα για το θήλυ φύλο . Όμως αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στο υψηλό ποσοστό ενασχόλησης με τα οικοκυρικά για τις γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη. ⁽⁴⁾

2.2. Το υψηλό μορφωτικό επίπεδο ως προστατευτικός παράγοντας έναντι της γνωστικής έκπτωσης

Το υψηλό μορφωτικό επίπεδο σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας (Andel et al., 2006 ; Alley et al., 2007 ; Britton et al., 2008 ; Wu et al., 2015), ενώ ο τρόπος εκφύλισης της λευκής και της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου με την πάροδο της ηλικίας διαφέρει ανάμεσα σε άτομα διαφορετικού μορφωτικού επιπέδου. ^{(9),(21)}

Σύμφωνα με τους Chen και συν. (2019), οι ενήλικες προχωρημένης ηλικίας με υψηλό μορφωτικό επίπεδο παρουσιάζουν βελτιωμένη απόδοση όσον αφορά τις γνωστικές και εκτελεστικές λειτουργίες, τη γλώσσα και τις οπτικοχωρικές δεξιότητες. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στη μεγαλύτερη συμμετοχή των ατόμων αυτών σε δραστηριότητες εξάσκησης γνώσεων και προώθησης της κοινωνικότητάς τους. Παραδείγματα τέτοιων δραστηριοτήτων είναι η ανάγνωση βιβλίων, η φοίτηση σε πανεπιστήμιο, η χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή, η εξάσκηση πολεμικών τεχνών, καθώς και η ενασχόληση με το χορό, τη μουσική και τα επιτραπέζια παιχνίδια (Verghese et al., 2003). Μάλιστα η απουσία δραστηριοτήτων σε ένα άτομο που εμφανίζει αρχικού σταδίου άνοια έχει διαπιστωθεί ότι επιταχύνει το ρυθμό έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών του. ⁽²¹⁾

3. Κοινωνικό πλαίσιο του ατόμου και υγιής γήρανση

Η ύπαρξη κοινωνικών σχέσεων αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την επίτευξη της επιτυχημένης γήρανσης αλλά και αποτέλεσμα αυτής. Έχει φανεί ότι κατά το δεύτερο ήμισυ της ζωής του ατόμου ελαττώνεται σημαντικά το κοινωνικό του δίκτυο (Antonucci et al, 2006). Αυτό οφείλεται τόσο στο θάνατο

ατόμων με τα οποία συναναστρεφόταν, όσο και στην τάση του να είναι περισσότερο επιλεκτικός στις σχέσεις που διατηρεί, εστιάζοντας στις βαθύτερες και υψηλότερης συναισθηματικής αξίας σχέσεις και διακόπτοντας τις υπόλοιπες, ιδίως αυτές που έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του. (Lang & Carstensen, 1998 ; Charles, 2010). Η τάση αυτή, μάλιστα, έχει συσχετισθεί με μεγαλύτερα ποσοστά επίτευξης ευζωίας (Lang et al., 1998). Έτσι, τα άτομα προχωρημένης ηλικίας προτιμούν να επενδύουν σε σχέσεις που καλλιεργούν τις νοητικές, πνευματικές και σωματικές τους ικανότητες και να διακόπτουν τις επιζήμιες σχέσεις κυρίως λόγω του μεγαλύτερου συναισθηματικού κόστους που έχει μία σύγκρουση για έναν ενήλικα προχωρημένης ηλικίας, αλλά και της καθυστερημένης ανάκαμψης έπειτα από αυτήν (Charles, 2010). Από την άλλη πλευρά, όταν απωλέσουν σημαντικές διαπροσωπικές σχέσεις λόγω θανάτου ή λόγω προβλημάτων κινητικότητας, προσπαθούν να τις αντικαταστήσουν, αυξάνοντας το κοινωνικό τους δίκτυο, αν και έχει φανεί ότι έπειτα από διάστημα λίγων ετών αυτό παρουσιάζει εκ νέου μείωση (Lang, 2001 ; Guiaux, et al., 2007). Βέβαια το φαινόμενο αυτό δύναται να οδηγήσει στην εγκατάσταση μίας εξαρτητικής από τα άλλα άτομα συμπεριφοράς, ιδιαίτερα όταν αυτή ενθαρρύνεται από το περιβάλλον όπως συμβαίνει συχνά στις μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων (Baltes, 1996).⁽⁹⁾

Το κοινωνικό πλαίσιο του ατόμου επηρεάζει τη σωματική, διανοητική και ψυχική του υγεία μέσω προώθησης συγκεκριμένων συμπεριφορών υγείας και επιδράσεων στην ψυχολογία που τον παροτρύνουν να λάβει μέτρα για τη βελτίωση της υγείας του (Berkman et al., 2000). Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη των Li και Zhang (2015) υποστηρίζεται ότι οι φιλικές σχέσεις, χάριν στην ανάπτυξη του αισθήματος εμπιστοσύνης μεταξύ των φίλων, υπερέχουν έναντι των οικογενειακών όσον αφορά τη βελτίωση της σωματικής υγείας. Σε άλλες μελέτες, όμως, υποστηρίζεται ότι οι οικογενειακές σχέσεις είναι αυτές που διαδραματίζουν το σημαντικότερο ρόλο (Kim & Sok, 2012 ; Wu & Sheng, 2019). Ακόμα, έχει αναδειχθεί η σημασία της ύπαρξης στενών διαπροσωπικών σχέσεων μεταξύ των γειτόνων, μετά τη συνταξιοδότηση και την απομάκρυνση των παιδιών (Bilger & Carrieri, 2013), πιθανώς λόγω έμμεσης προώθησης

στενότερων σχέσεων με τους φίλους και τα μέλη της οικογένειας (Wu & Sheng, 2019).⁽⁵⁾

4. Συνήθειες του τρόπου ζωής και υγιής γήρανση

Ο τρόπος που εξελίσσεται η διαδικασία της γήρανσης είναι ξεχωριστός για το κάθε άτομο, καθώς εξαρτάται τόσο από το γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες (Tosato et al., 2007). Ιδιαίτερα καθοριστικό ρόλο για την επίτευξη της υγιούς γήρανσης διαδραματίζει ο τρόπος ζωής, ο οποίος μάλιστα έχει φανεί ότι υπερέχει της κληρονομικότητας (Passarino et al., 2016). Παραδείγματος χάριν, το φυσιολογικό σωματικό βάρος, η απουσία καπνιστικής συνήθειας, η συστηματική φυσική δραστηριότητα και η μεσογειακή διατροφή συνεισφέρουν σημαντικά στην διατήρηση της καλής κατάστασης της υγείας και την επίτευξη υγιούς γήρανσης (Britton et al., 2008; Franklin & Tate, 2009 ; Georgousopoulou et al., 2017).⁽⁶⁾

4.1. Διατροφικές συνήθειες

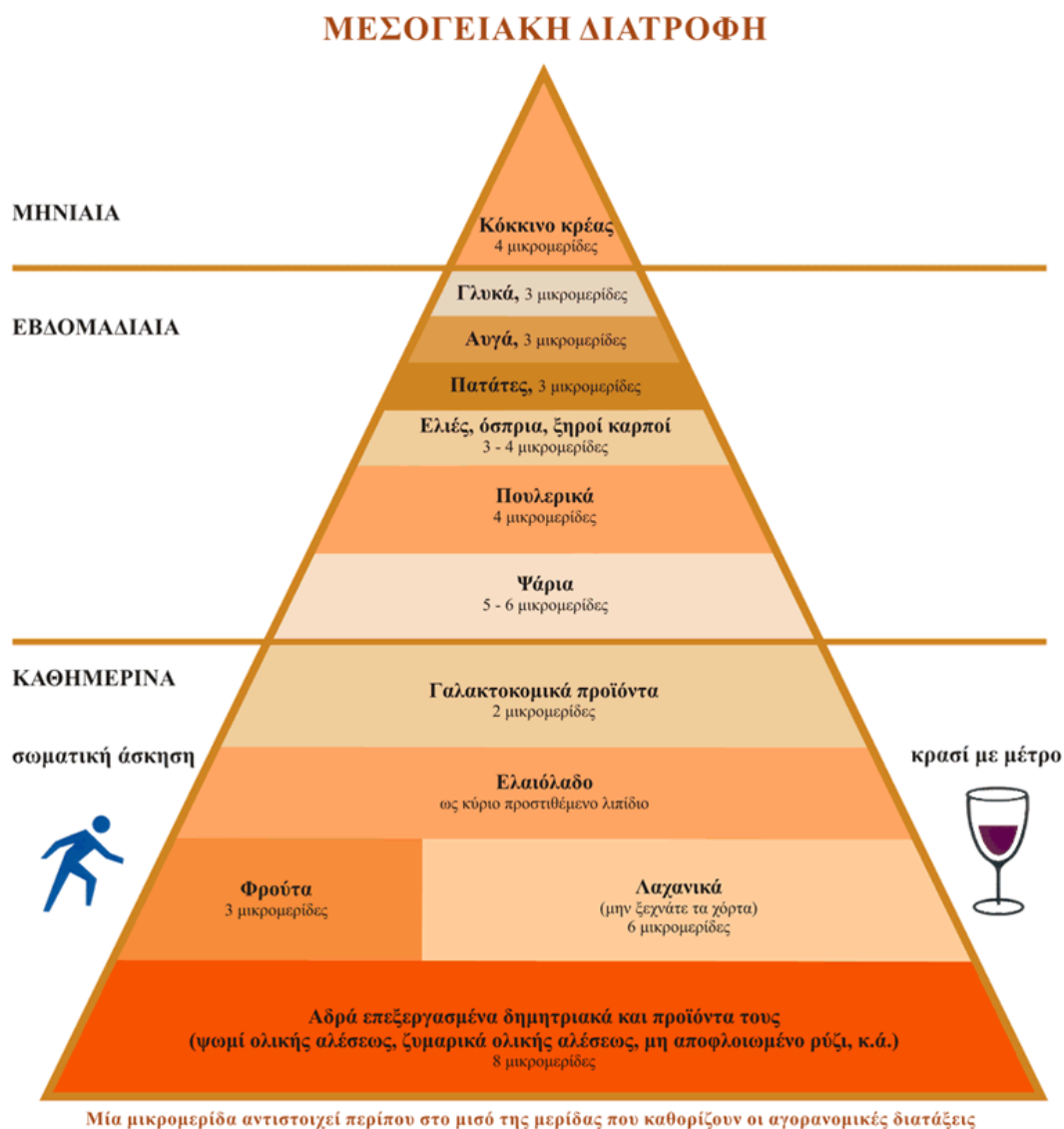
4.1.1. Διατροφικοί βιοδείκτες για τον προσδιορισμό των διατροφικών ελλείψεων

Η γήρανση επιφέρει παθοφυσιολογικές μεταβολές που τροποποιούν τις διατροφικές ανάγκες του ατόμου. Με την πάροδο της ηλικίας για παράδειγμα, αυξάνεται το pH του στομάχου, οδηγώντας σε δυσαπορρόφηση της βιταμίνης B12. Χρησιμοποιώντας διατροφικούς βιοδείκτες, που προκύπτουν κυρίως από την ανάλυση αίματος, καθίσταται δυνατός ο ακριβέστερος εντοπισμός των ιδιαίτερων διατροφικών ελλείψεων του κάθε ατόμου. Παραδείγματος χάρη, η χαμηλή τιμή βήτα-καροτίνης μας δείχνει ότι ένα άτομο δεν καταναλώνει αρκετά φρούτα και λαχανικά. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τους Shea και συν., οι βιοδείκτες βιταμίνης Κ σχετίζονται με βελτιωμένη φυσική κατάσταση, όπως έχει προκύψει από την αξιολόγηση των γηραιότερων ενηλίκων με τη χρήση της δοκιμασίας Short Performance Physical Battery (SPPB) και της ταχύτητας βάδισης.⁽⁶⁾

4.1.2. Οφέλη της Μεσογειακής διατροφής

Η διατροφή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επίτευξη υγιούς γήρανσης. Πολλαπλές μελέτες έχουν αναδείξει τα οφέλη της Μεσογειακής διατροφής για τη σωματική και νοητική υγεία, ενώ άλλες την έχουν συσχετίσει με χαμηλότερα ποσοστά ευπάθειας στους ηλικιωμένους. ⁽⁶⁾ Η Μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από την υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών και θαλασσινών, τη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, κυρίως κρασιού κατά τη διάρκεια των γευμάτων, καθώς και τη χαμηλή κατανάλωση κρέατος και γαλακτοκομικών προϊόντων. Μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου μέσω της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης, της χοληστερόλης και της φλεγμονής, καθώς και μέσω της βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της διαδικασίας της πήξης. Μάλιστα έχει διαπιστωθεί ότι ο υψηλός βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή είναι αποτελεσματικότερη μέθοδος ελάττωσης των τιμών χοληστερόλης συγκριτικά με την αγωγή με στατίνες (Πολυχρονόπουλος και συν. 2005), καθώς και ότι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη επιτυγχάνουν, μέσω της Μεσογειακής διατροφής, αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Αυτό συμβαίνει χάριν στην αύξηση των επιπέδων της αντιπυρονεκτίνης, μίας κυτοκίνης με αντιαθηρογόνο δράση. ⁽⁹⁾ Στη συνέχεια, λόγω της υψηλής πρόσληψης βιταμινών Β6 και Β9, η μεσογειακή διατροφή μειώνει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο αίμα (Feart et al., 2012) και λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και αντιοξειδωτικά, έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Frisardi et al, 2010 ; Valls-Pedret et al, 2015). ⁽⁹⁾ Η αντιφλεγμονώδης αυτή δράση επιφέρει αλλαγή του μικροβιώματος, η οποία έχει συσχετισθεί με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέως εντέρου, αντίστασης στην ινσουλίνη και λιπώδους διήθησης του ήπατος. ⁽¹⁸⁾ Τέλος, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν τον προστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής διατροφής έναντι της έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών προϊούσης της ηλικίας (Feart et al., 2009 ; Tangney et al., 2011 ; Martinez-Lapiscina et al., 2013 ; Tsivgoulis et al., 2013 ; Singh et al., 2014). Αυτό οφείλεται στην πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων βιταμίνης Β, φυλλικού και ω-3

λιπαρών οξέων τα οποία συμμετέχουν στη σύνθεση νευρομεταβιβαστών του κεντρικού νευρικού συστήματος και φωσφολιπιδίων, καθώς και στη βελτίωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. ⁽¹⁹⁾



Μία μικρομερίδα αντιστοιχεί περίπου στο μισό της μερίδας που καθορίζουν οι αγορανομικές διατάξεις

Θυμηθείτε επίσης:

- πίνετε άφθονο νερό
- αποφεύγετε το αλάτι' χρησιμοποιείτε μυρωδικά (ρίγανη, βασιλικό, θυμάρι, κ.λπ.) στη θέση του

Πηγή: Ανώτατο Ειδικό Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας, Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας

Σχήμα 4: Η πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής. (Πηγή: Ανώτατο Ειδικό Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας, Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας, 1999)

4.1.3. Συσχέτιση της διατροφής με τη μυϊκή μάζα

Η μυϊκή μάζα και ισχύς ενός ατόμου μεγαλύτερης ηλικίας, καθώς και η καλή φυσική του κατάσταση εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη διατροφή του. Παραδείγματος χάριν, τα χαμηλά επίπεδα 25-υδροξυ-βιταμίνης D έχουν συσχετισθεί με κακή σωματική κατάσταση, αυξημένο κίνδυνο πτώσεων, γνωστική έκπτωση και αυξημένη θνησιμότητα, ενώ η χορήγηση αγωγής σε άτομα με επίπεδα υδροξυ-βιταμίνης D μικρότερα των 30 nmol/L έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνει τη μυϊκή δύναμη (Beaudart et al., 2014). Βέβαια, κλινικές δοκιμές ενώ ανέδειξαν τη μείωση του κινδύνου πτώσεων που επιφέρει η χορήγηση χαμηλών δόσεων βιταμίνης D σε γηραιότερους ενήλικες που διαβιούν σε ιδρύματα, ανέδειξαν παράλληλα και τον αυξημένο κίνδυνο πτώσεων που προκύπτει από τη χορήγηση μεγάλων δόσεων βιταμίνης D σε γηραιότερους ενήλικες της κοινότητας. ⁽⁶⁾ Ακόμα, στη διατήρηση υψηλής μυϊκής δύναμης και λειτουργικότητας συμβάλλει η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, τα οποία βοηθούν στη σύνθεση των πρωτεϊνών και αποτρέπουν τον καταβολισμό τους. (Jeromson et al., 2015). Μάλιστα, η αυξημένη πρωτεϊνική πρόσληψη έχει φανεί ότι αυξάνει σημαντικά τη μυϊκή μάζα των ατόμων προχωρημένης ηλικίας που πάσχουν από σαρκοπενία ή ευπάθεια. (Tieland et al., 2012 ; Rondanelli et al., 2016). ⁽⁹⁾

4.2. Κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ

Το συνολικό ποσοστό των καπνιστών ελαττώνεται με την πάροδο της ηλικίας, ενώ τελευταία παρατηρείται αύξηση του αριθμού των γυναικών που καπνίζουν. ⁽⁹⁾ Το κάπνισμα, όμως, επιταχύνει τη διαδικασία της γήρανσης. Προκαλεί οξειδωτικό στρες, το οποίο επιφέρει μείωση του αριθμού των κυτταρικών διαιρέσεων, βλάβες στο γενετικό υλικό των κυττάρων και δυσλειτουργία των επιδιορθωτικών μηχανισμών του DNA. ⁽¹³⁾ Ακόμα, σχετίζεται με παθήσεις του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού συστήματος καθώς και

με διάφορους τύπους καρκίνου. ⁽⁹⁾Σύμφωνα με τους Walters και συν. (2014), το κάπνισμα προκαλεί σημαντική μείωση του μήκους των τελομερών στο αναπνευστικό επιθήλιο των μικρών αεραγωγών, επιταχύνοντας τη γήρανση των πνευμόνων. ⁽¹³⁾ Ειδικά όταν συνδυάζεται με άλλους συμπεριφορικούς παράγοντες κινδύνου όπως είναι η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, η παχυσαρκία και η κατανάλωση αλκοόλ, ελαττώνει σημαντικά το προσδόκιμο ζωής άνευ χρόνιων παθήσεων και αναπηρίας (Zaninotto et al., 2020). ⁽¹³⁾ Παραδόξως, το κάπνισμα έχει φανεί ότι έχει προστατευτική δράση έναντι της νοητικής έκπτωσης στα άτομα που φέρουν το αλληλόμορφο E4 της απολιποπρωτεΐνης E (Dufouil et al., 2000). ⁽⁹⁾

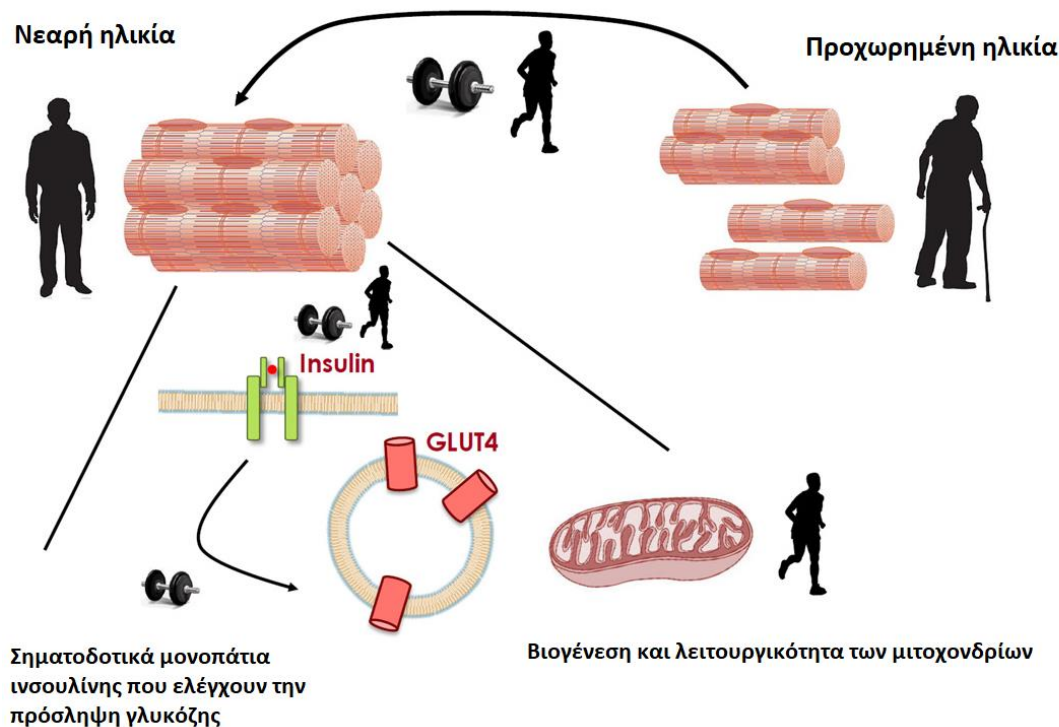
Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ κατά τη μεγαλύτερη ηλικία έχει συσχετισθεί με βελτιωμένη γνωστική λειτουργία και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας (Stampfer et al., 2005 ; Lang et al., 2007). Χάρη στην αντιφλεγμονώδη δράση του, το αλκοόλ προστατεύει από παράγοντες κινδύνου για άνοια όπως είναι παραδείγματος χάριν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η στεφανιαία νόσος (Imhof et al., 2001). Σύμφωνα με τη μελέτη των Nooyens και συν. (2014) μόνο η κατανάλωση κόκκινου κρασιού έχει προστατευτικό ρόλο έναντι της γνωστικής έκπτωσης χάρη στην υψηλή περιεκτικότητά του σε πολυφαινόλες. Βέβαια, όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες έχει φανεί ότι αυξάνεται η θνησιμότητα (Di Castelnuovo et al., 2006) και επιταχύνεται η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών (Sabia et al., 2014). ⁽⁹⁾

4.3. Φυσική δραστηριότητα

4.3.1. Είδη φυσικής δραστηριότητας που συμβάλλουν στην επίτευξη της υγιούς γήρανσης

Η φυσική δραστηριότητα συμβάλλει σημαντικά στην επίτευξη της υγιούς γήρανσης, ακόμα και εάν η έναρξή της γίνει σε προχωρημένη ηλικία (Stressman et al., 2009) ή αφορά άτομα με ευπάθεια ή νοητικές διαταραχές (Weening-

Dijksterhuis et al., 2011 ; Pitkala et al., 2013). Μέσω της συστηματικής σωματικής δραστηριότητας, όπως είναι παραδείγματος χάριν η αερόβια άσκηση διάρκειας τουλάχιστον 150 λεπτών την εβδομάδα και οι ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης, ευλυγισίας και ισορροπίας 2 έως 3 φορές την εβδομάδα, βελτιώνεται η ικανότητα εκπλήρωσης των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής και μειώνεται κατά 50 τοις εκατό ο κίνδυνος της αναπηρίας για τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών (Paterson και Warburton, 2010). ⁽⁹⁾ Μάλιστα οι ασκήσεις αντοχής μειώνουν την επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη μέσω αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και συμβάλλουν στη διατήρηση της εύρυθμης λειτουργίας των μιτοχονδρίων, αποτρέποντας κατά τον τρόπο αυτό την πρόκληση μυϊκής ατροφίας. ⁽⁴¹⁾ Αντιθέτως, η απουσία σωματικής δραστηριότητας στη μέση ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ευπάθειας μεταγενέστερα (Savela et al., 2013) και συμβάλλει στην εμφάνιση σαρκοπενίας, αυξάνοντας τον κίνδυνο ιδρυματοποίησης και θανάτου. Ο αποτελεσματικότερος τρόπος πρόληψης της ευπάθειας έχει φανεί ότι είναι ο συνδυασμός σωματικής δραστηριότητας και υγιεινής διατροφής. ⁽⁹⁾



