

Μακροζωία: Ένας ρεαλιστικός στόχος

Παναγιώτα Γρ. Πιέτρο

Καρδιολόγος, Διευθύντρια Μονάδας Ύπέρτασης, Πρότυπο Κέντρο Καρδιάς & Άγγείων, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, Έρευνητικό Ίνστιτούτο για την μακροζωία και την πρόληψη των ασθενειών του γήρατος

Χριστόδουλος Ισ. Στεφανάδης

Έπίτιμος και Όμιλτιμος Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών. Έρευνητικό Ίνστιτούτο για την μακροζωία και την πρόληψη των ασθενειών του γήρατος

Μακροζωία: Το επιθυμητό, το προσδοκώμενο, το ζητούμενο. Ο τελικός στόχος κάθε έρευνητικής και κλινικής, ιατρικής προσπάθειας. Από την Παλαιά Διαθήκη μέχρι τον σύγχρονο κόσμο, η αναζήτηση του μακρού και καλού βίου υπήρξε ανέκαθεν η πρώτη προτεραιότητα του ανθρώπινου είδους.

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικές ανακοινώσεις σχετικά με τις περιοχές του πλανήτη που κατέχουν τα μεγαλύτερα ποσοστά μακροβιότητας. Ανακοινώσεις που μās βοήθησαν να κατανοήσουμε καλύτερα κάποιους από τους ήδη γνωστούς μηχανισμούς της μακροζωίας, αλλά και να διερευνήσουμε καινούργιους. Οί 'μπλέ ζώνες', έτσι όπως χαρακτηρίστηκαν από επιδημιολόγους και δημογράφους, αποτελούν τις πέντε περιοχές του πλανήτη με τα μεγαλύτερα ποσοστά αιωνόβιων. Ανάμεσα σ'αυτές, η Σαρδηνία, η Όκινάουα στην Ίαπωνία, η Λόμα Λίντα στην Καλιφόρνια, η Κόστα Ρίκα και το νησί του βορειοανατολικού Αιγαίου, η Ίκαρία.

Η σημαντική αυτή είδηση για την μακροζωία στην Ίκαρία οδήγησε στην γένεση της ιδέας για την διεξαγωγή επιδημιολογικής μελέτης στο νησί, με κύριο σκοπό την διερεύνηση των ιδιαίτερων φαινοτυπικών, περιβαλλοντικών και γονιδιακών χαρακτηριστικών, που δίνουν στους κατοίκους της Ίκαρίας το πολυπόθητο προνόμιο της μακροζωίας. Πράγματι, η μελέτη 'ΙΚΑΡΙΑ', που οργανώθηκε και διεξάγεται τα τελευταία χρόνια στο νησί, έχει, ως τώρα, δώσει σημαντικές πληροφορίες για τον τρόπο ζωής, τις συνήθειες, τις ιδιαίτερες περιβαλλοντικές συνθήκες που επικρατούν στο νησί καθώς και για τα ποσοστά έμ-

φάνισης καρδιαγγειακών και άλλων νοσημάτων συναφών με την γήρανση. Με άφορη την μελέτη 'ΙΚΑΡΙΑ', θα προσπαθήσουμε, μέσα στις επόμενες παραγράφους, να αποκρυπτογραφήσουμε μηχανισμούς γήρανσης και μυστικά μακροζωίας.

Α. Μηχανισμοί γήρανσης

Οί κυριότεροι από τους μηχανισμούς γήρανσης συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Ένδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι οί μηχανισμοί γήρανσης είναι κοινοί μεταξύ των ασθενειών του γήρατος, όπως είναι η καρδιαγγειακή νόσος.

α. Ήξειδωτικό stress

Κατά την διαδικασία της γήρανσης, η συσσώρευση προϊόντων όξειδωσης (reactive oxygen species, ROS) και οί μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού DNA προάγουν το όξειδωτικό stress, το όποιο οδηγεί σε αύξημένη μιτοχονδριακή διαβατότητα και διαταραγμένη μεταφορά ήλεκτρονίων, με τελικό αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο.¹ Ο ύποτύπος 5 της άδενυλικής κυκλάσης (AC 5), ένος ένζυμου που ρυθμίζει την μετατροπή του ATP σε cAMP, φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της γήρανσης, μέσω του όξειδωτικού stress. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν, ότι εκείνα στα όποια είχε ανασταλεί ο ύποτύπος AC 5, ό όποιος κυριαρχεί στην καρδιά, προστατεύονταν άπέναντι στο stress της χρόνιας ύπερφόρτισης πίεσης και της κατεχολαμινικής διέγερσης, παρουσίαζαν μεγαλύτερη αντίσταση στο όξειδωτικό stress και μάλιστα, ζούσαν περισσότερα χρόνια άπό εκείνα στα όποια δεν είχε ανασταλεί ο αντίστοιχος ύποτύπος του ένζυμου.²⁻⁵

Γενετική άνάλυση σε ένα μεγάλο δείγμα

Πίνακας 1. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην διαδικασία της γήρανσης. Οί ίδιοι μηχανισμοί συμμετέχουν και στην γήρανση του καρδιαγγειακού συστήματος.

- Ώξειδωτικό stress
- Φλεγμονώδης διέγερση
- Ένδοθηλιακή δυσλειτουργία
- Διαταραχές μεταβολισμού
 - Υπερινσουλιναμία
 - Υπεργλυκαιμία
 - Δυσλιπιδαιμία
- Άρτηριακή υπέρταση
- Μειωμένη ικανότητα επιδιόρθωσης DNA/
- Μειωμένη δραστικότητα τελομεράσης
- Μειωμένη ανοσοποιητική ικανότητα (T-cell)

υπέργηρου πληθυσμού στην Δανία κατέδειξε σημαντική συσχέτιση των γονιδιακών πολυμορφισμών, που σχετίζονται με αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς, με την καλή νοητική λειτουργία και φυσική κατάσταση των ατόμων αυτών καθώς και με την αυξημένη επιβίωσή τους μετά τα 90 έτη.⁶ Μάλιστα, οί έρευνητές προχώρησαν στην διερεύνηση αυτών των πολυμορφισμών και σε κατοίκους της Νότιας Ιταλίας, και κατέληξαν σε αντίστοιχα συμπεράσματα, ισχυροποιώντας έτσι την γονιδιακή βάση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών και την συσχέτισή τους με την μακροζωία.⁷ Σε ό,τι αφορά την νοητική λειτουργία, τὸ ὀξειδωτικό stress φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην έκπτωση της νοητικής λειτουργίας που παρατηρείται με την πρόοδο της ηλικίας, εξαιτίας της αυξημένης κατανάλωσης ὀξυγόνου ἀπὸ τὸν ἔγκεφαλο (περισσότερο ἀπὸ 20% συγκριτικά με ἄλλους ἰστούς), με ἀποτέλεσμα τὴν αὐξημένη ἔκθεση σὲ προϊόντα ὀξειδωσης (ROS).

Πέρα ἀπὸ τὴν γενετική προδιάθεση, και ἄλλοι παράγοντες που εὐοδώνουν τὴν ἀντιοξειδωτική ικανότητα τοῦ ὀργανισμοῦ φαίνεται ὅτι προάγουν, παράλληλα, και τὴν μακροζωία. Για παράδειγμα, ἡ μέτρια ἄσκηση εὐοδώνει ἀντιοξειδωτικούς μηχανισμούς, ἐνῶ ἔχει δειχθεῖ, ὅτι αὐξάνει τὴν ἐπιβίωση σὲ ἄτομα που ἔχουν φυσι-

κή δραστηριότητα, συγκριτικά με ἐκεῖνα που δὲν ἄσκονται.⁸ Ἐπιπλέον, ἡ μέτρια ἄσκηση φαίνεται νὰ προστατεύει ἀπὸ ἐγκεφαλικὲς βλάβες, που προκαλοῦνται με τὴν πρόοδο τῆς ἡλικίας μέσω καθυστέρησης τῆς ἐγκεφαλικῆς γήρανσης και τῆς νευροεκφύλισης.^{9,10} Ἀντίθετα, ἡ ἔντονη και ἐπίπονη ἄσκηση μπορεῖ νὰ ἔχει ἀρνητικά ἀποτελέσματα για τὴν μακροζωία, ἀφοῦ αὐξάνει τὴν εἴσοδο ὀξυγόνου στοὺς μύες ἐνεργοποιώντας ἐνδοκυττάρειες διεργασίες, που καταλήγουν σὲ αὐξημένο ὀξειδωτικό stress.¹¹

Καταλήγοντας, τὸ ὀξειδωτικό stress ἀποτελεῖ σημαντικό παράγοντα γήρανσης τοῦ ὀργανισμοῦ, ἐνῶ οί ἀντιοξειδωτικοί μηχανισμοί ἀποτελοῦν τὴν κυριότερη ἀσπίδα ἀντιγήρανσης.

β. Φλεγμονώδης διεργασία

Ὁ ρόλος τῆς ὑποκλινικῆς φλεγμονῆς ὡς παθοφυσιολογικοῦ μηχανισμοῦ για ἄρκετά ἀπὸ τὰ νοσήματα τοῦ γήρατος, συμπεριλαμβανομένων τῶν καρδιαγγειακῶν, ἀλλὰ και ὡς προβλεπτικοῦ παράγοντα για μελλοντικά συμβάματα, ἔχει ἀναδειχθεῖ μέσα ἀπὸ πληθώρα μελετῶν, που ἔχουν δημοσιευθεῖ τὰ τελευταία χρόνια. Ἡ ὑποκλινικὴ φλεγμονὴ εἶναι συνυφασμένη με τὴν γήρανση, τόσο ὡστε νὰ ἀποτελεῖ ξεχωριστὴ ὄντοτητα, ὀνομαζόμενη 'φλεγμονογήρανση' (inflammaging).^{12,13}

