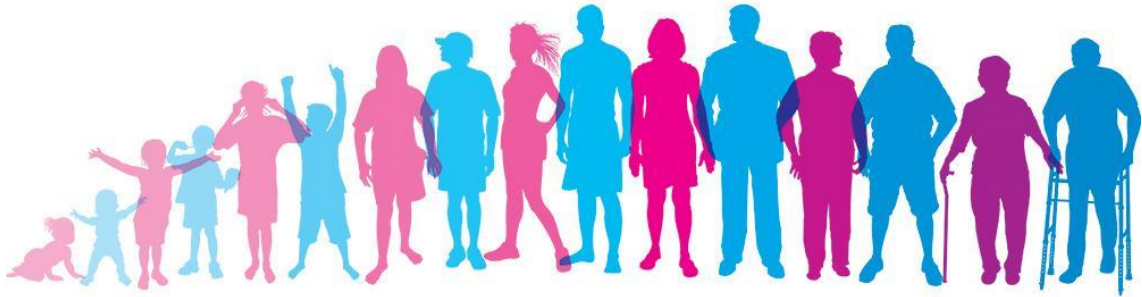




ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

«Υγιής γήρανση, Διατροφή & Μακροζωία»



«Δημητριάδου Ελένη»

ΑΜ: 2635

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Μουρατίδου Θεοδώρα (επιβλέπουσα)

Μαρκάκη Αναστασία

Φραγκιαδάκης Γεώργιος

ΣΗΤΕΙΑ, «Ιούνιος» «2022 »



HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS SCIENCES

THESIS

for the Undergraduate Degree

«Healthy Aging, Nutrition and Longevity»

«Dimitriadou Eleni»

YD: 2635

Three-member Examination Committee

Mouratidou Theodora (supervisor)

Markaki Anastasia

Fragkiadakis Georgios

SITIA «June» «2022 »

Υπεύθυνη Δήλωση

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.

Αποδέχομαι ότι η Βιβλιοθήκη μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο, καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

«Στον πατέρα μου»

«Ευχαριστίες»

Ευχαριστώ ολόψυχα την επιβλέπουσα μου, Δρ. Μουρατίδου Θεοδώρα για την συνεχή καθοδήγηση της καθ' όλη τη διάρκεια συγγραφής της πτυχιακής εργασίας μου, για τις πολύτιμες συμβουλές, τις γνώσεις και το ήθος της με το οποίο με ενέπνευσε, καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε όλο αυτό το διάστημα.

Ευχαριστώ επίσης θερμά όλους τους διδάσκοντες του τμήματος για τις γνώσεις που μου παρείχαν όλα αυτά τα χρόνια και που είχα την ευκαιρία να τους γνωρίσω.

Τέλος, ευχαριστώ με όλη μου τη καρδιά τους φίλους μου και την αγαπημένη οικογένεια μου για όλη την φροντίδα, αγάπη και υποστήριξη, ψυχική και οικονομική, που μου παρείχαν καθ' όλη τη πορεία των φοιτητικών μου χρόνων και ήταν μαζί μου.

Περίληψη

Στην τρέχουσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, διερευνάται η αλληλεπίδραση μεταξύ της διατροφής, της υγιούς γήρανσης και της μακροζωίας στον άνθρωπο. Έχοντας υπόψη την προσεχή, έντονη αύξηση των ηλικιωμένων ατόμων και του προβληματισμού γύρω από τη φύση τη γήρανσης, προκύπτει ως άμεση ανάγκη η αναζήτηση λύσεων για την καθυστέρηση της γήρανσης και την εξασφάλιση περισσότερων ετών πλούσιων σε υγεία. Η παγκόσμια συμμετοχή και δράση αποτελεί κομβικό σημείο για τον στόχο αυτό. Ιδιάζουσας σημασίας καθίσταται η κατανόηση της δράσης ορισμένων βιοδεικτών και μηχανισμών που εμπλέκονται στη γήρανση ή αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους αλλά και η συμμετοχή τους στην πυροδότηση των χρόνιων ασθενειών που αποτελούν σοβαρό εμπόδιο στην εδραίωση της μακροζωίας. Η διατροφή έχει εξέχοντα ρόλο στην 3^η ηλικία, στη νοσηρότητα που έπεται αυτής και στη ποιότητα της γήρανσης, καθώς κάποια από τα συχνότερα προβλήματα των ηλικιωμένων-όπως αυτά του υποσιτισμού και της σαρκοπενίας-εξαρτώνται άμεσα από αυτήν. Εκτός αυτού, η διατροφική συμμετοχή αποδεικνύεται καιρίας σημασίας σε πλήθος ασθενειών, στην υγεία της εντερικής μικροχλωρίδας αλλά και στο κομμάτι της διατροφογενωμικής: Στρατηγικές όπως ο Θερμιδικός Περιορισμός και τα Μιμητικά του παρέχουν θετικές ενδείξεις ενίσχυσης της μακροζωίας και καθυστέρησης της γήρανσης στον άνθρωπο, πέραν των θετικών αποτελεσμάτων που έχουν αποδεδειγμένα σε ζωικούς οργανισμούς. Δύο αναδειγμένα πρότυπα διατροφής, η Μεσογειακή Δίαιτα και η Δίαιτα της Οκινάουα που συναντώνται στις αντίστοιχες γεωγραφικές περιοχές της γης και που συγκαταλέγονται, μεταξύ άλλων στις περίφημες μπλε ζώνες των αιωνόβιων κατοίκων παγκοσμίως, επιβεβαιώνουν εμφανώς πως η μακροζωία δεν είναι απίθανη σε συνδυασμό με σωματική ευεξία και ψυχική ευμάρεια.

Λέξεις - Κλειδιά

Υγιής γήρανση, μακροζωία, βιοδείκτες, ασθένειες, διατροφή, θερμιδικός περιορισμός,

Abstract

In the current literature review, the interaction between diet, healthy aging and longevity in humans is investigated. Given the strong future growth of the elder population and the concerns surrounding the nature of aging, the search for solutions to delay aging and the acquisition of health-rich life years is an urgent need. Global involvement and action is key to this goal. Of particular importance is the understanding of the action of certain biomarkers and mechanisms which are involved in the aging process or interact with each other, and also their participation in triggering chronic diseases which prevent longevity.

Diet is of paramount importance in old age as well as in the morbidity that follows and the quality of aging, since some of the most common problems of the elders such as malnutrition and sarcopenia are directly dependent on it. In addition, nutritional involvement has been proven to be ubiquitous in a number of diseases as well as in the wellness of the intestinal tract. Furthermore, its involvement in the nutritional genome is being investigated. Strategies such as Calorie Restriction and its Mimetics provide positive signs of enhancing longevity and delaying aging in humans, in addition to the positive effects already proven in animal organisms.

Two prominent dietary models, the Mediterranean Diet and the Okinawa Diet found in the respective regions of the world which are also among the most famous blue zones of centenarians' inhabitants worldwide, clearly confirm that the long living is not unlikely combined with physical and mental wellbeing.

Keywords

Healthy aging, longevity, biomarkers, diseases, nutrition, calorie restriction

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα.....	vii
Κατάλογος Πινάκων	xi
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	xi
Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 1 ^ο : Εισαγωγή στις έννοιες της γήρανσης και της μακροζωίας.....	3
1.1. Γήρανση: Ορισμός	3
1.2. Προσδόκιμο ζωής και μακροζωία.....	4
1.3. Δημογραφικά δεδομένα	13
1.4. Επίδραση της γήρανσης στη ψυχολογία και κατάθλιψη.....	17
1.5. Υγιής γήρανση και προσδιοριστές.....	19
1.6. Παγκόσμιοι στόχοι και δράσεις για υγιή γήρανση	22
1.6.1. «Όραμα» υγιούς γήρανσης 2020-2030	22
1.6.2. Τομείς δράσης του διεθνές σχέδιο δράσης «Δεκαετία Υγιούς Γήρανσης 2020-2030».....	23
Κεφάλαιο 2 ^ο : Παράγοντες, μηχανισμοί και ασθένειες που εμπλέκονται στη γήρανση.....	26
2.1. Βιοδείκτες γήρανσης.....	26
2.1.1. Φυσικοί και ανθρωπομετρικοί δείκτες.....	27
2.1.2. Αιματολογικοί βιοδείκτες	28
2.1.3. Γενετικοί βιοδείκτες.....	34
2.1.4. Επιγενετικοί μηχανισμοί ως δείκτες	38
2.2. Συν-νοσηρότητες τρίτης ηλικίας και Συνεισφορά της Διατροφής στη Πρόληψη ...	41
2.2.1. Καρδιαγγειακά νοσήματα	41
2.2.2. Μεταβολικά νοσήματα.....	43
2.2.3. Νευροεκφυλιστικά νοσήματα	44

2.2.4. Κακή Θρέψη.....	46
2.3. Το μικροβίωμα του εντέρου και η διατροφή στη γήρανση.....	57
Κεφάλαιο 3 ^ο : Διατροφικά σχήματα και πειραματικά δεδομένα επιβράδυνσης της γήρανσης και ενίσχυσης της μακροζωίας.....	61
3.1. Θερμιδικός περιορισμός.....	62
3.2. Περιορισμός Ζωικής Πρωτεΐνης και Μεθειονίνης.....	67
3.3. Επαγωγή του μηχανισμού της Αυτοφαγίας	70
3.4. Μιμητικά θερμιδικού περιορισμού	72
3.5 Νεότερα δεδομένα έρευνας.....	78
Κεφάλαιο 4 ^ο : Διατροφικά μοτίβα, συστάσεις και άσκηση για τη προώθηση της μακροζωίας	79
4.1. «Μπλε ζώνες»	79
4.2. Μεσογειακή Δίαιτα	81
4.2.1. Δίαιτα DASH	83
4.3. Δίαιτα της Οκινάουα	83
4.4. Δυτική Δίαιτα	86
4.5. Συστάσεις διατροφής για άτομα τρίτης ηλικίας.....	87
4.6. Επίδραση της άσκησης στην μακροζωία και συστάσεις για ηλικιωμένους.....	91
Συμπεράσματα	93
Βιβλιογραφία.....	95

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1.1 Καμπύλες επιβίωσης των γυναικών στη Γαλλία τον 18 ^ο αιώνα (1740-49) και τον 20 ^ο αιώνα	5
Εικόνα 1.2 Επιβίωση σύμφωνα με τα ποσοστά θνησιμότητας που εμφανίστηκαν ή που προβλέπονται σε άτομα που γεννήθηκαν κατά το 1851-2031 στην Αγγλία και την Ουαλία. Παρόλο που ο μέσος όρος ζωής αυξήθηκε, η μέγιστη διάρκεια ζωής παρέμεινε ουσιαστικά αμετάβλητη.	6
Εικόνα 1.3 Η Ελλάδα σημείωσε πτώση στο προσδόκιμο ζωής για έξι μήνες έπειτα από την πανδημία του COVID-19	7
Εικόνα 1.4 Παγκόσμια κατανομή πληθυσμού ανά ευρεία ηλικιακή ομάδα, 1990-2050....	14
Εικόνα 1.5 Το προσδόκιμο ζωής κατά τη γέννηση και για τα δύο φύλα μαζί, ανά περιοχή, 1990-2050	16
Εικόνα 1.6 Καθοριστικοί παράγοντες υγιούς γήρανσης.....	20
Εικόνα 2.1 Τα Χαρακτηριστικά της Γήρανσης.....	26
Εικόνα 2.2 Το «βάρος» των προ και αντιφλεγμονωδών κυτοκίνων στη γήρανση και τη μακροζωία. Η καθιέρωση ισορροπίας μεταξύ των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκίνων ευνοεί την προσαρμογή στις συνθήκες του ζωής και συμβάλλει στην αποφυγή ασθενειών ή καθυστερεί την εμφάνισή τους, οδηγώντας σε μακροζωία.....	30
Εικόνα 2.3 Αιτίες χαμηλής, συστηματικής, χρόνιας φλεγμονής καθώς και οι συνέπειές τους. Όπως φαίνεται στα αριστερά, τα πιο κοινά ερεθίσματα της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής (σε αντίθετη φορά των ωρολογιακών δεικτών). Στα δεξιά, οι συνέπειες της συστηματικής χρόνιας φλεγμονής (σε δεξιόστροφη φορά).....	31
Εικόνα 2.4 Απουσία ισορροπίας μεταξύ ελεύθερων ριζών και αντιοξειδωτικών δημιουργεί οξειδωτικό στρες και έχοντας ως συνέπεια τη γήρανση, ενώ αρκετές ενδογενείς και εξωγενείς πηγές ROS συμβάλλουν επίσης σε αυτήν.	35
Εικόνα 2.5 Παράγοντες που οδηγούν σε αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης στους ηλικιωμένους.....	53

Εικόνα 2.6 Κύρια ευρήματα στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος που συσχετίζονται με μεταβολικές νόσους και τη γήρανση (κέντρο). Ανακεφαλαίωση των σχετικών αλλαγών που παρατηρήθηκαν ως απάντηση στη σωματική δραστηριότητα και τις διατροφικές παρεμβάσεις σε ηλικιωμένα άτομα (πάνω και κάτω αντίστοιχα).	59
Εικόνα 3.1 «Κύριοι διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν ένα ή περισσότερα βασικά μηχανιστικά μονοπάτια, τα οποία έχουν αποδειχθεί ή έχουν προταθεί ότι εμπλέκονται στη γήρανση και τη μακροζωία σε οργανισμούς-μοντέλα ή ανθρώπους ».....	62
Εικόνα 3.2 Φυσιολογικές και Μοριακές Επιδράσεις του Θερμιδικού Περιορισμού. Ο θερμιδικός περιορισμός αναστρέφει τις συνέπειες της γήρανσης αναζωογονώντας πολυάριθμες οδούς που εμπλέκονται στη βελτίωση των παραμέτρων υγείας και ποιότητα ζωής.....	66
Εικόνα 3.3 «Διατροφικές στρατηγικές που έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τους δείκτες γήρανσης στον άνθρωπο. Στις παραδοσιακές απεικονίσεις περιορισμού θερμίδων και διαλείπουσας νηστείας, οι συμπαγείς γραμμές παρουσιάζουν τυπικά διατροφικά μοτίβα που συνεπάγεται η διατροφική στρατηγική, ενώ οι διακεκομμένες γραμμές αντιπροσωπεύουν συμβατικά δυτικοποιημένα πρότυπα διατροφής.».....	67
Εικόνα 3.4 Πιθανές φυσιολογικές επιδράσεις των CRM που παρατηρούνται σε κλινικές μελέτες	77
Εικόνα 4.1 Μπλε ζώνες.....	80
Εικόνα 4.2 Η ανανεωμένη πυραμίδα που αντανακλά τα κύρια διατροφικά συστατικά της MD και τη σχετική συχνότητα πρόσληψής τους. Αναπαράγεται με άδεια του Dr L Serra-Majem.	82
Εικόνα 4.3 Διατροφική πυραμίδα της παραδοσιακής δίαιτας της Οκινάουα	84
Εικόνα 4.4 Συστάσεις για ηλικιωμένους άνω των 65 ετών συγκεντρωτικά με τη μορφή διατροφικής πυραμίδας	88

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1.1 Παράγοντες μακροζωίας που σχετίζονται με τη γεωγραφική ομαδοποίηση των μακρόβιων πληθυσμών.	10
Πίνακας 1.2 Αριθμός ατόμων (65 ετών και άνω & 85 ετών και άνω) κατά περιοχή, 2019 και 2050.....	15
Πίνακας 1.3 Προσδόκιμο ζωής κατά τη γέννηση και την ηλικία των 65 ετών, κατά φύλο και περιφέρεια, 2015-2020.....	17
Πίνακας 2.1 Φαινοτυπικά και αιτιολογικά κριτήρια για τη διάγνωση του υποσιτισμού....	47
Πίνακας 2.2 Κατώτατα όρια για την ταξινόμηση της σοβαρότητας του υποσιτισμού σε υποσιτισμό σταδίου 1 (μέτρια υποθρεψία) και σταδίου 2 (σοβαρή υποθρεψία).....	47
Πίνακας 2.3 Παρουσίαση των δεικτών που χρησιμοποιούνται ως εργαλεία διατροφικού ελέγχου για την αξιολόγηση του υποσιτισμού.....	48
Πίνακας 2.4 Επιχειρησιακός ορισμός της σαρκοπενίας	49
Πίνακας 4.1	89
Πίνακας 4.2	89

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

AD	Νόσος Αλτσχάιμερ
AKT	Πρωτεϊνική κινάση B
AMP	Μονοφωσφορική αδενοσίνη
AMPK	Ένζυμο
APO e4	Απολιποπρωτεΐνη E
ATG5	Ένζυμο αυτοφαγίας
ATG7	Ένζυμο αυτοφαγίας
ATP	Τριφωσφορική αδενοσίνη

BCAA	Αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου
CA	Καφεϊκό οξύ
CR	Θερμιδικός Περιορισμός
CAG	Κυκλοαστραγενόλη
CAPE	Φαινυλεστέρας CA
CHO	Υδατάνθρακες
CHOL	Ολική χοληστερόλη
COCID-19	Κορονοϊός
CRE	Εντεροβακτηρίδια
CRM	Μιμητικό Θερμιδικό Περιορισμού
CRP	C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
CVD	Καρδιαγγειακά νοσήματα
DASH	Αντί-υπερτασική Δίαιτα
DHA	Εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ
DNA	Γενετικό Υλικό
DNMTs	DNA-μεθυλτρανσφεράση 1, Ένζυμο
DNAmAge	Επιγενετικό ρολόι
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
EE	Ευρωπαϊκή Ένωση
EP300	Πρωτεΐνη
EPA	Εικοσιπενταενοϊκό οξύ
ΕΔΟ	Εθνικός Διατροφικός Οδηγός
FDA	Οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων
FOXO	Πρωτεΐνες, οικογένεια παραγόντων μεταγραφής
GA	Γαλλικό οξύ
GH	Αυξητική ορμόνη
GM	Εντερική Μικροχλωρίδα

HbA1c	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
HDL	Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
HFD	Υψηλή σε λιπαρά δίαιτα
HFS	Υψηλή σε λιπαρά και σάκχαρα δίαιτα
HDAC	Αποακετυλάση ιστόνης
IF	Διαλείπουσα Νηστεία
IL-1	Ιντερλευκίνη-1
IL-2	Ιντερλευκίνη-2
IL-4	Ιντερλευκίνη-4
IL-6	Ιντερλευκίνη-6
IL-8	Ιντερλευκίνη-8
IL-10	Ιντερλευκίνη-10
IL-12	Ιντερλευκίνη-12
IL-15	Ιντερλευκίνη-15
IL-17	Ιντερλευκίνη-17
IL-18	Ιντερλευκίνη-18
IL-22	Ιντερλευκίνη-22
IL-23	Ιντερλευκίνη-23
IL-37	Ιντερλευκίνη-37
IL-1Ra	Ανταγωνιστής υποδοχέα ιντερλευκίνης-1
IFN-γ	Ιντερφερόνη-γ
IGF-1	Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1
IIS	Μεταβολικό μονοπάτι
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
LDL	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
lncRNA	Μακριά μη κωδικοποιητικά RNA
MD	Μεσογειακή Δίαιτα

MIND	Είδος Δίαιτας
mTOR	Μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης
MUFA	Μονοακόρεστα Λιπαρά Οξέα
MUST	Εργαλείο Ανίχνευσης Διατροφικού Κινδύνου
miRNA	Μικρό μονόκλωνο μη κωδικοποιητικό μόριο RNA
MNA-SF	Εργαλείο Ανίχνευσης Διατροφικού Κινδύνου
mTORC1	Σύμπλεγμα πρωτεϊνών ελέγχου της πρωτεϊνοσύνθεσης
MitoMISS	Μείωση Μιτοχονδριακού φορτίου
NRS	Εργαλείο Ανίχνευσης Διατροφικού Κινδύνου
ncRNA	Μη κωδικοποιητικό RNA
NT-proBNP	Νατριουρητικό πεπτίδιο
p21	Εξαρτώμενος από κυκλίνη αναστολέας κινάσης
p53	Πρωτεΐνη του όγκου P53
PD	Νόσος του Πάρκινσον
PRO	Πρωτεΐνες
PPAR	Ομάδα πρωτεϊνών πυρηνικών υποδοχέων
PUFA	Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα
RCT	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή
RNA	Ριβονουκλεϊκό οξύ
ROS	Ελεύθερες ρίζες
SFA	Κορεσμένα Λιπαρά Οξέα
SGA	Εργαλείο Ανίχνευσης Διατροφικού Κινδύνου
SASP	Εκκριτικός φαινότυπος σχετικός με τη γήρανση
SIRT1	Πρωτεΐνη
SCFAs	Λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας
sncRNA	Μικρά μη κωδικοποιητικά RNA
TA-65	Κυκλοαστραγενόλη

TG	Τριγλυκερίδια
TL	Μήκος τελομερών
TRF	Χρονικά περιορισμένη σίτιση
TGF-β1	Μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας βήτα
TNF-α	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α
TFEB	Πρωτεΐνη
ULK1	Ένζυμο αυτοφαγίας
UPRmt	Οδός σηματοδότησης
XΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Εισαγωγή

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση διερευνάται η σχέση της υγιούς γήρανσης με τη διατροφή και την επιρροή τους στη μακροβιότητα του ανθρώπου. Η γήρανση είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία η οποία, με την πάροδο του χρόνου, καθιστά τον οργανισμό ευάλωτο σε ασθένειες και οδηγεί εν τέλει στον θάνατο (Carmona & Michan, 2016.).

Ωστόσο, το ανθρώπινο προσδόκιμο και η διάρκεια ζωής έχουν αυξηθεί σημαντικά από τον προηγούμενο αιώνα σύμφωνα με δημογραφικά δεδομένα, ξεπερνώντας ακόμη και τα εκατό έτη στους μακροβιότερους ανθρώπους του πλανήτη (Labat-Robert & Robert, 2015a; Pignolo, 2019a). Ο ηλικιωμένος πληθυσμός προβλέπεται να γνωρίσει ραγδαία αύξηση παγκοσμίως μέχρι και το 2050 (United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019). Βάσει αυτών των δεδομένων η υγιής γήρανση, δηλαδή η ποιοτική αύξηση της ηλικίας, εξαρτάται από πλήθος παραγόντων συμπεριλαμβανομένης και της διατροφής. Το γεγονός αυτό καθιστά επιτακτική την ανάγκη λήψης δραστικών μέτρων για την εξασφάλισή της (European Commission, 2014). Επιπλέον, καθώς η γήρανση αποτελεί σημείο διαχρονικού προβληματισμού, είναι αναγκαίος ο προσδιορισμός έγκυρων βιοδεικτών (φυσιολογικών, μεταβολικών, γενετικών και επιγενετικών) που εμπλέκονται στους μηχανισμούς της (Costa et al., 2019; Wagner et al., 2016a).

Κατά τη γήρανση συνυπάρχει συχνά μια κατάσταση χρόνιας, ήπιου βαθμού φλεγμονή η οποία στους ηλικιωμένους εμφανίζει σχέση αλληλεξάρτησης με την ανάπτυξη χρόνιων ασθενειών, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται καρδιαγγειακά, μεταβολικά και Νευροεκφυλιστικά νοσήματα, η κακή θρέψη (άμεσα εμπλεκόμενη με τον υποσιτισμό), η σαρκοπενία, η οστεοπόρωση και το σύνδρομο ευαλώτητας (Fulop et al., 2018a; Furman et al., 2019a).

Η συνδρομή της διατροφής στις περιπτώσεις αυτές διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο (Cruz-Jentoft et al., 2019). Το μικροβίωμα του εντέρου δέχεται επίσης αλλαγές κατά τη διαδικασία της γήρανσης, που οδηγούν στη μείωση της μικροβιακής ποικιλομορφίας και στην εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος εγκυμονώντας επιπλέον κινδύνους για την υγεία, ενώ η διατροφική συμμετοχή και σε αυτή την περίπτωση είναι ύψιστης σημασίας (Salazar et al., 2020). Στην προσπάθεια κατανόησης του μηχανισμού της γήρανσης, της

προώθησης της μακροζωίας και της απόκτησης υγιών χρόνων ζωής, συλλέχθηκαν πολλά δεδομένα διατροφικών σχημάτων και στρατηγικών, εφαρμοσμένων κυρίως σε πειραματικό επίπεδο ζωικών οργανισμών και λιγότερο στον άνθρωπο. Τέτοια σχήματα όπως ο Θερμιδικός Περιορισμός, η Διαλείπουσα Νηστεία, ο Περιορισμός Ζωικής Πρωτεΐνης και Μεθειονίνης καθώς και τα Μιμητικά Θερμιδικού Περιορισμού επιβεβαίωσαν την ισχυρή δράση τους τόσο στην επαγωγή της αυτοφαγίας όσο και στην επίδραση συγκεκριμένων μονοπατιών που εμπλέκονται στη γήρανση, επιφέροντας φανερά θετικά αποτελέσματα στην αύξηση της μακροζωίας (Ekmekcioglu, 2020).

Οι κάτοικοι των λεγόμενων «Μπλε Ζωνών» (Blue Zones) αποτελούν τους μακροβιότερους ανθρώπους παγκοσμίως καθώς αποδεικνύεται πως ο τρόπος ζωής και διατροφής τους προάγει τη μείωση της νοσηρότητας και την αύξηση της μακροζωίας (Buettner & Skemp, 2016). Διατροφικά πρότυπα όπως η Μεσογειακή διαίτα και η Δίαιτα της Οκινάουα έχουν αποτελέσει αντικείμενο εκτενούς συζήτησης για τα πολύτιμα οφέλη των συστατικών τους στην επιβράδυνση της γήρανσης, γεγονός που υποδηλώνεται από τη διάρκεια ζωής των κατοίκων αυτών των περιοχών (Willcox et al., 2009). Εν αντιθέσει, η Δυτική διαίτα, η οποία αντιπροσωπεύει μια ανθυγιεινή διατροφή και που συνήθως συνδυάζεται με έναν καθιστικό, επίσης ανθυγιεινό, τρόπο ζωής, αποτελεί επαγωγέας του κινδύνου χρόνιων νοσημάτων και της θνησιμότητας κυρίως στις Δυτικοποιημένες χώρες (López-Taboada et al., 2020).

Σημαντικός παράγοντας στην εξασφάλιση ποιοτικών χρόνων ζωής είναι και η υιοθέτηση κατάλληλων διατροφικών συστάσεων για ηλικιωμένους, στο πλαίσιο κυρίως της Μεσογειακής διατροφής, οι οποίες -σε συνδυασμό με την φυσική δραστηριότητα- δύνανται να εξασφαλίσουν την απόκτηση μακροχρόνιας και υγιούς γήρανσης (Ινστιτούτο Προληπτικής, Περιβαλλοντολογικής και Εργασιακής Ιατρικής, 2014).

Κεφάλαιο 1^ο : Εισαγωγή στις έννοιες της γήρανσης και της μακροζωίας

1.1. Γήρανση: Ορισμός

Η γήρανση αφορά σε μια πολύπλοκη φυσιολογική διαδικασία σταδιακής υποβάθμισης και απώλειας της λειτουργίας του οργανισμού, με μειωμένη ικανότητα επιδιόρθωσης των κυτταρικών και ιστικών βλαβών. Μάλιστα πρόκειται για ετερογονιδιακή και ετεροχρονική διαδικασία καθώς οι ρυθμοί της ποικίλουν από οργανισμό σε οργανισμό, ακόμα και σε όμοια είδη, ενώ και εντός του ίδιου οργανισμού τα διάφορα κύτταρα και ιστοί «γερνούν» σε διαφορετικές χρονικές φάσεις και όχι ταυτόχρονα (Carmona & Michan, 2016.; Kinser & Pincus, 2020) .

Η ηλικία της γήρανσης ταξινομείται σε 3 χρονικές περιόδους σύμφωνα με τους Dodig et al. (2019) την πρώιμη περίοδο γήρανσης που κυμαίνεται από 60 έως 75 χρόνια, την μέση περίοδο γήρανσης από 76 έως 90 χρόνια και την προχωρημένη περίοδο γήρανσης από τα 90 χρόνια και μετά. Βάσει των κυτταρικών διεργασιών, η γήρανση διακρίνεται περαιτέρω σε Οξεία ή παροδική γήρανση και σε Χρόνια ή επίμονη γήρανση. Η Οξεία γήρανση αφορά μια φυσιολογική διαδικασία που έχει ευεργετική επίδραση και πρόκειται ουσιαστικά για μια στοχοποιημένη και προγραμματισμένη εκκαθάριση «κατεστραμμένων» κυττάρων. Σημαντική είναι η δράση της κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη και την επούλωση ιστών και πληγών. Τα οξέα γερασμένα κύτταρα όντας ενεργά μέσα σε ένα φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον προσελκύουν φαγοκύτταρα που τα εξοντώνουν, ενεργοποιώντας παράγοντες του εκκριτικού φαινοτύπου σχετικού με τη γήρανση (SASP) των οποίων κύρια δράση τους είναι η εξάλειψη γερασμένων κυττάρων. Η Χρόνια γήρανση αντίθετα, αποτελεί μη προγραμματισμένη εκκαθάριση κυττάρων οδηγώντας σταθερά σε μια διακοπή του κυτταρικού κύκλου, που συνεπάγεται μείωση του πολλαπλασιασμού κατεστραμμένων κυττάρων. «Φαίνεται ότι λόγω ανοσοανεπάρκειας που σχετίζεται με την ηλικία ή λιγότερης παραγωγής προ φλεγμονωδών παραγόντων SASP», προκαλείται μια κατάσταση αδυναμίας αποβολής των γερασμένων κυττάρων από τα ανοσοκύτταρα. Για την κατάσταση αυτή ενοχοποιούνται η παρατεταμένες μακρομοριακές βλάβες και το οξειδωτικό στρες στα κύτταρα (Dodig et al., 2019a).

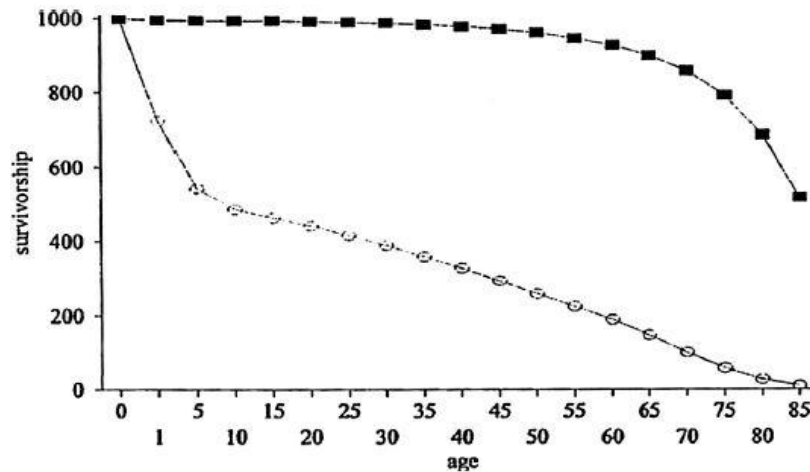
Η συστηματική αυτή επιδείνωση οδηγεί σε μια συσχέτιση της αύξησης της ηλικίας με την εμφάνιση ασθενειών όπως ο καρκίνος, τα καρδιαγγειακά, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες κ. α που θα αναλυθούν σε επόμενο κεφάλαιο (Niccoli & Partridge, 2012a). Στον ορισμό ωστόσο εμπεριέχονται και αβλαβείς μεταβολές όπως η απώλεια ελαστικότητας του δέρματος, εμφάνιση ρυτίδων και το γκριζάρισμα των μαλλιών (Anton, 2005).

1.2. Προσδόκιμο ζωής και μακροζωία

Προσδόκιμο ζωής και εξέλιξη

Από παλιότερα ακόμη στην ιστορία της ανθρωπότητας υπήρξαν αναφορές σε άτομα με ασυνήθιστα μεγάλη διάρκεια ζωής για την εποχή τους. Ως παράδειγμα αναφέρεται στις αρχαίες αιγυπτιακές επιγραφές ο Ραμσής Β΄ ο Τρίτος φαραώ κατά τον 13^ο αιώνα π. χ που κατάφερε να ζήσει μέχρι τα 91 του χρόνια, καθώς επίσης και ο Λουδοβίκος ΙΔ΄ της Γαλλίας που έφτασε τα 77 χρόνια κατά τον 17^ο αιώνα. Ωστόσο, το προσδόκιμο ζωής ήταν χαμηλό για πολλές χιλιάδες χρόνια μετά την εμφάνιση του homo sapiens και αυξήθηκε αργά στο πέρασμα των αιώνων (Labat-Robert & Robert, 2015b). Πριν από 100 περίπου χρόνια η μέση διάρκεια ζωής ήταν τα 40 έτη κάτι που συναντάται ακόμη και τώρα σε υποανάπτυκτες περιοχές όπως στην Αφρική (Csaba, 2018). Στη Γαλλία σύμφωνα με μελετητές κατά τον 18^ο αιώνα μόνο το 20% των γυναικών έφταναν μέχρι την ηλικία των 65 ετών ενώ το ποσοστό αυτό αυξήθηκε στο 90% στα τέλη του 20^{ου} αιώνα (Εικόνα 1.1) και σε άλλες αναπτυγμένες χώρες (Labat-Robert & Robert, 2015b).

Η μέση διάρκεια ζωής σήμερα θεωρείται μέχρι τα 80 έτη ενώ για ανθρώπους που παρουσιάζουν σπάνια μακροβιότητα και ισχυρή αντοχή απέναντι σε «μολυσματικές, εκφυλιστικές και ογκολογικές ασθένειες» μπορεί ξεπεράσει τα 120 χρόνια (Csaba, 2018).

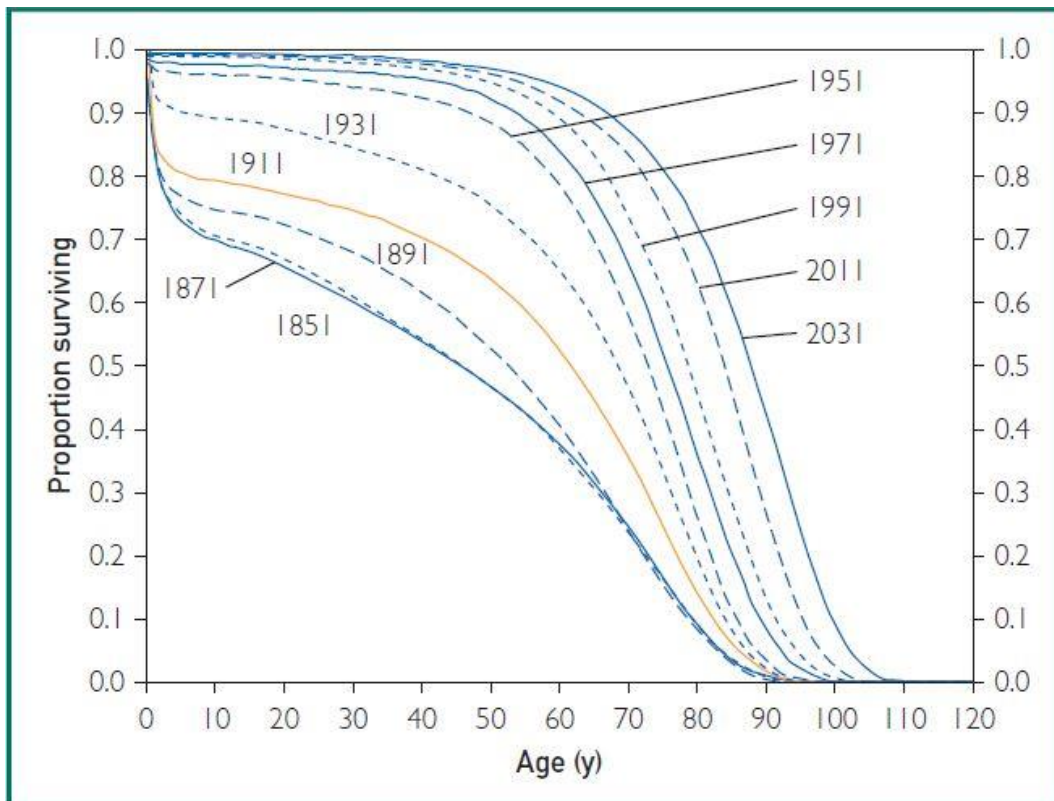


Εικόνα 1.1 Καμπύλες επιβίωσης των γυναικών στη Γαλλία τον 18^ο αιώνα (1740-49) και τον 20^ο αιώνα

(Labat-Robert & Robert, 2015b)

Η πιθανότητα να ζήσει κανείς από τη γέννηση του μέχρι τα 100 έτη αυξήθηκε κατά πολύ από 1 στα 20 εκατομμύρια. Σύμφωνα με αναλύσεις του 2009, εκτιμήθηκε ότι 1 στα 5000 άτομα στις ΗΠΑ έφταναν την ηλικία των 100 ετών ή και παραπάνω, ενώ αναμένεται η επικράτηση αυτή να αυξηθεί και σε άλλες αναπτυγμένες χώρες μελλοντικά (Pignolo, 2019b). Μέχρι σήμερα, φαίνεται πως η ανθρώπινη διάρκεια ζωής ξεπερνά τα 115 έτη σύμφωνα με επιβεβαιωμένα στοιχεία θανάτων των γηραιότερων ανθρώπων που καταγράφηκαν, συγκεκριμένα της Jeanne Calment που απεβίωσε σε ηλικία 122 ετών στη Γαλλία το 1996 και του Jiroemon Kimura σε ηλικία 116 ετών στην Ιαπωνία το 2013 (Pignolo, 2019b).

Παρά το γεγονός ότι το προσδόκιμο και η μέση διάρκεια ζωής του ανθρώπου αυξήθηκε σημαντικά, σε σύγκριση με τον προηγούμενο αιώνα, φαίνεται να υπάρχει ένα όριο στην ανθρώπινη μακροζωία. Δεδομένα που παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.2 δείχνουν πως ουσιαστικά δεν υπάρχει μεγάλη μεταβολή στη μέγιστη διάρκεια ζωής μεταξύ κοντινών δεκαετιών, χωρίς να αποκλείεται φυσικά μια σταδιακή αύξηση της ανθρώπινης διάρκειας ζωής στο μέλλον (Christensen et al., 2009).



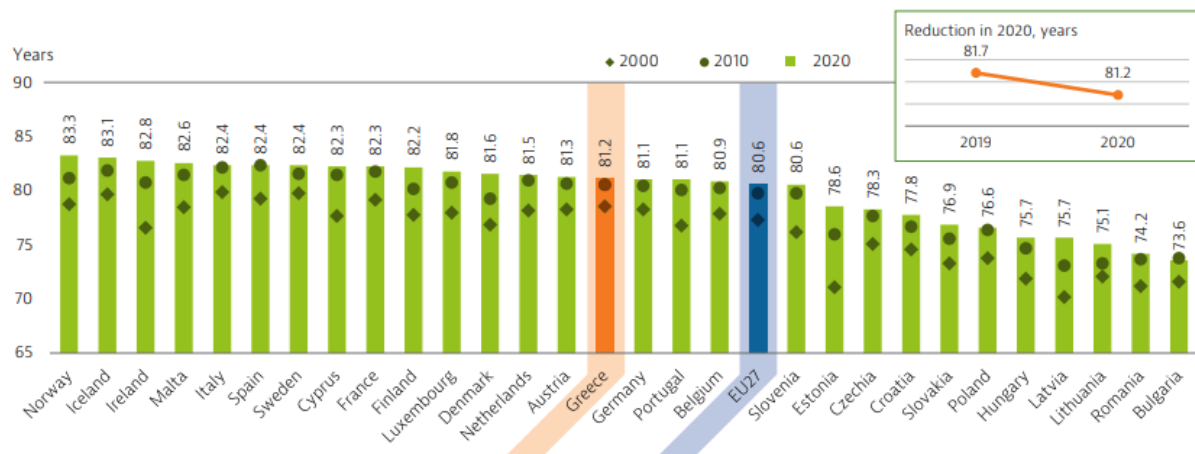
Εικόνα 1.2 Επιβίωση σύμφωνα με τα ποσοστά θνησιμότητας που εμφανίστηκαν ή που προβλέπονται σε άτομα που γεννήθηκαν κατά το 1851-2031 στην Αγγλία και την Ουαλία. Παρόλο που ο μέσος όρος ζωής αυξήθηκε, η μέγιστη διάρκεια ζωής παρέμεινε ουσιαστικά αμετάβλητη.

(Christensen et al., 2009)

Προσδόκιμο ζωής στην Ελλάδα

Το μέσο προσδόκιμο ζωής στην Ελλάδα ανέρχεται στα 81,2 έτη σύμφωνα με δεδομένα του 2020, και παρόλο που ξεπερνάει ελαφρώς το μέσο όρο της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), είναι χαμηλότερο σε σχέση με πολλές άλλες χώρες της νότιας και δυτικής Ευρώπης (Εικόνα 1.3). Η αύξηση στο προσδόκιμο ζωής στην Ελλάδα όπως και σε άλλες χώρες της ΕΕ, είχε επιβραδυνθεί σημαντικά μεταξύ του 2010 και 2019, με αύξηση μόνο κατά 1 χρόνο περίπου συγκριτικά με περίπου 2 χρόνια κατά τη προηγούμενη δεκαετία. Επιπλέον, σημειώθηκε μείωση στο προσδόκιμο ζωής της Ελλάδας προσωρινά, κατά 6 μήνες μετά από τη πανδημία του COVID-19. Η διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα στο προσδόκιμο ζωής αφορούν σε 5,1 έτη (78,6 έτη για τους άνδρες και 83,7 έτη για γυναίκες) ποσοστό χαμηλότερο από τη διαφορά με την ΕΕ (5,6 έτη) (OECD/European Observatory on Health Systems and Policies, 2021).

Στην Ελλάδα βάσει εκτιμήσεων το 42% των θανάτων αποδίδεται σε συμπεριφορικούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι το κάπνισμα, η κακή διατροφή, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και η χαμηλή σωματική δραστηριότητα. Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία του 2014, πάνω από ένας στους έξι ενήλικες ήταν παχύσαρκοι με ποσοστό 17% που ήταν υψηλότερο συγκριτικά με άλλες χώρες της Μεσογείου όπως η Ιταλία και η Κύπρος. Το ποσοστό αυτό μεταξύ παιδιών και ενηλίκων οφείλεται κατά ένα σημαντικό βαθμό στη κακής ποιότητας διατροφή και τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα, αφού μόνο το 50% των ενηλίκων ανέφεραν ότι τρώνε φρούτα και 60% λαχανικά καθημερινά, ποσοστό πολύ χαμηλότερο από άλλες χώρες της ΕΕ. Επιπλέον μόνο ένας στους εννέα 15χρονούς ανέφεραν πως έχουν μέτρια δραστηριότητα ημερησίως, που αντιστοιχεί σε μια από τις χαμηλότερες αναλογίες των χωρών της ΕΕ (OECD/European Observatory on Health Systems and Policies, 2019).



Εικόνα 1.3 Η Ελλάδα σημείωσε πτώση στο προσδόκιμο ζωής για έξι μήνες έπειτα από την πανδημία του COVID-19

(OECD/European Observatory on Health Systems and Policies, 2021)

Η επέλαση της μακροβιότητας

Η «σπάνια μακροζωία» αποτελεί αξιοθαύμαστη και ιδιαίτερη περίπτωση που χρήζει αναζήτησης των λόγων στους οποίους πιθανόν οφείλεται. Συνολικά, μέσα από τη βιβλιογραφία υποστηρίζεται πως η μακροζωία είναι αποτέλεσμα πολλών βιοδεικτών και παραγόντων, όπως γενετικών μέσα από διαφορετικούς συνδυασμούς γονιδίων και περιβαλλοντικών που αφορούν τον πολιτισμό και τη γεωγραφία ενός τόπου, που με τη σειρά τους καθορίζουν τον τρόπο ζωής και την εφαρμογή στρατηγικών οι οποίες αυξάνουν

την υγείας και επομένως τη ζωή. Επίσης υπάρχουν και οι τυχαίοι παράγοντες που μπορεί να εμπλέκονται. Πάντως σίγουρα δεν μπορεί να υπάρχει μόνο ένα βιοδείκτης που να προβλέπει τη μακροζωία. Δεδομένων των παραπάνω και καθώς η γήρανση λειτουργεί ετερογενώς ακόμη και στους μακροβιότερους ανθρώπους, διερευνάται η ποικίλη φύση της μακροζωίας και το πώς αυτή δύναται να αποδείξει την εμπλοκή των παραγόντων αυτών στο ρυθμό της γήρανσης (Pignolo, 2019b).

Η επίδραση των γενετικών παραγόντων έχει αρκετά πειστήρια. Υπάρχει μάλιστα μια βάση δεδομένων με γονίδια που πιθανόν να σχετίζονται με τη μακροβιότητα του ανθρώπου (Tacutu et al., 2018). Υποστηρίζεται επίσης ότι οι απόγονοι των αιωνόβιων παρουσιάζουν χαμηλό επιπολασμό σε σχετικών με την ηλικία ασθενειών και μεγαλύτερες πιθανότητες να φτάσουν τα εκατό έτη ζωής (Pignolo, 2019b). Κατά τους Robert & Fulop (2014) ορισμένοι γενετικοί οδοί διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην επέλαση της μακροζωίας κυρίως με το να ενισχύουν την άμυνα και τη «βελτίωση της αποτελεσματικότητας των μεταβολικών λειτουργιών». Ωστόσο, πλήθος συγγραφέων εκτιμούν ότι η επιρροή των γενετικών παραγόντων στη μακροβιότητα περιορίζεται στο 15% με 35% και όχι περαιτέρω. Αυτό φέρνει στο προσκήνιο τα παραδείγματα των μονοζυγωτικών διδύμων που ενώ είχαν πανομοιότυπα γονίδια απεβίωσαν σε διαφορετικές ηλικίες και από διαφορετικές αιτίες. Επίσης, η αύξηση των εκατονταετών στη Γαλλία από το 1900 έως το 2015 αποκλείουν τη κυρίαρχη δράση των γενετικών παραγόντων ενώ υποδηλώνουν ότι μεγαλύτερη σημασία φαίνεται να έχουν περιβαλλοντικοί και πιθανόν επιγενετικοί παράγοντες (Labat-Robert & Robert, 2015b).

Το περιβάλλον και ο τρόπος ζωής φαίνεται να επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την ανθρώπινη μακροζωία. Ιδιαίτερα, σε ομάδες πληθυσμών που κατανέμονται σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές εμφανίζοντας μεγάλη διάρκεια ζωής λόγω του τρόπου ζωής τους που μπορεί να πηγάζει είτε από τη συνήθεια και τη παράδοση του τόπου τους, είτε από τη πνευματικότητα τους. Οι κάτοικοι της Οκινάουα με τη δίαιτα του «ουράνιου τόξου» που χαρακτηρίζεται από περιορισμένες θερμίδες και πλούσια σε φυτικά τρόφιμα φαίνεται πως δρα ευεργετικά προς τον δρόμο για την αιωνοβιότητα (Pignolo, 2019b). Η ποιότητα του τρόπου ζωής και διατροφής τους, σε συνδυασμό με τον χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) σχετίζεται θετικά με τη μακροζωία, όπως επιβεβαιώθηκε από μελέτες εκατονταετών γεννηθέντων κατά τη δεκαετία του 1880 στις ΗΠΑ (Gavrilov & Gavrilova, 2014). Αρκετοί εκκλησιαζόμενοι, όπως οι κάτοικοι της Λόμα Λίντα στη Καλιφόρνια των ΗΠΑ, με την

αυστηρή χορτοφαγική δίαιτα, την αποχή από το αλκοόλ και το κάπνισμα που επιβάλλει η πίστη τους φάνηκε να ανήκουν στους αιωνόβιους πληθυσμούς ενώ επίσης παρουσίασαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα ορμονών του στρες. Επίσης, άλλες τέτοιες ομάδες με αυξημένη μακροζωία παρουσιάστηκαν στην Κόστα Ρίκα, στην Ικαρία και πιθανόν σε άλλα μέρη. Γενικά υπάρχουν πολλές συμπεριφορές σχετιζόμενες περιβαλλοντικά με αιωνόβιους πληθυσμούς που θεωρείται ότι ασκούν επιρροή στη μακροζωία, μερικές από αυτές παρατίθενται στον πίνακα 1.1 (Pignolo, 2019b). Καθοριστική είναι η σημασία της διατροφής και διάφορων διατροφικών μοτίβων, όπως η χορτοφαγική δίαιτα και οι μικρές μερίδες περιορισμένων θερμίδων που θα αναλυθούν σε επόμενο κεφάλαιο (Pignolo, 2019b).

Το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου καταλαμβάνει εξέχουσα θέση στην καταπολέμηση οξέων και χρόνιων ασθενειών που οδηγούν στον θάνατο. Βέβαια η προστατευτική του δράση θεωρείται ότι εξασθενεί στους ηλικιωμένους, κυρίως λόγω της μειωμένης ανοσοαπόκρισης που εμφανίζουν στα νέα αντιγόνα απ' ότι στα παλιά με την αναδιαμόρφωση που υφίσταται το ανοσοποιητικό σύστημα σαν συνέπεια της γήρανσης. Κάτι τέτοιο βέβαια δρα ενάντια στη μακροζωία. Από την άποψη αυτή, σύμφωνα με τον Csaba, (2018) μόνο ένα ισχυρό ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να ανταπεξέλθει στις προσδοκίες για ιδιαίτερα μεγάλη διάρκεια ζωής.

Επιπλέον, η πρόοδος των ιατρικών επιστημών και η διάθεση πλήθους φαρμάκων και αντιβιοτικών αποτέλεσαν κινητήρια δύναμη για την βελτίωση της ποιότητας ζωής του ανθρώπου. Κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες, η καταπολέμηση πολλών θανατηφόρων ασθενειών είχε ως αποτέλεσμα την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος και την προοπτική για αύξηση της μακροζωίας του ανθρώπου. Βέβαια στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι το ανοσοποιητικό σύστημα δεν δρα μεμονωμένα. Άλλοι παράγοντες όπως η εμπλοκή του θύμου αδένου στην αυτοανοσία, οι ενδοκρινικές διαταραχές και ο ρόλος των υπόλοιπων συστημάτων, υπονοούν ότι το ανοσοποιητικό σύστημα δεν ευθύνεται αποκλειστικά για τη μακροζωία του ανθρώπου παρά τον πρωταγωνιστικό ρόλο του. «Φαίνεται πως δεν είναι χειριστής της μακροζωίας αλλά περισσότερο δείκτης του ρυθμού γήρανσης και προγνωστικός παράγοντας για τη μακροβιότητα» (Csaba, 2018).

Πίνακας 1.1 Παράγοντες μακροζωίας που σχετίζονται με τη γεωγραφική ομαδοποίηση των μακρόβιων πληθυσμών.

(Pignolo, 2019b)

TABLE 1. Longevity Factors Associated With Geographic Clustering of Long-Lived Populations
Eating in moderation (small- or moderate-portioned “regular” meals), mostly plant-based diets, with lighter meals at the end of the day
Purposeful living (eg, life philosophy, volunteerism, “hard work” or “work ethic”)
Social support systems: interactions with family/friends, laughter/humor
Exercise, especially walking, gardening
Other nutritional factors: goat’s milk, red wine, herbal teas
Spirituality
Maintenance of a healthy body mass index
Other possible factors: sunshine, adequate hydration, naps

Εκατονταετείς

Σύμφωνα με την ανασκόπηση του Pignolo, (2019) υπήρχαν δύο προϋποθέσεις για την επίτευξη μεγάλης διάρκειας ζωής και συνεπώς επιτυχημένης γήρανσης. Αρχικά η βιολογική ηλικία ενός ανθρώπου να είναι μικρότερη της χρονολογικής και δεύτερον η πτώση της λειτουργικής κατάστασης να προχωράει με αργούς ρυθμούς ή να υπάρχει δυνατότητα διατήρησης της λειτουργικής κατάστασης. Όπως είναι λογικό τα δύο αυτά κριτήρια είναι αλληλένδετα και άτομα με ιδιαίτερα μεγάλη διάρκεια ζωής τείνουν να τα πληρούν ή έστω θα έπρεπε να τα πληρούν σε κάποια περίοδο της ζωής τους «που τους οδήγησε σε ακραία» μακροβιότητα. Μάλιστα όσον αφορά αυτές τις προϋποθέσεις εκπονήθηκαν έρευνες κατά τη περίοδο 1980-2018 εστιασμένες κυρίως «στους μηχανισμούς μακροζωίας».