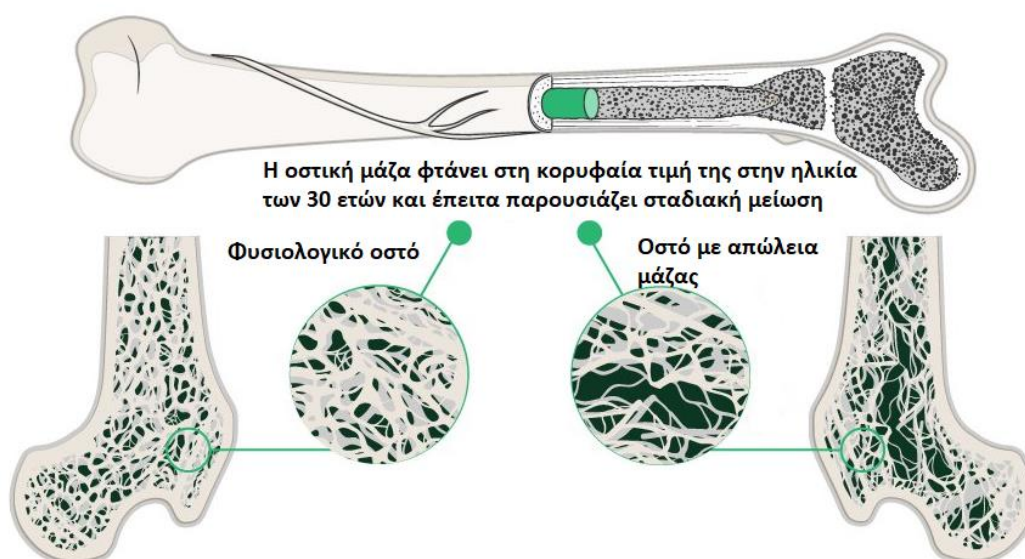
Σχήμα 5: Οι ασκήσεις αντοχής αυξάνουν την ευαισθησία των μυών των ατόμων προχωρημένης ηλικίας στην ινσουλίνη και προλαμβάνουν την ηλικιο-εξαρτώμενη έκπτωση της λειτουργικότητας των μιτοχονδρίων. (Πηγή: *Cell Metabolism*. June 14, 2016 ; 23 : 1034–1047)

4.3.2. Συσχέτιση της φυσικής δραστηριότητας με την οστική πυκνότητα

Η φυσική δραστηριότητα επιβραδύνει την εμφάνιση οστεοπενίας και οστεοπόρωσης, μειώνει την πιθανότητα κατάγματος ισχίου κατά 20 έως 70 τοις εκατό και συμβάλλει στην πρόληψη των πτώσεων. Μάλιστα όταν περιλαμβάνει ταχείες στροφές και άλματα, είναι έντονη και μακροπρόθεσμη, δύναται να βελτιώσει την οστική πυκνότητα στα άτομα προχωρημένης ηλικίας (Marques et al., 2012). Είναι σημαντικό η άσκηση να γίνεται συστηματικά γιατί στην ενήλικο

ζωή τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης στην οστική πυκνότητα αναστρέφονται γρήγορα μετά από τη διακοπή της. ⁽⁹⁾

Στην οστεοπενία συστήνεται η αερόβια άσκηση, το τρέξιμο και οι ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης (Kohrt et al., 2004), ενώ στην οστεοπόρωση προτιμώνται οι ασκήσεις βελτίωσης της μυϊκής δύναμης και της στάσης του σώματος με στόχο την αντιμετώπιση της θωρακικής κύφωσης που προκαλείται συχνά στην πάθηση αυτή. Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι τα καλύτερα αποτελέσματα στην ήπια και μέτρια οστεοπόρωση επέρχονται με το γρήγορο περπάτημα, ενώ στη σοβαρή μορφή επέρχονται με τις ασκήσεις στο νερό και τις ασκήσεις με το βάρος του σώματος. ⁽⁹⁾



Σχήμα 6: Στο σχήμα απεικονίζεται η μειωμένη οστική πυκνότητα και η διαταραγμένη αρχιτεκτονική των οστών στα άτομα προχωρημένης ηλικίας. (Πηγή: Nestlé Health Science, 2020)

4.3.3. Φυσική δραστηριότητα ως μέσο πρόληψης της νοητικής έκπτωσης

Η άσκηση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης νοητικής έκπτωσης προϋούσης της ηλικίας. Έχει αποδειχθεί ότι η σωματική δραστηριότητα και ιδίως η αερόβια άσκηση κατά τη μέση ηλικία προστατεύει από την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης στην προχωρημένη ηλικία (Gorelick et al., 2011 ; Lafortune et al., 2016). Η αερόβια άσκηση βελτιώνει κυρίως τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη μνήμη και τη γλώσσα, ενώ οι ασκήσεις με ανιστάσεις επιδρούν ευεγερτικά κυρίως στις νοητικές λειτουργίες (Colcombe και Kramer, 2003 ; Kamulainen et al., 2010 ; Smith et al., 2010). Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η άσκηση συμβάλλει στη διατήρηση των νοητικών λειτουργιών είναι η βελτίωση της εγκεφαλικής ροής, της καρδιαγγειακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, η αύξηση των νευροτροφινών του εγκεφάλου, καθώς και η ενίσχυση της πλαστικότητας του εγκεφάλου. ⁽⁹⁾

5. Οικογενειακή κατάσταση και υγιής γήρανση

5.1. Επίπτωση χρόνιων νοσημάτων και θνησιμότητα αναλόγως της οικογενειακής κατάστασης

Έχει υποστηριχθεί από διάφορες μελέτες ότι ο γάμος ελαττώνει τη θνησιμότητα και τη χρήση υπηρεσιών υγείας από τους μεγαλύτερους ενήλικες, ενώ η μεταβολή από την έγγαμη στην άγαμη κατάσταση σχετίζεται με αυξημένη υιοθέτηση αρνητικών συμπεριφορών υγείας. ⁽²⁵⁾ Σύμφωνα με τους Williams, Zhang και Packard (2016), η απουσία συντρόφου ανεξαρτήτως του αν το αίτιο είναι το διαζύγιο, η χηρεία ή το ότι το άτομο δεν παντρεύτηκε ποτέ, έχει αρνητικές επιπτώσεις τόσο για τη σωματική όσο και για την ψυχική του υγεία, ενώ κατά τους Hughes και Waite (2009), η παράταση του χρονικού διαστήματος που διανύει ένα άτομο ύστερα από το διαζύγιο ή τη χηρεία μέχρι να ξαναπαντρευτεί επηρεάζει αρνητικά το επίπεδο της υγείας του. ^{(26),(27)} Οι Murphy και συν. (2007) διαπίστωσαν ότι τα παντρεμένα άτομα παρουσιάζουν χαμηλότερη θνησιμότητα και ότι η μεγαλύτερη ελάττωση της θνησιμότητας χάρη στην επίδραση του γάμου παρατηρείται στις μεγαλύτερες ηλικίες.

Μάλιστα, κατά τους Martikainen και Valkonen, τους πρώτους 6 μήνες μετά το θάνατο του ενός συζύγου, παρατηρείται αύξηση της θνησιμότητας κατά 30% για τους άνδρες και κατά 20% για τις γυναίκες, ενώ τα ποσοστά αυτά ελαττώνονται όταν υπάρχει ψυχολογική υποστήριξη από το περιβάλλον. ⁽²²⁾ Κατά τους Schulz και συν. (2001), όμως, όταν ο ένας σύζυγος έχει επιφορτιστεί με τη φροντίδα του άλλου συζύγου ο οποίος πάσχει από σοβαρά προβλήματα υγείας, ύστερα από το θάνατο του άρρωστου συζύγου παρατηρείται ελάττωση των συμπεριφορών που εγκυμονούν κινδύνους για την υγεία του συζύγου-φροντιστή. ⁽²⁷⁾ Σύμφωνα με τους Lund και συν. (2002), βέβαια, ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας σε σχέση με το γάμο αποτελεί η συγκατοίκηση. Παρατηρείται, δηλαδή, σημαντικά αυξημένη θνησιμότητα των ατόμων που διαβιούν μόνοι συγκριτικά με τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας που συγκατοικούν. ⁽²²⁾

5.2. Αίτια της επίδρασης της οικογενειακής κατάστασης στην κατάσταση της υγείας

Η συσχέτιση της οικογενειακής κατάστασης με το επίπεδο της υγείας του ενήλικα προχωρημένης ηλικίας οφείλεται σε ορισμένα ευεργετικά αποτελέσματα που παρουσιάζει ο γάμος για την υγεία. Πράγματι, ο γάμος έχει συσχετισθεί με καλύτερη οικονομική κατάσταση που επηρεάζει την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας, ευρύτερο κοινωνικό δίκτυο το οποίο διευκολύνει την πρόσβαση στην ιατρική πληροφορία και τις υπηρεσίες υγείας, καθώς και με υιοθέτηση θετικών συμπεριφορών υγείας. ^{(22),(28)} Από την άλλη πλευρά, η κακή ποιότητα της σχέσης μεταξύ των συζύγων ενδέχεται να επιδρά αρνητικά στην υγεία μέσω εξασθένησης του ανοσοποιητικού συστήματός (Jaremka et al., 2013). ⁽²⁷⁾

Η επίδραση του γάμου στην κατάσταση της υγείας σχετίζεται, επίσης, με την τάση των ατόμων που είναι λιγότερο υγιείς να μην βρίσκονται σε έγγαμη κατάσταση λόγω μειωμένης ελκυστικότητας και χαμηλότερου εισόδηματος (Averett, Sikora and Argys, 2008; Lillard and Panis, 1996). ^{(22), (27)} Πιο

συγκεκριμένα, η έκπτωση της σωματικής υγείας έχει συσχετισθεί με χαμηλότερη πιθανότητα ένα άτομο να παντρευτεί, με κακής ποιότητας έγγαμο βίο, καθώς και με αυξημένη πιθανότητα διαζυγίου. Μάλιστα κατά τη μελέτη των Iveniuk και συν. (2014), η φτωχότερη υγεία του ενός εκ των δύο συζύγων στα ζευγάρια προχωρημένης ηλικίας συνδέεται με συχνότερες ενδοοικογενειακές συγκρούσεις. Σε άλλες μελέτες όμως, έχει φανεί ότι έπειτα από σοβαρή νόσο όπως ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα που αντιμετωπίστηκε με καρδιοχειρουργική επέμβαση (Konstam et al., 1998) ή ο καρκίνος του μαστού (Dorval et al, 1999), δεν επηρεάστηκε το αίσθημα ικανοποίησης από τον έγγαμο βίο και δεν αυξήθηκε η πιθανότητα διαζυγίου, ενώ σε άλλες φάνηκε ότι η εμφάνιση νόσου επέδρασε ευεργετικά στη σχέση του ζευγαριού πιθανώς λόγω πρόκλησης μεγαλύτερης συναισθηματικής σύνδεσης μεταξύ των συζύγων. ⁽²⁷⁾

Τα ζευγάρια προχωρημένης ηλικίας, ωστόσο, επηρεάζονται λιγότερο από την εμφάνιση νόσου συγκριτικά με τα νεότερα, πιθανώς λόγω του ότι αυτή είναι αναμενόμενο να εμφανιστεί προϊούσης της ηλικίας. Κατά τον Boss (2011), η δυσκολότερα διαχειρίσιμη ασθένεια για το ζευγάρι μεγαλύτερης ηλικίας είναι η άνοια, καθώς μπορεί να μην γίνει αντιληπτό ότι η αλλαγή της συμπεριφοράς του συζύγου είναι απόρροια της νόσου. ⁽²⁷⁾

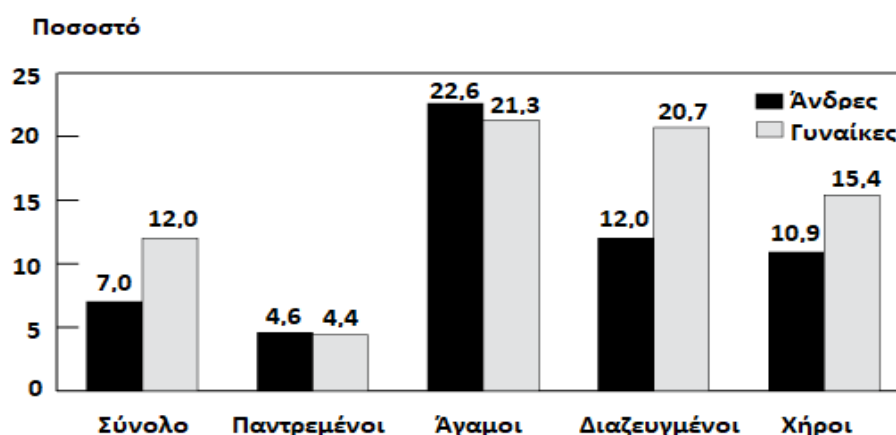
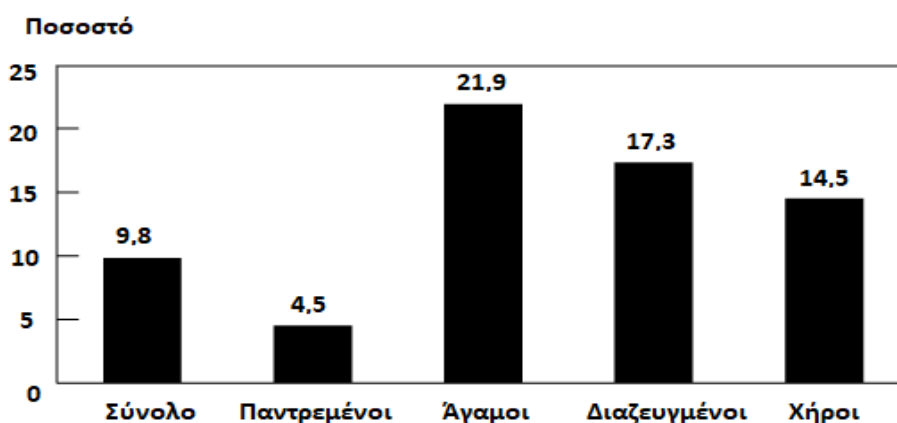
5.3. Η διαφορά της επίδρασης της οικογενειακής κατάστασης στην υγεία ανάμεσα στα δύο φύλα

Σε πληθώρα μελετών έχει φανεί ότι άνδρες που είτε δεν παντρεύτηκαν ποτέ είτε χώρισαν, παρουσιάζουν χειρότερη υγεία συγκριτικά με τους παντρεμένους. Όσον αφορά το θήλυ φύλο, όμως, τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα. Έτσι, σε κάποιες μελέτες υποστηρίζεται ότι το να μην έχει παντρευτεί μία γυναίκα έχει ουδέτερη ή ακόμα και ευεργετική επίδραση για την κατάσταση της υγείας της σε προχωρημένη ηλικία, ενώ άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι γυναίκες αυτές παρουσιάζουν αυξημένη θνησιμότητα. ⁽²³⁾ Σύμφωνα με τους Williams και Umberson (2004), ωστόσο, οι αρνητικές επιπτώσεις του διαζυγίου και της χηρείας για τη σωματική υγεία τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών οξύνονται με την αύξηση της ηλικίας, αλλά για

τις γυναίκες είναι σημαντικά μικρότερες. Βέβαια, η ποιότητα της σχέσης ανάμεσα στους συζύγους διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο. Παραδείγματος χάριν, η μειωμένη στοργικότητα της γυναίκας έχει συσχετισθεί με χειρότερης ποιότητας σωματική υγεία του συζύγου τους. ⁽²²⁾

Όσον αφορά την εμφάνιση κατάθλιψης, φαίνεται ότι ο γάμος προδιαθέτει στην εμφάνισή της για το άρρεν φύλο, ενώ αντίθετα δρα ως προστατευτικός παράγοντας μειώνοντας την επίπτωσή της για το θήλυ φύλο. Όμως η κατάθλιψη που προκύπτει έπειτα από τη χηρεία είναι σοβαρότερη στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες (Williams, Zhang and Packard, 2017). ⁽²⁶⁾

Ποσοστό των ατόμων 65 ετών και άνω που βρίσκονται κάτω από τη γραμμή φτώχειας, ανάλογα με την οικογενειακή κατάσταση και το φύλο



Σχήμα 7: Στο σχήμα απεικονίζεται η συσχέτιση της οικογενειακής κατάστασης και του φύλου με τη φτώχεια. (Πηγή: Social Security Bulletin ; Vol. 67, No. 2, 2007)

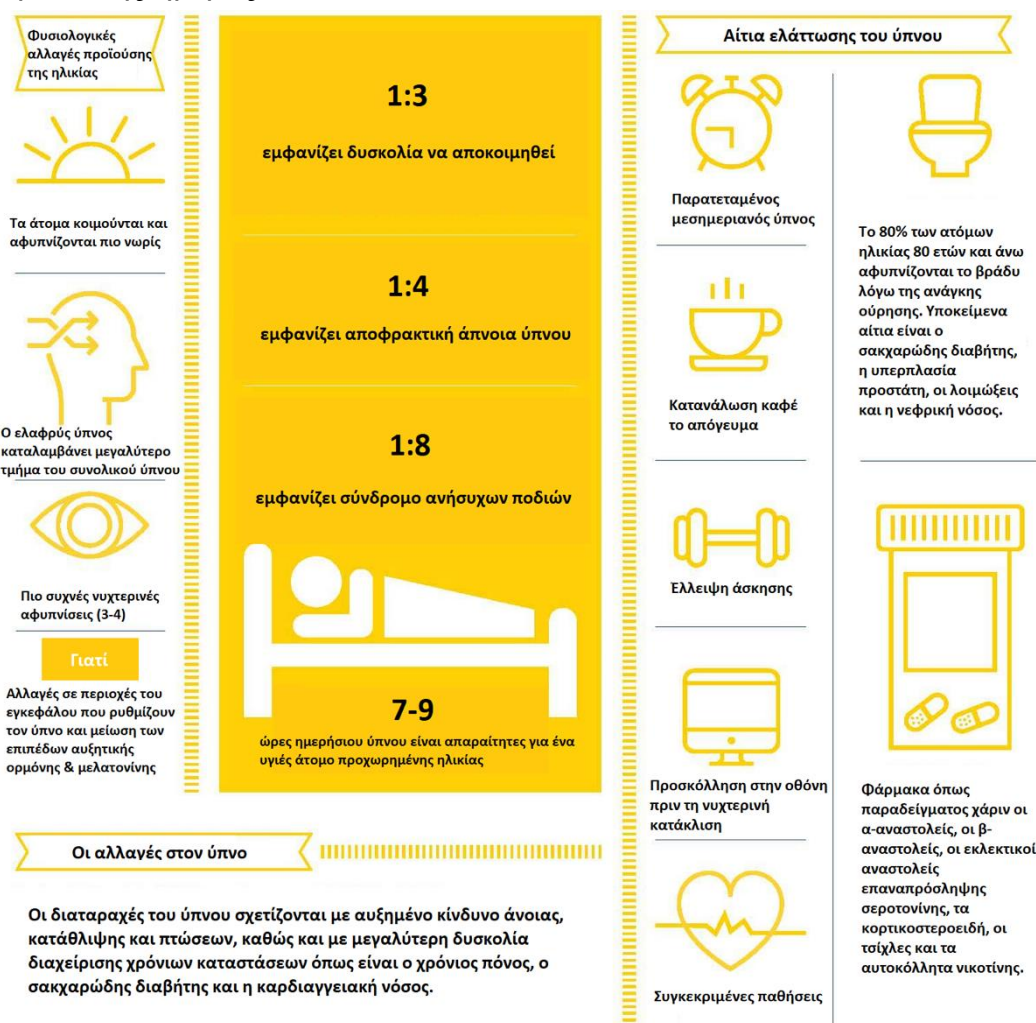
6. Η σημασία του ύπνου για την υγιή γήρανση

Το Εθνικό Ίδρυμα Ύπνου (2015) έχει συστήσει σαν επιθυμητή διάρκεια ημερήσιου ύπνου για τους ενήλικες άνω των 65 ετών τις 7 έως 8 ώρες ημερησίως και η Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου (2015) έχει συστήσει σαν ελάχιστη διάρκεια βραδινού ύπνου τις 7 ώρες. ⁽²⁹⁾

Κατά τη διάρκεια του ύπνου λαμβάνουν χώρα στον εγκέφαλο διεργασίες που επηρεάζουν τις νοητικές ικανότητες του ατόμου, τη διάθεση και την ενέργειά του, καθώς και την ισχύ των αναμνήσεων που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ενδυναμώνεται, επίσης, η ικανότητα προσοχής, επίλυσης προβλημάτων και η δημιουργικότητα. ⁽³¹⁾ Αντίθετα, η ανεπαρκής διάρκεια του βραδινού ύπνου σχετίζεται με προβλήματα μνήμης, ευερεθιστότητα και αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης, πτώσεων και ατυχημάτων. ⁽³⁰⁾

Πιο συγκεκριμένα, η πορεία του βραδινού ύπνου χωρίζεται σε 5 στάδια τα οποία εναλλάσσονται κυκλικά. Δύο από αυτά, το στάδιο των γρήγορων κινήσεων των ματιών (REM) και το στάδιο των βραδένων κυμάτων, βραχύνονται με την πάροδο της ηλικίας. Στο στάδιο των γρήγορων κινήσεων των ματιών (REM) κατά το οποίο εξελίσσονται τα όνειρα, ενεργοποιούνται οι δομές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη μνήμη, τη ρύθμιση των συναισθημάτων και την αναλυτική σκέψη, ενώ στο στάδιο των βραδένων κυμάτων προωθείται η εκμάθηση κινητικών δεξιοτήτων που απαιτούνται για την εκτέλεση των διαφόρων δραστηριοτήτων,

Με την πάροδο της ηλικίας, ακόμα, αυξάνεται η επίπτωση των διαταραχών ύπνου όπως είναι η υπνική άπνοια. Μάλιστα, έρευνες έχουν αναδείξει ότι η υπνική άπνοια επιφέρει αύξηση του αμυλοειδούς, της πρωτεΐνης που σχετίζεται με τη νόσο Alzheimer. Δηλαδή η διαταραχή του ύπνου επιφέρει συσσώρευση αμυλοειδούς, αλλά και η συσσώρευση αμυλοειδούς οδηγεί στην εμφάνιση της νόσου Alzheimer στην οποία ελαττώνεται η ποιότητα του ύπνου. Πράγματι, είναι γνωστό ότι τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer παρουσιάζουν συχνά αυπνία κατά τη διάρκεια της νύχτας και υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. ⁽³¹⁾



Σχήμα 8: Χαρακτηριστικές τροποποιήσεις του ύπνου προοιούσης της ηλικίας και αίτια αυτών. (Πηγή: The Johns Hopkins University, The Johns Hopkins Hospital, and Johns Hopkins Health System, 20120)

7. Η διαφορά των δύο φύλων όσον αφορά την επίτευξη της υγιούς γήρανσης

Έχει φανεί ότι παρά το μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης που παρουσιάζει το γυναικείο φύλο, οι άνδρες επιτυγχάνουν σε μεγαλύτερο ποσοστό υγιή γήρανση (Assmann et al., 2015 & Jaspers et al., 2016). Αντίθετα, οι γυναίκες μπορεί να ζουν περισσότερα χρόνια αλλά αυτά φαίνεται ότι συνοδεύονται συχνότερα από αναπηρία, πόνο και διαταραχή της ψυχικής υγείας. Οι δράσεις των ορμονών του φύλου, η έκφραση διαφορετικών γονιδίων ανάμεσα στα δύο φύλα, ο διαφορετικός τρόπος αντίληψης των συμπτωμάτων που μπορεί να επιφέρει καθυστέρηση στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας για το γυναικείο φύλο και τέλος, η λιγότερο θορυβώδης κλινική συμπτωματολογία με την οποία μπορούν να εκδηλωθούν ορισμένες νόσοι στις γυναίκες οδηγώντας σε καθυστέρηση διάγνωσης και θεραπείας, αποτελούν πιθανά αίτια της διαφοράς στα ποσοστά υγιούς γήρανσης ανάμεσα στα δύο φύλα. ⁽⁴⁶⁾

Υγιής ή επιτυχημένη γήρανση;

Η «υγιής» γήρανση δεν ταυτίζεται απόλυτα με την «επιτυχημένη» γήρανση. ⁽⁹⁾ Κατά την Francine Grodstein, απαιτείται παράλληλη φροντίδα της σωματικής, ψυχικής και νοητικής υγείας του ατόμου. ⁽³²⁾ Ενώ η «υγιής» γήρανση, αφορά αποκλειστικά την υγεία και τη λειτουργικότητα του ατόμου, ο όρος «επιτυχημένη» γήρανση συμπεριλαμβάνει τη σωματική και νοητική ευρωστία, το αίσθημα ικανοποίησης από τη ζωή, την ικανότητα ελέγχου, την κοινωνική συμμετοχή καθώς και την ύπαρξη υποστηρικτικού περιβάλλοντος αποτελούμενου από φίλους και συγγενείς. Επομένως, η επίτευξη της επιτυχημένης γήρανσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συμπεριφορά και τον τρόπο ζωής του ατόμου. ⁽⁹⁾