Σὲ ἡλικιωμένους ἀσθενεῖς, ἡ ὑποκλινικὴ φλεγμονὴ ἔχει συσχετιστεῖ με αὐξημένο κίνδυνο θνητότητας.¹⁴⁻¹⁶ Σὲ δείγμα 360 προσώπων ἄνω τῶν 80 ἐτῶν, σὴν ὀρεινὴ περιοχή τῆς Sirente σὴν κεντρικὴ Ἰταλία, τὰ αὐξημένα ἐπίπεδα C-ἀντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και ἰντερλευκίνης 6 (IL-6) συσχετίστηκαν με αὐξημένο κίνδυνο θνητότητας, ἐνῶ, ἀντίθετα, τὰ χαμηλὰ ἐπίπεδα τῶν φλεγμονωδῶν αὐτῶν δεικτῶν συσχετίστηκαν με καλύτερη ἐπιβίωση, ἀνεξάρτητα ἀπὸ τὴν ἡλικία ἢ ἄλλους κλινικούς και λειτουργικούς παράγοντες.¹⁷ Μάλιστα, ὁ γονιδιακὸς ἔλεγχος τῆς φλεγμονῆς φαίνεται ὅτι ἐπηρεάζει τὴν μακροβιότητα, ἀφοῦ ἡ παρουσία πολυμορφισμῶν τῆς IL-6, και συγκεκριμένα ἡ ὀμοζυγωτία (GG) για τὸν πολυμορφισμὸ 174- IL-6 (ὑποδηλώνει αὐξημένη παραγωγή IL-6), ἔχει συσχετιστεῖ με μειωμένη πιθανότητα μακροῦ βίου.¹⁸

Ἡ ἀλληλεπίδραση μεταξὺ ὀξειδωτικοῦ stress και φλεγμονώδους διέγερσης ἀποτελεῖ σημαντικό παράγοντα εὐόδωσης τῆς γήρανσης, και ἰδιαίτερα τοῦ καρδιαγγειακοῦ συστήματος. Πράγμα-

τι, ή αύξημένη παραγωγή τών ROS ενεργοποιεί τόν πυρηνικό παράγοντα Kappa B (Nf-kB), με αποτέλεσμα την αύξημένη παραγωγή φλεγμονωδών πρωτεϊνών, όπως της μεταλλοπρωτεϊνάσης-9 (MMP-9), τών ένδοκυττάρων και άγγειακών μορίων προσκόλλησης (ICAM-1 και VCAM-1, αντίστοιχα), της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) και τών προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών όπως ο TNF-α, ή IL-1 και ή IL-6. Πολλές από αυτές τις πρωτεΐνες ή τά προϊόντα τους αποτελούν πηγές ROS, επιτείνοντας έτσι τόν φαύλο κύκλο της άλληλεπίδρασης μεταξύ οξειδωτικού stress και φλεγμονής.^{19,20} Και φυσικά, τò τελικό αποτέλεσμα αυτής της δυσμενούς άλληλεπίδρασης είναι ή ένδοθηλιακή δυσλειτουργία, ή υπερπλασία τών λείων μυϊκών κυττάρων και τò remodeling της μεσοκυττάριας ουσίας, διεργασίες που οδηγούν στην άθηροσκλήρωση και την άγγειακή γήρανση.^{21,22}

Η άναστολή του παράγοντα Nf-kB από άντιφλεγμονώδεις ουσίες φαίνεται να επιδρά ευεργετικά στο καρδιαγγειακό σύστημα, προλαμβάνοντας τις κλινικές εκδηλώσεις της άγγειακής γήρανσης.²³ Ένδιαφέρον, επίσης, παρουσιάζει τò εύρημα σε πειραματόζωα, όπου ή άναστολή του πυρηνικού παράγοντα Nf-kB συσχετίζεται με αύξημένη επιβίωση.²⁴ Αν λάβει κανείς υπ' όψιν και τά γενετικά δεδομένα, σύμφωνα με τά όποια γονιδιακοί πολυμορφισμοί που συνδέονται με την μακροζωία βελτιώνουν παράλληλα και την ένδοθηλιακή λειτουργία,²⁵ ή σχέση μεταξύ οξειδωτικού stress, υποκλινικής φλεγμονής, ένδοθηλιακής δυσλειτουργίας και γήρανσης ισχυροποιείται, με σημαντικές κλινικές επιπτώσεις για την άντιμετώπιση τών άσθενειών του γήρατος και την επίτευξη της μακροζωίας.

γ. Διαταραχές μεταβολισμού

Υπεργλυκαιμία

Η υπεργλυκαιμία προάγει την διαδικασία της γήρανσης μέσω διάφορων βιοχημικών οδών. Στους μικροοργανισμούς, ή γλυκόζη επιταχύνει την γήρανση μέσω της μείωσης της δραστηριότητας πρωτεϊνών, που σχετίζονται με την μακροζωία, όπως είναι ή AMP-ένεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση (AMPK) και ó μεταγραφικός παράγοντας FOXO (παράγοντας μεταγραφής στην βιοχημική οδό της ινσουλίνης/ινσουλινομόρφου αύξητικού παράγοντα-1 (IGF-1)).²⁶⁻²⁸ Στα θηλαστικά, ή επιτά-

χυνση της γήρανσης από την υπεργλυκαιμία οφείλεται κυρίως στην μείωση τών σιρτουϊνών. Οι σιρτουϊνες (Sirt1-Sirt7) αποτελούν ομάδα ένζυμων, έξαρτώμενων από τò συνένζυμο NAD⁺ (νικοτιναμυδο-αδενινο-νουκλεοτίδιο), που έλέγχουν σημαντικές λειτουργίες μέσα στο κύτταρο, σε διάφορες θέσεις στον πυρήνα, τò κυτταρόπλασμα και τά μιτοχόνδρια, με κύριο σκοπό την διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης και την μείωση της κυτταρικής βλάβης. Η αύξημένη συγκέντρωση γλυκόζης επιταχύνει την βιολογική γήρανση σε καλλιέργειες άνθρώπινων κυττάρων,²⁹ μιá επίδραση που σχετίζεται με μειωμένη έκφραση σιρτουϊνών, κυρίως σιρτουϊνης 3 (Sirt-3).^{29,30} Αντίθετα, ή αύξημένη έκφραση της Sirt3 άναστέλλει την επαγόμενη από την γλυκόζη βιολογική γήρανση, μέσω διάφορων μηχανισμών, όπως είναι ή μείωση του οξειδωτικού stress.^{31,32} Επίσης, δεδομένου ότι κατά την διαδικασία της γλυκόλυσης καταναλώνεται NAD για την παραγωγή NADH, οι ύψηλες ενεργειακές άνάγκες, που προκύπτουν από την αύξημένη γλυκόζη, μπορεί να προκαλούν επιτάχυνση της γήρανσης μέσω της μείωσης της δραστηριότητας τών σιρτουϊνών, όπως της Sirt-3.³³

Η δυσμενής επίδραση της αύξημένης γλυκόζης στην διαδικασία της γήρανσης ενισχύεται από τò γεγονός, ότι δίαιτα πτωχή σε ύδατάνθρακες έχει συσχετιστεί με μείωση τών παραγόντων που προάγουν τά νοσήματα του γήρατος, συμπεριλαμβανομένων τών καρδιαγγειακών νοσημάτων. Έτσι, ή μειωμένη κατανάλωση ύδατανθράκων οδηγεί σε άπώλεια βάρους, μείωση τών επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης, λεπτίνης και τριγλυκεριδίων, καθυστερώντας έτσι την εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών, που συνδέονται άρρηκτα με την καρδιαγγειακή νόσο.^{34,35} Σημαντικό, επίσης, είναι τò γεγονός, ότι ή αύξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη έχει συσχετιστεί με την μακροζωία, μέσω διάφορων μηχανισμών, ένας εκ τών οποίων είναι και ή άναστολή της πρωτεΐνης, που αποτελεί στόχο για την ραπαμυκίνη, της mTOR (mammalian target of rapamycin).³⁶ Η mTOR, πρωτεϊνική κινάση, που άνήκει στην οικογένεια τών κινασών PI3KK (phosphatidylinositol 3 kinase-related kinase)³⁷ και άνευρίσκεται σε όλους σχεδόν τους εύκαρωτικούς οργανισμούς, εμφανίζει 2 τύπους, που άναφέρονται ως mTORC1 (TOR complex 1) και mTORC2 (TOR complex 2). Ό

τύπος mTORC2 φαίνεται ότι παίζει πρωτεύοντα ρόλο στις βιοχημικές οδούς που σχετίζονται με την διατροφή και την ρύθμιση της ανάπτυξης. Η δραστηριότητά του δέ, στα θηλαστικά, ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από την ινσουλίνη και τον IGF-1.³⁸ Σε πειραματόζωα, έχει βρεθεί ότι η μείωση της δραστηριότητας της mTOR συσχετίζεται με αύξημένη επιβίωση.³⁹ Τέλος, η μοναδική παρέμβαση, που αποδεδειγμένα έχει οδηγήσει σε αύξηση της διάρκειας ζωής στα θηλαστικά, είναι ο περιορισμός της πρόσληψης θερμίδων (calorie restriction, CR),⁴⁰ μια ευεργετική επίδραση που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης και στην αύξηση της ευαισθησίας σε αυτήν.⁴¹ Μάλιστα, η σχέση της μετοφορμίνης, ενός αντιδιαβητικού φαρμάκου, που αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, με την μακροζωία, έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνών και έχει προταθεί από πολλούς ερευνητές ως ένα φάρμακο με αντιγηραντικές ιδιότητες.^{42,43} Και βέβαια, αυτές οι διαπιστώσεις για την μετοφορμίνη συνάδουν και με το γεγονός, ότι η μετοφορμίνη ήταν, τουλάχιστον μέχρι την έλευση των νεότερων σκευασμάτων, το μοναδικό αντιδιαβητικό φάρμακο που μείωνε την καρδιαγγειακή και όλικη θνητότητα.⁴⁴

Λυσλιπιδαιμία

Η γήρανση συνοδεύεται από διαταραχές των λιπιδίων, ως αποτέλεσμα πολλών παραγόντων, οι σημαντικότεροι εκ των οποίων αφορούν στις αλλαγές που συντελούνται στην ποσότητα και την κατανομή του λιπώδους ιστού, με την συνοδό αύξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, όσο και τις αλλαγές που συντελούνται στην σύνθεση και την δράση των λιποπρωτεϊνών.