Η κατάκτηση της μακροζωίας μπορεί να επιτευχθεί μέσα από 3 μοντέλα πρόβλεψης της νοσηρότητας. Με βάση ένα πρώτο μοντέλο «επέκτασης της ζωής», η ηλικία εμφάνισης της νοσηρότητας παραμένει αμετάβλητη και τα χρόνια ζωής που αποκτώνται συνοδεύονται από αυξημένη νοσηρότητα. Σε ένα επόμενο μοντέλο τα χρόνια ζωής που αποκτώνται με την ηλικία έναρξης της νοσηρότητας είναι ανεξάρτητα από την αύξηση ή τη μείωση της νοσηρότητας, ενώ σε ένα τρίτο μοντέλο υπάρχει μια κατάσταση όπου η έναρξη της νοσηρότητας καθυστερεί να εμφανιστεί και «συμπιέζεται» με αποτέλεσμα να προστίθενται χρόνια ζωής χωρίς νοσηρότητα (Pignolo, 2019b). Ουσιαστικά, σύμφωνα με την υπόθεση

του Fries J.F., (1980) για τα μακρόβια άτομα, «η διάρκεια χρόνιων ασθενειών και σχετικών αναπηριών μειώνεται με τη συνολική μείωση της νοσηρότητας», τίθεται επομένως η πιθανότητα να ξεκινάει η χρόνια νοσηρότητα σε μεταγενέστερη ηλικία και η επιβραδυμένη έναρξη της να αυξάνει το προσδόκιμο ζωής. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται και από ενδείξεις μείωσης την αναπηρίας σε ποσοστό 2% ανά έτος, συνοδευόμενη κι από ταυτόχρονη μείωση της θνησιμότητας σε ποσοστό 1% (Fries, 2005)

Σύμφωνα με την πρωταρχική μελέτη των Evert et al. (2003), στην οποία συμμετείχαν 424 αιωνόβιοι (ηλικίας 97-119 χρόνων) ή πληρεξούσιοι αυτών και γίναν διαγνώσεις των πιο θανατηφόρων ασθενειών (διαβήτης, υπέρταση, καρδιακές παθήσεις, εγκεφαλικό, καρκίνος, δερματικός καρκίνος, οστεοπόρωση, νόσος του θυρεοειδούς, νόσος του Πάρκινσον και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) εφόρου ζωής, οι αιωνόβιοι φάνηκε να εμφανίζουν μεταβλητότητα ως προς την έναρξη ασθενειών σχετιζόμενες με την ηλικία, με εξαίρεση την γνωστική εξασθένηση. Βάσει διαγνώσεων, ένα ποσοστό 24% και 43% για άντρες και γυναίκες αντίστοιχα εμφανίζουν ασθένειες πριν την ηλικία των 80 ετών. Περίπου το 43% των εκατονταετών ανδρών και γυναικών φτάνουν στην ηλικία των 80 ετών χωρίς να έχουν εμπειρία με ασθένειες σχετιζόμενες με την ηλικία, ενώ ένα εντυπωσιακό ποσοστό 15% και 30% των γυναικών και ανδρών εκατονταετών αντίστοιχα φτάνουν σε ηλικία 100 ετών με απουσία οποιασδήποτε διάγνωσης ασθένειας σχετικής με την ηλικία. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής υπονοούν ότι η έναρξη σχετικών με την ηλικία παθήσεων είναι ετερογενής σχετικά με τη διάρκεια ζωής κι ότι ακόμη και «η προγενέστερη εκδήλωση τους, πριν από τα 80 έτη δηλαδή», είναι εφικτό να επιτρέψουν την αιωνοβιότητα.

Από άλλη μια πρωταρχική έρευνα σε εκατονταετείς του Perls, 2004 φάνηκε ότι το 25% των αιωνόβιων δεν έχουν κάποια γνωστική δυσλειτουργία, ενώ μεταξύ αυτών που δεν παρουσίασαν γνωστική ανθεκτικότητα και εμφάνισαν δυσλειτουργία πριν την ηλικία των 100 ετών, «η συντριπτική πλειοψηφία καθυστέρησε την έναρξη της διαταραχής» έως την ηλικία των 92 ετών. Άνοια και νευροεκφυλιστικές ασθένειες δεν παρουσιάζονται σημαντικά σε ομάδες εκατονταετών, ακόμη και σε αυτούς που εμφανίζουν νευροπαθολογικά συμπτώματα της νόσου Αλτσχάμερ, κριτήρια για άνοια μπορεί να λείπουν, ενώ ο καρκίνος φαίνεται να «συναντάται» σε μια προχωρημένη ηλικία στους αιωνόβιους (Andersen et al., 2005).

Παρά το γεγονός ότι η μακροζωία μέχρι και τα 122 χρόνια που έχει καταγραφεί σε άνθρωπο μέχρι σήμερα, και τη ραγδαία ιατρική και κοινωνικό-οικονομική πρόοδος που σημειώθηκε από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα αυξάνοντας το προσδόκιμο ζωής του ανθρώπου, είναι αμφίβολο

κατά πόσο ακόμη και αν θα μπορούσε να αυξηθεί η διάρκεια ζωής περαιτέρω. Αυτός ο προβληματισμός προκύπτει από νεκροψίες που γίνανε σε εκατονταετείς μετά το θάνατο τους, οι οποίες αποκάλυψαν σοβαρότατες προχωρημένες παθολογίες, πράγμα από το οποίο εύλογα προκύπτει το ερώτημα «πως θα μπορούσαν να ζήσουν τόσο πολύ με τόσο προχωρημένες παθολογίες». Επομένως οι προβλέψεις για ακόμη μεγαλύτερη αύξηση του ανθρώπινου βίου δεν είναι πολύ αισιόδοξες. Τέλος ένα βασικό ζήτημα που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής είναι πως θα εξασφαλιστεί μια ποιοτική και ευχάριστη κοινωνικό-οικονομικά ζωή για άτομα «έως και άνω των 80 ετών» που αφορούν ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού (Labat-Robert & Robert, 2015b)

Το γυναικείο προνόμιο στη μακροζωία

Σε παγκόσμια κλίμακα, από παλιότερα αλλά μέχρι και σήμερα πιστεύεται ότι οι γυναίκες ζουν περισσότερο από τους άντρες. Μάλιστα σύμφωνα με τον Csaba (2018) η διαφορά στα χρόνια ζωής ανάμεσα στα δυο φύλα διαφέρει από περιοχή σε περιοχή. Στις ΗΠΑ φάνηκε ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν μια αύξηση στα χρόνια ζωής της τάξης των 6,7 χρόνων από τους άντρες, στην Μεγάλη Βρετανία 5,3, στην Ουγγαρία 8,3, στην Ρωσία πάνω από 12 χρόνια, στην Ινδία 0,6 και στο Μπαγκλαντές 0,1. Ύστερα από μελέτη των στατιστικών 178 χωρών το ηλικιακό πλεονέκτημα των γυναικών απαντούσε στις 176 χώρες. Προς το παρόν η μέγιστη διάρκεια ζωής του ανθρώπου είναι 122 έτη με το 90% των αιωνόβιων να αφορά γυναίκες.

Πιθανές εξηγήσεις για το προβάδισμα στο γυναικείο φύλο ενδεχομένως να κρύβονται στο διαφορετικό ορμονικό προφίλ και στην επίδραση του στο ανοσοποιητικό σύστημα (Csaba, 2018). Το γυναικείο ανοσοποιητικό σύστημα θεωρείται πως είναι ισχυρότερο των αντρών και επηρεάζεται έμμεσα μέσα από το μικροβίωμα κι από τις ορμόνες του κάθε φύλου ξεχωριστά, ωστόσο υπάρχουν αμφιλεγόμενες απόψεις. Επιπλέον μπορεί να εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες που να εξηγούν τη διαφορά στη μακροζωία όπως για παράδειγμα η προστατευτική δράση των διπλών X-χρωμοσωμάτων στις γυναίκες από «μεταλλαγμένα άνοσο-ρυθμιστικά γονίδια. Τέλος πιθανόν να σχετίζεται στενά με τη διάρκεια ζωής και η περίοδος αναπαραγωγικών ετών των γυναικών. Μεσήλικες μητέρες φάνηκε να ζουν περισσότερο και η μέγιστη ηλικία «κατά τη γέννηση του τελευταίου παιδιού σχετίζεται με τη μακροζωία» των γυναικών σύμφωνα με πρωταρχική έρευνα των Sun et al. (2015). Και στη περίπτωση αυτή όμως υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις περί γονιμότητας των

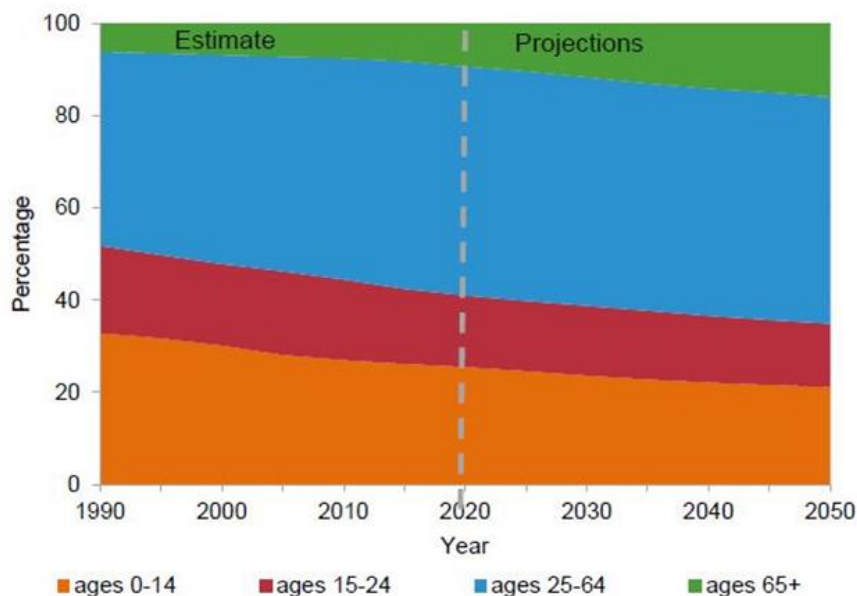
γυναικών και μακροζωία. (Lahdenperä et al., 2004; Tabatabaie et al., 2011). Παρά την αυξημένα μακροβιότητα στο γυναικείο φύλο, η λειτουργική κατάσταση των αντρών φάνηκε να είναι καλύτερη σε σχέση με τις ηλικιωμένες γυναίκες (Austad & Bartke, 2015).

1.3. Δημογραφικά δεδομένα

Η ηλικιακή μετακίνηση του πληθυσμού από νεότερες σε μεγαλύτερες ηλικίες είναι αποτέλεσμα της επέκτασης της μακροζωίας του ανθρώπου, η οποία αποτέλεσε κινητήριο παράγοντα της παγκόσμιας αύξησης του πληθυσμού. Επιπλέον σε αυτό συνετέλεσε και η ραγδαία ανάπτυξη της δημόσιας υγείας και της ιατρικής όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως. Ωστόσο η ταυτόχρονη μείωση της γονιμότητας έχει οδηγήσει σε ένα συνεχώς αυξανόμενο αριθμό των ηλικιωμένων παγκοσμίως.

Οι οικονομικές και κοινωνικές μεταβολές που μέλλεται να έρθουν, όσον αφορά τη γήρανση του πληθυσμού είναι απαραίτητες για την επίτευξη των στόχων της βιώσιμης ανάπτυξης για τη δεκαετία 2020-2030, για την οποία θα συζητηθεί σε επόμενη υποενότητα. Παρακάτω παρατίθενται ορισμένα στατιστικά στοιχεία και πίνακες που απεικονίζουν την αναδιαμόρφωση της δομής του παγκόσμιου πληθυσμού στο πέρασμα των χρόνων, αλλά και πως αυτός αναμένεται να διαμορφωθεί μέχρι και το 2050. (*World Population Ageing, 2019*).

Με βάση το παρακάτω διάγραμμα 1.4 φαίνεται πως καθώς ο πληθυσμός «γερνάει», τα ποσοστά των εργαζομένων ενηλίκων (24 έως 64 ετών) και τα ποσοστά των ηλικιωμένων (65 ετών και άνω) αυξάνονται, ενώ αντίθετα τα ποσοστά των παιδιών (0 έως 14 ετών) και των νέων (15 έως 24 ετών) μειώνονται, υπογραμμίζοντας στο σημείο αυτό και το γενικό πρόβλημα της υπογονιμότητας. Η κατάσταση αυτή προβλέπεται να ισχύσει και μέχρι το 2050 (*World Population Ageing, 2019*).



Εικόνα 1.4 Παγκόσμια κατανομή πληθυσμού ανά ευρεία ηλικιακή ομάδα, 1990-2050

(United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019)

Σύμφωνα με τα δεδομένα του παρακάτω Πίνακα 1.2 αναμένεται αύξηση των ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω παγκοσμίως μέχρι το 2050 συγκριτικά με το 2019 και συγκεκριμένα ο πληθυσμός των ηλικιωμένων δείχνει να υπερδιπλασιάζεται έως και πάνω από 1,5 δισεκατομμύρια άτομα. Αύξηση προβλέπεται σε όλες τις περιοχές του πλανήτη, με δεσπόζουσα θέση να έχει η Ανατολική και Νοτιοανατολική Ασία. Ταχύτερη αύξηση προβλέπεται ως προς τα ποσοστά στη Βόρεια Αφρική και Δυτική Ασία ακολουθούμενες από την Υποσαχάρια Αφρική. Αντιθέτως μικρή αύξηση σχετικά αναμένεται στην Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία όπως και στην Ευρώπη και Βόρεια Αμερική, περιοχές στις οποίες ήδη ο αριθμός των ηλικιωμένων είναι πολύ μεγαλύτερος απ' ό τι σε άλλες περιοχές του κόσμου.

Ταχύτερη προβλέπεται η αύξηση του παγκόσμιου αριθμού των ατόμων άνω των 80 ετών απ' ό τι αυτών που είναι άνω των 60 ετών. Βάσει των εκτιμήσεων ο πληθυσμός των 80 και άνω ετών φαίνεται πως σχεδόν θα τριπλασιαστεί τις δεκαετίες μεταξύ του 2019 και του 2050. Το μεγαλύτερο κομμάτι των ατόμων 80 ετών και άνω εντοπίστηκε στην Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και την Ανατολική και Νοτιοανατολική Ασία κατά το 2019, πράγμα που φαίνεται θα εξακολουθήσει να ισχύει και κατά το 2050. Οι μεγαλύτερες αυξήσεις των 80 ετών και άνω, σε ποσοστό πάνω από 200 τοις εκατό, αναμένεται να σημειωθούν στη Βόρεια

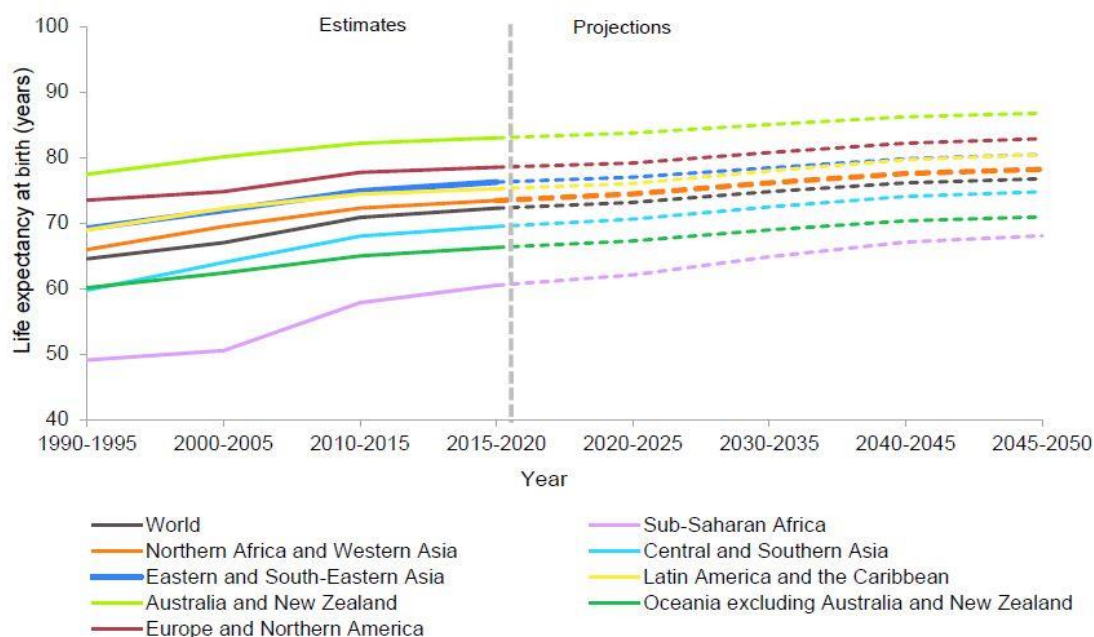
Αφρική, τη Δυτική Ασία, την Ωκεανία και την Ανατολική και Νοτιοανατολική Ασία (*World Population Ageing, 2019*).

Πίνακας 1.2 Αριθμός ατόμων (65 ετών και άνω & 85 ετών και άνω) κατά περιοχή, 2019 και 2050

(*World Population Ageing, 2019*)

Region	Number of Persons (millions)					
	Aged 65 or over in 2019	Aged 65 or over in 2050	Change (%) 2019-2050	Aged 80 or over in 2019	Aged 80 or over in 2050	Change (%) 2019-2050
World	702.9	1 548.9	120	143.1	426.4	197.9
Sub-Saharan Africa	31.9	101.4	218	3.7	12.4	238.1
Northern Africa and Western Asia	29.4	95.8	226	5.2	20.3	291.0
Central and Southern Asia	119.0	328.1	176	18.5	62.6	239.0
Eastern and South-Eastern Asia	260.6	572.5	120	48.6	177.0	264.1
Latin America and the Caribbean	56.4	144.6	156	12.0	41.4	245.2
Australia and New Zealand	4.8	8.8	84	1.2	3.3	168.4
Oceania excluding Australia and New Zealand	0.5	1.5	190	0.1	0.2	269.1
Europe and Northern America	200.4	296.2	48	53.9	109.1	102.6

Έχει σημειωθεί αύξηση του προσδόκιμου ζωής και της επιβίωσης παγκοσμίως, η οποία βελτιώνεται στις περισσότερες περιοχές του κόσμου μετά την ηλικία των 65 ετών. Παγκοσμίως ένα άτομο που φτάνει έως την ηλικία των 65 ετών θα μπορούσε να αναμένεται να ζήσει επιπλέον 17 χρόνια (2015-2020) και θα μπορούσε να αυξηθεί στα 19 χρόνια (2045-2050) όπως φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα 1.5. (*World Population Ageing, 2019*).



Εικόνα 1.5 Το προσδόκιμο ζωής κατά τη γέννηση και για τα δύο φύλα μαζί, ανά περιοχή, 1990-2050

(World Population Ageing, 2019)

Όπως αναφέρθηκε και στο τέλος της προηγούμενης υποενότητας, η πλεονεκτική θέση της γυναικείας επιβίωσης αποτελεί γεγονός. Σε παγκόσμιο επίπεδο μεταξύ του 2015 και του 2020, το προσδόκιμο ζωής των γυναικών κατά τη γέννηση υπερέβη αυτό των ανδρών κατά 4,8 χρόνια (πίνακας I.3). Οι γυναίκες που έφτασαν μέχρι την ηλικία των 65 ετών αναμένεται να ζήσουν κατά μέσο όρο άλλα 18 χρόνια ενώ οι συνομήλικοι άντρες άλλα 16. Η διαφορά αυτή μεταξύ γυναικών και ανδρών εμφανίζεται πιο έντονη σε περιοχές με υψηλό προσδόκιμο ζωής από τη στιγμή της γέννησης τους, όπως στην Ανατολική και Νοτιοανατολική Ασία, την Ευρώπη και Βόρεια Αμερική καθώς και την Λατινική Αμερική και τη Καραϊβική. Από την άλλη πλευρά, στις περιοχές «όπου το προσδόκιμο ζωής είναι σχετικά χαμηλό κατά τη γέννηση όπως στην Ωκεανία, τη Κεντρική και Νότια Ασία και την Υποσαχάρια Αφρική», οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων είναι μικρότερες.

Πάντως, μέχρι το 2050 προβλέπεται πως οι γυναίκες άνω των 65 ετών παγκοσμίως θα αποτελούν το 54 τοις εκατό του πληθυσμού, ενώ το ποσοστό των γυναικών ηλικίας 80 ετών και άνω αναμένεται να ακολουθήσει ελαφρώς πτωτική πορεία πέφτοντας από 61 τοις εκατό (2019) σε 59 τοις εκατό (2050) καθώς επέρχεται σταδιακά μια ομοιόμορφη κατάσταση ισορροπίας στα δύο φύλα, σε άτομα 80 ετών και άνω (World Population Ageing, 2019).

Πίνακας 1.3 Προσδόκιμο ζωής κατά τη γέννηση και την ηλικία των 65 ετών, κατά φύλο και περιφέρεια, 2015-2020

(*World Population Ageing, 2019.*)

Region	Life expectancy at birth (years)				Life expectancy at age 65 (years)			
	Both sexes	Female	Male	Difference between female and male	Both sexes	Female	Male	Difference between female and male
World	72.3	74.7	69.9	4.8	17.0	18.3	15.6	2.7
Sub-Saharan Africa	60.5	62.3	58.8	3.5	12.8	13.4	12.1	1.3
Northern Africa and Western Asia	73.5	75.7	71.3	4.4	16.0	17.1	14.8	2.3
Central and Southern Asia	69.5	70.9	68.2	2.7	14.7	15.2	14.1	1.1
Eastern and South-Eastern Asia	76.3	79.0	73.7	5.3	17.2	18.9	15.5	3.4
Latin America and the Caribbean	75.2	78.5	72.0	6.5	18.2	19.5	16.7	2.8
Australia and New Zealand	83.0	85.0	81.1	3.9	21.2	22.6	19.9	2.7
Oceania excluding Australia and New Zealand	66.3	67.8	64.9	3.0	12.6	12.9	12.3	0.6
Europe and Northern America	78.5	81.6	75.4	6.1	19.1	20.5	17.4	3.1

1.4. Επίδραση της γήρανσης στη ψυχολογία και κατάθλιψη

Η γήρανση συχνά φέρνει στο προσκήνιο το ζήτημα της κατάθλιψης. Οι ηλικιωμένοι υποφέρουν συχνά από καταθλιπτικά συναισθήματα, ως απόρροια αγχωτικών παραγόντων που εμφανίζονται προς τη τελευταία περίοδο της ζωής τους (Casey, 2017; Laird et al., 2019).

Σύμφωνα με έρευνα, η μεταπήδηση σε ένα διαφορετικό ρόλο όπως σε αυτόν της συνταξιοδότησης και έμμεσα στην διακοπή της ενεργούς εργασίας πιθανόν ασκεί σε μεγάλο βαθμό ένα σύνολο επιπτώσεων στον ψυχισμό του ατόμου. Επιπλέον αρκετές μελέτες έχουν βρει πως η αποχή από κάποιους βασικούς ρόλους όπως αυτόν του συζύγου ή του εργαζομένου, συνδέεται με δύσκολη ψυχική προσαρμογή, ενώ βάσει μιας μελέτης σε χ άτομα 3^{ης} ηλικίας στην Φινλανδία, διαπιστώθηκε επίσης ότι η μοναξιά οδηγεί σε μακροπρόθεσμες περιόδους κατάθλιψης. Επίσης, συμπτώματα φαίνεται να εμφανίζονται συχνότερα σε ηλικιωμένους που μένουν σε ιδρύματα παρά σε αυτούς που μένουν στο σπίτι (Laird et al., 2019).

Η κατάθλιψη βέβαια θεωρείται μια πολυπαραγοντική κατάσταση που μπορεί να πηγάζει είτε από ψυχοκοινωνικά αίτια (π.χ. κοινωνική απομόνωση) είτε από κάποια εγκεφαλογαγγειακή ασθένεια, νευροεκφυλιστική διαταραχή, γνωστική έκπτωση ή λόγω φυσιολογικών μοριακών και κυτταρικών αλλαγών της γήρανσης. Ακόμη, κάποια φάρμακα

καθώς και το αλκοόλ πιθανόν να εμπλέκονται επίσης (Casey, 2017). Η μείζονος κατάθλιψη, όπως χαρακτηρίζεται και επίσημα, συχνά συνοδεύεται στους ηλικιωμένους με μια από τις προαναφερθείσες καταστάσεις. Μάλιστα, στοιχεία ερευνών δείχνουν πως υπάρχει και μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ της άνοιας και καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Ο επιπολασμός της κλινικής κατάθλιψης στον ηλικιωμένο πληθυσμό αντιστοιχεί σε 4%, όμως είναι σημαντικά αυξημένος σε άτομα που πάσχουν ταυτόχρονα από κάποια νευρολογική ασθένεια (Reynolds et al., 2019).

Συμπτώματα κατάθλιψης φάνηκε να είναι πιο πιθανόν να εμφανίζονται περισσότερο σε ηλικιωμένες γυναίκες απ' ό,τι σε άντρες, κυρίως λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας ζωής των γυναικών συγκριτικά με τους άντρες. Ρόλο διαδραματίζουν πιθανόν και ορμονικοί παράγοντες όπως η διαταραχή της κορτιζόνης (Casey, 2017; Laird et al., 2019).

Ένα από τα τραγικότερα ζητήματα που αφορούν τη κατάθλιψη στους ηλικιωμένους και όχι μόνο, είναι η αυτοκτονία. Παράγοντες κινδύνου για αυτοκτονία συχνά αποτελούν η απώλεια συζύγου, η μοναξιά, η φτώχεια και άλλα στρεσογόνα γεγονότα (Casey, 2017).

Η μείζονος κατάθλιψη, δεν είναι πάντα εύκολο να διαγνωστεί. Ωστόσο τα δύο κύρια χαρακτηριστικά της που μπορούν να την προσδιορίσουν είναι η ανηδονία δηλαδή η απουσία οποιασδήποτε ευχαρίστησης και η καταθλιπτική διάθεση, τα οποία πρέπει να υφίστανται για 2 εβδομάδες ή και περισσότερο καθιστώντας ανυπόφορο το μεγαλύτερο κομμάτι της ημέρας (Reynolds et al., 2019).

Συχνά τα συμπτώματα της κατάθλιψης αποδίδονται στη διαδικασία της γήρανσης ή μάλιστα λαμβάνονται ως φυσιολογικό επόμενο κάποιας άλλης κατάστασης όπως μια ασθένεια, πράγμα που συχνά έχει ως αποτέλεσμα να μην αποδίδεται ιδιαίτερη σημασία ακόμη κι από τους ίδιους τους πάσχοντες. (Casey, 2017).

Στοιχεία ερευνών δείχνουν πως η κοινωνική εμπλοκή των ηλικιωμένων όπως ο εθελοντισμός μπορεί να τονώσει κατά πολύ την ψυχική τους υγεία, την αυτοπεποίθηση, το αίσθημα προσωπικής ικανοποίησης και προσφοράς δρώντας θετικά ενάντια στα συμπτώματα της κατάθλιψης (Laird et al., 2019). Η κατάθλιψη σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει να λαμβάνεται ως φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης. Σημαντικό είναι να κατανοηθεί η σύνδεση της γηριατρικής κατάθλιψης με την άνοια και τις ιατρικές ασθένειες, ενώ για την αντιμετώπιση τη αγωγές όπως η φαρμακοθεραπεία, η ψυχοθεραπεία, ο διαλογισμός κ. α. μπορούν να δράσουν επίσης αποτελεσματικά (Casey, 2017; Laird et al., 2019).

1.5. Υγιής γήρανση και προσδιοριστές

Η υγιής γήρανση ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO Global strategy on ageing and health, 2020) ως η εξέλιξη και συντήρηση της λειτουργικότητας ενός ατόμου η οποία επιτρέπει την ύπαρξη ευεξίας κατά τη τρίτη ηλικία και άνω. Η λειτουργικότητα αυτή καθορίζεται από την εκ γενετής δυνατότητα του ατόμου («συνδυασμός φυσικών και ψυχικών ικανοτήτων»), το φυσικό, κοινωνικό, οικονομικό, πολιτικό περιβάλλον του καθώς και τις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις. Μάλιστα, η υγιής γήρανση σχετίζεται στενά με την κοινωνική και οικονομική ανισότητα αφού η επιλογές των ανθρώπων επηρεάζονται από τους πόρους που διαθέτουν, ενώ σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν η κουλτούρα και η εθνικότητα.

Ο πολυετής βίος φαίνεται πως δεν συμβαδίζει με την ηλικία αν υποτεθεί πως ζώντας πολλά χρόνια σε κακή υγεία και αναπηρία, το αντίκτυπο στη ποιότητα ζωής του ατόμου είναι αρνητικό προκαλώντας συμφορήση τόσο στο ίδιο το άτομο, όσο και στο ευρύτερο κοινωνικό περιβάλλον του (Mak & Caldeira, 2014). Επίσης, μεγάλος αριθμός των ηλικιωμένων δεν έχουν πρόσβαση σε βασικούς πόρους για μια αξιοπρεπή ζωή αντιμετωπίζοντας καθημερινά εμπόδια που τους αποτρέπουν να είναι λειτουργικά μέλη της κοινωνίας, κυρίως σε ευάλωτα περιβάλλοντα και υποανάπτυκτες περιοχές όπου η έλλειψη πόρων αποτελεί βασικό μειονέκτημα (WHO Global strategy on ageing and health, 2020). Χρειάζεται λοιπόν να παρθούν οι κατάλληλες πρωτοβουλίες ώστε να ενισχυθεί η υγιής γήρανση και να διατηρηθεί η λειτουργική ικανότητα των ηλικιωμένων. Κάτι τέτοιο μπορεί να επιτευχθεί μέσα από τη συλλογική προσπάθεια των υπηρεσιών υγείας, της κοινότητας και τη θέσπιση νέων μέτρων που να παρέχουν όφελος, υποστηρίζοντας την ισότητα και τη δικαιοσύνη, την υγεία, την εργασία και τη συνταξιοδότηση με τη μέγιστη δυνατή επάρκεια (Mak & Caldeira, 2014).

«Η καλή υγεία προσθέτει ζωή στα χρόνια» τονίζοντας πως η αύξηση της μακροζωίας είναι άμεσα συνδεδεμένη με την υγιή και ενεργό γήρανση (WHO Global strategy on ageing and health, 2020). Μάλιστα τα αρχικά βήματα προς έναν υγιή βίο είναι η προσωπική υιοθέτηση κατάλληλων συμπεριφορών που να περιλαμβάνουν την καλή διατροφή και επαρκή σωματική άσκηση καθ' όλη τη διάρκεια ζωής για τη πρόληψη χρόνιων ασθενειών και αναπηριών στο μέλλον, αυξάνοντας τα χρόνια ποιοτικού βίου και ενεργούς συμμετοχής στη

κοινωνία (Mak & Caldeira, 2014). Ωστόσο στη παρακάτω εικόνα 1.6 παρατίθενται αναλυτικά οι παράγοντες εκείνοι που προσδιορίζουν τον βαθμό «καλής γήρανσης» στους ηλικιωμένους πέρα από την ατομική προσπάθεια για υγιεινό τρόπο ζωής.



Εικόνα 1.6 Καθοριστικοί παράγοντες υγιούς γήρανσης

(Mak & Caldeira, 2014).

Πιο συγκεκριμένα βλέπουμε από πλευράς κοινωνικών προσδιοριστών η κοινωνική υποστήριξη και ο βαθμός κοινωνικής αλληλεπίδρασης επηρεάζουν σημαντικά την υγεία και ευημερία των ηλικιωμένων. Οι διατροφικές συνήθειες και η ψυχολογία τους επηρεάζονται άμεσα από τη κοινωνική απομόνωση βάσει μελετών, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή λήψη τροφής, την απώλεια όρεξης και το μειωμένο βάρος σε αντίθεση με όσους ζουν με την οικογένειά τους. Ακόμη, η κοινωνική απομόνωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο χρόνιων

νοσημάτων και θνησιμότητα, ενώ το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης θεωρείται ότι σχετίζεται έμμεσα με την αναπηρία και τον πρόωπο θάνατο. Επομένως σημαντική είναι η δια βίου μάθηση στην απόκτηση αυτοπεποίθησης και δεξιοτήτων με τη πάροδο της ηλικίας, όπως επίσης και η επαφή με σύγχρονες τεχνολογίες για την ανάπτυξη κοινωνικοποίησης και «γεφύρωσης» του χάσματος ανάμεσα στις γενιές (Mak & Caldeira, 2014).

Στην συνέχεια, από τους οικονομικούς παράγοντες με ιδιαίτερη σημασία στη γήρανση είναι το εισόδημα, η εργασία και η κοινωνική προστασία. Άτομα με χαμηλό εισόδημα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αναπηρίες και κακή ποιότητα ζωής απ' ότι οι ευπορότεροι ομήλικοι τους. Η περιορισμένη οικονομική δυνατότητα σε υγιεινά τρόφιμα, η παραμέληση της φροντίδας τους και η δυσκολία στη προσβασιμότητα σίγουρα αποτελούν εμπόδιο στην υγιή γήρανση. Επιπλέον το είδος της εργασίας επηρεάζει και το εισόδημα αλλά και την ευημερία. Προγράμματα κοινωνικής ασφάλισης και προστασίας παρέχουν οικονομική βοήθεια σε ηλικιωμένους που δεν είναι σε θέση να εργαστούν, σε πλήθος χωρών, ενώ πρόσφατα πολιτικές μεταρρυθμίσεις ευνόησαν την κρατική και ιδιωτική στήριξη ασφάλειας ηλικίας, ενθαρρύνοντας το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα εργασίας και τη σταδιακή συνταξιοδότηση των ηλικιωμένων (Mak & Caldeira, 2014).

Επίσης, για την διασφάλιση της κοινωνικής συμμετοχής και ενασχόλησης, βασικό μέλημα είναι η ύπαρξη ενός κατάλληλου περιβάλλοντος που να επιτρέπει την ασφαλή μετακίνηση των ηλικιωμένων για τη διεκπεραίωση των καθημερινών τους δραστηριοτήτων, προσαρμοσμένες δομές για τις ανάγκες τους και εύκολη προσβασιμότητα σε κέντρα εξυπηρέτησης. Επιπλέον, χρειάζονται εύχρηστα και οικονομικά μέσα μαζικής μεταφοράς για να παραμένουν σε εγρήγορση και σε κοινωνική αλληλεπίδραση, καθαροί χώροι με φωτισμένα πεζοδρόμια και πράσινο και διαθέσιμα καθίσματα σε ασφαλές έδαφος. Αυτά αποτελούν σημαντικά κίνητρα ώστε οι ηλικιωμένοι να παραμένουν σωματικά και ψυχικά ενεργοί, καθώς και ανεξάρτητοι όσο γερνάνε. Τέλος, η παροχή ασφαλούς και προσιτής στέγασης και φροντίδας είναι επίσης κρίσιμη για τη φυσική υγεία και ευημερία των ηλικιωμένων (Mak & Caldeira, 2014).

Εξίσου ζωτικής σημασίας για την απόκτηση υγιούς γήρανσης είναι η πρόσβαση σε ποιοτικές κοινωνικές υπηρεσίες μέσω των οποίων να προάγεται η υγεία και η πρόληψη χρόνιων ασθενειών, αλλά και η δίκαιη πρόσβαση σε μονάδες πρωτοβάθμιας φροντίδας και μακροχρόνιας περίθαλψης. Η προώθηση της υγείας είναι ιδιαίτερα σημαντική για την

αποφυγή υπέρογκων δαπανών για θεραπείες σοβαρών ασθενειών όπως είναι ο καρκίνος. Οι απαραίτητοι εμβολιασμοί και ο συχνός έλεγχος υποσιτισμού και αδυναμίας μπορούν να συμβάλουν στη πρόληψη ορισμένων ασθενειών και στη μείωση της θνησιμότητας (Mak & Caldeira, 2014).

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι ο τρόπος γήρανσης σε ορισμένες περιπτώσεις διαμορφώνεται από τις αξίες, τις παραδόσεις και τους κανόνες του κάθε πολιτισμού. Ως παράδειγμα αναφέρεται ότι σε κάποιους πολιτισμούς επικρατεί η παράδοση της εκτεταμένης οικογένειας όπου ζούνε όλοι μαζί σε ένα νοικοκυριό και τα μέλη της οικογένειας αναλαμβάνουν τη φροντίδα των παππούδων. Αντίθετα, σε άλλες κοινωνίες οι ηλικιωμένοι μπορεί να καταστεί απαραίτητο να στηρίζονται σε κοινοτική μέριμνα στη καθημερινή τους ζωή. Προσωπικοί παράγοντες που αφορούν την υιοθέτηση θετικού τρόπου ζωής, εμπεριέχοντας μια ισορροπημένη και θρεπτική διατροφή, επαρκή σωματική δραστηριότητα, αποχή από κακές συνήθειες και κακή χρήση φαρμάκων, είναι καθοριστικοί για την καθυστέρηση της έναρξης ή της αποφυγής μιας χρόνιας ασθένειας και λειτουργικής έκπτωσης (Mak & Caldeira, 2014).

1.6. Παγκόσμιοι στόχοι και δράσεις για υγιή γήρανση

1.6.1. «Όραμα» υγιούς γήρανσης 2020-2030

Το διεθνές σχέδιο δράσης «Δεκαετία Υγιούς Γήρανσης 2020-2030» δίνει μια νέα πνοή και ελπίδα ότι μέσα από 10 χρόνια παγκόσμιας συντονισμένης διαρκούς συνεργασίας μεταξύ κυβερνήσεων, διεθνών φορέων, επαγγελματιών και ακαδημαϊκών μέσων ενημέρωσης και ιδιωτικού τομέα, θα επιτευχθεί η προσέγγιση ενός υγιεινού τρόπου ζωής και η ενίσχυση της μακροζωίας για τους ηλικιωμένους. Πρόκειται για το δεύτερο σχέδιο δράσης υγιούς γήρανσης του WHO Global strategy on ageing and health, (2020) βάση του Διεθνούς σχεδίου δράσης των Ηνωμένων Εθνών της Μαδρίτης όσον αφορά τη γήρανση. Το σχέδιο αυτό συμβαδίζει με τους Στόχους της Βιώσιμης Ανάπτυξης για το 2030 προβλέποντας έναν κόσμο όπου «κανείς δεν μένει πίσω» αλλά όλοι έχουν την ευκαιρία να ζήσουν έναν μακρύ και υγιή βίο. Το σχέδιο της Δεκαετίας Υγιούς Γήρανσης 2020-2030 θα δρα με γνώμονα την οικουμενικότητα των ανθρωπίνων δικαιωμάτων που περιλαμβάνει, αδιαίρετα και χωρίς

διακρίσεις, ένα αξιοπρεπές βιοτικό επίπεδο, εκπαίδευση, απουσία εκμετάλλευσης, βίας και κακοποίησης, ενεργό συμμετοχή στη δημόσια, πολιτική, πολιτιστική, κοινωνική ζωή και διατήρηση ψυχικής και σωματικής ευημερίας.

1.6.2. Τομείς δράσης του διεθνές σχέδιο δράσης «Δεκαετία Υγιούς Γήρανσης 2020-2030»

Η προώθηση της υγιούς γήρανσης και βελτίωσης της ζωής των υπερήλικων και των οικογενειών τους απαιτεί ριζικές αλλαγές όχι μόνο έμπρακτα αλλά και ως προς την αντίληψη για την ηλικία και τη γήρανση. Γενικότερα, η δεκαετία υγιούς γήρανσης θα στοχεύσει σε τέσσερα σημεία δράσης που περιγράφονται παρακάτω.

1) Αλλαγή του τρόπου σκέψης, αίσθησης και ενέργειας ως προς την ηλικία και τη γήρανση.

Γενικότερα, υπάρχει μια τάση αρνητικής αντιμετώπισης των ηλικιωμένων, πράγμα που συναντάται σε όλες τις κοινωνίες και φαίνεται να έχει ιδιαίτερα βλαβερές επιπτώσεις στην υγεία τους. Η μεγάλη ηλικία λειτουργεί συχνά ως φραγμός για τα άτομα τρίτης ηλικίας δημιουργώντας ένα φαινόμενο γνωστό ως «Ηλικιασμός» που τους περιθωριοποιεί, μειώνοντας τη πρόσβαση τους σε κοινωνικές υπηρεσίες, υπηρεσίες περίθαλψης, στην εργασία και τελικά τους υποβιβάζει γενικά σαν ανθρώπους. Ένας πρωταρχικός στόχος του δεκαετούς σχεδίου υγιούς γήρανσης είναι η εξάλειψη αυτού του φαινομένου, των αρνητικών στάσεων που πηγάζουν από αυτό, και η δημιουργία θετικής και ρεαλιστικής κατανόησης σχετικά με την ηλικία και τη γήρανση.

2) Διασφάλιση της προώθησης των ικανοτήτων των ηλικιωμένων από τις κοινότητες

Η υγιής γήρανση καθορίζεται σημαντικά από τα οικονομικά και κοινωνικά περιβάλλοντα, τα οποία επηρεάζουν έντονα τη δυναμική της γήρανσης. Σε περιβάλλοντα που είναι φιλικά απέναντι στους ηλικιωμένους, προωθώντας τους να κάνουν πράγματα και να βρίσκουν εναλλακτικές με κάτι που τους γεμίζει, η υγιής γήρανση έχει περισσότερες ευκαιρίες να ευδοκιμήσει. Βέβαια κομβικό σημείο για την πραγμάτωση αυτού του στόχου είναι η βελτίωση των κοινωνικών παραγόντων γήρανσης, όπως η «άρση των εμποδίων στη διατήρηση και πρόσληψη εργαζομένων μεγαλύτερης ηλικίας», παροχή επαρκούς σύνταξης και παροχή κοινωνικής βοήθειας για τη φροντίδα αυτών και των φροντιστών τους. Το

ζητούμενο λοιπόν είναι ένα ασφαλές περιβάλλον όπου οι μεγαλύτεροι να μπορούν να γεράσουν ήρεμα και όσο το δυνατόν πιο ποιοτικά.

3) Παροχή ολοκληρωμένων υπηρεσιών πρωτοβάθμιας φροντίδας και υγείας που να ανταποκρίνονται στον ηλικιωμένο άνθρωπο

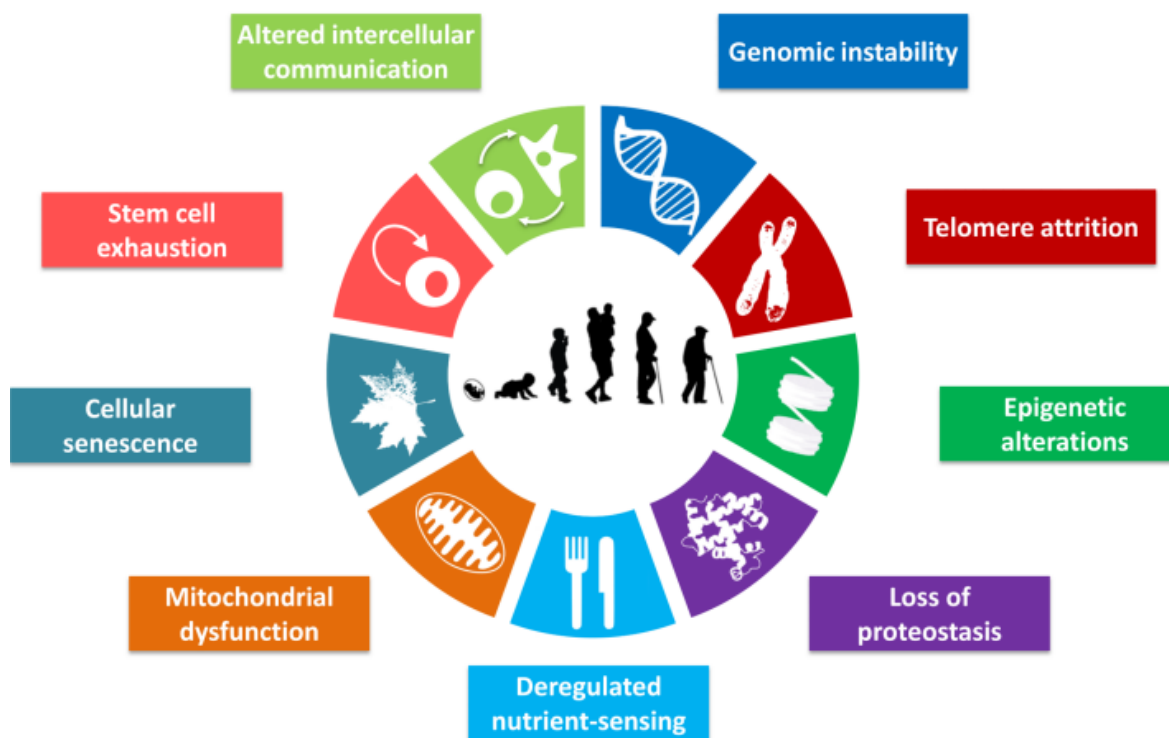
Πλήθος συστημάτων υγείας εστιάζουν τη λειτουργία τους κυρίως σε μεμονωμένες και οξείες καταστάσεις και όχι τόσο σε αυτές που αφορούν τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, παρέχοντας έτσι μια πρόχειρη υγειονομική περίθαλψη. Η πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, αποτελεί το θεμέλιο για την κάλυψη των υγειονομικών αναγκών των ηλικιωμένων και βασική τους πρόσβαση στο σύστημα υγείας. Άρα, η ενίσχυση της με ένα ικανό εργατικό προσωπικό και η επαρκής χρηματοδότηση για αναβάθμιση και θέσπιση κατάλληλων κανονισμών είναι ένας από τους άμεσους στόχους του σχεδίου.

4) Παροχή πρόσβασης σε μακροχρόνια φροντίδα στους ηλικιωμένους που την έχουν ανάγκη

Η πτώση της φυσικής σωματικής και ψυχικής λειτουργίας των υπερήλικων μπορεί να δράσει σαν περιοριστικός παράγοντας για την αυτονομία τους και τη συμμετοχή στα κοινά. Η κατάσταση αυτή μπορεί να συρρικνωθεί μέσω της πρόσβασης σε κέντρα αποκατάστασης, υποστηρικτικά μηχανήματα και περιβάλλοντα ανοικτά προς όλους, παρέχοντας μακροχρόνια περίθαλψη στους ηλικιωμένους για μια αξιοπρεπή ζωή διατηρώντας όσο αυτό είναι εφικτό την λειτουργική τους ικανότητα. Σήμερα, η παροχή μακροχρόνια φροντίδας στηρίζεται κυρίως στην άτυπη φροντίδα, συνήθως από γυναίκες, που «ασκούν» τη δουλειά του φροντιστή. Οι άνθρωποι αυτοί μάλιστα συχνά καταπονούνται σοβαρά με αντίκτυπο στην ψυχοσωματική τους υγεία. Επιπλέον, καθώς το ποσοστό των ηλικιωμένων αυξάνεται, η ανάγκη για παροχή φροντίδας και αναζήτηση φροντιστών αυξάνεται επίσης, με το ποσοστό όμως των διαθέσιμων νέων φροντιστών να μειώνεται δημιουργώντας κινδύνους για την περίθαλψη των ηλικιωμένων. Κάθε χώρα οφείλει να παρέχει ένα σύστημα κάλυψης για τις ανάγκες των ηλικιωμένων μαζί με κοινωνική φροντίδα και υποστήριξη στη καθημερινότητα τους. Αυτό αποσκοπεί στο να μπορούν να διατηρούν επαφές με τους άλλους, να γεράσουν σε ένα ταιριαστό γι' αυτούς μέρος δίχως κακοποίηση και να συμμετέχουν σε δραστηριότητες που χαρίζουν νόημα στη ζωή τους. Τέλος, ένα εύρος υπηρεσιών όπως η καθημερινή και κατ' οίκον φροντίδα από εκπαιδευμένους φροντιστές, απαραίτητο είναι να συνδέονται με την υγειονομική περίθαλψη και τα κοινοτικά δίκτυα υπηρεσιών (WHO Global strategy on ageing and health, 2020).

Κεφάλαιο 2^ο : Παράγοντες, μηχανισμοί και ασθένειες που εμπλέκονται στη γήρανση

2.1. Βιοδείκτες γήρανσης



Εικόνα 2.1 Τα Χαρακτηριστικά της Γήρανσης.

(López-Otín et al., 2013).

Η χρονολογική ηλικία ορίζεται ως ο χρόνος που έχει περάσει από τη στιγμή της γέννησης μέχρι τον θάνατο (Gott et al., 2018). Από την άλλη πλευρά, η βιολογική ηλικία ή «φυσιολογική ηλικία» αφορά την γενική κατάσταση υγείας ενός ατόμου σε μια συγκεκριμένη χρονικά ηλικιακή στιγμή και προσδιορίζεται από την ομοιοστατική και εγγενής ικανότητα του (Rivero-Segura et al., 2020). Αφού λοιπόν η βιολογική ηλικία δεν χρειάζεται να είναι σύμφωνη με την χρονολογική ηλικία σημαντικό είναι να βρεθεί ένα μέτρο για τη βιολογική ηλικία δηλαδή κάποιοι χρήσιμοι βιοδείκτες. Αυτοί οι βιοδείκτες θα πρέπει να πληρούν κάποια κριτήρια όπως τη πρόβλεψη του ρυθμού της γήρανσης, αβλαβείς και συχνόι έλεγχοι τους στο άτομο, τέλος πρέπει να αποτελούν δείκτες βιολογικών ή παθολογικών διεργασιών ή φαρμακολογικές αποκρίσεις σε μια θεραπευτική παρέμβαση.

Προς το παρόν δεν υπάρχει κάποιος αξιόπιστος βιοδείκτης που να πληροί τις προϋποθέσεις αυτές (Dodig et al., 2019b). Παρά το γεγονός αυτό, ορισμένα πάνελ δεικτών φαίνεται ότι σχετίζονται με την επιβίωση, τη γήρανση, την αδυναμία, την νοσηρότητα και την αναπηρία και μάλιστα λειτουργούν σε διάφορα φυσιολογικά δίκτυα μέσω της ανάλυσης κύριων συστατικών στο αίμα δημιουργώντας έτσι μια πιο σφαιρική εικόνα της υγείας σχετική με την ηλικία. Οι βιοδείκτες αυτοί σε συνδυασμό με δείκτες που βασίζονται στο γενετικό υλικό (DNA) έχουν πιθανόν τη δυνατότητα στο μέλλον να βελτιώσουν τη πρόγνωση για υγιή γήρανση καθώς φαίνεται πως είναι πολλά υποσχόμενοι. Οι σημαντικότεροι από τους βιοδείκτες αυτούς αναλύονται στις υποενότητες που ακολουθούν και μερικοί από αυτούς απεικονίζονται στην παραπάνω εικόνα 2.1 (Wagner et al., 2016a).