Παράταση του προσδόκιμου υγιούς ζωής

Κατά την προσπάθεια παράτασης του προσδόκιμου υγιούς ζωής έχουν δοκιμαστεί διάφορες παρεμβάσεις, εκ των οποίων η μόνη που έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική σε πρωτεύοντα είναι ο θερμιδικός περιορισμός. ⁽¹⁰⁾ Ο θερμιδικός περιορισμός προσανατολίζει το μεταβολισμό προς τη σωματική

συντήρηση και την παράταση του προσδόκιμου ζωής. ⁽⁷⁾ Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο θερμιδικός περιορισμός επιβραδύνει το μεταβολικό ρυθμό και τη διαδικασία της γήρανσης, μειώνει την οξειδωτική βλάβη και προωθεί την υγιή γήρανση. Άλλες παρεμβάσεις που έχουν προταθεί είναι οι αναστολείς mTOR, οι ενεργοποιητές σιρτουίνης, οι ενεργοποιητές αυτοφαγίας και οι ενεργοποιητές της AMP εξαρτώμενης πρωτεϊνικής κινάσης. ⁽¹⁰⁾ Πράγματι, παρόμοια αποτελέσματα με τον θερμιδικό περιορισμό, εμφάνισε σε μελέτες που έγιναν στη ζύμη και στις μύγες, η ύπαρξη μειωμένης δραστηριότητας του σηματοδοτικού μονοπατιού της κινάσης TOR, μίας πρωτεΐνης που ρυθμίζει τις διάφορες διεργασίες του κυττάρου αναλόγως των σημάτων που προέρχονται από το περιβάλλον. ⁽⁷⁾

Τα διαθέσιμα φαρμακευτικά μέσα που στοχεύουν στην παράταση του προσδόκιμου υγιούς ζωής, διακρίνονται σε αυτά που εξολοθρεύουν τα γηρασμένα κύτταρα ('senolytics') και σε αυτά που περιορίζουν τον εκκριτικό τους φαινότυπο ('senomorphics'). ⁽¹¹⁾ Η συσσώρευση γηρασμένων κυττάρων σχετίζεται με πληθώρα ηλικιο-εξαρτώμενων ασθενειών όπως είναι οι νευροεκφυλιστικές, μεταβολικές και καρδιαγγειακές παθήσεις, οι ηπατικές, δερματικές και οστικές διαταραχές, οι κακοήθειες και οι φλεγμονώδεις νόσοι. Ο όρος εκκριτικός φαινότυπος των γηρασμένων κυττάρων αναφέρεται στην απελευθέρωση κυτταροκινών, χημειοκινών, πρωτεασών και αυξητικών παραγόντων από τα γηρασμένα κύτταρα, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη φλεγμονής και ίνωσης, τη νεοαγγειογένεση, την καταστροφή των αρχέγονων κυττάρων και την προώθηση του πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων. ⁽¹²⁾

Έτσι, η ανάπτυξη φαρμάκων που είτε εξολοθρεύουν τα γηρασμένα κύτταρα, είτε αναστέλλουν τον εκκριτικό του φαινότυπο, προσδοκεί στην καθυστέρηση της διαδικασίας της γήρανσης, στην παράταση του προσδόκιμου ζωής και στην αντιμετώπιση των ηλικιο-εξαρτώμενων ασθενειών. Μάλιστα σήμερα ερευνάται η πιθανή δραστικότητα έναντι των γηρασμένων κυττάρων, φαρμάκων που ήδη χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, όπως είναι η ρουξολιπινίμπη, η πανομπινοστάτη, η ταξόλη, τα γλυκοκορτικοειδή, η λοπεραμίδη και η μετφορμίνη. ⁽¹²⁾

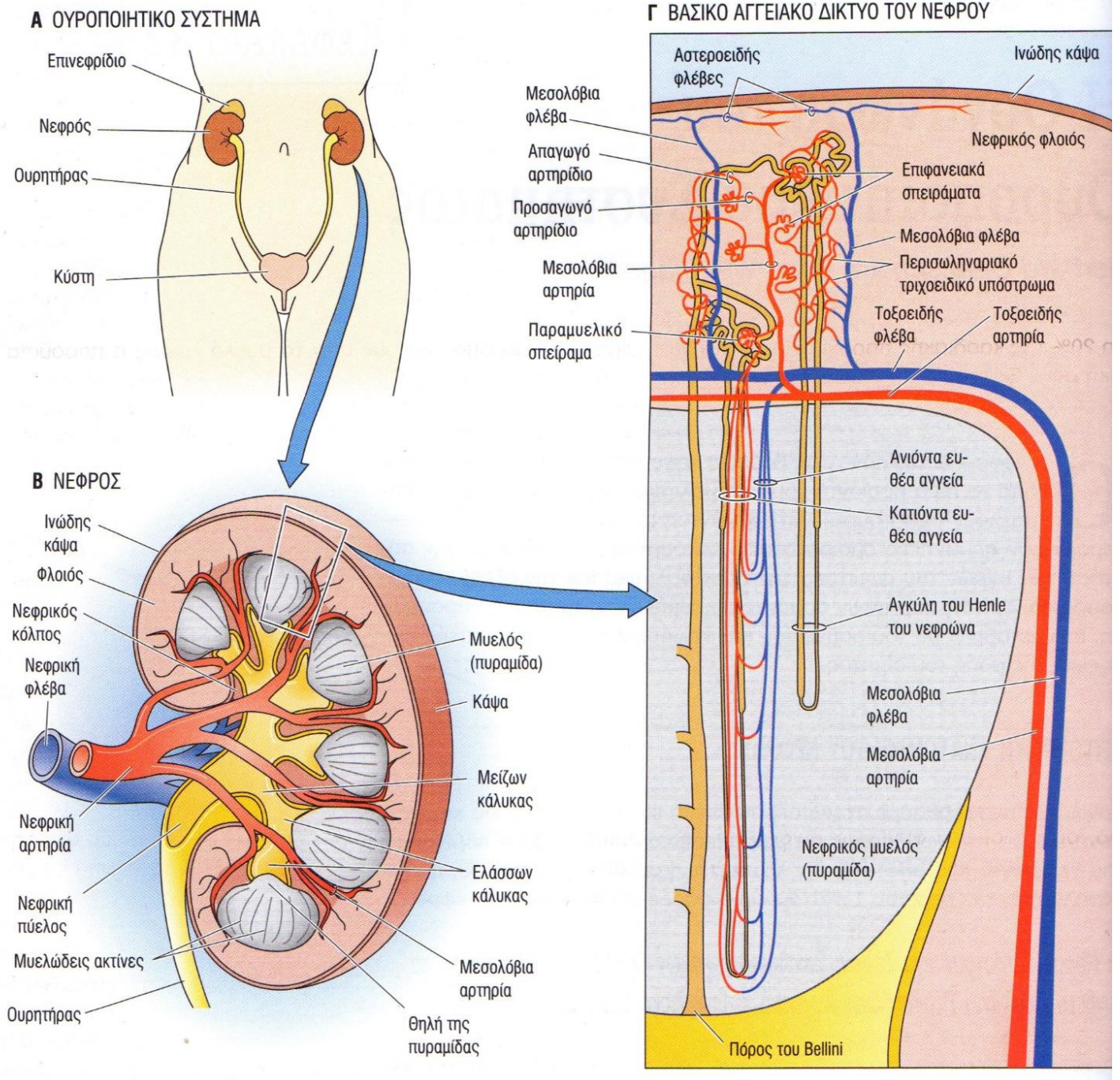
Βέβαια, λόγω της ανομοιογένειας των γηρασμένων κυττάρων και της χρησιμοποίησης από αυτά διαφορετικών αντι-αποπτωτικών μονοπατιών, πιθανώς να απαιτείται συνδυασμός φαρμάκων προκειμένου να περιοριστούν τα γηρασμένα κύτταρα που ανήκουν σε έναν ή περισσότερους ιστούς. ⁽¹¹⁾

ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ανατομία νεφρού

Οι νεφροί είναι οπισθοπεριτοναϊκά όργανα που επεκτείνονται από το δωδέκατο θωρακικό έως τον τρίτο οσφυϊκό σπόνδυλο. Στο μέσο της κοίλης επιφάνειάς τους, δηλαδή της επιφάνειας που βρίσκεται πλησίον της σπονδυλικής στήλης, εντοπίζεται μία σχισμή που καλείται πύλη. Από την πύλη διέρχονται τα νεφρικά αγγεία (αρτηρία, φλέβα, λεμφαγγεία), τα νεύρα και ο ουρητήρας που μεταφέρει τα ούρα από τους νεφρούς στην ουροδόχο κύστη. Η πύλη καταλήγει στο νεφρικό κόλπο, μία κοιλότητα η οποία περιέχει τα ούρα που παράγει ο νεφρός. Στην κοιλότητα αυτή αποτελείται από τη νεφρική πύελο και τις προεκτάσεις αυτής, δηλαδή τους μείζονες και τους ελάσσονες κάλυκες. Επίσης, οι νεφροί διαθέτουν ένα ινώδες περίβλημα, την κάψα, η οποία προσφέρει προστασία του οργάνου και σταθεροποίηση των αγγείων του.

Τέμνοντας το νεφρό εγκαρσίως, διαπιστώνουμε ότι αποτελείται από δύο στρώματα, διακριτά με το γυμνό μάτι, το φλοιό και το μυελό. Ο φλοιός διαθέτει κοκκώδη υφή λόγω του πλήθους των σπειραμάτων και των εσπειραμένων σωληναριακών δομών που εμπεριέχει, σε αντίθεση με το μυελό τον οποίο διασχίζουν σωληνάρια παράλληλα διατεταγμένα μεταξύ τους και μικρού μεγέθους αγγεία με αποτέλεσμα να έχει γραμμωτή όψη. Μάλιστα, διακρίνουμε ότι ο νεφρικός μυελός συνιστάται από 8 έως 18 επιμέρους δομές σχήματος κώνου, τις νεφρικές πυραμίδες. Η βάση του κώνου εκτείνεται κατά μήκος του φλοιομυελώδους ορίου, ενώ η κορυφή του εντοπίζεται στον ελάσσονα κάλυκα, επιτρέποντας την παροχέτευση των παραγόμενων ούρων στη νεφρική πύελο και τελικά στον ουρητήρα και την ουροδόχο κύστη. ⁽³³⁾

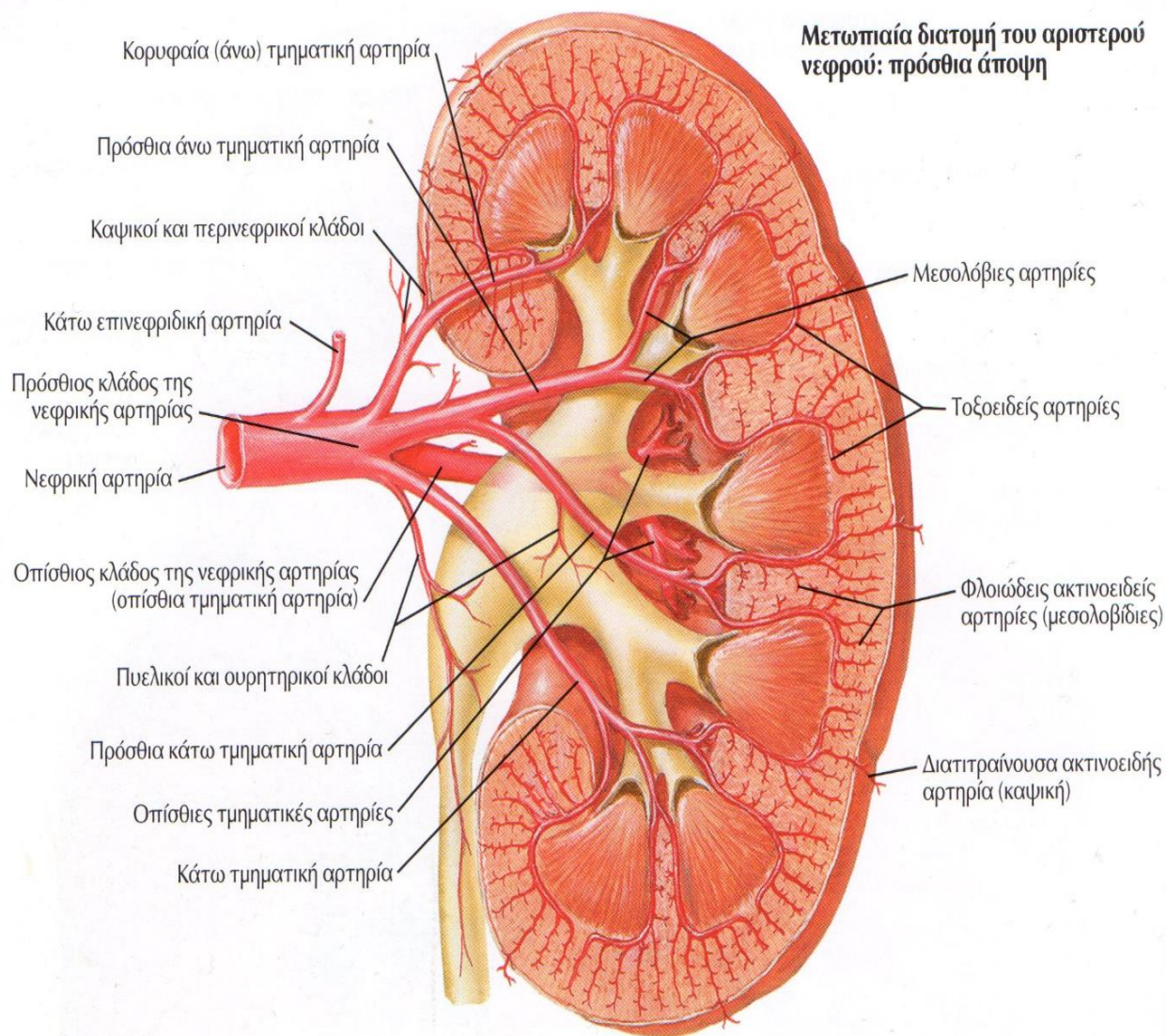


Σχήμα 9: Στο σχήμα απεικονίζονται η θέση των νεφρών στο ανθρώπινο σώμα (Α), η δομή του νεφρού (Β) και η εγκάρσια διατομή του σώματος του νεφρού (Γ). (Πηγή : Boron, W. F. & Boulραερ, E.L., Ιατρική Φυσιολογία, 2006)

2. Νεφρική κυκλοφορία

Το 20% της καρδιακής παροχής καταλήγει μέσω των νεφρικών αρτηριών στους νεφρούς. Το 10% του συνολικού αίματος που παροχετεύεται στους νεφρούς διοχετεύεται στο μυελό, ενώ το 90% χρησιμοποιείται για την αιμάτωση του φλοιού. Όταν η νεφρική αρτηρία φτάσει στην πύλη που όπως αναφέραμε αποτελεί μία σχισμή στο μέσο της κοίλης επιφάνειας του νεφρού, διχάζεται στους δύο κύριους κλάδους της, την πρόσθια και την οπίσθια νεφρική αρτηρία. Αυτές διακλαδίζονται περαιτέρω δίνοντας γένεση στις μεσολόβιες και τις τοξοειδείς αρτηρίες (Σχ. 5-B). Οι τοξοειδείς αρτηρίες που εκτείνονται κατά μήκος της βάσης της νεφρικής πυραμίδας αντίστοιχα προς τη φλοιομυελώδη συμβολή, διακλαδίζονται περαιτέρω δημιουργώντας τις μεσολοβίδες (ή φλοιώδεις ακτινοειδείς) αρτηρίες. Από τις τελευταίες προκύπτουν εντός του νεφρικού φλοιού τα προσαγωγά αρτηριόλια, τα οποία καταλήγουν στα σπειραματικά τριχοειδή και αυτά με τη σειρά τους συνενώνονται για να σχηματίσουν τελικά τα απαγωγά αρτηριόλια. Τα απαγωγά αρτηριόλια θα δημιουργήσουν τα τριχοειδή αγγεία περίξ των σωληναρίων, τα οποία θα προσφέρουν στα σωληνάρια το απαραίτητο οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά. (33)

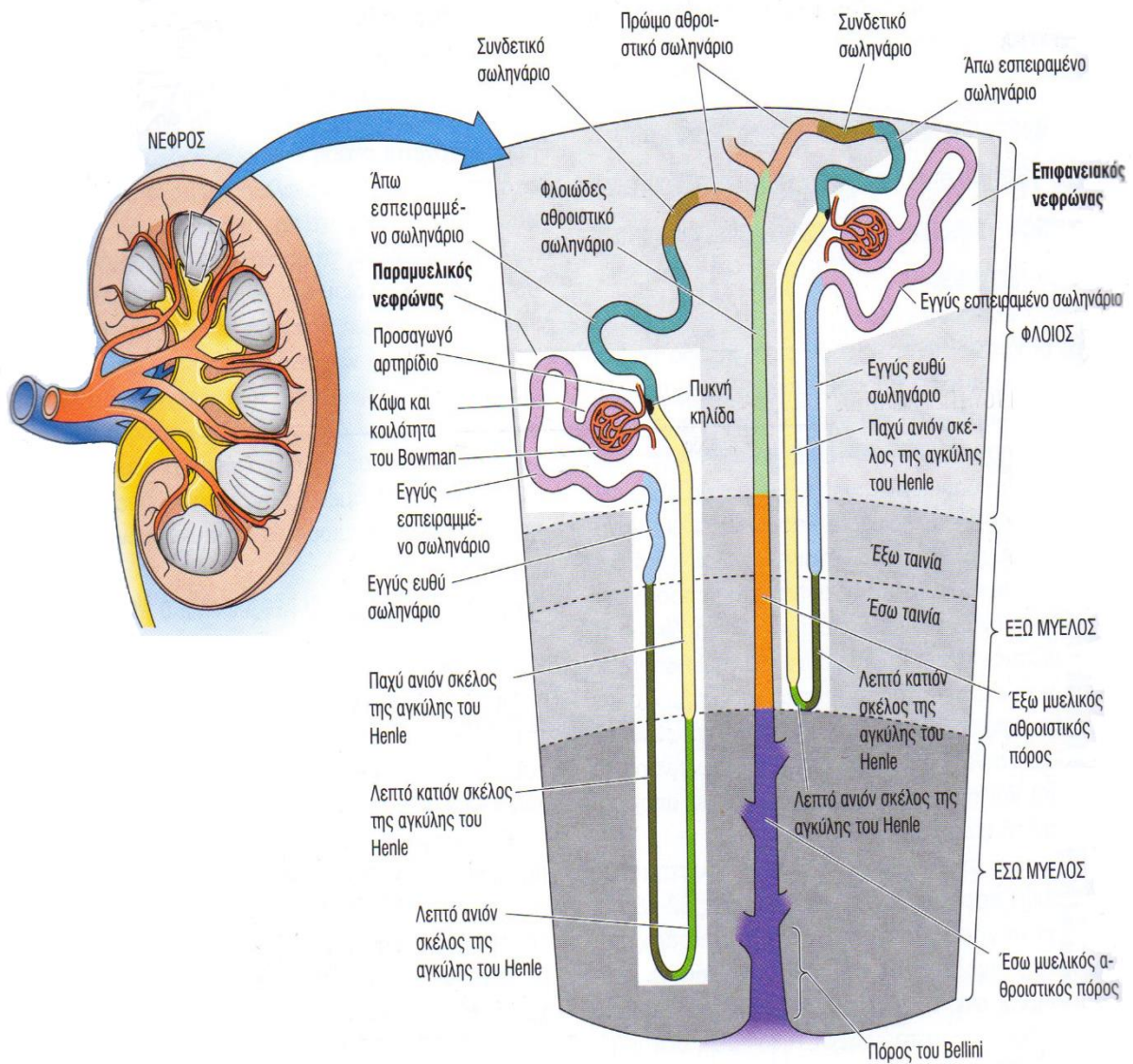
Τα περισωληναριακά τριχοειδή εκβάλλουν σε μικρούς φλεβικούς κλάδους, οι οποίοι συνενώνονται σχηματίζοντας μεγαλύτερες φλέβες. Αυτές με τη σειρά τους θα συνενωθούν για να σχηματίσουν τελικά τη νεφρική φλέβα που θα εξέλθει από τη νεφρική πύλη.⁽³⁴⁾ Όσον αφορά τα λεμφαγγεία, αυτά εντοπίζονται μόνο εντός του νεφρικού φλοιού και εξέρχονται επίσης από την πύλη, ακολουθώντας την πορεία των αρτηριών. Ο ρόλος τους συνιστάται στην παροχέτευση του διάμεσου υγρού. Επίσης περιέχουν μεγάλες ποσότητες ορμονών όπως είναι η ρενίνη. (33)



Σχήμα 10 : Απεικόνιση των ενδονεφρικών κλάδων της νεφρικής αρτηρίας.
 (Πηγή: Netter, F.H., Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών, 2004)

3. Δομή του νεφρώνα

Ο νεφρός αποτελείται από 800.000 έως 1.200.000 νεφρώνες. Ο κάθε νεφρώνας αποτελείται από το σπείραμα και το σωληνάριο. Το σπείραμα είναι ένας θύσανος αγγείων όπου διηθείται το αίμα, ενώ το σωληνάριο αποτελεί ένα σωληνοειδή σχηματισμό από επιθηλιακά κύτταρα, ο οποίος μετατρέπει το αρχικό διήθημα σε τελικό ούρο. Το σωληνάριο χωρίζεται επιμέρους στα εξής τμήματα : το εγγύς σωληνάριο, το λεπτό κατιόν και λεπτό ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, το άπω εσπειραμένο σωληνάριο και το συνδετικό σωληνάριο. Το συνδετικό σωληνάριο εκβάλλει στο αρχικό αθροιστικό σωληνάριο και στη συνέχεια στο φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο και στο μυελώδη αθροιστικό πόρο. Ακόμα, το σπείραμα περιβάλλεται από την κάψα του Bowman σχηματίζοντας το χώρο του Bowman, ο οποίος συνέχεια με το εγγύς σωληνάριο και κατά συνέπεια το διήθημα μεταβιβάζεται τελικά στα σωληνάρια. ⁽³³⁾



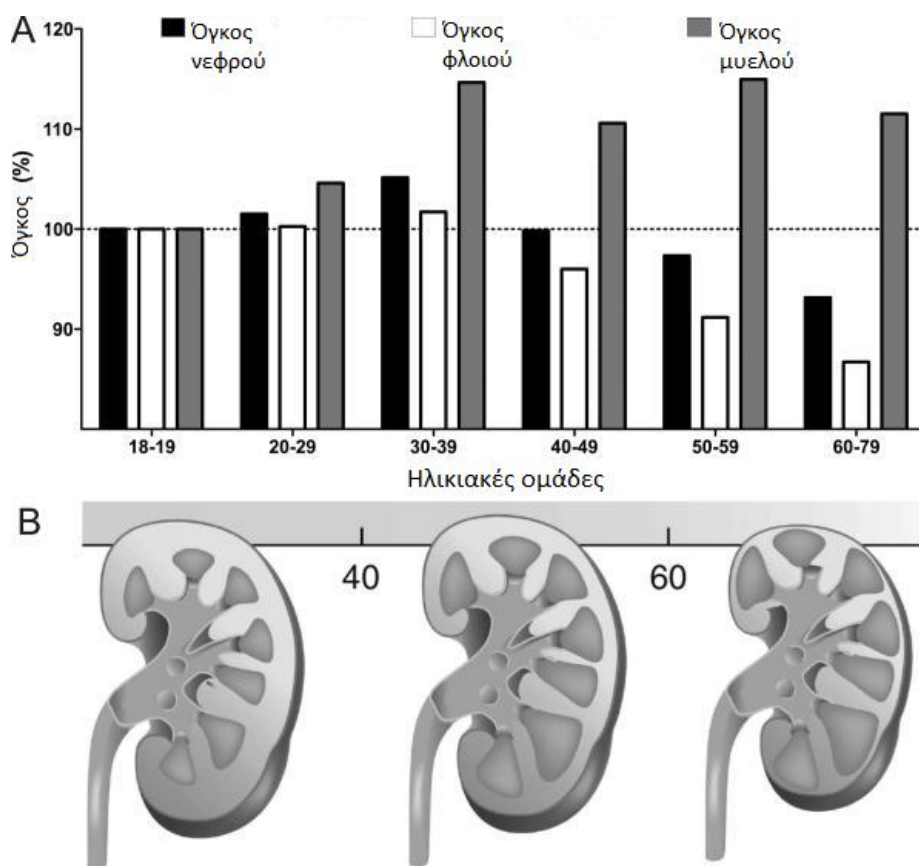
Σχήμα 11 : Δομή του νεφρώνα.