Ο λιπώδης ιστός είναι ένας δυναμικός, ενδοκρινής αδένας, με σημαντικές λειτουργίες όπως η αποθήκευση ενέργειας, η ρύθμιση της θερμοκρασίας, η διαχείριση των θρεπτικών ουσιών, η έκκριση άγγειοδραστικών ουσιών, η ανοσολογική τροποποίηση και η αναδόμηση των ιστών. Ήδη, από την μέση ηλικία, παρατηρείται μια αύξηση της μάζας σώματος και του ποσοστού λίπους τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, μια κατάσταση που υποκρύπτει μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη.⁴⁵ Εκτός από την ποσότητα αλλάζει και η κατανομή του λίπους, που μεταφέρεται από τον υποδόριο στο σπλαγχνικό ιστό, αλλαγή που εϋθύνεται για

την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου, αντίστασης στην ινσουλίνη^{46,47} και αύξημένης υποκλινικής φλεγμονής,⁴⁸ με συνέπεια αύξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο. Ένδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα σε πειραματόζωα, σύμφωνα με το οποίο η αύξημένη έκφραση της Sirt-1, που, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, έχει αντιγηραντικές ιδιότητες, συσχετίζεται με μείωση της συγκέντρωσης ινσουλίνης, μείωση του όγκου του λιπώδους ιστού και μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, την επαγόμενη από την παχυσαρκία.^{49,50}

Εκτός από την καρδιαγγειακή νόσο, η εμφάνιση και άλλων νοσημάτων του γήρατος, όπως είναι ο καρκίνος, συσχετίζεται με τις διαταραχές του λιπώδους ιστού. Οι παχύσαρκοι παρουσιάζουν αύξημένη θνητότητα από καρκίνο με την πρόοδο της ηλικίας, ένα εύρημα το οποίο δεν φαίνεται να περιορίζεται μόνο στους ορμονοευαίσθητους καρκίνους.^{51,52} Η διέγερση της φλεγμονής από το σπλαγχνικό λίπος φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο, με τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, που παράγονται από αυτό (π.χ. IL-6, IL-8), να διευκολύνουν την μετανάστευση καρκινικών κυττάρων, ευνοώντας έτσι την μεταστατική μορφή της νόσου.⁵³

Η υπερχοληστερολαιμία, που παρατηρείται με την πρόοδο της ηλικίας, θα μπορούσε να εξηγηθεί και από την μειωμένη αποδόμηση του ένζυμου, που είναι υπεύθυνο για την βιοσύνθεσή της, της 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-συνεζύμου Α ρεδοκίας (HMG-CoAR).⁵⁴ Ένδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα, σύμφωνα με το οποίο, η παραπάνω διαδικασία της μειωμένης αποδόμησης του ένζυμου υποστρέφει μετά από δίαιτα και περιορισμό της πρόσληψης θερμίδων.^{55,56} Επίσης, σημαντική είναι η επίδραση της Sirt-1, του ένζυμου με τις αντιγηραντικές ιδιότητες, στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Σε σχετικά πρόσφατη μελέτη, σε πειραματόζωα με έλλειψη ApoE (ApoE^{-/-}), μετά από υπερχοληστερολαιμική δίαιτα για 12 εβδομάδες, η ταυτόχρονη χορήγηση SRT3025, φαρμακολογικού διεγέρτη της Sirt-1, οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων LDL χοληστερόλης και σε μείωση της αθηρωματικής πλάκας.⁵⁷ Δεδομένου ότι ο παράγοντας SRT3025 μείωσε και την απελευθέρωση από το ήπαρ του PCSK-9, οδηγώντας έτσι σε αύξηση της έκφρασης των LDL υποδοχέων, η μείωση του PCSK-9 φαίνεται να είναι ο πιο

πιθανός μηχανισμός, μέσω του οποίου η Sirt-1 προστατεύει από την άθηροσκληρυνση.⁵⁷

Τέλος, δεν θα μπορούσε να παραβλεφθεί και ο γονιδιακός έλεγχος των λιποπρωτεϊνών, ο οποίος θα μπορούσε να εξηγήσει μέρος της μακροζωίας που σχετίζεται με την διαδικασία της άθηροσκληρυνσης. Μελέτη, σε δείγμα αιωνόβιων Άσkenaζιτών (μέση ηλικία 98 έτη), έδειξε, ότι το μέγεθος της LDL και HDL χοληστερόλης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους ίδιους και τους απογόνους τους, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό.⁵⁸ Μάλιστα, το μεγάλο μέγεθος αυτών των λιποπρωτεϊνών συσχετίστηκε με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νόσου.⁵⁸ Επίσης, οι αιωνόβιοι παρουσίαζαν σε μεγαλύτερη συχνότητα την όμοζυγωτία για το 405 αλληλίο της βαλίνης (I405V), του γονιδίου της πρωτεΐνης μεταφοράς των εστέρων χοληστερόλης, CETP (γονότυπος VV), εύρημα που συσχετίστηκε με μεγάλο μέγεθος λιποπρωτεϊνών και μειωμένες συγκεντρώσεις CETP.⁵⁸ Άλλη μελέτη, που διεξήχθη σε μακρόβιους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και στους απογόνους τους, στην οποία εξετάστηκαν 51 πολυμορφισμοί σχετιζόμενοι με την LDL χοληστερόλη και υπολογίστηκε ένα γονιδιακό σκόρ, βρέθηκε ότι εκείνοι που είχαν γενετική προδιάθεση για μακροβιότητα, είχαν χαμηλότερο γονιδιακό σκόρ LDL χοληστερόλης.⁵⁹

Συμπερασματικά, οι αλλαγές στην σύσταση και την κατανομή του λιπώδους ιστού με την πρόοδο της ηλικίας, αλλά και οι μεταβολές στην συγκέντρωση και το μέγεθος των λιποπρωτεϊνών επιδρούν καθοριστικά στην διαδικασία της άθηροσκληρυνσης και, συνεπώς, στην γήρανση του καρδιαγγειακού συστήματος. Η καθυστέρηση της εμφάνισης αυτών των αλλαγών είτε μέσω γενετικής τροποποίησης είτε μέσω επίκτητων, υγιεινοδιαιτητικών συμπεριφορών θα μπορούσε να συμβάλει, τουλάχιστον σε κάποιο βαθμό, στην επίτευξη της μακροζωίας.

δ. Αρτηριακή υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ακόμα ένα νόσημα του γήρατος, αφού η ηλικία είναι ίσως ο σημαντικότερος παράγοντας που καθορίζει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Ειδικότερα, στην περίπτωση της μεμονωμένης, συστολικής αρτη-

ριακής υπέρτασης των ηλικιωμένων, η αύξημένη αρτηριακή σκληρία, απότοκος της αγγειακής γήρανσης, αποτελεί τον κυριότερο παθοφυσιολογικό μηχανισμό για την εμφάνισή της. Επιπλέον, η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου, η εμφάνιση του οποίου, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, πυροδοτείται από αλλαγές, που επέρχονται στον λιπώδη ιστό με την πρόοδο της ηλικίας. Και φυσικά, η άρρηκτη σχέση υποκλινικής φλεγμονής και αρτηριακής υπέρτασης⁶⁰ αποτελεί ακόμα έναν παθοφυσιολογικό μηχανισμό στην διαδικασία της 'φλεγμονογήρανσης'. Η αρτηριακή υπέρταση έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, στεφανιαία νόσο, νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια, καταστάσεις που συνοδεύονται από αυξημένη θνητότητα και βράχυνση του βίου.

Είναι ενδιαφέρον, ότι γονιδιακοί πολυμορφισμοί, που σχετίζονται με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης κατά την ενήλικη ζωή, έχουν συσχετιστεί με την μακροζωία. Πράγματι, μετα-ανάλυση γονιδιακών μελετών σε 7.729 υπερήλικες (>85 ετών) και 16.121 άτομα νεότερης ηλικίας (<65 ετών) κατέδειξε σημαντική συσχέτιση της γονιδιακής περιοχής rs2149954 στο χρωμόσωμα 5q33.3, με προχωρημένη επιβίωση, άνω των 90 ετών, ένα εύρημα που συσχετίστηκε με μειωμένη καρδιαγγειακή θνητότητα και, ιδιαίτερα, από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.⁶¹ Μάλιστα, η παρουσία αυτής της γονιδιακής περιοχής έχει συσχετιστεί με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης σε πρόσωπα μέσης ηλικίας^{62,63} όπως και με καλύτερη φυσική κατάσταση σε υπερήλικες.⁶⁴ Επίσης, μελέτη σε μεγάλο δείγμα από τον γενικό πληθυσμό έδειξε, ότι η παρουσία του rs198389, αλληλίο στην μεταγραφική περιοχή του γονιδίου για το BNP (NPPB), συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα NT-proBNP κατά την ενήλικη ζωή, μειωμένη αρτηριακή πίεση και καρδιαγγειακή θνητότητα καθώς και με επιμήκυνση του χρόνου ζωής.⁶⁵

Συνοψίζοντας, θα μπορούσε να υποστηριχθεί μια γενετική προδιάθεση για διατήρηση φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης κατά την ενήλικη ζωή, η οποία θα μπορούσε να εξηγήσει μέρος της μακροβιότητας των προσώπων, που έχουν το προνόμιο να την φέρουν.