2.1.1. Φυσικοί και ανθρωπομετρικοί δείκτες

Οι ανθρωπομετρία και τα μέτρα σωματικής ικανότητας αποτελούν σημαντικούς δείκτες για την τρέχουσα αλλά και μελλοντική υγεία. Πρακτικές αξιολογήσεις για την φυσική απόδοση όπως η δύναμη της χειρολαβής, ή στήριξη σε καρέκλα, η ταχύτητα βάδισης κι η ισορροπία θέσης επιλέγονται συχνά για την παρακολούθηση της βιολογικής γήρανσης. Μάλιστα φάνηκε πως ασθενέστερη δύναμη πρόσφυσης, πιο αργή του φυσιολογικού ταχύτητα περπατήματος και ο κακός έλεγχος της ισορροπίας σε όρθια θέση σχετίζονται σημαντικά με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας σε ηλικιωμένους. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαίωσαν και μετά-αναλύσεις όπου η μειωμένη δύναμη πρόσφυσης φάνηκε να σχετίζεται με λειτουργική έκπτωση (Wagner et al., 2016b). Επίσης διάφορες έρευνες έδειξαν πως οι ηλικιωμένοι με κακή απόδοση σε τεστ σωματικής ικανότητας έχουν αυξημένες πιθανότητες για λειτουργική αναπηρία (Gobbens et al., 2014; Vermeulen et al., 2011) καθώς και οι χαμηλότερες επιδόσεις στη δύναμη της χειρολαβής, στη ταχύτητα βάδισης, στη δύναμη των κάτω άκρων και στην ισορροπία σε όρθια στάση σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά προβλήματα, άνοια και «ιδρυματοποίηση (σαν δείκτης απώλειας της ανεξαρτησίας)». Σύμφωνα με μια μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου σε άτομα 85 ετών και άνω, η μειωμένη δύναμη στη χειρολαβή συσχετίστηκε με πολυνοσηρότητα, γνωστική εξασθένιση και αναπηρία (Martin-Ruiz et al., 2011). Ανεξαρτήτως της σχέσης με τη φυσική ικανότητα του ατόμου, υπάρχει μια σημαντική πτώση σε πολλές πτυχές της γνωστικής λειτουργίας με την επέλαση της γήρανσης, συμπεριλαμβανομένης των διαταραχών μνήμης, προσοχής και «οπτικό-χωρικών» ικανοτήτων, ενώ αντίθετα κάποιες άλλες πτυχές της όπως το λεξιλόγιο μπορεί να εμφανίσουν αύξηση. Η γήρανση σχετίζεται επιπλέον και

με αλλαγές στη σύσταση του σώματος, όπως την αύξηση του σωματικού λίπους, τη μείωση της μυϊκής μάζας καθώς και τη μείωση της μάζας των οργάνων (πλην της καρδιάς). Η κοιλιακή παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία και ως εκ τούτου για τη γήρανση. Μάλιστα, η περιφέρεια μέσης ως δείκτης, που είναι πάνω από 132 cm για άντρες και πάνω από 116cm για γυναίκες διπλασιάζει τον κίνδυνο για θνησιμότητα. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), αποτελεί επίσης ένας βασικός ανθρωπομετρικός δείκτης για τη παχυσαρκία καθώς έχει φανεί πως με κάθε αύξηση του ΔΜΣ κατά $5\text{kg}/\text{m}^2$ ο κίνδυνος συνολικής θνησιμότητας αυξάνεται κατά 30%, αγγειακής θνησιμότητας 40% και 60% έως 120% η διαβητική, ηπατική και νεφρική θνησιμότητα. Ακόμη αποτελεί και παράγοντα κινδύνου για γνωστική έκπτωση. Από την άλλη πλευρά, η χαμηλή μυϊκή και σκελετική μάζα που σχετίζονται με την ηλικία και τη δύναμη, ανεξάρτητα από τον ορισμό της σαρκopenίας, είναι ιδιαίτερα διαδεδομένοι παράγοντες κινδύνου για αναπηρία, λειτουργική ανεπάρκεια και θνησιμότητα στους ηλικιωμένους (Wagner et al., 2016a).

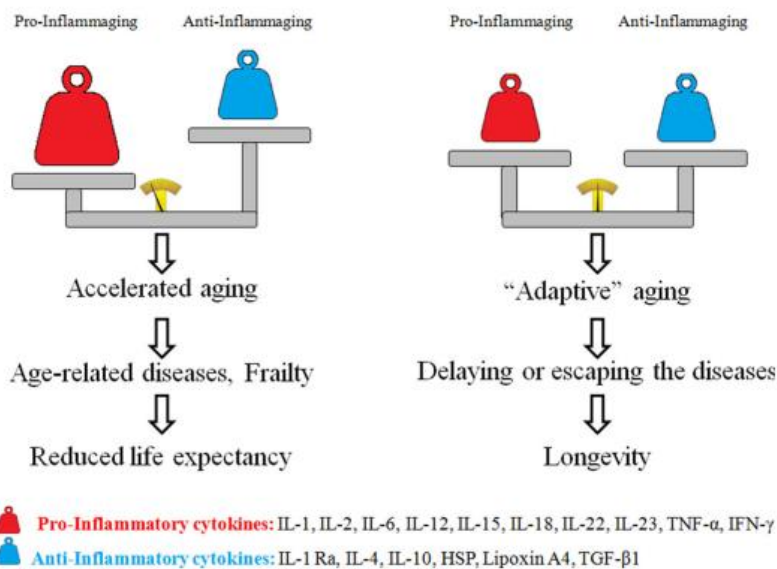
2.1.2. Αιματολογικοί βιοδείκτες

Η πλειοψηφία των βιοδεικτών γήρανσης που μετρούνται στο αίμα σχετίζονται με τη καρδιακή λειτουργία, τη φλεγμονή το μεταβολισμό γλυκόζης, τη διατροφική κατάσταση, την ενδοκρινολογία κ.α. (Vlachopoulos et al., 2015) κάποιου πιο ακριβείς και άλλοι λιγότερο. Ένα τέτοιο παράδειγμα σύμφωνα με ισχυρές ενδείξεις από συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις είναι το λιπιδαιμικό προφίλ (CHOL, LDL, HDL, TG) που αποτελεί προγνωστικό παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας (“Age-Specific Relevance of Usual Blood Pressure to Vascular Mortality,” 2002; Sarwar et al., 2007).

Φλεγμονή και φλεγμονώδεις δείκτες

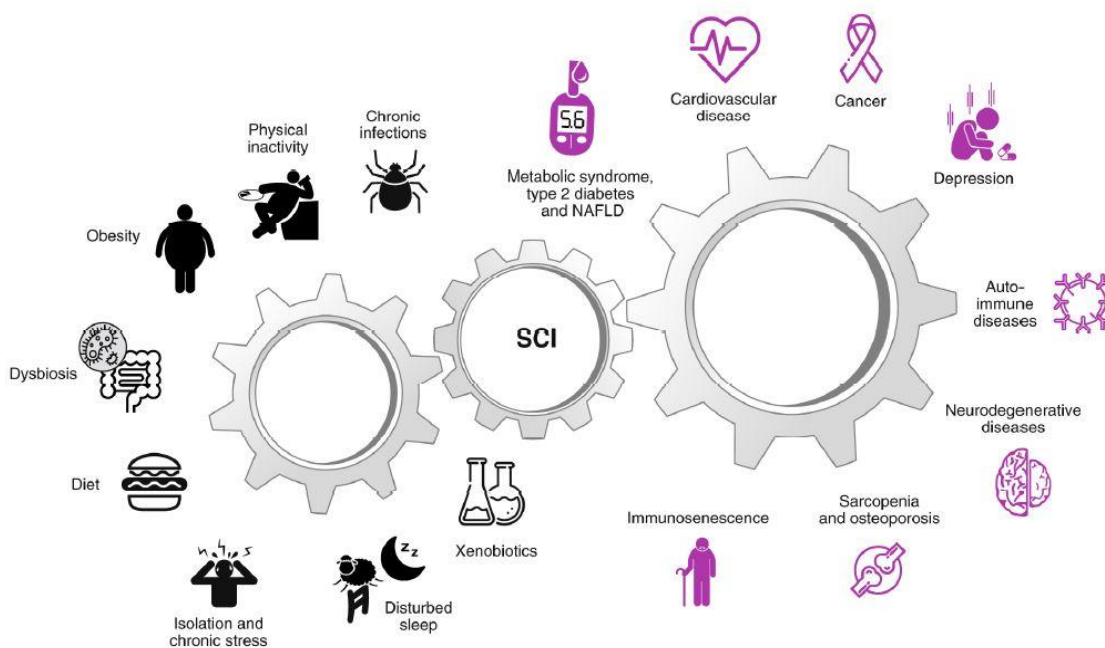
Αντίθετα με τη οξεία φλεγμονή στην οποία γίνεται μια εκκαθάριση των κατεστραμμένων κυττάρων με επακόλουθη επούλωση του αντίστοιχου ιστού, η χρόνια φλεγμονή αφορά μια εμμένουσα κατάσταση κατά τη διάρκεια της οποίας οι προσβεβλημένοι ιστοί επηρεάζονται και διηθούνται από μακροφάγα και λεμφοκύτταρα με πιθανή την ίνωση ή νέκρωση τους. Ακόμη η χρόνια φλεγμονή με πολλές παθοφυσιολογικές διεργασίες και ασθένειες. Σε φυσιολογική, υγιή γήρανση, οι συγκεντρώσεις στον ορό των προ φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-22, Η IL-23, ο παράγοντας νέκρωσης

όγκου άλφα TNF-α και η ιντερφερόνη γάμα IFN-γ) φάνηκε να είναι σημαντικά αυξημένες σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα (Minciullo et al., 2016; Rea et al., 2018). Ταυτόχρονα, η συγκέντρωση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (ανταγωνιστής υποδοχέα ιντερλευκίνης-1 -IL-1Ra, IL-4, IL-10, IL-37, αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού βήτα 1 TGF-β1) φάνηκε να αυξήθηκε στα ηλικιωμένα σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα. Ο ρόλος των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών είναι η εξουδετέρωση της δραστηριότητας των προ φλεγμονωδών κυτοκινών, ώστε να μειωθεί η χρόνια φλεγμονή, δρώντας έτσι προστατευτικά στους ιστούς. «Στην περίπτωση της υγιούς γήρανσης, έχει εδραιωθεί μια ισορροπία μεταξύ της δράσης των προ φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (Εικόνα 2.2). Η ανισορροπία τους οδηγεί στη γήρανση του σώματος και στην ανάπτυξη διαφόρων παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με την ηλικία (Dodig et al., 2019b)». Επιπλέον, υψηλές συγκεντρώσεις προ φλεγμονωδών παραγόντων όπως IL-6 και TNF-α συσχετίστηκαν με μειωμένη δύναμη στη χειρολαβή και ταχύτητα βάδισης στους ηλικιωμένους, προβάλλοντας έτσι τη διασύνδεση μεταξύ ανοσοποιητικού συστήματος και λειτουργικής κατάστασης (Wagner et al., 2016a). Ως πηγές χρόνιας φλεγμονής ενοχοποιείται μερικώς η κυτταρική γήρανση και ιδιαίτερα ο φαινότυπος SASP, του οποίου κύριο στοιχείο είναι η υπερέκκριση προ φλεγμονωδών παραγόντων από τα κύτταρα προάγοντας μια σειρά χρόνιων παθήσεων όπως ινσουλινοαντίσταση, καρδιαγγειακά (CVD), πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), εμφύσημα, Νόσο Αλτσχάιμερ (AD), Νόσο του Πάρκινσον (PD), εκφυλισμός της ωχράς κηλίδας, οστεοαρθρίτιδα και καρκίνος (Furman et al., 2019a). Η απόκτηση του φαινοτύπου SASP δεν είναι απόλυτα κατανοητή, όμως θεωρείται ότι οφείλεται σε ένα σύμπλεγμα εσωτερικών και εξωτερικών/περιβαλλοντικών παραγόντων οι οποίοι παρουσιάζονται στην εικόνα 2.3.



Εικόνα 2.2 Το «βάρος» των προ και αντιφλεγμονωδών κυτοκίνων στη γήρανση και τη μακροζωία. Η καθιέρωση ισορροπίας μεταξύ των προ φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκίνων ευνοεί την προσαρμογή στις συνθήκες του ζωής και συμβάλλει στην αποφυγή ασθενειών ή καθυστερεί την εμφάνιση τους, οδηγώντας σε μακροζωία.

(Minciullo et al., 2016)



Εικόνα 2.3 Αιτίες χαμηλής, συστηματικής, χρόνιας φλεγμονής καθώς και οι συνέπειές τους. Όπως φαίνεται στα αριστερά, τα πιο κοινά ερεθίσματα της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής (σε αντίθετη φορά των ωρολογιακών δεικτών). Στα δεξιά, οι συνέπειες της συστηματικής χρόνιας φλεγμονής (σε δεξιόστροφη φορά).

(Furman et al., 2019b)

Η καθοριστική σημασία της διατροφής στη φλεγμονή

Πολλές χώρες υιοθετούν το πρότυπο της δυτικής δίαιτας που χαρακτηρίζεται από χαμηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, φυτικών ινών πρεβιοτικών (Martínez Steele et al., 2016; Sonnenburg & Sonnenburg, 2019) κ. α, και υψηλή σε επεξεργασμένα τρόφιμα (Martínez Steele et al., 2016), αλκοόλ (Grant et al., 2017) και ιδιαίτερα σε τρόφιμα που περιέχουν γαλακτωματοποιητές (Chassaing et al., 2017). Επιπλέον, βλαπτικοί παράγοντες που μπορούν να διαταράξουν τη μικροχλωρίδα του εντέρου και οι οποίοι σχετίζονται με μεγάλη διαπερατότητα και επιγενετικές αλλαγές στο ανοσολογικό σύστημα, μπορούν να προκαλέσουν χαμηλής ποιότητας ενδοτοξιναιμία και συστηματική χρόνια φλεγμονή (Lerner & Matthias, 2015; Richards et al., 2016). Ακόμη, τρόφιμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη όπως είναι τα επεξεργασμένα δημητριακά, δύνανται να προκαλέσουν αυξημένο οξειδωτικό στρες που ενεργοποιεί τα φλεγμονώδη γονίδια (Furman et al., 2019b). Άλλα συστατικά σχετικά με τη διατροφή που θεωρείται ότι επιδρούν στη φλεγμονή είναι τα τρανς λιπαρά και το μαγειρικό αλάτι το οποίο έχει αποδειχθεί πως παραμορφώνει τα μακροφάγα προς έναν προ φλεγμονώδη φαινότυπο. Επίσης η υψηλή πρόσληψη αλατιού μπορεί να προκαλέσει και αρνητικές συνέπειες στη μικροχλωρίδα του εντέρου, πράγμα που αποδεικνύεται από τον μειωμένο αριθμό γαλακτοβάκιλλων που έχουν παρατηρηθεί σε ανθρώπους και ζώα που τρέφονται με τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι (Müller et al., 2019). Σε συμφωνία μάλιστα με τα παραπάνω, μια μελέτη κοορτής σε Γάλλους ενήλικες διαπίστωσε ότι μια αύξηση 10% στην κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων συσχετίστηκε με 14% αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (Schnabel et al., 2019). Άλλοι διατροφικοί παράγοντες που μπορούν επίσης να προάγουν τη φλεγμονή είναι οι ελλείψεις σε μικροθρεπτικά συστατικά, κυρίως ψευδαργύρου και μαγνησίου. Οι ελλείψεις αυτές προκαλούνται μέσα από τη κατανάλωση επεξεργασμένων και ραφιναρισμένων τροφίμων χαμηλών σε βιταμίνες και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα τα, από τα οποία-ιδίως το εικοσιπεντανοϊκό και το εικοσιδυεξανοϊκό οξύ-ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό και τη φλεγμονή. Η χαμηλή πρόσληψη

ψαριών και η υψηλή κατανάλωση φυτικών ελαίων πλούσια σε λινολεϊκό οξύ, το οποίο αντικαθιστά τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, θεωρούνται οι βασικές αιτίες εμφάνισης χαμηλών τιμών ωμέγα-3 παγκοσμίως (Furman et al., 2019b). Επιπροσθέτως, η συμβολή των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στη μείωση της φλεγμονής και στη προώθηση της υγείας επιβεβαιώθηκε και από διάφορες μελέτες RCTs (AbuMweis et al., 2018).

Βάση μιας συστηματικής ανάλυσης διατροφικών δεδομένων 195 χωρών, η κακή διατροφή προσδιορίστηκε ως ο κυρίαρχος παράγοντας κινδύνου θνησιμότητας το 2017, με την υψηλή πρόσληψη νατρίου να ενοχοποιείται για το 50% των θανάτων σχετικών με τη διατροφή (Afshin et al., 2019). Το γεγονός αυτό, τέλος, σε συνδυασμό με καθιστική ζωή δύναται να προκαλέσει σοβαρές αλλαγές στον κυτταρικό μεταβολισμό, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή αλλοιωμένων και δυσλειτουργικών οργανιδίων που με τη σειρά τους ενισχύουν τη φλεγμονή. Αυτό έχει ως συνέπεια αλλαγές σε πολλά συστήματα οργάνων μέσα από μηχανισμούς σχετιζόμενους με τη μοριακή ηλικία και τη γήρανση (Furman et al., 2019b).

Μεταβολισμός γλυκόζης

Η γήρανση συνδέεται με αλλοιώσεις σε πολλά σημεία της ορμονικής και μεταβολικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της αλλοιωμένης έκφρασης των κυτταρικών υποδοχέων ινσουλίνης και των μονάδων μεταφοράς γλυκόζης στους ιστούς στόχους. Σε αυτούς τους τελευταίους, υπάρχουν αλλαγές στον μεταβολισμό των υδατανθράκων με τη μείωση της κυτταρικής οξειδωσης γλυκόζης. Οι αλλαγές αυτές οδηγούν σε μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη αυξάνοντας τα επίπεδα της στο αίμα (Wagner et al., 2016a). Επιπλέον ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1), μεσολαβητής της αυξητικής ορμόνης (GH), διεγείρει άμεσα την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των φυσιολογικών κυττάρων, δρώντας μέσα από υποδοχείς των κυτταρικών μεμβρανών και επηρεάζοντας τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Γενετικοί πολυμορφισμοί ή μεταλλάξεις που μειώνουν τις λειτουργίες της GH, του υποδοχέα IGF-1, του υποδοχέα ινσουλίνης ή των ενδοκυττάρων δραστών όπως το AKT, mTOR, έχουν συνδεθεί με τη μακροζωία, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε οργανισμούς-πειραματικά μοντέλα, γεγονός που δείχνει τον σημαντικό αντίκτυπο των τροφικών και βιοενεργειακών οδών στη μακροζωία (López-Otín et al., 2013). Σύμφωνα με τους Fontana et al., 2010 πλήθος γενετικών χειρισμών μειώνουν την ένταση σηματοδότησης σε διαφορετικά επίπεδα της οδού IIS, αυτή η μειωμένη δραστηριότητα έδειξε να επεκτείνει τη διάρκεια ζωής σε σκουλήκια, μύγες και ποντίκια. Η οδός αυτή

φάνηκε να μεσολαβεί και μέρος των ευεργετικών επιδράσεων του θερμιδικού περιορισμού στη μακροζωία, μηχανισμός για τον οποίον θα συζητηθεί στο 3^ο κεφάλαιο. Από την άλλη πλευρά, εντοπίστηκαν και κάποιες αντιφάσεις καθώς φάνηκε επίσης ότι τα επίπεδα GH και IGF-1 μειώνονται κατά τη διάρκεια φυσιολογικής γήρανσης αλλά και πρόωρης γήρανσης σε ποντίκια (López-Otín et al., 2013). Αντίθετα, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες φάνηκε ότι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα IGF-1 εμφανίζουν καλύτερη γνωστική και λειτουργική απόδοση μεταξύ των πασχόντων από άνοια (Wennberg et al., 2018). Οι αντιφατικές αυτές παρατηρήσεις, σύμφωνα με τον Garinis et al., 2008 θα μπορούσαν να γίνουν δεκτές μόνο κάτω από μια σύμβαση στην οποία η καθοδική πορεία της IIS αντανακλά μια αμυντική απόκριση με στόχο τη μείωση της κυτταρικής ανάπτυξης και μεταβολισμού σε πλαίσια συστηματικής βλάβης, όπου οργανισμοί με χαμηλά επίπεδα SH έχουν χαμηλότερους ρυθμούς κυτταρικής βλάβης.

Αδιποκίνες και άλλοι δείκτες

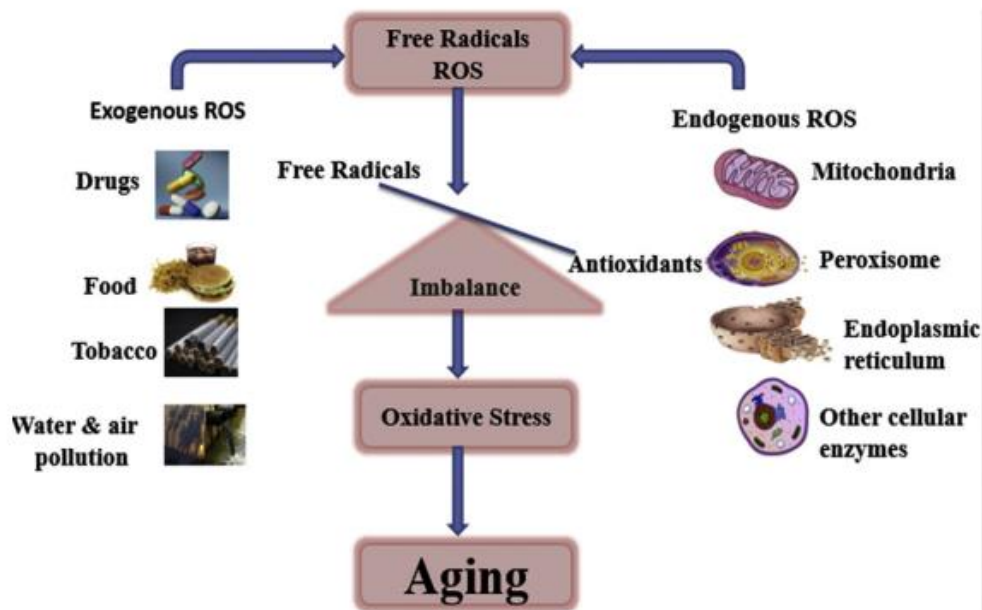
Οι αδιποκίνες εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό και είναι υπεύθυνες για διάφορες λειτουργίες, μεταξύ των σημαντικότερων είναι η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη η γκρελίνη, η βισφατίνη που θεωρούνται βασικοί ρυθμιστές της φλεγμονής και της όρεξης (Ouchi et al., 2011). Η απορρύθμιση των αδιποκίνων αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της ινσουλινοαντίστασης και του μεταβολικού συνδρόμου που σχετίζονται με τη παχυσαρκία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η διατήρηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και ο χαμηλός επιπολασμός του διαβήτη αποτελούν ιδιαιτερότητες των αιωνόβιων, υπονοώντας έτσι τον πιθανό ρόλο της ομοιόστασης των αδιποκίνων στην υγιή γήρανση και μακροζωία (Arai et al., 2019). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η αδιπονεκτίνη της οποίας η συγκέντρωση φάνηκε να αλλάζει με την ηλικία. Η αδιπονεκτίνη θεωρείται ιδιαίτερα μοναδική και χρήσιμη, εμφανίζοντας αρνητικές συσχετίσεις με πολλές μεταβολικές διαταραχές σχετικές με την ηλικία και τη παχυσαρκία και θετική συσχέτιση με τη μακροζωία και την ευαισθησία στην ινσουλίνη στους αιωνόβιους. Επιπλέον φαίνεται να διαθέτει αμυντικούς μηχανισμούς έναντι της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες που εμφανίζονται με τη γήρανση. Παρά τις θετικές επιδράσεις που υποστηρίζονται για την αδιπονεκτίνη, υπάρχουν και κάποιες αντίθετες πλευρές σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες που θεωρούν την αδιπονεκτίνη ως προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για κάθε αιτία και καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφροπαθείς (Arai et al., 2019; Wagner et al., 2016a).

Άλλοι δείκτες γήρανσης με πολύ ενδιαφέρον είναι το N-τερματικό προ-B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (NT-proBNP) και η καρδιακή τροπονίνη, τα οποία αποτελούν προγνωστικοί παράγοντες για καρδιακές βλάβες και καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι δείκτες αυτοί αυξάνονται με την ηλικία και ακόμη περισσότερο σε πολύ μεγάλη ηλικία, και στα δυο φύλα σε υγιή άτομα, γεγονός που τα χαρακτηρίζει ως πιθανούς βιοδείκτες για την ανθρώπινη γήρανση (Wagner et al., 2016a).

2.1.3. Γενετικοί βιοδείκτες

Οξειδωτικό stress

Η θεωρία για τις ελεύθερες ρίζες (ROS), που συσσωρεύονται στον οργανισμό παραγόμενες κυρίως από τα μιτοχόνδρια και οδηγώντας σε μια χρόνια κατάσταση οξειδωτικού στρες είναι ευρέως αποδεκτή (Wagner et al., 2016a). Σύμφωνα με τους Weidinger & Kozlov, 2015 το οξειδωτικό stress ορίστηκε ως η απουσία ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων, με τα οξειδωτικά να έχουν ένα προβάδισμα το οποίο δυνητικά οδηγεί σε φθορά ενώ εμπλέκονται και άλλοι εσωτερικοί και εξωτερικοί παράγοντες όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.4. Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων συνδέεται στενά με τη διαδικασία της γήρανσης και την επιταχύνει (Dodig et al., 2019b), καθώς η δράση των αμυντικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών και η ικανότητα επιδιόρθωσης του DNA φθίνει στους ηλικιωμένους, οδηγώντας έτσι σε γενετικές βλάβες και σε βράχυνση των τελομερών. Οι βλάβες αυτές με τη σειρά τους αποσταθεροποιούν το DNA αυξάνοντας τις κυτταρό-γενετικές ανωμαλίες που συνδέονται σε σημαντικό βαθμό με ασθένειες σχετικές με την ηλικία όπως διαβήτης, καρκίνος, καρδιαγγειακά και γνωστική έκπτωση. Φάνηκε ωστόσο ότι μετά από μια σταθερή αύξηση των βλαβών μέχρι την ηλικία των 60-70 ετών, μετά την ηλικία των 85 ετών η χρωμοσωμική βλάβη μειώνεται (Wagner et al., 2016a). Σύμφωνα με τον Anton, 2005 κάποιες προσεγγίσεις για την απομάκρυνση των ROS αποτελούν ο θερμιδικός περιορισμός (CR) και η αυξημένη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης E, ωστόσο η συμβολή τους είναι μερική.



Εικόνα 2.4 Απουσία ισορροπίας μεταξύ ελεύθερων ριζών και αντιοξειδωτικών δημιουργεί οξειδωτικό στρες και έχοντας ως συνέπεια τη γήρανση, ενώ αρκετές ενδογενείς και εξωγενείς πηγές ROS συμβάλλουν επίσης σε αυτήν.

(Weidinger & Kozlov, 2015)

Φθορά των τελομερών

Τα τελομερή αποτελούν εξειδικευμένες πρωτεϊνικές δομές των «ανθρώπινων χρωμοσωμάτων», αποτελούμενες από πλήθος κιλοβάσεων (kb) «απλών επαναλήψεων (TTAGGG) που βρίσκονται στα άκρα των χρωμοσωμάτων» με κύρια λειτουργία την προστασία των χρωμοσωμάτων από διαταραχές αποικοδόμησης, βράχυνσης και απώλειας. Το μήκος των τελομερών λειτουργεί ως ένας ακριβής δείκτης πρόγνωσης της αναπαραγωγικής ικανότητας των κυττάρων και αναγνωρίζεται ως ένας «κανονικός βιοδείκτης της βιολογικής γήρανσης (Rivero-Segura et al., 2020). Συγκεκριμένα, στους ηλικιωμένους φάνηκε ότι το μήκος των τελομερών είναι σημαντικά μειωμένο και πυροδοτεί τη γήρανση κυρίως όταν μειωθεί από 5-20 kb σε 4-7 kb, η οποία γήρανση διαταράσσει την ισορροπία μεταξύ της σμίκρυνσης των τελομερών και της δράσης της τελομεράσης (Dodig et al., 2019b). Σύμφωνα με τη μελέτη κοορτής GERA για την υγεία και τη γήρανση των ενηλίκων, των Lapham et al., (2015), βρέθηκε ότι οι γυναίκες έχουν πιο μακριά τελομερή σε σχέση με τους άντρες, υπονοώντας την ύπαρξη διαφορών στα δύο φύλα ως προς τη βιολογική γήρανση. Το μήκος των τελομερών μειώθηκε περισσότερο στους άνδρες παρά

στις γυναίκες ηλικίας 50 έως 75 ετών, αλλά παρουσίασε μέτρια αύξηση για την ομάδα ηλικίας 80 έως 90 ετών και για τα δύο φύλα. Το μικρό μήκος των τελομερών ιδιαίτερα των λευκοκυττάρων, συσχετίστηκε με το κάπνισμα, τη καθιστική ζωή, τη παχυσαρκία, τον υποσιτισμό και την υπέρταση, αποτελώντας παράγοντα κινδύνου για πολλές παθήσεις μεταξύ των κυριότερων, καρδιαγγειακά και διαβήτη (Rivero-Segura et al., 2020). Επιπλέον, η βράχυνση φάνηκε να σχετίζεται και με παράγοντες όπως η φυσική άσκηση, ο δείκτης μάζας σώματος, η ορμονική θεραπεία, η χρόνια φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, τα διατροφικά αντιοξειδωτικά και οι βιταμίνες. Μέσω μιας πρόσφατης μελέτης επιβεβαιώθηκε ότι η χορήγηση ορισμένων φυτικών διατροφικών συμπληρωμάτων μπορεί να σχετίζεται με τη διατήρηση του μήκους των τελομερών σε υγιείς ενήλικες ενισχύοντας τη δράση της τελομεράσης. Αυτοί οι ενεργοποιητές της τελομεράσης μπορούν να προκαλέσουν ισχυρή αντιγηραντική δράση, βοηθώντας την επιδιόρθωση του DNA, προστατεύοντας από το οξειδωτικό στρες και συμβάλλοντας στη θεραπεία ασθενειών που επηρεάζονται από το μήκος των τελομερών. Ως πιθανοί ενεργοποιητές φάνηκε πως λειτουργούν αρκετά εκχυλίσματα της ρίζας του φυτού *Astragalus membranaceus*, όπως το TA-65, κυκλοαστραγενόλη (CAG) και το *Centella asiatica* που έδειξαν να συμβάλουν στην επιμήκυνση των τελομερών, στη δραστηριότητα της τελομεράσης και στη μείωση των αποτελεσμάτων της γήρανσης (Tsoukalas et al., 2019). Τέλος, αξιοσημείωτο είναι ότι αιωνόβιοι (90 ετών και άνω) και υπεραιωνόβιοι (110 ετών και άνω) φάνηκε παραδόξως πως εμφάνισαν καλύτερη ικανότητα επιδιόρθωσης του DNA καθώς και αυξημένη δραστηριότητα τελομεράσης, συγκριτικά με νεότερες μελέτες κοορτής. Αυτή η «ανθεκτικότητα» των αιωνόβιων ηλικιωμένων δεν είναι ξεκάθαρο εάν οφείλεται σε κληρονομικούς παράγοντες ή σε έναν ιδιαίτερα υγιεινό τρόπο ζωής, απαιτούνται μελλοντικές έρευνες (Wagner et al., 2016a).

Βλάβη χρωμοσωμάτων και DNA

Τα πολύ κοντά τελομερή, που αναλύθηκαν παραπάνω εκτενώς, προκαλούν γενετικές βλάβες οι οποίες σταματούν την ανάπτυξη του κυτταρικού κύκλου, ενώ τα γερασμένα κύτταρα παρουσιάζουν επίμονες βλάβες «ανθεκτικές στην ενδογενή επιδιόρθωση του DNA» (Dodig et al., 2019b). Μέχρι σήμερα είναι γνωστοί αρκετοί κατασταλτικοί και ανασταλτικοί παράγοντες του κυτταρικού κύκλου, όπως οι παράγοντες καταστολής όγκου p53 και p21 που ενεργοποιούνται ιδιαίτερα κατά τη γήρανση λόγω της βλάβης του DNA. Η βλάβη αυτή πιθανόν να προκύπτει ως αποτέλεσμα της βράχυνσης των τελομερών ή του

οξειδωτικού στρες (Dodig et al., 2019b). Επιπροσθέτως, άλλα είδη βλάβης του DNA όπως είναι οι ανευπλοειδίες των χρωμοσωμάτων έχει φανεί πως έχουν σχέση με τη γήρανση. Ακόμη, βλάβες προκαλούνται και στην αρχιτεκτονική του κυτταρικού πυρήνα που μπορεί να οδηγήσει σε ένα ασταθές γονιδίωμα. Ο αριθμός όλων αυτών των μορφών ανωμαλιών του DNA δύναται να επηρεάσει «βασικά γονίδια και μεταγραφικές οδούς» με συνέπεια μη λειτουργικά κύτταρα, τα οποία εάν δεν εξουδετερωθούν με απόπτωση ή με τη γήρανση ενδέχεται να βάλουν σε κίνδυνο την ιστική και οργανική ομοιόσταση του ανθρώπου. Το κομμάτι αυτό γενικά χρήζει διερεύνησης σε βάθος ώστε να βρεθούν ενισχυτικές παρεμβάσεις για τη σταθερότητα και τη μείωση της δυσλειτουργίας του DNA (López-Otín et al., 2013).

mTOR

Ο «στόχος των θηλαστικών της ραπαμυκίνης», πρόκειται για μια κινάση σερίνης / θρεονίνης που εμπλέκεται στη ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης, του πολλαπλασιασμού, της πρωτεϊνικής σύνθεσης και μεταγραφής, καθώς και επιβίωσης (Hay & Sonenberg, 2004; Tokunaga et al., 2004) η οποία μετέχει και στην αυτοφαγία (Salminen & Kaarniranta, 2009). Σε αρκετές μελέτες επάνω σε οργανισμούς – μοντέλα έχει φανεί πως η οδός mTOR σχετίζεται με τη διάρκεια ζωής και υγείας καθώς κι ότι η μειωμένη σηματοδότηση της οδού, μέσω γενετικών ή φαρμακολογικών παρεμβάσεων συνεπάγεται την αύξηση της διάρκειας ζωής σε ζυμομύκητες, σκουλήκια, μύγες και ποντίκια (Blagosklonny, 2010; Johnson et al., 2013; Weichhart, 2018)

SIRT1

Το γονίδιο sirtuin-1 (SIRT1) θεωρείται ρυθμιστής διάφορων κυτταρικών και μεταβολικών διεργασιών μεταξύ των οποίων η ανακατασκευή του DNA, η διαφοροποίηση του λίπους, η ευαισθησία στην ινσουλίνη, η οξείδωση των λιπαρών οξέων και η νευρογένεση (Bhullar & Hubbard, 2015; Michan & Sinclair, 2007). Η γήρανση έχει συνδεθεί με μειωμένη έκφραση του γονιδίου αυτού σε μικροαγγεία τροφτικών και στον ανθρώπινο εγκέφαλο (Stamatovic et al., 2019). Διάφορες μελέτες ανέδειξαν τον ρόλο της ρεσβερατρόλης στη διέγερση του γονιδίου SIRT1, σε κυτταρικό επίπεδο και σε επίπεδο οργανισμού (Grabowska et al., 2017).

AMPK

Η AMPK αποτελεί μια ενεργειακά αισθητή κινάση σερίνης / θρεονίνης που ενεργοποιείται σε χαμηλά επίπεδα κυτταρικής ενέργειας με συνέπεια την αύξηση των επιπέδων AMP (Longo et al., 2015; Ruderman & Prentki, 2004). Παρά την ύπαρξη αντικρουόμενων απόψεων, φάνηκε ότι σε οργανισμούς-μοντέλα η ενισχυμένη σηματοδότηση της AMPK αποδείχθηκε ότι συμβάλει στη μακροζωία (Arfeld et al., 2004; Templeman & Murphy, 2018). Εξαιρετικής σημασίας αποτελεί η μετφορμίνη, ένα αντιδιαβητικό φάρμακο, ως επαγωγέας της AMPK το οποίο θεωρείται μάλιστα και γεροπροστατευτικός παράγοντας που μειώνει τον κίνδυνο αρκετών παθολογικών καταστάσεων σχετικών με τη γήρανση (Piskovatska et al., 2019).

FOXO

Το γονίδιο Forkhead box O (FOXO) είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που επιδρά σε πλήθος οδών μακροζωίας ρυθμίζοντας την αυτοφαγία, την αντίσταση στο στρες, την επιδιόρθωση του DNA, την αντιοξειδωτική δραστηριότητα και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (Fontana & Partridge, 2015; Murtaza et al., 2017; Y. Wang et al., 2014; Webb & Brunet, 2014). Ως ένα παράδειγμα μπορεί να αναφερθεί η γενετική παραλλαγή στο γονίδιο FOXO3A το οποίο συσχετίστηκε ισχυρά με την ανθρώπινη μακροζωία σε Ιάπωνες άντρες (B. J. Willcox et al., 2008) καθώς και σε Γερμανούς αιωνόβιους σύμφωνα με τον Flachsbart et al., 2009.

2.1.4. Επιγενετικοί μηχανισμοί ως δείκτες

Οι επιγενετικές αλλαγές αφορούν «φαινοτυπικές τροποποιήσεις» χωρίς ωστόσο να προκαλούν αλλοιώσεις «στον γονότυπο ή στην αλληλουχία DNA» (Gomez-Verjan et al., 2020). Ιδιαίτερο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η περιβαλλοντική επιρροή στις αλλαγές αυτές οι οποίες φαίνεται να διατηρούνται εμφανίζοντας μάλιστα και κληρονομικότητα (Rivero-Segura et al., 2020). Οι τρεις κυριότεροι επιγενετικοί μηχανισμοί είναι η μεθυλίωση του DNA (DNAm), η τροποποίηση ιστόνης και αναδιαμόρφωση χρωματίνης και οι αλλαγές στα μη κωδικοποιητικά μόρια ριβονουκλεϊκού οξέος (non-coding RNA ή ncRNA). Ο αλλαγές αυτές δεν είναι μόνιμες αλλά είναι «δυνητικά αναστρέψιμες» με σημαντικές συνέπειες. Οι μηχανισμοί αυτοί βρέθηκε πως εμπλέκονται στη γήρανση και τη μακροζωία καθώς έχουν συσχετιστεί με φαινοτύπους σχετικούς με την ηλικία (Braga et al., 2020; Lazarus et al., 2015). Σύμφωνα με τους Lazarus et al., (2015) επιγενετικές αλλαγές είναι

αναγκαίες για έναν αριθμό φυσιολογικών διεργασιών, μεταξύ των οποίων της εγκεφαλικής φυσιολογίας, της αποτύπωσης του γονιδιώματος, της ιστικής διαφοροποίησης, «της αδρανοποίησης των χρωμοσωμάτων X» και της ρύθμισης της μεταγραφής των γονιδίων. Οι αλλοιώσεις των μηχανισμών από την άλλη πλευρά, ενοχοποιούνται για διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως ο καρκίνος, η αθηροσκλήρωση, οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές και ο διαβήτης (Costa et al., 2019). Οι δεδομένες γνώσεις προς το παρόν σχετικά με τη λειτουργία των επιγενετικών μηχανισμών παραμένουν σε στοιχειώδη επίπεδα καθώς δεν έχουν γίνει πολλές μελέτες βασισμένες σε ανθρώπους που να καλύπτουν όλους τους μηχανισμούς. Οι περισσότερες από αυτές αφορούν τη μεθυλίωση του DNA και τη μακροβιότητα, ενώ λιγότερες «άλλους επιγενετικούς μηχανισμούς όπως τα ncRNA» (Lazarus et al., 2015). Η πρόοδος των ερευνών και των πειραμάτων στο κομμάτι της επιγενετικής και της αλληλεπίδρασης της με τη γήρανση, ενδέχεται να συμβάλει μελλοντικά με απαντήσεις τόσο ως προς τη διαδικασία της, όσο και με απαντήσεις για τη σχέση της με τη μακροζωία και τη κληρονομικότητα των επιγενετικών χαρακτηριστικών λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση από περιβάλλον και τον τρόπο ζωής στην υγεία (Braga et al., 2020).

Μεθυλίωση DNA – Επιγενετικό ρολόι

Η DNAm είναι η προσθήκη μεθυλομάδων σε απομεινάρια κυτοσίνης, “σε συγκεκριμένα διουκλεοτίδια κυτοσίνης-γουανίνης ή νησίδες CpG” και θεωρείται ότι αλλάζει σημαντικά σε λειτουργικά σημαντικές περιοχές με την πάροδο της ηλικίας (Costa et al., 2019). Επίσης προκαλεί αλλοίωση στη έκφραση των γονιδίων η οποία μάλιστα επηρεάζεται από το περιβάλλον και από πλήθος ασθενειών. Σε ανθρώπινες έρευνες “το πρότυπο DNAm” αποτελεί το πιο ψαγμένο επιγενετικό στοιχείο λόγω των αρκετά ανεπτυγμένων μεθόδων ανάλυσης (Rivero-Segura et al., 2020). Συνήθως η υπομεθυλίωση των νησίδων σχετίζεται με αυξημένη γονιδιακή έκφραση ενώ η υπερμεθυλίωση με μειωμένη γονιδιακή έκφραση. Ορισμένες μεθυλοτρανσφεράσες DNA (DNMTs) εκφράζονται λιγότερο κατά τη γήρανση, κάτι που εξηγεί ίσως και την αστάθεια στις φυσιολογικές διεργασίες των ηλικιωμένων (Costa et al., 2019).

Ακόμη, το «πρότυπο DNAm σε 353 θέσεις CpG» φάνηκε χρήσιμο ως εργαλείο για την εκτίμηση της φυσιολογικής γήρανση, γνωστό και σαν επιγενετικό ρολόι (DNAmAge) που λειτουργεί ως προγνωστικός παράγοντας κινδύνου θνησιμότητας και σχετικών με την

ηλικία ασθενειών όπως ο καρκίνος και ο διαβήτης τύπου 2. Οι επιγενετικές μετρήσεις γήρανσης έδειξαν να συνδέονται και με χρόνιες εκφυλιστικές ασθένειες, ενώ δεν είναι ξεκάθαρο προς το παρόν ποιες πλευρές της κυτταρικής ή της φυσιολογικής γήρανσης αντιπροσωπεύει το επιγενετικό ρολόι (Rivero-Segura et al., 2020). Βάσει αναλύσεων εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων φάνηκε ότι τα επιγενετικά ρολόγια βρίσκονται κοντά στο μηδέν σε αυτή τη φάση ανάπτυξης. Αντίθετα, μελέτες σε ημι-υπεραιωνόβιους έδειξαν ότι εμφανίζουν χαμηλότερη επιγενετική ηλικία, υποδηλώνοντας τη συσχέτιση των επιγενετικών αλλαγών με την ανάπτυξη, δεδομένου ότι η πλειοψηφία των αιωνόβιων δεν εμφάνισε ασθένειες σχετικές με την ηλικία (Horvath et al., 2015). Μια άλλη πειραματική έρευνα σε «πρωτογενή ενδοθηλιακά κύτταρα» έδειξε αυξημένη επιγενετική γήρανση σε γερασμένα κύτταρα σύμφωνα με το ρολόι του Horvath, πράγμα που αντιτίθεται στα κύτταρα που γέρασαν από προκαλούμενη βλάβη στο DNA, υπονοώντας πως η επιγενετική γήρανση αφορά σε μια εγγενή ικανότητα των κυττάρων (Lowe et al., 2016). Τέλος, αν και η αποδοχή των επιγενετικών ρολογιών ως βιοδείκτες πρόγνωσης της βιολογικής ηλικίας είναι μεγάλη, χρειάζεται προσοχή για το πως οι προσεγγίσεις αυτές συμπεριφέρονται στη κλινική πράξη (Rivero-Segura et al., 2020).

Τροποποιήσεις ιστόνης και χρωματίνης

Οι τροποποιήσεις ιστόνης ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση μέσω αλλαγών στη μετάφραση, μεταξύ των οποίων οι πιο μελετημένες είναι η ακετυλίωση και η μεθυλίωση ιστόνης που καταλύονται από ακετυλο-τρανσφεράσες ιστόνης (HATs) και απο-ακετυλάσες ιστόνης (HDACs), κατ' αντιστοιχία. Οι αλλαγές αυτές επηρεάζουν συγκεκριμένα απομεινάρια αμινοξέων στις ουρές της ιστόνης. Παρόλο που δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής έρευνες σε ανθρώπους που να «συσχετίζουν την έκφραση της HDAC με τη μακροζωία», μεγαλύτερη δραστηριότητα των ενζύμων αυτών παρατηρήθηκε σε διαφορετικά ανθρώπινα κύτταρα κατά τη γήρανση, ενώ κι άλλες μελέτες ανέφεραν πως η αλλαγή στη ενζυμική δραστηριότητα των διαφορετικών HATs συνδέεται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Βάσει αυτών των ευρημάτων υποστηρίζεται ότι η λεπτή ισορροπία ανάμεσα στη δράση HAT και HDAC διαδραματίζει αποφασιστικό ρόλο στον έλεγχο των φυσιολογικών λειτουργιών. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα ωστόσο και σε μεγάλο μέρος πληθυσμού μακρόβιων ατόμων για την εκτίμηση της μεταβολής στην τροποποίηση της ιστόνης με τη πάροδο της ηλικίας (Costa et al., 2019).

Μη κωδικοποιητικό μόριο RNA (MicroRNA ή miRNA)

Τα miRNA αποτελούν ενδογενή μονόκλιωνα μόρια RNA, τα οποία δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνη και δεν μεταφράζονται. Ο ρόλος τους είναι καθοριστικός στην ύπαρξη γονιδιωματικής σταθερότητας και «επιδιόρθωσης του DNA μέσω της ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης» και των συγκροτημάτων αναδιαμόρφωσης χρωματίνης (Costa et al., 2019). Επιπλέον, εμπλέκονται ως ρυθμιστές σε πολλές βιολογικές διεργασίες μεταξύ των οποίων ο μεταβολισμός και η γήρανση, ενώ τα πρότυπα έκφρασης miRNAs συνδέονται και με πλήθος παθήσεων σχετικών με την ηλικία όπως τα καρδιαγγειακά, ο διαβήτης, η υπέρταση και ο καρκίνος (Rivero-Segura et al., 2020). Τα miRNA είναι τα μικρά μη κωδικοποιητικά RNA (sncRNA) και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη «μετα-μεταγραφική ρύθμιση» της έκφρασης των γονιδίων ενώ έχουν συνδεθεί με τη μακροβιότητα και τη γήρανση πλήθους μελετών σε ζώα και ανθρώπους. Τα μακριά RNA (lncRNA) που είναι μεγαλύτερα σε μήκος, «έχουν αναγνωριστεί ως βασικούς ρυθμιστές συμπλοκών αναδιαμόρφωσης χρωματίνης», που επιδρούν επίσης στην γονιδιακή έκφραση (Lazarus et al., 2015). Σύμφωνα με μελέτες, ορισμένα μη κωδικοποιημένα RNA (ncRNA) πιθανόν να συμμετέχουν στην «επιγενετική κληρονομικότητα» αποτελώντας «μηχανισμό επιγενετικής ρύθμισης» (Braga et al., 2020). Η χρήση των MicroRNAs ως δείκτες για τη γήρανση και τις ασθένειες σχετικές με την ηλικία είναι πολλά υποσχόμενη. Ωστόσο λόγω τις διενέργειας των περισσότερων μελετών σε μικρά δείγματα και της περιορισμένης ισχύς τους για την εξαγωγή γενικών συμπερασμάτων, είναι απαραίτητες περισσότερες διαχρονικές μελέτες (Rivero-Segura et al., 2020).

2.2. Συν-νοσηρότητες τρίτης ηλικίας και Συνεισφορά της Διατροφής στη Πρόληψη

2.2.1. Καρδιαγγειακά νοσήματα

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την βασική αιτία θανάτου στα ηλικιωμένα άτομα με κύρια αιτία την αθηροσκλήρωση που οφείλεται στη συσσώρευση χοληστερόλης στα τοιχώματα των αρτηριών. Η παχυσαρκία, η αναλογία υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL/LDL), ο διαβήτης τύπου 2, η υψηλή αρτηριακή

πίεση και η ηλικία αποτελούν επίσης σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για CVD. Οι ηλικιωμένοι μάλιστα, παρά το γεγονός ότι έχουν αυξημένη πιθανότητα να παρουσιάσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, έχουν και μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν από αυτό, καθώς η καρδιακή λειτουργία μειώνεται με την ηλικία ακόμη και σε μια υγιή καρδιά λόγω μειωμένης συσταλτικότητας της, απώλειας καρδιο-μυο-κυττάρων, χαμηλής αντίστασης στο στρες, υπερτροφίας της καρδιάς και ίνωσης (Niccoli & Partridge, 2012b). Οι επιπτώσεις της αθηροσκλήρωσης επομένως αυξάνονται κατά τη γήρανση (Fulop et al., 2018b).

Ο ρόλος της διατροφής

Μια συστηματική ανασκόπηση των (Nowson et al., 2018) είχε καλές ενδείξεις μείωσης του κινδύνου μη θανατηφόρων CVD με υιοθέτηση Μεσογειακής διαίτας (MD) σε άτομα άνω των 65 ετών. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών και RCTs σε άτομα ηλικίας 20-70 ετών από Grosso et al., (2017) έδειξε ότι άτομα που συμμορφώνονταν περισσότερο με τη MD είχαν 34% χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης CVD συγκριτικά με άτομα που συμμορφώνονταν λιγότερο. Και άλλες μελέτες τόνισαν τα οφέλη για την υγεία της MD που πιθανώς να σχετίζονται με τη πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων που αφθονούν στο ελαιόλαδο και στους ξηρούς καρπούς (Estruch et al., 2013; Guasch-Ferré et al., 2014). Ακόμη, μια δοκιμή η PREDIMED σε μεσήλικα και ηλικιωμένα άτομα ηλικίας 55 έως 80 ετών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο έδειξε ότι η MD πλούσια σε ελαιόλαδο και ξηρούς καρπούς δύναται να μειώσει κατά 30% τον κίνδυνο θανάτου από CVD (Estruch et al., 2013). Επιπλέον πολλές προοπτικές μελέτες σε ανθρώπους ανέδειξαν τη καρδιοπροστατευτική δράση των ψαριών. Σε μια προοπτική μελέτη κοορτής «Physicians' Health Study» η οποία παρακολουθούσε για 11 χρόνια 20.551 άνδρες γιατρούς ηλικίας 40-84 ετών ανέφερε μείωση κατά 52% του αιφνίδιου καρδιαγγειακού θανάτου σε άνδρες που κατανάλωναν ψάρια μια φορά την εβδομάδα συγκριτικά με αυτούς που τρώγανε λιγότερο από μια φορά το μήνα (Albert et al., 1998). Η προοπτική μελέτη μελέτη Nurses' Health, η οποία παρακολουθούσε 84.688 γυναίκες ηλικίας 34-59 ετών για 16 χρόνια, έδειξε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ κατανάλωσης ψαριών και συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (Hu et al., 2002). Τέλος, μια μετα-ανάλυση 171 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σε ενήλικες με διάφορες παθήσεις συμφωνεί με προηγούμενες αναλύσεις και έδειξε σημαντικές επιδράσεις των συμπληρωμάτων EPA και DHA στη μείωση των TG, την αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό και την CRP και σημαντικές αυξήσεις τόσο της LDL όσο και της HDL (AbuMweis et al., 2018).

2.2.2. Μεταβολικά νοσήματα

Οι μεταβολικές ασθένειες στις οποίες συμπεριλαμβάνονται ο διαβήτης, η παχυσαρκία, η ινσουλινοαντίσταση, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση εμφανίζονται όλο και συχνότερα. Το μεταβολικό σύνδρομο που αποτελεί ένα σύμπλεγμα μεταβολικών ασθενειών όπου πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον τρεις από τις επόμενες καταστάσεις: αυξημένα τριγλυκερίδια, παχυσαρκία, μειωμένη τιμή της HDL, υπέρταση, αυξημένη γλυκόζη πλάσματος νηστείας, παρουσιάζει αυξημένο επιπολασμό στους ηλικιωμένους. Ιδιαίτερα η σπλαχνική παχυσαρκία ενοχοποιείται για την εμφάνιση των περισσότερων μεταβολικών διαταραχών αλλά και της άνοιας. Φαίνεται πως η γήρανση και τα μεταβολικά νοσήματα αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά και θνησιμότητα στους ηλικιωμένους, λόγω της αυξημένης επιρρέπειας τους σε αυτά, πιθανόν λόγω διαταραχής της μιτοχονδριακής τους ομοιόστασης και διαταραχής μηχανισμών όπως αυτόν της αυτοφαγίας που θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο (Ren et al., 2018).