(Πηγή : Boron, W. F. & Boulραερ, E.L., Ιατρική Φυσιολογία, 2006)

Γήρανση και νεφρική λειτουργία

1. Εισαγωγή

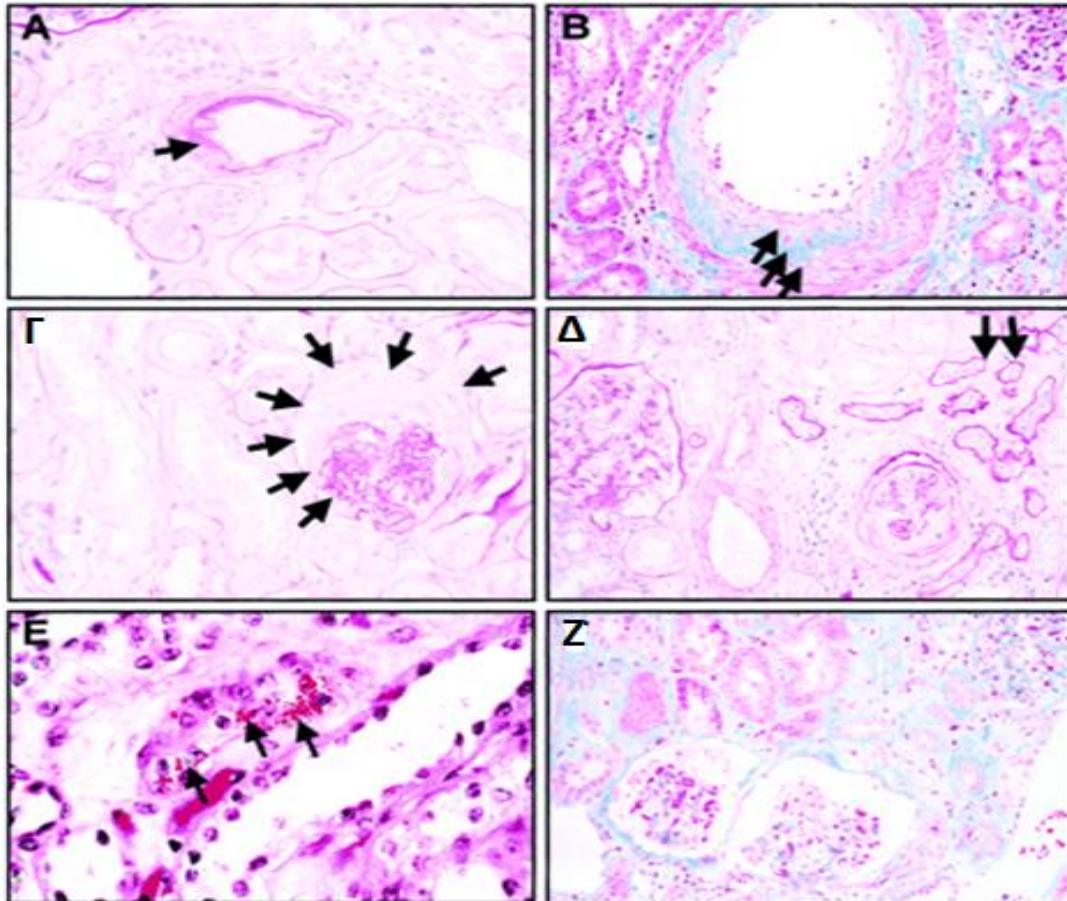
Η μάζα του νεφρού παρουσιάζει σταδιακή αύξηση από τη γέννηση έως την 4^η δεκαετία της ζωής. Τότε φτάνει τη μέγιστη τιμή της που είναι τα 250-270 γραμμάρια. Έκτοτε ακολουθεί μία φθίνουσα πορεία, παρουσιάζοντας κατά προσέγγιση μία ελάττωση της τάξης του 10% ανά δεκαετία. Η μείωση αυτή αφορά στο μεγαλύτερο μέρος της το νεφρικό φλοιό, ενώ η μάζα του νεφρικού μυελού διατηρείται σε μεγαλύτερο βαθμό. ⁽³⁹⁾ Μάλιστα, ένα τμήμα του νεφρικού παρεγχύματος και ιδίως του φλοιού, αντικαθίσταται από λιπώδη και ινώδη ιστό. Σε αυτό συμβάλλουν διάφοροι παράγοντες όπως είναι η ιστική ισχαιμία, οι τραυματισμοί, η υπέρταση, η παχυσαρκία και οι διαταραχές του μεταβολισμού. ⁽³⁵⁾ Επίσης, προϊούσης της ηλικίας πραγματοποιούνται ποικίλες μικροσκοπικές μεταβολές που αφορούν το σπείραμα, τα σωληνάρια, τα αγγεία και τον ενδιάμεσο ιστό και οι οποίες αναλύονται παρακάτω. ⁽³⁹⁾



Σχήμα 12: Στο σχήμα απεικονίζεται η επίδραση της αύξησης της ηλικίας στο συνολικό όγκο του νεφρού, τον όγκο του νεφρικού φλοιού και τον όγκο του

νεφρικού μυελού. (Πηγή: Adv Chronic Kidney Dis. January 2016 ; 23(1) : 19–28)

2. Μικροσκοπικές δομικές μεταβολές στο γηρασμένο νεφρό



Σχήμα 13: Στο σχήμα απεικονίζονται οι κυριότερες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις που ανευρίσκονται στο γηρασμένο νεφρό.

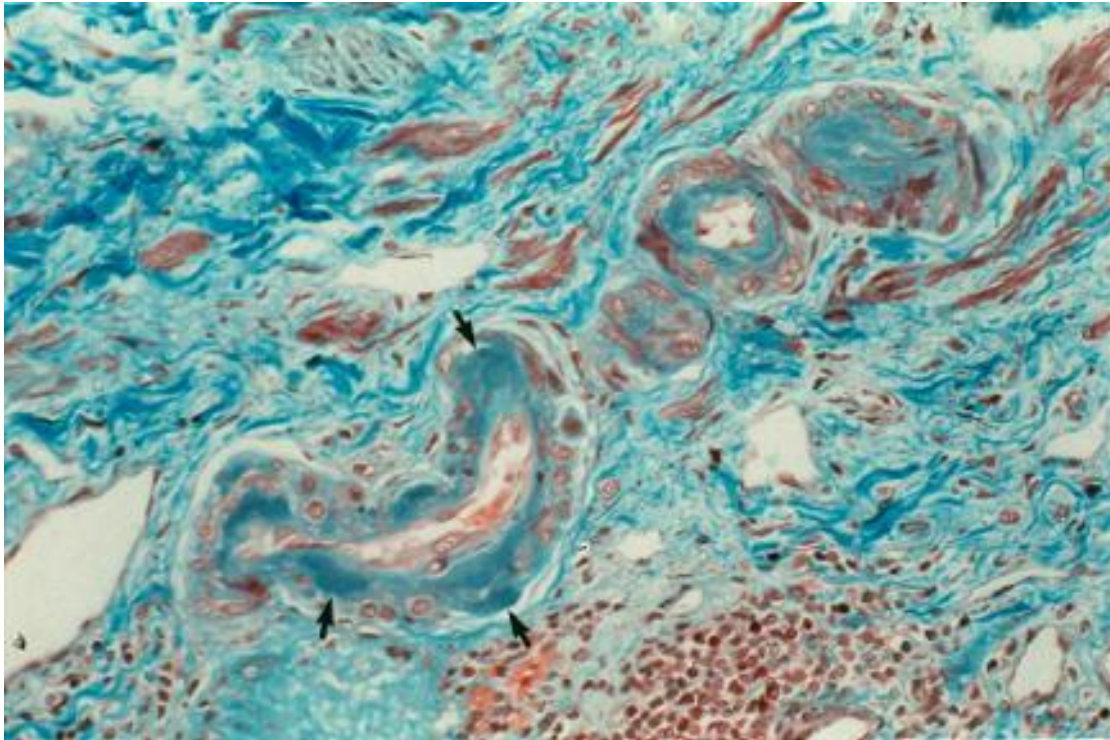
(Α):αρτηριολουαλίωση, (Β):ινώδης πάχυνση έσω χιτώνα,

(Γ):σπειραματοσκλήρυνση, (Δ):ατροφία σωληναρίων, (Ε):εναπόθεση

λιποφουσκίνης, (Ζ):ίνωση του ενδιάμεσου ιστού (Πηγή: Journal of the American Society of Nephrology. February 2001 ; 12 (2) : 385-393)

2.1. Νεφροσκλήρυνση

Ένα από τα χαρακτηριστικά μικροσκοπικά ευρήματα του γηρασμένου νεφρού είναι η νεφροσκλήρυνση.

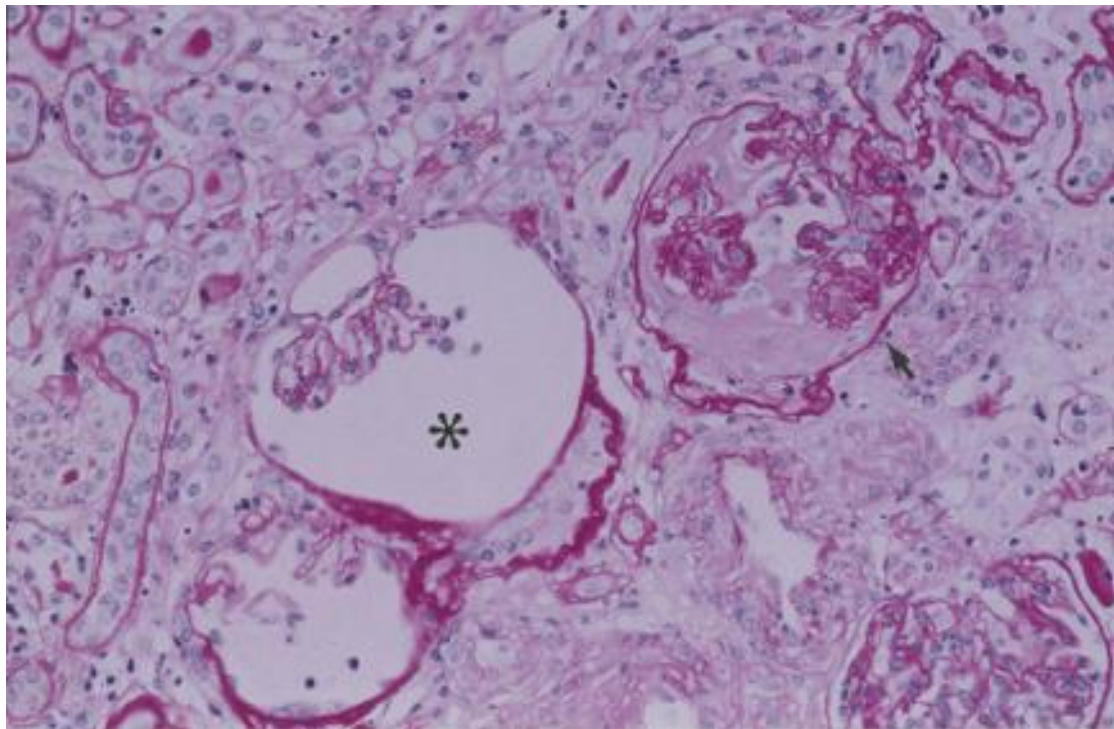


Σχήμα 14: Στο σχήμα απεικονίζονται χαρακτηριστικές ιστολογικές αλλοιώσεις της νεφροσκλήρυνσης, δηλαδή η συρρίκνωση του σπειράματος, η ολοσπειραματική σπειραματοσκλήρυνση (βέλος) και η έντονα ελικοειδής πορεία των τριχοειδών (αστερίσκος).

(Πηγή: Medscape. December 06, 2018)

Η νεφροσκλήρυνση χαρακτηρίζεται από αύξηση εστιακής και ολοσπειραματικής σπειραματοσκλήρυνσης, ατροφία των σωληναρίων, ίνωση του διάμεσου ιστού και αρτηριοσκλήρυνση, ενώ για τη διάγνωσή της απαιτείται η διενέργεια βιοψίας νεφρού.^{(37), (38)} Η επίπτωσή της αυξάνεται σταδιακά με την πάροδο της ηλικίας φτάνοντας να αφορά την πλειοψηφία των ατόμων άνω των

70 ετών. Μάλιστα έχει διαπιστωθεί ότι ο βαθμός νεφροσκλήρυνσης που επέρχεται μετά από πάροδο 8 ετών είναι παρόμοιος με το βαθμό νεφροσκλήρυνσης του νεφρού ενός ατόμου που πάσχει από αρτηριακή υπέρταση. Στην παθογένεση της νεφροσκλήρυνσης έχει φανεί ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο μηχανισμοί γήρανσης όπως είναι η βράχυνση των τελομερών, η αναστολή του κυτταρικού κύκλου και η φλεγμονή.⁽³⁸⁾



Σχήμα 15: Στο σχήμα απεικονίζεται η αρτηριοσκλήρυνση με τις εναποθέσεις υαλίνης (βέλη).

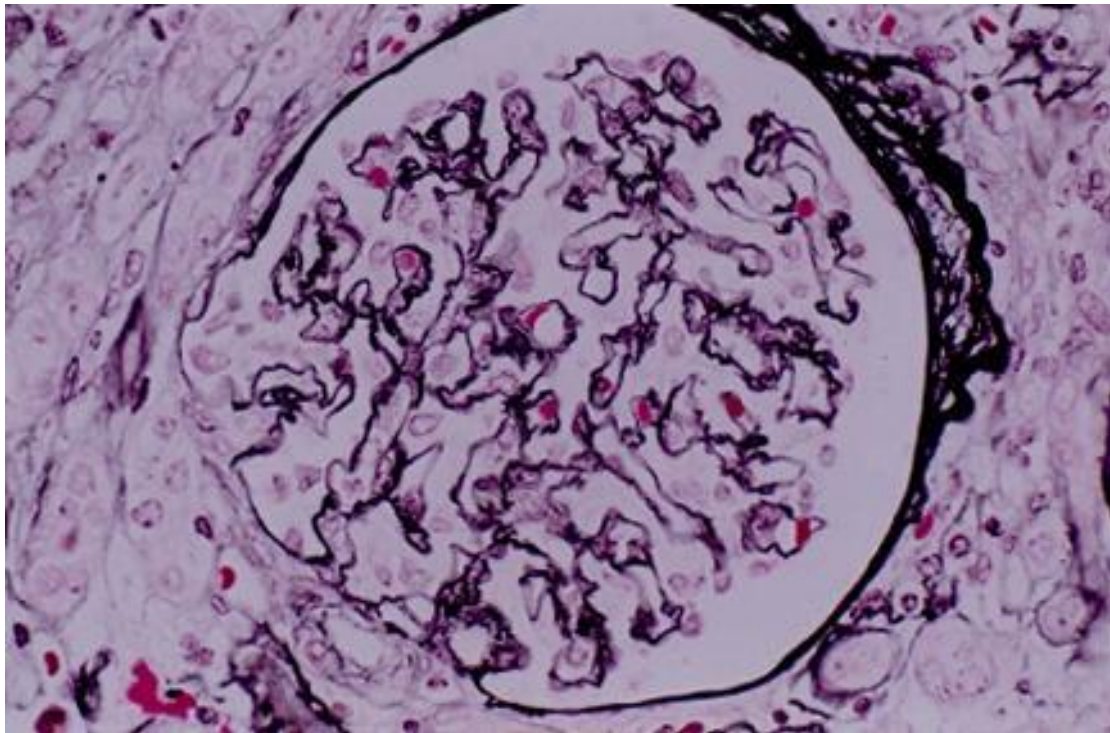
(Πηγή: Medscape. December 06, 2018)

2.2. Μεταβολές στο σπείραμα

Ο νεφρός του ενήλικα διαθέτει 330.000 έως 1.100.000 σπειράματα, αριθμός που εξαρτάται από τη φυλή, το φύλο και το βάρος γέννησης.⁽³⁸⁾ Με την πάροδο της ηλικίας, όμως, καταστρέφεται περίπου το 30% του συνόλου των σπειραμάτων και τροποποιείται η μορφολογία τους. Πιο συγκεκριμένα, σε ένα

σημαντικό ποσοστό των σπειραμάτων και ιδίως σε αυτά που εντοπίζονται στον φλοιό, εναποτίθεται υαλίνη ή ινώδης ιστός. ^{(36),(38)} Κατά τον Brenner (1983), η παθογενετική βάση της σπειραματοσκλήρυνσης συνιστάται στην αύξηση της ροής του αίματος και της πίεσης εντός των τριχοειδών των σπειραμάτων. Υποψία σπειραματοσκλήρυνσης πρέπει να τίθεται όταν ο νεφρός παρουσιάζει ελαττωμένη ικανότητα διήθησης χωρίς όμως να διαθέτει χαρακτηριστικές μορφολογικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στην αρτηριακή υπέρταση και το σακχαρώδη διαβήτη. Μάλιστα, τα υπόλοιπα λειτουργικά σπειράματα παρουσιάζουν αντιρροπιστικά αυξημένη διήθηση και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα ο συνολικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης του νεφρού να διατηρείται σταθερός. Βέβαια, με την πάροδο των ετών αυτή η αυξημένη διηθητική δράση ορισμένων σπειραμάτων μπορεί να επιφέρει σπειραματική υπέρταση. Οι λοιπές ιστολογικές αλλοιώσεις που προκύπτουν με την πάροδο της ηλικίας και αφορούν το σπείραμα είναι η λέπτυνση της βασικής μεμβράνης, η αύξηση του αριθμού των μεσαγγειακών κυττάρων, η ελάττωση του αριθμού των ποδοκυττάρων και η διασύνδεση του προσαγωγού και του απαγωγού αρτηριολίου. ⁽³⁸⁾

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης αρχίζει να ελαττώνεται προσεγγιστικά κατά 1 ml ανά έτος ήδη από την ηλικία των 30 ετών και η κάθαρση κρεατινίνης ελαττώνεται κατά 7,5-10 ml/λεπτό ανά δεκαετία. Έχει φανεί όμως ότι μόλις το ένα τρίτο των ατόμων προχωρημένης ηλικίας παρουσιάζει σημαντική έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ενώ ένα τρίτο δεν παρουσιάζει καμία μεταβολή και ένα τρίτο εμφανίζει μέτρια έκπτωση. Αξίζει να αναφερθεί ακόμα ότι προκειμένου να εκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία στα άτομα προχωρημένης ηλικίας προτιμάται η χρήση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και όχι η κάθαρση κρεατινίνης αφού με την πάροδο των ετών ελαττώνεται η παραγωγή κρεατινίνης και αυξάνεται η νεφρική αποβολή της. ⁽³⁵⁾



Σχήμα 16: Στο σχήμα απεικονίζεται η έντονα ελικοειδής πορεία της λεπυρυσμένης σπειραματικής βασικής μεμβράνης με συνοδό μείωση της διαμέτρου των σπειραματικών τριχοειδών. (Πηγή: Medscape. December 06, 2018)

2.3. Μεταβολές στα σωληνάκια και το διάμεσο ιστό

Με την πάροδο της ηλικίας ελαττώνεται ο συνολικός αριθμός, το μήκος και ο όγκος των νεφρικών σωληναρίων. Επίσης τα σωληνάκια μπορεί να παρουσιάσουν κατά τόπους ίνωση, ατροφία, εκκολπώματα και κύστεις. Οι απλές νεφρικές κύστεις αποτελούν συχνό εύρημα καθώς παρατηρούνται περίπου στο 50% των ενηλίκων άνω των 40 ετών. Τέλος, λέπτυνση της βασικής μεμβράνης των νεφρικών σωληναρίων και εναποθέσεις υαλίνης σε αυτά αποτελούν χαρακτηριστικές ιστολογικές αλλοιώσεις των τελικών σταδίων της νεφρικής νόσου. ⁽³⁸⁾

Με την πάροδο της ηλικίας, ο διάμεσος ιστός παρουσιάζει χαρακτηριστικά έκπτυξη, ίνωση και διήθηση από μονοκύτταρα. Η δημιουργία ινώδους ιστού στα σωληνάκια και το διάμεσο ιστό του γηρασμένου νεφρού σχετίζεται με την εναπόθεση κολλαγόνου, την ενεργοποίηση των γονιδίων που σχετίζονται με την ίνωση, την αλλαγή της δομής της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, καθώς και την τροποποίηση της έκφρασης των μεταλλοπρωτεϊνών και του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα βήτα (TGF-β).⁽³⁸⁾

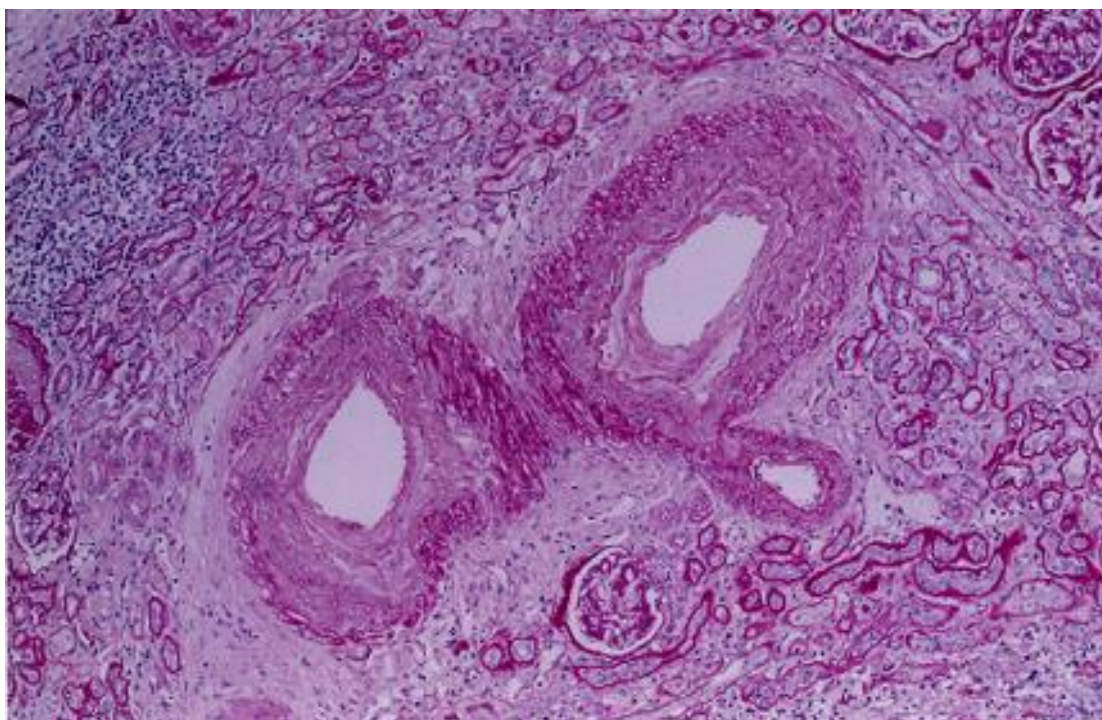
Οι προαναφερθείσες ανατομικές αλλαγές τροποποιούν τη λειτουργία των σωληναρίων. Αρχικά, επέρχεται αύξηση στην εγγύς επαναρρόφηση του νατρίου και μείωση στην κλασματική άπω επαναρρόφησης του. Η τροποποίηση της επαναρρόφησης του νατρίου σε συνδυασμό με την ανεπαρκή ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και τη μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης έχουν σαν συνέπεια την αυξημένη ευαισθησία των ατόμων προχωρημένης ηλικίας στην ανάπτυξη υπονατριαιμίας όταν δεν προσλαμβάνουν επαρκή ποσότητα αλατιού με τη διατροφή τους. Από την άλλη πλευρά, όταν προσλαμβάνουν μεγάλη ποσότητα αλατιού με τη διατροφή τους είναι πιθανό να αναπτύξουν υπερνατριαιμία λόγω αντίστασης στη δράση του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου, το οποίο έχει νατριουρητική δράση. Η κατάσταση αυτή μάλιστα σχετίζεται με την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου. Όσον αφορά το ισοζύγιο του καλίου, έχει φανεί ότι με την πάροδο της ηλικίας τα άτομα γίνονται ευάλωτα επιπλέον στην ανάπτυξη υποκαλιαιμίας λόγω ελάττωσης της δραστηριότητας της αντλίας νατρίου-καλίου.