ε. Τελομερή και γήρανση

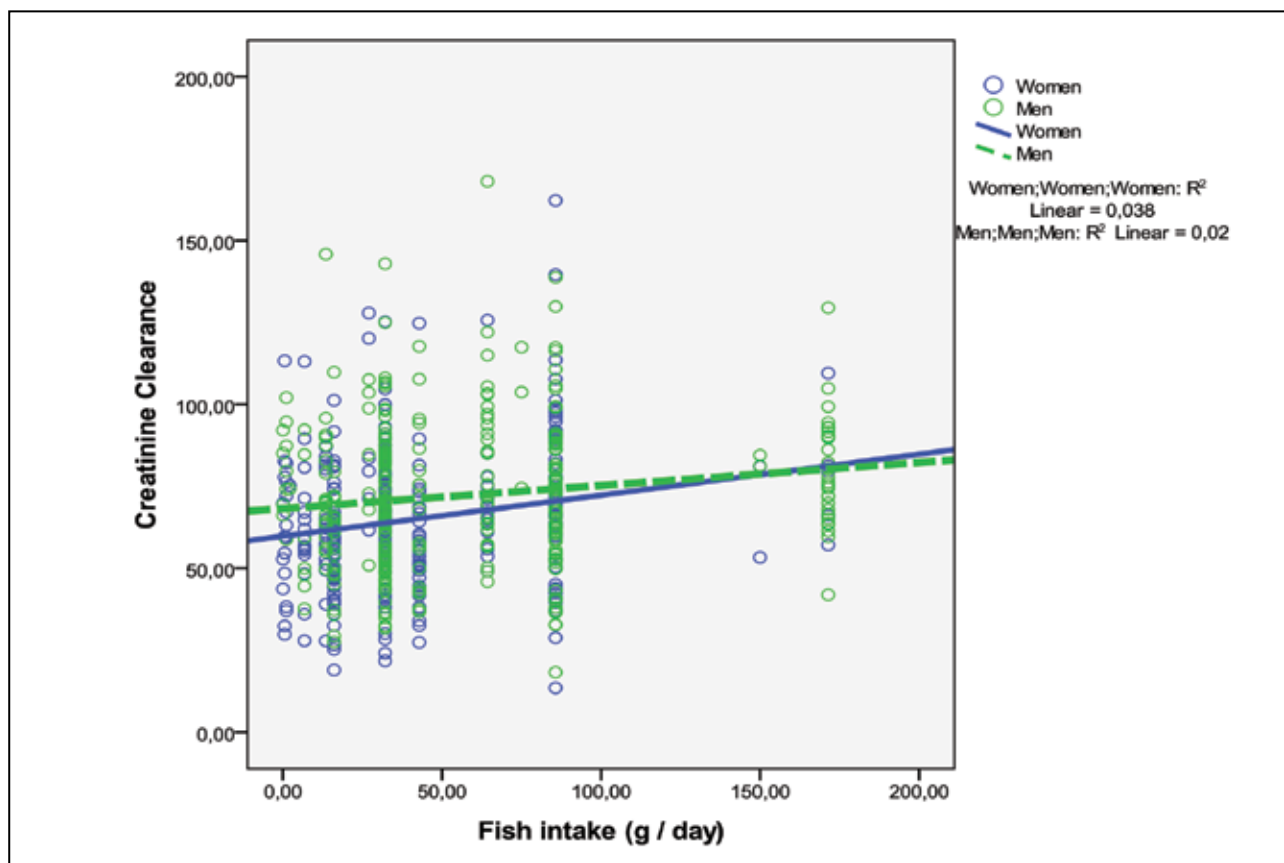
Τα τελομερή, γνωστά και ως βιολογικό ρολόι, αποτελούν αλληλουχίες νουκλεοτιδικών βάσεων στο τέλος του κάθε χρωμοσώματος. Τα τελομερή είναι υπεύθυνα για την διατήρηση του γονιδιώματος, ενώ προωθούν την σταθερότητα κατά την διαδικασία του αναδιπλασιασμού του DNA, αποτρέποντας τυχόν ανεπιθύμητες συνδέσεις νουκλεοτιδικών βάσεων και χρωμοσωμιακές συντήξεις.^{66,67} Κατά την διάρκεια της ζωής, τα κύτταρα υφίστανται διαιρέσεις, ως αποτέλεσμα των οποίων είναι η βράχυνση των τελομερών.⁶⁸ Μετά από ένα συγκεκριμένο αριθμό διαιρέσεων, και όταν τα τελομερή έχουν βραχυνθεί μέχρι ένα κριτικό σημείο, το κύτταρο σταματά πλέον να διαιρείται, με αποτέλεσμα να επέρχεται η κυτταρική απόπτωση.⁶⁹ Η κυτταρική απόπτωση αποτελεί το πρώτο στάδιο της κυτταρικής απώλειας και εξαρτάται από την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης p53.⁷⁰ Κύτταρα με μεταλλάξεις στο γονίδιο της p53 μπορεί να συνεχίζουν να διαιρούνται, ακόμα και αν το μήκος των τελομερών έχει βραχυνθεί αρκετά, όποτε σε αυτή την περίπτωση ενεργοποιείται το δεύτερο στάδιο, αυτό της κυτταρικής κρίσης, που είναι ανεξάρτητο από την p53 και οδηγεί σε μαζική χρωμοσωμιακή αστάθεια και κυτταρικό θάνατο.⁷¹

Το βραχύ μήκος των τελομερών έχει συσχετιστεί με πλήθος παθολογικών καταστάσεων, όπως δυσλιπιδαιμία,⁷² αρτηριακή υπέρταση,⁷³ αγγειακό έγκεφαλικό επεισόδιο,⁷⁴ στεφανιαία νόσο^{75,76} και αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα.^{77,78} Το μήκος των τελομερών ρυθμίζεται, σε μεγάλο βαθμό, από την δραστικότητα ενός ριβονουκλεοπρωτεϊνικού ένζυμου, της τελομεράσης, η οποία είναι υπεύθυνη για την διατήρηση του μήκους των τελομερών. Πρόκειται για ένα σύμπλοκο μόριο, που αποτελείται από την αντίστροφη μεταγραφή της τελομεράσης (telomerase reverse transcriptase, TERT), το RNA συστατικό της τελομεράσης (TERT), που είναι ένα RNA template για την σύνθεση των τελομερών, την δυσκερίνη (DKC1), όπως και μικρές ριβονουκλεοπρωτεΐνες όπως η NHP2, NOP10 και GAR1.⁷⁹ Μάλιστα, πολυμορφισμός στο γονίδιο της TERT, που οδηγεί σε αυξημένη δραστικότητα τελομεράσης, έχει συσχετιστεί με μικρότερη θνητότητα σε γυναίκες, ανεξάρτητα

από την παρουσία καρκίνου, καρδιαγγειακής ή χρόνιας φλεγμονώδους νόσου.⁸⁰

Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος και οι καλοήθεις ιστοί παρουσιάζουν χαμηλή δραστικότητα τελομεράσης, γι' αυτό και έχουν συγκεκριμένη διάρκεια ζωής.⁸¹ Μελέτες έχουν δείξει, ότι η τελομεράση, πέρα από τον ρόλο της στην διατήρηση και επιμήκυνση των τελομερών, επιδρά και σε κυτταρικές διαδικασίες, όπως είναι το οξειδωτικό stress.⁸² Άξιοσημείωτο, επίσης, είναι το γεγονός, ότι στην καρδιά των θηλαστικών η έκφραση της τελομεράσης είναι μικρή αλλά σημαντική. Μία ήπια αύξησή της έχει παρατηρηθεί σε μυοκαρδιακά κύτταρα, ινοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα σε έπιμυες μετά από επιβλαβή καρδιακά ερεθίσματα, υποδηλώνοντας, έτσι, ότι η τελομεράση πιθανόν να παίζει ένα ρυθμιστικό ρόλο στην μυοκαρδιακή επιδιόρθωση και ανανέωση.⁸³ Μάλιστα, σε πειραματόζωα, η ενεργοποίηση της τελομεράσης μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου μείωσε την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας και αύξησε την επιβίωση.⁸⁴ Αντίθετα, σε πειραματόζωα, στα οποία λείπει η τελομεράση, παρουσιάζεται διάταση των κοιλιών, λέπτυνση του τοιχώματος και αυξημένη απόπτωση, χαρακτηριστικά που παρατηρούνται σε περιπτώσεις διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας τελικού σταδίου.⁸⁵ Σε συμφωνία με τα παραπάνω είναι και το εύρημα σε ανθρώπους, όπου ενδομυοκαρδιακές βιοψίες από ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναδείξει βράχυνση τελομερών, αυξημένη απόπτωση και κυτταρικό θάνατο.⁸⁶ Ενώ η αυξημένη δραστικότητα της τελομεράσης έχει θετική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα, στην περίπτωση του καρκίνου έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση, αφού είναι συνυφασμένη με την 'άθνασία' των καρκινικών κυττάρων.⁸⁷⁻⁸⁹

Συμπερασματικά, το μήκος των τελομερών είναι σημαντικός ρυθμιστικός παράγοντας στην διαδικασία της γήρανσης, ενώ παρεμβάσεις που τροποποιούν την δραστικότητα της τελομεράσης, του ένζυμου που διατηρεί το μήκος των τελομερών, μπορεί να έχουν ευεργετικά όφελη στην πρόληψη, θεραπεία και πρόγνωση των ασθενειών του γήρατος. Η σημασία του ένζυμου της τελομεράσης στην διαδικασία της γήρανσης είναι τόσο σημαντική, που το 2009 χάρισε το βραβείο Nobel



Εικόνα 1. Συσχέτιση της κάθαρσης της κρεατινίνης με την κατανάλωση ψαριών σε κατοίκους της Ίκαρίας, ηλικίας 65-100 ετών. Η κατανάλωση ψαριών, κατά 100 γρ/ήμερησίως, συσχετίστηκε με αύξημένη πιθανότητα για κάθαρση κρεατινίνης > 60 ml/min. Από Chrysohoou C, et al. *J Ren Nutr* 2013;23:e75-82.

στοις έρευνήτες που την ανακάλυψαν, Elizabeth Blackburn, Carol Greider και Jack Szostak.

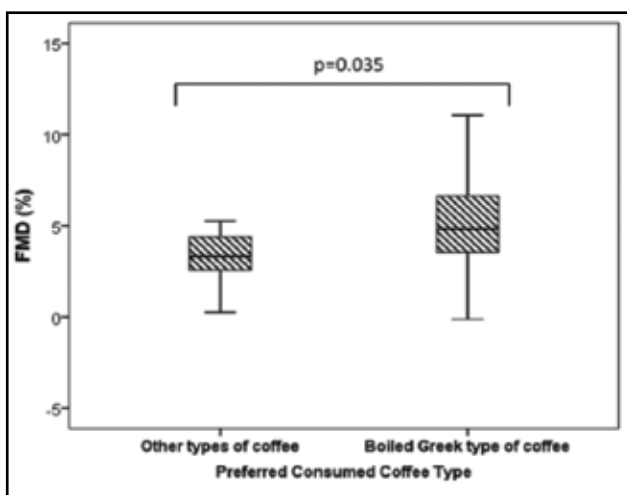
Β. Μυστικά μακροζωίας

Διατροφή

Ο εύεργετικός ρόλος της μεσογειακής διατροφής στην καρδιαγγειακή και συνολική υγεία έχει αναδειχθεί από πλήθος μελετών στο παρελθόν. Η πρώτη μελέτη, που έγινε στον Έλλαδικό χώρο (Κρήτη, Κέρκυρα) σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες και την θνητότητα από στεφανιαία νόσο, ήταν στις αρχές της δεκαετίας του 1960, η μελέτη των 7 χωρών, στην οποία συμπεριλήφθησαν πληθυσμοί και από άλλες 6 χώρες (ΗΠΑ, Φινλανδία, Ολλανδία, Πρώην Γιουγκοσλαβία, Ίταλία και Ίαπωνία).⁹⁰ Σε αυτήν την μελέτη, για πρώτη φορά, αναδείχθηκαν διαφορές στα μοντέλα διατροφής των διαφόρων χωρών, που συσχετίστηκαν με την θνητότητα από στεφανιαία νόσο. Έτσι, διαπιστώθηκε αύξημένη κατανάλωση κρέ-