Ο ρόλος της διατροφής

Δεδομένα από μελέτες των Bonaccio et al., 2018, έδειξαν ότι η MD που είναι πλούσια σε φυτικές ίνες μπορεί να έχει ευεργετική δράση στον γλυκαιμικό έλεγχο. Μια μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών κοορτής υποστήριξε ότι η MD είναι ικανή να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη κατά 19-23%. Η μείωση του διαβήτη τύπου 2 έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με αυξημένη κατανάλωση υγιεινών διατροφικών προτύπων όπως αυτών της MD, της δίαιτας DASH καθώς και άλλων υγιεινών διατροφικών μοτίβων με επιβεβαιωμένη προστατευτική δράση όπως είναι η χορτοφαγική διαίτα που εμφανίζει πολλές ομοιότητες με τη MD. Συνολικά, όλες αυτές οι μελέτες συμφώνησαν στην ικανότητα της μεσογειακής διατροφής να μειώνει τα επίπεδα γλυκοζηλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κατά 0,30% - 0,47% συγκριτικά με άλλες δίαιτες, κάτι που δεν είναι απλό στην αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2. Επιπροσθέτως, η MD βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου μειώνοντας την ολική χοληστερόλη και αυξάνοντας την HDL, συμβάλλοντας έτσι στη διαχείριση ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου όπως είναι οι διαβητικοί ασθενείς (Esposito et al., 2014). Η αξιολόγηση του ρόλου της MD στην πρόληψη του μεταβολικού συνδρόμου τριών προοπτικών μελετών των Kesse-Guyot et al., (2013); Tortosa et al., (2007) οδήγησε στη διαπίστωση ότι η αυξημένη τήρηση της MD συσχετίστηκε με μειωμένο

κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου από 15%(Rumawas et al., 2009) έως 80% (Tortosa et al., 2007). Ακόμη φάνηκε σε μια κλινική δοκιμή (Esposito et al., 2004) ότι η MD σχετίζεται με μείωση των επιπέδων 2 προ φλεγμονωδών κυτοκίνων, της IL-6 και της CRP που σχετίζονται σημαντικά με τον διαβήτη (X. Wang et al., 2013). Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν κι από μια μετα-ανάλυση 17 δοκιμών με 2300 ασθενείς (Schwingshackl & Hoffmann, 2014). Τέλος, η MD με μέτρια/χαμηλότερη περιεκτικότητα σε υδαάνθρακες φαίνεται μέσα από κλινικές δοκιμές πως είναι καταλληλότερη σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 ή με κίνδυνο ανάπτυξης του (Esposito et al., 2015).

2.2.3. Νευροεκφυλιστικά νοσήματα

Ως νευροεκφυλιστικές χαρακτηρίζονται οι ασθένειες στις οποίες συμβαίνει σταδιακά θάνατος των νευρώνων και έκπτωση εγκεφαλικών δομών (Niccoli & Partridge, 2012b). Θεωρούνται από τις σοβαρότερες ασθένειες που συνοδεύουν τη γήρανση, μιας και η ίδια αποτελεί τον βασικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης τους όπως και πολλών χρόνιων ασθενειών. Με τη πάροδο του χρόνου, το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) δέχεται πολλές μεταβολές, όπως η ατροφία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού όπου η φαιά ουσία ελαττώνεται και συσσωρεύεται (Wissler Gerdes et al., 2020). Η φλεγμονή που συνδέεται στενά με τη γήρανση εμπλέκεται επίσης, στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες, κυρίως αυτές που εκφράζονται ως άνοια, δημιουργώντας μια κατάσταση νευροφλεγμονής. Η σημαντικότερη νευροεκφυλιστική νόσος και μορφή άνοιας είναι η νόσος Αλτσχάιμερ (AD), ενώ η αμέσως επόμενη νόσος σχετική με την ηλικία είναι η νόσος του Πάρκινσον (PD) (Fulop et al., 2018b).

Η AD χαρακτηρίζεται από σταδιακή απώλεια μνήμης και γνωστική έκπτωση και τα συμπτώματα δύναται να εκδηλωθούν πολύ μεταγενέστερα από την πυροδότηση της νόσου. Το αλληλόμορφο της απολιποπρωτεΐνης E 4(APO e4) έχει παρουσιαστεί ως ο πιο σχετικός γενετικός παράγοντας κινδύνου της έναρξης AD (Hou et al., 2019). Ωστόσο ο κίνδυνος εμφάνισης της αποτελεί ένα σύμπλεγμα περιβαλλοντικών, γενετικών, επιγενετικών παραγόντων και τρόπου ζωής (Scheiblich et al., 2020).

Η PD έχει ως χαρακτηριστικό τη σταδιακή απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία και τη δημιουργία «ενδονευρωνικών κυτταροπλασματικών εγκλεισμάτων. Δεν είναι ξεκάθαρη η ακριβής αιτία, ωστόσο εμπλέκονται γενετικοί, περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου καθώς και η ηλικία. Τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου είναι η βραδυκίνηση, τρόμος και η ακαμψία και τα περισσότερα από αυτά εκδηλώνονται μόνο

μετά τον θάνατο του 50% των ντοπαμινεργικών νευρώνων, ενώ η νόσος διαγιγνώσκεται συνήθως στο τελευταίο στάδιο. Τέλος, σχετίζεται με πλήθος αρνητικών μεταβολών σε μοριακό επίπεδο όπως η μιτοχονδριακή και λυσοσωμική δυσλειτουργία, η κακή πρωτεϊνική συσσώρευση, η διαταραχή ομοιόστασης ασβεστίου και η νευροφλεγμονή (Wissler Gerdes et al., 2020).

Προς το παρόν δεν υπάρχει θεραπεία για τις περισσότερες από τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες λόγω των δυσνόητων μηχανισμών λειτουργίας τους που δυσκολεύουν της ανάπτυξη θεραπευτικών εφαρμογών (Wissler Gerdes et al., 2020).

Ο ρόλος της διατροφής

Μια διαχρονική μελέτη των Mazza et al., (2017) σε 214 άτομα άνω των 65 ετών έδειξε πως δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε όσπρια και γενικά φυτικών πρωτεϊνών, σε αντίθεση με τη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, συσχετίστηκε με βελτιωμένη γνωστική απόδοση σε διάρκεια 12 μηνών. Σε μια άλλη μελέτη ατόμων, πάνω από 60 ετών γνωστικά φυσιολογικοί ή με ήπια γνωστική εξασθένηση φάνηκε πως δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη και φυτικές ίνες είναι προστατευτική στην ανάπτυξη άνοιας. Η επικύρωση ωστόσο αυτών των ευρημάτων απαιτεί διαχρονικές μελέτες (For the AIBL Research Group et al., 2018). Στην διπλά τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, «FINGER» ατόμων ηλικίας 60 έως 77 ετών με παράγοντες κινδύνου για CVD, γήρανση και άνοια, χορηγήθηκαν εξατομικευμένες δίαιτες υψηλές σε φρούτα, λαχανικά, ψάρια, δημητριακά ολικής αλέσεως και μειωμένες σε απλά σάκχαρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν θετικές συσχετίσεις στη συνολική γνωστική λειτουργία, την εκτελεστική ταχύτητα και ταχύτητα επεξεργασίας (Ngandu et al., 2015). Μια συστηματική ανασκόπηση μελετών, επίσης παρείχε ενδείξεις ότι η υψηλότερη τήρηση της MD σχετίστηκε με μειωμένη γνωστική έκπτωση, ενώ μεμονωμένα συστατικά της έδειξαν να δρουν προστατευτικά και κατά της άνοιας. Δίαιτες όπως οι DASH και η MIND σχετίστηκαν με μειωμένους ρυθμούς γνωστικής έκπτωσης και σημαντική μείωση του ποσοστού AD (Solfrizzi et al., 2017). Η φυσική διατροφή φαίνεται πως έχει καλύτερα αποτελέσματα γενικά στη γνωστική λειτουργία απ' ότι μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά λόγω ύπαρξης βιοχημικής συνεργασίας. Ωστόσο, ακόμη και το πιο υγιεινό διατροφικό μοτίβο δεν δύναται να κάνει θαύματα από μόνο του σε υπάρχουσες γνωστικές διαταραχές στους ηλικιωμένους. (Solfrizzi et al., 2017)

Ο ρόλος της διατροφής στη κατάθλιψη

Η κατανάλωση μιας υγιεινής διατροφής που σχετίζεται με μειωμένη γνωστική έκπτωση όπως αναλύθηκε προηγουμένως, μπορεί να συμβάλλει και στη μείωση του κινδύνου κατάθλιψης καθώς η γνωστική εξασθένηση αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της (Wu et al., 2021). Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Wu et al., 2021 που περιλάμβανε μελέτες σε ηλικιωμένους 65 ετών και άνω φάνηκε πως η πρόσληψη συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών μεταξύ άλλων, όπως βιταμίνες του συμπλέγματος Β και τα ω-3 λιπαρά οξέα μακράς αλυσού εμφάνισε θετικά αποτελέσματα στη μείωση του κινδύνου κατάθλιψης. Επίσης υγιεινά διατροφικά πρότυπα όπως η MD και η δίαιτα DASH που χαρακτηρίζονται από υψηλότερη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, οσπρίων (φασόλια, σόγια) και ψάρια συμβάλλουν επίσης λόγω της συνεργικής επίδρασης των θρεπτικών ουσιών και υποστηρίζεται ότι μειώνουν τον κίνδυνο κατάθλιψης. Ακόμη, η κατάθλιψη πιθανόν να σχετίζεται με τη φλεγμονή στους ηλικιωμένους λόγω αλλαγών στη ρύθμιση της σεροτονίνης και ντοπαμίνης που προκαλούνται από υποβάθμιση του νευροτροπικού παράγοντα του εγκεφάλου. Μια διατροφή πλούσια σε αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικά συστατικά όπως ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, βιταμίνη C, φυλλικό οξύ, πολυφαινόλες, φυτοχημικά και διαιτητικές ίνες μπορεί να συμβάλλει στην ανοδική ρύθμιση των επιπέδων του νευροτροπικού παράγοντα και κατ'επέκταση να συμβάλλει στην μείωση του κινδύνου κατάθλιψης. Ωστόσο απαιτούνται ισχυρότερα στοιχεία από υψηλής ποιότητας RCT μελετών για την επικύρωση της συσχέτισης μεταξύ υγιεινής διατροφής και κινδύνου κατάθλιψης.

2.2.4. Κακή Θρέψη

Υποσιτισμός και εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου

Ο υποσιτισμός στους ηλικιωμένους αποτελεί ένα σοβαρό πολυπαραγοντικό πρόβλημα υγείας το οποίο συνοδεύεται από λειτουργικό περιορισμό, παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο, αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (Pouliou et al., 2012; Sieber, 2019). Πρόκειται για ένα ζήτημα που αποτελείται από φυσιολογικούς, κοινωνικούς και οικονομικούς συντελεστές, μεταξύ των οποίων η δυσφαγία, δυσγευσία, κακή οδοντοστοιχία, διάρροια, κατάθλιψη, ασθένεια, άνοια, φάρμακα και δυσλειτουργία (Pouliou et al., 2012). Όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο αυξάνεται και ο κίνδυνος υποσιτισμού, κυρίως λόγω ανεπαρκούς διατροφικής πρόσληψης. Επιπλέον, ο υποσιτισμός σχετίζεται άμεσα με αλλαγές στη σύσταση του σώματος που αφορούν την άλιπη και λιπώδη μάζα. Το μεγαλύτερο ποσοστό, έως 80% εντοπίζεται σε ηλικιωμένους που βρίσκονται στα πλαίσια

αποκατάστασης. Μάλιστα φαίνεται ότι σημαντικά υψηλότερος είναι ο επιπολασμός του υποσιτισμού σε νοσηλεύμενους ηλικιωμένους, απ' ότι σε ιδρυματοποιημένους περίπου κατά 30% (Sieber, 2019). Η Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) έκανε μια δημοσίευση της παγκόσμιας συναίνεσης των βασικών διαγνωστικών κριτηρίων του υποσιτισμού σε ενήλικες σε διαφορετικά περιβάλλοντα (Πίνακας 2.1). (Cederholm et al., 2019; Jensen et al., 2019). Για να διαγνωσθεί ο υποσιτισμός απαιτείται η ύπαρξη τουλάχιστον ενός φαινοτυπικού και ενός αιτιολογικού κριτηρίου. Επιπλέον, ύψιστης σημασίας είναι και η κατηγοριοποίηση του υποσιτισμού όσον αφορά τη σοβαρότητα του, ανάλογα με τον βαθμό εκτροπής από τα καθορισμένα όρια μπορεί να είναι στο στάδιο 1 ή 2 (Πίνακας 2.2) (Jensen et al., 2019). Σύμφωνα με τη μελέτη των Poulia et al., 2012 ο κίνδυνος υποσιτισμού σε οποιοδήποτε στάδιο βάσει συνδυασμού με τον δείκτη κινδύνου, φάνηκε να υπάρχει στο 66,9% των ασθενών κατά την εισαγωγή. Επίσης η διάγνωση κατηγοριοποιείται και βάσει αιτιολογίας (Jensen et al., 2019). Στον τομέα της γηριατρικής και γενικά στους οίκους ευγηρίας είναι απαραίτητος ο διατροφικός έλεγχος για την έγκαιρη διάγνωση του υποσιτισμού. Η συχνή παρακολούθηση της διατροφικής πρόσληψης και του σωματικού βάρους μπορούν να αποτελούν έναν εύκολο και οικονομικό τρόπο για τη διενέργεια του βασικού ελέγχου (Artaza-Artabe et al., 2016).

Πίνακας 2.1 Φαινοτυπικά και αιτιολογικά κριτήρια για τη διάγνωση του υποσιτισμού

(Jensen et al., 2019)

Phenotypic Criteria ^a			Etiologic Criteria ^a	
Weight Loss (%)	Low Body Mass Index (kg/m ²)	Reduced Muscle Mass ^b	Reduced Food Intake or Assimilation ^{c,d}	Inflammation ^{e,f,g}
>5% within past 6 months, or >10% beyond 6 months	<20 if <70 years, or <22 if >70 years Asia: <18.5 if <70 years, or <20 if >70 years	Reduced by validated body composition measuring techniques ^b	≤50% of ER > 1 week, or any reduction for >2 weeks, or any chronic GI condition that adversely impacts food assimilation or absorption ^{c,d}	Acute disease/injury ^{e,g} or chronic disease-related ^{f,g}

Πίνακας 2.2 Κατώτατα όρια για την ταξινόμηση της σοβαρότητας του υποσιτισμού σε υποσιτισμό σταδίου 1 (μέτρια υποθρεψία) και σταδίου 2 (σοβαρή υποθρεψία)

(Jensen et al., 2019).

	Phenotypic Criteria ^a		
	Weight Loss (%)	Low Body Mass Index (kg/m ²) ^b	Reduced Muscle Mass ^c
Stage 1/moderate malnutrition (requires 1 phenotypic criterion that meets this grade)	5%–10% within the past 6 months, or 10%–20% beyond 6 months	<20 if <70 years, <22 if ≥70 years	Mild-to-moderate deficit (per validated assessment methods; see below)
Stage 2/severe malnutrition (requires 1 phenotypic criterion that meets this grade)	>10% within the past 6 months, or >20% beyond 6 months	<18.5 if <70 years, <20 if ≥70 years	Severe deficit (per validated assessment methods; see below)

Οι ποικίλοι λόγοι που ενδεχομένως να ευθύνονται για τον υποσιτισμό, οδήγησαν στην ανάπτυξη συγκεκριμένων εργαλείων ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου (Πίνακας 2.3) Από τα εργαλεία αυτά, το MUST και το MNA-SF φάνηκε να έχουν καλύτερη εγκυρότητα, ενώ τα SGA και MUST καλύτερη συμφωνία με τον δείκτη κινδύνου υποσιτισμού. Ειδικά το εργαλείο ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου MUST αποτελεί τον δείκτη με τη μεγαλύτερη εγκυρότητα και προτιμάται καθώς είναι απλό, γρήγορο και εύκολο στη χρήση του. Τέλος, το εργαλείο NRS (2002) βρέθηκε πως έχει τη χαμηλότερη συμφωνία με τον δείκτη κινδύνου και τη χαμηλότερη εγκυρότητα (Pouliá et al., 2012).

Πίνακας 2.3 Παρουσίαση των δεικτών που χρησιμοποιούνται ως εργαλεία διατροφικού ελέγχου για την αξιολόγηση του υποσιτισμού

(Pouliá et al., 2012).

Screening tool	Year of validation	Application and setting	Measurements and data	Initial purpose
MNA-SF	2001	Validated in all settings	6 parts, evaluating swallowing ability anthropometric data, physical and cognitive condition and mobility	To detect malnutrition in the elderly
MUST	2003	All community and hospital settings	Combines weight status, weight loss history, nutritional intake and the effect of acute disease	To detect malnutrition in adult populations
SGA	1987	Hospital, all clinical settings	Physical signs of malnutrition, functional capacity, gastrointestinal disturbances	To detect overt malnutrition
NRS 2002	2002	Acute hospital	Weight status, weight loss history, nutritional intake, severity of disease	To detect malnutrition and identify patients who need closer monitoring
NRI	1980	Hospital	Serum albumin, weight alterations	To detect malnutrition and its associations to postoperative complications
GNRI	2005	Acute hospital, rehabilitation care, long term care	As in NRI	As in NRI, especially designed for the elderly

MNA-SF: Mini Nutritional Assessment Screening Form, MUST: Malnutrition Universal, Screening Tool, NRS 2002: Nutritional Risk Screening 2002, NRI: Nutritional Risk Index, GNRI: Geriatric Nutritional Risk Index. All data are presented as (Mean ± SD or relative frequencies).

Σαρκοπενία

Η σαρκοπενία αποτελεί μια διαταραχή των σκελετικών μυών με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων όπως είναι οι πτώσεις, τα κατάγματα, η σωματική αναπηρία

και η θνησιμότητα (Buckinx et al., 2018; Masanés et al., 2017; Treviño-Aguirre et al., 2014). Προς το παρόν η μυϊκή δύναμη θεωρείται το πιο αξιόπιστο μέτρο μυϊκής λειτουργίας και όταν βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα υπάρχει πιθανότητα σαρκοπενίας, η οποία διαγιγνώσκεται και επιβεβαιώνεται παρουσία χαμηλής μυϊκής μάζας ποιοτικά ή ποσοτικά (Πίνακας 2.4). Όταν ανευρίσκονται χαμηλή μυϊκή δύναμη, χαμηλή μυϊκή ποιότητα / ποσότητα και χαμηλή φυσική απόδοση τότε η σαρκοπενία θεωρείται σοβαρή (Cruz-Jentoft et al., 2019). Η ανάπτυξη της ευνοείται από τη σωματική αδράνεια (Mijnarends et al., 2016) και από ανεπαρκής ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη. (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Πίνακας 2.4 Επιχειρησιακός ορισμός της σαρκοπενίας

(Cruz-Jentoft et al., 2019)

Probable sarcopenia is identified by Criterion 1.
Diagnosis is confirmed by additional documentation of Criterion 2.
If Criteria 1, 2 and 3 are all met, sarcopenia is considered severe.

(1) Low muscle strength
(2) Low muscle quantity or quality
(3) Low physical performance

Η σαρκοπενία αποτελεί ανησυχητικό παράγοντα στη γήρανση του πληθυσμού καθώς σχετίζεται εκτός από σωματική αναπηρία, με μεταβολική έκπτωση και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας πρόγνωσης θανάτου σε ηλικιωμένους (Atkins & Wannamathee, 2020). Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 6 προοπτικών μελετών κοορτής, των Liu et al., (2017) σε 7.367 ηλικιωμένους άνω των 65 ετών που διαμένουν στη κοινότητα, εξέτασε τη σχέση μεταξύ σαρκοπενίας και θνησιμότητας από κάθε αίτιο. Εκτίμησε ότι τα άτομα με σαρκοπενία είχαν 60% αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας συγκριτικά με εκείνα χωρίς σαρκοπενία. Επιπλέον, η σαρκοπενία φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας κατά 86% σε ηλικιωμένα άτομα του γηροκομείου. Ακόμη, σύμφωνα με τους Atkins & Wannamathee, (2020) μετά την ηλικία των 50 ετών χάνεται περίπου 1-2% μυϊκή μάζα ανά χρόνο. Η απώλεια αυτή είναι εντονότερη στους άντρες οι οποίοι ενώ αρχικά εμφανίζουν υψηλότερη απόλυτη μυϊκή μάζα κατά τα προηγούμενα έτη, παρουσιάζουν μια ξαφνική πτώση στην τελευταία ενήλικη ζωή τους και στα γηρατειά, συγκριτικά με τις γυναίκες (Sieber, 2019).

Ορισμένος αριθμός μελετών υποδεικνύει ότι το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία που αξιολογούνται με τη χρήση του ΔΜΣ, σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας που

είναι γνωστό ως «παράδοξο» της παχυσαρκίας. Η γήρανση είναι σχετική με την αύξηση του σπλαχνικού λίπους και τη προοδευτική μείωση της άλιπης μάζας. Η λιπώδης μάζα σχετίζεται θετικά και η άλιπη μάζα αρνητικά με τον κίνδυνο θνησιμότητας. Είναι δυνατόν η παχυσαρκία να συνυπάρχει με την σαρκοπενία ως σαρκοπενική παχυσαρκία στους ηλικιωμένους που εμφανίζουν υψηλά επίπεδα λίπους και χαμηλά επίπεδα μυϊκής μάζας, ποιότητας ή δύναμης. Άρα, γίνεται αντιληπτό ότι ο ΔΜΣ δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη παχυσαρκίας στους ηλικιωμένους (Atkins & Wannamathee, 2020). Επομένως, η σαρκοπενική παχυσαρκία μπορεί χαρακτηριστεί ως μια κατάσταση μειωμένης μυϊκής μάζας στα πλαίσια της υπερβολικής παχυσαρκίας, όπου ο κίνδυνος και ο επιπολασμός της αυξάνονται με την ηλικία. Επιπλέον, η παχυσαρκία επιδεινώνει την σαρκοπενία αυξάνοντας τη διείσδυση λίπους στους μυς και μειώνοντας τη φυσική λειτουργία (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Σύνδρομο Ευαλότητας

Η ευθραυστότητα, ευπάθεια ή ευαλότητα αποτελεί ένα γηριατρικό σύνδρομο με χαρακτηριστικά αθροιστικής έκπτωσης πολλαπλών συστημάτων ή σωματικών λειτουργιών. Πρόκειται ουσιαστικά για τη μείωση πολλών φυσιολογικών συστημάτων κατά τη γήρανση. Η παθογένεση του συνδρόμου περιλαμβάνει φυσικές και κοινωνικές παραμέτρους. Η Ευαλότητα αυξάνει την ευαισθησία στις κακές συνέπειες στην υγεία, όπως είναι η εισαγωγή στο νοσοκομείο, η αναπηρία, η μειωμένη ποιότητα ζωής μέχρι και ο θάνατος (Cruz-Jentoft et al., 2019). Επιπλέον, οδηγεί σε πτώση της εσωτερική ικανότητας του ατόμου καθιστώντας το ευάλωτο σε στρεσογόνες καταστάσεις, συμβάλλοντας έτσι στις δυσμενείς συνέπειες για την υγεία. Ο φαινότυπος του συνδρόμου βασίζεται σε 5 προκαθορισμένα κριτήρια που είναι η ακούσια απώλεια βάρους, η εξάντληση, η μυϊκή αδυναμία, η αργή ταχύτητα βάρδισης και η καθιστική συμπεριφορά (Cesari et al., 2017).

Αλληλεπίδραση μεταξύ του Υποσιτισμού, της Σαρκοπενίας και του Συνδρόμου ευαλότητας

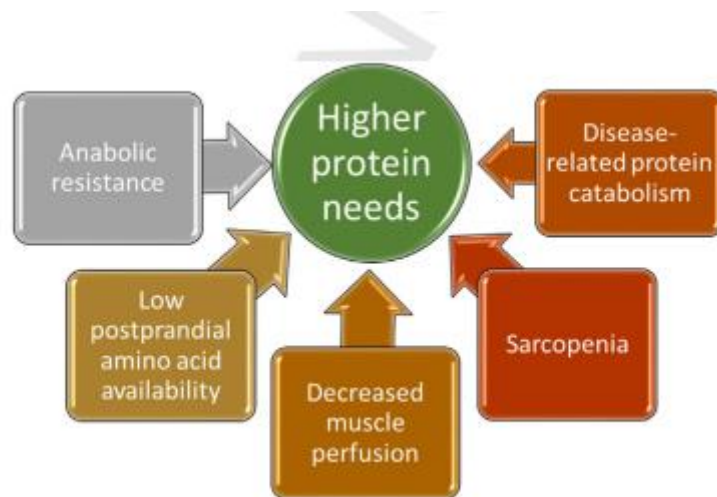
Ο πρωτεϊνο-ενεργειακός υποσιτισμός συσχετίζεται με τη σαρκοπενία, και οδηγεί σε αυτή κατά τη γήρανση. Η συσχέτιση αυτή υφίσταται ανεξάρτητα από το αν η υποσιτισμένη κατάσταση οφείλεται σε χαμηλή διατροφική πρόσληψη, μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών ή υψηλών απαιτήσεων σε θρεπτικά συστατικά. Η μειωμένη μυϊκή μάζα υπάρχει ως κομμάτι του ορισμού του υποσιτισμού (Cruz-Jentoft et al., 2019). Η

σαρκοπενία με τη σειρά της αποτελεί αναπόσπαστο σύνδεσμο του συνδρόμου ευθραυστότητας (Sieber, 2019). Από την άλλη πλευρά η ανάπτυξη αδυναμίας επηρεάζεται σημαντικά από την ύπαρξη υποσιτισμού, καθώς η απώλεια βάρους, ένα από τα 5 κριτήρια της ευθραυστότητας, συνεπάγεται εμφάνιση εξάντλησης, αδυναμίας, καθυστερημένης ταχύτητας βάδισης και χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας. Ο υποσιτισμός και η αδυναμία δεν αποτελούν ισοδύναμες καταστάσεις, ωστόσο οι υποσιτισμένοι ηλικιωμένοι είναι συνήθως αδύναμοι. Για τον λόγο ο διατροφικός έλεγχος έχει τεράστια σημασία στους ευπαθείς ηλικιωμένους (Artaza-Artabe et al., 2016). Σύμφωνα την συγχρονική μελέτη των Bollwein & Volkert, (2013) σε εθελοντές ηλικιωμένους άνω των 75 ετών, η οποία εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου με MNA και κινδύνου ευαλότητας, διαπιστώθηκε ότι περίπου οι μισοί των συμμετεχόντων που ήταν αδύναμοι διέτρεχαν κίνδυνο υποσιτισμού, ενώ πάνω από το 90% των ατόμων που κινδύνευαν από υποσιτισμό είχαν αδυναμία ή προ-αδυναμία. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν τη στενή σχέση μεταξύ των δυο αυτών εννοιών, οι οποίες είναι αναστρέψιμες. Αν ωστόσο δεν εντοπιστούν έγκαιρα και σωστά δύνανται να οδηγήσουν στην εμφάνιση αναπηρίας που δύσκολα αναστρέφεται. Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι η διατροφή αποτελεί ένα δυνητικά τροποποιήσιμο παράγοντα ο οποίος επηρεάζει την ανάπτυξη αδυναμίας στους ηλικιωμένους και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη μεθόδων παρέμβασης με στόχο την αποκατάσταση της ευρωστίας (Artaza-Artabe et al., 2016). Τέλος, υποσιτισμός φαίνεται ότι εμπλέκεται στην παθογένεση και της ευαλότητας και της σαρκοπενίας αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης τους στα ηλικιωμένα άτομα. Πολλές διατροφικές παρεμβάσεις όπως θα αναφερθεί παρακάτω μπορούν να έχουν ιδιαίτερη σημασία στην πρόληψη ή αντιμετώπιση τους (Cruz-Jentoft et al., 2017).

Ο Ρόλος της διατροφής στην σαρκοπενία και την ευαλότητα

Ο υποσιτισμός στα ηλικιωμένα άτομα συνδέεται συνήθως με τη μειωμένη πρόσληψη επαρκούς ποσότητας πρωτεϊνών που αποτελούν τα δομικά στοιχεία για τον μεταβολισμό των μυών. Ακόμη, ο πρωτεϊνο-ενεργειακός υποσιτισμός δεν ανιχνεύεται μόνο σε άτομα χαμηλού ΔΜΣ, αλλά όπως εξηγήθηκε και παραπάνω μπορεί να ελλοχεύει και σε άτομα με αυξημένο ΔΜΣ με τη μορφή σαρκοπενικής παχυσαρκίας (Sieber, 2019). Σύμφωνα με την Εταιρεία κλινικής διατροφής και μεταβολισμού (ESPEN) οι συστάσεις πρωτεϊνικής πρόσληψης στη διαίτα για τη διατήρηση της μυϊκής δύναμης και λειτουργίας ορίστηκαν ως τουλάχιστον 1-1,2 gr /kg /d για υγιείς ηλικιωμένους και ως 1,2-1,5 gr /kg /d για

ηλικιωμένους που υποσιτίζονται, διατρέχουν κίνδυνο υποσιτισμού ή πάσχουν από οξεία ή χρόνια ασθένεια, ενώ υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης συστήνεται σε άτομα με σοβαρή ασθένεια ή τραύμα. Στην εικόνα 2.5 παρατίθενται ορισμένες καταστάσεις στις οποίες αυξάνεται η πρωτεϊνική πρόσληψη των ηλικιωμένων. Επιπλέον, συστήνεται καθημερινή σωματική άσκηση με αντιστάσεις σε όλους τους ηλικιωμένους για ενίσχυση της μυϊκής και πρωτεϊνικής σύνθεσης. (Deutz et al., 2014a). Σύμφωνα με τους Wilkinson et al., (2013) συμπληρώματα με λευκίνη προτείνονται ευρέως δεδομένου ότι η λευκίνη αποτελεί το ισχυρότερο απαραίτητο αμινοξύ για τη διέγερση της πρωτεϊνικής σύνθεσης στους μυς. Απαιτείται περίπου τετραπλάσια αύξηση της λευκίνης του πλάσματος ώστε να αυξηθεί η ενδοκυτταρική συγκέντρωση της και κατ' επέκταση η πρωτεϊνοσύνθεση, όταν βέβαια είναι διαθέσιμα και άλλα απαραίτητα αμινοξέα. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Komar et al., (2015) που εξέτασε τη σχέση των συμπληρωμάτων λευκίνης με ανθρωπομετρικές παραμέτρους και μυϊκή δύναμη περιλάμβανε 16 μελέτες στις οποίες εμπριέχονταν ηλικιωμένοι με ευθραυστότητα, σαρκοπενία και βρίσκονταν σε ίδρυμα. Φάνηκε πως η πρόσληψη συμπληρώματος λευκίνης είχε μια μέση επίδραση στην άλιπη μάζα η οποία αυξήθηκε κατά 1,14kg σε σαρκοπενικά άτομα αλλά όχι σε υγιά. Οι ημερήσιες δόσεις που χορηγήθηκαν κυμαίνονταν από 2gr έως 18gr. Επιπλέον μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη διπλό-τυφλή δοκιμή των Bauer et al., (2015) σε 2 ομάδες 380 ηλικιωμένων με χαμηλή φυσική απόδοση και σκελετική μάζα, τους χορήγησε για 13 εβδομάδες βιταμίνη D και πρωτεΐνη ορού γάλακτος εμπλουτισμένη με λευκίνη. Τα αποτελέσματα δείχνανε βελτίωση στη μυϊκή μάζα στα κάτω άκρα σε σαρκοπενικούς ηλικιωμένους και βελτίωση σε άλλους λειτουργικούς κι ανθρωπομετρικούς παραμέτρους όπως το τεστ ανύψωσης της καρέκλας. Μάλιστα προτείνεται ότι τα συγκεκριμένα συμπληρώματα διατροφής μπορούν να συμβάλουν από μόνα τους και σε γηριατρικούς ασθενείς οι οποίοι αδυνατούν να κινηθούν. Παράλληλα σύμφωνα με τους Bo et al., 2019 με τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων λευκίνης και βιταμίνης D εντοπίστηκαν και αλλαγές σε προ φλεγμονώδους δείκτες, τονίζοντας ότι τα συμπληρώματα αυτά πιθανόν να μειώνουν το χρόνιο χαμηλού βαθμού φλεγμονώδες φορτίο ως μέρος της γήρανσης σε σαρκοπενικούς ηλικιωμένους, πράγμα που υποστηρίχθηκε και από τη μελέτη PROVIDE των (Lieberman et al., 2019). Τα νεότερα αυτά δεδομένα μπορούν να συμβάλλουν στη διαμόρφωση μιας διατροφικής παρέμβασης με σκοπό την καταπολέμηση της ενεργού σαρκοπενίας στα ηλικιωμένα άτομα (Sieber, 2019).



Εικόνα 2.5 Παράγοντες που οδηγούν σε αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης στους ηλικιωμένους

(Deutz et al., 2014a).

Η εστίαση στον υποσιτισμό σε επίπεδο μικροθρεπτικών και μακροθρεπτικών συστατικών είναι ύψιστης σημασίας. Βάσει μιας συστηματικής ανασκόπησης των [Kelaiditi et al., \(2015\)](#) η διατροφή βρέθηκε ότι αποτελεί μέσο επιβράδυνσης των αρνητικών επιπτώσεων της ευθραυστότητας σε ηλικιωμένους. Σύμφωνα με τη συστηματική ανασκόπηση των [Lorenzo-López et al., \(2017\)](#) σε 5 άρθρα γίνανε μελέτες μεταξύ μικροθρεπτικών συστατικών και ευθραυστότητας όπου αναφέρθηκε ότι η χαμηλή πρόσληψη συγκεκριμένων μικροθρεπτικών αύξησε τον κίνδυνο ευαλότητας αλλά και εμφάνισης σοβαρών καταστάσεων υγείας. Για παράδειγμα, διαφορετικά είδη καρκίνου φάνηκε να σχετίζονται με ανεπάρκειες καροτενοειδών και βιταμίνης C και E σύμφωνα με μια ανασκόπηση των [Flagg et al., \(1995\)](#). Επίσης βρέθηκε συσχέτιση της καρδιαγγειακής νόσου με μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα της βιταμίνης E, του β-καροτενίου και της βιταμίνης C (Michael, n.d.) καθώς και συσχέτιση της σαρκοπενίας με μειωμένες συγκεντρώσεις καροτενοειδών και βιταμίνης E στον ορό (Semba et al., 2003). Στις περιπτώσεις αυτές ως στόχος θα μπορούσε να είναι η συμμόρφωση με συγκεκριμένα διατροφικά πλάνα για αποφυγή του υποσιτισμού και για την αποφυγή των παραπάνω καταστάσεων με μια διατροφή πλούσια σε καροτενοειδή και βιταμίνες που βρίσκονται σε πλήθος φυτικών τροφίμων, ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ηλικιωμένου (Lorenzo-López et al., 2017). Σύμφωνα με τη μελέτη inCHIANTI (Invecchiare in Chianti, aging in the Chianti area) των [Bartali et al., \(2006\)](#) στη οποία διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της ευθραυστότητας και της χαμηλής ενεργειακή πρόσληψης σε ηλικιωμένους 65 ετών και άνω, βρέθηκε ότι η πρόσληψη ενέργειας κάτω

των 21 kcal/kg/day συσχετίστηκε σημαντικά με αδυναμία, όπως επίσης και η χαμηλή πρόσληψη πρωτεΐνης, βιταμίνης D, C, E και φυλλικού οξέος. Ακόμη τρεις μελέτες της ανασκόπησης των Lorenzo-López et al., (2017) διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ευθραυστότητας. Σε γενικές γραμμές, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της προαναφερθείσας ανασκόπησης μια δίαιτα υψηλής ποιότητας σε πρωτεΐνη κατανεμημένη ομοιόμορφα στα γεύματα της ημέρας, επαρκούς ενεργειακής πρόσληψης και πλούσια σε τροφές υψηλής αντιοξειδωτικής ικανότητας όπως είναι τα φρούτα, τα λαχανικά, ο καφές και το τσάι μπορεί να λειτουργήσει σαν προληπτικός – αναβλητικός παράγοντας έναρξης του συνδρόμου ευθραυστότητας στους ηλικιωμένους. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες στην εξέταση της σχέσης μεταξύ μικροθρεπτικών και μακροθρεπτικών συστατικών με την ευαλότητα (Lorenzo-López et al., 2017). Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή των Zhu et al., (2010) σε 302 γυναίκες ηλικίας 70 έως 90 ετών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ασβέστιο και 25-υδροξυ-βιταμίνη D, έδειξε βελτίωση στη μυϊκή δύναμη και λειτουργία. Σε μια άλλη συστηματική ανασκόπηση αρκετές μελέτες υποστηρίζανε πως συμπλήρωμα βιταμίνης D (25OHD) σε δόσεις 700-1000 UI ανά ημέρα αύξησε τη μυϊκή μάζα και τη δύναμη στους ηλικιωμένους, βελτίωσε την ισορροπία και μείωσε τις πτώσεις. Τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D μπορεί να αποτελούν δείκτη κινδύνου για την υγεία, ωστόσο από την άλλη πλευρά η ίδια η ύπαρξη ευθραυστότητας μπορεί να συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων 25(OH)D εξαιτίας της μειωμένης εξωτερικής δραστηριότητας, έκθεσης στο ηλιακό φως και ενίσχυσης της καθιστικής ζωής (Artaza-Artabe et al., 2016).

Τέλος, για τη πρόληψη και τη θεραπεία της σαρκοπενίας και αδυναμίας προτείνονται ορισμένες συστάσεις όπως είναι η τήρηση της μεσογειακής διατροφής. Σύμφωνα με μια μελέτη κοορτής των Talegawkar et al., (2012) που έγινε για 6 χρόνια σε 690 άτομα άνω των 65 ετών στη κοινότητα της Τοσκάνης της Ιταλίας, έδειξε ότι η ισχυρότερη συμμόρφωση των ατόμων στη μεσογειακή δίαιτα συσχετίστηκε με λιγότερες πιθανότητες ανάπτυξης αδυναμίας συγκριτικά με τα άτομα που έδειξαν χαμηλότερη συμμόρφωση. Επιπλέον, η τήρηση της MD συσχετίστηκε και με χαμηλότερο κίνδυνο σωματικής δραστηριότητας και ταχύτητας βαδίσματος. Απαιτούνται ωστόσο επιπλέον μελέτες. Ακόμη η υψηλή ολική πρόσληψη πρωτεΐνης στη δίαιτα μπορεί να δράσει προστατευτικά απέναντι στην αδυναμία, ανεξάρτητα από τη πηγή πρωτεΐνης και το αμινοξύ που τη συνθέτει σύμφωνα με τους (Kobayashi et al., 2013). Τέλος, στη σαρκοπενία και σε συναφή γηριατρικά σύνδρομα ποικίλες παρεμβάσεις που περιλαμβάνουν σωματική άσκηση, διατροφική παρέμβαση και άλλες μεθόδους φαίνεται πως αποτελούν τη πιο λογική

προσέγγιση της πρόληψης και αντιστροφής των παραπάνω καταστάσεων (Brown et al., 2017).

Οστεοπόρωση και Σαρκοπενία

Η οστεοπόρωση αποτελεί μια σκελετική ασθένεια με κύριο χαρακτηριστικό την μικρο-αρχιτεκτονική φθορά του οστού και την μειωμένη οστική μάζα (Clynes et al., 2020, 2021), ενώ παράλληλα αυξάνει και την ευαισθησία των οστών στα κατάγματα (“Consensus Development Conference,” 1993). Η οστεοπόρωση ανήκει στις ασθένειες στις οποίες το χαμηλό βάρος γέννησης θεωρείται προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης της νόσου στην ενήλικη ζωή. Επιπλέον, παρόλο που ο γονότυπος παίζει σημαντικό ρόλο στη διακύμανση της οστικής μάζας στους ενήλικες, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδιώματος και περιβάλλοντος θεωρούνται επίσης κρίσιμες, ειδικά ως προς τον κίνδυνο καταγμάτων στη πορεία της ζωής (Gluckman et al., 2008).

Η οστεοπόρωση και η σαρκοπενία ως κοινές ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία συχνά συνυπάρχουν ως ένα σύνδρομο που ονομάζεται Οστεοσαρκοπενία. Ο επιπολασμός των δύο αυτών καταστάσεων, καθώς γερνάει ο πληθυσμός, μπορεί να αυξηθεί σημαντικά στις επόμενες δεκαετίες αποτελώντας σημαντικό οικονομικό και κοινωνικό βάρος, ενώ παράλληλα αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος σοβαρής νοσηρότητας (Clynes et al., 2021). Μάλιστα, το γυναικείο φύλο φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την Οστεοσαρκοπενία. Έχει υπολογισθεί ότι σε Αμερικανίδες 85 ετών και άνω το 70% εμφανίζουν οστεοπόρωση ενώ το 27% οστεοπενία και η πλειοψηφία των γυναικών κάτω των 50 ετών φυσιολογική οστική μάζα. Τα χαρακτηριστικά της Οστεοσαρκοπενίας περιλαμβάνουν κυρίως αυξημένο κίνδυνο πτώσεων, καταγμάτων, νοσηλείας και θνησιμότητας και η αιτιολογία της θεωρείται πολυπαραγοντική. Αρκετοί συντελεστές που σχετίζονται με τη λειτουργία των οστών και των μυών μπορεί να εμπλέκονται, όπως είναι η γενετική, η ηλικία, η φλεγμονή και η παχυσαρκία. Πλήθος βιοχημικών οδών που διευκολύνουν την δημιουργία νέων πολλά υποσχόμενων θεραπευτικών μεθόδων έχουν ανακαλυφθεί, στοχεύοντας τόσο στους μυς όσο και στα οστά (Clynes et al., 2021).

Η συμμετοχή της διατροφής στην Οστεοπόρωση και Οστεοσαρκοπενία

Η καλή διατροφή φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο στην υγιή ανάπτυξη και διατήρηση των οστών και των μυών. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων δοκιμών σε άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω, των Tang et al., (2007) φάνηκε ότι το ασβέστιο ή ο

συνδυασμός ασβεστίου και βιταμίνης D δρα προληπτικά έναντι των καταγμάτων και της οστεοπόρωσης, ενώ για καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα προτείνονται ελάχιστες δόσεις ασβεστίου (1200mg) και (800 IU) βιταμίνης D ανά ημέρα. Παράλληλα, μια άλλη μετα-ανάλυση των Bolland et al., (2015) έδειξε επίσης πως ο συνδυασμός συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου μείωσε τον κίνδυνο όλων των καταγμάτων σε άτομα άνω των 50 ετών, ενώ το συμπλήρωμα ασβεστίου από μόνο του φαίνεται πως έχει μια αδυναμία ως προς την αποτροπή των καταγμάτων. Η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D, συσχετίστηκε με βελτιωμένη οστική και μυϊκή μάζα και λειτουργία, ενώ παρατηρήθηκε μια γραμμική θετική συσχέτιση μεταξύ της οστικής μάζας και του επιπέδου 25(OH)D του ορού μέχρι τα 75nmol/l στους λευκούς πληθυσμούς των ΗΠΑ, σύμφωνα με τους Bischoff-Ferrari et al., (2004). Τέλος όσον αφορά τη βιταμίνη D, υποστηρίζεται ότι οι πολυμορφισμοί των υποδοχέων της σχετίζονται τόσο με τη σαρκοπενία όσο και με την οστεοπόρωση (Rolland et al., 2008). Επιπροσθέτως μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Veronese et al., (2019), διερευνώντας τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής στη βελτίωση της σωματικής απόδοσης στους ηλικιωμένους, βρήκε ότι συμπληρώματα πλούσια σε θρεπτικά συστατικά σε άτομα με προβλήματα υγείας λόγω σαρκοπενίας ή αδυναμίας μπορούν να δράσουν θετικά στη σωματική απόδοση. Ακόμη, η έλλειψη μαγνησίου φαίνεται πως σχετίζεται με πλήθος ασθενειών μεταξύ των οποίων και σκελετικών διαταραχών. Η ανεπαρκής πρόσληψη μαγνησίου υποστηρίζεται ότι οδηγεί σε υπερβολική απελευθέρωση ασβεστίου από τα οστά, αυξάνοντας έτσι την ευθραυστότητα τους, την ενίσχυση της οστεοπόρωσης και την αύξηση κινδύνου καταγμάτων και πτώσεων. Η βέλτιστη αναλογία ασβεστίου-μαγνησίου θεωρείται ότι είναι 2-2,28 (Erem et al., 2019). Επίσης η υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ φαίνεται πως έχει επιζήμια και τοξική δράση στους οστεοβλάστες, στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και του ασβεστίου. Τέλος, η σωματική άσκηση επίσης φαίνεται ότι επιδρά βαθιά στην υγεία των οστών και των μυών και σύμφωνα με μελέτες οι ασκήσεις με αντιστάσεις αποτρέπουν την απώλεια οστικής μάζας, ενώ αντίθετα η παρατεταμένη καθιστική ζωή μειώνει την οστική πυκνότητα αυξάνοντας τον κίνδυνο κατάγματος (Clynes et al., 2021).

Διατροφή στους ηλικιωμένους και ο ρόλος του Διαιτολόγου

Η δίαιτα στα ηλικιωμένα άτομα είναι πιθανόν να οδηγήσει σε κακή πρόσληψη τροφής και υγρών οδηγώντας στον υποσιτισμό και σε αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία. Ιδιαίτερα, η φροντίδα για άτομα που διαμένουν σε κοινότητες υγειονομικής περίθαλψης έχει ως στόχο τη διατήρηση της υγείας και της ποιότητας ζωής. Η συμμετοχή μάλιστα των ηλικιωμένων

στη λήψη αποφάσεων σχετικών με τη διατροφή τους μπορεί να αυξήσει την επιθυμία τους για φαγητό. Το τελευταίο πρέπει να καλύπτει τόσο τις διατροφικές ανάγκες αλλά και να βελτιώνει τη ποιότητα ζωής. Προτεραιότητα της διατροφικής φροντίδας που αφορά τα περισσότερα αδύναμα ηλικιωμένα άτομα στις κοινότητες υγειονομικής περίθαλψης αποτελεί η επαρκής πρόσληψη τροφής για τη πρόληψη της ακούσιας απώλειας βάρους και υποσιτισμού. Στο σημείο αυτό οι περιοριστικές δίαιτες στα ηλικιωμένα άτομα μπορεί να δράσουν αρνητικά ενώ οι δίαιτες που είναι πιο «ελεύθερες» φαίνεται να συνδέονται με αυξημένη κατανάλωση τροφής. Τα οφέλη δηλαδή των λιγότερο περιοριστικών διαιτών αντισταθμίζουν τους κινδύνους του υποσιτισμού στους ηλικιωμένους.

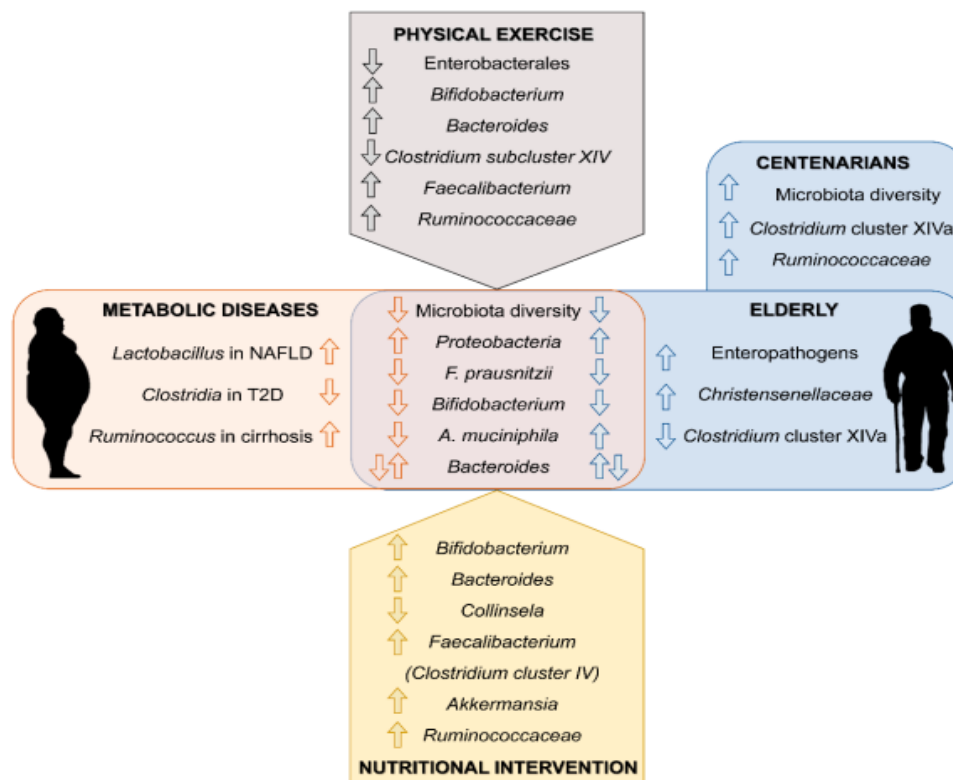
Η πλειοψηφία των ειδικών συμφωνεί ότι η χρήση φαρμάκων αντί διατροφικών αλλαγών για τον έλεγχο της γλυκόζης, των λιπιδίων στο αίμα και της αρτηριακής πίεσης είναι δυνατόν να ενισχύσει τη «χαρά» του φαγητού μειώνοντας τον κίνδυνο υποσιτισμού για ηλικιωμένους σε κοινότητες υγειονομικής περίθαλψης. Βάσει μάλιστα της δήλωσης θέσης της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας σχετικά με τις διατροφικές συστάσεις και παρεμβάσεις αναφορικά με τον διαβήτη, οι διαβητικοί ηλικιωμένοι κάτοικοι γηροκομείων μπορούν να λαμβάνουν μια τακτική δίαιτα με συνέπεια στη ποσότητα και το χρονοδιάγραμμα των υδατανθράκων μαζί με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.

Απαραίτητη είναι επιπλέον έρευνα για να βοηθήσει τους διαιτολόγους να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με τη διατροφική φροντίδα των ηλικιωμένων στα γηροκομεία. Το κάθε άτομο θα πρέπει να αξιολογείται ξεχωριστά σε σχέση με τα οφέλη μιας θεραπευτικής δίαιτας. Η εξατομίκευση στη λιγότερο περιοριστική δίαιτα μπορεί να βελτιώσει τη διατροφική κατάσταση και τη ποιότητα ζωής ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους με κακή πρόσληψη τροφής/υγρών ή ακούσια απώλεια βάρους. (Dorner, 2010)

2.3. Το μικροβίωμα του εντέρου και η διατροφή στη γήρανση

Το μικροβίωμα ή μικροχλωρίδα του εντέρου (GM) ορίζεται ως ένα μεταβολικό οικοσύστημα που περιέχει μια γκάμα μικροοργανισμών (βακτήρια, κ...) τα οποία συνυπάρχουν στον γαστρεντερικό σωλήνα αναπτύσσοντας μια συμβιωτική σχέση με τον ξενιστή. Το έντερο αποικίζεται ήδη από την εμβρυική φάση και εμφανίζει μεγάλη μεταβλητότητα αρχικά, ενώ σταθεροποιείται στην πορεία της ζωής (Juárez-Fernández et al., 2020). Σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών υποδηλώνεται ότι η GM διαμορφώνεται

μέσου ενός συνδυασμού γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων ενώ ισχυρότεροι θεωρούνται από ορισμένες μελέτες οι γενετικοί παράγοντες (J. H. Campbell et al., 2012; Dąbrowska & Witkiewicz, 2016) Η GM αλλάζει δραστικά στους ηλικιωμένους και οι σχετικές με την ηλικία αλλαγές συσχετίζονται άμεσα με το φλεγμονώδες μοτίβο, χαρακτηριστικό της γήρανσης με το οποίο συνδέονται πλήθος ασθενειών και το οποίο προκαλεί μια μετατόπιση της βακτηριακής σύνθεσης προς τους προ-φλεγμονώδους φαινοτύπους (Juárez-Fernández et al., 2020; Shintouo et al., 2020). Συνέπεια των αλλαγών αυτών μπορεί να είναι η μείωση των ωφέλιμων βακτηρίων όπως αυτά που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) και η αλλαγή του κυρίαρχου είδους με αύξηση των εντεροπαθογόνων βακτηρίων. Οι τροποποιήσεις αυτές σχετίζονται με φυσιολογικές αλλαγές του γαστρεντερικού συστήματος, με τα διατροφικά πρότυπα, την εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος, την αύξηση της φλεγμονής και την ενίσχυση ήδη υπάρχουσών ασθενειών ή αδυναμίας (Juárez-Fernández et al., 2020). Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι έχουν μειωμένες οδούς σχετικές με τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και τη σύνθεση αμινοξέων συγκριτικά με τους νεότερους ενήλικες. Στους ηλικιωμένους αλλά και στους ενήλικες ένα πλούσιο και ποικίλο οικοσύστημα πιθανόν να αποτελεί ένδειξη μιας εύκαμπτης εντερικής μικροχλωρίδας που είναι προσαρμοστική σε διαταραχές όπως ασθένεια και φαρμακευτική αγωγή, ενώ επίσης μπορεί να αποτελεί και δείκτη μακροζωίας (Badal et al., 2020). Επομένως, οι στρατηγικές στους ηλικιωμένους με σκοπό την ρύθμιση της GM θα μπορούσαν να έχουν ένα διττό στόχο, πρώτον την εξουδετέρωση της εντερικής δυσβίωσης που προκαλείται από μεταβολικές ασθένειες και δεύτερον την αναδιαμόρφωση των μικροβιακών κοινοτήτων σχετικών με τη γήρανση προς ένα υγιές μικροβίωμα νεαρού τύπου (Εικόνα 2.6) (Juárez-Fernández et al., 2020). Οι διατροφικές στρατηγικές που στοχεύουν στην GM, στο ανοσοποιητικό σύστημα και στις ειδικές διατροφικές ανάγκες των ηλικιωμένων διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο (Salazar et al., 2020).