Στη συνέχεια, η δυσλειτουργία των σωληναρίων ελαττώνει την ικανότητα μέγιστης συμπύκνωσης και αραίωσης των ούρων. Η μειωμένη ικανότητα μέγιστης αραίωσης των ούρων, μάλιστα, συμβάλλει στην ανάπτυξη υπονατριαιμίας από αραίωση έπειτα από κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων υγρών. Τέλος, με την πάροδο της ηλικίας ελαττώνεται η ικανότητα του νεφρού να αυξάνει την αμμωνία και τη σύνθεση κατιόντων υδρογόνου όταν αντιμετωπίζει υψηλό φορτίο οξέος, με αποτέλεσμα οι μεγαλύτεροι ενήλικες να είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη οξείδωσης.⁽³⁸⁾

2.4. Αγγειακές μεταβολές

Τα αγγεία του γηρασμένου νεφρού παρουσιάζουν τις τυπικές δομικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα στο αγγειακό σύστημα του ανθρώπου προϋούσης της ηλικίας, δηλαδή υπερτροφία του έσω και μέσου χιτώνα, αρτηριοσκλήρυνση και αθηρωμάτωση. Επιπρόσθετα, χαρακτηριστικές μεταβολές που αφορούν ειδικά το αγγειακό σύστημα του νεφρού είναι η ακανόνιστη διάταξη και η ελικοειδής πορεία των προσπειραματικών αγγείων, η απευθείας επικοινωνία του προσαγωγού και του απαγωγού αρτηριολίου, καθώς και η λέπτυνση του τοιχώματος με συνοδό στένωση του αυλού του προσαγωγού αρτηριολίου. Επίσης σε νεφρούς πασχόντων από σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση μπορεί να υπάρχουν μικροέμφρακτα λόγω εμβολισμού κρυστάλλων χοληστερόλης, ενώ η χρόνια υπέρταση έχει συσχετισθεί επιπλέον με την ανάπτυξη ινώδους υπερπλασίας του έσω χιτώνα των μεσολόβιων αρτηριών. ⁽³⁸⁾

Η νεφρική ροή πλάσματος ελαττώνεται σταδιακά με την πάροδο των ετών φτάνοντας από τα 1.200 ml/λεπτό στην ηλικία των 30 έως 40 ετών στα 600 ml/λεπτό στην ηλικία των 80 ετών. ⁽³⁶⁾ Αυτή η μείωση αφορά κυρίως το νεφρικό φλοιό, ενώ η ροή πλάσματος στο νεφρικό μυελό διατηρείται σε μεγάλο βαθμό. ⁽³⁸⁾



Σχήμα 17: Στο σχήμα απεικονίζεται η ινώδης υπερπλασία του έσω χιτώνα μίας τοξοειδούς αρτηρίας του νεφρού. (Πηγή: Medscape. December 06, 2018)

3. Μηχανισμοί νεφρικής γήρανσης

3.1. Φύλο και φυλή

Το άρρεν φύλο και η μαύρη φυλή αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νεφρικής νόσου. Έχει υποστηριχθεί ότι η συσχέτιση της ηλικιο-εξαρτώμενης έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας με το άρρεν φύλο οφείλεται στις δράσεις των ανδρογόνων. Ομοίως μεγαλύτερο κίνδυνο έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας αντιμετωπίζουν τα άτομα που ανήκουν στη μαύρη φυλή, πιθανώς λόγω της μεγαλύτερης επίπτωσης της αρτηριακής υπέρτασης και κατά συνέπεια της υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης σε αυτά. ⁽³⁸⁾

3.2. Γενετική

Ο ρόλος της γενετικής στη νεφρική γήρανση είναι κυρίαρχος. Επιγενετικές τροποποιήσεις όπως είναι η ακετυλίωση και η μεθυλίωση είναι

απαραίτητες προκειμένου να διαφοροποιηθούν τα νεφρικά κύτταρα και να υλοποιήσουν το ρόλο τους. Επίσης, στους νεφρούς των ατόμων προχωρημένης ηλικίας, έχει φανεί ότι υπερεκφράζονται γονίδια που σχετίζονται με την ανοσιακή απάντηση, τη φλεγμονή και τη σύνθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, ενώ υποεκφράζονται γονίδια που συμμετέχουν στις οξειδωτικές διαδικασίες, την αποδόμηση του κολλαγόνου καθώς και τις μεταβολικές διεργασίες (Melk et al., 2005).⁽³⁸⁾

Τα παραδείγματα γονιδίων που επηρεάζουν τη διαδικασία της γήρανσης του νεφρού ποικίλλουν. Με την πάροδο της ηλικίας, στα νεφρικά κύτταρα και ιδίως σε αυτά του φλοιού, υπερεκφράζονται οι πρωτεΐνες p16 και p27 οι οποίες αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, επάγοντας τη βράχυνση των τελομερών, ενισχύοντας τη δραστηριότητα ενζύμων που σχετίζονται με τη γήρανση όπως είναι η β-γαλακτοσιδάση και οδηγώντας τελικά στη γήρανση του οργάνου (Melk, 2003 ; Melk et al., 2005 ; Ding et al., 2001). Επιπροσθέτως, από πειραματικές μελέτες φάνηκε ότι η έλλειψη του γονιδίου SIRT-6 σχετίζεται με πρόωρη νεφρική γήρανση (Mostoslavsky et al., 2006), ενώ αντίθετα η αυξημένη έκφραση του ομόλογου γονιδίου SIRT-1 δρα ανασταλτικά όσον αφορά την απόπτωση των κυττάρων του διάμεσου ιστού και τον σχηματισμό ίνωσης εντός αυτού, ενώ παράλληλα προωθεί τη μιτοχονδριακή αυτοφαγία, επιβραδύνοντας κατά τον τρόπο αυτό τη γήρανση του νεφρού (Kume et al., 2010). Άλλες πειραματικές μελέτες ανέδειξαν την υπερέκφραση του μηχανιστικού στόχου της ραπαμυκίνης (mechanistic/mammalian target of rapamycin - mTOR) προϊούσης της ηλικίας.

Πρόκειται για μία κινάση σερίνης/θρεονίνης ρυθμίζει την επίδραση των θρεπτικών συστατικών στο προσδόκιμο επιβίωσης (Karahi & Zid, 2004), η αναστολή της οποίας φαίνεται να αναστέλλει τη γήρανση και να παρατείνει την επιβίωση (Zhuo et al., 2009).⁽³⁸⁾

Το σπουδαιότερο ρόλο έναντι της γήρανσης, όμως, φαίνεται ότι διαδραματίζει το γονίδιο Κλωθώ (Kurosaki et al., 2005).⁽³⁸⁾ Το όνομα Κλωθώ προέρχεται από την ελληνική μυθολογία. Η Κλωθώ ήταν μία από τις 3 Μοίρες, η οποία έκλωθε το νήμα της ζωής του ανθρώπου και το γονίδιο ονομάστηκε έτσι λόγω της ανακάλυψης μετάλλαξής του σε επίμυες με πρόωρη γήρανση και

μικρότερη διάρκεια ζωής. ⁽³⁹⁾ Η απενεργοποίησή του έχει φανεί ότι σχετίζεται με πληθώρα ηλικιο-εξαρτώμενων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου της χρόνιας νεφρικής νόσου (Kuro-o et al., 1997). Πιο συγκεκριμένα, το ανωτέρω γονίδιο μειώνει το οξειδωτικό στρες (Kuro-o, 2008), ενώ ρυθμίζει την ομοιοστασία φωσφόρου και ασβεστίου (Tsuji-kawa et al., 2003), τη δραστηριότητα του διαύλου ασβεστίου στα νεφρικά σωληνάκια (Chang et al., 2005) και την αγγειακή αντιδραστικότητα (Nagai et al., 2000), ασκώντας έτσι νεφροπροστατευτική δράση. ⁽³⁸⁾

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι στα νεφρικά κύτταρα δεν εκφράζεται το ένζυμο τελομεράση (Melk, 2003). Το ένζυμο αυτό αποκαθιστά τη βράχυνση που συμβαίνει μετά από κάθε κυτταρική διαίρεση στα τελομερή που βρίσκονται στα άκρα των χρωμοσωμάτων. Η έλλειψη του ενζύμου, λοιπόν, συμβάλλει στη μείωση του μήκους των τελομερών, επιταχύνοντας τη γήρανση των νεφρικών κυττάρων. ⁽³⁸⁾

3.3. Σύστημα νιτρικού οξειδίου και οξειδωτικό στρες

Ο γηρασμένος νεφρός διαθέτει αυξημένα επιπέδα δεικτών οξειδωτικού στρες όπως είναι τα F2-ισοπροστάνια, τα τελικά προϊόντα προχωρημένης μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) και οι υποδοχείς τους (RAGEs) (Reckelhoff et al., 1998). Σύμφωνα με τους Semba και συν. (2009), τα AGEs και RAGEs αποτελούν προγνωστικό δείκτη της έκπτωσης του GFR στις γυναίκες προχωρημένης ηλικίας που διαβιούν στην κοινότητα. Τα AGEs συμβάλλουν στην αποδόμηση του επαγόμενου από την υποξία μεταγραφικού παράγοντα HIF-1α, με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η ικανότητα απόκρισης των νεφρικών κυττάρων σε συνθήκες υποξίας (Frenkel-Denkberg et al., 1999). Επίσης ευνοούν τη βράχυνση των τελομερών, επιταχύνοντας τη γήρανση και μειώνοντας το προσδόκιμο ζωής (Houben et al., 2008). Στη συνέχεια, αναστέλλουν τη συνθάση του νιτρικού οξειδίου στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, προκαλώντας μείωση των συγκεντρώσεων του νιτρικού οξειδίου (ή μονοξειδίου του αζώτου). Η μείωση αυτή ενοχοποιείται σε μεγάλο βαθμό για τις μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις που παρουσιάζει ο νεφρός με την πάροδο των ετών. Τέλος, ενήλικες προχωρημένης ηλικίας με διαταραχή της

νεφρικής άρδευσης έχει διαπιστωθεί ότι διαθέτουν μεγάλες συγκεντρώσεις ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (ADMA) (Kielstein et al., 2003) που επίσης αναστέλλει τη συνθάση του νιτρικού οξειδίου και η οποία έχει συσχετισθεί με βράχυνση των τελομερών (Scalera et al., 2004). ⁽³⁸⁾

Η οξειδωτική βλάβη οφείλεται κυρίως στις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται κατά τη διάρκεια των μεταβολικών διεργασιών του οργανισμού, ενώ σε μικρότερο βαθμό συμβάλλουν και οι οξειδωτικές ουσίες που προσλαμβάνει ο οργανισμός μέσω της διατροφής. Σε πειραματικές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι αντιοξειδωτικές ουσίες όπως είναι η βιταμίνη D μειώνουν τα επιπέδα των δεικτών οξειδωτικού στρες και αυξάνουν σημαντικά το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Reckelhoff et al., 1998). ⁽³⁸⁾

3.4. Αγγειοτενσίνη II

Οι υποδοχείς της αγγειοτενσίνης II διακρίνονται σε αυτούς που διεγείρουν την αγγειοσύσπαση (angiotensin receptor-1, ATR-1) και σε αυτούς που διεγείρουν την αγγειοδιαστολή (angiotensin receptor-2, ATR-2) (Riordan, 1995). Στο νεφρό επικρατούν οι υποδοχείς αγγειοτενσίνης τύπου 1 αλλά με την πάροδο της ηλικίας αυξάνεται ο αριθμός των υποδοχέων τύπου 2. Οι υποδοχείς τύπου 1 οι οποίοι διαθέτουν αγγειοσυσπαστική δράση, προκαλούν δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και κατά συνέπεια επάγουν την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την πρόκληση οξειδωτικού στρες, την επιτάχυνση της γήρανσης και τη βράχυνση του προσδόκιμου ζωής. Επιπρόσθετα, η διέγερση των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης προάγει, μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού MAPK/ERK, την ενδοθηλιακή γήρανση και την απόπτωση των ενδοθηλιακών και μυϊκών κυττάρων (Shan et al., 2008). ⁽³⁸⁾

3.5. Επηρασμένη επιδιορθωτική ικανότητα στο νεφρό

Ποσοστό μικρότερο του 1% επί του συνόλου των νεφρικών κυττάρων διαθέτει ικανότητα πολλαπλασιασμού, ενώ με την πάροδο των ετών το

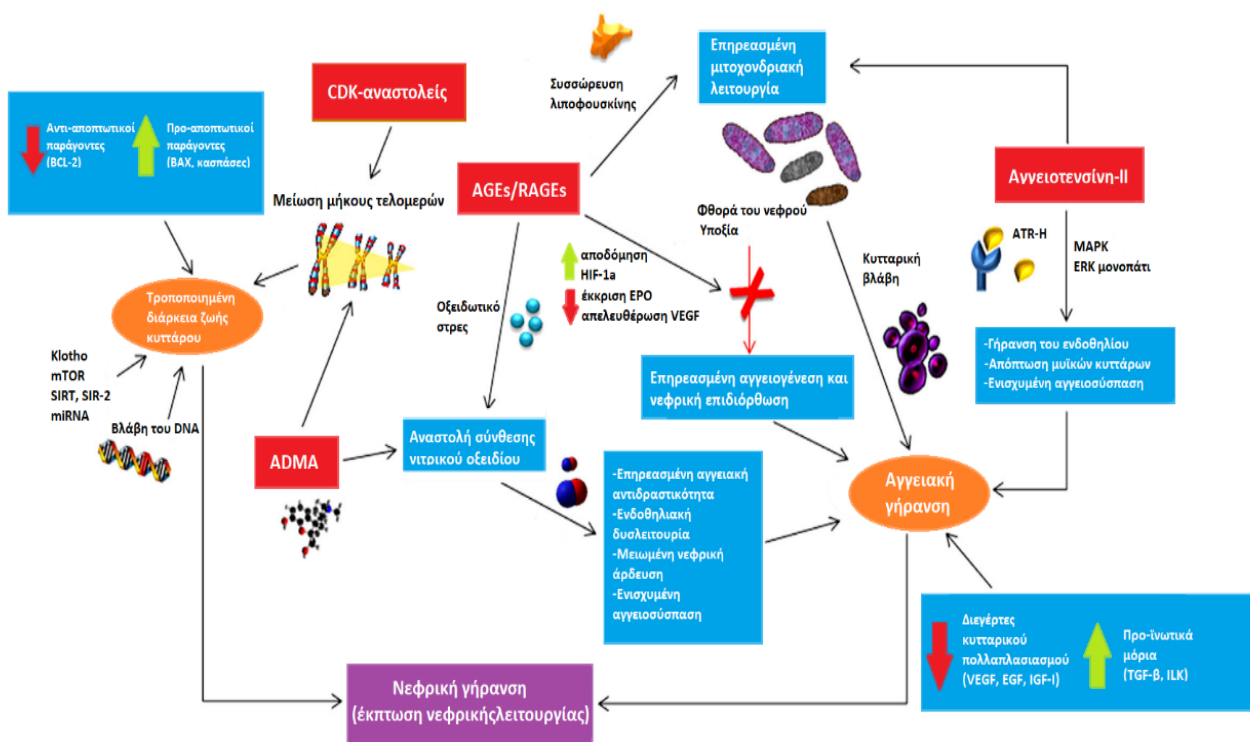
ποσοστό αυτό γίνεται ακόμα μικρότερο. Κατά συνέπεια ο νεφρός διαθέτει πολύ περιορισμένη επιδιορθωτική ικανότητα. Σε αυτό συνεισφέρει η ελαττωμένη έκφραση, προϊούσης της ηλικίας, των αυξητικών παραγόντων που προωθούν τη συσσώρευση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, όπως είναι ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (epidermal growth factor, EGF), ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας (insulin-like growth factor, IGF-1) και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor, VEGF) (Chou et al., 1997; Kang et al., 2001; Shurin et al., 2007). Αντιθέτως, αυξάνεται η έκφραση προ-ινωτικών παραγόντων όπως είναι ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (transforming growth factor, TGF) και της κινάσης που συνδέεται με ιντεγκρίνη (integrin-linked kinase, ILK) (Ding et al., 2001; Li et al., 2004).⁽³⁸⁾

3.6. Χρόνια φλεγμονή

Η χρόνια φλεγμονή του νεφρού, δηλαδή η συσσώρευση μακροφάγων και λεμφοκυττάρων στο διάμεσο ιστό, συνεισφέρει στη διαδικασία γήρανσης του οργάνου. Τα κύτταρα αυτά απελευθερώνουν προ-ινωτικούς παράγοντες όπως η ιντερλευκίνη-4, η ιντερλευκίνη-13 και ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β οδηγώντας στο σχηματισμό ινώδους ιστού (Lim et al., 2012), προκαλούν αύξηση του οξειδωτικού στρες μέσω των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) και των τελικών προϊόντων προχωρημένης μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) (Mendoza-Nunez et al., 2007) και τροποποιούν την αναπαραγωγική ικανότητα των αρχέγονων κυττάρων, των κυττάρων δηλαδή που χρησιμοποιεί ο οργανισμός για την αναγέννηση των ιστών και των οργάνων του (Famulski and Halloran, 2005). Αντιστρόφως, τα γηρασμένα κύτταρα εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες φλεγμονωδών παραγόντων, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος κατά τον οποίο η χρόνια φλεγμονή επιταγχύνει τη γήρανση και η γήρανση προωθεί τη φλεγμονή (Mei and Zheng, 2009).

3.7. Καρδιαγγειακή νόσος και παράγοντες κινδύνου

Η ηλικιο-εξαρτώμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας είναι επιταχυνόμενη σε άτομα με συνοδό καρδιαγγειακή νόσο ή παράγοντες κινδύνου για αυτήν. Σύμφωνα με τους Cheng και συν. (2012), παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως είναι το μεταβολικό σύνδρομο και η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελούν παράλληλα παράγοντες κινδύνου απόκτησης χρόνιας νεφρικής νόσου. Ακόμα, η αρτηριακή υπέρταση έχει συσχετισθεί με τις μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στο γηρασμένο νεφρό και φαίνεται ότι στη συσχέτιση αυτή διαδραματίζουν καίριο ρόλο η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η διαταραχή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και ο αυξημένος συμπαθητικός τόνος. Η μελέτη BLSA, όμως, έδειξε ότι δεν υπάρχει άμεση συσχέτιση της αρτηριακής πίεσης με την ηλικιο-εξαρτώμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (Danziger et al., 1990).



Σχήμα 18: Στο σχήμα απεικονίζονται οι κυριότεροι μηχανισμοί νεφρικής γήρανσης. (Πηγή : Kidney International. 82 (3) : 270-277)

4. Ενδοκρινική λειτουργία και γήρανση του νεφρού

Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας προϊούσης της ηλικίας, έχει ως συνέπεια τη μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης και άρα την εμφάνιση αναιμίας, καθώς και την ελάττωση της κάθαρσης της ινσουλίνης γεγονός που συμβάλλει στην ανάπτυξη αντοχής στη γλυκόζη και την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Μάλιστα, ο χαμηλότερος ρυθμός κάθαρσης της ινσουλίνης αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης παρατεταμένης υπογλυκαιμίας για τους ενήλικες προχωρημένης ηλικίας που λαμβάνουν αντιδιαβητική αγωγή. ⁽³⁵⁾

Επίσης στις γυναίκες προχωρημένης ηλικίας με οστεοπόρωση και μειωμένη νεφρική λειτουργία δυσχεραίνεται η μετατροπή της 25-υδροξυβιταμίνης D σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων. Αντίθετα, η χορήγηση καλσιτριόλης αυξάνει τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D και τον αριθμό των υποδοχέων βιταμίνης D στο μυϊκό ιστό, με συνέπεια τη βελτίωση της μυϊκής ισχύος και τη μείωση του κινδύνου για πτώση κατά 50%. ⁽³⁵⁾

Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής που ελαττώνουν την ηλικιο-εξαρτώμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

1. Η επίδραση του ύπνου στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας

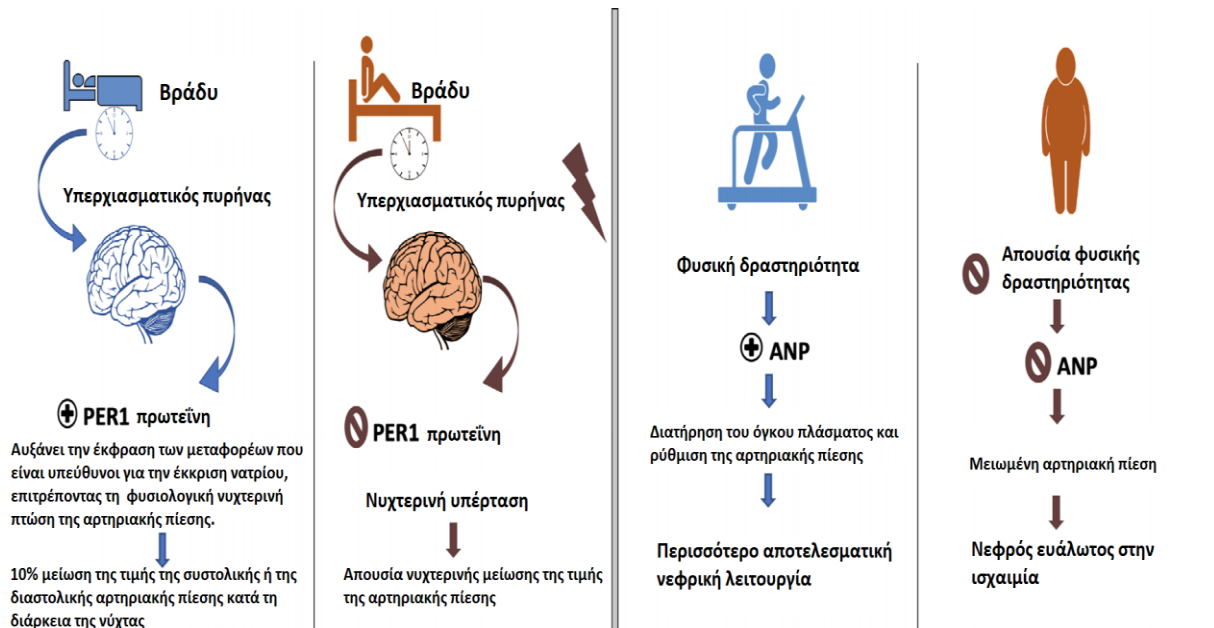
Ο ύπνος δρα προστατευτικά έναντι της ηλικιο-εξαρτώμενης έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας μέσω ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης. Φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της νύχτας παρατηρείται ελάττωση της τιμής της συστολικής ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τουλάχιστον 10% της πρωινής τιμής. Αυτό συμβαίνει διότι ο υπερχιασματικός πυρήνας του υποθαλάμου ο οποίος λαμβάνει σήματα από τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς σχετικά με τη φωτεινότητα του περιβάλλοντος, μέσω της δράσης της πρωτεΐνης PER1 (period circadian regulator 1 circadian protein) αυξάνει την έκφραση μεταφορέων που είναι υπεύθυνοι για την έκκριση νατρίου, επιτρέποντας την

πτώση της τιμής της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του βραδινού ύπνου. Υπάρχουν όμως άτομα στα οποία η παραπάνω διαδικασία διαταράσσεται και δεν παρουσιάζεται νυχτερινή πτώση της αρτηριακής πίεσης, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν διαταραγμένο κερκάδιο ρυθμό και αυξημένο κίνδυνο υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, δευτεροπαθούς υπέρτασης και αντίστασης στην ινσουλίνη. ⁽⁴¹⁾

2. Η επίδραση της άσκησης στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας

Κατά τη διάρκεια της άσκησης παρουσιάζεται αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και των επιπέδων του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου στο πλάσμα. ⁽⁴¹⁾ Το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο παράγεται από το μυοκάρδιο των κόλπων όταν αυξάνεται η μηχανική τάση που ασκείται στο τοίχωμά τους και έχει διουρητική, νατριουρητική, καλιουρητική και αγγειοδιασταλτική δράση. ⁽⁴²⁾

Η φυσική δραστηριότητα οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του πεπτιδίου αυτού στο πλάσμα, με αποτέλεσμα τη διατήρηση ικανοποιητικού όγκου πλάσματος και αρτηριακής πίεσης στα άτομα προχωρημένης ηλικίας, γεγονός που συμβάλλει στην εύρυθμη νεφρική τους λειτουργία. ⁽⁴¹⁾