ατος στις ΗΠΑ, κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, όσπριων, ψαριών και κρασιού στην Νότια Ευρώπη, κατανάλωση δημητριακών, προϊόντων σόγιας και ψαριών στην Ίαπωνία. Η θνητότητα από στεφανιαία νόσο, στα 25 χρόνια παρακολούθησης, ήταν σημαντικά μικρότερη στην Κρήτη, 25 θάνατοι σε σύνολο 1.000 θανάτων, σε αντίθεση με την Φινλανδία, όπου στους 1.000 θανάτους, οι 268 όφειλονταν σε στεφανιαία νόσο. Η κατανάλωση ζωικών τροφών συσχετίστηκε με αύξημένη θνητότητα, ενώ, αντίθετα, η κατανάλωση λαχανικών, ψαριών και αλκοόλ συσχετίστηκε με χαμηλή θνητότητα από στεφανιαία νόσο.⁹¹ Μεταγενέστερη μελέτη, σε μεγάλο πληθυσμό Έλλήνων ενηλίκων, μετά από 44 μήνες παρακολούθησης, ανέδειξε σημαντική, αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και της θνητότητας τόσο από στεφανιαία νόσο όσο και από καρκίνο.⁹²

Στην μελέτη 'ΙΚΑΡΙΑ', στο νησί της μακροζω-



Εικόνα 2. Επίδραση της κατανάλωσης καφέ στην ένδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, μέσω της εκτίμησης του FMD (flow mediated dilatation). Η κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε με μεγαλύτερο FMD, συγκριτικά με την μη κατανάλωση, ενώ ο έλληνας καφέ είχε την καλύτερη επίδραση από όλα τα υπόλοιπα είδη καφέ. Από Siasos G, et al. *Vasc Med* 2013;18:55-62.

ίας, σε ένα δείγμα 187 ηλικιωμένων κατοίκων άνω των 80 ετών διαπιστώθηκε αυξημένη υιοθέτηση του μοντέλου της μεσογειακής διατροφής, με αυξημένη κατανάλωση ελαιολάδου (5-7 φορές/εβδομάδα), φρούτων (4-5 φορές/εβδομάδα) και λαχανικών (4-5 φορές/εβδομάδα), μέτρια κατανάλωση ψαριών (2 φορές/εβδομάδα) και μικρή κατανάλωση κρέατος (1-2 φορές/εβδομάδα).⁹³ Μάλιστα, η μεσογειακή δίαιτα συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα ούριου οξέος,⁹⁴ ενώ η κατανάλωση ψαριών συσχετίστηκε με καλή νεφρική λειτουργία, αφού η κατανάλωση 100 γραμμαρίων ψαριών ημερησίως συνοδευόταν από αυξημένη πιθανότητα για παρουσία GFR>60 ml/min (Εικόνα 1).⁹⁵ Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, που βρίσκονται σε τροφές όπως τα ψάρια, έχουν ξεχωρίσει για τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους, που θα μπορούσαν, σε κάποιο βαθμό, να εξηγήσουν τις ευεργετικές επιδράσεις τους στο καρδιαγγειακό σύστημα. Πρόσφατη μελέτη, σε μεγάλο δείγμα πληθυσμού στην Αυστραλία, έδειξε, ότι η κατανάλωση ψαριών μία ή περισσότερες φορές την εβδομάδα συσχετίστηκε με μειωμένη καρδιαγγειακή θνητότητα, συγκριτικά με την σπάνια κατανάλωση, λιγότερο από μία φορά τον μήνα.⁹⁶

Οι διατροφικές συνήθειες των κατοίκων της Ίτακρίας συμπεριελάμβαναν επίσης μέτρια κατανάλωση κρασιού (100 ή 200 ml/ημερησίως για γυναίκες και άνδρες, αντίστοιχα) και μέτρια κατανάλωση καφέ (300 ml/ημερησίως).⁹³ Σε ό,τι αφορά το κρασί, είναι γνωστό ότι περιέχει πολυφαινόλες με κυριότερη την ρεσβερατρόλη, η οποία έχει συσχετιστεί με την μακροζωία, αφού μέσω της ενεργοποίησης της AMPK και των σιρτουίνων^{97,98} ασκεί αντιοξειδωτικές δράσεις, ενώ επάγει την ένδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή μέσω της αύξησης της συνθετάσης του μονοξειδίου του άζωτου (NO), βελτιώνει την μιτοχονδριακή λειτουργία^{97,98} και μειώνει την καρδιακή ίνωση, βελτιώνοντας την καρδιακή λειτουργία.⁹⁹ Σε ένα μεγάλο δείγμα πληθυσμού από την ανατολική Γαλλία, η μέτρια κατανάλωση κρασιού συσχετίστηκε με μείωση της καρδιαγγειακής και όλικης θνητότητας.¹⁰⁰

Παρόμοιες ευεργετικές ιδιότητες με το κρασί έχει και η κατανάλωση καφέ. Στην μελέτη 'ΙΚΑΡΙΑ', η κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε με βελτιωμένη ένδοθηλιακή λειτουργία, όπως αυτή εκτιμήθηκε ανάμεσα με το FMD (flow mediated dilatation) και μάλιστα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (Εικόνα 2).¹⁰¹ Όσοι δέ, κατανάλωναν ελληνικό καφέ, είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές FMD, συγκριτικά με εκείνους που κατανάλωναν άλλου είδους καφέ.¹⁰¹ Οι πολυφαινόλες που έμπεριέχονται στον καφέ, όπως το χλωρογενικό οξύ και οι μεταβολίτες αυτού (καφεϊκό και φερούλικό οξύ), έχει δείχθει ότι βελτιώνουν την αγγειακή λειτουργία, μειώνοντας την παραγωγή των ROS και επάγοντας την βιοδιαθεσιμότητα του NO,^{102,103} ενώ παράλληλα ασκούν και αντιαιμοπεταλιακή δράση.¹⁰⁴ Σημαντική επίσης είναι επίδραση της κατανάλωσης του καφέ στην μείωση της θνητότητας από διάφορα αίτια. Στην μελέτη EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), που διεξήχθη σε 10 Ευρωπαϊκές χώρες και συμπεριέλαβε περισσότερα από 520.000 άτομα, σε μία παρακολούθηση 16 ετών, η αυξημένη κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε με μειωμένη όλικη θνητότητα και στα δύο φύλα και με μειωμένη θνητότητα από καρδιαγγειακά και έγκεφαλικά αίτια στις γυναίκες, ενώ παρουσίασε αντίστροφη συσχέτιση με φλεγμονώδεις και γλυκαμικούς δείκτες.¹⁰⁵ Άξιοσημείωτο, επίσης, είναι

καὶ τὸ γεγονός, ὅτι ἡ κατανάλωση καφέ ἔχει συσχετιστεῖ μὲ μειωμένη ἐμφάνιση καρκίνου, διαφόρων ἐντοπίσεων, καθὼς καὶ μὲ μειωμένη θνητότητα ἀπὸ καρκίνο.¹⁰⁶

Συμπερασματικά, ἡ μεσογειακὴ διατροφή, στὴν ὁποία θὰ πρέπει νὰ συμπεριληφθεῖ καὶ ἡ κατανάλωση καφέ, ἔχει εὐεργετικὲς ἐπιδράσεις στὴν καρδιαγγειακὴ καὶ συνολικὴ ὑγεία, προάγοντας τὴν μακροζωία. Εἶναι ἀξιοσημείωτο τὸ γεγονός, ὅτι ὁ Πυθαγόρας ὁ Σάμιος (570-470 π.Χ.), ἓνας ἀπὸ τοὺς μεγαλύτερους μαθηματικούς-φιλοσόφους τῆς Ἀρχαίας Ἑλλάδας, εἶχε υἰοθετήσῃ ἓνα διατροφικὸ μοντέλο ἐφάμιλλο τῆς μεσογειακῆς διατροφῆς, ποὺ βασιζόταν κυρίως στὴν κατανάλωση φρούτων, λαχανικῶν καὶ δημητριακῶν. Σὲ αὐτὴ τὴν δίαιτα, γνωστὴ ὡς 'δίαιτα τοῦ Πυθαγόρα', εἶχε ἀποδοθεῖ, ἐν πολλοῖς, ἡ μακροζωία τῶν ἀρχαίων φιλοσόφων. Ἡ καταγωγή τοῦ Πυθαγόρα ἀπὸ τὴν εὐρύτερη περιοχὴ τῆς Σάμου-Ἰκαρίας, ἔχει ἐπίσης σημειολογικὴ ἀξία.

Ἄσκηση

Ὅσο σημαντικὴ εἶναι ἡ μεσογειακὴ διατροφή γιὰ τὴν ἐπίτευξη τῆς εὐζωίας καὶ τῆς μακροζωίας, ἄλλο τόσο σημαντικὴ εἶναι καὶ ἡ ἄσκηση. Οἱ ἠλικιωμένοι κάτοικοι τῆς Ἰκαρίας ἀνέφεραν μέτρια φυσικὴ δραστηριότητα,⁹³ ἓνα χαρακτηριστικὸ ποῦ, ὅπως διαπιστώθηκε, ἦταν κοινὸ μὲ τοὺς κατοίκους ἀπὸ τὴν 'μπλὲ ζώνη' τῆς Σαρδηνίας.¹⁰⁷ Μάλιστα, στὴν μελέτη 'ΙΚΑΡΙΑ', οἱ κάτοικοι μέσης ἡλικίας ποὺ ἀσκοῦνταν εἶχαν σημαντικὰ καλύτερη ἐνδοθηλιακὴ λειτουργία (ὕψηλότερο FMD), συγκριτικὰ μὲ ἐκείνους ποὺ δὲν ἀσκοῦνταν, ἐνῶ τὸ FMD τῶν μέσης ἡλικίας προσώπων ποὺ δὲν ἀσκοῦνταν δὲν διέφερε ἀπὸ ἐκεῖνο τῶν ἠλικιωμένων ποὺ εἶχαν φυσικὴ δραστηριότητα, εὕρημα ποὺ ὑποδηλώνει, ὅτι ἡ ἄσκηση, ἐνδεχομένως, νὰ μετριάξει τὶς ἀρνητικὲς ἐπιδράσεις τῆς ἡλικίας στὴν ἐνδοθηλιακὴ λειτουργία.¹⁰⁸