Εικόνα 2.6 Κύρια ευρήματα στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος που συσχετίζονται με μεταβολικές νόσους και τη γήρανση (κέντρο). Ανακεφαλαίωση των σχετικών αλλαγών που παρατηρήθηκαν ως απάντηση στη σωματική δραστηριότητα και τις διατροφικές παρεμβάσεις σε ηλικιωμένα άτομα (πάνω και κάτω αντίστοιχα).

(Juárez-Fernández et al., 2020)

Η σύνθεση και η λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου επηρεάζεται έντονα τόσο από τις βραχυπρόθεσμες όσο και από τις μακροπρόθεσμες διατροφικές συνήθειες σε όλη τη διάρκεια της ζωής (Muegge et al., 2011; G. D. Wu et al., 2011). Με τη πάροδο της ηλικίας μειώνεται η όρεξη, υπάρχει απώλεια δοντιών, μειώνεται η γευστική αντίληψη και η αποτελεσματικότητα του πεπτικού συστήματος, επομένως μειώνεται και η απορρόφηση θρεπτικών στοιχείων που μπορούν να επηρεάσουν τη μικροχλωρίδα αλλά και την υγεία του ανθρώπου (Claesson et al., 2012; Jeffery & O'Toole, 2013). Έχει φανεί πως η τήρηση μιας ισορροπημένης διατροφής στη μεγαλύτερη ηλικία μπορεί να είναι βασικός παράγοντας για τη προώθηση της μακροζωίας. Μια διατροφή πλούσια σε μικροθρεπτικά συστατικά και χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά έχει αναγνωριστεί ως κοινός παράγοντας μεταξύ των χωρών με το υψηλότερο προσδόκιμο ζωής (Kahleova et al., 2021). Η MD φάνηκε να παρουσιάζει ρυθμιστική δράση στη μικροχλωρίδα του εντέρου σε μια μελέτη των [Cancello et al., \(2019\)](#)

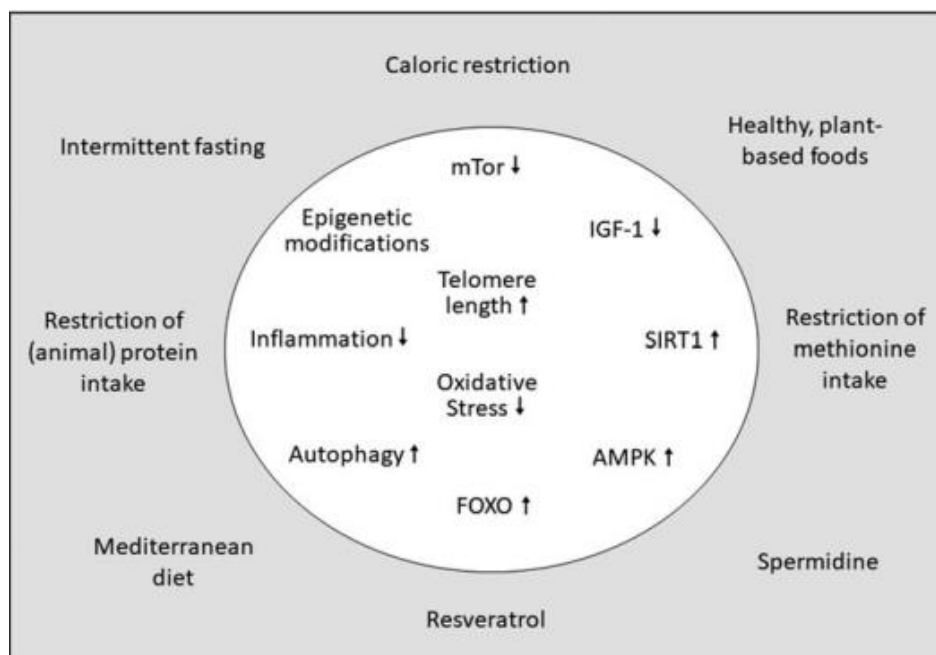
τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα, σε μια παρέμβαση παρακολούθησης ενός έτους. Η τήρηση MD για 15 ημέρες σε παχύσαρκες γυναίκες άνω των 65 ετών οδήγησε σε απώλεια βάρους περίπου 3% και παράλληλα σε μια αλλαγή στη σύνθεση του μικροβιώματος όπου παρατηρήθηκε μείωση στα παθογόνα *Collinsella* και αύξηση των δυνητικά ευεργετικών βακτηρίων όπως τα *Parabacteroides*, *Bacteroides*, *Christensenellaceae* ή *Methanobrevibacter*. Συνοπτικά, η MD έδειξε να σχετίζεται στους ηλικιωμένους με αύξηση των ωφέλιμων βακτηρίων όπως *Faecalibacterium prausnitzii* και *Roseburia*, μερικά από τα οποία είναι παραγωγοί SCFA, και με μείωση των πιθανών παθογόνων όπως η *Collinsella* που προαναφέρθηκε (Mitchell et al., 2020). Επιπλέον, τρόφιμα που αποτελούνται από ανθεκτικά άμυλα πιθανόν να προάγουν την παραγωγή SCFA και να μειώνουν τη φλεγμονή του εντέρου. Ακόμη, οι βιταμίνες B1 και K2 που προέρχονται από ζυμώσιμα τρόφιμα, άπαχα κρέατα και δημητριακά ολικής άλεσης είναι ιδιαίτερα σημαντικά για την ανοσία του ξενιστή, καθώς προάγουν την υγεία των οστών και μειώνουν τον κίνδυνο καρδιακών παθήσεων, ενώ προβιοτικά και πρεβιοτικά επίσης έχει αποδειχθεί ότι προσφέρουν πλήθος οφελών (Badal et al., 2020). Επίσης, είναι πιθανό ένας συνδυασμός πρεβιοτικών και προβιοτικών, ή δίαιτας και προβιοτικών να επιφέρει ισχυρότερες αλλαγές στο μικροβίωμα απ' ό,τι μια θεραπεία απο μόνη της (An et al., 2019; Valentini et al., 2015). Σύμφωνα με τη μελέτη των Valentini et al., (2015) που διερεύνησε τις μικροβιακές επιδράσεις στο έντερο σε διατροφική παρέμβαση με παράλληλη συμπληρωματική θεραπεία με προβιοτικά, βρήκε ότι αυξήθηκαν τα επίπεδα *Bifidobacterium* στα άτομα που είχαν υψηλότερα επίπεδα συστηματικής φλεγμονής. Η χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων που είναι προσβάσιμοι στα εντερικά μικρόβια από τρόφιμα πλούσια σε φυτικές ίνες είναι δυνατόν να οδηγήσει σε μακροπρόθεσμη πτώση της ποικιλότητας τους οδηγώντας στην εμφάνιση εντεροπαθολογιών. Από την άποψη αυτή, ορισμένοι τύποι φυτικών ινών όπως είναι η ινουλίνη, οι φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες και το ανθεκτικό άμυλο μυρμηγκιών έχουν εμφανίσει μια πρεβιοτική δράση που προάγει την ανάπτυξη *bifidobacterial* στο παχύ έντερο. Επιπλέον τα φρούτα, τα λαχανικά και τα δημητριακά αποτελούν ομάδες τροφίμων που περιέχουν διαφορετικά μείγματα φυτικών ινών και φυτοχημικών με πιθανή ρυθμιστική επίδραση σε ορισμένους πληθυσμούς βακτηρίων του εντέρου. Με τον τρόπο αυτό ενισχύεται η διατήρηση μιας καλά ισορροπημένης GM στους ηλικιωμένους. Μια μέτρια αύξηση της εντερικής ζύμωσης των διαιτητικών ινών θα μπορούσε να αποβεί ωφέλιμη στους ηλικιωμένους συμβάλλοντας στην ενίσχυση του εντερικού φραγμού, στην αύξηση της εντερικής κινητικότητας και στη μείωση της φλεγμονής. Οι πολυφαινόλες επίσης έχει βρεθεί ότι προάγουν ευεργετικές

αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα και ασκούν οφέλη για την υγεία του ξενιστή. Ωστόσο η ειδική χρήση τους στους ηλικιωμένους έχει ερευνηθεί ελάχιστα (Salazar et al., 2020). Όσον αφορά τα προβιοτικά, οι μελέτες παρέμβασης που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια για την απόδειξη της αποτελεσματικότητας των προβιοτικών στελεχών *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, εστίασαν κυρίως στη βελτίωση των γαστρεντερικών διαταραχών, μεταξύ των οποίων η διάρροια και η δυσκοιλιότητα που σχετίζονται με αντιβιοτικά ή με λοίμωξη από *Clostridium difficile*. Λίγες έρευνες πραγματοποιήθηκαν με στόχο της βελτίωσης της λειτουργικότητας ολόκληρης της μικροχλωρίδας του εντέρου. Παρόλα αυτά, ορισμένα από τα στελέχη που αναφέρθηκαν παραπάνω έδειξαν ευεργετικές αλλαγές σε συγκεκριμένες ομάδες της εντερικής μικροχλωρίδας και βελτίωσαν το προφίλ των ανοσομεσολαβητών (Björklund et al., 2012; Salazar et al., 2014, 2017; Spaiser et al., 2015). Τέλος, υπάρχει γενικότερα ανάγκη από περισσότερες μελλοντικές έρευνες στη σχέση μεταξύ της διαίτας, συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών, συμπληρωμάτων και προβιοτικών που εμπλέκονται στη λειτουργικότητα του εντερικού μικροβιώματος στους ηλικιωμένους. Μάλιστα, οι μελέτες αυτές θα πρέπει να διενεργούνται σε μεγάλο αριθμό ατόμων σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Αυτό έχει ως σκοπό την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων σχετικών με την αποτελεσματικότητα των διατροφικών παρεμβάσεων στα ηλικιωμένα άτομα (Salazar et al., 2020).

Κεφάλαιο 3^ο: Διατροφικά σχήματα και πειραματικά δεδομένα επιβράδυνσης της γήρανσης και ενίσχυσης της μακροζωίας

Η διάρκεια ζωής του ανθρώπου καθορίζεται όπως είδαμε από γενετικούς, περιβαλλοντικούς και παράγοντες του τρόπου ζωής. Το βασικό ζητούμενο για την επέκταση της ανθρώπινης διάρκειας ζωής είναι η βελτίωση της δυνατότητας για περισσότερα υγιή χρόνια ζωής με ταυτόχρονη μείωση της αναπηρίας και των ασθενειών. Η διατροφή, ειδικά τρόφιμα, θρεπτικά συστατικά και δίαιτες φαίνεται πως επηρεάζουν σημαντικά την υγεία και τον κίνδυνο ασθένειας και θνησιμότητας. Πλήθος μελετών, ειδικότερα σε μοντέλα - οργανισμούς όπως τα τρωκτικά έχουν δείξει ότι η διατροφή δύναται να αυξήσει τη διάρκεια ζωής. Επιπλέον, αρκετοί μηχανισμοί και μονοπάτια εμπλέκονται στη διαδικασία της

γήρανσης, τα οποία αναφέρθηκαν στο 2^ο κεφάλαιο εκτενώς, όπως οι παράγοντες AMPK, μSIRT1, mTOR, ο παράγοντας IGF-1, οι επιγενετικές τροποποιήσεις, η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή και κυτταρική γήρανση, το οξειδωτικό στρες και η τριβή των τελομερών. Η πλειοψηφία των οδών αυτών φάνηκε ότι μπορούν να επηρεαστούν από συγκεκριμένες δίαιτες και τροφές ή από συγκεκριμένα φάρμακα όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα 3.1 Σε ανθρώπινο επίπεδο, τα υγιεινά τρόφιμα φαίνεται πως συνδέονται με μεγαλύτερο μήκος τελομερών ενώ η μειωμένη πρόσληψη πρωτεΐνης με χαμηλότερα επίπεδα IGF-1, πράγμα που συνδέεται με την αυξημένη διάρκεια ζωής (Ekmekcioglu, 2020).



Εικόνα 3.1 «Κύριοι διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν ένα ή περισσότερα βασικά μηχανιστικά μονοπάτια, τα οποία έχουν αποδειχθεί ή έχουν προταθεί ότι εμπλέκονται στη γήρανση και τη μακροζωία σε οργανισμούς-μοντέλα ή ανθρώπους».

(Ekmekcioglu, 2020)

3.1. Θερμιδικός περιορισμός

Τη δεκαετία του 1990 ο CR αντιλήφθηκε ευρέως ως ένα επιστημονικό μοντέλο, δυνατό να παράσχει πληροφορίες για την μείωση της διαδικασίας της γήρανσης (Weindruch, 1996) και για τους υποκείμενους μηχανισμούς της (Kennedy et al., 2007). Ο CR ορίζεται σύμφωνα με τον Mattison et al., 2017 ως η χρόνια μείωση της συνολικής θερμιδικής πρόσληψης χωρίς την ύπαρξη υποσιτισμού. Αποτελεί μια από τις πιο μελετημένες μεθόδους κατά της γήρανσης στην πειραματική επιστήμη, ενώ έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τη μακροζωία και

μειώνει ένα πλήθος ασθενειών και παραγόντων κινδύνου σχετικών με τη γήρανση, σε ένα ευρύ φάσμα οργανισμών μεταξύ των οποίων πρωτεύοντων και των ανθρώπων (Colman et al., 2009; Escobar et al., 2018; Fontana et al., 2004., 2010; Madeo et al., 2015; Most, 2016; Spindler, 2010; Yanar et al., 2019). Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση των Liang et al., 2018 φάνηκε ότι το μοτίβο του θερμιδικού περιορισμού και οι γενετικοί χειρισμοί ήταν αποτελεσματικές μέθοδοι για την επιβράδυνση της γήρανσης, μάλιστα ο CR αποδείχθηκε αποτελεσματικότερος στο νηματώδες *Caenorhabditis elegans* αλλά είχε παρόμοιες επιδράσεις με γενετικούς χειρισμούς στη φρουτόμυγα *Drosophila*.

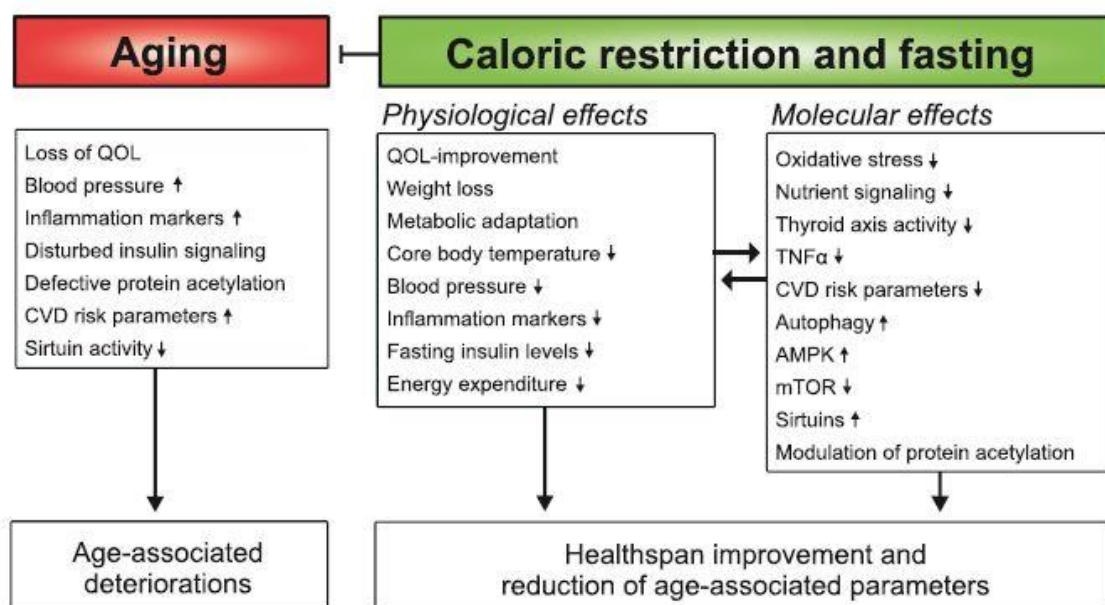
Στοιχεία για την δυνατή αύξηση της μακροζωίας στα θηλαστικά προέκυψαν ακόμη από το 1935. Σε μια έρευνα τρωκτικών που υπήχθησαν σε CR, δίχως υποσιτισμό, φάνηκε ότι αυξήθηκε η μέση και μέγιστη διάρκεια ζωής ενώ καθυστέρησε η εμφάνιση παθολογιών σχετικών με την ηλικία (McCAY et al., n.d.). Η αντιστρόφως ανάλογη σχέση ανάμεσα στη μειωμένη θερμιδική πρόσληψη και στην αύξηση της διάρκειας ζωής στα ποντίκια υπονοεί ότι ο CR επιδρά στους ρυθμιστές του ενεργειακού μεταβολισμού προκαλώντας ένα μεταβολικό επαναπρογραμματισμό που μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό παράτασης της ζωής (Anderson & Weindruch, 2006). Επιπλέον, μελέτες σε ζυμομύκητες, σκουλήκια, μύγες και ποντίκια υποδεικνύουν τον ρόλο των μορίων σηματοδότησης, όπως είναι οι SIRT1 και mTOR που ανταποκρίνονται στα θρεπτικά συστατικά, στη γήρανση και στον CR (Mair & Dillin, 2008). Η σύνδεση των ευρημάτων αυτών σχετικά με την ανθρώπινη γήρανση, φαίνεται να εξαρτάται από τη διατήρηση των επιπτώσεων του CR στη γήρανση στα πρωτεύοντα λόγω των πολλών κοινών ανατομικών, φυσιολογικών και συμπεριφορικών ομοιοτήτων με τον άνθρωπο. Οι Kemnitz et al., (1993) μελέτησαν 30 πιθήκους Rhesus οι οποίοι κατατάχθηκαν σε ομάδες ελέγχου και σε ομάδες που λάμβαναν CR με αρχική θερμιδική μείωση σε ποσοστό 10% ανά μήνα μέχρι να φτάσει στον επιθυμητό περιορισμό 30% σε διάστημα τριών μηνών. Τα αποτελέσματα μετά από ένα χρόνο έδειξαν ότι το μέσο σωματικό βάρος στους πιθήκους ελέγχου αυξήθηκε κατά 9%. Οι πίθηκοί σε CR αντίθετα δεν έλαβαν βάρος και εμφάνισαν λιγότερο σωματικό λίπος από τους πιθήκους ελέγχου, ενώ η ποσότητα άλιπης μάζας δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την CR. Επιπλέον, οι βελτιώσεις στη μεταβολική λειτουργία προερχόμενες από τον CR ιδιαίτερα η ευαισθησία στην ινσουλίνη, φάνηκαν σταθερές κι αξιοθαύμαστες ενώ διατηρήθηκε η ομοιόσταση της γλυκόζης και προλήφθηκε ο διαβήτης. Ακόμη, η συχνότητα νεοπλασιών και η επιπτώσεις της καρδιαγγειακής νόσου μειώθηκαν κατά 50% στους πιθήκους που υποβλήθηκαν σε CR, ενώ οι ασθένειες σχετικές με τη γήρανση ανιχνεύτηκαν σε πιθήκους ελέγχου σε περίπου τριπλάσιο βαθμό σε αντίθεση με αυτούς σε CR. Φαίνεται

επομένως ότι οι τελευταίοι είναι βιολογικά νεότεροι από τους πιθήκους που τρέφονται ως συνήθως (Colman et al., 2009). Σύμφωνα λοιπόν με τους Colman et al., (2014) τα οφέλη του CR φαίνεται να διατηρούνται στα πρωτεύοντα βελτιώνοντας σημαντικά την σχετιζόμενη με την ηλικία επιβίωση. Αντίθετα, σύμφωνα με παρατηρήσεις μια άλλης παράλληλης μελέτης National Institute on Ageing (NIA) δεν ανιχνεύτηκε διαφορά στην επιβίωση μεταξύ πιθήκων που τρέφονταν με CR και πιθήκων που τρέφονταν κανονικά. Τα δεδομένα αυτά ωστόσο ενδέχεται να προέκυψαν λόγω διαφορετικού σχεδιασμού μελέτης. Δεδομένων των παραλληλιών του πιθήκου Rhesus με τον άνθρωπο, τα ευεργετικά αποτελέσματα του CR πιθανόν να μπορούν να εμφανιστούν και σε αυτόν. Βέβαια η πρόβλεψη αυτή αφορά μελέτες ατόμων με μακροχρόνια εφαρμογή CR και χαμηλού βαθμού καρδιαγγειακή γήρανση, πράγμα που είναι ίσως να μην καταστήσει δυνατή την διεξαγωγή μιας τέτοιας μελέτης (Colman et al., 2009).

Θερμιδικός περιορισμός στον άνθρωπο

Στους ανθρώπους ο CR έχει φανεί ότι εξαλείφει αρκετές αλλαγές σχετικές με την ηλικία (Εικόνα 3.2) και βελτιώνει αρκετούς διαταραγμένους δείκτες. Μάλιστα, φαίνεται να προκαλεί ένα είδος μεταβολικής προσαρμογής, μακροπρόθεσμα, όπου μειώνεται ο μεταβολικός ρυθμός κάτω από την αναμενόμενη τιμή, πράγμα που εικάζεται ότι μπορεί να υποστηρίξει τη μακροζωία (Madeo et al., 2019). Στοιχεία που δείχνουν τις ευεργετικές επιδράσεις του CR στον άνθρωπο έχουν συγκεντρωθεί με πλήθος κλινικών δοκιμών να συμπεραίνουν απώλεια βάρους και βελτίωση των φυσιολογικών δεικτών, έπειτα από σύντομες και παρατεταμένες περιόδους CR (Most, 2016; Redman & Ravussin, 2011). Ειδικότερα, πληθυσμοί που ακολουθούν ως τρόπο ζωής τον CR, όπως είναι οι κάτοικοι της Οκινάουα εμφανίζουν εκτεταμένες βελτιώσεις στη φυσιολογική λειτουργία (Dorling et al., 2020). Σε κλινικό πλαίσιο, οι παρεμβάσεις CR στους ανθρώπους για μικρά χρονικά διαστήματα παρείχαν θετικά ευρήματα τα οποία ενισχύθηκαν το 2006 και το 2007 με τη δημοσίευση τριών πιλοτικών δοκιμών κοινοπραξίας Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Energy (CALERIE) φάσης 1 (Das et al., 2007; Heilbronn et al., 2006; Racette et al., 2006). Πρόκειται για τις πρώτες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και σκοπιμότητα 6-12 μηνών CR χωρίς υποσιτισμό σε υγιείς ανθρώπους και έδειξαν πως μέτριος θερμιδικός περιορισμός 12-18% είναι εφικτός χωρίς να θέτει σε κίνδυνο τη ζωή (Redman & Ravussin, 2011). Επίσης, προκλήθηκαν οφέλη σχετικά με την ηλικία όπως η μεταβολική προσαρμογή, η μείωση

δεικτών ενεργειακού μεταβολισμού και βελτίωση πολλών παραγόντων κινδύνου για CVD (Das et al., 2007; Heilbronn et al., 2006; Racette et al., 2006). Στη δοκιμή CALERIE φάσης 2 συμμετείχαν 220 υγιείς ενήλικες 21-50 ετών σε ομάδες CR 25% και ελέγχου όπου μελετήθηκαν για 2 έτη. Τα αποτελέσματα για τα υποβληθέντα άτομα σε CR έδειξαν πτώση στον μεταβολικό ρυθμό ανάπαυσης, στην ενεργειακή δαπάνη στους δείκτες τριωδοθυρονίνης, λεπτίνης και οξειδωτικού στρες (Plyasova et al., 2018). Τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι ο CR στον άνθρωπο θα ήταν ικανός να αυξήσει τη μακροζωία και να καθυστερήσει τη πρωτοπαθή γήρανση (Redman et al., 2018) αλλά και τη δευτερογενή εφόσον δείχνει βελτιώσεις σε πολλούς δείκτες κινδύνου ασθένειας. Σημειώνεται ότι η CALERIE φάσης 2 λόγω των πλεονεκτημάτων της χαρακτηρίζεται ως τρέχουσα διατροφική παρέμβαση αναφοράς. Σε αυτήν στηρίζονται άλλες ανθρώπινες μελέτες που εκτιμούν διατροφικές στρατηγικές και διαδικασίες σχετικές με την ηλικία (Dorling et al., 2020). Τέλος, ο CR μπορεί να εμφανίζει επίσης περιορισμούς, όπως για παράδειγμα το γεγονός ότι δεν είναι μια πρακτική δίαιτα απευθυνόμενη σε πολλούς ανθρώπους λόγω δυσκολίας συμμόρφωσης και συντήρησής της. Επιπλέον δύναται να προκαλέσει δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία όπως τη μείωση της οστικής μάζας την οποία εμφάνισαν συμμετέχοντες στην δοκιμή CALERIE 2 (Villareal et al., 2016). Τέλος, είναι δυνατόν να μειώσει τη σεξουαλική ορμή, να αυξήσει την ευαισθησία στο κρύο, να διαταράξει τον εμμηνορρυσιακό κύκλο (Most, 2016), ενώ σε ακραίες περιπτώσεις ο CR μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο σωματικό βάρος με κίνδυνο υποσιτισμού, ειδικά σε ηλικιωμένα άτομα (Ekmekcioglu, 2020).

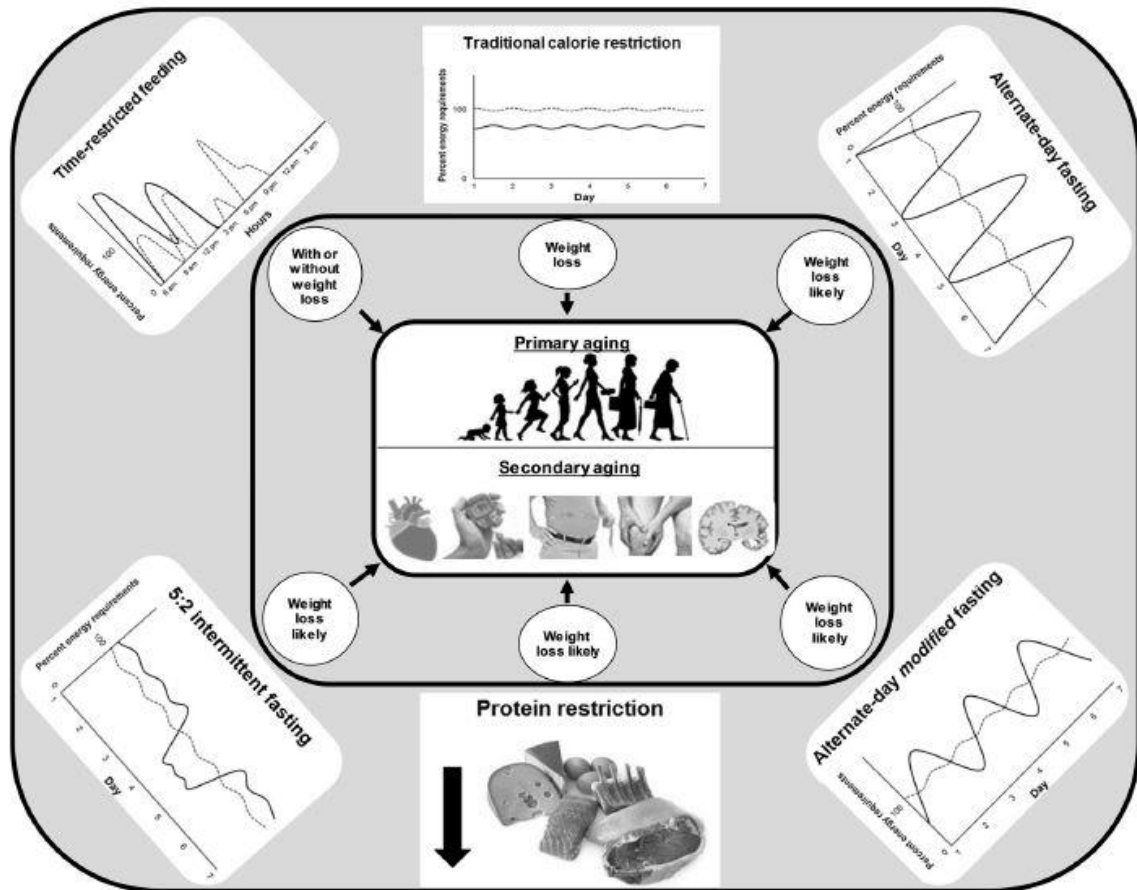


Εικόνα 3.2 Φυσιολογικές και Μοριακές Επιδράσεις του Θερμιδικού Περιορισμού. Ο θερμιδικός περιορισμός αναστρέφει τις συνέπειες της γήρανσης αναζωπυρώνοντας πολυάριθμες οδούς που εμπλέκονται στη βελτίωση των παραμέτρων υγείας και ποιότητα ζωής

(*Madeo et al., 2019*).

Διαλείπουσα νηστεία

Η διαλείπουσα νηστεία (IF) αποτελεί μια εναλλακτική διατροφική στρατηγική του θερμιδικού περιορισμού και μπορεί να σχεδιαστεί σε διάφορες μορφές (Εικόνα 3.3), (Dorling et al., 2020). Οι δημοφιλέστερες από αυτές είναι η περιοδική νηστεία για έως και 24 ώρες μια ή δύο φορές εβδομαδιαία με λήψη τροφής κατά βούληση τις υπόλοιπες ημέρες (Harvie et al., 2011), η νηστεία εναλλακτικών ημερών (Heilbronn et al., 2005) και η χρονικά περιορισμένη σίτιση (TRF) όπως η λήψη τροφής μόνο για 8 ώρες και έπειτα νηστεία για τις υπόλοιπες 16 ώρες της ημέρας (Gabel et al., 2018). Οι περισσότερες από τις μελέτες IF συσχετίστηκαν με απώλεια βάρους περίπου 2,5%-10% (Stockman et al., 2018) και με θετικές μεταβολικές αλλαγές όπως βελτιωμένα προφίλ ινσουλίνης και μειωμένες τιμές CRP (Marinac et al., 2015; Patterson & Sears, 2017). Σε κυτταρικό επίπεδο, βελτιώσεις στη φυσιολογική λειτουργία δείχνουν να διαμεσολαμβάνονται μέσω μιας σειράς οδών σηματοδότησης που μειώνουν τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες βελτιώνοντας τελικά την υγεία και αυξάνοντας την αντίσταση στις ασθένειες. Για παράδειγμα με τη νηστεία αυξάνεται η αναλογία AMP / ATP και η ενεργοποίηση της AMP κινάσης που οδηγεί σε αναστολή του mTOR στα θηλαστικά και σε ενίσχυση του μηχανισμού της αυτοφαγίας (Antoni et al., 2018; de Cabo & Mattson, 2019). Μια μελέτη σε 100 υγιή άτομα έδειξε ότι μείωση ενεργειακής πρόσληψης (περίπου 750-1100kcal/ημέρα) για 5 συνεχόμενες μέρες τον μήνα για 3 μήνες, βελτίωσε το σωματικό βάρος και σύσταση, τη συστολική αρτηριακή πίεση και μείωσε τα επίπεδα IGF-1, υποδηλώνοντας την πιθανή προστατευτική δράση της κατά της γήρανσης (Wei et al., 2017). Απαιτούνται περισσότερες μελέτες πάνω στην IF όσον αφορά τη διάρκεια ζωής και υγείας σε ανθρώπους και ζώα. Γενικότερα δεν συνίσταται σε άτομα χαμηλού ΔΜΣ, σε αδύναμα και ηλικιωμένα άτομα, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που λαμβάνουν ινσουλινοθεραπεία καθώς υπάρχει ο κίνδυνος απειλητικής για τη ζωή υπογλυκαιμίας, καθώς και σε παιδιά, εφήβους και έγκυες γυναίκες (Ekmekcioglu, 2020).



Εικόνα 3.3 «Διατροφικές στρατηγικές που έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τους δείκτες γήρανσης στον άνθρωπο. Στις παραδοσιακές απεικονίσεις περιορισμού θερμίδων και διαλείπουσας νηστείας, οι συμπαγείς γραμμές παρουσιάζουν τυπικά διατροφικά μοτίβα που συνεπάγεται η διατροφική στρατηγική, ενώ οι διακεκομμένες γραμμές αντιπροσωπεύουν συμβατικά δυτικοποιημένα πρότυπα διατροφής.»

(Dorling et al., 2020).

3.2. Περιορισμός Ζωικής Πρωτεΐνης και Μεθειονίνης

Πρωτεϊνικός Περιορισμός

Πολλές μελέτες σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι ο πρωτεϊνικός περιορισμός επεκτείνει τη διάρκεια ζωής ανεξάρτητα από τη θερμιδική πρόσληψη. Μάλιστα οι θετικές επιδράσεις φάνηκαν να είναι ανώτερες από αυτές του περιορισμού υδατανθράκων ή λίπους (Ekmekcioglu, 2020). Σε μια μελέτη των Solon-Biet et al., (2014) η διάμεση διάρκεια ζωής των ποντικών αυξήθηκε από 95 σε 125 εβδομάδες με τη μείωση της αναλογίας πρωτεΐνης / υδατάνθρακα στη διατροφή τους. Ωστόσο, αυτή η μείωση είχε ως αρνητικό αποτέλεσμα

την αύξηση του σωματικού λίπους και την εναπόθεση λίπους στο ήπαρ. Επιπλέον, η διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του δικτύου IGF-1 / Mtor (Ekmekcioglu, 2020). Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Harrison et al., 2017 έδειξε ότι η πρόσληψη πρωτεϊνών από γαλακτοκομικά συνδέεται θετικά με τα επίπεδα κυκλοφορόντος IGF-1. Δεδομένου ότι η καταστολή του IGF-1 θεωρείται ότι ενισχύει τη μακροζωία, τουλάχιστον σε πειραματικό επίπεδο οργανισμών, ο μερικός περιορισμός γαλακτοκομικών μπορεί να υποστηριχθεί από αυτήν την άποψη.

Όσον αφορά τους ανθρώπους, λίγες είναι οι μελέτες που συνδέουν τη διάρκεια ζωής με τη πρόσληψη πρωτεϊνών και τη γήρανση (Ekmekcioglu, 2020). Οι Levine et al., 2014 ανέφεραν μια σημαντική ανάλυση 6381 συμμετεχόντων άνω των 50 ετών στη μελέτη NHANES III οι οποίοι χωρίστηκαν σε ομάδες που λάμβαναν υψηλή πρωτεΐνη (20% ή περισσότερο των συνολικών θερμίδων), μέτρια πρωτεΐνη 10-19% και χαμηλή πρωτεΐνη λιγότερο από 10% ενώ η μέση κατανάλωση θερμίδων ήταν περίπου 1823kcal. Οι συμμετέχοντες ηλικίας 50-65 ετών με υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης είχαν 75% αύξηση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και τετραπλάσια αύξηση θνησιμότητας από καρκίνο και διαβήτη. Η έκβαση αυτή αφορά κυρίως τις πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης. Αντίθετα, οι συμμετέχοντες άνω των 65 ετών που τρέφονταν με υψηλή πρωτεΐνη φάνηκε να εμφάνισαν 28% λιγότερη θνησιμότητα. Καθώς ο παράγοντας IGF-1 μειώνεται με την ηλικία είναι πιθανό τα γηραιότερα άτομα να επωφελήθηκαν από την αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης. Στη μελέτη αυτή προτάθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα ζωικής πρωτεΐνης προάγουν τη θνησιμότητα ενώ οι φυτικές πρωτεΐνες ασκούν προστατευτική δράση. Οι διατροφικές πρωτεΐνες και τα αμινοξέα επιδρούν σημαντικά στα επίπεδα και στη δραστηριότητα του mTOR, της ινσουλίνης και του IGF-1 (Fontana et al., 2016; Solon-Biet et al., 2014, 2016). Τόσο ο πρωτεϊνικός περιορισμός όσο και ο θερμιδικός φαίνεται ότι δρουν στους παραπάνω δείκτες με σκοπό τη μείωση των αναβολικών αποκρίσεων και την κυτταρική ανάπτυξη, αυξάνοντας παράλληλα την αυτοφαγία και τη μιτοχονδριακή λειτουργία / κυτταρικές αποκρίσεις που καθυστερούν τη γήρανση.

Παρά τις θετικές επιδράσεις στη γήρανση, μπορεί να υπάρξουν αρνητικές επιπτώσεις στη μυϊκή μάζα. Οι πλούσιες σε πρωτεΐνη δίαιτες συνιστώνται συχνά στα ηλικιωμένα άτομα για τη βελτίωση της μυϊκής μάζας και πρόληψη ή μείωση της σαρκοπενίας (Le Couteur et al., 2016; Volpi et al., 2013; Wolfe, 2015). Γενικότερα αντικρουόμενα είναι τα συμπεράσματα από πολυάριθμες δοκιμές, μελέτες παρατήρησης και ανασκοπήσεις που εξετάζουν δίαιτες υψηλής ή χαμηλής πρόσληψης πρωτεϊνών ή υδατανθράκων. Για παράδειγμα σε μια μετα-ανάλυση 17 μελετών κοορτής των Noto et al., (2013) βρέθηκε να υπάρχει μια συσχέτιση

μεταξύ χαμηλών διατροφικών υδατανθράκων και αυξημένης θνησιμότητας. Όσον αφορά την αναλογία πρωτεϊνών / υδατανθράκων (PRO/CHO), υπάρχουν κάποιοι προβληματισμοί σχετικοί με τις επιπτώσεις στην υγεία των πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης, έναντι φυτικής, και υδατανθράκων υψηλού έναντι χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη που πιθανόν να επηρεάσουν την υγεία ανεξάρτητα από την αναλογία PRO/CHO (Le Couteur et al., 2016). Ωστόσο, η δίαιτα γενικά καθίσταται πολύπλοκη με αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μακροθρεπτικών συστατικών, αντισταθμιστικές αποκρίσεις και αβεβαιότητα σχετικά με το πως συνδέονται με τη γήρανση και την υγεία (Simpson et al., 2017).

Περιορισμός Μεθειονίνης

Η μεθειονίνη αποτελεί ένα θειούχο αμινοξύ που παίζει διάφορους βασικούς ρόλους σε κύτταρα και ιστούς και είναι απαραίτητη για τον άνθρωπο. Ωστόσο, τα πολύ υψηλά επίπεδα της στον οργανισμό σχετίζονται με τοξικές επιδράσεις, όπως η αύξηση της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα που είναι ένας παράγοντας κινδύνου για CVD (Ekmekcioglu, 2020). Ο περιορισμός της διατροφικής μεθειονίνης υποστηρίζεται ότι παρατείνει τη διάρκεια ζωής με διάφορους μηχανισμούς. Μερικοί από αυτούς είναι η μείωση του οξειδωτικού στρες (Pamplona & Barja, 2006), η διαμόρφωση άξονα ινσουλίνης / IGF-1, ο μεταβολικός επαναπρογραμματισμός, οι μεταβολές της δραστηριότητας mTOR και η μείωση του ρυθμού μετάφρασης και επιγενετικών αλλοιώσεων (Mladenović et al., 2019). Σύμφωνα με μια μελέτη των Forney et al., 2017 δίαιτα περιεκτικότητας 0,12-0,17% σε μεθειονίνη παρατείνει την διάρκεια ζωής των τρωκτικών και επιβραδύνει την δημιουργία ασθενειών σχετικών με τη γήρανση. Επίσης, λειτουργικές αλλαγές φάνηκε να προκαλούνται σε όλα σχεδόν τα όργανα με έμφαση στο ήπαρ και στον εγκέφαλο που παίζουν κεντρικό ρόλο στην προσαρμογή μειωμένης πρόσληψης μεθειονίνης. Όσον αφορά το ήπαρ, η μειωμένη πρόσληψη μεθειονίνης δρα κατά της στεάτωσης και επιβραδύνει την ανάπτυξη μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας μέσω μεταβολικών προσαρμογών. Επίσης, βελτιώνει την ανοχή στη γλυκόζη και την ευαισθησία στην ινσουλίνη και παράλληλα ασκεί αντιοξειδωτική δράση αναστρέφοντας διαδικασίες εμπλεκόμενες στη γήρανση (Mladenović et al., 2019). Οι χορτοφαγικές δίαιτες, πλούσιες σε φυτικές πρωτεΐνες θα μπορούσαν στο σημείο αυτό, να αποτελέσουν μια αντιγηραντική στρατηγική καθώς είναι χαμηλές σε μεθειονίνη, σε αντίθεση με το κρέας, το επεξεργασμένο κρέας και ψάρι και το σκληρό τυρί όπως το Emmental που έχουν υψηλή περιεκτικότητα μεθειονίνης. Ακόμη, εκτός από τη μεθειονίνη προτείνεται ότι και τα υψηλά επίπεδα BCAA πιθανόν να

συσχετίζονται με αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία, αν και τα στοιχεία είναι ελάχιστα. Για παράδειγμα, φάνηκε ότι αυξημένη πρόσληψη BCAA σε τρωκτικά διεγείρουν το mTOR. Σε αυτό το πλαίσιο φάνηκε ότι η λήψη δίαιτας μειωμένης σε BCAA βελτιώνει την ανοχή σε γλυκόζη σε άπαχα αλλά και σε παχύσαρκα ποντίκια, πράγμα που υποδηλώνει ότι και τα παχύσαρκα άτομα μπορεί να επωφεληθούν από τη χαμηλή πρόσληψη BCAA (Ekmekcioglu, 2020). Ο περιορισμός της μεθειονίνης φαίνεται να είναι σημαντική στρατηγική στην αντιγηραντική ιατρική καθώς και εργαλείο στη θεραπεία διάφορων κακοήθων ασθενειών σχετικών με τη γήρανση. Ιδιαίτερης σημασίας δείχνει να έχει η πιθανή προστατευτική επίδραση της μειωμένης πρόσληψης κρέατος, κυρίως βόειου-το οποίο έχει και την μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε μεθειονίνη-στην βιολογική γήρανση αλλά και στην ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Η αποτελεσματικότητα ωστόσο της στρατηγικής αυτής χρήζει περαιτέρω διερεύνησης όσον αφορά τον άνθρωπο (Mladenović et al., 2019).

3.3. Επαγωγή του μηχανισμού της Αυτοφαγίας

Η αυτοφαγία αφορά σε μια εξελικτικά καλά συντηρημένη διαδικασία η οποία εμφανίζεται σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα από τη ζύμη μέχρι τον άνθρωπο (Klionsky et al., 2016). Με την ενεργοποίησή της, η αυτοφαγία περιλαμβάνει τη δέσμευση κυτοσολικών συστατικών, δηλαδή κατεστραμμένα οργανίδια κυττάρων, πρωτεΐνες ή άλλα θρεπτικά συστατικά μακρομορίων, από φαγοφόρους που ωριμάζουν σε αυτοφαγοσώματα, δηλαδή κυστίδια διπλής μεμβράνης (Dikic, 2018; B. Levine & Kroemer, 2019). Τα αυτοφαγοσώματα έπειτα μεταφέρονται στο λυσόσωμα όπου «χωνεύονται» και τα αμινοξέα που απελευθερώνονται χρησιμοποιούνται στη συνέχεια για άλλες βιοχημικές διεργασίες. Με τον τρόπο αυτό λοιπόν επιτυγχάνεται ένα είδος βιοχημικής ανακύκλωσης. Αυτή η διαδικασία έχει συνδεθεί με τη γήρανση και επιβεβαιώνεται όλο και περισσότερο ότι η αυτοφαγία παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης που επιδρά στη διάρκεια ζωής (Ekmekcioglu, 2020). Η πτώση της συνολικής πρωτεολυτικής δραστηριότητας και η τροποποιημένη σηματοδότηση αντίχνευσης θρεπτικών συστατικών συνδέονται άμεσα με την αυτοφαγία. Η μειωμένη αυτοφαγία με τη γήρανση έχει αναφερθεί αρκετά σε ένα πλήθος οργανισμών, στους οποίους φάνηκε να εμφανίζεται προοδευτική συσσώρευση κατεστραμμένων κυτταρικών οργανιδίων και πρωτεϊνών. Η μείωση των μεταγραφών στα γονίδια και στις πρωτεΐνες που σχετίζονται με την αυτοφαγία έχει βρεθεί σε νηματώδη και στη μύγα. Οι γερασμένοι ιστοί θηλαστικών και ανθρώπων έδειξαν επίσης

μειωμένη έκφραση βασικών πρωτεϊνών αυτοφαγίας (Chung & Chung, 2019). Από την άλλη μεριά, Μάλιστα, η υπερέκφραση συγκεκριμένων γονιδίων αυτοφαγίας είναι δυνατόν να παρατείνει τον χρόνο ζωής σε πολλά είδη. Στο νηματώδες *C. Elegans* και στη ζύμη η αύξηση της αυτοφαγίας μπορεί να ενισχύσει τη μακροζωία, ενώ η υπερέκφραση της πρωτεΐνης ATG5 σε ποντίκια μπορεί επίσης να διεγείρει την αυτοφαγία αυξάνοντας τη διάρκεια ζωής (Lapierre et al., 2013; Pyo et al., 2013). Γενικά, οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν πως η αύξηση της αυτοφαγίας μπορεί να καταστεί μια αποτελεσματική προσέγγιση στην επιβράδυνση της γήρανσης και προώθησης της μακροζωίας. Οι μηχανισμοί ωστόσο με τους οποίους τα συστατικά ή οι διεργασίες της αυτοφαγίας φθίνουν με τη πάροδο της ηλικίας παραμένουν ασαφείς. Καθώς η αυτοφαγία από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση της αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία, σχετιζόμενη με διάφορα στάδια και πρωτεΐνες, οι εμπλεκόμενοι στην εξασθένηση της μηχανισμοί είναι πιθανό να είναι πολυπαραγοντικοί. Η αλλαγή στη σηματοδότηση της αυτοφαγίας κατά την έναρξη της σχετίζεται με τη καταστολή της. Δυο σημαντικές πρωτεΐνες, η mTOR και η AMPK εμπλέκονται σημαντικά στην ρύθμιση της έναρξης της αυτοφαγίας (J. Kim et al., 2011; Y. C. Kim & Guan, 2015). Η αυξημένη σηματοδότηση του mTOR προτείνεται ως η κυρίαρχη αιτία απορρύθμισης της συνολικής αυτοφαγικής διαδικασίας, δεδομένης της αυξημένης δραστηριότητας της σε πολλαπλές ασθένειες σχετικές με την ηλικία όπως μεταβολικές και νευροεκφυλιστικές. Αντίθετα με το mTOR που υπερδραστηριοποιείται κατά τη γήρανση, η έκφραση του AMPK καταστέλλεται και με τον τρόπο αυτό δύναται να επηρεάσει ή να καταστείλει την αυτοφαγία δρώντας σύμφωνα με τον mTOR. Σημαντικοί μεταγραφικοί παράγοντες που ρυθμίζουν τη γονιδιακή πρωτεϊνική έκφραση σχετίζονται με την αυτοφαγία, όπως ο παράγοντας νηστείας πρωτεΐνης δέσμευσης CRE ο οποίος αυξάνει την έκφραση των αυτοφαγικών γονιδίων ATG7, ULK1 και TFEB. Επίσης ο υποδοχέας που ενεργοποιείται από τον παράγοντα πολλαπλασιασμού υπεροξισωμάτων (PPAR) παίζει ρόλο στην ασιτία και κατευθύνει επίσης τη μεταγραφή των αυτοφαγικών γονιδίων (Chung & Chung, 2019). Και οι δύο παράγοντες μπορούν να δράσουν συντονισμένα για την προώθηση της αυτοφαγίας. Η γενετική διαγραφή τους μάλιστα έδειξε μείωση της αυτοφαγίας και ανεπαρκή μεταβολική απόκριση, ιδίως με τη στέρηση θρεπτικών συστατικών, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι οι δυο αυτοί παράγοντες είναι σημαντικά απορυθμισμένοι κατά τη γήρανση (Chung et al., 2018; Morris & Gold, 2012; Sung et al., 2004). Απαραίτητες είναι περισσότερες έρευνες για την αποσαφήνιση της σχέσης μεταξύ των μεταγραφικών παραγόντων και της ελαττωματικής αυτοφαγίας κατά τη γήρανση. Αναφορικά με τη διατροφή ισχυροί επαγωγείς της αυτοφαγίας φαίνεται να είναι ο

θερμιδικός περιορισμός και η πολυαμίνη σπερμιδίνη που θα αναλυθεί παρακάτω (Chung & Chung, 2019).

3.4. Μιμητικά θερμιδικού περιορισμού

Μέχρι στιγμής έχει αποδειχθεί πως ο θερμιδικός περιορισμός χωρίς υποσιτισμό αποτελεί ίσως τη μόνη στρατηγική που επεκτείνει αξιόπιστα τη διάρκεια υγείας στα θηλαστικά και στα πρωτεύοντα. Παρόλα αυτά η συμμόρφωση με ένα τέτοιο διατροφικό σχήμα αποτελεί συχνά εμπόδιο, πράγμα που έχει οδηγήσει στην εμφάνιση μιμητικών θερμιδικού περιορισμού (CRMs). Ως CRMs ορίζονται οι ενώσεις αυτές που πυροδοτούν τις προστατευτικές οδούς του θερμιδικού περιορισμού προωθώντας την αυτοφαγία. Αναμένεται ότι τα CRMs θα γίνουν τμήμα του φαρμακολογικού εξοπλισμού κατά της γήρανσης καθώς και άλλων ασθενειών σχετικών με την ηλικία (Madeo et al., 2019).

Ρεσβερατρόλη

Η ρεσβερατρόλη αποτελεί μια πολυφαινόλη που βρίσκεται στο κόκκινο κρασί και στα σταφύλια και θεωρείται ως μια ουσία που ασκεί ευεργετικά αποτελέσματα σε πολλές ασθένειες σχετικές με τη γήρανση (Seals et al., 2016). Η ρεσβερατρόλη ενεργοποιώντας το SIRT1 καθώς κι άλλους αγωνιστικούς παράγοντες ασκεί πλήθος αντιγηραντικών δράσεων στα κύτταρα. Επιπλέον, η ρεσβερατρόλη διαπερνά τις επιδράσεις της όχι μόνο μέσω του SIRT1 αλλά και μέσω της ενεργοποίησης της AMPK προκαλώντας αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη κυτταρο-προστατευτικά αποτελέσματα (Ekmekcioglu, 2020). Σύμφωνα με τους Timmers et al., (2011) ένα συμπλήρωμα ρεσβερατρόλης χορηγούμενο για 30 ημέρες σε παχύσαρκους ανθρώπους είχε θετικά αποτελέσματα στην υγεία τους που ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν έπειτα από CR. Αντίθετα, με βάση τους Yoshino et al., (2012) η ρεσβερατρόλη δεν έδειξε θετικές μεταβολικές επιδράσεις σε μη παχύσαρκες γυναίκες με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης, πράγμα που υπονοεί τα ευεργετικά αποτελέσματα της μόνο σε ανθρώπους με μεταβολικά νοσήματα. Ακόμη, σε πειράματα σε ποντίκια η ρεσβερατρόλη άσκησε ένα ευρύ φάσμα θετικών επιδράσεων στην υγεία και στη διάρκεια ζωής, όπως αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειωμένα επίπεδα IGF-1 και αυξημένη AMPK (Baur et al., 2006), μειωμένη λευκοματουρία, φλεγμονή και απόπτωση του αγγειακού ενδοθηλίου (Pearson et al., 2008). Ωστόσο, η ρεσβερατρόλη φάνηκε να παρατείνει τη διάρκεια ζωής μόνο σε ποντίκια που τρέφονταν με δίαιτα υψηλή σε λιπαρά (HFD) αλλά όχι σε ποντίκια που τρέφονταν με κανονική τροφή (Baur et al., 2006). Ακόμη,

αρκετές μελέτες εξέτασαν την δράση της ρεσβερατρόλης σε πρωτεύοντα θηλαστικά, δείχνοντας επαγωγή του SIRT1, βελτιωμένη σηματοδότηση ινσουλίνης και μειωμένη φλεγμονή στον λιπώδη ιστό ζώων που τρέφονται με δίαιτα υψηλή σε λιπαρά και ζάχαρη (HFS) (Madeo et al., 2019). Όσον αφορά τους ανθρώπους, γενικά απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την εκτίμηση των θετικών μεταβολικών επιδράσεων της ρεσβερατρόλης (Ekmekcioglu, 2020).