A. Επίδραση του ύπνου

B. Επίδραση της άσκησης

Σχήμα 19: Στο σχήμα απεικονίζεται A) η επίδραση του νυχτερινού ύπνου και B) η επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στη διατήρηση της εύρυθμης νεφρικής λειτουργίας προϊούσης της ηλικίας. (Πηγή: The American Geriatrics Society ; 00:1-8)

Η χρόνια νεφρική νόσος στα άτομα προχωρημένης ηλικίας

1. Επίπτωση και ορισμός της χρόνιας νεφρικής νόσου

Υπολογίζεται ότι το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού και το 50% των ατόμων άνω των 70 ετών πάσχει από χρόνια νεφρική νόσο. ⁽⁴³⁾ Σύμφωνα με την οργάνωση KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012), η χρόνια νεφρική νόσος ορίζεται ως « η παρουσία στο νεφρό δομικών ή λειτουργικών ανωμαλιών για χρονικό διάστημα άνω των 3 μηνών είτε η ύπαρξη ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) μικρότερου των 60 ml/min/1.73 m²». Πιο συγκεκριμένα, μεταβολές στη δομή ή τη λειτουργία του νεφρού μπορεί να αποτελούν μία ή περισσότερες από τις παρακάτω: αλβουμινουρία, ανωμαλίες του ιζήματος ούρων, ηλεκτρολυτικές ή άλλες διαταραχές που οφείλονται σε σωληναριακή βλάβη, ιστολογικές αλλοιώσεις, απεικονιζόμενες δομικές ανωμαλίες ή τέλος, ατομικό αναμνηστικό μεταμόσχευσης νεφρού. Η

σταδιοποίηση της χρόνιας νεφρικής νόσου κατά την KDIGO γίνεται με βάση το αίτιο και τη βαρύτητα της νόσου, όπως αυτή εκτιμάται με βάση την τιμή του GFR και της αλβουμίνης ούρων. ⁽⁴⁴⁾

Κατηγορίες GFR στη χρόνια νεφρική νόσο

| Κατηγορία | GFR (ml/min/1.73 m ²) | Χαρακτηρισμός |
|-----------|-----------------------------------|--------------------------|
| G1 | ≥ 90 | Φυσιολογικό GFR |
| G2 | 60–89 | Ηπια μείωση |
| G3a | 45–59 | Ηπια έως μέτρια μείωση |
| G3b | 30–44 | Μέτρια έως σοβαρή μείωση |
| G4 | 15–29 | Σοβαρή μείωση |
| G5 | < 15 | Νεφρική ανεπάρκεια |

Κατηγορίες αλβουμινουρίας στη χρόνια νεφρική νόσο

| Κατηγορία | Ρυθμός απέκκρισης της αλβουμίνης (mg/24 ώρες) | Λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη | | Χαρακτηρισμός |
|-----------|---|-----------------------------|--------|----------------------------------|
| | | (mg/mmol) | (mg/g) | |
| A1 | < 30 | < 3 | < 30 | Φυσιολογική τιμή έως ήπια αύξηση |
| A2 | 30–300 | 3–30 | 30–300 | Μέτρια αύξηση |
| A3 | > 300 | > 30 | > 300 | Σοβαρή αύξηση |

Σχήμα 20: Κατηγορίες GFR και αλβουμινουρίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. (Πηγή: The Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012)

2. Αίτια χρόνιας νεφρικής νόσου σε προχωρημένη ηλικία

Η ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής νόσου με την πάροδο της ηλικίας έχει συσχετισθεί με τις αυξημένες τιμές της αρτηριακής πίεσης, την ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου και τις χαμηλές συγκεντρώσεις διττανθρακικών στον ορό. Σύμφωνα με τη μελέτη των Inker και συν. (2015), ενήλικες μέσης ηλικίας που πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης έκπτωσης της νεφρικής τους λειτουργίας κατά την προχωρημένη ηλικία, ενώ κατά τους Lohr και συν. (2015), πάσχοντες από αρτηριακή υπέρταση ηλικίας 70 ετών και άνω εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση χρόνιας νεφρικής νόσου λίγα χρόνια αργότερα. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι οι μεγαλύτεροι ενήλικες με αυξημένες συγκεντρώσεις νατριουρητικού πεπτιδίου και τροπονίνης οι οποίες είναι ενδεικτικές καρδιαγγειακής νόσου, είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση νεφρικής νόσου τα προσεχή χρόνια (Bansal et al., 2015). Τέλος, τιμές διττανθρακικών στον ορό μικρότερες των 23mmol/L συσχετίστηκαν στη μελέτη 'Health, Aging and Body Composition Study' με

επιτάχυνση του ρυθμού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και τελικά την εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου τα προσεχή 7 έτη (Driver et al., 2014). Η χαμηλή τιμή διττανθρακικών αποτελεί τόσο αίτιο όσο και συνέπεια νεφρικής βλάβης. Μάλιστα, η χαμηλή τιμή διττανθρακικών στους πάσχοντες από χρόνια νεφρική νόσο, προδιαθέτει σε περαιτέρω επιδείνωση του GFR, η οποία όμως αναστέλλεται όταν χορηγείται αγωγή υποκατάστασης (Goraya et al., 2014).⁽⁴⁴⁾

3. Επιπτώσεις της χρόνιας νεφρικής νόσου στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας

Έχει υποστηριχθεί ότι η χρόνια νεφρική νόσος επιφέρει αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου και θανάτου που οφείλεται σε αυτήν (Hui et al., 2013), καθώς και αγγειακού τύπου άνοιας (Seliger et al., 2004 ; Buchman et al., 2009 ; Lee et al., 2015). Η συσχέτιση νοητικής έκπτωσης και νεφρικής νόσου μπορεί να αιτιολογηθεί με βάση τη συνύπαρξη βλαβών στα αγγεία του νεφρού και του εγκεφάλου, καθώς και από το γεγονός ότι η οξειδωτική βλάβη, η φλεγμονή και η αναιμία που παρατηρούνται στον δυσλειτουργικό νεφρό συνεισφέρουν επιπλέον στην ηλικιο-εξαρτώμενη νοητική έκπτωση.

Ακόμα, επίπεδα GFR μικρότερα των 45 ml/min έχουν συσχετισθεί με την ευπάθεια που παρουσιάζουν οι ενήλικες προχωρημένης ηλικίας (Reese et al., 2013; Roshanravan et al., 2012; Wilhelm-Leen et al., 2009; Dalrymple et al., 2013; Hart et al., 2013) και η οποία αφορά την πλειοψηφία των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών (Bao et al., 2012).⁽⁴⁵⁾ Επίσης, καθώς εξελίσσεται η νεφρική βλάβη, αυξάνεται γραμμικά ο κίνδυνος πρόκλησης οξείας νεφρικής βλάβης που αποτελεί μάλιστα αίτιο αυξημένης θνητότητας για τους μεγαλύτερους ενήλικες (Grams et al., 2015). Τέλος, η χρόνια νεφρική νόσος αυξάνει την επίπτωση και τη θνητότητα λοιμώξεων όπως η σήψη και οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος της κοινότητας (McDonald et al., 2015).⁽⁴⁴⁾

ΤΡΙΤΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός της διπλωματικής εργασίας

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διαπίστωση της ύπαρξης ή μη συσχέτισης της νεφρικής λειτουργίας και της υγιούς γήρανσης με βάση τη στατιστική ανάλυση των χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ. Από τη βιβλιογραφία γνωρίζουμε ότι ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης αρχίζει να ελαττώνεται προσεγγιστικά κατά 1 ml ανά έτος ήδη από την ηλικία των 30 ετών και η κάθαρση κρεατινίνης ελαττώνεται κατά 7,5-10 ml/λεπτό ανά δεκαετία. Το ένα τρίτο των ατόμων προχωρημένης ηλικίας παρουσιάζει σημαντική έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ενώ ένα τρίτο δεν παρουσιάζει καμία μεταβολή και ένα τρίτο εμφανίζει μέτρια έκπτωση. Γεννιέται λοιπόν το ερώτημα κατά πόσο η ηλικιο-εξαρτώμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας επηρεάζει την υγιή γήρανση.

Η νεφρική λειτουργία επιλέχθηκε να αξιολογηθεί με βάση την κάθαρση κρεατινίνης η οποία κατηγοριοποιήθηκε ως εξής: μικρότερη των 60 ml/min, 60 έως 90 ml/min και μεγαλύτερη των 90 ml/min. Η αξιολόγηση της επίτευξης υγιούς γήρανσης στηρίχθηκε στο δείκτη υγιούς γήρανσης, ο οποίος είχε δημιουργηθεί για τις ανάγκες της μελέτης Medis (Tyrovolas et al., 2014), αλλά και σε παράγοντες που έχει διαπιστωθεί από προηγούμενες μελέτες ότι επηρεάζουν την υγιή γήρανση, όπως είναι το φύλο, το κάπνισμα, το οικονομικό επίπεδο, ο βαθμός υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, η σωματική δραστηριότητα, καθώς και χρόνιες παθήσεις όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερχοληστερολαιμία. Η αρχική μας υπόθεση είναι ότι η ηλικιο-εξαρτώμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας επιδρά αρνητικά στην επίτευξη της υγιούς γήρανσης.

2. Μεθοδολογία της επιδημιολογικής μελέτης ΑΤΤΙΚΗ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιήθηκε το δείγμα της επιδημιολογικής μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, η οποία είναι μελέτη παρατήρησης και

καταγραφής της υγείας του πληθυσμού της Αττικής και των παραγόντων που την επηρεάζουν. (Panagiotakos et al, 2015) ^{(47),(48)}.

Η μελέτη διενεργήθηκε από την Α' Καρδιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και σε αυτήν συμμετείχαν 3.042 άτομα από το σύνολο των 4.056 ατόμων που επιλέχθηκαν να λάβουν μέρος (συμμετοχή 75%). Η δειγματοληψία ήταν τυχαία, συσταδική και διαστρωματοποιημένη ανά πόλη, ηλικία και φύλο, με βάση τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδος. Οι συμμετέχοντες προέρχονταν από αστικές (78%) και αγροτικές περιοχές (22%) του λεκανοπεδίου Αττικής. Από αυτούς, 1.528 άτομα ήταν γυναίκες και 1.514 ήταν άνδρες, ηλικίας από 18 έως 89 ετών.

Η συλλογή των στοιχείων πραγματοποιήθηκε μέσω προσωπικών συνεντεύξεων με τη χρήση τυποποιημένου ερωτηματολογίου από ιατρούς, νοσηλευτές και διατροφολόγους, κατά τη χρονική περίοδο 2001-2002, ενώ έλαβε χώρα στις οικίες και στους εργασιακούς χώρους των συμμετεχόντων. Μετά από λεπτομερή κλινική εκτίμηση αποκλείστηκαν από τη μελέτη τα άτομα που είχαν εκδηλώσει καρδιαγγειακή νόσο.

Ακολούθησε 10-ετής παρακολούθηση στην οποία συμμετείχε το 85% του αρχικού δείγματος, δηλαδή 2.583 άτομα. Από τα 459 άτομα που χάθηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, οι 224 ήταν αδύνατο να εντοπιστούν λόγω λανθασμένων στοιχείων επικοινωνίας, ενώ οι 235 αρνήθηκαν να επανεξεταστούν. Για τα υπόλοιπα άτομα έγινε αναλυτική αξιολόγηση του ιατρικού φακέλου τους και ελήφθησαν πληροφορίες όπως το εάν είναι εν ζωή ή αν απεβίωσαν καθώς και ποιο ήταν το αίτιο θανάτου τους (καρδιαγγειακή νόσος ή άλλη αιτία), εάν ανέπτυξαν στεφανιαία νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, όπως επίσης το αν έγινε ορθή διαχείριση των συμβαμάτων αυτών. Σκοπός της μελέτης ήταν η διαπίστωση του επιπολασμού παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στον πληθυσμό της Ηπειρωτικής Ελλάδας, η συσχέτιση των παραγόντων αυτών με διάφορα χαρακτηριστικά των ατόμων και τελικά, η αξιολόγηση της επίδρασης διαφόρων παραγόντων στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. ⁽⁴⁸⁾

Πιο συγκεκριμένα συλλέχθηκαν κοινωνικο-δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά στοιχεία, εργαστηριακές εξετάσεις και πληροφορίες σχετικά με συνήθειες ζωής.

Ως μέσο αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκε ο ρυθμός κάθαρσης κρεατινίνης (creatinine clearance rate, CCr), που είναι ο όγκος πλάσματος που καθαίρεται από την κρεατινίνη ανά μονάδα χρόνου. Ο ρυθμός κάθαρσης κρεατινίνης υπολογίστηκε με βάση τον τύπο των Cockcroft και Gault : $CCr = [(140 - \text{ηλικία}) \times \text{σωματικό βάρος}] / (72 \times \text{κρεατινίνη ορού})$ για άνδρες, ενώ για γυναίκες το παραπάνω αποτέλεσμα πολλαπλασιάζεται επί 0,85. Το σωματικό βάρος μετριέται σε kg και η κρεατινίνη ορού σε mg/dl.

Ο βαθμός προσήλωσης στη Μεσογειακή διατροφή αξιολογήθηκε με τη χρήση του MedDietScore (Panagiotakos et al, 2006). Στον δείκτη αυτό χρησιμοποιήθηκαν 11 ομάδες τροφίμων (δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, πατάτες, όσπρια, ελαιόλαδο, ψάρια, κόκκινο κρέας, κοτόπουλο, γαλακτοκομικά και αλκοόλ) προκειμένου να αποτιμηθεί η προσήλωση του ατόμου στη Μεσογειακή δίαιτα (MedDietScore). Ο δείκτης λαμβάνει τιμές από 0 έως 55 και όσο υψηλότερη είναι η τιμή του, τόσο μεγαλύτερη είναι η προσήλωση στη Μεσογειακή διατροφή. Πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση ομάδων που χαρακτηρίζουν τη Μεσογειακή διατροφή αξιολογήθηκε ως εξής: 0 σε περίπτωση μηδενικής ή σπάνιας κατανάλωσης, 1 για κατανάλωση 1 έως 4 φορές το μήνα, 2 για κατανάλωση 5 έως 8 φορές το μήνα, 3 για κατανάλωση 9 έως 12 φορές το μήνα, 4 για κατανάλωση 13 έως 18 φορές το μήνα και 5 για καθημερινή κατανάλωση. Αντίθετα, η κατανάλωση τροφών που δεν χαρακτηρίζουν τη Μεσογειακή δίαιτα βαθμολογήθηκε από 0 σε περίπτωση καθημερινής κατανάλωσης έως 5 σε περίπτωση μηδενικής ή σπάνιας κατανάλωσης. Τελικά, οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σε χαμηλής προσκόλλησης για τιμές μικρότερες ή ίσες του 34/55, μέτριας προσκόλλησης για τιμές 35 έως 38 και υψηλής προσκόλλησης για τιμές 39 ή μεγαλύτερες. ⁽⁴⁹⁾

Υπολογίστηκε επίσης για τους συμμετέχοντες ο δείκτης υγιούς γήρανσης, ο οποίος είχε δημιουργηθεί για τις ανάγκες της μελέτης Medis (Tyrovolas et al., 2014). Πρόκειται για ένα δείκτη που ενσωματώνει 10 καθοριστικούς παράγοντες για την επιτυχημένη γήρανση, σχετιζόμενους με την

υγεία, την κοινωνικότητα και τον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένου της εκπαίδευσης, του εισοδήματος, της σωματικής δραστηριότητας, του δείκτη μάζας σώματος, της κατάθλιψης (αξιολόγηση συμπτωμάτων κατάθλιψης κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα με τη χρήση της Γηριατρικής Κλίμακας Κατάθλιψης), της συμμετοχής σε κοινωνικές δραστηριότητες με φίλους και οικογένεια, του αριθμού των ετήσιων εκδρομών/υπαίθριων δραστηριοτήτων, του συνολικού αριθμού κλινικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως παραδείγματος χάριν η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερχοληστερολαιμία και η παχυσαρκία) και του βαθμού προσήλωσης στη Μεσογειακή διατροφή (βλ. Πίνακα 1). Λαμβάνει τιμές από 0 έως 10 και αναδεικνύει το πολυδιάστατο πλαίσιο της επιτυχημένης γήρανσης. Υψηλότερες βαθμολογίες στο δείκτη υγιούς γήρανσης σχετίζονταν με λιγότερη χρήση υπηρεσιών υγείας από τους ηλικιωμένους. ⁽⁵⁰⁾

| Πίνακας 1. Περιγραφή και κωδικοποίηση του Δείκτη Υγιούς Γήρανης (συνολική θεωρητική επίδοση 0-10) | |
|--|--|
| Χαρακτηριστικά | Βαθμολογία |
| Κοινωνικά και οικονομικά | |
| Εκπαίδευση (έτη) | 0–2 έτη = 0, 3–6 έτη = 0.33, 7–12 έτη = 0.66, ≥13 έτη = 1 |
| Οικονομικό επίπεδο (αυτοαναφερόμενο) | Χαμηλό = 0, Μέτριο = 0.33, Υψηλό = 0.66, Πολύ υψηλό = 1 |
| Κοινωνικές δραστηριότητες με φίλους (ανά εβδομάδα) | Καθόλου = 0, 1 φορά = 0.25, 2 φορές = 0.5, 3–5 φορές = 0.75, ≥5 φορές = 1 |
| Κοινωνικές δραστηριότητες με την οικογένεια (ανά εβδομάδα) | Καθόλου = 0, 1 φορά = 0.25, 2 φορές = 0.5, 3–5 φορές = 0.75, ≥5 φορές = 1 |
| Εκδρομές (ανά έτος) | Καθόλου = 0, 1 φορά = 0.25, 2 φορές = 0.5, 3–5 φορές = 0.75, ≥5 φορές = 1 |
| Κλινικά | |
| Καρδιαγγειακός κίνδυνος (0–4) ¹ | Κανένας παράγοντας = 1, 1 παράγοντας = 0.75, 2 παράγοντες = 0.5, 3 παράγοντες = 0.25, 4 παράγοντες = 0 |
| Κατηγορία ΔΜΣ ² | Κανονικό βάρος = 1, Υπέρβαρος = 0.5, Λιποβαρής ή παχύσαρκος = 0 |
| Ψυχολογικά | |
| Γηριατρική κλίμακα κατάθλιψης (0–15) | 0–4 βαθμοί = 1, 5–10 βαθμοί = 0.5, >10 βαθμοί = 0 |
| Τρόπος ζωής | |
| MedDietScore (0–55) | 0–34 βαθμοί = 0, 35–38 βαθμοί = 0.5, ≥39 βαθμοί = 1 |
| Συχνότητα φυσικής δραστηριότητας (ανά εβδομάδα) | Καθόλου = 0, 1–2 φορές = 0.33, 3–5 φορές = 0.66, ≥5 φορές = 1 |
| ¹ Οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την αρτηριακή υπέρταση, την υπερχοληστερολαιμία, το σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία | |
| ² Η κατηγορία ΔΜΣ ορίζεται ως εξής: λιποβαρής ≤ 18.4 kg/m ² , 18.5 kg/m ² ≤ κανονικό βάρος ≤ 24.9 kg/m ² , 25 kg/m ² ≤ υπέρβαρος ≤ 29.9 kg/m ² , παχύσαρκος > 29 kg/m ² | |

3. Αποτελέσματα

Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Η κάθαρση κρεατινίνης ως κατηγορική μεταβλητή (μικρότερη των 60 ml/min, 60 έως 90 ml/min και μεγαλύτερη των 90 ml/min) συσχετίστηκε μέσω ανάλυσης διακύμανσης (analysis of variance, ANOVA) με συνεχείς μεταβλητές όπως η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, τα έτη σπουδών, το οικονομικό επίπεδο, η ουρία, η κρεατινίνη, η ημερήσια πρόσληψη πρωτεΐνης, ο βαθμός προσήλωσης στη Μεσογειακή διατροφή και ο δείκτης υγιούς γήρανσης.

Ακολούθως, συσχετίστηκε με κατηγορικές μεταβλητές όπως το φύλο, το κάπνισμα, η σωματική δραστηριότητα, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερχοληστερολαιμία, με τη χρήση ανάλυσης διασταυρωμένης (ή διπλής) πινακοποίησης χ^2 (Chi-square test).

Πίνακας 2. Συσχέτιση της κάθαρσης κρεατινίνης με κοινωνικο-δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά, ανθρωπομετρικά στοιχεία και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

| Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min) | Σύνολο (n:2.398) | <60 (n:169) | 60-90 (n:1.001) | >90 (n:1.228) | P | P1 | P2 | P3 |
|--|------------------|-------------|-----------------|---------------|--------|--------|--------|--------|
| Ηλικία (έτη) | 44±14 | 63±15 | 46±14 | 40±11 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Άνδρες (%) | 1.167 (49) | 47 (28) | 288 (29) | 832 (68) | <0,001 | 1,00 | <0,001 | <0,001 |
| Ενεργοί καπνιστές (%) | 1.040 (43) | 70 (41) | 521 (52) | 774 (63) | <0,001 | 0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²) | 26±4,5 | 24±3,8 | 24±3,9 | 28±4,5 | <0,001 | 1,00 | <0,001 | <0,001 |
| Έτη σπουδών (έτη) | 12,3 ± 3,8 | 10 ± 4,6 | 12 ± 4,0 | 13 ± 3,4 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Οικονομικό επίπεδο (%) | | | | | | | | |
| -Κακό | 331 (23,6) | 30 (42,3) | 146(26,2) | 155 (20) | <0,001 | 0,004 | 0,014 | <0,001 |
| -Ανεπαρκές | 465 (33,1) | 25 (35,2) | 183 (32,8) | 257 (33,2) | | | | |
| -Καλό | 410 (29,2) | 11 (15,5) | 160 (28,7) | 239 (30,9) | | | | |
| -Πολύ καλό | 197 (14) | 5 (7) | 69 (12,4) | 123 (15,9) | | | | |
| Ουρία (mg/dl) | 15±6,4 | 19±13 | 14±4,2 | 14±6,2 | <0,001 | <0,001 | 1,00 | <0,001 |
| Κρεατινίνη (mg/dl) | 1±0,22 | 1,22±0,53 | 1±0,16 | 0,97±0,17 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Πρωτεϊνική πρόσληψη (γραμμ/ημ.) | 83±39 | 63±25 | 79±41 | 86±36 | 0,001 | 0,113 | 0,02 | 0,009 |
| MedDietScore (0-55) | 26±6,6 | 24±6,2 | 27±7,2 | 26±6 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Δείκτης υγιούς γήρανσης (0-10) | 4,0±0,4 | 3,89±0,31 | 4±0,43 | 3,92±0,47 | <0,001 | 0,01 | <0,001 | 1,00 |
| Αρτηριακή υπέρταση (%) | 719 (30) | 73 (45) | 252 (27) | 356 (31) | <0,001 | <0,001 | 0,135 | <0,001 |
| Σακχαρώδης διαβήτης (%) | 148 (6,2) | 28 (17) | 62 (6,2) | 58 (4,7) | <0,001 | <0,001 | 0,446 | <0,001 |
| Υπερχοληστερολαιμία (%) | 1.007 (42) | 104 (62) | 448 (45) | 457 (37) | <0,001 | <0,001 | 0,001 | <0,001 |
| Σωματικά δραστήριοι (%) | 993 (41) | 85 (50) | 435 (44) | 473 (39) | 0,003 | 0,28 | 0,06 | 0,011 |

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως συχνότητες (%) ή μέσος όρος±τυπική απόκλιση.