Ἡ ἄσκηση ἔχει εὐεργετικὰ ὀφέλη σὲ διάφορα νοσήματα τοῦ γήρατος, ὅπως ὁ σακχαρώδης διαβήτης,¹⁰⁹ ἡ ἀρτηριακὴ ὑπέρταση^{110,111} καὶ ἡ στεφανιαία νόσος,¹¹² ἐνῶ σημαντικὴ εἶναι καὶ ἡ συμβολὴ τῆς στὴν μείωση τῆς καρδιαγγειακῆς καὶ ὀλικῆς θνητότητας.¹¹² Οἱ θετικὲς ἐπιδράσεις τῆς ἄσκησης στὴν καρδιαγγειακὴ καὶ συνολικὴ ὑγεία ἀσκοῦνται κυρίως μέσω τῆς μείωσης τοῦ ὀξειδωτικοῦ stress καὶ τῆς φλεγμονῆς,¹¹³⁻¹¹⁵ τῆς αὐξησης στὴν

εὐαισθησία στὴν ἰνσουλίνη^{116,117} καὶ τῆς βελτίωσης τοῦ γλυκαιμικοῦ καὶ λιπιδαιμικοῦ προφίλ. Σὲ ἠλικιωμένους ἄνδρες, σὲ μιὰ μεγάλη περίοδο παρακολούθησης, ἡ ἄσκηση συσχετίστηκε μὲ μειωμένη ὀλικὴ θνητότητα¹¹⁸ καὶ αὐξημένη ἐπιβίωση, μὲ καλὸ λειτουργικὸ στάδιο μέχρι τὰ 90 ἔτη.¹¹⁹ Μάλιστα, ἡ Ἀμερικανικὴ Καρδιολογικὴ Ἑταιρεία ἔχει ἐκδώσει ὁδηγίες σχετικὰ μὲ τὴν προώθηση τῆς μέτριας ἀερόβιας ἄσκησης σὲ ἠλικιωμένα πρόσωπα, γιὰ τὴν διατήρηση καὶ τὴν βελτίωση τῆς καλῆς τους ὑγείας.¹²⁰

Ἐπάρχουν δεδομένα, σύμφωνα μὲ τὰ ὁποία ἡ ἄσκηση, ἐνδεχομένως, νὰ συμβάλλει στὴν μακροζωία καὶ μέσω τῆς δράσης τῆς στὸ μῆκος τῶν τελομερῶν. Μελέτη σὲ πειραματόζωα, ποὺ ὑποβλήθηκαν σὲ βραχυχρόνιο πρωτόκολλο ἄσκησης, ἔδειξε αὐξημένη δραστηριότητα τελομεράσης καὶ μειωμένη ἔκφραση πρωτεϊνῶν ποὺ ρυθμίζουν τὴν ἀπόπτωση, ὅπως ἡ p16 καὶ p53.¹²¹ Παρόμοια ἀποτελέσματα εἶχε ἡ ἄσκηση καὶ σὲ ἀνθρώπους.^{121,122} Παρόλα αὐτὰ, ἐπειδὴ ὑπάρχουν ἀκόμα ἀντικρουόμενα δεδομένα σχετικὰ μὲ τὸν μηχανισμὸ δράσης τῆς ἄσκησης στὰ τελομερῆ,^{123,124} χρειάζονται περαιτέρω μελέτες προκειμένου νὰ ἀποσαφηνιστεῖ, ἂν, καὶ μὲ ποῖο τρόπο τελικὰ, ἡ ἄσκηση βοηθᾷ στὴν διατήρηση τοῦ μῆκους τῶν τελομερῶν, προάγοντας ἔτσι τὴν μακροζωία.

Καὶ φυσικά, πολὺ πρὶν τὴν σύγχρονη ἔρευνα, ὁ Ἴπποκράτης (460-377 π.Χ.) εἶχε ἐπισημάνει τὶς εὐνοϊκὲς ἐπιδράσεις τῆς ἄσκησης καὶ πολὺ εὐστοχα ἔγραφε: "Ἄν ὅλα τὰ ὄργανα τοῦ σώματος, τὰ ὁποία ἔχουν κάποια λειτουργία, χρησιμοποιηθοῦν μὲ μέτρο καὶ ἐξασκηθοῦν στὸν βαθμὸ ποὺ εἶναι ἐξοικειωμένα, διατηροῦνται ὑγιᾶ, ἀναπτύσσονται κανονικὰ καὶ γηράσκουν ἀργά. Ἀντίθετα, ἂν ἀδρανήσουν, γίνονται εὐάλωτα στὶς ἀσθένειες, δὲν ἀναπτύσσονται κανονικὰ καὶ γηράσκουν γρηγορότερα".

Κοινωνικο-οικονομικοὶ καὶ ψυχολογικοὶ παράγοντες

Δεδομένα ἀπὸ τὴν μελέτη 'ΙΚΑΡΙΑ' ἀναδεικνύουν τὸν πιθανὸ ρόλο τοῦ ἔγγαμου βίου καὶ τῆς συντροφικότητας στὴν μακροβιότητα τῶν κατοίκων τοῦ νησιοῦ.⁹³ Μεταξὺ τῶν ἠλικιωμένων κατοίκων, τὸ ποσοστὸ τῶν ἐγγάμων ξεπερνοῦσε τὸ 85%.⁹³ Σύγχρονες, ἀλλὰ καὶ παλαιότερες, μελέτες ἔχουν τεκμηριώσει τὸν εὐεργετικὸ ρόλο

ένδς εϋτυχισημένου ἔγγαμου βίου στην μείωση τῆς καρδιαγγειακῆς θνητότητας,¹²⁵ στην πρόληψη ἀσθενειῶν τοῦ γῆρατος, ὅπως εἶναι ἡ ἄνοια,¹²⁶ ἀλλὰ καὶ στην καλύτερη ἐπιβίωση ἀπὸ ἀσθένειες μὲ πτωχὴ πρόγνωση, ὅπως εἶναι ὁ καρκίνος.¹²⁷⁻¹²⁹ Μάλιστα, ἐνδιαφέρον ἔχει τὸ εϋρημα, σύμφωνα μὲ τὸ ὁποῖο ὁ ἔγγαμος βίος εἶναι ἰσχυρότερος καθοριστικὸς παράγοντας μειωμένης θνητότητας ἀπὸ ὅτι ἡ οἰκονομικὴ κατάσταση.¹³⁰ Σὲ συμφωνία μὲ τὰ παραπάνω εἶναι καὶ τὰ δεδομένα ἀπὸ τὴν μελέτη 'ΙΚΑΡΙΑ', ὅπου οἱ ἠλικιωμένοι κάτοικοι τοῦ νησιοῦ ἀνέφεραν χαμηλὸ οἰκογενειακὸ εἰσόδημα.⁹³ Συνεπῶς, ἕνας εϋτυχισημένος γάμος εἶναι σημαντικότερος παράγοντας μακροζωίας ἀπὸ ὅτι τὸ ἀτομικὸ ἢ οἰκογενειακὸ εἰσόδημα. Φυσικά, θὰ πρέπει νὰ τονιστεῖ, πῶς αὐτοὶ ποὺ εϋνοοῦνται περισσότερο μέσα σὲ μιὰ συζυγικὴ σχέση εἶναι οἱ ἄνδρες, ἀφοῦ τὸ συζυγικὸ ἄγχος, ποὺ κατὰ κύριο λόγο ἔχουν οἱ γυναῖκες, καὶ εἰδικὰ τῆς σύγχρονης κοινωνίας, λόγω τῶν πολλαπλῶν ρόλων ποὺ καλοῦνται νὰ ἐπιτελέσουν, ἔχει συσχετιστεῖ μὲ αὐξημένη καρδιαγγειακὴ θνητότητα, ἰδιαίτερα σὲ γυναῖκες ποὺ πάσχουν ἀπὸ στεφανιαία νόσο.¹³¹ Μάλιστα, γιὰ τὶς ἐργαζόμενες αὐτὲς γυναῖκες, τὸ συζυγικὸ ἄγχος ἀποδεικνύεται σημαντικότερος προβλεπτικὸς παράγοντας θνητότητας ἀπὸ ὅτι τὸ ἐργασιακὸ ἄγχος.¹³¹

Σὲ ὅ,τι ἀφορᾷ τοὺς μακρόβιους κατοίκους τῆς Ἰκαρίας, ἀναφέρονται χαμηλὰ ἐπίπεδα ἄγχους καὶ κατάθλιψης,⁹³ εϋρημα στὸ ὁποῖο θὰ μπορούσε νὰ ἀποδοθεῖ μέρος τῆς μακροζωίας τους. Πράγματι, σὲ μετα-ἀνάλυση 10 μελετῶν, στην ὁποία ἀξιολογήθηκε ἡ ἐπίδραση τοῦ ψυχολογικοῦ στρες (ἄγχος, κατάθλιψη, διαταραγμένη κοινωνικὴ συμπεριφορὰ) στην θνητότητα, διαπιστώθηκε μιὰ σημαντικὴ δοσοεξαρτώμενη σχέση αὐτοῦ μὲ τὴν καρδιαγγειακὴ καὶ ὀλικὴ θνητότητα.¹³² Ἄρκετοὶ εἶναι οἱ πιθανοὶ μηχανισμοὶ ποὺ θὰ μπορούσαν νὰ ἐξηγήσουν τὴν συσχέτιση τῶν ψυχολογικῶν διαταραχῶν μὲ τὴν αὐξημένη θνητότητα. Τὸ ὑπερβολικὸ ἄγχος καὶ ἡ κατάθλιψη ἐμποδίζουν τὴν υἰοθέτηση ἑνὸς ὑγιεινοῦ τρόπου ζωῆς, μὲ ἀποτέλεσμα τὴν αὐξημένη συχνότητα ἐμφάνισης παραγόντων κινδύνου, ὅπως εἶναι ἡ παχυσαρκία, ὁ σακχαρώδης διαβήτης, ἡ δυσλιπιδαιμία καὶ ἡ ἀρτηριακὴ ὑπέρταση.^{133,134} Ἐπιπλέον, ἡ ἀγχώδης διαταραχὴ ἔχει συσχετιστεῖ μὲ αὐξημένο ὄγκο¹³⁵ καὶ προσκόλληση αἰμοπεταλίων,^{136,137} διέγερση τοῦ αὐτο-