Σπερμιδίνη

Η σπερμιδίνη αποτελεί μια πολυαμίνη ανευρισκόμενη σε μια ποικιλία τροφίμων όπως τα μανιτάρια, τα όσπρια, το καλαμπόκι, τα δημητριακά ολικής άλεσης, το παλαιωμένο τυρί και το φύτρο σιταριού. Επίσης, η σπερμιδίνη συντίθεται και στο ανθρώπινο σώμα από προβιοτικά βακτήρια του εντέρου. Πολυαμίνες όπως η σπερμιδίνη ασκούν βασικές επιδράσεις στο κύτταρο, όπως: επηρεάζουν την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό του, σταθεροποιούν το DNA και το RNA, συμβάλουν στην ανίχνευση ελεύθερων ριζών και επηρεάζουν τις ενζυμικές λειτουργίες ή την απόπτωση (Ekmekcioglu, 2020). Επιπλέον, σε μια πρωταρχική εργασία των Eisenberg et al., (2009) αποδείχθηκε, ότι η σπερμιδίνη αυξάνει τη διάρκεια ζωής διαφορετικών μοντέλων ασπόνδυλων όπως ζυμομύκητες, σκουλήκια, μύγες καθώς και ανθρώπινων ανοσοκυττάρων. Από αυτό λοιπόν φαίνεται ότι πολλές αντιγηραντικές ιδιότητες της σπερμιδίνης σχετίζονται με την ικανότητα της να προκαλεί κυτταροπροστατευτική αυτοφαγία. Ακόμη έχει αποδειχθεί ότι η σπερμιδίνη αναστέλλει τον παράγοντα mTORC1 και ενεργοποιεί την AMPK. Επιπλέον, σε μελέτες παρατήρησης η διατροφική πρόσληψη σπερμιδίνης ήταν αντιστρόφως ανάλογη με τη καρδιαγγειακή νόσο και τον θάνατο. Ακόμη, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων πολυαμίνης με την ηλικία σε πολλά είδη, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου κάτι που θα μπορούσε να σχετίζεται μερικώς με τις μειωμένες ενζυμικές δραστηριότητες που παράγουν πολυαμίνες (Ekmekcioglu, 2020). Σε μια μελέτη των Pucciarelli et al., (2012) βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα σπερμιδίνης στο αίμα των αιωνόβιων, συγκριτικά με άτομα ηλικίας 60-80 ετών. Τέλος, αν και φαίνεται ότι η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε σπερμιδίνη μπορεί να υποστηρίξει την διάρκεια ζωής και την υγεία, απαραίτητα είναι περισσότερα στοιχεία όσον αφορά τον άνθρωπο (Ekmekcioglu, 2020).

Ασπιρίνη

Το μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο ακετυλο-σαλικυλικό οξύ ή αλλιώς ασπιρίνη έχει επίσης επιδράσεις που αυξάνουν τη διάρκεια ζωής σε διάφορους οργανισμούς όπως είναι τα ποντίκια. Το σαλικυλικό οξύ μέσω αναστολής του EP300 ενεργοποιεί επίσης την αυτοφαγία. Η ασπιρίνη επιπλέον φάνηκε να μειώνει την σηματοδότηση του mTOR και να ενεργοποιεί την AMPK και την αυτοφαγία σε καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου. Η ενεργοποίηση της AMPK βρέθηκε επίσης σε ποντίκια και πιθανόν αντιπροσωπεύει ένα βασικό μηχανισμό των επιδράσεων CRM προκαλούμενες από την ασπιρίνη (Madeo et al., 2019). Ακόμη η ασπιρίνη είχε προταθεί ως αντικαρκινικό φάρμακο, καθώς η συνεχής λήψη της συσχετίστηκε με μειωμένη εμφάνιση και μειωμένη μετάσταση του καρκίνου του μαστού και του προστάτη στον άνθρωπο (Patrignani & Patrono, 2016). Επιδράσεις μείωσης της θνησιμότητας βρέθηκαν σε αρκετές μελέτες σε ανθρώπους έπειτα από μακροχρόνια λήψη μικρών δόσεων ασπιρίνης (75-300mg/d για 3-10 χρόνια). Επίσης αρκετές μετα-αναλύσεις είχαν προτείνει την ασπιρίνη ως πρωτογενή και δευτερογενή θεραπεία πρόληψης των CVD, μειώνοντας τον κίνδυνο και τη θνησιμότητα. Ταυτόχρονα η ασπιρίνη φάνηκε να έχει προστατευτική καρδιακή δράση και βελτίωση ανοχής στη γλυκόζη στα τρωκτικά (Liu, Liu, et al., 2017). Γενικά, η ασπιρίνη ενδείκνυται ως ένα αποδοτικό και οικονομικό CRM υψηλού θεραπευτικού δυναμικού έναντι πολλών ασθενειών χαμηλού κινδύνου για την ανθρώπινη υγεία. (Madeo et al., 2019).

Μετοφορμίνη

Η μετοφορμίνη αποτελεί ένα παράγωγο φυσικών γουανιδίων ευρισκόμενο στη γαλλική πασχαλία (*Galega officinalis*), ένα φυτό που χρησιμοποιείται στη λαϊκή ιατρική εδώ και πολλούς αιώνες. Σήμερα, η μετοφορμίνη χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει η παράταση διάρκειας ζωής σε διάφορα ζωικά μοντέλα συμπεριλαμβανομένων των θηλαστικών με τη χορήγηση της. Στον άνθρωπο η μετοφορμίνη φαίνεται να είναι ωφέλιμη έναντι ορισμένων ασθενειών σχετικών με την ηλικία όπως ο καρκίνος, τα CVD και το μεταβολικό σύνδρομο (Madeo et al., 2019). Μια μετα-ανάλυση διαβητικών σχετικά με τη χρήση της μετοφορμίνης, έδειξε ότι μειώνει τη θνησιμότητα από κάθε αιτία και τις ασθένειες σχετικές με την ηλικία (J. M. Campbell et al., 2017). Η γεροπροστατευτική αυτή δράση σε συνδυασμό με τις μικρές παρενέργειες της έχει ωθήσει την έναρξη πολλών κλινικών δοκιμών. Η μετοφορμίνη ακόμη εμπεριέχει σημαντικές μεταβολικές επιδράσεις του CR και διεγείρει την αυτοφαγία όπως φάνηκε σε παχύσαρκα ποντίκια με καρδιακή δυσλειτουργία. Ακόμη, μπορεί να επηρεάσει άμεσα την έκφραση του

γονιδίου SIRT1. Δεν είναι βέβαιο εάν οι επιδράσεις της βασίζονται στην υποακετυλίωση των πρωτεϊνών. Συνολικά, τα τρέχοντα δεδομένα υποδηλώνουν πως η μετοξομίνη θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως ένα καλόπιστο CRM εάν επιβεβαιωθούν και οι αιτιώδεις επιδράσεις της στην υποακετυλίωση των πρωτεϊνών (Madeo et al., 2019).

Ραπαμυκίνη

Η ραπαμυκίνη αφορά σε μια μακρολιδική ένωση παραγόμενη από το *Streptomyces Hygroscopicus*. Χρησιμοποιήθηκε αρχικά ως αντιμυκητιασική θεραπεία και αποτελεί ένα ανοσο-κατασταλτικό εγκεκριμένο από την FDA, το οποίο έχει αποδειχθεί ότι παρατείνει τη διάρκεια ζωής στο *C. Elegans*, *D. Melanogaster* και στα ποντίκια (Ehninger et al., 2014). Η ραπαμυκίνη έχει συνδεθεί ακόμη με την καρδιοπροστασία, τις αντινευροεκφυλιστικές επιδράσεις και την πρόληψη παχυσαρκίας σε διάφορα τρωκτικά. Μεγάλος αριθμός κλινικών δοκιμών έχουν ερευνήσει την αποτελεσματικότητα της ραπαμυκίνης και των όμοιων της, στη θεραπεία ασθενειών, όπως του καρκίνου (Madeo et al., 2019). Η ραπαμυκίνη αναστέλλει το mTORC1 και προάγει την αυτοφαγία ανεξάρτητα από το SIRT1 (Y. C. Kim & Guan, 2015), όμως έχουν τεκμηριωθεί συνδέσεις με πιθανές διαδικασίες αποακετυλίωσης που σχετίζονται με την αυτοφαγία (Füllgrabe et al., 2013). Μένει να διευκρινιστεί εάν τέτοιες διαδικασίες συμβάλλουν στις θετικές επιδράσεις της ραπαμυκίνης ώστε να πληροί της προϋποθέσεις για CRM. Παρόλα αυτά, οι ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες της ραπαμυκίνης υποσκάπτουν την ευρεία κλινική εφαρμογή της, ενώ η παρατεταμένη θεραπεία με ραπαμυκίνη φαίνεται να επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον διαβήτη μειώνοντας τη διάρκεια ζωής των διαβητικών ποντικών. Εάν η διαλείπουσα χορήγηση ραπαμυκίνης μπορεί να προσπεράσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κάτι που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης (Madeo et al., 2019).

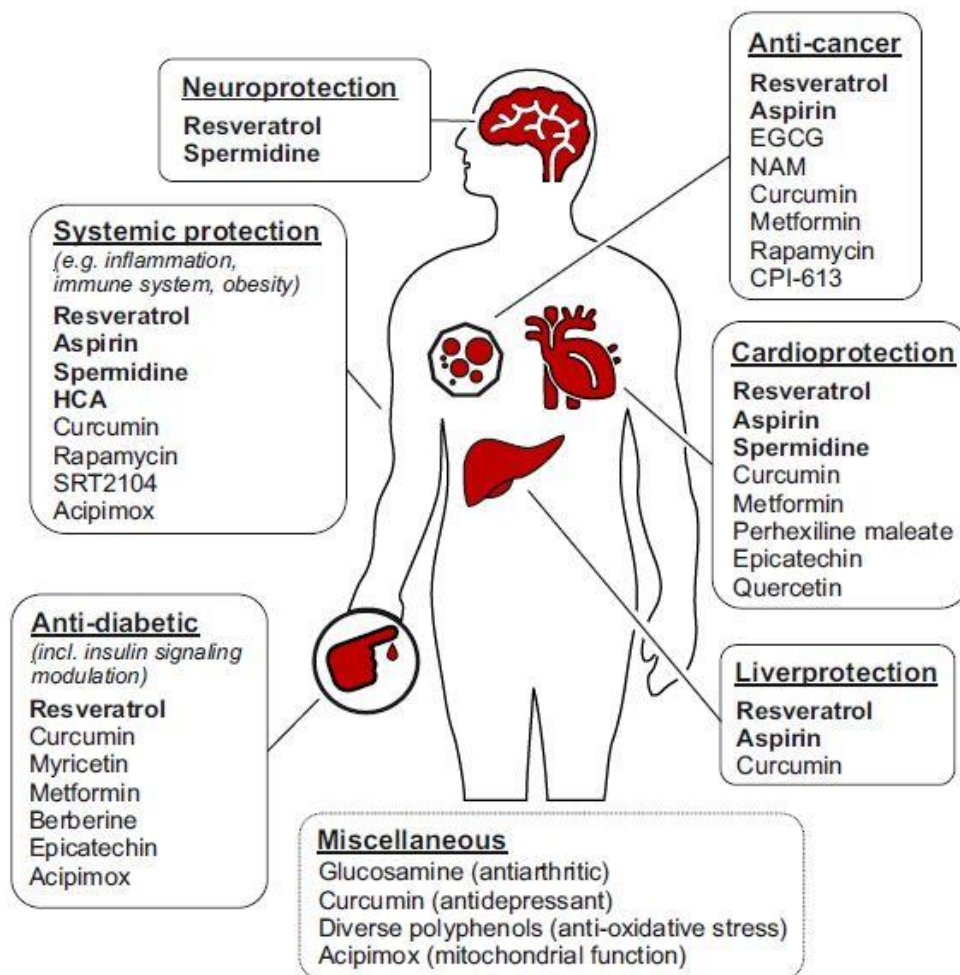
Πολυφαινόλες

Γενικά, οι φαινολικές ενώσεις μπορεί να αποτελούν μια ελκυστική πηγή πιθανών CRM. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει την αυξημένη πρόσληψη τροφών πλούσιων σε πολυφαινόλες όπως φρούτα, λαχανικά, καφές, τσάι, κρασί, με χαμηλότερη εμφάνιση κακοήθων, καρδιαγγειακών και νευροεκφυλιστικών νόσων. Ως παράδειγμα αναφέρονται το καφεϊκό οξύ (CA) ανευρισκόμενο στο φλοιό του ευκαλύπτου και το γαλλικό οξύ (GA) στο μαύρο τσάι και σε πολλά φυτά καθώς και τα παράγωγά τους, τα οποία βάσει αναφορών, προκαλούν αυτοφαγία, ενεργοποίηση της AMPK, αποακετυλίωση πρωτεϊνών, αυξημένη

μακροζωία σε όλα τα είδη και αντιδιαβητικές επιδράσεις. Ακόμη, ο φαινυλεστέρας CA (CAPE), ένας ενεργοποιητής AMPK και σημαντικό βιοδραστικό συστατικό της πρόπολης, έχει ευρείες ιδιότητες προαγωγής της υγείας (Madeo et al., 2019). Η κουρκουμίνη, επιπλέον, κύρια πολυφαινόλη στο ρίζωμα του κουρκουμά, αποτελεί ένα παραδοσιακό ιατρικό βότανο. Έχει φανεί ότι η σίτιση με κουρκουμίνη παρατείνει τη διάρκεια ζωής των μη τρωκτικών μοντέλων ενώ ασκεί διάφορες προστατευτικές δράσεις σε μοντέλα τρωκτικών (Rahmani et al., 2018). Πλήθος κλινικών δοκιμών στοχεύουν να αξιολογήσουν τις επιπτώσεις της κουρκουμίνης στην υγεία του ανθρώπου καθώς αναφέρθηκαν πολλές θετικές επιδράσεις σε ασθένειες όπως ο καρκίνος, το μεταβολικό σύνδρομο, η κατάθλιψη και ο διαβήτης (Zheng et al., 2018). Ο τρόπος δράσης της κουρκουμίνης, όπως και άλλων πολυφαινολών μένει να διευκρινιστεί, πιθανόν να περιλαμβάνει αντιοξειδωτικές ιδιότητες και πρόκληση αυτοφαγίας, σε ορισμένες τουλάχιστον παθολογικές ρυθμίσεις (Madeo et al., 2019). Κάποιες πολυφαινόλες όπως το ανακαρδικό οξύ από το κέλυφος του κάσιους και η γαρκινόλη από το καρπό του δέντρου Kokum, *Garcinia indica*, δρουν ως αναστολείς του EP300 προάγοντας την αυτοφαγία και την υγεία (Pietrocola et al., 2015). Επιπλέον, πολλά φλαβονοειδή προάγουν επίσης την αυτοφαγία που σχετίζεται με αποακετυλίωση πρωτεϊνών, όπως είναι η κερσετίνη που βρίσκεται στο μαύρο τσάι, τα κρεμμύδια, τη ρόκα, τον κουρκουμά και τα φρούτα, καθώς και η λιγότερο άφθονη μυρικετίνη που βρίσκεται επιπλέον στον μαϊντανό και στο σκόρδο (Pietrocola et al., 2012). Αντικαρκινικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα αναφέρθηκαν για τη κερσετίνη, ενώ φάνηκε να βελτιώνει την αρτηριακή πίεση ασθενών με υπέρταση, παχυσαρκία και διαβήτη τύπου 2, μειώνοντας και τα επίπεδα LDL του πλάσματος (Madeo et al., 2019). Ακόμη, τα φλαβονοειδή κατεχίνη και επικατεχίνη της μορφής *cis* που αφθονούν στο κακάο, στο τσάι και στο κόκκινο κρασί, βρέθηκε από μελέτες σε ζώα και δοκιμές σε ανθρώπους ότι έχουν καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες (Aprotosoaie et al., 2016). Η επικατεχίνη αποδείχθηκε ότι μεταβάλλει το προφίλ γονιδιακής έκφρασης μειώνοντας ελαφρώς τα γονίδια που σχετίζονται με φλεγμονή και λιπογένεση (Esser et al., 2018). Συμπερασματικά, οι περισσότερες πολυφαινόλες διαθέτουν αντιοξειδωτικές ουσίες και πλειοτροπικές επιδράσεις σε διάφορους μοριακούς στόχους καθιστώντας δυσμενή τη μελέτη του ακριβούς τρόπου λειτουργίας τους. Επίσης, αλλαγές όπως η γλυκοζυλίωση πιθανόν να μεταβάλουν τα βιοενεργά συστατικά τους *in vivo* (Madeo et al., 2019).

Οι τρέχουσες και μελλοντικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις θα προσδιορίσουν τα οφέλη του κάθε CRM στην ανθρώπινη υγεία (Εικόνα 3.4). Περισσότερα CRM μπορεί να

ανακαλυφθούν στο μέλλον δημιουργώντας βελτιστοποιημένες εκδόσεις γνωστών CRM για τη φαρμακευτική χημεία, ενώ δεν είναι απίθανο να αναπτυχθούν και συνδυαστικές προσεγγίσεις. Πλήθος CRMs αδυνατούν να παρατείνουν τη διάρκεια ζωής στον ίδιο βαθμό όπως ο CR πράγμα που γεννά ιδέες για συνδυαστικές θεραπείες όπως για παράδειγμα η ρεσβερατρόλη με τη σπερμιδίνη για την προώθηση της αυτοφαγίας (Morselli et al., 2011) και η ραπαμυκίνη με τη μετοφορμίνη για τη παράταση της διάρκειας ζωής σε σκουλήκια (Admasu et al., 2018) σύμφωνα με μελέτες. Τέτοιες μελέτες δείχνουν τις σημαντικές δυνατότητες τέτοιων συνδυαστικών προσεγγίσεων στο κομμάτι της αντιγήρανσης. Ανεξάρτητα από την εκκρεμή θεραπευτική επιβεβαίωση των CRMs ως αυτόνομα ή συνδυαστικά εκλαμβανόμενα, τα τρέχοντα δεδομένα αποδεικνύουν τις ευρείες δυνατότητες πρόκλησης φαρμακολογικής αυτοφαγίας ως εφικτή και αποτελεσματική στρατηγική έναντι πλήθους ασθενειών (Madeo et al., 2019).



Εικόνα 3.4 Πιθανές φυσιολογικές επιδράσεις των CRM που παρατηρούνται σε κλινικές μελέτες

3.5 Νεότερα δεδομένα έρευνας

Σύμφωνα με μια πολύ πρόσφατη μελέτη των Lionaki et al., (2022) φαίνεται πως η μιτοχονδριακή λειτουργία συνδέεται στενά με τη μακροζωία. Έχει αποδειχθεί ότι τα δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια συσσωρεύονται με την πάροδο του χρόνου σε αρκετούς οργανισμούς και είναι σχετικά με ένα σύνολο απειλητικών για τη ζωή νοσημάτων. Στο σημείο αυτό, η αποδυνάμωση της μιτοχονδριακής βιοσύνθεσης, θα ήταν δυνατόν να δράσει προστατευτικά κατά της συσσώρευσης αυτής. Τα νέα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η μειωμένη μιτοχονδριακή αφθονία μπορεί να είναι ωφέλιμη στην 3η ηλικία και στο υπόβαθρο της ασθένειας. Συγκεκριμένα, η μείωση του μιτοχονδριακού φορτίου, μέσω της καταστολής του συστήματος εισαγωγής μιτοχονδριακών πρωτεϊνών, το οποίο αναφέρεται ως Mito-chondrial abundance driven by mitochondrial protein import system suppression (MitoMISS) προστατεύει από τη κυτταρική γήρανση. Ωστόσο, παρά την ύπαρξη στοιχείων η μείωση του μιτοχονδριακού φορτίου ως παρέμβαση υπέρ της μακροζωίας δεν έχει εφαρμοστεί ποτέ. Η έρευνα πραγματοποίησε πειράματα χρησιμοποιώντας τον νηματώδη *C. elegans* ώστε να αξιολογήσει τις επιπτώσεις της μειωμένης εισαγωγής μιτοχονδριακής πρωτεΐνης στη φυσιολογία του οργανισμού. Φάνηκε πως η αναστολή των κύριων οδών μιτοχονδριακής πρωτεΐνης, ενεργοποιεί την απόκριση της μη αναδιπλωμένης πρωτεΐνης (UPR_{mt}) συντονίζοντας έναν προσαρμοστικό επαναπρογραμματισμό του μεταβολισμού, που με τη σειρά του ενεργοποιεί μια αυτόνομη οδό μακροζωίας. Το MitoMISS, φαίνεται να ενεργοποιεί ένα ανεξάρτητο μονοπάτι μακροζωίας που δρα συγχρόνως με καθιερωμένες οδούς σχετικές με τη διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών, όπως η μειωμένη σηματοδότηση ινσουλίνης και ο θερμιδικός περιορισμός. Προς το παρόν, οι καταβολικές αντιδράσεις που πυροδοτούνται από την πείνα, τον CR ή την έλλειψη θρεπτικών συστατικών έχουν συνδεθεί με τη μακροζωία σε πολλά είδη. Επιπλέον, συμπληρώματα διατροφής συγκεκριμένων αμινοξέων, όπως μεθειονίνη, σερίνη, αργινίνη κ.α. έχει αποδειχθεί ότι προάγουν τη μακροζωία στα νηματώδη. Η γλυκόλυση και η de novo βιοσύνθεση σερίνης σύμφωνα με την έρευνα, συνδέονται αιτιολογικά με τη μακροβιότητα. Τέλος, η κατανόηση της μετατόπισης της μιτοχονδριακής πρωτεΐνης ως ρυθμιστή της μακροζωίας είναι ακόμη αινιγματική, ωστόσο είναι πολλά υποσχόμενη για τον σχεδιασμό ειδικών παρεμβάσεων και την αποσαφήνιση του τρόπου με τον οποίο συμβάλλει στη μακροζωία.

Κεφάλαιο 4^ο: Διατροφικά μοτίβα, συστάσεις και άσκηση για τη προώθηση της μακροζωίας

4.1. «Μπλε ζώνες»

Σύμφωνα με τη δίδυμη μελέτη κοορτής των (Herskind & McGue, 1996) που διερεύνησε τη φύση και το μέγεθος των γενετικών επιδράσεων στην ανθρώπινη μακροζωία φάνηκε ότι μόνο το 20% περίπου της διάρκειας ζωής του μέσου ανθρώπου υπαγορεύεται από τα γονίδια ενώ το υπόλοιπο 80% αποτελεί συνέπεια του τρόπου ζωής. Το 2004, ο Dan Buettner, διευθύνων σύμβουλος της Blue Zones LLC, και η ομάδα του δημοσίευσαν συγκεκριμένες πτυχές του τρόπου ζωής και περιβάλλοντος που οδήγησαν σε εξαιρετη μακροζωία. Βρήκε λοιπόν πως 5 δημογραφικά επιβεβαιωμένες περιοχές του πλανήτη (Λόμα Λίντα, Σαρδηνία, Ικαρία, Οκινάουα, Νικόγια) εμφάνισαν το υψηλότερο ποσοστό αιωνόβιων όπως φαίνεται στην Εικόνα 4.1 Οι περιοχές αυτές ονομάστηκαν «Μπλε ζώνες» όπου οι άνθρωποι φτάνουν την ηλικία των 100 ετών με 10 φορές υψηλότερους ρυθμούς από ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Βρέθηκε ακόμη ότι ο τρόπος ζωής των ατόμων αυτών προσδιορίζεται από 9 χαρακτηριστικά μεταξύ των οποίων η έμφαση στη φυσική κίνηση και σε εργασίες εκτός και εντός σπιτιού, η μείωση του στρες και του άγχους, ο «κανόνας 80%» που συνίσταται στην κατανάλωση του 80% της ποσότητας από κάθε γεύμα, ενώ το τελευταίο μικρό γεύμα να καταναλώνεται αργά το απόγευμα η νωρίς το βράδυ. Ακόμη, υψηλή κατανάλωση φυτικών τροφίμων κυρίως φάβα, σόγια, φακές και μικρή κατανάλωση κρέατος, μέτρια κατανάλωση κρασιού με φίλους ή με το φαγητό, υγιής κοινωνική ζωή και τήρηση υγιεινών συμπεριφορών (Buettner & Skemp, 2016).

Όσον αφορά τη διατροφή, η διαίτα των κατοίκων της Σαρδηνίας βασίζεται κυρίως στα φυτικά τρόφιμα, ψωμί ολικής αλέσεως, φασόλια, λαχανικά κήπου και φρούτα. Το κρέας κρέας καταναλώνεται κυρίως τις Κυριακές και σε ειδικές περιστάσεις. Η μέτρια κατανάλωση κρασιού και συγκεκριμένα του Cannonau που περιέχει 2-3 φορές περισσότερα φλαβονοειδή που καθαρίζουν τις αρτηρίες, σε σχέση με άλλα κρασιά, ενώ θεωρείται ότι

συμβάλει στη μείωση του στρες. Στην Οκινάουα, η μακροζωία αποδίδεται σε πολλές αιτίες μεταξύ των οποίων στη τήρηση του κανόνα 80% ώστε να αποφεύγεται η υπερβολική σίτιση. Οι κάτοικοι της Λόμα Λίντα που ζουν περισσότερο κατά μια δεκαετία από τον μέσο Αμερικανό, στηρίζουν τη διατροφή τους στα φυλλώδη λαχανικά, χόρτα, ξηρούς καρπούς και όσπρια, ενώ επίσης και οι κάτοικοι της Νικόγια τρώνε άφθονα τροπικά φρούτα πλούσια σε αντιοξειδωτικά αποφεύγοντας τα επεξεργασμένα τρόφιμα.



Εικόνα 4.1 Μπλε ζώνες

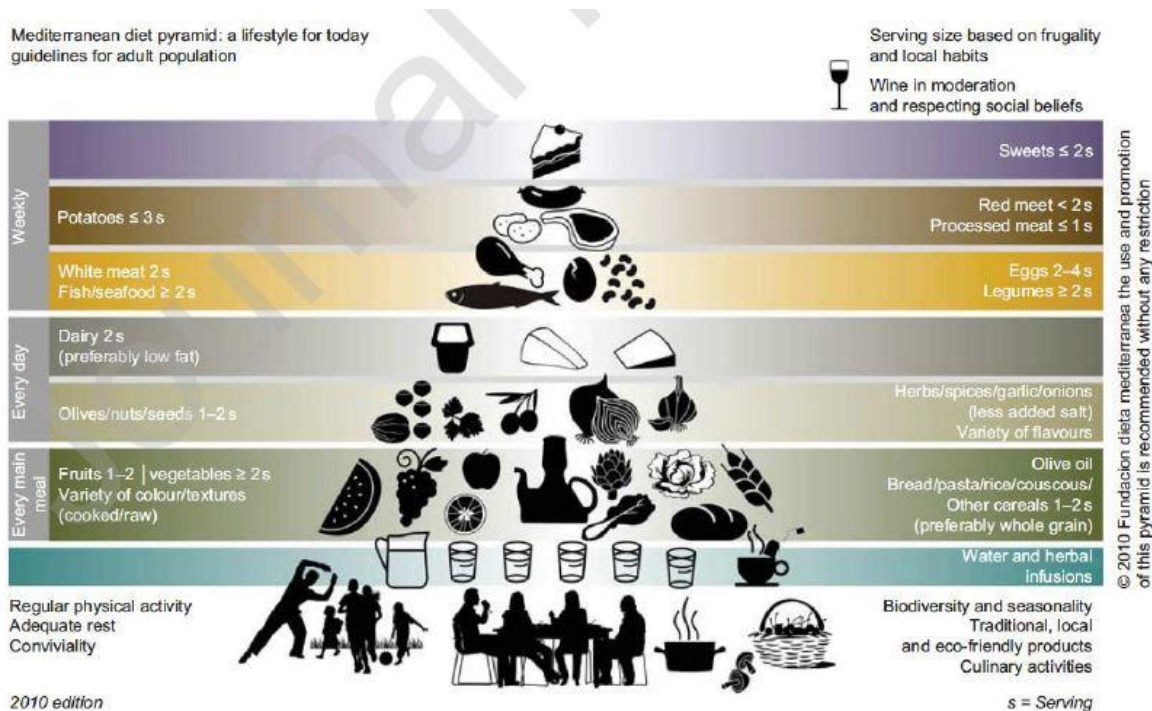
(Buettner & Skemp, 2016)

Ένα από τα μυστικά τους μάλιστα αποτελεί το νερό πλούσιο σε ασβέστιο και μαγνήσιο που πιστεύεται ότι προστατεύει από καρδιακές παθήσεις και προάγει την υγεία των οστών. Τέλος, στην Ικαρία φάνηκε πως οι άνθρωποι ζουν 8 χρόνια περισσότερο από τους Αμερικανούς, εμφανίζουν 20% μικρότερο ποσοστό καρκίνου, 50% λιγότερες καρδιακές παθήσεις και σχεδόν καθόλου άνοια. Οι Ικαριώτες τρώνε μια παραλλαγή της μεσογειακής διατροφής με πολλά φρούτα, λαχανικά δημητριακά ολικής άλεσης, φασόλια, πατάτες και ελαιόλαδο, ενώ επίσης τρώνε λιγότερο και κοιμούνται το μεσημέρι πράγμα που συμβάλει στη μείωση του στρες και την ηρεμία της καρδιάς (Buettner & Skemp, 2016). Αξιοσημείωτη αποτελεί επίσης η ποικιλία στη πρόσληψη των μακροθρεπτικών όπου στην παραδοσιακή δίαιτα της Οκινάουα, οι υδατάνθρακες παρέχουν το 90% των συνολικών θερμίδων, κυρίως από λαχανικά, ενώ στη μεσογειακή διατροφή παρέχεται 40% από λίπος, κυρίως μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά (Kromhout, 1989). Σε μια μελέτη ανδρών και γυναικών άνω των 80 ετών στην Ικαρία, φάνηκε πως το ποσοστό των ατόμων 90 ετών και άνω ήταν πολύ υψηλότερο του Ευρωπαϊκού μέσου όρου πληθυσμού. Η πλειοψηφία των

ηλικιωμένων ανέφερε καθημερινή σωματική δραστηριότητα, υγιεινές διατροφικές συνήθειες, αποφυγή καπνίσματος, κοινωνικές συναναστροφές, μεσημεριανό ύπνο και πολύ χαμηλά ποσοστά κατάθλιψης. Τα ευρήματα αυτά υπονοούν πως η αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών, γενετικών και συμπεριφορικών χαρακτηριστικών μπορεί να καθορίσει τη μακροζωία. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα ωστόσο για να κατανοηθεί η συσχέτιση μεταξύ αυτών των παραγόντων (Panagiotakos et al., 2011).

4.2. Μεσογειακή Δίαιτα

Στοιχεία της MD συναντώνται ήδη από την κλασική Ελλάδα και τη Ρωμαϊκή αυτοκρατορία, όπου βασική διατροφή ήταν το ψωμί, το ελαιόλαδο, το κρασί, τα όσπρια, τα φρούτα, τα δημητριακά και ελάχιστα το κρέας. Η μεγάλη σημασία που αποδίδονταν στη διατροφή φαίνεται κι από τα ρητά διαφόρων φιλοσόφων μεταξύ και του Ιπποκράτη, ο οποίος υποστήριζε την ισχύ της διατροφής που συνδυαστικά με την τακτική σωματική άσκηση αποτελούσε τη προϋπόθεση διατήρησης καλής υγείας (Hidalgo-Mora et al., 2020). Η παραδοσιακή MD είναι στο σύνολο της ένα διατροφικό πρότυπο αποτελούμενο από υψηλή κατανάλωση φυτικών τροφίμων (φρούτα, λαχανικά, ξηρούς καρπούς, όσπρια και ακατέργαστα δημητριακά), μειωμένη κατανάλωση κρέατος, ιδιαίτερα κόκκινου και επεξεργασμένου καθώς και προϊόντων του, μέτρια έως υψηλή κατανάλωση ψαριών και χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών, εκτός του γιαουρτιού και των τυριών μακράς διάρκειας. Επιπλέον, περιλαμβάνει μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, κυρίως κρασιού και συνήθως μαζί με το φαγητό. Ωστόσο, η συνολική πρόσληψη λιπιδίων είναι υψηλή, περίπου 40% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης, όμως η αναλογία μονοακόρεστων (MUFA) προς κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA) είναι υψηλή λόγω μεγάλης περιεκτικότητας MUFA στο ελαιόλαδο που αποτελεί κυρίαρχο συστατικό της MD (Martinez-Gonzalez & Martin-Calvo, 2016). Η ουσία της δίαιτας αυτής είναι κυρίως χορτοφαγική ενώ διαφέρει σημαντικά της Αμερικανικής και βόρειο-ευρωπαϊκής διατροφής. Το ενδιαφέρον για την MD προήλθε ως συνέπεια μιας σειράς δημοσιεύσεων που προέκυψαν από τη Μελέτη των επτά χωρών στις αρχές της δεκαετίας του 1960, ενώ ένα βασικό μοντέλο της MD υλοποιήθηκε το 1995 με τη δημιουργία της εικονικής αναπαράστασης μιας πυραμίδας που επιδέχθηκε προσπάθειες βελτίωσης με στόχο τη γενική συναίνεση (Εικόνα 4.2) (Hidalgo-Mora et al., 2020).



Εικόνα 4.2 Η ανανεωμένη πυραμίδα που αντανακλά τα κύρια διατροφικά συστατικά της MD και τη σχετική συχνότητα πρόσληψής τους. Αναπαράγεται με άδεια του Dr L Serra-Majem.

(Hidalgo-Mora et al., 2020)

Τα κλινικά οφέλη της MD βρέθηκαν για πρώτη φορά στην επιδημιολογική μελέτη των επτά χωρών, όπου οι διατροφικές συνήθειες των χωρών γύρω από τη λεκάνη της Μεσογείου συσχετίστηκαν με μειωμένα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο, καρκίνο και άλλες χρόνιες ασθένειες, ενώ υπήρξε συσχέτιση με τη μακροζωία (Keys, 2009). Η MD έχει αναδειχθεί ως ένα κατάλληλο «φυτοκεντρικό» διατροφικό πρότυπο, ικανό να επηρεάσει τους μηχανισμούς που οδηγούν στον φαινότυπο της γήρανσης και να μειώσει τους παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην εμφάνιση πλήθους ασθενειών σχετικών με την ηλικία. Παράλληλα έχει συνδεθεί με την υγιή γήρανση, το δυνητικά μεγαλύτερο μήκος τελομερών λευκοκυττάρων και την αυξημένη δραστηριότητα τελομεράσης. Η MD υποστηρίζεται ότι δρα καλύτερα στο σύνολο της παρά αθροιστικά από τα συστατικά της στο μήκος των τελομερών (Davinelli et al., 2019). Σύμφωνα με αποτελέσματα της μελέτης PREDIMED-NAVARRA που αξιολόγησε τη σχέση μεταξύ μήκους τελομερών (TL) και αλλαγών στους δείκτες παχυσαρκίας σε συμμετέχοντες έπειτα από 5ετή παρέμβαση με MD, φάνηκε να υπάρχει βελτίωση των δεικτών παχυσαρκίας με ταυτόχρονη αύξηση του TL. Το δεδομένο αυτό μπορεί να προσφέρει περαιτέρω πληροφορίες για τα βιολογικά

μονοπάτια που οδηγούν στη παχυσαρκία. (García-Calzón et al., 2014). Επίσης ορισμένα φυτοχημικά, όπως τα φλαβονοειδή, ανευρισκόμενα σε κοινά όσπρια της MD δύνανται να αναστείλουν τη δραστηριότητα της τελομεράσης σε διάφορα καρκινικά κύτταρα (Davinelli et al., 2019). Αντιθέτως, το λευκό ψωμί φάνηκε να έχει την χειρότερη επίδραση στο TL πιθανόν λόγω χρήσης ραφιναρισμένων προϊόντων δημητριακών αλεύρου (García-Calzón et al., 2015). Παρόλο που η συσχέτιση μεταξύ διατροφής και μήκους τελομερών ερευνάται ακόμη, η σημασία της διατήρησης του TL, η χρωμοσωμική σταθερότητα και η πρόληψη της κυτταρικής γήρανσης έχει εξάψει το ενδιαφέρον γύρω από την διατροφή ιδίως για την MD. Αυτό εξηγείται λόγω του βασικού της πλεονεκτήματος της που είναι η συνέργεια μεταξύ ποικίλων βιοενεργών συστατικών, καθώς και η δυνατότητα της για μείωση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες (Davinelli et al., 2019).

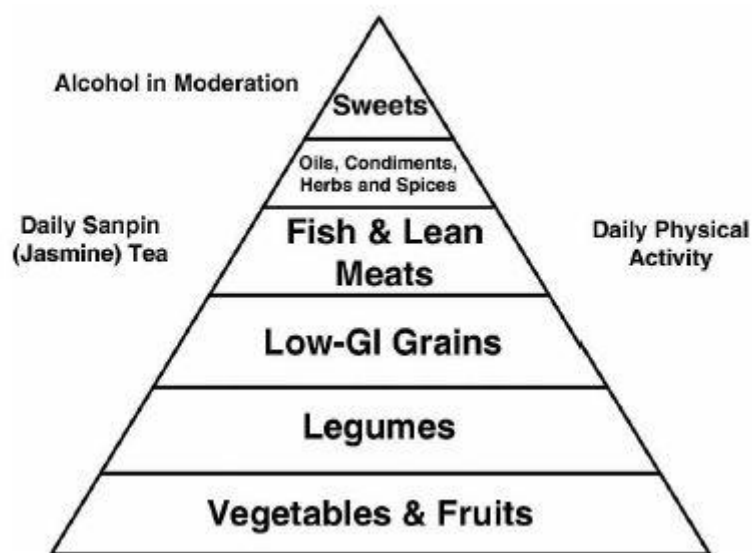
4.2.1. Δίαιτα DASH

Η δίαιτα Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) αποτελεί την πιο κοινή δίαιτα για την καταπολέμηση της υπέρτασης και προτάθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνεύμονα και Αίματος για την εξυπηρέτηση του σκοπού αυτού. Η δίαιτα DASH είναι πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης, γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά, ψάρια, πουλερικά, φασόλια, ξηρούς καρπούς και σπόρους, ενώ είναι χαμηλή σε αλάτι, ζάχαρη και σε κόκκινο κρέας συγκριτικά με τη Δυτική διατροφή που θα αναφερθεί παρακάτω. Με στόχο τη καρδιακή προστασία, επιπλέον είναι χαμηλή σε κορεσμένα, τρανς λιπαρά οξέα και χοληστερόλη ενώ είναι πλούσια σε κάλιο, μαγνήσιο, ασβέστιο και φυτικές ίνες που συμβάλλουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Σύμφωνα με έρευνες, έχει φανεί ότι η δίαιτα DASH εκτός από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, μπορεί να βελτιώσει και άλλους παράγοντες κινδύνου για CVD όπως τα επίπεδα HDL, τα τριγλυκερίδια και τη γλυκόζη αίματος. Τέλος, το διατροφικό αυτό πρότυπο έχει συνδεθεί επίσης με μειωμένο κίνδυνο χρόνιων παθήσεων σχετικών με την ηλικία μεταξύ των οποίων ο διαβήτης, τα CVD και αρκετοί τύποι καρκίνου (Willcox et al., 2014a).

4.3. Δίαιτα της Οκινάουα

Ένα μεγάλο κομμάτι του πλεονεκτήματος μακροζωίας των κατοίκων της Οκινάουα πιστεύεται ότι σχετίζεται με έναν υγιεινό τρόπο ζωής και κυρίως με την παραδοσιακή τους δίαιτα η οποία χαρακτηρίζεται ως χαμηλή θερμιδικά, αλλά πυκνή διατροφικά σε μέταλλα,

βιταμίνες και φυτοθεραπευτικά συστατικά. Οι πολίτες της Οκινάουα έχουν το υψηλότερο προσδόκιμο ζωής στην Ιαπωνία και πιθανότατα στο κόσμο, κυρίως επειδή αποφεύγουν ή καθυστερούν σημαντικές ασθένειες σχετικές με την ηλικία όπως ο καρκίνος, ο διαβήτης, τα CVD και το εγκεφαλικό (D. C. Willcox et al., 2009). Η παραδοσιακή διαίτα της Οκινάουα χαρακτηρίζεται κυρίως από χαμηλή θερμιδική πρόσληψη, υψηλή κατανάλωση λαχανικών και ιδιαίτερα πράσινα φυλλώδη και κίτρινες ρίζες, υψηλή κατανάλωση οσπρίων κυρίως προερχόμενα από τη σόγια, μέτρια κατανάλωση ψαριών. Επίσης χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών και κρεατικών προϊόντων κυρίως άπαχο χοιρινό, χαμηλή πρόσληψη λιπαρών αλλά υψηλή αναλογία MUFA και PUFA προς SFA. Τέλος έμφαση δίνεται στην κατανάλωση υδατανθράκων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, στην υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών και τη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ κυρίως awamori ή σάκε της Οκινάουα (Εικόνα 4.3).



Εικόνα 4.3 Διατροφική πυραμίδα της παραδοσιακής διαίτας της Οκινάουα

(D. C. Willcox et al., 2009)

Επίσης, η διαίτα της Οκινάουα χαρακτηρίζεται από πολύ χαμηλότερη πρόσληψη νατρίου, συγκριτικά με άλλα μέρη της Ιαπωνίας και της Ανατολικής Ασίας. Επιπρόσθετα, η υψηλή κατανάλωση λαχανικών πλούσιων σε κάλιο, μαγνήσιο και ασβέστιο συμβάλλει στην αντιπερτασική ιδιότητα της διαίτας. Μια ακόμη σημαντική διαφορά μεταξύ της διαίτας της Οκινάουα και της Ιαπωνικής διαίτας γενικότερα, αφορά στη πρόσληψη λαχανικών. Στην Οκινάουα εμφανίζεται ως επτά φορές μεγαλύτερη σε ποσοστό 58% κυρίως λόγω αυξημένης κατανάλωσης γλυκοπατάτας, ενώ στην Ιαπωνία αποτελεί το 8% της θερμιδικής

πρόσληψης σε λαχανικά. Η γλυκοπατάτα μάλιστα έχει χαρακτηριστεί ως το πιο υγιεινό όλων των λαχανικών, κυρίως λόγω της υψηλής περιεκτικότητας της σε διαιτητικές ίνες, φυσικά σάκχαρα, υδατάνθρακες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, αντιοξειδωτικά, βιταμίνες Α και C, κάλιο, σίδηρο, ασβέστιο και χαμηλά επίπεδα κορεσμένων λιπαρών, νατρίου και χοληστερόλης. Λόγω των χαρακτηριστικών αυτών, έχει θεωρηθεί ότι συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου χρόνιων ασθενειών σχετικών με την ηλικία και αποτελεί ισχυρή πηγή καταστολής των ελεύθερων ριζών (Willcox et al., 2014b). Ακόμη, ορισμένα τρόφιμα ή βότανα που χρησιμοποιούν στην διαίτα τους οι κάτοικοι της Οκινάουα, τα χρησιμοποιούν και ως φάρμακα, όπως είναι οι γλυκοπατάτες και τα φύλλα τους, το πικρό πεπόνι, ο κουρκουμάς και τα φύκια μεταξύ άλλων. Τα τρόφιμα αυτά έχουν συνδεθεί με μειωμένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, CVD, άνοιας και μειωμένη θνησιμότητα (Willcox et al., 2009; Willcox et al., 2014b). Φυτοχημικά, όπως οι πολυφαινόλες, τα φλαβονοειδή και τα τερπενοειδή με ισχυρές αντιοξειδωτικές ικανότητες που περιέχονται στη διαίτα, θεωρείται πως είναι δυνατόν να προκαλέσουν μια κυτταρική απόκριση στρες και επακόλουθη προσαρμοστική αντοχή στην καταπόνηση που αφορά σε πλήθος μοριακών προσαρμογών αναφερόμενων ως «Hormesis». Ο ρόλος του hormesis στη γήρανση και ειδικά η σχέση του με τις επιδράσεις του θερμιδικού περιορισμού στην αύξηση της μακροζωίας έχουν διερευνηθεί σε βάθος από τους (Rattan, 2008). Σύμφωνα με τους (Davinelli et al., 2012) οι αντιγηραντικές απαντήσεις που προκύπτουν από τα φυτοχημικά αποτελούν συνέπεια της αντίστασης στο «φυτοορμητικό» στρες που ενεργοποιεί τη σηματοδότηση του Nrf2, ενός κεντρικού ρυθμιστή της προσαρμοστικής απόκρισης στο οξειδωτικό στρες.

Πολλά από τα χαρακτηριστικά της παραδοσιακής διαίτας της Οκινάουα, ακόμη, φαίνεται ότι μοιράζονται με άλλα υγιεινά διατροφικά πρότυπα, όπως είναι η MD και η διαίτα DASH. Και τα τρία διατροφικά μοντέλα έχει βρεθεί πως ασκούν καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα, πιθανόν λόγω της χαμηλής κατανάλωσης SFA, της υψηλής πρόσληψης αντιοξειδωτικών και φυτοχημικών χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, που φαίνεται επίσης να συμβάλλουν και στη μείωση κι άλλων χρόνιων ασθενειών. Μεταξύ των τριών, η διαίτα της Οκινάουα είναι αυτή με τη χαμηλότερη πρόσληψη λίπους (27% περίπου της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης), κυρίως SFA που αντιστοιχούν στο 7% του συνολικού λίπους, και με την υψηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων σε ποσοστό 58% το οποίο όμως αντιστοιχεί κυρίως στη βρώση λαχανικών, φτωχών θερμιδικά και ιδίως σε γλυκοπατάτες. Το ποσοστό της πρωτεΐνης κυμαίνεται μεταξύ 13% και 18%. Αξίζει να αναφερθεί πως μετά την επέλαση του Β' Παγκοσμίου πολέμου η παραδοσιακή διαίτα της Οκινάουα δέχτηκε κάποιες ταχύτατες αλλαγές κυρίως όσον αφορά την αυξημένη πρόσληψη λίπους, ενώ υπήρξε και

τροποποίηση στους υδατάνθρακες με μεγαλύτερη κατανάλωση ρυζιού και ψωμιού καθώς και λευκών ζυμαρικών πέραν της γλυκοπατάτας. Ωστόσο, εξακολουθεί ακόμη να έχει τη χαμηλότερη πρόσληψη λίπους μεταξύ των διαιτών που αναφέρθηκαν και να αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό διατροφικό πρότυπο παγκοσμίως ανοίγοντας τον δρόμο για την υγιή γήρανση. Συμπερασματικά, όσον αφορά τα τρία προαναφερθέντα διατροφικά πρότυπα, λόγω των πολλών κοινών σημείων τους, έχουν ως αποτέλεσμα ένα υγιεινό λιπιδαιμικό προφίλ υψηλό σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, MUFA και PUFA και χαμηλό σε SFA. Επιπλέον, εμφανίζουν υψηλότερη πρόσληψη φυτοθρεπτικών συστατικών, μειωμένη θερμιδική πυκνότητα και πρόσληψη, μείωση της φλεγμονής και πιθανή τροποποίηση των βιολογικών οδών που σχετίζονται με την γήρανση (Willcox et al., 2014b). Τέλος, η μακροζωία των κατοίκων της Μεσογείου και της Οκινάουα υποδηλώνουν πως οι αντίστοιχες δίαιτες και ο τρόπος ζωής μπορούν να συμβάλλουν στην επιβράδυνση της διαδικασίας της γήρανσης προωθώντας τη μακροβιότητα (Willcox et al., 2009).

4.4. Δυτική Δίαιτα

Το διατροφικό πρότυπο που αντιστοιχεί στη δυτικού τύπου δίαιτα είναι αυτό το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλή θερμιδική πυκνότητα, υψηλή κατανάλωση κρέατος και ιδιαίτερα κόκκινου και επεξεργασμένου, υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και κακή αναλογία μεταξύ ωμέγα-6 και ωμέγα-3 PUFA. Ακόμη, υψηλή κατανάλωση επεξεργασμένων υδατανθράκων και χαμηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, φυτικών ινών και φυτοθρεπτικών συστατικών. Το διατροφικό αυτό μοτίβο συναντάται πολύ συχνά στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής αλλά και σε πολλές άλλες χώρες που εκσυγχρονίζονται κι ακολουθούν αυτόν τον τρόπο διατροφής, τα λεγόμενα «δυτικά έθνη». Ιδίως στην Αμερική, όπου κυριαρχεί το φαινόμενο αυτό, υπάρχει υπερκατανάλωση θερμίδων, κορεσμένων και τρανς λιπαρών οξέων, χοληστερόλης, ζάχαρης και νατρίου, ενώ αντιθέτως συχνή είναι η ανεπάρκεια διατροφικών ινών, μετάλλων, ιχνοστοιχείων και βιταμινών, κυρίως αντιοξειδωτικών A, C και E. Το διατροφικό αυτό μοτίβο έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μιας σειράς μεταβολικών νοσημάτων, μεταξύ των σοβαρότερων η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσανεξία στη γλυκόζη, η δυσλιπιδαιμία και η ανάπτυξη χρόνιας συστηματικής φλεγμονής. Ουσιαστικά, συμβάλλει στη πυροδότηση όλων των παραγόντων κινδύνου που ευθύνονται για εμφάνιση των συχνότερων χρόνιων νοσημάτων σχετικών με την ηλικία όπως συγκεκριμένοι καρκίνοι, διαβήτης τύπου 2 και CVD που έχουν ήδη αναφερθεί εκτενώς (Willcox et al., 2014b). Επιπλέον υποστηρίζεται ότι οι

παράγοντες αυτοί πιθανόν να διαδραματίζουν ρόλο και στην προαγωγή αυτοάνοσων νοσημάτων (Manzel et al., 2014). Τέλος η δυτική διαίτα φαίνεται να συνδέεται επιπλέον με γνωστική εξασθένηση και συναισθηματικές διαταραχές, μεταβάλλοντας τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας και επηρεάζοντας κατά αυτόν τον τρόπο τη λειτουργία του εγκεφάλου μέσω διαφόρων μηχανισμών που εμπλέκονται στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου. Μάλιστα η χρόνια έκθεση σε μια τέτοια διαίτα δύναται να οδηγήσει σε ανάπτυξη εθιστικών διατροφικών συνηθειών και δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων που σχετίζεται με εμφάνιση χρόνιου στρες, άγχους και κατάθλιψης (López-Taboada et al., 2020).

4.5. Συστάσεις διατροφής για άτομα τρίτης ηλικίας

Με βάση τον Εθνικό διατροφικό οδηγό (ΕΔΟ) οι διατροφικές συστάσεις που αφορούν άτομα άνω των 65 ετών παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στη παρακάτω διατροφική πυραμίδα (Εικόνα 4.4) ενώ ακολουθεί και αναλυτική περιγραφή τους (Ινστιτούτο Προληπτικής, Περιβαλλοντολογικής και Εργασιακής Ιατρικής, 2014).

Ενέργεια: Βάσει των συστάσεων της Ευρωπαϊκής Αρχής Ασφάλειας Τροφίμων (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA), 2010) καθώς και άλλων οργανισμών φορέων υγείας, για τους άντρες ηλικίας 60 έως 75 ετών με μέτριο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, η ενεργειακή πρόσληψη κυμαίνεται μεταξύ 2000 και 2400 θερμίδες, ενώ για τις γυναίκες αντίστοιχα κυμαίνεται μεταξύ 1600 και 1900 θερμίδες ανά ημέρα. Ωστόσο, παρατηρούνται μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των συστάσεων διαφόρων οργανισμών και χωρών, καθώς η πλειοψηφία των οργανισμών λαμβάνει υπόψη τη σωματική δραστηριότητα για την εκτίμηση των ημερήσιων ενεργειακών αναγκών στους ηλικιωμένους. Ως γενική σύσταση, διότι οι ηλικιωμένοι έχουν μειωμένες ενεργειακές ανάγκες και επομένως μειωμένη θερμιδική πρόσληψη, προτείνεται στα ηλικιωμένα άτομα να διατηρούν σχετικά υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας ώστε να έχουν τη δυνατότητα αύξησης της θερμιδικής πρόσληψης (Ινστιτούτο Προληπτικής, Περιβαλλοντολογικής και Εργασιακής Ιατρικής, 2014).