P: οι τιμές προκύπτουν από την ανάλυση της διακύμανσης (ANOVA) για συνεχείς μεταβλητές ή το chi-square τεστ για τις κατηγορικές μεταβλητές

P1: σύγκριση των υποκατηγοριών με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 60 ml/min και 60-90 ml/min

P2: σύγκριση των υποκατηγοριών με κάθαρση κρεατινίνης 60-90 ml/min και μεγαλύτερη των 90 ml/min

P3: σύγκριση των υποκατηγοριών με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 60 ml/min και μεγαλύτερη των 90 ml/min

Κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο: έτη σπουδών x ετήσιο εισόδημα x τιμή στην κλίμακα αξιολόγησης της επαγγελματικής δραστηριότητας. MedDietScore: δείκτης βαθμός προσήλωσης στη Μεσογειακή διατροφή. Δείκτης υγιούς γήρανσης: συνυπολογίζει το δείκτη μάζας σώματος, την ύπαρξη κατάθλιψης (αξιολόγηση συμπτωμάτων κατάθλιψης κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα με τη χρήση αυτούς Γηριατρικής Κλίμακας Κατάθλιψης), τη συμμετοχή σε κοινωνικές δραστηριότητες με φίλους και οικογένεια, το αριθμό των ετήσιων εκδρομών/υπαιθριων δραστηριοτήτων, το συνολικό αριθμό κλινικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και το βαθμό προσήλωσης στη Μεσογειακή διατροφή

Φάνηκε ότι στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ τα άτομα με φυσιολογική τιμή κάθαρσης κρεατινίνης (μεγαλύτερη των 90 ml/min) ήταν συχνότερα άνδρες ($p < 0,001$), ηλικίας 40 ± 11 ετών ($p < 0,001$). Όσον αφορά το κάπνισμα, φάνηκε ότι το ποσοστό των καπνιστών μειώνεται καθώς μειώνεται η κάθαρση κρεατινίνης ($p < 0,001$). Σχετικά με το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), διαπιστώθηκε ότι άτομα με κάθαρση κρεατινίνης άνω των 90 ml/min παρουσίαζαν μεγαλύτερο ΔΜΣ σε σχέση με αυτά που είχαν κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 90 ml/min ($p < 0,001$), ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των υποκατηγοριών με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 60 ml/min και 60-90 ml/min ($p: 1,00$).

Όσον αφορά τα έτη σπουδών και το οικονομικό επίπεδο, παρατηρήθηκε ότι αυξανόμενη της κάθαρσης κρεατινίνης αυξάνονταν τα έτη σπουδών των συμμετεχόντων ($p < 0,001$) καθώς και το ποσοστό των συμμετεχόντων που ανήκαν σε υψηλότερο οικονομικό επίπεδο, ενώ ελαττωνόταν το ποσοστό εκείνων με κακό οικονομικό επίπεδο ($p < 0,001$). Εξετάζοντας την ουρία, φάνηκε ότι άτομα με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 60 ml/min είναι πιθανότερο να έχουν υψηλότερες τιμές σε σχέση με αυτά που έχουν κάθαρση άνω των 60 ml/min ($p < 0,001$), ενώ εξετάζοντας την κρεατινίνη, αυτή αυξάνεται καθώς μειώνεται η κάθαρση κρεατινίνης ($p < 0,001$).

Ακόμα παρατηρήθηκε ότι καθώς ελαττώνεται η ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών, ελαττώνεται και η κάθαρση αυτούς κρεατινίνης ($p < 0,001$). Αναφορικά με την προσήλωση στη Μεσογειακή διατροφή, αυτούς αυτή αξιολογήθηκε με τη χρήση του MedDietScore, φάνηκε ότι οι συμμετέχοντες αυτούς μελέτης ΑΤΤΙΚΗ που είχαν κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 60 ml/min είχαν μικρότερο βαθμό υιοθέτησης αυτούς Μεσογειακής διατροφής συγκριτικά με όσους είχαν μεγαλύτερη κάθαρση κρεατινίνης και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). Ο δείκτης υγιούς γήρανσης δεν παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης. Άτομα με τιμή κάθαρσης κρεατινίνης μικρότερη των 60 ml/min λάμβαναν χαμηλότερες τιμές στο δείκτη υγιούς γήρανσης σε σύγκριση με αυτούς που είχαν κάθαρση κρεατινίνης 60 έως 90 ml/min ($p: 0,01$). Οι τελευταίοι εμφάνιζαν τιμές ελαφρώς μεγαλύτερες από αυτούς που είχαν κάθαρση κρεατινίνης

μεγαλύτερη των 90 ml/min με τη διαφορά αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική ($p < 0,001$).

Να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συσχέτιση του δείκτη υγιούς γήρανσης και της κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ των υποκατηγοριών κάθαρσης μικρότερης των 60 ml/min και μεγαλύτερης των 90 ml/min ($p > 1,00$). Επίσης, η επίπτωση τόσο της αρτηριακής υπέρτασης όσο και του σακχαρώδους διαβήτη αυξάνεται σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 60 ml/min σε σχέση με τα άτομα με κάθαρση κρεατινίνης άνω των 60 ml/min ($p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,001$), ενώ ανάμεσα στις υποκατηγορίες κάθαρσης 60 έως 90 ml/min και άνω των 90 ml/min δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης ($p_2: 0,135$) και σακχαρώδους διαβήτη ($p_2: 0,446$).

Όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης της υπερχοληστερολαιμίας, αυτή αυξάνεται όσο ελαττώνεται η τιμή κάθαρσης της κρεατινίνης ($p < 0,001$).

Τέλος, μικρές διαφορές διαπιστώθηκαν στην κάθαρση κρεατινίνης αναλόγως του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων της μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ότι τα άτομα με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη των 90 ml/min ήταν σε μικρότερο ποσοστό σωματικά δραστήριοι σε σχέση με αυτούς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 60 ml/min και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p_3: 0,011$).

Στον **Πίνακα 3** αξιολογείται η σχέση μεταξύ διαφόρων χαρακτηριστικών (ανεξάρτητες μεταβλητές) των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ με το Δείκτη Υγιούς Γήρανσης (εξαρτημένη μεταβλητή). Έχοντας σταθμίσει ως προς ηλικία και φύλο, διαπιστώνουμε ότι για κάθε 1 μονάδα αύξησης της κάθαρσης κρεατινίνης ελαττώνεται η πιθανότητα το άτομο να έχει δείκτη υγιούς γήρανσης μεγαλύτερο από τη διάμεση τιμή (3,94) κατά 1%. Το ίδιο αποτέλεσμα εξάγεται όταν σταθμίζουμε ως προς ηλικία, φύλο και κάπνισμα. Όταν σταθμίζουμε επιπρόσθετα ως προς την ουρία, για κάθε μονάδα αύξησης της κάθαρσης κρεατινίνης η πιθανότητα αυτή ελαττώνεται κατά 1,4%, ενώ όταν συμπεριλαμβάνουμε επιπροσθέτως την κρεατινίνη και την πρωτεϊνική πρόσληψη ελαττώνεται κατά 2,1%.

| Πίνακας 3. Αποτελέσματα μοντέλων λογαριθμιστικής παλινδρόμησης που αξιολογούν τη σχέση μεταξύ διαφόρων χαρακτηριστικών (ανεξάρτητες μεταβλητές) των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ με το Δείκτη Υγιούς Γήρανσης (εξαρτημένη μεταβλητή). | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Μοντέλο 1 | Μοντέλο 2 | Μοντέλο 3 | Μοντέλο 4 |
| ΣΛ ; 95% ΔΕ | | | | |
| Κάθαρση κρεατινίνης | 0,99 ; 0,986 – 0,994 | 0,99 ; 0,986 – 0,994 | 0,986 ; 0,981 – 0,991 | 0,979 ; 0,972 – 0,987 |
| Ηλικία | 0,878 ; 0,868 – 0,888 | 0,878 ; 0,867 – 0,888 | 0,875 ; 0,864 – 0,886 | 0,922 ; 0,907 – 0,937 |
| Φύλο | 0,116 ; 0,09 – 0,149 | 0,119 ; 0,093-0,154 | 0,153 ; 0,112 – 0,207 | 0,588 ; 0,392 -0,883 |
| Κάπνισμα | - | 0,849 ; 0,681 – 1,057 | 0,849 ; 0,680 – 1,059 | 0,648 ; 0,482 – 0,871 |
| Ουρία | - | - | 0,999 ; 0,98 – 1,018 | 1,009 ; 0,973 – 1,046 |
| Κρεατινίνη | - | - | - | 0,321 ; 0,112 – 0,924 |
| Πρωτεϊνική πρόσληψη | - | - | - | 1 ; 0,996 – 1,004 |

4. Συζήτηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, η καλύτερη νεφρική λειτουργία συσχετίσθηκε με το άρρεν φύλο, τη νεαρότερη ηλικία, το κάπνισμα, το μεγαλύτερο ΔΜΣ, το υψηλότερο μορφωτικό και οικονομικό επίπεδο, τις

χαμηλότερες τιμές ουρίας και κρεατινίνης, την προσήλωση στη Μεσογειακή διατροφή, την υψηλότερη ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών, καθώς και την απουσία νόσησης από αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και υπερχοληστερολαιμία. Όσον αφορά το δείκτη υγιούς γήρανσης παρατηρήθηκαν μικρές διακυμάνσεις μεταξύ των υποκατηγοριών κάθαρσης κρεατινίνης, ενώ όσον αφορά το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας διαπιστώθηκε ότι άτομα με χαμηλότερες τιμές κάθαρσης κρεατινίνης είχαν εντονότερη σωματική δραστηριότητα.

Όπως έχει προαναφερθεί, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2020), ως υγιής γήρανση ορίζεται «η διεργασία ανάπτυξης και διατήρησης της λειτουργικής ικανότητας, η οποία εξασφαλίζει την ευημερία στη μεγαλύτερη ηλικία». Η λειτουργική ικανότητα αφορά την ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης, τη διατήρηση κινητικότητας και νοητικής υγείας, τις κοινωνικές σχέσεις, την προσφορά στο κοινωνικό σύνολο, και τέλος, περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά όπως είναι το δομημένο περιβάλλον, η εφαρμοζόμενη κοινωνική πολιτική και η πολιτική της υγείας. Στο πρώτο μέρος της εργασίας αναπτύχθηκαν οι παράγοντες που έχει διαπιστωθεί από πλήθος μελετών ότι προωθούν την υγιή γήρανση. Αυτοί είναι το άρρεν φύλο, το υψηλό μορφωτικό και οικονομικό επίπεδο, η ύπαρξη κοινωνικού δικτύου, η Μεσογειακή διατροφή, η απουσία καπνιστικής συνήθειας, η χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, ο ύπνος, η φυσική δραστηριότητα και ο έγγαμος βίος ή συμβίωση. Το ερώτημα που τέθηκε ήταν εάν η διατήρηση καλής νεφρικής λειτουργίας συνεισφέρει στην υγιή γήρανση.

Αρχικά, στην παρούσα έρευνα διαπιστώθηκε ότι η διατήρηση καλής νεφρικής λειτουργίας είναι συνηθέστερη για το άρρεν φύλο σε σύγκριση με το θήλυ, εύρημα που δεν υποστηρίζεται από την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Πιο συγκεκριμένα, πειραματικές μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι οι δράσεις των ανδρογόνων καθιστούν το άρρεν φύλο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση νεφρικής νόσου.⁽³⁸⁾ Έχει αναφερθεί ότι τα οιστρογόνα αναστέλλουν την πρόοδο της νεφρικής νόσου μέσω μείωσης της απάντησης του καρδιαγγειακού συστήματος στα αδρενεργικά ερεθίσματα και ότι ασκούν καρδιονεφρική προστασία μέσω επιδράσεων στην αναδιαμόρφωση

(remodeling) των αγγείων και των σπειραμάτων, ενώ αντίθετα η τεστοστερόνη μπορεί να προκαλέσει απόπτωση στα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων. ^{(53), (54)} Στην πρόσφατη μετα-ανάλυση των Hansrivijit και συν. (2020), βέβαια, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά της νεφρικής λειτουργίας ανάμεσα στα δύο φύλα. ⁽⁶²⁾ Στη συνέχεια, οι νεαρότεροι σε ηλικία συμμετέχοντες παρουσίαζαν υψηλότερη κάθαρση κρεατινίνης όπως άλλωστε αναμενόταν αφού είναι γνωστό ότι η τιμή της ελαττώνεται κατά 7,5-10 ml/λεπτό ανά δεκαετία. ⁽³⁵⁾ Με καλύτερη νεφρική λειτουργία συσχετίστηκε επιπλέον το κάπνισμα, αποτέλεσμα που συμβαδίζει με αυτό της μεγάλης μελέτης κοόρτης των Hammer και συν. (2016), σύμφωνα με τους οποίους οι καπνιστές και ιδίως οι άνδρες, παρουσιάζουν υψηλότερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης συγκριτικά με τους μη καπνιστές. ⁽⁵⁵⁾

Στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, οι συμμετέχοντες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (μεγαλύτερη των 90 ml/min) είχαν μεγαλύτερο ΔΜΣ ($28\pm 4,5$) σε σχέση με τους υπόλοιπους συμμετέχοντες. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με τη μελέτη των Lu και συν. (2015) που διαπίστωσαν ότι ο χαμηλότερος κίνδυνος ταχείας απώλειας νεφρικής λειτουργίας παρατηρείται σε άτομα με ΔΜΣ ανάμεσα σε 25 και 30 kg/m² και ότι η συσχέτιση του ΔΜΣ και της ταχείας απώλειας νεφρικής λειτουργίας ακολουθεί καμπύλη U-shaped για άτομα ηλικιών άνω των 40 ετών. ⁽⁵²⁾ Αξίζει να αναφερθεί ότι η συσχέτιση του υψηλού μορφωτικού και οικονομικού επιπέδου με καλύτερη νεφρική λειτουργία, η οποία έχει παρατηρηθεί σε διάφορες μελέτες, επιβεβαιώθηκε και από τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ. (Ritte et al., 2020 ; Vart et al., 2019 ; Fraser et al., 2014). ^{(56), (57), (58)}

Αναφορικά με το δείκτη υγιούς γήρανσης, στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ την υψηλότερη μέση τιμή εμφάνισε η κατηγορία κάθαρσης 60 έως 90 ml/min, ακολούθησε η κατηγορία άνω των 90 ml/min, ενώ τη χαμηλότερη μέση τιμή εμφάνισε η κατηγορία κάτω των 60 ml/min. Στη βιβλιογραφία υπάρχει έλλειψη μελετών που να συσχετίζουν τη νεφρική λειτουργία με την υγιή γήρανση. Σύμφωνα με τους Fried και συν. (2006) η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης μειωμένης λειτουργικότητας. ⁽⁷⁴⁾ Κατά τους Cavanaugh και συν.(2016), όμως, οι οποίοι μελέτησαν 7.178

μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για χρονικό διάστημα 15 ετών, η καλή νεφρική λειτουργία συσχετίζεται με την επιβίωση έως την ηλικία των 85 ετών με ή χωρίς αναπηρία. Δηλαδή δεν αποδείχθηκε ότι γυναίκες με καλή νεφρική λειτουργία είχαν υψηλότερες πιθανότητες επιβίωσης έως τα 85 έτη άνευ αναπηρίας. ⁽⁵¹⁾

Όσον αφορά τις εργαστηριακές εξετάσεις, οι τιμές ουρίας και κρεατινίνης των συμμετεχόντων της μελέτης συσχετίστηκαν αντίστροφα με την κάθαρση της κρεατινίνης τους. Αυτό ήταν αναμενόμενο καθώς η ουρία και η κρεατινίνη που αποτελούν καταβολικά προϊόντα των πρωτεϊνών και της φωσφορικής κρεατινίνης αντίστοιχα, αποβάλλονται εξ ολοκλήρου από το νεφρό με αποτέλεσμα οι συγκεντρώσεις τους στο αίμα να είναι ενδεικτικές της διηθητικής ικανότητας των σωληναρίων. ⁽⁵⁹⁾

Ακολούθως, παρατηρήθηκε ότι οι συμμετέχοντες που είχαν μεγαλύτερη τιμή κάθαρσης κρεατινίνης, κατανάλωναν ημερησίως μεγαλύτερη ποσότητα πρωτεϊνών, εύρημα που επιβεβαιώνεται από τη βιβλιογραφία. Πράγματι, σύμφωνα με τον Friedman A.N. (2004), η αύξηση της πρωτεϊνικής πρόσληψης προκαλεί αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης αν και όταν παρατείνεται για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να επιφέρει νεφρική βλάβη. ⁽⁶⁰⁾ Σύμφωνα με το Εθνικό ίδρυμα Νεφρού (National Kidney Foundation) όμως, η πλούσια σε πρωτεΐνη δίαιτα είναι επιβλαβής για άτομα με νεφρική δυσλειτουργία για τα οποία συστήνει η ημερήσια πρόσληψη να μην ξεπερνά τα 0.6 έως 0.75 γραμμάρια ανά κιλό σωματικού βάρους ημερησίως. ⁽⁶¹⁾

Επιπροσθέτως, στη μελέτη μας συσχετίστηκε η βελτιωμένη νεφρική λειτουργία με τον υψηλό βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή. Άλλωστε, ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου έχει αναδειχθεί σε πληθώρα επιδημιολογικών μελετών, ενώ διερευνάται η πιθανή ευεργετική επίδρασή της στη νεφρική λειτουργία των ατόμων που ήδη πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο. ^{(62), (63)} Επίσης, όπως αναμέναμε, χρόνιες παθήσεις όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερχοληστερολαιμία, συσχετίστηκαν με μικρότερη τιμή κάθαρσης κρεατινίνης. Η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου, ενώ σύμφωνα με το Εθνικό

Ίδρυμα Νεφρού άτομα που πάσχουν από δυσλιπιδαιμία έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου. ^{(64), (65)} Τέλος, παρατηρήθηκε ότι τα άτομα με αυξημένη κάθαρση κρεατινίνης ασκούνται σε μικρότερο ποσοστό. Σύμφωνα με τους Robinson-Cohen και συν. (2014), η αύξηση της χρονικής διάρκειας της εβδομαδιαίας άσκησης στους πάσχοντες από χρόνια νεφρική νόσο συσχετίζεται με επιβραδυνόμενη έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. ⁽⁶⁸⁾ Όμως, η επίδραση της άσκησης στη νεφρική λειτουργία των ατόμων άνευ νεφρικής νόσου δεν έχει αποσαφηνιστεί. Υπάρχουν μελέτες που τη συσχετίζουν με μείωση του κινδύνου εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου (Martens και συν., 2018 ; Parsons και συν., 2017). ^{(66), (67)} Άλλες μελέτες, όμως, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι μόνο η ήπια σωματική δραστηριότητα όπως είναι το περπάτημα, έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας (Hawkins και συν., 2011), ενώ η μέτριας έως υψηλής έντασης άσκηση έχει ουδέτερη (Hawkins και συν., 2011) ή ακόμα και αρνητική (Yu και συν., 2018) επίδραση. ^{(69), (70)}

Η προχωρημένη ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα και η παχυσαρκία αποτελούν παράγοντες πρόκλησης ενδοθηλιακής βλάβης, οξειδωτικού στρες και φλεγμονής στο συστηματικό και το σπειραματικό ενδοθήλιο. Κατά συνέπεια σχηματίζονται περιοχές αθηρωματικής πλάκας που βλάπτει τα μεγάλα αγγεία καθώς και αρτηριοσκληρυντικές βλάβες στα μικρά αγγεία του νεφρού. Η αρτηριοσκληρυντική νόσος των μικρών αγγείων του νεφρού έχει ως συνέπεια την πρόωμη ενδοθηλιακή βλάβη στο σπείραμα, την αυξημένη διήθηση αλβουμίνης (μικροαλβουμινουρία) και συνεπώς, τη σταδιακή πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Η αρτηριοσκληρυντική νόσος των μεγάλων αγγείων μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας στις νεφρικές αρτηρίες, προκαλώντας στένωση του αυλού τους και κατά συνέπεια ισχαιμία του νεφρού. Πιο συγκεκριμένα, η χαρακτηριστική ιστολογική βλάβη αφορά στην εμφάνιση πάχυνσης του τοιχώματος των προσαγωγών αρτηριδίων λόγω εναπόθεσης ομοιογενούς ηωσινοφιλικού υλικού (υαλοειδής αρτηριοσκλήρυνση) και στη στένωση του αυλού των αγγείων με επακόλουθη ισχαιμική βλάβη στα σπειράματα και στα σωληνάρια, οδηγώντας τελικά σε

απώλεια της λειτουργίας του νεφρού. Επίσης, ασθενείς που εμφανίζουν τους παραπάνω προδιαθεσιακούς παράγοντες έχουν αυξημένο κίνδυνο και συχνότητα εμφάνισης αθηροεμβολικής νεφρικής νόσου. Η πάθηση αυτή αποτελεί τμήμα ενός συστηματικού συνδρόμου το οποίο προκαλείται από εμβολή χοληστερινικών κρυστάλλων προερχόμενων από αθηρωματικές πλάκες μεγάλων αρτηριών σε μικρότερους κλάδους των νεφρικών αρτηριών.
(34)

Στη συνέχεια, όσον αφορά τη συσχέτιση της μικρότερης κάθαρσης κρεατινίνης με το χαμηλότερο ΔΜΣ που παρατηρήθηκε στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, αυτή θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι ασθενείς με νεφρική νόσο εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης και βιταμίνης D, αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και ανορεξία λόγω των κυκλοφορούντων ουραιμικών τοξινών και της ουλίτιδας που προκαλεί η παρουσία της ουρίας στη στοματική κοιλότητα, με αποτέλεσμα την απώλεια μυϊκής μάζας και πιθανώς την εμφάνιση σαρκοπενίας.⁽⁷³⁾ Η συσχέτιση, ακολούθως, του χαμηλότερου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου με τη φτωχότερη νεφρική λειτουργία, θα μπορούσε να αποδοθεί στην αυξημένη συχνότητα έκθεσης σε περιβαλλοντικές τοξίνες και εμφάνισης λοιμώξεων, τη δυσκολία πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας, το οικονομικό στρες και τους συμπεριφορικούς παράγοντες κινδύνου όπως το αλκοόλ, το κάπνισμα, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και οι ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες, οι οποίες παρουσιάζονται συχνότερα στα άτομα χαμηλότερου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου. Πιο συγκεκριμένα, οι προαναφερθέντες συμπεριφορικοί παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν στην εμφάνιση παχυσαρκίας, αυξάνοντας κατά συνέπεια την επίπτωση σακχαρώδους διαβήτη και αρτηριακής υπέρτασης και οδηγώντας τελικά στην πρόκληση νεφρικής νόσου με το μηχανισμό που αναλύσαμε παραπάνω.⁽⁷²⁾

Αντίθετα, ο προστατευτικός ρόλος της Μεσογειακής διατροφής αναφορικά με την εμφάνιση αγγειακής νόσου και κατ'επέκταση χρόνιας νεφρικής νόσου αποδίδεται σε πλήθος προστατευτικών μηχανισμών. Κατ'αρχάς, η Μεσογειακή διατροφή περιλαμβάνει ένα συνδυασμό αντιοξειδωτικών μηχανισμών που προέρχονται από φρούτα, λαχανικά, ελαιόλαδο, ξηρούς καρπούς και κόκκινο κρασί, τα οποία φαίνεται να είναι

αποτελεσματικά στη μείωση της οξειδωσης των LDL σωματιδίων, γεγονός που μπορεί να συσχετισθεί με τα αγγειακά οφέλη που παρατηρούνται. Επιπλέον, χαρακτηρίζεται από χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων και υψηλή πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, κυρίως λόγω της συχνής κατανάλωσης ελαιόλαδου. Αυτή η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων από το ελαιικό οξύ οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης. Επιπροσθέτως, η κατανάλωση ψαριού που αποτελεί βασική πηγή των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων επιφέρει μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης. Να σημειωθεί ότι εξετάζοντας την παθοφυσιολογία του σχηματισμού αθηρωμάτωσης διαπιστώνουμε ότι για την εξέλιξή της παίζουν καθοριστικό ρόλο τα επίπεδα των LDL σωματιδίων στο αίμα. ⁽⁷¹⁾ Όσον αφορά την πλούσια σε πρωτεΐνη διατροφή, γνωρίζουμε ότι αυτή προκαλεί προσωρινή αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στα πλαίσια γενικότερης αύξησης της αιμοδυναμικής του νεφρού, αν και όταν παρατείνεται για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου σε νεφρική ανεπάρκεια. ⁽⁷³⁾

Αξίζει να αναφερθεί επίσης ότι το κάπνισμα είναι γνωστός προδιαθεσιακός παράγοντας πρόκλησης αθηρωμάτωσης των αγγείων του ανθρώπινου οργανισμού συμπεριλαμβανομένου των νεφρικών και πρόκλησης χρόνιας νεφρικής νόσου. ⁽³⁴⁾ Στους ασθενείς αυτούς όμως παρατηρείται αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε πρώιμο στάδιο πριν αρχίσει να εγκαθίσταται η χρόνια νεφρική νόσος και να εκδηλωθεί μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της κάθαρσης κρεατινίνης. Η παρατήρηση αυτή συμβαδίζει με τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ στην οποία οι καπνιστές εμφάνιζαν μεγαλύτερη κάθαρση κρεατινίνης και πιθανώς να εξηγεί το αποτέλεσμα αυτό. ⁽⁵⁵⁾