νόμου συμπαθητικοῦ νευρικοῦ συστήματος καὶ αὐξημένη ἔκκριση τῶν κατεχολαμινῶν, οἱ ὁποῖες μὲ τὴν σειρά τους προκαλοῦν ἀγγειόσπασμο καὶ διαταραχὴ στην λειτουργία τῶν αἰμοπεταλίων.¹³⁸ Τέλος, οἱ διαταραχὲς ἄγχους ἔχουν συσχετιστεῖ μὲ αὐξημένα ἐπίπεδα φλεγμονωδῶν καὶ προθρομβωτικῶν παραγόντων, εϋδοῶνοντας ἔτσι τὴν ἐμφάνιση καρδιαγγειακῶν συμβαμάτων.¹³⁹⁻¹⁴¹

Ἀντίθετα μὲ τὸ ἄγχος καὶ τὴν κατάθλιψη, τὰ θετικὰ συναισθήματα καὶ ἡ θετικὴ προσέγγιση τῆς ζωῆς συμβάλλουν στην μείωση τῆς θνητότητας. Μελέτη παρακολούθησης 4 ἐτῶν, σὲ περισσότερα ἀπὸ 9.000 ἄτομα, ἠλικίας ἄνω τῶν 50 ἐτῶν, διαπίστωσε σημαντικὴ μείωση τῆς ὀλικῆς θνητότητας, ἀπὸ 17-24%, σὲ ἄτομα ποὺ δήλωναν εὐχαριστημένα ἀπὸ τὴν ζωὴ τους, συγκριτικὰ μὲ ἐκεῖνα δὲν ἀντλοῦσαν εὐχαρίστηση ἀπὸ τὸν τρόπο ζωῆς τους.¹⁴² Ἐπίσης, ἡ θετικὴ ψυχολογικὴ διάθεση ἔχει συσχετιστεῖ, ἀνεξάρτητα ἀπὸ ἄλλους παράγοντες, μὲ τὴν μείωση τοῦ κινδύνου γιὰ στεφανιαία νόσο, κατὰ 22%, σὲ 10ετῆ παρακολούθηση ἑνὸς μεγάλου δείγματος ἐνηλίκων.¹⁴³ Μάλιστα, ἐκεῖνοι ποὺ ἀνέφεραν θετικὰ συναισθήματα εἶχαν χαμηλότερα ἐπίπεδα χοληστερόλης καὶ διαστολικῆς ἀρτηριακῆς πίεσης, δὲν ἦσαν ἐνεργοὶ καπνιστές, ἐνῶ ἐμφάνιζαν λιγότερο ἐπιθετικὴ συμπεριφορὰ καὶ συμπτώματα ἄγχους, χαρακτηριστικὰ ποὺ πιθανῶς, νὰ ὑποδηλώνουν, ὅτι ἡ θετικὴ ψυχολογικὴ διάθεση συνοδεύεται ἀπὸ καλύτερη συνολικὴ ὑγεία.¹⁴³

Καθημερινὲς πρακτικὲς γιὰ τὴν μείωση τοῦ ἄγχους καὶ τῆς κατάθλιψης θὰ μπορούσε κάποιος νὰ υἰοθετήσει, παρατηρώντας τὶς συμπεριφορὲς τῶν κατοίκων τῆς Ἰκαρίας. Ἡ καθημερινὴ ἄσκηση καὶ ἡ μεσογειακὴ διατροφή, ποὺ χαρακτηρίζουν τὸν τρόπο ζωῆς στὸ νησί, ἔχουν συσχετιστεῖ μὲ καλύτερη ψυχολογικὴ διάθεση. Ἡ ἄσκηση ἔχει εϋνοϊκὴ ἐπίδραση στην νοητικὴ λειτουργία, ἐνῶ ἔχει δειχθεῖ ὅτι μειώνει τὰ συμπτώματα τοῦ ἄγχους καὶ τῆς κατάθλιψης σὲ ψυχιατρικοὺς ἀσθενεῖς,¹⁴⁴ μέσῳ διάφορων μηχανισμῶν, ὅπως εἶναι ἡ προαγωγή τῆς ἀγγειογένεσης καὶ νευρογένεσης ἢ ἡ βελτίωση τῆς λειτουργίας τῶν ἐγκεφαλικῶν συνάψεων.¹⁴⁵ Παράλληλα μὲ τὴν ἄσκηση, καὶ ἡ διατροφή συμβάλει στην διατήρηση τῆς ψυχολογικῆς ὑγείας. Στην μελέτη 'ΙΚΑΡΙΑ', ἡ αὐξημένη κατανάλωση ψαριῶν (>3 φορὲς/ἑβδομάδα) συ-



Εικόνα 3. Η έννοια του χρόνου είναι σχετική. Ο χρόνος επεκτείνεται και συρρικνώνεται ανάλογα με τις εμπειρίες και τις συνήθειές μας. Η έμμονή της μνήμης, Salvador Dali (1939).

σχετίστηκε με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης μεταξύ των ηλικιωμένων κατοίκων του νησιού.¹⁴⁶

Ένδιαφέρον, τέλος, παρουσιάζει το φαινόμενο του ύπνου και της πιθανής συσχέτισής του με την μακροζωία. Οί ηλικιωμένοι κάτοικοι της Ίκαρίας, συμπεριελάμβαναν στις καθημερινές τους συνήθειες, τόν μεσημεριανό ύπνο. Οί διαταραχές ύπνου, και ιδιαίτερα ή μειωμένη ή αύξημένη διάρκεια αυτού, έχουν συσχετιστεί με ψυχιατρική και καρδιαγγειακή νόσο αλλά και με αύξημένη καρδιαγγειακή και όλική θνητότητα,¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ ύποδηλώνοντας έτσι μια σχέση καμπύλης U, μεταξύ της διάρκειας του ύπνου και της θνητότητας. Άλλη μελέτη, σε μεγάλο δείγμα του Άμερικανικού πληθυσμού, έδειξε ότι καμπύλη U μεταξύ της διάρκειας του ύπνου και της θνητότητας υφίσταται για τους ηλικιωμένους αλλά όχι και για τα μέσης ηλικίας πρόσωπα, ενώ πιθανόν να πρόκειται για επιφανόμενο, όφειλόμενη σε συνυπάρχουσες

ασθένειες του γήρατος.¹⁵⁰ Σε ό,τι αφορά την επίδραση του μεσημεριανού ύπνου στην θνητότητα, τα αποτελέσματα είναι άμφιλεγόμενα. Σε μεγάλη μελέτη που διεξήχθη σε περισσότερα από 16.000 άτομα στην Βρετανία, με χρόνο παρακολούθησης 13 ετών, ό μεσημεριανός ύπνος ύπηρεξε άνεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας αύξημένης όλικής θνητότητας.¹⁵¹ Κάτι τέτοιο, όμως, δέν φαίνεται να ισχύει για τα έλληνικά δεδομένα, αφού σε μεγάλο δείγμα 23.681 Έλλήνων, σε μια διάρκεια παρακολούθησης 6 ετών, ό μεσημεριανός ύπνος συσχετίστηκε με χαμηλή θνητότητα από στεφανιαία νόσο, και ιδιαίτερα μεταξύ εργαζόμενων άνδρων.¹⁵² Οί πιθανές γονιδιακές και περιβαλλοντικές επιδράσεις στην σχέση του μεσημεριανού ύπνου με την θνητότητα θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν, προκειμένου να έξηγήσουν τα αντίκρουόμενα αποτελέσματα που παρατηρούνται σε πληθυσμούς διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών. Έξάλλου, ό χρόνος είναι μία έννοια σχετική, στην



Εικόνα 4. Το ποσοστό των υπέρηγων κατοίκων άνω των 90 ετών είναι μεγαλύτερο στο βόρειο και βορειοδυτικό τμήμα της Ίκαρίας (Εύδηλος, Ράχες), συγκριτικά με το νότιο τμήμα (Άγ. Κήρυκος), ένα εύρημα που πιθανόν να οφείλεται, σε κάποιο βαθμό, στην διαφορετική γεωλογική σύσταση και την συγκέντρωση της ακτινοβολίας μεταξύ των δύο περιοχών. Από Chrysohoou C, et al. *Int J Cardiol* 2013;169:e97-98.

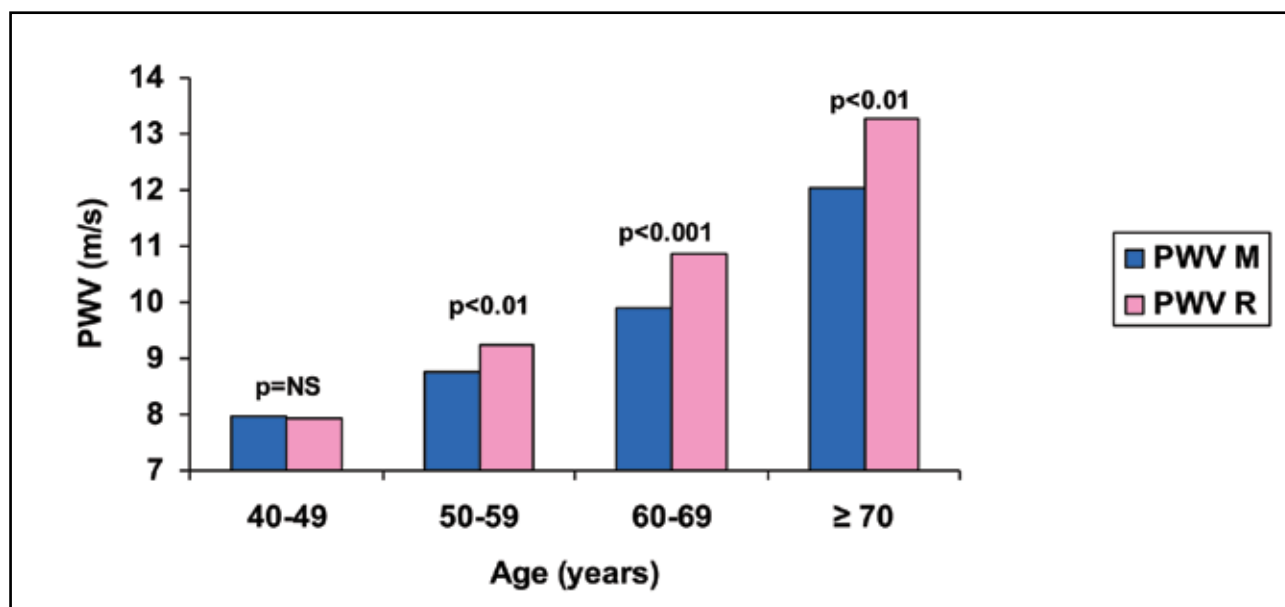
όποια ο ρόλος του ύπνου και οι επιδράσεις αυτού στις βιολογικές λειτουργίες του οργανισμού δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Μάλιστα, η έννοια της σχετικότητας του χρόνου έχει αποτυπωθεί, με ιδιαίτερα εύρηματικό τρόπο, από τον διάσημο Ισπανό ζωγράφο Salvador Dali (Εικόνα 3).