Μακροθρεπτικά συστατικά: Γενικότερα, οι συστάσεις σε μακροθρεπτικά συστατικά για τα ηλικιωμένα άτομα δεν διαφέρουν από αυτές των ενηλίκων. Το ποσοστό για υδατάνθρακες κυμαίνεται μεταξύ 45% και 65%, για λίπη μεταξύ 20% και 35% και για πρωτεΐνες 10-35% (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2019). Ωστόσο για τις τελευταίες, βάσει νεότερων δεδομένων της ESPEN, προτείνεται για άτομα τρίτης ηλικίας

άνω των 65 ετών με στόχο τη πρόληψη της σαρκοπενίας κα τη διατήρηση της μυϊκής μάζας, να λαμβάνουν οι υγιείς ηλικιωμένοι 1-1.2γρ πρωτεΐνη/kg/ημέρα, οι ασθενείς με οξεία ή χρόνια νόσο 1.2-1.5γρ πρωτεΐνη/kg/ημέρα ή και περισσότερο σε σοβαρότερη κατάσταση (Deutz et al., 2014b).

Διαιτητικές ή φυτικές ίνες: Σύμφωνα με τον ΕΔΟ οι συστάσεις για διαιτητικές ίνες σε ενήλικες κα ηλικιωμένους κυμαίνονται μεταξύ 18γρ και 35γρ ημερησίως (Ινστιτούτο Προληπτικής , Περιβαλλοντολογικής και Εργασιακής Ιατρικής, 2014). Οι συστάσεις ορίζονται ως 21γρ φυτικών ινών/ημέρα για γυναίκες άνω των 51ετών και 30γρ/ημέρα αντίστοιχα για τους άντρες (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2019).



Εικόνα 4.4 Συστάσεις για ηλικιωμένους άνω των 65 ετών συγκεντρωτικά με τη μορφή διατροφικής πυραμίδας

(ΕΔΟ, 2014)

Βιταμίνες: Οι βιταμίνες για τις ηλικίες άνω των 51 ετών έως 70 και άνω των 70 ετών για άντρες και γυναίκες απεικονίζονται στον παρακάτω πίνακα 4. Εμφανής είναι η αύξηση των

αναγκών βιταμίνης D για ηλικιωμένους άντρες και γυναίκες άνω των 70 ετών (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2019).

Πίνακας 4.1

Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes, Vitamins
Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies

Life Stage Group	Vitamin A (μg/d) ^a	Vitamin C (mg/d)	Vitamin D (μg/d) ^{b,c}	Vitamin E (mg/d) ^d	Vitamin K (μg/d)	Thiamin (mg/d)	Riboflavin (mg/d)	Niacin (mg/d) ^e	Vitamin B ₆ (mg/d)	Folate (μg/d) ^f	Vitamin B ₁₂ (μg/d)	Pantothenic Acid (mg/d)	Biotin (μg/d)	Choline (mg/d) ^g
Infants														
0 to 6 mo	400*	40*	10	4*	2.0*	0.2*	0.3*	2*	0.1*	65*	0.4*	1.7*	5*	125*
6 to 12 mo	500*	50*	10	5*	2.5*	0.3*	0.4*	4*	0.3*	80*	0.5*	1.8*	6*	150*
Children														
1-3 y	300	15	15	6	30*	0.5	0.5	6	0.5	150	0.9	2*	8*	200*
4-8 y	400	25	15	7	55*	0.6	0.6	8	0.6	200	1.2	3*	12*	250*
Males														
9-13 y	600	45	15	11	60*	0.9	0.9	12	1.0	300	1.8	4*	20*	375*
14-18 y	900	75	15	15	75*	1.2	1.3	16	1.3	400	2.4	5*	25*	550*
19-30 y	900	90	15	15	120*	1.2	1.3	16	1.3	400	2.4	5*	30*	550*
31-50 y	900	90	15	15	120*	1.2	1.3	16	1.3	400	2.4	5*	30*	550*
51-70 y	900	90	15	15	120*	1.2	1.3	16	1.7	400	2.4 ^h	5*	30*	550*
> 70 y	900	90	20	15	120*	1.2	1.3	16	1.7	400	2.4 ^h	5*	30*	550*
Females														
9-13 y	600	45	15	11	60*	0.9	0.9	12	1.0	300	1.8	4*	20*	375*
14-18 y	700	65	15	15	75*	1.0	1.0	14	1.2	400 ⁱ	2.4	5*	25*	400*
19-30 y	700	75	15	15	90*	1.1	1.1	14	1.3	400 ⁱ	2.4	5*	30*	425*
31-50 y	700	75	15	15	90*	1.1	1.1	14	1.3	400 ⁱ	2.4	5*	30*	425*
51-70 y	700	75	15	15	90*	1.1	1.1	14	1.5	400	2.4 ^h	5*	30*	425*
> 70 y	700	75	20	15	90*	1.1	1.1	14	1.5	400	2.4 ^h	5*	30*	425*

Ανόργανα στοιχεία: Οι συστάσεις για ανόργανα στοιχεία που αφορούν άντρες και γυναίκες 51 έως 70 ετών και άνω των 70 ετών απεικονίζονται στον παρακάτω πίνακα 4.2. Εμφανής είναι η αύξηση των αναγκών σε ασβέστιο για άντρες άνω των 70 ετών και γυναίκες άνω των 51 ετών, στις οποίες επίσης υπάρχει σύσταση μείωσης του σιδήρου (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2019).

Πίνακας 4.2

Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes, Elements
Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies

Life Stage Group	Calcium (mg/d)	Chromium (μg/d)	Copper (μg/d)	Fluoride (mg/d)	Iodine (μg/d)	Iron (mg/d)	Magnesium (mg/d)	Manganese (mg/d)	Molybdenum (μg/d)	Phosphorus (mg/d)	Selenium (μg/d)	Zinc (mg/d)	Potassium (g/d)	Sodium (g/d)	Chloride (g/d)
Infants															
0 to 6 mo	200*	0.2*	200*	0.01*	110*	0.27*	30*	0.003*	2*	100*	15*	2*	0.4*	0.12*	0.18*
6 to 12 mo	260*	5.5*	220*	0.5*	130*	11	75*	0.6*	3*	275*	20*	3	0.7*	0.37*	0.57*
Children															
1-3 y	700	11*	340	0.7*	90	7	80	1.2*	17	460	20	3	3.0*	1.0*	1.5*
4-8 y	1,000	15*	440	1*	90	10	130	1.5*	22	500	30	5	3.8*	1.2*	1.9*
Males															
9-13 y	1,300	25*	700	2*	120	8	240	1.9*	34	1,250	40	8	4.5*	1.5*	2.3*
14-18 y	1,300	35*	890	3*	150	11	410	2.2*	43	1,250	55	11	4.7*	1.5*	2.3*
19-30 y	1,000	35*	900	4*	150	8	400	2.3*	45	700	55	11	4.7*	1.5*	2.3*
31-50 y	1,000	35*	900	4*	150	8	420	2.3*	45	700	55	11	4.7*	1.5*	2.3*
51-70 y	1,000	30*	900	4*	150	8	420	2.3*	45	700	55	11	4.7*	1.3*	2.0*
> 70 y	1,200	30*	900	4*	150	8	420	2.3*	45	700	55	11	4.7*	1.2*	1.8*
Females															
9-13 y	1,300	21*	700	2*	120	8	240	1.6*	34	1,250	40	8	4.5*	1.5*	2.3*
14-18 y	1,300	24*	890	3*	150	15	360	1.6*	43	1,250	55	9	4.7*	1.5*	2.3*
19-30 y	1,000	25*	900	3*	150	18	310	1.8*	45	700	55	8	4.7*	1.5*	2.3*
31-50 y	1,000	25*	900	3*	150	18	320	1.8*	45	700	55	8	4.7*	1.5*	2.3*
51-70 y	1,200	20*	900	3*	150	8	320	1.8*	45	700	55	8	4.7*	1.3*	2.0*
> 70 y	1,200	20*	900	3*	150	8	320	1.8*	45	700	55	8	4.7*	1.2*	1.8*

Φρούτα και Λαχανικά: Οι συστάσεις για φρούτα στους ηλικιωμένους είναι οι ίδιες με των ενηλίκων δηλαδή 3 μερίδες/ημέρα, ενώ των λαχανικών παρατηρείται μείωση κατά μια

μερίδα κυρίως στους άντρες και αντιστοιχεί σε 4 μερίδες/ημέρα (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2019).

Γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα: Η σύσταση από τους περισσότερους οργανισμούς για ηλικιωμένα άτομα είναι 3 μερίδες ημι-αποβουτυρωμένων ή πλήρως αποβουτυρωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων. Σύμφωνα με τον ΕΔΟ η σύσταση για άντρες και γυναίκες είναι 3 μερίδες/ημέρα.

Δημητριακά και παράγωγα τους: Σε γενικές γραμμές για τις γυναίκες παρατηρείται μείωση κατά 1 μερίδα (μέχρι και 3 μερίδες για άτομα άνω των 70 ετών) ενώ για τους άντρες μείωση κατά 1 με 2 μερίδες, κυρίως για τις μεγαλύτερες ηλικίες. Η σύσταση του ΕΔΟ είναι 5-7 μερίδες/ημέρα και 3 μερίδες πατάτες την εβδομάδα.

Κόκκινο και λευκό κρέας, ψάρια, θαλασσινά, αυγά και όσπρια: Γενικότερα, η πλειοψηφία των οργανισμών και των χωρών δεν προτείνουν σύσταση για μείωση των τροφίμων πλούσιων σε πρωτεΐνη πέραν της ½ μερίδας. Η σύσταση του ΕΔΟ για κόκκινο και λευκό κρέας είναι 2-3 μερίδες/εβδομάδα, για αυγά κάτω από 4/εβδομάδα, για ψάρια και θαλασσινά 2-3 μερίδες/εβδομάδα και για όσπρια μέχρι 3 ή και παραπάνω μερίδες/εβδομάδα.

Λίπη και έλαια: Η σύσταση για τα ηλικιωμένα άτομα παραμένει χαμηλή όπως και στους ενήλικες, 2-3 κουταλιές της σούπας φυτικά έλαια/ημέρα. Σύμφωνα με τον ΕΔΟ η σύσταση είναι 3-5 μερίδες/ημέρα.

Αλάτι και Σάκχαρα: Συνίσταται στα ηλικιωμένα άτομα καθώς και στα υπέρτασικά να περιορίζουν τη πρόσληψη αλατιού στο 1.500mg νατρίου/ημέρα συμπεριλαμβανομένου και αυτού που βρίσκεται στα τρόφιμα. Τα άτομα άνω των 70 ετών που πάσχουν από υπέρταση, νεφρική νόσο και άλλες χρόνιες παθήσεις πιθανόν να χρήζουν χαμηλότερης πρόσληψης και θα πρέπει να συμβουλευτούν τον γιατρό τους. Για τη ζάχαρη, συνίσταται ο περιορισμός κατανάλωσης της καθώς και των προϊόντων που τη περιέχουν.

Νερό: Συνίσταται η πρόσληψη 8-10 ποτήρια υγρών καθημερινά, εκ των οποίων τα 6-8 ποτήρια (1.500-2.000ml) να είναι νερό, εφόσον δεν υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια ή άλλος λόγος περιορισμού κατανάλωσης υγρών (Ινστιτούτο Προληπτικής, Περιβαλλοντολογικής και Εργασιακής Ιατρικής, 2014).

Καφές, τσάι και χυμοί, αλκοόλ: Συνίσταται να αποφεύγονται τα ροφήματα που περιέχουν ζάχαρη, ενώ η κατανάλωση καφεΐνης να μην ξεπερνά τα 400mg/ημέρα (π.χ 3-4 φλιτζάνια καφέ). Επίσης τα άτομα που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, έχουν χαμηλή ανοχή στην καφεΐνη ή πάσχουν από κάποιο νόσημα θα πρέπει να συμβουλευτούν τον γιατρό τους για τη συνιστώμενη πρόσληψη. Ακόμη, λόγω της διουρητικής δράσης της καφεΐνης συνίσταται

στους ηλικιωμένους να καταναλώνουν άφθονο νερό όταν πίνουν καφέ ή τσάι (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA), 2010; Institute of Medicine, 2006; National Health Service, 2011). Για το αλκοόλ, επιτρέπεται κατανάλωση έως 1 ποτήρι κρασί για γυναίκες και 2 ποτήρια για άντρες μαζί με το φαγητό. Άτομα πολύ μεγάλα σε ηλικία ή που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή ή έχουν κάποιο νόσημα αποφεύγουν πλήρως την κατανάλωση αλκοόλ ή συμβουλευονται τον γιατρό τους (Ινστιτούτο Προληπτικής , Περιβαλλοντολογικής και Εργασιακής Ιατρικής, 2014).

Συχνότητα γευμάτων: Συνοπτικά, συνίσταται η πρόσληψη 3 κύριων γευμάτων/ημέρα, ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στο πρωινό, καθώς και 2 σνακ, καθώς φαίνεται να συμβάλλει στη διατήρηση της καλής υγείας και του φυσιολογικού σωματικού βάρους. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι τόσο τα γεύματα όσο και τα σνακ να είναι πλούσια σε θρεπτικά συστατικά και να αποφεύγεται η κατανάλωση γλυκών και υψηλών θερμιδικά και σε λιπαρά τροφίμων, καθώς και η άσκοπη κατανάλωση μεγάλης ποσότητας τροφής χωρίς την αίσθηση πείνας (Chapelot, 2011; Ινστιτούτο Προληπτικής , Περιβαλλοντολογικής και Εργασιακής Ιατρικής, 2014)

4.6. Επίδραση της άσκησης στην μακροζωία και συστάσεις για ηλικιωμένους

Τα οφέλη της άσκησης στη θνησιμότητα και στη πρόληψη των χρόνιων νοσημάτων που επηρεάζουν το προσδόκιμο αλλά και τη ποιότητα ζωής φαίνεται να είναι τεκμηριωμένα από μεγάλο όγκο επιδημιολογικών μελετών. Μετα-αναλύσεις δείξαν ότι η τακτική σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με αξιοσημείωτη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας καθώς και της θνησιμότητας από κάθε αιτία τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, ακόμη και μετά από προσαρμογή για άλλους σχετικούς παράγοντες κινδύνου (Nocon et al., 2008). Φαίνεται πως η μείωση του κινδύνου αντιστοιχεί σε 1-2 χρόνια πρόσθετης ζωής που αποδίδεται σε επαρκή άσκηση συγκριτικά με τα άτομα που ασκούν ελάχιστη ή καθόλου σωματική δραστηριότητα. Ακόμη εκτός από CVD, φαίνεται να υπάρχει πτώση του κινδύνου από διαβήτη τύπου 2, υπέρταση, οστεοπόρωση, παχυσαρκία, διαφόρων μορφών καρκίνου, άγχους και κατάθλιψης, καθώς και μείωση του κινδύνου πτώσεων και τραυματισμών. Μάλιστα βάσει μετα-αναλύσεων φαίνεται να υπάρχει μια σαφής σχέση της σωματικής δραστηριότητας με τη μακροζωία. Ακόμη, η ενασχόληση με σωματική δραστηριότητα υψηλότερης έντασης παρέχει πρόσθετο όφελος. Χαρακτηριστικό είναι το

παράδειγμα πρώην Φινλανδών αθλητών αντοχής που συμμετείχαν σε Ολυμπιακούς αγώνες μεταξύ του 1920 και 1965, οι οποίοι παρουσίασαν αυξημένη μακροζωία κατά 5,5 χρόνια (75 αντί 65) σε σχέση με αποτελέσματα μιας μελέτης κοορτής σε άτομα με καθιστική ζωή κοντινών ηλικιών. Η άσκηση επομένως, δύναται να «προσθέσει ζωή στα χρόνια» εξαλείφοντας εν μέρει τις επιπτώσεις της γήρανσης στις φυσιολογικές λειτουργίες στους ηλικιωμένους (Gremeaux et al., 2012). Σύμφωνα με μια μελέτη των (Ozaki et al., 2007) βρέθηκε ότι το επίπεδο ανεξαρτησίας, του τρόπου ζωής και της υγείας των Ιαπώνων αιωνόβιων, συσχετίστηκαν σημαντικά με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας.

Οι τρέχουσες συστάσεις για ηλικιωμένους αφορούν σε τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έντασης αερόβια άσκηση 5 ημέρες/εβδομάδα ή 20 λεπτά έντονης αερόβιας άσκησης 3 ημέρες/εβδομάδα. Επιπλέον απαραίτητες είναι και οι ασκήσεις ενδυνάμωσης που πρέπει να εκτελούνται ≥ 2 ημέρες/εβδομάδα για τουλάχιστον 10 λεπτά, καθώς και ασκήσεις ισορροπίας ιδίως για άτομα με υψηλό κίνδυνο πτώσεων (Gremeaux et al., 2012). Μια μεγάλη μελέτη κοορτής των Wen et al., (2011) έδειξε ότι ακόμα και μικρότερη διάρκεια σωματικής δραστηριότητας των 30 λεπτών/ημέρα που συστήνονται, όπως για παράδειγμα 15 λεπτά/ημέρα για 6 ημέρες/εβδομάδα, δρα βοηθητικά στη μείωση της θνησιμότητας γενικά, καθώς και στη μείωση της θνησιμότητας από CVD και από καρκίνο. Οι αερόβιες ασκήσεις με στόχο τη βέλτιστη λειτουργία της καρδιο-αναπνευστικής φυσικής κατάστασης μπορούν να εμπεριέχουν περπάτημα, ποδήλατο, κολύμπι ή οποιαδήποτε άλλη δραστηριότητα που απαιτεί μεγάλη μυϊκή σωματική μάζα και που παραμένει εντός του αερόβιου πλαισίου συνεχώς. Όμως, πρέπει να σημειωθεί το γεγονός πως αρκετοί ηλικιωμένοι ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες αντιμετωπίζοντας συν νοσηρότητες όπως αδυναμία, γνωστική έκπτωση, υποσιτισμό, οστεοπόρωση, αρθρίτιδα ή άσχημες ψυχοκοινωνικές καταστάσεις που καθιστούν τις προαναφερθείσες ασκήσεις δύσκολες ή αδύνατες. Σε αυτές τις περιπτώσεις ατόμων, τίθεται ως πρωταρχικός στόχος της σωματικής δραστηριότητας, η βελτίωση της μυϊκής δύναμης, η πρόληψη της αναπηρίας ή ο περιορισμός της και η διατήρηση της ανεξάρτητης διαβίωσης μέσω προοδευτικών προπονήσεων αντοχής και ασκήσεων αντίστασης, ευελιξίας και ισορροπίας. Σε αδύναμους ασθενείς η αερόβια διαλλειματική προπόνηση μπορεί επίσης να είναι ωφέλιμη στη βελτίωση της φυσικής κατάστασης. Τέλος, απαραίτητο είναι να διενεργείται ενδεδειγμένη κλινική εκτίμηση και δοκιμασία στρες άσκησης πριν από την έναρξη ενός προγράμματος άσκησης. Αυτό ενδείκνυται έτσι ώστε οι δραστηριότητες να γίνονται εξατομικευμένα ανάλογα με τους λειτουργικούς περιορισμούς και τις συν νοσηρότητες που μπορεί να εμφανίζει το άτομο (Gremeaux et al., 2012).

Συμπεράσματα

Οι ηλικιωμένοι άνθρωποι παγκοσμίως αυξάνονται ταχύτατα με προβλέψεις υπερδιπλασιασμού τους έως το 2050 αγγίζοντας τον αριθμό των 1,5 δισεκατομμυρίων ατόμων. Έτσι, κάτω από τις συνθήκες αυτές η δράση σε προσωπικό επίπεδο, με την υιοθέτηση υγιεινών συμπεριφορών, και σε συλλογικό μέσο από την ενίσχυση κοινωνικο-οικονομικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς και με τη δέουσα αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ως ενεργά μέλη της κοινότητας, θα καθορίσουν τελικά το όραμα της υγιούς και ποιοτικής γήρανσης. Φυσικά, για την κατάκτηση του στόχου αυτού απαραίτητη προϋπόθεση καθίσταται η βιολογική ηλικία να υπερτερεί της χρονολογικής με τη διατήρηση της λειτουργικής κατάστασης. Η εξαιρετική μακροζωία φαίνεται να είναι ένας συνδυασμός πλήθους βιοδεικτών και παραγόντων, γενετικών αλλά πολύ περισσότερο περιβαλλοντικών που σχετίζονται με τη διατροφή και τον καθημερινό τρόπο ζωής όπως επιβεβαιώνεται από τον βίο των κατοίκων των Μπλε ζωνών.

Ορισμένες ομάδες δεικτών και ειδικότερα όσων εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα βιοχημικών δικτύων σχετικών με τη νοσηρότητα, το μηχανισμό της γήρανσης αλλά και σε συνδυασμό με γενετικούς και επιγενετικούς παράγοντες, ενδέχεται μελλοντικά να ενισχύσουν την πρόγνωση για την υγιή γήρανση καθώς φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη βαρύτητα στη πορεία της.

Οι διατροφικοί παράγοντες και κυρίως η MD έχουν δείξει εδώ και αρκετές δεκαετίες πως παρέχουν σημαντικά προστατευτικά οφέλη έναντι διάφορων μορφών καρδιαγγειακών και μεταβολικών νοσημάτων, της άνοιας, της γνωστικής έκπτωσης, τη κατάθλιψη. Επιπρόσθετα, η τήρηση και η ορθή διαχείριση της Μεσογειακής Διατροφής σε εξατομικευμένο επίπεδο συμβάλλουν στην πρόληψη και βελτίωση της σαρκοπενίας, του υποσιτισμού, του συνδρόμου ευαλότητας και της οστεοπόρωσης ή συνδυασμού αυτών. Η MD ακόμη, εμφανίζει ρυθμιστική δράση στο εντερικό μικροβίωμα, γεγονός ιδιαίτερα ευεργετικό για τους ηλικιωμένους προκειμένου να μετριαστεί η εντερική δυσβίωση-απόρροια μεταβολικών ασθενειών- αλλά και να αναδιαμορφωθεί η μικροχλωρίδα του εντέρου προς ένα μικροβίωμα που αντιστοιχεί σε νεαρότερης ηλικίας άτομα.

Μεταξύ άλλων διατροφικών σχημάτων, η ευεργετική επίδραση του CR έχει μελετηθεί εκτενώς τόσο επί των κυρίων βιοδεικτών όσο και επί της παράτασης της διάρκειας της ζωής των πρωτευόντων, αφήνοντας ανοιχτό το ενδεχόμενο για παρόμοια θετικά αποτελέσματα

και στον άνθρωπο, λόγω του πλήθους των γονιδιακών ομοιοτήτων μεταξύ του ανθρωπίνου είδους και των πρωτευόντων θηλαστικών.

Αναγκαία προϋπόθεση για την απόδειξη μιας τέτοιας πρότασης είναι η διεξαγωγή μακροχρόνιων μελετών σε ανθρώπους, γεγονός που συνιστά μια ιδιαίτερα δύσκολη πρόκληση. Επιπλέον ορισμένα Μιμητικά CR (CRMs), έχοντας τον ρόλο ενός υποκατάστατου του CR, έχουν ανοίξει επιπλέον μονοπάτια στην αύξηση της διάρκειας ζωής αλλά και στην προστασία από χρόνιες ασθένειες, ενώ ο συνδυασμός μεταξύ διαφορετικών CRMs προοικονομεί αισιόδοξες προοπτικές για το μέλλον της αντιγήρανσης. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα μιας πρόσφατης έρευνας η μείωση του μιτοχondριακού φορτίου (MitoMISS) φαίνεται να συνδέεται στενά με τη μακροζωία, δρώντας σε παράλληλο επίπεδο με τον CR και τη μειωμένη σηματοδότηση ινσουλίνης. Βέβαια δεν έχει εφαρμοστεί μέχρι στιγμής ως παρέμβαση. Στο σημείο αυτό, τονίζεται ακόμη περισσότερο το βάθος και η ανάγκη αποσαφήνισης των ήδη γνωστών αλλά και των αναδύομενων στοιχείων σχετικών με τους μηχανισμούς γήρανσης και μακροζωίας. Τέλος, δυο περιζήτητα και άκρως μελετημένα διατροφικά πρότυπα η MD και η Δίαιτα της Οκινάουα, φυτοκεντρικά και με πλήθος θρεπτικών συστατικών αλλά και συνεργική δράση μεταξύ αυτών, αποτελούν πιθανόν ένα κλειδί στην επιβράδυνση της διαδικασίας της γήρανσης. Η τήρηση των προαναφερθέντων διαιτών και η σχέση τους με την πρόληψη και μείωση της νοσηρότητας δικαίως κάνουν λόγο για τη συμβολή τους στη μακροζωία, όπως μαρτυρεί και η εξαιρετη διάρκεια ζωής των αντίστοιχων κατοίκων της Μεσογείου και της Οκινάουα.

Εν κατακλείδι, δεδομένης της πολυπλοκότητας του μηχανισμού της γήρανσης και της αύξησης του προσδόκιμου ζωής, επείγει η ανάγκη εξεύρεσης στρατηγικών επαύξησης των υγιεινών ετών ζωής και μείωσης αυτών με κάποια μορφή αναπηρίας, με σκοπό την απόκτηση ποιοτικού βίου. Στο πλαίσιο αυτό, οι χρόνιες ασθένειες δεν παύουν να αποτελούν ένα σημαντικό αντίπαλο. Ωστόσο, ο ρόλος της διατροφής στη κατάκτηση μιας ποιοτικής ζωής έχει αποδειχθεί από νωρίς αποδειχθεί ότι είναι πρωταρχικής σημασίας. Μέσω πειραμάτων με νέα διατροφικά σχήματα και στρατηγικών πολλά υποσχόμενων στην επιβράδυνση της γήρανσης αλλά και της υιοθέτησης «χρυσών» διατροφικών προτύπων, όπως αυτών της Παραδοσιακής Μεσογειακής διατροφής και της Δίαιτας της Οκινάουα, ο στόχος της υγιούς μακροζωίας τελικά δεν είναι απίθανος, σε συνδυασμό με την φυσική δραστηριότητα και την υιοθέτηση ενός συνολικά υγιεινού τρόπου ζωής.

Βιβλιογραφία

- AbuMweis, S., Jew, S., Tayyem, R., & Agraib, L. (2018). Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid containing supplements modulate risk factors for cardiovascular disease: A meta-analysis of randomised placebo-control human clinical trials. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, *31*(1), 67–84. <https://doi.org/10.1111/jhn.12493>
- Admasu, T. D., Chaithanya Batchu, K., Barardo, D., Ng, L. F., Lam, V. Y. M., Xiao, L., Cazenave-Gassiot, A., Wenk, M. R., Tolwinski, N. S., & Gruber, J. (2018). Drug Synergy Slows Aging and Improves Healthspan through IGF and SREBP Lipid Signaling. *Developmental Cell*, *47*(1), 67-79.e5. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.09.001>
- Afshin, A., Sur, P. J., Fay, K. A., Cornaby, L., Ferrara, G., Salama, J. S., Mullany, E. C., Abate, K. H., Abbafati, C., Abebe, Z., Afarideh, M., Aggarwal, A., Agrawal, S., Akinyemiju, T., Alahdab, F., Bacha, U., Bachman, V. F., Badali, H., Badawi, A., ... Murray, C. J. L. (2019). Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, *393*(10184), 1958–1972. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30041-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8)
- Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. (2002). *The Lancet*, *360*(9349), 1903–1913. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)
- Albert, C. M., Hennekens, C. H., O'Donnell, C. J., Ajani, U. A., Carey, V. J., Willett, W. C., Ruskin, J. N., & Manson, J. E. (n.d.). *Fish Consumption and Risk of Sudden Cardiac Death*. *279*(1), 6.
- An, R., Wilms, E., Smolinska, A., Hermes, G. D. A., Masclee, A. A. M., de Vos, P., Schols, H. A., van Schooten, F. J., Smidt, H., Jonkers, D. M. A. E., Zoetendal, E. G., & Troost, F. J. (2019). Sugar Beet Pectin Supplementation Did Not Alter Profiles of Fecal Microbiota and Exhaled Breath in Healthy Young Adults and Healthy Elderly. *Nutrients*, *11*(9), 2193. <https://doi.org/10.3390/nu11092193>
- Andersen, S. L., Terry, D. F., Wilcox, M. A., Babineau, T., Malek, K., & Perls, T. T. (2005). Cancer in the oldest old. *Mechanisms of Ageing and Development*, *126*(2), 263–267. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2004.08.019>
- Anderson, R. M., & Weindruch, R. (2006). Metabolic Reprogramming in Dietary Restriction. In C. V. Mobbs, K. Yen, & P. R. Hof (Eds.), *Interdisciplinary Topics in Gerontology* (pp. 18–38). KARGER. <https://doi.org/10.1159/000096554>

- Anton, B. (2005). Can We Delay Aging? The Biology and Science of Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1057(1), 525–535. <https://doi.org/10.1196/annals.1356.040>
- Antoni, R., Johnston, K. L., Collins, A. L., & Robertson, M. D. (2018). Intermittent v . continuous energy restriction: Differential effects on postprandial glucose and lipid metabolism following matched weight loss in overweight/obese participants. *British Journal of Nutrition*, 119(5), 507–516. <https://doi.org/10.1017/S0007114517003890>
- Apfeld, J., O'Connor, G., McDonagh, T., DiStefano, P. S., & Curtis, R. (2004). The AMP-activated protein kinase AAK-2 links energy levels and insulin-like signals to lifespan in *C. elegans*. *Genes & Development*, 18(24), 3004–3009. <https://doi.org/10.1101/gad.1255404>
- Aprosoaie, A., Miron, A., Trifan, A., Luca, V., & Costache, I.-I. (2016). The Cardiovascular Effects of Cocoa Polyphenols—An Overview. *Diseases*, 4(4), 39. <https://doi.org/10.3390/diseases4040039>
- Arai, Y., Kamide, K., & Hirose, N. (2019). Adipokines and Aging: Findings From Centenarians and the Very Old. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 142. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00142>
- Artaza-Artabe, I., Sáez-López, P., Sánchez-Hernández, N., Fernández-Gutierrez, N., & Malafarina, V. (2016). The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. *Maturitas*, 93, 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.009>
- Atkins, J. L., & Wannamethee, S. G. (2020). Sarcopenic obesity in ageing: Cardiovascular outcomes and mortality. *British Journal of Nutrition*, 124(10), 1102–1113. <https://doi.org/10.1017/S0007114520002172>
- Austad, S. N., & Bartke, A. (2015). Sex Differences in Longevity and in Responses to Anti-Aging Interventions: A Mini-Review. *Gerontology*, 62(1), 40–46. <https://doi.org/10.1159/000381472>
- Badal, V. D., Vaccariello, E. D., Murray, E. R., Yu, K. E., Knight, R., Jeste, D. V., & Nguyen, T. T. (2020). The Gut Microbiome, Aging, and Longevity: A Systematic Review. *Nutrients*, 12(12), 3759. <https://doi.org/10.3390/nu12123759>
- Bartali, B., Frongillo, E. A., Bandinelli, S., Lauretani, F., Semba, R. D., Fried, L. P., & Ferrucci, L. (2006). Low Nutrient Intake Is an Essential Component of Frailty in Older Persons. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(6), 589–593. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.6.589>
- Bauer, J. M., Verlaan, S., Bautmans, I., Brandt, K., Donini, L. M., Maggio, M., McMurdo, M. E. T., Mets, T., Seal, C., Wijers, S. L., Ceda, G. P., De Vito, G., Donders, G., Drey, M., Greig, C., Holmbäck, U., Narici, M., McPhee, J., Poggiogalle, E., ... Cederholm, T. (2015). Effects of a Vitamin D and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement on Measures of Sarcopenia in Older Adults, the PROVIDE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(9), 740–747. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.05.021>

- Baur, J. A., Pearson, K. J., Price, N. L., Jamieson, H. A., Lerin, C., Kalra, A., Prabhu, V. V., Allard, J. S., Lopez-Lluch, G., Lewis, K., Pistell, P. J., Poosala, S., Becker, K. G., Boss, O., Gwinn, D., Wang, M., Ramaswamy, S., Fishbein, K. W., Spencer, R. G., ... Sinclair, D. A. (2006). Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, *444*(7117), 337–342. <https://doi.org/10.1038/nature05354>
- Bhullar, K. S., & Hubbard, B. P. (2015). Lifespan and healthspan extension by resveratrol. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, *1852*(6), 1209–1218. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.01.012>
- Bischoff-Ferrari, H. A., Dietrich, T., Orav, E. J., & Dawson-Hughes, B. (2004). Positive association between 25-hydroxy vitamin d levels and bone mineral density: A population-based study of younger and older adults. *The American Journal of Medicine*, *116*(9), 634–639. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.029>
- Björklund, M., Ouwehand, A. C., Forssten, S. D., Nikkilä, J., Tiihonen, K., Rautonen, N., & Lahtinen, S. J. (2012). Gut microbiota of healthy elderly NSAID users is selectively modified with the administration of *Lactobacillus acidophilus* NCFM and lactitol. *AGE*, *34*(4), 987–999. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9294-5>
- Blagosklonny, M. V. (2010). Calorie restriction: Decelerating mTOR-driven aging from cells to organisms (including humans). *Cell Cycle*, *9*(4), 683–688. <https://doi.org/10.4161/cc.9.4.10766>
- Bo, Y., Liu, C., Ji, Z., Yang, R., An, Q., Zhang, X., You, J., Duan, D., Sun, Y., Zhu, Y., Cui, H., & Lu, Q. (2019). A high whey protein, vitamin D and E supplement preserves muscle mass, strength, and quality of life in sarcopenic older adults: A double-blind randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, *38*(1), 159–164. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.12.020>
- Bolland, M. J., Leung, W., Tai, V., Bastin, S., Gamble, G. D., Grey, A., & Reid, I. R. (2015). Calcium intake and risk of fracture: Systematic review. *BMJ*, h4580. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4580>
- Bollwein, J., & Volkert, D. (2013). NUTRITIONAL STATUS ACCORDING TO THE MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT (MNA®) AND FRAILTY IN COMMUNITY DWELLING OLDER PERSONS: A CLOSE RELATIONSHIP. *The Journal of Nutrition*, *17*(4), 6.
- Bonaccio, M., Di Castelnuovo, A., Costanzo, S., Gialluisi, A., Persichillo, M., Cerletti, C., Donati, M. B., de Gaetano, G., & Iacoviello, L. (2018). Mediterranean diet and mortality in the elderly: A prospective cohort study and a meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, *120*(8), 841–854. <https://doi.org/10.1017/S0007114518002179>
- Braga, D. L., Mousovich-Neto, F., Tonon-da-Silva, G., Salgueiro, W. G., & Mori, M. A. (2020). Epigenetic changes during ageing and their underlying mechanisms. *Biogerontology*, *21*(4), 423–443. <https://doi.org/10.1007/s10522-020-09874-y>
- Brown, J. C., Harhay, M. O., & Harhay, M. N. (2017). Physical activity, diet quality, and mortality among sarcopenic older adults. *Aging Clinical and Experimental Research*, *29*(2), 257–263. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0559-9>
- Buckinx, F., Landi, F., Cesari, M., Fielding, R. A., Visser, M., Engelke, K., Maggi, S., Dennison, E., Al-Daghri, N. M., Allepaerts, S., Bauer, J., Bautmans, I., Brandi, M. L., Bruyère, O., Cederholm, T., Cerreta, F., Cherubini, A., Cooper, C., Cruz-Jentoft,

- A., ... Kanis, J. A. (2018). Pitfalls in the measurement of muscle mass: A need for a reference standard: Measurement of muscle mass. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 9(2), 269–278. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12268>
- Buettner, D., & Skemp, S. (2016). Blue Zones: Lessons From the World's Longest Lived. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 10(5), 318–321. <https://doi.org/10.1177/1559827616637066>
- Campbell, J. H., Foster, C. M., Vishnivetskaya, T., Campbell, A. G., Yang, Z. K., Wymore, A., Palumbo, A. V., Chesler, E. J., & Podar, M. (2012). Host genetic and environmental effects on mouse intestinal microbiota. *The ISME Journal*, 6(11), 2033–2044. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.54>
- Campbell, J. M., Bellman, S. M., Stephenson, M. D., & Lisy., K. (2017). Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 40, 31–44. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.08.003>
- Canello, R., Turrone, S., Rampelli, S., Cattaldo, S., Candela, M., Cattani, L., Mai, S., Vietti, R., Scacchi, M., Brigidi, P., & Invitti, C. (2019). Effect of Short-Term Dietary Intervention and Probiotic Mix Supplementation on the Gut Microbiota of Elderly Obese Women. *Nutrients*, 11(12), 3011. <https://doi.org/10.3390/nu11123011>
- Carmona, J. J., & Michan, S. (n.d.). *Biology of Healthy Aging and Longevity*. 10.
- Casey, D. A. (2017). Depression in Older Adults. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 44(3), 499–510. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.04.007>
- Cederholm, T., Jensen, G. L., Correia, M. I. T. D., Gonzalez, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., Baptista, G., Barazzoni, R., Blaauw, R., Coats, A., Crivelli, A., Evans, D. C., Gramlich, L., Fuchs-Tarlovsky, V., Keller, H., Llido, L., Malone, A., Mogensen, K. M., Morley, J. E., ... Yu, J. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*, 38(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>
- Cesari, M., Calvani, R., & Marzetti, E. (2017). Frailty in Older Persons. *Clinics in Geriatric Medicine*, 33(3), 293–303. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.002>
- Chapelot, D. (n.d.). *The Role of Snacking in Energy Balance: A Biobehavioral Approach* 1, 2, 5.
- Chassaing, B., Van de Wiele, T., De Bodt, J., Marzorati, M., & Gewirtz, A. T. (2017). Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*, 66(8), 1414–1427. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313099>
- Christensen, K., Doblhammer, G., Rau, R., & Vaupel, J. W. (2009). *Ageing populations: The challenges ahead*. 374, 13.
- Chung, K. W., & Chung, H. Y. (2019). The Effects of Calorie Restriction on Autophagy: Role on Aging Intervention. *Nutrients*, 11(12), 2923. <https://doi.org/10.3390/nu11122923>
- Chung, K. W., Lee, E. K., Lee, M. K., Oh, G. T., Yu, B. P., & Chung, H. Y. (2018). Impairment of PPAR α and the Fatty Acid Oxidation Pathway Aggravates Renal Fibrosis during Aging. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(4), 1223–1237. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017070802>

- Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O'Connor, E. M., Cusack, S., Harris, H. M. B., Coakley, M., Lakshminarayanan, B., O'Sullivan, O., Fitzgerald, G. F., Deane, J., O'Connor, M., Harnedy, N., O'Connor, K., O'Mahony, D., van Sinderen, D., Wallace, M., Brennan, L., ... O'Toole, P. W. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, *488*(7410), 178–184. <https://doi.org/10.1038/nature11319>
- Clynes, M. A., Gregson, C. L., Bruyère, O., Cooper, C., & Dennison, E. M. (2021). Osteosarcopenia: Where osteoporosis and sarcopenia collide. *Rheumatology*, *60*(2), 529–537. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa755>
- Clynes, M. A., Harvey, N. C., Curtis, E. M., Fuggle, N. R., Dennison, E. M., & Cooper, C. (2020). The epidemiology of osteoporosis. *British Medical Bulletin*, *Idaa005*. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaa005>
- Colman, R. J., Anderson, R. M., Johnson, S. C., Kastman, E. K., Kosmatka, K. J., Beasley, T. M., Allison, D. B., Cruzen, C., Simmons, H. A., Kemnitz, J. W., & Weindruch, R. (2009). *Caloric Restriction Delays Disease Onset and Mortality in Rhesus Monkeys*. *325*, 5.
- Colman, R. J., Beasley, T. M., Kemnitz, J. W., Johnson, S. C., Weindruch, R., & Anderson, R. M. (2014). Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nature Communications*, *5*(1), 3557. <https://doi.org/10.1038/ncomms4557>
- Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. (1993). *The American Journal of Medicine*, *94*(6), 646–650. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90218-E](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90218-E)
- Costa, D., Scognamiglio, M., Fiorito, C., Benincasa, G., & Napoli, C. (2019). Genetic background, epigenetic factors and dietary interventions which influence human longevity. *Biogerontology*, *20*(5), 605–626. <https://doi.org/10.1007/s10522-019-09824-3>
- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2, Bautmans, I., Baeyens, J.-P., ... Schols, J. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, *48*(1), 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- Cruz-Jentoft, A. J., Kiesswetter, E., Drey, M., & Sieber, C. C. (2017). Nutrition, frailty, and sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*, *29*(1), 43–48. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0709-0>
- Csaba, G. (2018). Immunity and longevity. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, *66*(1), 1–17. <https://doi.org/10.1556/030.65.2018.029>
- Dąbrowska, K., & Witkiewicz, W. (2016). Correlations of Host Genetics and Gut Microbiome Composition. *Frontiers in Microbiology*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01357>
- Das, S. K., Gilhooly, C. H., Golden, J. K., Pittas, A. G., Fuss, P. J., Cheatham, R. A., Tyler, S., Tsay, M., McCrory, M. A., Lichtenstein, A. H., Dallal, G. E., Dutta, C., Bhapkar,

- M. V., DeLany, J. P., Saltzman, E., & Roberts, S. B. (2007). Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on dietary adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: A 1-y randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(4), 1023–1030. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.4.1023>
- Davinelli, S., Trichopoulou, A., Corbi, G., De Vivo, I., & Scapagnini, G. (2019). The potential nutrigenoprotective role of Mediterranean diet and its functional components on telomere length dynamics. *Ageing Research Reviews*, 49, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.11.001>
- Davinelli, S., Willcox, D. C., & Scapagnini, G. (2012). Extending healthy ageing: Nutrient sensitive pathway and centenarian population. *Immunity & Ageing*, 9(1), 9. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-9-9>
- de Cabo, R., & Mattson, M. P. (2019). Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *New England Journal of Medicine*, 381(26), 2541–2551. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1905136>
- Deutz, N. E. P., Bauer, J. M., Barazzoni, R., Biolo, G., Boirie, Y., Bosy-Westphal, A., Cederholm, T., Cruz-Jentoft, A., Krznarić, Z., Nair, K. S., Singer, P., Teta, D., Tipton, K., & Calder, P. C. (2014a). Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical Nutrition*, 33(6), 929–936. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.04.007>
- Deutz, N. E. P., Bauer, J. M., Barazzoni, R., Biolo, G., Boirie, Y., Bosy-Westphal, A., Cederholm, T., Cruz-Jentoft, A., Krznarić, Z., Nair, K. S., Singer, P., Teta, D., Tipton, K., & Calder, P. C. (2014b). Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical Nutrition*, 33(6), 929–936. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.04.007>
- Dikic, I. (2018). *Mechanism and medical implications of mammalian autophagy*. 16.
- Dodig, S., Čepelak, I., & Pavić, I. (2019a). Hallmarks of senescence and aging. *Biochimica Medica*, 29(3), 483–497. <https://doi.org/10.11613/BM.2019.030501>
- Dodig, S., Čepelak, I., & Pavić, I. (2019b). Hallmarks of senescence and aging. *Biochimica Medica*, 29(3), 483–497. <https://doi.org/10.11613/BM.2019.030501>
- Dorling, J. L., Martin, C. K., & Redman, L. M. (2020). Calorie restriction for enhanced longevity: The role of novel dietary strategies in the present obesogenic environment. *Ageing Research Reviews*, 64, 101038. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101038>
- Dorner, B. (2010). Position of the American Dietetic Association: Individualized Nutrition Approaches for Older Adults in Health Care Communities. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(10), 1549–1553. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.08.022>
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). (2010). *Scientific Opinion on Dietary reference values for water*. 8(3), 1459.
- Ehninger, D., Neff, F., & Xie, K. (2014). Longevity, aging and rapamycin. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(22), 4325–4346. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1677-1>

- Eisenberg, T., Knauer, H., Schauer, A., Büttner, S., Ruckstuhl, C., Carmona-Gutierrez, D., Ring, J., Schroeder, S., Magnes, C., Antonacci, L., Fussi, H., Deszcz, L., Hartl, R., Schraml, E., Criollo, A., Megalou, E., Weiskopf, D., Laun, P., Heeren, G., ... Madeo, F. (2009). Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nature Cell Biology*, *11*(11), 1305–1314. <https://doi.org/10.1038/ncb1975>
- Ekmekcioglu, C. (2020). Nutrition and longevity – From mechanisms to uncertainties. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *60*(18), 3063–3082. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1676698>
- Erem, S., Atfi, A., & Razaque, M. S. (2019). Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *193*, 105400. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105400>
- Escobar, K. A., Cole, N. H., Mermier, C. M., & VanDusseldorp, T. A. (n.d.). *Autophagy and aging: Maintaining the proteome through exercise and caloric restriction*. 17.
- Esposito, K., Chiodini, P., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Panagiotakos, D., & Giugliano, D. (2014). Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. *Endocrine*, *47*(1), 107–116. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0264-4>
- Esposito, K., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Chiodini, P., Panagiotakos, D., & Giugliano, D. (2015). A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: A systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*, *5*(8), e008222. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008222>
- Esposito, K., Marfella, R., Ciotola, M., Giugliano, F., Giugliano, G., D'Armiento, M., D'Andrea, F., & Giugliano, D. (n.d.). *Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome*. 7.
- Esser, D., Geleijnse, J. M., Matualatupauw, J. C., Dower, J. I., Kromhout, D., Hollman, P. C. H., & Afman, L. A. (2018). Pure flavonoid epicatechin and whole genome gene expression profiles in circulating immune cells in adults with elevated blood pressure: A randomised double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *PLOS ONE*, *13*(4), e0194229. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194229>
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., & Martínez-González, M. A. (2013). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New England Journal of Medicine*, *368*(14), 1279–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>
- European Commission. Joint Research Centre. Institute for Health and Consumer Protection. (2014). *The role of nutrition in active and healthy ageing: For prevention and treatment of age related diseases: evidence so far*. Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2788/83557>
- Evert, J., Lawler, E., Bogan, H., & Perls, T. (2003). Morbidity Profiles of Centenarians: Survivors, Delayers, and Escapers. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *58*(3), M232–M237. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.3.M232>

- Flachsbart, F., Caliebe, A., Kleindorp, R., Blanché, H., von Eller-Eberstein, H., Nikolaus, S., Schreiber, S., & Nebel, A. (2009). Association of *FOXO3A* variation with human longevity confirmed in German centenarians. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(8), 2700–2705. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809594106>
- Flagg, E. W., Coates, R. J., & Greenberg, R. S. (1995). Epidemiologic studies of antioxidants and cancer in humans. *Journal of the American College of Nutrition*, *14*(5), 419–427. <https://doi.org/10.1080/07315724.1995.10718532>
- Fontana, L., Cummings, N. E., Arriola Apelo, S. I., Neuman, J. C., Kasza, I., Schmidt, B. A., Cava, E., Spelta, F., Tosti, V., Syed, F. A., Baar, E. L., Veronese, N., Cottrell, S. E., Fenske, R. J., Bertozzi, B., Brar, H. K., Pietka, T., Bullock, A. D., Figenshau, R. S., ... Lamming, D. W. (2016). Decreased Consumption of Branched-Chain Amino Acids Improves Metabolic Health. *Cell Reports*, *16*(2), 520–530. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.092>
- Fontana, L., Meyer, T. E., Klein, S., & Holloszy, J. O. (n.d.). Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *MEDICAL SCIENCES*, *5*.
- Fontana, L., & Partridge, L. (2015). Promoting Health and Longevity through Diet: From Model Organisms to Humans. *Cell*, *161*(1), 106–118. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.020>
- Fontana, L., Partridge, L., & Longo, V. D. (2010). Extending Healthy Life Span—From Yeast to Humans. *Science*, *328*(5976), 321–326. <https://doi.org/10.1126/science.1172539>
- For the AIBL Research Group, Fernando, W. M. A. D. B., Rainey-Smith, S. R., Gardener, S. L., Villemagne, V. L., Burnham, S. C., Macaulay, S. L., Brown, B. M., Gupta, V. B., Sohrabi, H. R., Weinborn, M., Taddei, K., Laws, S. M., Goozee, K., Ames, D., Fowler, C., Maruff, P., Masters, C. L., Salvado, O., ... Martins, R. N. (2018). Associations of Dietary Protein and Fiber Intake with Brain and Blood Amyloid- β . *Journal of Alzheimer's Disease*, *61*(4), 1589–1598. <https://doi.org/10.3233/JAD-170742>
- Forney, L. A., Wanders, D., Stone, K. P., Pierse, A., & Gettys, T. W. (2017). Concentration-dependent linkage of dietary methionine restriction to the components of its metabolic phenotype: Concentration Dependence of Methionine Restriction. *Obesity*, *25*(4), 730–738. <https://doi.org/10.1002/oby.21806>
- Fries, J. F. (2005). Frailty, Heart Disease, and Stroke. *American Journal of Preventive Medicine*, *29*(5), 164–168. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2005.07.004>
- Fries J.F. (1980). Aging, Natural death, and The Compression of Morbidity. *17 July*, *303*(3), 130–135. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJM198007173030304>
- Füllgrabe, J., Lynch-Day, M. A., Heldring, N., Li, W., Struijk, R. B., Ma, Q., Hermanson, O., Rosenfeld, M. G., Klionsky, D. J., & Joseph, B. (2013). The histone H4 lysine 16 acetyltransferase hMOF regulates the outcome of autophagy. *Nature*, *500*(7463), 468–471. <https://doi.org/10.1038/nature12313>
- Fulop, T., Witkowski, J. M., Olivieri, F., & Larbi, A. (2018a). The integration of inflammaging in age-related diseases. *Seminars in Immunology*, *40*, 17–35. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.09.003>

- Fulop, T., Witkowski, J. M., Olivieri, F., & Larbi, A. (2018b). The integration of inflammaging in age-related diseases. *Seminars in Immunology*, *40*, 17–35. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.09.003>
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D. W., Fasano, A., Miller, G. W., Miller, A. H., Mantovani, A., Weyand, C. M., Barzilai, N., Goronzy, J. J., Rando, T. A., Effros, R. B., Lucia, A., Kleinstreuer, N., & Slavich, G. M. (2019a). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, *25*(12), 1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D. W., Fasano, A., Miller, G. W., Miller, A. H., Mantovani, A., Weyand, C. M., Barzilai, N., Goronzy, J. J., Rando, T. A., Effros, R. B., Lucia, A., Kleinstreuer, N., & Slavich, G. M. (2019b). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, *25*(12), 1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
- Gabel, K., Hoddy, K. K., Haggerty, N., Song, J., Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F., Panda, S., & Varady, K. A. (2018). Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutrition and Healthy Aging*, *4*(4), 345–353. <https://doi.org/10.3233/NHA-170036>
- García-Calzón, S., Gea, A., Razquin, C., Corella, D., Lamuela-Raventós, R. M., Martínez, J. A., Martínez-González, M. A., Zalba, G., & Marti, A. (2014). Longitudinal association of telomere length and obesity indices in an intervention study with a Mediterranean diet: The PREDIMED-NAVARRA trial. *International Journal of Obesity*, *38*(2), 177–182. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.68>
- García-Calzón, S., Molerés, A., Martínez-González, M. A., Martínez, J. A., Zalba, G., & Marti, A. (2015). Dietary total antioxidant capacity is associated with leukocyte telomere length in a children and adolescent population. *Clinical Nutrition*, *34*(4), 694–699. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.07.015>
- Garinis, G. A., van der Horst, G. T. J., Vijg, J., & H.J. Hoeijmakers, J. (2008). DNA damage and ageing: New-age ideas for an age-old problem. *Nature Cell Biology*, *10*(11), 1241–1247. <https://doi.org/10.1038/ncb1108-1241>
- Gavrilov, L. A., & Gavrilova, N. S. (2014). New Developments in the Biodemography of Aging and Longevity. *Gerontology*, *61*(4), 364–371. <https://doi.org/10.1159/000369011>
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Cooper, C., & Thornburg, K. L. (2008). Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. *New England Journal of Medicine*, *359*(1), 61–73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0708473>
- Gobbens, R. J. J., van Assen, M. A. L. M., & Schalk, M. J. D. (2014). The prediction of disability by self-reported physical frailty components of the Tilburg Frailty Indicator (TFI). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *59*(2), 280–287. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.06.008>
- Gomez-Verjan, J. C., Barrera-Vázquez, O. S., García-Velázquez, L., Samper-Ternent, R., & Arroyo, P. (2020). Epigenetic variations due to nutritional status in early-life and