Στη μελέτη μας η αύξηση της κάθαρσης κρεατινίνης συσχετίσθηκε αρνητικά με το Δείκτη Υγιούς Γήρανσης, εύρημα το οποίο δεν μπορεί να αιτιολογηθεί με βάση τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα. Πράγματι, κατά τους Morcos και συν. (2020), όταν σταθμίζουμε ως προς τους κοινούς παράγοντες κινδύνου που μοιράζονται η καρδιαγγειακή και η χρόνια νεφρική νόσος, δηλαδή το κάπνισμα, την παχυσαρκία, την αρτηριακή υπέρταση, το

σακχαρώδη διαβήτη και τη δυσλιπιδαιμία, διαπιστώνεται ότι η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, η οποία αποτελεί κύριο αίτιο θνητότητας και αναπηρίας. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στην ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού που οδηγεί σε εναπόθεση ασβεστίου στο μέσο χιτώνα των αγγείων, καθώς και στην επικράτηση ουραιμικών τοξινών όπως είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (ADMA) που επάγουν αγγειακή φλεγμονή η οποία συμμετέχει στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. ⁽⁴¹⁾

Συμπερασματικά, στη παρούσα μελέτη ΑΤΤΙΚΗ παρακολούθηθηκε ένα μεγάλο δείγμα, αντιπροσωπευτικό του ελληνικού πληθυσμού για χρονικό διάστημα 10 ετών, επιτρέποντας μας την εξαγωγή πληθώρας συμπερασμάτων. Θα πρέπει, βέβαια, να αναγνωρίσουμε την ύπαρξη ορισμένων περιορισμών στη μελέτη. Για τη συλλογή στοιχείων πραγματοποιήθηκαν προσωπικές συνεντεύξεις με τη χρήση τυποποιημένου αυτοαναφερόμενου ερωτηματολογίου όπου υπάρχει το ενδεχόμενο λάθους λόγω ανακριβούς ανάκλησης ή ψευδών πληροφοριών, ενώ η μέτρηση των διαφόρων χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων έγινε μία φορά με αποτέλεσμα να προκύπτει πιθανό σφάλμα μέτρησης. Επίσης, ο Δείκτης Υγιούς Γήρανσης δεν συμπεριέλαβε παράγοντες που είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στην υγιή γήρανση όπως είναι η διατήρηση της κινητικότητας και της νοητικής υγείας, η ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης, το άρρεν φύλο, η απουσία καπνιστικής συνήθειας, ο επαρκής ύπνος και ο έγγαμος βίος ή συμβίωση. Η καλύτερη νεφρική λειτουργία συσχετίσθηκε μεταξύ άλλων με το άρρεν φύλο, το μεγαλύτερο ΔΜΣ, το υψηλότερο μορφωτικό και οικονομικό επίπεδο, την προσήλωση στη Μεσογειακή διατροφή και την απουσία νόσησης από αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και υπερχοληστερολαιμία, παράγοντες δηλαδή που είναι γνωστό από την υπάρχουσα βιβλιογραφία ότι συνεισφέρουν στην υγιή γήρανση. Δηλαδή η φυσιολογική νεφρική λειτουργία και η υγιής γήρανση επηρεάζονται από ποικίλους κοινούς παράγοντες. Αντίθετα απ' ό τι αναμέναμε, η αύξηση της κάθαρσης κρεατινίνης συσχετίσθηκε αρνητικά με το Δείκτη Υγιούς Γήρανσης, ο οποίος όμως όπως προαναφέραμε, δεν λαμβάνει υπόψιν του παράγοντες που έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλουν στην

επίτευξη υγιούς γήρανσης όπως είναι η απουσία καπνιστικής συνήθειας, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, η σωματική δραστηριότητα, ο έγγαμος βίος ή συμβίωση, ο επαρκής βραδινός ύπνος και το αρρεν φύλο. Επίσης, η νεφρική λειτουργία στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ εκτιμήθηκε με βάση την κάθαρση κρεατινίνης, η οποία υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο των Cockcroft και Gault. Γνωρίζουμε όμως ότι η κάθαρση μίας ουσίας ισούται με τη σπειραματική διήθηση μόνο όταν η ουσία διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα και δεν εκκρίνεται ούτε απορροφάται από τα σωληνάρια. Αντίθετα, η κρεατινίνη απεκκρίνεται από τα σωληνάρια και κατά συνέπεια η κάθαρση κρεατινίνης υπερεκτιμά το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Παρ' όλα αυτά, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι στην πραγματικότητα η κάθαρση κρεατινίνης όπως υπολογίζεται με τη χρήση του τύπου των Cockcroft και Gault τείνει να υποεκτιμά το ρυθμό σπειραματικής διήθησης σε άτομα προχωρημένης ηλικίας και ιδίως σε αυτά που έχουν υψηλές τιμές GFR. ⁽⁷⁵⁾ Περαιτέρω έρευνα θα πρέπει να γίνει προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ρόλος που διαδραματίζει η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας στην επίτευξη της υγιούς γήρανσης.

Βιβλιογραφία

1. Friedman, S.M., Mulhausen, P., Cleveland, M.L., Coll, P.P., Daniel, K.M., Hayward, A.D., Shah, K., Skudlarska, B., and White, H.K. (2018) 'Healthy Aging : American Geriatrics Society White Paper Executive Summary'. *JAGS*, 67 (1), pp 17-20.
2. Rudnicka, E., Napierala, P., Podfigurna, A., Męczekalski, B., Smolarczyk, R. and Grymowicz, M. (2020) 'The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing'. *Maturitas*, 139, pp. 6-11.
3. World Health Organization (2020). World Health Organization. Διαθέσιμο στο <https://www.who.int/ageing/healthy-ageing/en/> [Πρόσβαση 29 Ιουλίου 2020]
4. White, C.M., John, P.D., Cheverie, M.R., Iraniparast, M. and Tyas, S.L. (2015) 'The role of income and occupation in the association of education with healthy ageing : results from a population-based, prospective cohort study'. *BMC Public Health*, 15, 1181. Διαθέσιμο στο <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-015-2504-9> [Πρόσβαση 29 Ιουλίου 2020]
5. Wu, F. and Sheng, Y. (2019) 'Social support network, social support, self-efficacy, health-promoting behavior and healthy aging among older adults: A pathway analysis'. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 85, 103934.
6. Kritchevsky, S.B. (2016) 'Nutrition and Healthy Aging'. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 71 (10), pp 1303-1305.
7. Campisi, J., Kapahi, P., Lithgow, G.J, Melov, S., Newman, J.C. and Verdin, E. (2019) 'From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing'. *Nature*, 571 (7764), pp 183–192.
8. Caballero, F.F., Soulis, G., Engchuan, W., Sánchez-Niubó, A., Arndt, H., Ayuso-Mateos, J.L., Haro, J.M., Chatterji, S. and Panagiotakos, D.B. (2017) 'Advanced analytical methodologies for measuring healthy ageing and its determinants, using factor analysis and machine learning techniques: The ATHLOS project'. *Sci Rep*, 7, 43955.

9. Fernandez-Ballesteros, R., Benetos, A. and Robine, J.M., 2019. *The Cambridge Handbook of Successful Aging*. Cambridge : Cambridge University Press.
10. Kim, E.C. and Kim, J.R. (2019) 'Senotherapeutics: emerging strategy for healthy aging and age-related disease'. *BMB Rep.* 52 (1), pp 47–55.
11. Laura J. Niedernhofer, L.J. and Robbins, P.D. (2018) 'Senotherapeutics for healthy ageing'. *Nature Reviews Drug Discovery*. 17, pp 377.
12. Myrianthopoulos, V. (2018) 'The emerging field of senotherapeutic drugs'. *Future Medicinal Chemistry*. 10 (20), pp 2369-232372.
13. Γκουβάς, Κ.Χ., Σούλης, Γ. και Παναγιωτάκος, Δ.Β. (2018) 'Πολλαπλές διαστάσεις της διαδικασίας της γήρανσης Τι γνωρίζουμε για αυτές;'. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*. 35(6):757-764.
14. Zaninotto, P., Head, J. and Steptoe, A. (2020) 'Behavioural risk factors and healthy life expectancy: evidence from two longitudinal studies of ageing in England and the US'. *Scientific Reports*. 10(6955).
15. American Federation for Aging Research (2020). American Federation for Aging Research. Διαθέσιμο στο https://www.afar.org/imported/AFAR_INFOAGING_GUIDE_THEORIES_OF_AGING_2016.pdf [Πρόσβαση 8 Σεπτεμβρίου 2020].
16. Χαβαράνη, Β. και Μποζάς, Ε. (2001) 'Τελικά προϊόντα υψηλής μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης: Η βιοχημεία και οι επιπτώσεις τους στον άνθρωπο'. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*. 18(4):338-348.
17. Walters, M., S., De, B., P., Salit, J., Buro-Auriemma, L., J., Wilson, T., Rogalski, A., M., Lief. L., Hackett, N., R., Staudt, M., R., Tilley, A., E., Harvey, B., G., Kaner, R., J., Mezey, J., G., Ashbridge, B., Moore, M., A., S., and Crystal, R., G. (2014) 'Smoking accelerates aging of the small airway epithelium'. *Respir Res*. 15(1): 94.
18. Harvard University (2020). Harvard Health Publishing. Διαθέσιμο στο: <https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/mediterranean-diet-linked-to-lower-inflammation-healthy-aging> [Πρόσβαση 18 Σεπτεμβρίου 2020]

19. Roman, B., Carta, L., Angel., M., Gonzalez, M. and Serra-Majem, L. (2008) 'Effectiveness of the Mediterranean diet in the elderly'. *Clin Interv Aging*. 3(1): 97-109.
20. World Health Organization (2020). World Health Organization. Διαθέσιμο στο <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> [Πρόσβαση 20 Σεπτεμβρίου 2020]
21. Chen, Y., Lv, C., Li, X., Zhang, J., Chen, K., Liu, Z., Li, H., Fan, J., Qin, T., Luo, L., and Zhang, Z. (2019). 'The positive impacts of early-life education on cognition, leisure activity, and brain structure in healthy aging'. *Aging (Albany NY)*. 11(14): 4923–4942.
22. Robards, J., Evandrou, M., Falkingham, J. and Vlachantoni, A. (2012). 'Marital status, health and mortality'. *Maturitas*. 73:295-299.
23. Murphy, M., Glaser, K. and Grundy, E. (1997). 'Marital Status and Long-Term Illness in Great Britain'. *Journal of Marriage and Family*. 59(1):156-164.
24. Grundy, E. and Tomassini, C. (2010). 'Marital history, health and mortality among older men and women in England and Wales'. *BMC Public Health*. 10(1):554.
25. Bennett, K.M. (2006). 'Does marital status and marital status change predict physical health in older adults?'. *Psychological Medicine*. 36 (9) : 1313–1320.
26. Williams, L., Zhang, R. and Packard, K.C. (2017). 'Factors affecting the physical and mental health of older adults in China: The importance of marital status, child proximity, and gender'. *SSM-Population Health*. 3:20-36.
27. Yorgason J.B. and Stott, K.L. (2016). 'Physical Health and Marital Status'. *The Encyclopedia of Adulthood and Aging*.
28. Goldman, N., Korenman, S. and Weinstein, R. (1995). 'Marital Status and Health among the elderly'. *Soc. Sci. Med.* 40(12): 1717-1730.
29. Trieu, E. and Alessi, C. (2019). *Healthy Aging*. Switzerland: Springer Nature.

30. National Institute on Aging (2016). A Good Night's Sleep. Διαθέσιμο στο: <https://www.nia.nih.gov/health/good-nights-sleep> [Πρόσβαση 3 Οκτωβρίου 2020]
31. Harvard University (2020). Harvard Health Publishing. Διαθέσιμο στο: <https://www.health.harvard.edu/blog/aging-and-sleep-making-changes-for-brain-health-2019031116147> [Πρόσβαση 3 Οκτωβρίου 2020]
32. Harvard University (2020). Harvard Health Publishing. Διαθέσιμο στο: <https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/successful-aging-who-stays-healthy> [Πρόσβαση 6 Οκτωβρίου 2020]
33. Boron, W. F. & Boulpaep, E.L., 2006. *Ιατρική Φυσιολογία*. Αθήνα : Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
34. Jameson, J.L. & Loscalzo, J., 2013. *Harrison Νεφρολογία και Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας*. Μεταμόρφωση Αττικής : Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε.
35. Kanasaki, K., Kitada, M. and Koya, D. (2012) 'Pathophysiology of the aging kidney and therapeutic interventions'. *Hypertension Research*. 35 : 1121-1128.
36. Beers, M.H. and Berkow, R., 2005. *Εγχειρίδιο Γηριατρικής*. Αθήνα : Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
37. Rule, A.D., Amer, H., Cornell, L.D., Taler, S.J., Cosio, F.G., Kremers, W.K., Textor, S.C. and Stegall, M.D. (2010) 'The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults'. *Ann Intern Med*. 152(9): 561–567.
38. Glassok, R.J and Rule, A.D. (2012) 'The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney : with an emphasis on the glomeruli'. *Kidney International*. 82 (3) : 270-277.
39. Πατεινάκης, Π., Παπαγιάννη, Α. και Μέμμος, Δ. (2012) 'FGF-23, Κλωθώ, χρόνια νεφρική νόσος και καρδιαγγειακή νόσος'. *Ελληνική Νεφρολογία*. 24 (3) : 157-166.
40. Τζουβελέκης, Α., Καραμέρης, Α., Τσιάμπας, Ε., Κουτσόπουλος, Α., Τριγγίδου, Ρ., Φρουδαράκης, Μ., Μικρούλης, Δ., Ζαχαρής, Γ., Στεϊρόπουλος, Π., Μπαζδιάρα, Ι., Τσαταλάς, Κ., Κοτσανίδης, Ι. και

- Μπούρος, Δ. (2010) 'Ο ρόλος της τελομεράσης στην παθογένεια της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης'. *Πνεύμων*. 23 (3) : 207-223.
41. Morcos, R., Lazar, I., Kucharik, M., Lavin, A., Fahmy, A., Chandrasekhar, S., Ibrahim, A., Neupane, A., Khalili, H., Maini, B., and Ouslander, J.G. (2020) 'The Healthy, Aging, and Diseased Kidney: Relationship with Cardiovascular Disease'. *The American Geriatrics Society*. 00:1-8.
42. Κουλουρίδης, Ε. και Κουλουρίδης, Ι. (2011). 'Νατριουρητικά πεπτιδία: ο συνδετικός κρίκος της καρδιακής με τη νεφρική και εντερική λειτουργία'. *Ελληνική Νεφρολογία*. 23 (2) : 71-87.
43. Levey, A.S., Inker, L.A. and Coresh, J. (2015) 'Chronic Kidney Disease in Older People'. *American Medical Association*. 314 (6) : 557-558.
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150.
45. Chowdhury, R., Peel, N., M., Krosch, M. and Hubbard, R.E. (2017) 'Frailty and chronic kidney disease: A systematic review'. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 68 : 135-142.
46. Jaspers, L., Schoufour, J.D., Erler N.S., Darweesh, S., Portegies, M., Sedaghat, S., Lahousse, L., Brusselle, G.G, Stricker, B.H., Tiemeier, H., Ikram, M.A., Laven, J., Franco. O.H., and Kavousi, M. (2016) 'Development of a Healthy Aging Score in the Population-Based Rotterdam Study: Evaluating Age and Sex Differences'. *JAMDA*. 18 (276) : 1–7.
47. Panagiotakos D.B., Georgousopoulou, E.N., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Metaxa, V., Georgiopoulos, G.A., Kalogeropoulou, K., Tousoulis, D., Stefanadis, C., ATTICA Study group. (2015) 'Ten-year (2002–2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: The ATTICA Study'. *International Journal of Cardiology*. 180 : 178-184.
48. Manios, Y., Panagiotakos, D., Pitsavos, C., Polychronopoulos, E. and Stefanadis, C. (2005) 'Implication of socio-economic status on the

- prevalence of overweight and obesity in Greek adults: the ATTICA study'. *Health Policy*. 74 : 224–232.
49. Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C. and Stefanadis, C. (2006) 'Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk'. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 16 : 559-568.
50. Foscolou, A. , D'Cunha, N.M. , Naumovski, N. , Tyrovolas, S., Chrysohoou, C. , Rallidis, L., Polychronopoulos, E. , Matalas, A.L. , Sidossis, L.S. and Panagiotakos, D. (2020) 'The association between the level of adherence to the Mediterranean diet and successful aging: An analysis of the ATTICA and MEDIS (MEDiterranean Islands Study) epidemiological studies'. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 89 : 104044.
51. Cavanaugh, A.M., LaCroix, A.Z., Kritz-Silverstein, D., Rillamas-Sun, E. and Rifkin, D.E. (2016) 'Kidney Function and Disability-Free Survival in Older Women'. *JAGS*. 65 (1) : 98-106.
52. Fried, L.F., Boudreau, R., Lee, J.S., Chertow, G., Kurella-Tamura, M., Shlipak, M.S., Ding, J., Sellmeyer, D., Tylavsky, F.A., Simsonick, E., Kritchevsky, S.B., Harris, T.B. and Newman, A.B. (2007) 'Kidney Function as a Predictor of Loss of Lean Mass in Older Adults: Health, Aging and Body Composition Study'. *JAGS*. 55 (10) : 1578-1584.
53. Verzola, D., Villaggio, B., Procopio, V., Gandolfo, M.T., Gianiorio, F., Fama, A., Tosetti, F., Traverso, P., Deferrari, G. and Garibotto, G. (2009) 'Androgen-mediated apoptosis of kidney tubule cells: role of c-Jun amino terminal kinase'. *Biochem Biophys Res Commun*. 387 : 531–536.
54. Dubey, R.K. and Jackson, E.K. (2001) 'Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical, and molecular mechanisms'. *Am J Physiol Renal Physiol*. 280 : 365–388.
55. Hammer, Y., Cohen, E., Levi, A. and Krause, I. (2016) 'The Relationship between Cigarette Smoking and Renal Function: A Large Cohort Study'. *Isr Med Assoc J*. 18 (9) : 553-556.

56. Vart, P., Grams, M.E., Ballew, S.H., Woodward, M., Coresh, J. and Matsushita, K. (2019) 'Socioeconomic status and risk of kidney dysfunction: the Atherosclerosis Risk in Communities study'. *Nephrol Dial Transplant*. 34 (8) : 1361-1368.
57. Ritte, R.E., Lawton, P., Hughes, J.T., Barzi, F., Brown, A., Mills, P., Hoy, W., O'Dea, K., Cass, A. and Maple-Brown L. (2020) 'Chronic kidney disease and socio-economic status: a cross sectional study'. *Ethn Health*. 25 (1) :93-109.
58. Fraser, S.D., Roderick, P.J., Aitken, G., Roth, M., Mindell, J.S., Moon, G. and O'Donoghue, D. (2014) 'Chronic kidney disease, albuminuria and socioeconomic status in the Health Surveys for England 2009 and 2010'. *J Public Health (Oxf)*. 36 (4) : 577-86.
59. Pagana, K.D. and Pagana, T.J., 2008. *Διαγνωστικές & Εργαστηριακές Εξετάσεις*. Αθήνα : Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
60. Friedman A.N. (2004) 'High-protein diets: potential effects on the kidney in renal health and disease'. *Am J Kidney Dis*. 44 : 950–962.
61. Kopple, J.D. (2001) 'National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure'. *Am J Kidney Dis*. 37 : 66–70.
62. Hansrivijit, P., Oli, S, Khanal, R., Ghahramani, N., Thongprayoon, C. and Cheungpasitporn, W. (2020) 'Mediterranean diet and the risk of kidney disease: A systematic review and meta-analysis'. *Nephrology (Carlton)*. 25 (12) : 913-918.
63. Heindel, J., Baid-Agrawal, S., Rebholz, C.M., Nadal, J., Schmid, M., Schaeffner, E., Schneider, M.P., Meiselbach, H., Kaesler, N., Bergmann, M., Ernst, S., Krane, V., Eckardt, K.U., Floege, J., Schlieper, G., Saritas, T. and GCKD Study Investigators. (2020) 'Association Between Dietary Patterns and Kidney Function in Patients With Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Analysis of the German Chronic Kidney Disease Study'. *J Ren Nutr*. 30 (4) : 296-304.

64. Mayo Clinic (2021). Chronic kidney disease. Διαθέσιμο στο <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-kidney-disease/symptoms-causes/syc-20354521> [Πρόσβαση 1 Ιανουαρίου 2021]
65. National Kidney Foundation (2021). High Cholesterol = High Kidney Disease Risk. Διαθέσιμο στο <https://www.kidney.org/news/kidneyCare/Summer10/HighCholesterol> [Πρόσβαση 1 Ιανουαρίου 2021]
66. Parsons, T.J., Sartini, C., Ash, S., Lennon, L.T., Wannamethee, S.G., Lee, I.M., Whincup, P.H. and Jefferis, B.J. (2017). 'Objectively measured physical activity and kidney function in older men; a cross-sectional population-based study'. *Age Ageing*. 46 (6) : 1010-1014.
67. Martens, R.J.H., van der Berg, J.D., Stehouwer, C.D.A., Henry, R.M.A., Bosma, H., Dagnelie, P.C., van Dongen, M.C.J.M., Eussen S.J.P.M., Schram, M.T., Sep, S.J.S., van der Kallen, C.J.H., Schaper, N.C., Savelberg, H.H.C.M., van der Sande, F.M., Kroon, A.A., Kooman, J.P. and Koster, A. (2018) 'Amount and pattern of physical activity and sedentary behavior are associated with kidney function and kidney damage: The Maastricht Study'. 13 (4) : e0195306.
68. Robinson-Cohen, C., Littman, A.J., Duncan, G.E., Weiss, N.S., Sachs, M.C., Ruzinski, J., Kundzins, J., Rock, D., de Boer, I.H., Ikizler, T.A., Himmelfarb, J. and Kestenbaum, B.R. (2014) 'Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD'. *J Am Soc Nephrol*. 25 (2) : 399-406.
69. Hawkins, M.S., Sevick, M.A., Richardson, C.R., Fried, L.F., Arena, V.C. and Kriska, A.M.. (2011). 'Association between physical activity and kidney function: National Health and Nutrition Examination Survey'. *Med Sci Sports Exerc*. 43 : 1457–1464.
70. Yu, D., Chen, Y., Chen, T., Cai, Y., Qin, R., Jiang, Z. and Zhao, Z. (2018). 'Walking, But Not Other Physical Activity at a Higher Intensity, Is Associated With Improved Kidney Function: A Cross-Sectional Health Survey of General Adult Population'. *J Phys Act Health*. 15 (8) :600-604.

71. Ευθυμίου, Β., Καστορίνη, Χ.Μ., Μηλιώνης, Χ., Τριχιά, Ε., Μπίτση, Σ., Καλαντζή, Κ., Νικολάου, Β., Βέμμος, Κ., Γουδέβενος, Ι. και Παναγιωτάκος, Δ.Β. (2012). 'Ιεραρχική αποδόμηση των συνιστωσών της Μεσογειακής Διατροφής σε σχέση με την παρουσία Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου'. *Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης*. 3 (3) : 187-197.
72. Zeng X, Liu J, Tao S, Hong HG, Li Y, Fu P. (2018) 'Associations between socioeconomic status and chronic kidney disease: a meta-analysis'. *J Epidemiol Community Health*. 72 (4) : 270-279.
73. Bilancio G, Cavallo P, Ciacci C, Cirillo M. (2019) 'Dietary Protein, Kidney Function and Mortality: Review of the Evidence from Epidemiological Studies'. *Nutrients*. 11 (1) : 196.
74. Fried, L.F., Lee, J.S., Shlipak, M., Chertow, G.M., Green, C Ding, J., Harris, T. and Newman, A.B. (2006) 'Chronic Kidney Disease and Functional Limitation in Older People: Health, Aging and Body Composition Study'. *JAGS*. 54 (5) : 750-756.
75. Munikrishnappa, D. (2009) 'Limitations of Various Formulae and Other Ways of Assessing GFR in the Elderly: Is There a Role for Cystatin C?'. *American Society of Nephrology*. p. 1-7.