- its later impact on aging and disease. *Clinical Genetics*, 98(4), 313–321. <https://doi.org/10.1111/cge.13748>
- Gott, A., Andrews, C., Larriva Hormigos, M., Spencer, K., Bateson, M., & Nettle, D. (2018). Chronological age, biological age, and individual variation in the stress response in the European starling: A follow-up study. *PeerJ*, 6, e5842. <https://doi.org/10.7717/peerj.5842>
- Grabowska, W., Sikora, E., & Bielak-Zmijewska, A. (2017). Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*, 18(4), 447–476. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9685-9>
- Grant, B. F., Chou, S. P., Saha, T. D., Pickering, R. P., Kerridge, B. T., Ruan, W. J., Huang, B., Jung, J., Zhang, H., Fan, A., & Hasin, D. S. (2017). Prevalence of 12-Month Alcohol Use, High-Risk Drinking, and DSM-IV Alcohol Use Disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JAMA Psychiatry*, 74(9), 911. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2161>
- Gremeaux, V., Gayda, M., Lepers, R., Sosner, P., Juneau, M., & Nigam, A. (2012). Exercise and longevity. *Maturitas*, 73(4), 312–317. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.09.012>
- Grosso, G., Marventano, S., Yang, J., Micek, A., Pajak, A., Scalfi, L., Galvano, F., & Kales, S. N. (2017). A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(15), 3218–3232. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1107021>
- Guasch-Ferré, M., Hu, F. B., Martínez-González, M. A., Fitó, M., Bulló, M., Estruch, R., Ros, E., Corella, D., Recondo, J., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Muñoz, M. A., Pintó, X., Lamuela-Raventós, R. M., Basora, J., Buil-Cosiales, P., Sorlí, J. V., ... Salas-Salvadó, J. (2014). Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Medicine*, 12(1), 78. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-78>
- Harrison, S., Lennon, R., Holly, J., Higgins, J. P. T., Gardner, M., Perks, C., Gaunt, T., Tan, V., Borwick, C., Emmet, P., Jeffreys, M., Northstone, K., Rinaldi, S., Thomas, S., Turner, S. D., Pease, A., Vilenchick, V., Martin, R. M., & Lewis, S. J. (2017). Does milk intake promote prostate cancer initiation or progression via effects on insulin-like growth factors (IGFs)? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 28(6), 497–528. <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0883-1>
- Harvie, M. N., Pegington, M., Mattson, M. P., Frystyk, J., Dillon, B., Evans, G., Cuzick, J., Jebb, S. A., Martin, B., Cutler, R. G., Son, T. G., Maudsley, S., Carlson, O. D., Egan, J. M., Flyvbjerg, A., & Howell, A. (2011). The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: A randomized trial in young overweight women. *International Journal of Obesity*, 35(5), 714–727. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.171>
- Hay, N., & Sonenberg, N. (2004). Upstream and downstream of mTOR. *Genes & Development*, 18(16), 1926–1945. <https://doi.org/10.1101/gad.1212704>

- Heilbronn, L. K., de Jonge, L., Frisard, M. I., DeLany, J. P., Larson-Meyer, D. E., Rood, J., Nguyen, T., Martin, C. K., Volaufova, J., Most, M. M., Greenway, F. L., Smith, S. R., Deutsch, W. A., Williamson, D. A., Ravussin, E., & Pennington CALERIE Team, for the. (2006). Effect of 6-Month Calorie Restriction on Biomarkers of Longevity, Metabolic Adaptation, and Oxidative Stress in Overweight Individuals: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 295(13), 1539. <https://doi.org/10.1001/jama.295.13.1539>
- Heilbronn, L. K., Smith, S. R., Martin, C. K., Anton, S. D., & Ravussin, E. (2005). Alternate-day fasting in nonobese subjects: Effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 69–73. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.69>
- Herskind, A. M., & McGue, M. (n.d.). *The heritability of human longevity: A population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900*. 5.
- Hidalgo-Mora, J. J., García-Vigara, A., Sánchez-Sánchez, M. L., García-Pérez, M.-Á., Tarín, J., & Cano, A. (2020). The Mediterranean diet: A historical perspective on food for health. *Maturitas*, 132, 65–69. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.12.002>
- Horvath, S., Pirazzini, C., Bacalini, M. G., Gentilini, D., Di Blasio, A. M., Delledonne, M., Mari, D., Arosio, B., Monti, D., Passarino, G., De Rango, F., D’Aquila, P., Giuliani, C., Marasco, E., Collino, S., Descombes, P., Garagnani, P., & Franceschi, C. (2015). Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging*, 7(12), 1159–1170. <https://doi.org/10.18632/aging.100861>
- Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, 15(10), 565–581. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7>
- Hu, F. B., Bronner, L., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Rexrode, K. M., Albert, C. M., Hunter, D., & Manson, J. E. (n.d.). *Fish and Omega-3 Fatty Acid Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women*. 7.
- Il’yasova, D., Fontana, L., Bhapkar, M., Pieper, C. F., Spasojevic, I., Redman, L. M., Das, S. K., Huffman, K. M., Kraus, W. E., & the CALERIE Study Investigators. (2018). Effects of 2 years of caloric restriction on oxidative status assessed by urinary F2-isoprostanes: The CALERIE 2 randomized clinical trial. *Aging Cell*, 17(2), e12719. <https://doi.org/10.1111/accel.12719>
- Institute of Medicine. (2006). Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. *Washington, DC*: <https://doi.org/10.17226/11537>.
- Jeffery, I., & O’Toole, P. (2013). Diet-Microbiota Interactions and Their Implications for Healthy Living. *Nutrients*, 5(1), 234–252. <https://doi.org/10.3390/nu5010234>
- Jensen, G. L., Cederholm, T., Correia, M. I. T. D., Gonzalez, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., Baptista, G. A., Barazzoni, R., Blaauw, R., Coats, A. J. S., Crivelli, A., Evans, D. C., Gramlich, L., Fuchs-Tarlovsky, V., Keller, H., Llido, L., Malone, A., Mogensen, K. M., Morley, J. E., ... Gossom, A. (2019). GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 43(1), 32–40. <https://doi.org/10.1002/jpen.1440>

- Johnson, S. C., Rabinovitch, P. S., & Kaeberlein, M. (2013). mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*, *493*(7432), 338–345. <https://doi.org/10.1038/nature11861>
- Juárez-Fernández, M., Porras, D., García-Mediavilla, M. V., Román-Sagüillo, S., González-Gallego, J., Nistal, E., & Sánchez-Campos, S. (2020). Aging, Gut Microbiota and Metabolic Diseases: Management through Physical Exercise and Nutritional Interventions. *Nutrients*, *13*(1), 16. <https://doi.org/10.3390/nu13010016>
- Kahleova, H., Levin, S., & Barnard, N. D. (2021). Plant-Based Diets for Healthy Aging. *Journal of the American College of Nutrition*, *40*(5), 478–479. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1790442>
- Kelaiditi, E., Guyonnet, S., & Cesari, M. (2015). Is nutrition important to postpone frailty?: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *18*(1), 37–42. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000129>
- Kemnitz, J. W., Weindruch, R., Roecker, E. B., Crawford, K., Kaufman, P. L., & Ershler, W. B. (1993). Dietary Restriction of Adult Male Rhesus Monkeys: Design, Methodology, and Preliminary Findings From the First Year of Study. *Journal of Gerontology*, *48*(1), B17–B26. <https://doi.org/10.1093/geronj/48.1.B17>
- Kennedy, B. K., Steffen, K. K., & Kaeberlein, M. (2007). Ruminations on dietary restriction and aging. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *64*(11), 1323–1328. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6470-y>
- Kesse-Guyot, E., Ahluwalia, N., Lassale, C., Hercberg, S., Fezeu, L., & Lairon, D. (2013). Adherence to Mediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: A 6-year prospective study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *23*(7), 677–683. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.02.005>
- Keys, A. (2009). Coronary Heart Disease, Serum Cholesterol, and the Diet. *Acta Medica Scandinavica*, *207*(1–6), 153–160. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1980.tb09697.x>
- Kim, J., Kundu, M., Viollet, B., & Guan, K.-L. (2011). AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature Cell Biology*, *13*(2), 132–141. <https://doi.org/10.1038/ncb2152>
- Kim, Y. C., & Guan, K.-L. (2015). mTOR: A pharmacologic target for autophagy regulation. *Journal of Clinical Investigation*, *125*(1), 25–32. <https://doi.org/10.1172/JCI73939>
- Kinser, H. E., & Pincus, Z. (2020). MicroRNAs as modulators of longevity and the aging process. *Human Genetics*, *139*(3), 291–308. <https://doi.org/10.1007/s00439-019-02046-0>
- Klionsky, D. J., Abdelmohsen, K., Abe, A., Abedin, M. J., Abeliovich, H., Acevedo Arozena, A., Adachi, H., Adams, C. M., Adams, P. D., Adeli, K., Adhietty, P. J., Adler, S. G., Agam, G., Agarwal, R., Aghi, M. K., Agnello, M., Agostinis, P., Aguilar, P. V., Aguirre-Ghiso, J., ... Zughaiter, S. M. (2016). Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*, *12*(1), 1–222. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1100356>
- Kobayashi, S., Asakura, K., Suga, H., Sasaki, S., & the Three-generation Study of Women on Diets and Health Study Group. (2013). High protein intake is associated with low

- prevalence of frailty among old Japanese women: A multicenter cross-sectional study. *Nutrition Journal*, 12(1), 164. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-164>
- Komar, B., Schwingshackl, L., & Hoffmann, G. (2015). Effects of leucine-rich protein supplements on anthropometric parameter and muscle strength in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 19(4), 437–446. <https://doi.org/10.1007/s12603-014-0559-4>
- Kromhout, D. (1989). Food Consumption Patterns in the Seven Countries Study. *Annals of Medicine*, 21(3), 237–238. <https://doi.org/10.3109/07853898909149942>
- Labat-Robert, J., & Robert, L. (2015a). Longevity and aging. Mechanisms and perspectives. *Pathologie Biologie*, 63(6), 272–276. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2015.08.001>
- Labat-Robert, J., & Robert, L. (2015b). Longevity and aging. Mechanisms and perspectives. *Pathologie Biologie*, 63(6), 272–276. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2015.08.001>
- Lahdenperä, M., Lummaa, V., Helle, S., Tremblay, M., & Russell, A. F. (2004). Fitness benefits of prolonged post-reproductive lifespan in women. *Nature*, 428(6979), 178–181. <https://doi.org/10.1038/nature02367>
- Laird, K. T., Krause, B., Funes, C., & Lavretsky, H. (2019). Psychobiological factors of resilience and depression in late life. *Translational Psychiatry*, 9(1), 88. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0424-7>
- Lapham, K., Kvale, M. N., Lin, J., Connell, S., Croen, L. A., Dispensa, B. P., Fang, L., Hesselson, S., Hoffmann, T. J., Iribarren, C., Jorgenson, E., Kushi, L. H., Ludwig, D., Matsuguchi, T., McGuire, W. B., Miles, S., Quesenberry, C. P., Rowell, S., Sadler, M., ... Blackburn, E. H. (2015). Automated Assay of Telomere Length Measurement and Informatics for 100,000 Subjects in the Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging (GERA) Cohort. *Genetics*, 200(4), 1061–1072. <https://doi.org/10.1534/genetics.115.178624>
- Lapierre, L. R., De Magalhaes Filho, C. D., McQuary, P. R., Chu, C.-C., Visvikis, O., Chang, J. T., Gelino, S., Ong, B., Davis, A. E., Irazoqui, J. E., Dillin, A., & Hansen, M. (2013). The TFE3 orthologue HLH-30 regulates autophagy and modulates longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Nature Communications*, 4(1), 2267. <https://doi.org/10.1038/ncomms3267>
- Lazarus, J., Mather, K. A., Thalamuthu, A., & Kwok, J. B. (2015). Genetic factors and epigenetic mechanisms of longevity: Current perspectives. *Epigenomics*, 7(8), 1339–1349. <https://doi.org/10.2217/epi.15.80>
- Le Couteur, D. G., Solon-Biet, S., Wahl, D., Cogger, V. C., Willcox, B. J., Willcox, D. C., Raubenheimer, D., & Simpson, S. J. (2016). New Horizons: Dietary protein, ageing and the Okinawan ratio. *Age and Ageing*, 45(4), 443–447. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw069>
- Lerner, A., & Matthias, T. (2015). Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, 14(6), 479–489. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.009>
- Levine, B., & Kroemer, G. (2019). Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective. *Cell*, 176(1–2), 11–42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.048>

- Levine, M. E., Suarez, J. A., Brandhorst, S., Balasubramanian, P., Cheng, C.-W., Madia, F., Fontana, L., Mirisola, M. G., Guevara-Aguirre, J., Wan, J., Passarino, G., Kennedy, B. K., Wei, M., Cohen, P., Crimmins, E. M., & Longo, V. D. (2014). Low Protein Intake Is Associated with a Major Reduction in IGF-1, Cancer, and Overall Mortality in the 65 and Younger but Not Older Population. *Cell Metabolism*, *19*(3), 407–417. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.02.006>
- Liang, Y., Liu, C., Lu, M., Dong, Q., Wang, Z., Wang, Z., Xiong, W., Zhang, N., Zhou, J., Liu, Q., Wang, X., & Wang, Z. (2018). Calorie restriction is the most reasonable anti-ageing intervention: A meta-analysis of survival curves. *Scientific Reports*, *8*(1), 5779. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24146-z>
- Liberman, K., Njemini, R., Luiking, Y., Forti, L. N., Verlaan, S., Bauer, J. M., Memelink, R., Brandt, K., Donini, L. M., Maggio, M., Mets, T., Wijers, S. L. J., Sieber, C., Cederholm, T., & Bautmans, I. (2019). Thirteen weeks of supplementation of vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement attenuates chronic low-grade inflammation in sarcopenic older adults: The PROVIDE study. *Aging Clinical and Experimental Research*, *31*(6), 845–854. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01208-4>
- Lionaki, E., Gkikas, I., Daskalaki, I., Ioannidi, M.-K., Klapa, M. I., & Tavernarakis, N. (2022). Mitochondrial protein import determines lifespan through metabolic reprogramming and de novo serine biosynthesis. *Nature Communications*, *13*(1), 651. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28272-1>
- Liu, P., Hao, Q., Hai, S., Wang, H., Cao, L., & Dong, B. (2017). Sarcopenia as a predictor of all-cause mortality among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, *103*, 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.007>
- Liu, P., Liu, H., Sun, S., Shi, X., Yang, W., Su, G., & Zhao, J. (2017). Aspirin alleviates cardiac fibrosis in mice by inhibiting autophagy. *Acta Pharmacologica Sinica*, *38*(4), 488–497. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.143>
- Longo, V. D., Antebi, A., Bartke, A., Barzilai, N., Brown-Borg, H. M., Caruso, C., Curiel, T. J., Cabo, R., Franceschi, C., Gems, D., Ingram, D. K., Johnson, T. E., Kennedy, B. K., Kenyon, C., Klein, S., Kopchick, J. J., Lepperdinger, G., Madeo, F., Mirisola, M. G., ... Fontana, L. (2015). Interventions to Slow Aging in Humans: Are We Ready? *Aging Cell*, *14*(4), 497–510. <https://doi.org/10.1111/accel.12338>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The Hallmarks of Aging. *Cell*, *153*(6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- López-Taboada, I., González-Pardo, H., & Conejo, N. M. (2020). Western Diet: Implications for Brain Function and Behavior. *Frontiers in Psychology*, *11*, 564413. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.564413>
- Lorenzo-López, L., Maseda, A., de Labra, C., Regueiro-Folgueira, L., Rodríguez-Villamil, J. L., & Millán-Calenti, J. C. (2017). Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatrics*, *17*(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0496-2>

- Lowe, D., Horvath, S., & Raj, K. (2016). Epigenetic clock analyses of cellular senescence and ageing. *Oncotarget*, 7(8), 8524–8531. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7383>
- Madeo, F., Carmona-Gutierrez, D., Hofer, S. J., & Kroemer, G. (2019). Caloric Restriction Mimetics against Age-Associated Disease: Targets, Mechanisms, and Therapeutic Potential. *Cell Metabolism*, 29(3), 592–610. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.018>
- Madeo, F., Zimmermann, A., Maiuri, M. C., & Kroemer, G. (2015). Essential role for autophagy in life span extension. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(1), 10.
- Mair, W., & Dillin, A. (2008). Aging and Survival: The Genetics of Life Span Extension by Dietary Restriction. *Annual Review of Biochemistry*, 77(1), 727–754. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.061206.171059>
- Mak, T. N., & Caldeira, S. (2014). *The role of nutrition in active and healthy ageing: For prevention and treatment of age-related diseases: evidence so far.*
- Manzel, A., Muller, D. N., Hafler, D. A., Erdman, S. E., Linker, R. A., & Kleinewietfeld, M. (2014). Role of “Western Diet” in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, 14(1), 404. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0404-6>
- Marinac, C. R., Sears, D. D., Natarajan, L., Gallo, L. C., Breen, C. I., & Patterson, R. E. (2015). Frequency and Circadian Timing of Eating May Influence Biomarkers of Inflammation and Insulin Resistance Associated with Breast Cancer Risk. *PLOS ONE*, 10(8), e0136240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136240>
- Martínez Steele, E., Baraldi, L. G., Louzada, M. L. da C., Moubarac, J.-C., Mozaffarian, D., & Monteiro, C. A. (2016). Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: Evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*, 6(3), e009892. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009892>
- Martinez-Gonzalez, M. A., & Martin-Calvo, N. (2016). Mediterranean diet and life expectancy; beyond olive oil, fruits, and vegetables. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 19(6), 401–407. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000316>
- Martin-Ruiz, C., Jagger, C., Kingston, A., Collerton, J., Catt, M., Davies, K., Dunn, M., Hilkens, C., Keavney, B., Pearce, S. H. S., Elzen, W. P. J. den, Talbot, D., Wiley, L., Bond, J., Mathers, J. C., Eccles, M. P., Robinson, L., James, O., Kirkwood, T. B. L., & von Zglinicki, T. (2011). Assessment of a large panel of candidate biomarkers of ageing in the Newcastle 85+ study. *Mechanisms of Ageing and Development*, 132(10), 496–502. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2011.08.001>
- Masanés, F., Rojano i Luque, X., Salvà, A., Serra-Rexach, J. A., Artaza, I., Formiga, F., Cuesta, F., López Soto, A., Ruiz, D., & Cruz-Jentoft, A. J. (2017). Cut-off points for muscle mass—Not grip strength or gait speed—Determine variations in sarcopenia prevalence. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 21(7), 825–829. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0844-5>
- Mattison, J. A. (n.d.). Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *NATURE COMMUNICATIONS*, 12.
- Mazza, E., Fava, A., Ferro, Y., Moraca, M., Rotundo, S., Colica, C., Provenzano, F., Terracciano, R., Greco, M., Foti, D., Gulletta, E., Russo, D., Bosco, D., Pujia, A., &

- Montalcini, T. (2017). Impact of legumes and plant proteins consumption on cognitive performances in the elderly. *Journal of Translational Medicine*, *15*(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1209-5>
- McCAY, C. M., Crowell, M. P., & Maynard, L. A. (n.d.). *THE EFFECT OF RETARDED GROWTH UPON THE LENGTH OF LIFE SPAN AND UPON THE ULTIMATE BODY SIZE*. 17.
- Meydani, S. N., Das, S. K., Pieper, C. F., Lewis, M. R., Klein, S., Dixit, V. D., Gupta, A. K., Villareal, D. T., Bhapkar, M., Huang, M., Fuss, P. J., Roberts, S. B., Holloszy, J. O., & Fontana, L. (2016). Long-term moderate calorie restriction inhibits inflammation without impairing cell-mediated immunity: A randomized controlled trial in non-obese humans. *Aging*, *8*(7), 1416–1431. <https://doi.org/10.18632/aging.100994>
- Michael, J. (n.d.). *Antioxidants in Cardiovascular Disease: Randomized Trials*. 6.
- Michan, S., & Sinclair, D. (2007). Sirtuins in mammals: Insights into their biological function. *Biochemical Journal*, *404*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1042/BJ20070140>
- Mijnarends, D. M., Koster, A., Schols, J. M. G. A., Meijers, J. M. M., Halfens, R. J. G., Gudnason, V., Eiriksdottir, G., Siggeirsdottir, K., Sigurdsson, S., Jónsson, P. V., Meirelles, O., & Harris, T. (2016). Physical activity and incidence of sarcopenia: The population-based AGES—Reykjavik Study. *Age and Ageing*, *45*(5), 614–620. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw090>
- Minciullo, P. L., Catalano, A., Mandraffino, G., Casciaro, M., Crucitti, A., Maltese, G., Morabito, N., Lasco, A., Gangemi, S., & Basile, G. (2016). Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, *64*(2), 111–126. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0377-3>
- Mitchell, S. M., McKenzie, E. J., Mitchell, C. J., Milan, A. M., Zeng, N., D’Souza, R. F., Ramzan, F., Sharma, P., Rettedal, E., Knowles, S. O., Roy, N. C., Sjödin, A., Wagner, K.-H., O’Sullivan, J. M., & Cameron-Smith, D. (2020). A period of 10 weeks of increased protein consumption does not alter faecal microbiota or volatile metabolites in healthy older men: A randomised controlled trial. *Journal of Nutritional Science*, *9*, e25. <https://doi.org/10.1017/jns.2020.15>
- Mladenović, D., Radosavljević, T., Hrnčić, D., Rasic-Markovic, A., & Stanojlović, O. (2019). The effects of dietary methionine restriction on the function and metabolic reprogramming in the liver and brain – implications for longevity. *Reviews in the Neurosciences*, *30*(6), 581–593. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0073>
- Morris, K. A., & Gold, P. E. (2012). Age-related impairments in memory and in CREB and pCREB expression in hippocampus and amygdala following inhibitory avoidance training. *Mechanisms of Ageing and Development*, *133*(5), 291–299. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2012.03.004>
- Morselli, E., Mariño, G., Bennetzen, M. V., Eisenberg, T., Megalou, E., Schroeder, S., Cabrera, S., Bénit, P., Rustin, P., Criollo, A., Kepp, O., Galluzzi, L., Shen, S., Malik, S. A., Maiuri, M. C., Horio, Y., López-Otín, C., Andersen, J. S., Tavernarakis, N., ... Kroemer, G. (2011). Spermidine and resveratrol induce autophagy by distinct

- pathways converging on the acetylproteome. *Journal of Cell Biology*, 192(4), 615–629. <https://doi.org/10.1083/jcb.201008167>
- Most, J. (2016). *Calorie restriction in humans: An update*. 10.
- Muegge, B. D., Kuczynski, J., Knights, D., Clemente, J. C., González, A., Fontana, L., Henrissat, B., Knight, R., & Gordon, J. I. (2011). Diet Drives Convergence in Gut Microbiome Functions Across Mammalian Phylogeny and Within Humans. *Science*, 332(6032), 970–974. <https://doi.org/10.1126/science.1198719>
- Müller, D. N., Wilck, N., Haase, S., Kleinewietfeld, M., & Linker, R. A. (2019). Sodium in the microenvironment regulates immune responses and tissue homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 19(4), 243–254. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0113-4>
- Murtaza, G., Khan, A. K., Rashid, R., Muneer, S., Hasan, S. M. F., & Chen, J. (2017). FOXO Transcriptional Factors and Long-Term Living. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/3494289>
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2019). Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. Washington, DC. <https://doi.org/10.17226/25353>.
- National Health Service. (2011). *Your guide to the eatwell plate, helping you eat a healthier diet*.
- Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Pajananen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., ... Kivipelto, M. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. *The Lancet*, 385(9984), 2255–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)
- Niccoli, T., & Partridge, L. (2012a). Ageing as a Risk Factor for Disease. *Current Biology*, 22(17), R741–R752. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.024>
- Niccoli, T., & Partridge, L. (2012b). Ageing as a Risk Factor for Disease. *Current Biology*, 22(17), R741–R752. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.024>
- Nocon, M., Hiemann, T., Müller-Riemenschneider, F., Thalau, F., Roll, S., & Willich, S. N. (2008). Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 15(3), 239–246. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3282f55e09>
- Noto, H., Goto, A., Tsujimoto, T., & Noda, M. (2013). Low-Carbohydrate Diets and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*, 8(1), e55030. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055030>
- Nowson, C. A., Service, C., Appleton, J., & Grieger, J. A. (2018). The impact of dietary factors on indices of chronic disease in older people: A systematic review. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 22(2), 282–296. <https://doi.org/10.1007/s12603-017-0920-5>
- OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. (2019). Greece: Country Health Profile 2019. *OECD Publishing, Paris*. <https://doi.org/10.1787/d87da56a-en>.

- OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. (2021). Greece: Country Health Profile 2021. *OECD Publishing, Paris*. <https://doi.org/10.1787/4ab8ea73-en>.
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, *11*(2), 85–97. <https://doi.org/10.1038/nri2921>
- Ozaki, A., Uchiyama, M., Tagaya, H., Ohida, T., & Ogihara, R. (2007). The Japanese Centenarian Study: Autonomy Was Associated with Health Practices as Well as Physical Status: HEALTH PRACTICES OF JAPANESE CENTENARIANS. *Journal of the American Geriatrics Society*, *55*(1), 95–101. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.01019.x>
- Pamplona, R., & Barja, G. (2006). Mitochondrial oxidative stress, aging and caloric restriction: The protein and methionine connection. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, *1757*(5–6), 496–508. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2006.01.009>
- Panagiotakos, D. B., Chrysohoou, C., Siasos, G., Zisimos, K., Skoumas, J., Pitsavos, C., & Stefanadis, C. (2011). Sociodemographic and Lifestyle Statistics of Oldest Old People (>80 Years) Living in Ikaria Island: The Ikaria Study. *Cardiology Research and Practice*, *2011*, 1–7. <https://doi.org/10.4061/2011/679187>
- Patrignani, P., & Patrono, C. (2016). Aspirin and Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*, *68*(9), 967–976. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.083>
- Patterson, R. E., & Sears, D. D. (2017). Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annual Review of Nutrition*, *37*(1), 371–393. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064634>
- Pearson, K. J., Baur, J. A., Lewis, K. N., Peshkin, L., Price, N. L., Labinsky, N., Swindell, W. R., Kamara, D., Minor, R. K., Perez, E., Jamieson, H. A., Zhang, Y., Dunn, S. R., Sharma, K., Pleshko, N., Woollett, L. A., Csiszar, A., Ikeno, Y., Le Couteur, D., ... de Cabo, R. (2008). Resveratrol Delays Age-Related Deterioration and Mimics Transcriptional Aspects of Dietary Restriction without Extending Life Span. *Cell Metabolism*, *8*(2), 157–168. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.06.011>
- Perls, T. (2004). Dementia-free centenarians. *Experimental Gerontology*, *39*(11–12), 1587–1593. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.08.015>
- Pietrocola, F., Lachkar, S., Enot, D. P., Niso-Santano, M., Bravo-San Pedro, J. M., Sica, V., Izzo, V., Maiuri, M. C., Madeo, F., Mariño, G., & Kroemer, G. (2015). Spermidine induces autophagy by inhibiting the acetyltransferase EP300. *Cell Death & Differentiation*, *22*(3), 509–516. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.215>
- Pietrocola, F., Mariño, G., Lissa, D., Vacchelli, E., Malik, S. A., Niso-Santano, M., Zamzami, N., Galluzzi, L., Maiuri, M. C., & Kroemer, G. (2012). Pro-autophagic polyphenols reduce the acetylation of cytoplasmic proteins. *Cell Cycle*, *11*(20), 3851–3860. <https://doi.org/10.4161/cc.22027>
- Pignolo, R. J. (2019a). Exceptional Human Longevity. *Mayo Clinic Proceedings*, *94*(1), 110–124. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.005>
- Pignolo, R. J. (2019b). Exceptional Human Longevity. *Mayo Clinic Proceedings*, *94*(1), 110–124. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.005>

- Piskovatska, V., Stefanyshyn, N., Storey, K. B., Vaiserman, A. M., & Lushchak, O. (2019). Metformin as a geroprotector: Experimental and clinical evidence. *Biogerontology*, 20(1), 33–48. <https://doi.org/10.1007/s10522-018-9773-5>
- Pouliou, K.-A., Yannakoulia, M., Karageorgou, D., Gamaletsou, M., Panagiotakos, D. B., Sipsas, N. V., & Zampelas, A. (2012). Evaluation of the efficacy of six nutritional screening tools to predict malnutrition in the elderly. *Clinical Nutrition*, 31(3), 378–385. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.11.017>
- Pucciarelli, S., Moreschini, B., Micozzi, D., De Fronzo, G. S., Carpi, F. M., Polzonetti, V., Vincenzetti, S., Mignini, F., & Napolioni, V. (2012). Spermidine and Spermine Are Enriched in Whole Blood of Nona/Centenarians. *Rejuvenation Research*, 15(6), 590–595. <https://doi.org/10.1089/rej.2012.1349>
- Pyo, J.-O., Yoo, S.-M., Ahn, H.-H., Nah, J., Hong, S.-H., Kam, T.-I., Jung, S., & Jung, Y.-K. (2013). Overexpression of Atg5 in mice activates autophagy and extends lifespan. *Nature Communications*, 4(1), 2300. <https://doi.org/10.1038/ncomms3300>
- Racette, S. B., Weiss, E. P., Villareal, D. T., Arif, H., Steger-May, K., Schechtman, K. B., Fontana, L., Klein, S., Holloszy, J. O., & The Washington University School of Medicine CALERIE Group. (2006). One Year of Caloric Restriction in Humans: Feasibility and Effects on Body Composition and Abdominal Adipose Tissue. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(9), 943–950. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.9.943>
- Rahmani, A., Alsahli, M., Aly, S., Khan, M., & Aldebasi, Y. (2018). Role of Curcumin in Disease Prevention and Treatment. *Advanced Biomedical Research*, 7(1), 38. https://doi.org/10.4103/abr.abr_147_16
- Rattan, S. I. S. (2008). Hormesis in aging. *Ageing Research Reviews*, 7(1), 63–78. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2007.03.002>
- Ravussin, E., Redman, L. M., Rochon, J., Das, S. K., Fontana, L., Kraus, W. E., Romashkan, S., Williamson, D. A., Meydani, S. N., Villareal, D. T., Smith, S. R., Stein, R. I., Scott, T. M., Stewart, T. M., Saltzman, E., Klein, S., Bhapkar, M., Martin, C. K., Gilhooly, C. H., ... for the CALERIE Study Group. (2015). A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Restriction: Feasibility and Effects on Predictors of Health Span and Longevity. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(9), 1097–1104. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv057>
- Rea, I. M., Gibson, D. S., McGilligan, V., McNerlan, S. E., Alexander, H. D., & Ross, O. A. (2018). Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Frontiers in Immunology*, 9, 586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00586>
- Redman, L. M., & Ravussin, E. (2011). Caloric Restriction in Humans: Impact on Physiological, Psychological, and Behavioral Outcomes. *Antioxidants & Redox Signaling*, 14(2), 275–287. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3253>
- Redman, L. M., Smith, S. R., Burton, J. H., Martin, C. K., Il'yasova, D., & Ravussin, E. (2018). Metabolic Slowing and Reduced Oxidative Damage with Sustained Caloric Restriction Support the Rate of Living and Oxidative Damage Theories of Aging. *Cell Metabolism*, 27(4), 805-815.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.02.019>

- Ren, J., Sowers, J. R., & Zhang, Y. (2018). Metabolic Stress, Autophagy, and Cardiovascular Aging: From Pathophysiology to Therapeutics. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(10), 699–711. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.08.001>
- Reynolds, C. F., Lenze, E., & Mulsant, B. H. (2019). Assessment and treatment of major depression in older adults. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 167, pp. 429–435). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00023-6>
- Richards, J. L., Yap, Y. A., McLeod, K. H., Mackay, C. R., & Mariño, E. (2016). Dietary metabolites and the gut microbiota: An alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clinical & Translational Immunology*, 5(5), e82. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.29>
- Rivero-Segura, N. A., Bello-Chavolla, O. Y., Barrera-Vázquez, O. S., Gutierrez-Robledo, L. M., & Gomez-Verjan, J. C. (2020). Promising biomarkers of human aging: In search of a multi-omics panel to understand the aging process from a multidimensional perspective. *Ageing Research Reviews*, 64, 101164. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101164>
- Robert, L., & Fulop, T. (2014). Longevity and Its Regulation: Centenarians and Beyond. In L. Robert & T. Fulop (Eds.), *Interdisciplinary Topics in Gerontology* (Vol. 39, pp. 198–211). S. KARGER AG. <https://doi.org/10.1159/000358907>
- Rolland, Y., Czerwinski, S., van Kan, G. A., Morley, J. E., Cesari, M., Onder, G., Woo, J., Baumgartner, R., Pillard, F., Boirie, Y., Chumlea, W. M. C., & Vellas, B. (2008). Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 12(7), 433–450. <https://doi.org/10.1007/BF02982704>
- Ruderman, N., & Prentki, M. (2004). AMP kinase and malonyl-CoA: Targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(4), 340–351. <https://doi.org/10.1038/nrd1344>
- Rumawas, M. E., Dwyer, J. T., Mckeown, N. M., Meigs, J. B., Rogers, G., & Jacques, P. F. (2009). The Development of the Mediterranean-Style Dietary Pattern Score and Its Application to the American Diet in the Framingham Offspring Cohort. *The Journal of Nutrition*, 139(6), 1150–1156. <https://doi.org/10.3945/jn.108.103424>
- Salazar, N., Arboleya, S., Valdés, L., Stanton, C., Ross, P., Ruiz, L., Gueimonde, M., & de los Reyes-Gavilán, C. G. (2014). The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Frontiers in Genetics*, 5. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00406>
- Salazar, N., González, S., Nogacka, A. M., Rios-Covián, D., Arboleya, S., Gueimonde, M., & Reyes-Gavilán, C. G. de los. (2020). Microbiome: Effects of Ageing and Diet. *Current Issues in Molecular Biology*, 33–62. <https://doi.org/10.21775/cimb.036.033>
- Salazar, N., Valdés-Varela, L., González, S., Gueimonde, M., & de los Reyes-Gavilán, C. G. (2017). Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes*, 8(2), 82–97. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1256525>
- Salminen, A., & Kaarniranta, K. (2009). Regulation of the aging process by autophagy. *Trends in Molecular Medicine*, 15(5), 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2009.03.004>

- Sarwar, N., Danesh, J., Eiriksdottir, G., Sigurdsson, G., Wareham, N., Bingham, S., Boekholdt, S. M., Khaw, K.-T., & Gudnason, V. (2007). Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease: 10 158 Incident Cases Among 262 525 Participants in 29 Western Prospective Studies. *Circulation*, *115*(4), 450–458. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.637793>
- Scheiblich, H., Trombly, M., Ramirez, A., & Heneka, M. T. (2020). Neuroimmune Connections in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Trends in Immunology*, *41*(4), 300–312. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.02.002>
- Schnabel, L., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Touvier, M., Srour, B., Hercberg, S., Buscail, C., & Julia, C. (2019). Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. *JAMA Internal Medicine*, *179*(4), 490. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7289>
- Schwingshackl, L., & Hoffmann, G. (2014). Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *24*(9), 929–939. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.03.003>
- Seals, D. R., Justice, J. N., & LaRocca, T. J. (2016). Physiological geroscience: Targeting function to increase healthspan and achieve optimal longevity: Translational physiology of ageing. *The Journal of Physiology*, *594*(8), 2001–2024. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.282665>
- Semba, R. D., Blaum, C., Guralnik, J. M., Moncrief, D. T., Ricks, M. O., & Fried, L. P. (2003). Carotenoid and vitamin E status are associated with indicators of sarcopenia among older women living in the community. *Aging Clinical and Experimental Research*, *15*(6), 482–487. <https://doi.org/10.1007/BF03327377>
- Shintouo, C. M., Mets, T., Beckwee, D., Bautmans, I., Ghogomu, S. M., Souopgui, J., Leemans, L., Meriki, H. D., & Njemini, R. (2020). Is inflammageing influenced by the microbiota in the aged gut? A systematic review. *Experimental Gerontology*, *141*, 111079. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111079>
- Sieber, C. C. (2019). Malnutrition and sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*, *31*(6), 793–798. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01170-1>
- Simpson, S. J., Le Couteur, D. G., Raubenheimer, D., Solon-Biet, S. M., Cooney, G. J., Cogger, V. C., & Fontana, L. (2017). Dietary protein, aging and nutritional geometry. *Ageing Research Reviews*, *39*, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.03.001>
- Solfrizzi, V., Custodero, C., Lozupone, M., Imbimbo, B. P., Valiani, V., Agosti, P., Schilardi, A., D’Introno, A., La Montagna, M., Calvani, M., Guerra, V., Sardone, R., Abbrescia, D. I., Bellomo, A., Greco, A., Daniele, A., Seripa, D., Logroscino, G., Sabbá, C., & Panza, F. (2017). Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer’s Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *59*(3), 815–849. <https://doi.org/10.3233/JAD-170248>
- Solon-Biet, S. M., Cogger, V. C., Pulpitel, T., Heblinski, M., Wahl, D., McMahon, A. C., Warren, A., Durrant-Whyte, J., Walters, K. A., Krycer, J. R., Ponton, F., Gokarn, R., Wali, J. A., Ruohonen, K., Conigrave, A. D., James, D. E., Raubenheimer, D.,

- Morrison, C. D., Le Couteur, D. G., & Simpson, S. J. (2016). Defining the Nutritional and Metabolic Context of FGF21 Using the Geometric Framework. *Cell Metabolism*, 24(4), 555–565. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.001>
- Solon-Biet, S. M., McMahon, A. C., Ballard, J. W. O., Ruohonen, K., Wu, L. E., Cogger, V. C., Warren, A., Huang, X., Pichaud, N., Melvin, R. G., Gokarn, R., Khalil, M., Turner, N., Cooney, G. J., Sinclair, D. A., Raubenheimer, D., Le Couteur, D. G., & Simpson, S. J. (2014). The Ratio of Macronutrients, Not Caloric Intake, Dictates Cardiometabolic Health, Aging, and Longevity in Ad Libitum-Fed Mice. *Cell Metabolism*, 19(3), 418–430. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.02.009>
- Sonnenburg, E. D., & Sonnenburg, J. L. (2019). The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health. *Nature Reviews Microbiology*, 17(6), 383–390. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0191-8>
- Spaiser, S. J., Culpepper, T., Nieves, C., Ukhanova, M., Mai, V., Percival, S. S., Christman, M. C., & Langkamp-Henken, B. (2015). *Lactobacillus gasseri* KS-13, *Bifidobacterium bifidum* G9-1, and *Bifidobacterium longum* MM-2 Ingestion Induces a Less Inflammatory Cytokine Profile and a Potentially Beneficial Shift in Gut Microbiota in Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Journal of the American College of Nutrition*, 34(6), 459–469. <https://doi.org/10.1080/07315724.2014.983249>
- Spindler, S. R. (2010). Caloric restriction: From soup to nuts. *Ageing Research Reviews*, 30.
- Stamatovic, S. M., Martinez-Revollar, G., Hu, A., Choi, J., Keep, R. F., & Andjelkovic, A. V. (2019). Decline in Sirtuin-1 expression and activity plays a critical role in blood-brain barrier permeability in aging. *Neurobiology of Disease*, 126, 105–116. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.09.006>
- Stockman, M.-C., Thomas, D., Burke, J., & Apovian, C. M. (2018). Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Current Obesity Reports*, 7(2), 172–185. <https://doi.org/10.1007/s13679-018-0308-9>
- Sun, F., Sebastiani, P., Schupf, N., Bae, H., Andersen, S. L., McIntosh, A., Abel, H., Elo, I. T., & Perls, T. T. (2015). Extended maternal age at birth of last child and women's longevity in the Long Life Family Study. *Menopause*, 22(1), 26–31. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000276>
- Sung, B., Park, S., Yu, B. P., & Chung, H. Y. (2004). Modulation of PPAR in Aging, Inflammation, and Calorie Restriction. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(10), B997–B1006. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.10.B997>
- Tabatabaie, V., Atzmon, G., Rajpathak, S. N., Freeman, R., Barzilai, N., & Crandall, J. (2011). Exceptional longevity is associated with decreased reproduction. *Aging*, 3(12), 1202–1205. <https://doi.org/10.18632/aging.100415>
- Tacutu, R., Thornton, D., Johnson, E., Budovsky, A., Barardo, D., Craig, T., Diana, E., Lehmann, G., Toren, D., Wang, J., Fraifeld, V. E., & de Magalhães, J. P. (2018). Human Ageing Genomic Resources: New and updated databases. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D1083–D1090. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1042>
- Talegawkar, S. A., Bandinelli, S., Bandeen-Roche, K., Chen, P., Milaneschi, Y., Tanaka, T., Semba, R. D., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2012). A Higher Adherence to a

- Mediterranean-Style Diet Is Inversely Associated with the Development of Frailty in Community-Dwelling Elderly Men and Women. *The Journal of Nutrition*, 142(12), 2161–2166. <https://doi.org/10.3945/jn.112.165498>
- Tang, B. M. P., Eslick, G. D., Nowson, C., Smith, C., & Bensoussan, A. (2007). *Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: A meta-analysis*. 370, 10.
- Templeman, N. M., & Murphy, C. T. (2018). Regulation of reproduction and longevity by nutrient-sensing pathways. *Journal of Cell Biology*, 217(1), 93–106. <https://doi.org/10.1083/jcb.201707168>
- Timmers, S., Konings, E., Bilet, L., Houtkooper, R. H., van de Weijer, T., Goossens, G. H., Hoeks, J., van der Krieken, S., Ryu, D., Kersten, S., Moonen-Kornips, E., Hesselink, M. K. C., Kunz, I., Schrauwen-Hinderling, V. B., Blaak, E. E., Auwerx, J., & Schrauwen, P. (2011). Calorie Restriction-like Effects of 30 Days of Resveratrol Supplementation on Energy Metabolism and Metabolic Profile in Obese Humans. *Cell Metabolism*, 14(5), 612–622. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.10.002>
- Tokunaga, C., Yoshino, K., & Yonezawa, K. (2004). mTOR integrates amino acid- and energy-sensing pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 313(2), 443–446. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.07.019>
- Tortosa, A., Bes-Rastrollo, M., Sanchez-Villegas, A., Basterra-Gortari, F. J., Nuñez-Cordoba, J. M., & Martinez-Gonzalez, M. A. (2007). Mediterranean Diet Inversely Associated With the Incidence of Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, 30(11), 2957–2959. <https://doi.org/10.2337/dc07-1231>
- Treviño-Aguirre, E., López-Teros, T., Gutiérrez-Robledo, L., Vandewoude, M., & Pérez-Zepeda, M. (2014). Availability and use of dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and bio-impedance analysis (BIA) for the evaluation of sarcopenia by Belgian and Latin American geriatricians. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 5(1), 79–81. <https://doi.org/10.1007/s13539-013-0126-6>
- Tsoukalas, D., Fragkiadaki, P., Docea, A., Alegakis, A., Sarandi, E., Thanasoula, M., Spandidos, D., Tsatsakis, A., Razgonova, M., & Calina, D. (2019). Discovery of potent telomerase activators: Unfolding new therapeutic and anti-aging perspectives. *Molecular Medicine Reports*. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10614>
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. (2019). *World Population Prospects 2019*.
- Valentini, L., Pinto, A., Bourdel-Marchasson, I., Ostan, R., Brigidi, P., Turrioni, S., Hrelia, S., Hrelia, P., Bereswill, S., Fischer, A., Leoncini, E., Malaguti, M., Blanc-Bisson, C., Durrieu, J., Spazzafumo, L., Buccolini, F., Pryn, F., Donini, L. M., Franceschi, C., & Lochs, H. (2015). Impact of personalized diet and probiotic supplementation on inflammation, nutritional parameters and intestinal microbiota – The “RISTOMED project”: Randomized controlled trial in healthy older people. *Clinical Nutrition*, 34(4), 593–602. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.09.023>
- Vermeulen, J., Neyens, J. C., van Rossum, E., Spreeuwenberg, M. D., & de Witte, L. P. (2011). Predicting ADL disability in community-dwelling elderly people using

- physical frailty indicators: A systematic review. *BMC Geriatrics*, 11(1), 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-11-33>
- Veronese, N., Stubbs, B., Punzi, L., Soysal, P., Incalzi, R. A., Saller, A., & Maggi, S. (2019). Effect of nutritional supplementations on physical performance and muscle strength parameters in older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 51, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.02.005>
- Villareal, D. T., Fontana, L., Das, S. K., Redman, L., Smith, S. R., Saltzman, E., Bales, C., Rochon, J., Pieper, C., Huang, M., Lewis, M., Schwartz, A. V., & for the CALERIE Study Group. (2016). Effect of Two-Year Caloric Restriction on Bone Metabolism and Bone Mineral Density in Non-Obese Younger Adults: A Randomized Clinical Trial: CALORIC RESTRICTION AND BONE HEALTH. *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(1), 40–51. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2701>
- Vlachopoulos, C., Xaplanteris, P., Aboyans, V., Brodmann, M., Cifková, R., Cosentino, F., De Carlo, M., Gallino, A., Landmesser, U., Laurent, S., Lekakis, J., Mikhailidis, D. P., Naka, K. K., Protogerou, A. D., Rizzoni, D., Schmidt-Trucksäss, A., Van Bortel, L., Weber, T., Yamashina, A., ... Townsend, R. R. (2015). The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. *Atherosclerosis*, 241(2), 507–532. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007>
- Volpi, E., Campbell, W. W., Dwyer, J. T., Johnson, M. A., Jensen, G. L., Morley, J. E., & Wolfe, R. R. (2013). Is the Optimal Level of Protein Intake for Older Adults Greater Than the Recommended Dietary Allowance? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(6), 677–681. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls229>
- Wagner, K.-H., Cameron-Smith, D., Wessner, B., & Franzke, B. (2016a). Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. *Nutrients*, 8(6), 338. <https://doi.org/10.3390/nu8060338>
- Wagner, K.-H., Cameron-Smith, D., Wessner, B., & Franzke, B. (2016b). Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. *Nutrients*, 8(6), 338. <https://doi.org/10.3390/nu8060338>
- Wang, X., Bao, W., Liu, J., OuYang, Y.-Y., Wang, D., Rong, S., Xiao, X., Shan, Z.-L., Zhang, Y., Yao, P., & Liu, L.-G. (2013). Inflammatory Markers and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 36(1), 166–175. <https://doi.org/10.2337/dc12-0702>
- Wang, Y., Zhou, Y., & Graves, D. T. (2014). FOXO Transcription Factors: Their Clinical Significance and Regulation. *BioMed Research International*, 2014, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2014/925350>
- Webb, A. E., & Brunet, A. (2014). FOXO transcription factors: Key regulators of cellular quality control. *Trends in Biochemical Sciences*, 39(4), 159–169. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.003>
- Wei, M., Brandhorst, S., Shelehchi, M., Mirzaei, H., Cheng, C. W., Budniak, J., Groshen, S., Mack, W. J., Guen, E., Di Biase, S., Cohen, P., Morgan, T. E., Dorff, T., Hong, K., Michalsen, A., Laviano, A., & Longo, V. D. (2017). Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Science*

- Translational Medicine*, 9(377), eaai8700.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aai8700>
- Weichhart, T. (2018). mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. *Gerontology*, 64(2), 127–134. <https://doi.org/10.1159/000484629>
- Weidinger, A., & Kozlov, A. (2015). Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. *Biomolecules*, 5(2), 472–484. <https://doi.org/10.3390/biom5020472>
- Weindruch, R. (1996). The Retardation of Aging by Caloric Restriction: Studies in Rodents and Primates. *Toxicologic Pathology*, 24(6), 742–745. <https://doi.org/10.1177/019262339602400618>
- Wen, C. P., Wai, J. P. M., Tsai, M. K., Yang, Y. C., Cheng, T. Y. D., Lee, M.-C., Chan, H. T., Tsao, C. K., Tsai, S. P., & Wu, X. (2011). Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: A prospective cohort study. *The Lancet*, 378(9798), 1244–1253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60749-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60749-6)
- Wennberg, A. M. V., Hagen, C. E., Machulda, M. M., Hollman, J. H., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Mielke, M. M. (2018). The association between peripheral total IGF-1, IGFBP-3, and IGF-1/IGFBP-3 and functional and cognitive outcomes in the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurobiology of Aging*, 66, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.017>
- WHO Global strategy on ageing and health. (2020). Decade of Healthy Ageing 2020–2030. 14 December.
- Wilkinson, D. J., Hossain, T., Hill, D. S., Phillips, B. E., Crossland, H., Williams, J., Loughna, P., Churchward-Venne, T. A., Breen, L., Phillips, S. M., Etheridge, T., Rathmacher, J. A., Smith, K., Szewczyk, N. J., & Atherton, P. J. (2013). Effects of leucine and its metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate on human skeletal muscle protein metabolism. *The Journal of Physiology*, 591(11), 2911–2923. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.253203>
- Willcox, B. J., Donlon, T. A., He, Q., Chen, R., Grove, J. S., Yano, K., Masaki, K. H., Willcox, D. C., Rodriguez, B., & Curb, J. D. (2008). FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(37), 13987–13992. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801030105>
- Willcox, D. C., Scapagnini, G., & Willcox, B. J. (2014a). Healthy aging diets other than the Mediterranean: A focus on the Okinawan diet. *Mechanisms of Ageing and Development*, 136–137, 148–162. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.01.002>
- Willcox, D. C., Scapagnini, G., & Willcox, B. J. (2014b). Healthy aging diets other than the Mediterranean: A focus on the Okinawan diet. *Mechanisms of Ageing and Development*, 136–137, 148–162. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.01.002>
- Willcox, D. C., Willcox, B. J., Todoriki, H., & Suzuki, M. (2009). The Okinawan Diet: Health Implications of a Low-Calorie, Nutrient-Dense, Antioxidant-Rich Dietary Pattern Low in Glycemic Load. *Journal of the American College of Nutrition*, 28(sup4), 500S–516S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2009.10718117>
- Wissler Gerdes, E. O., Zhu, Y., Weigand, B. M., Tripathi, U., Burns, T. C., Tchkonja, T., & Kirkland, J. L. (2020). Cellular senescence in aging and age-related diseases: Implications for neurodegenerative diseases. In *International Review of*

- Neurobiology* (Vol. 155, pp. 203–234). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.03.019>
- Wolfe, R. R. (2015). Update on protein intake: Importance of milk proteins for health status of the elderly. *Nutrition Reviews*, 73(suppl 1), 41–47.
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv021>
- World Population Ageing 2019*. (n.d.). 64.
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.-Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2011). Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*, 334(6052), 105–108. <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
- Wu, P.-Y., Chen, K.-M., & Belcastro, F. (2021). Dietary patterns and depression risk in older adults: Systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 79(9), 976–987. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa118>
- Yanar, K., Simsek, B., Çaylı, N., Bozkır, H. Ö., Mengi, M., Belce, A., Aydin, S., & Çakatay, U. (n.d.). *Caloric restriction and redox homeostasis in various regions of aging male rat brain: Is caloric restriction still worth trying even after early-adulthood?* 12.
- Yoshino, J., Conte, C., Fontana, L., Mittendorfer, B., Imai, S., Schechtman, K. B., Gu, C., Kunz, I., Fanelli, F. R., Patterson, B. W., & Klein, S. (2012). Resveratrol Supplementation Does Not Improve Metabolic Function in Nonobese Women with Normal Glucose Tolerance. *Cell Metabolism*, 16(5), 658–664.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.09.015>
- Zheng, J., Cheng, J., Zheng, S., Feng, Q., & Xiao, X. (2018). Curcumin, A Polyphenolic Curcuminoid With Its Protective Effects and Molecular Mechanisms in Diabetes and Diabetic Cardiomyopathy. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 472.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00472>
- Zhu, K., Austin, N., Devine, A., Bruce, D., & Prince, R. L. (2010). A Randomized Controlled Trial of the Effects of Vitamin D on Muscle Strength and Mobility in Older Women with Vitamin D Insufficiency: EFFECTS OF VITAMIN D ON MUSCLE STRENGTH AND MOBILITY. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(11), 2063–2068. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03142.x>
- Ινστιτούτο Προληπτικής, Περιβαλλοντολογικής και Εργασιακής Ιατρικής. (2014). *Εθνικός Διατροφικός Οδηγός για άτομα 65 ετών και άνω—Επιστημονική Τεκμηρίωση*.