Περιβαλλοντολογικές συνθήκες

Οι ξεχωριστές περιβαλλοντολογικές συνθήκες και τα ιδιαίτερα γεωλογικά χαρακτηριστικά της Ίκαρίας, που πιθανόν να συμβάλουν στην μακροζωία των κατοίκων της, αποτελούν ένα άρκετα έλκυστικό αντικείμενο έρευνας. Από δεδομένα της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας διαπιστώνεται, ότι το ποσοστό των υπερηλίκων άνω των 90 ετών είναι σημαντικά μεγαλύτερο στο βόρειο τμήμα του νησιού (Εύδηλος, Ράχες), συγκριτικά με το νότιο τμήμα (Άγ. Κήρυκος) (Εικόνα 4). Σύμφωνα με τα στοιχεία από το Έρευνητικό Κέντρο 'Δημόκριτος', το βόρειο μέρος της Ίκαρίας παρουσιάζει υψηλότερα επίπεδα γ-ακτινοβολί-

ας, συγκριτικά με το νότιο, εύρημα το οποίο θα μπορούσε να εξηγήσει, τουλάχιστον μερικώς, την διαφορά στην μακροβιότητα μεταξύ των δύο περιοχών του νησιού.¹⁵³ Από την μελέτη 'ΙΚΑΡΙΑ' διαπιστώθηκε, ότι οι ηλικιωμένοι κάτοικοι των περιοχών με τα υψηλότερα επίπεδα φυσικής ακτινοβολίας παρουσίαζαν χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης υπερχοληστερολαιμίας και παχυσαρκίας, ενώ σε μεγαλύτερο ποσοστό είχαν εντάξει την άσκηση στις καθημερινές τους συνήθειες.¹⁵⁴

Την σχέση μεταξύ της έκθεσης στην φυσική ακτινοβολία και την θνητότητα έχουν αναδείξει παλαιότερες μελέτες, που έχουν διεξαχθεί σε περιοχές με αποδεδειγμένα αυξημένα επίπεδα φυσικής ακτινοβολίας. Ήδη, από το 1973, η Εθνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας των ΗΠΑ είχε επισημάνει, ότι 6 πολιτείες με την υψηλότερη έκθεση σε ακτινοβολία είχαν 15% μικρότερη θνητότητα από καρκίνους, συγκριτικά με τον μέσο όρο των 48 πολιτειών.¹⁵⁵ Το εύρημα αυτό ενισχύθηκε το 1998,



Εικόνα 5. Διαφορά στην ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) μεταξύ των κατοίκων της Ίκαρίας (PWV M) και του γενικού πληθυσμού (PWV R). Μετά τα 50 έτη, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος ήταν σταθερά μικρότερη, συγκριτικά με εκείνη του γενικού πληθυσμού, υποδηλώνοντας μια πιθανή επιβράδυνση της αγγειακής γήρανσης. Από Pietri P, et al. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:1842-1843.

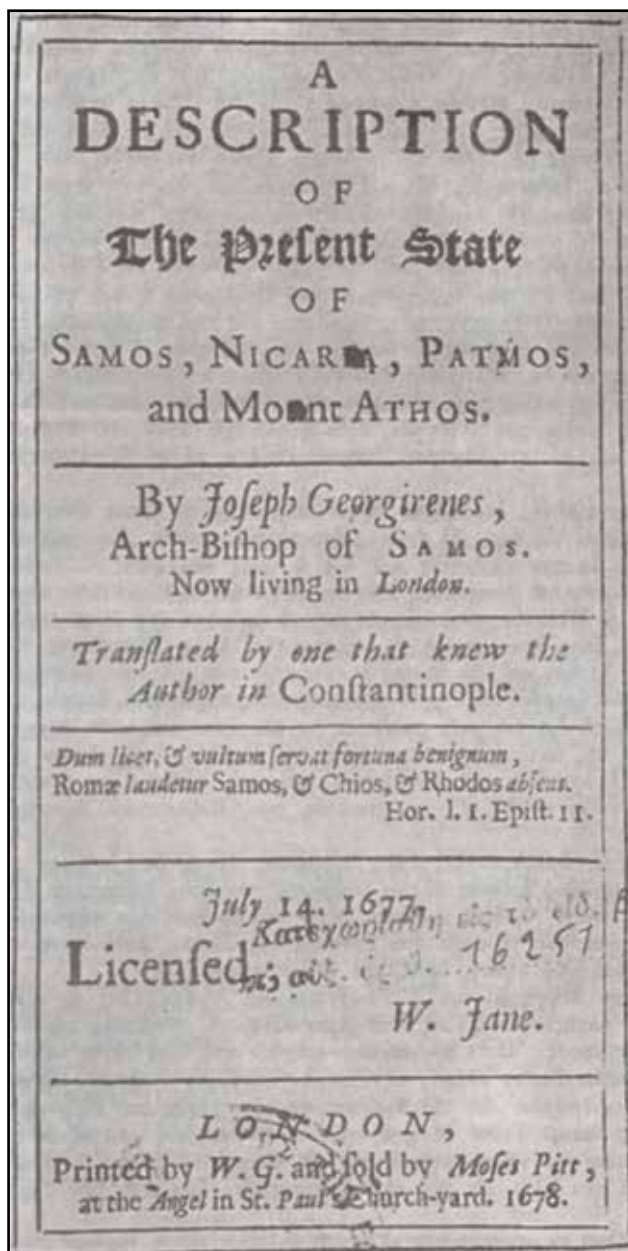
όταν διαπιστώθηκε ότι 3 πολίτες με βραχύδη όρη στις ΗΠΑ (Κολοράντο, Άιντάχο και Νέο Μεξικό) είχαν 3,2 φορές υψηλότερα επίπεδα έτησιας ακτινοβολίας, συγκριτικά με τις παράκτιες περιοχές (Λουιζιάνα, Μισσισιπή και Άλαμπάμα), αλλά, παραδόξως, είχαν χαμηλότερη θνητότητα από καρκίνους.¹⁵⁶ Παρόλα αυτά, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα, προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ακριβής ρόλος της χαμηλής δόσης ακτινοβολίας στις κυτταρικές λειτουργίες και στην τροποποίηση των παθοφυσιολογικών οδών που σχετίζονται με την μακροζωία.

Άορτική λειτουργία

Η άορτη είναι το μεγαλύτερο αγγείο του ανθρώπινου σώματος, που χάρη στις ελαστικές της ιδιότητες εξασφαλίζει την ομαλή ροή του αίματος στα ζωτικά όργανα και την διατήρηση της καλής λειτουργίας της μικροκυκλοφορίας. Παρόλα αυτά, με την πρόοδο της ηλικίας επέρχονται αλλαγές στην δομή και την λειτουργία της άορτης, που έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια της ελαστικότητάς της. Προεξάρχουσες είναι οι διαταραχές στην ισορροπία των δύο βασικών συστατικών του μέσου χιτώνα, της ελαστίνης και του

κολλαγόνου. Έτσι, προοιούσης της ηλικίας, επέρχεται λέπτυνση και κατακερμάτιση των ελαστικών ινών (υπεύθυνες για την διατασιμότητα της άορτης) και στρατολόγηση των πιδ δύσκαμπτων ινών κολλαγόνου. Η χρόνια επίδραση της αύξημένης πίεσης, από την άλλη πλευρά, προκαλεί μια αναδιάταξη των ελαστικών ινών και των ινών κολλαγόνου στο αγγειακό τοίχωμα, επιτείνοντας έτσι την αορτική σκληρία. Η ηλικία και η αρτηριακή πίεση αποτελούν τους πιδ σημαντικούς παράγοντες που καθορίζουν την αορτική σκληρία, αν και η τελευταία έχει συσχετιστεί και με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου,¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ όπως και με την στεφανιαία νόσο.^{161,162} Η φλεγμονή αποτελεί, επίσης, σημαντικό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα για αύξημένη αορτική σκληρία, με πλήθος μελετών να επιβεβαιώνουν αυτήν την σχέση.¹⁶³⁻¹⁶⁶ Η σπουδαιότητα όμως της αορτικής σκληρίας έγκειται στο γεγονός, ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακά συμβάματα και αύξημένη καρδιαγγειακή και όλική θνητότητα.^{167,168}

Στην μελέτη 'ΙΚΑΡΙΑ', η αύξημένη αορτική διατασιμότητα, εκτιμώμενη υπερηχογραφικά, συ-



Εικόνα 6. Ξεώφυλλο του βιβλίου που εξέδωσε ο Ιωσήφ Γεωργιάνης, Αρχιεπίσκοπος Σάμου-Ίκαρίας, στο Λονδίνο, το 1677. Περιγράφει, με τον πλέον γλαφυρό τρόπο, το μοναδικό φαινόμενο της μακροζωίας στην Ίκαρία. Από Pietri P, et al. *Nature* 2017;544:416.

σχετίστηκε με αύξημένη πιθανότητα για διατηρημένη νοητική λειτουργία σε προχωρημένη ηλικία, και στα δύο φύλα.¹⁶⁹ Ίδιαίτερο, δέ, ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα της μικρότερης αγγειακής ηλικίας μεταξύ των κατοίκων του νησιού. Έκτιμώντας την αορτική σκληρία ανάιμακτα, μέσω

της μέτρησης της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και συγκρίνοντας τις τιμές αυτές με τις τιμές από τον γενικό πληθυσμό, με βάση την ηλικία και τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, διαπιστώθηκε ότι μετά την ηλικία των 50 ετών και μέχρι την ηλικία των 90 ετών, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος ήταν σταθερά μικρότερη συγκριτικά με τις τιμές αναφοράς, υποδηλώνοντας έτσι μια πιθανή επιβράδυνση της αγγειακής γήρανσης στον πληθυσμό της Ίκαρίας και άρα καλύτερη καρδιαγγειακή πρόγνωση¹⁷⁰ (Εικόνα 5). Η επίδραση πιθανών γονιδιακών και περιβαλλοντολογικών παραγόντων, που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την ασθενέστερη επίδραση της ηλικίας στην αορτική λειτουργία των Ίκαριωτών, χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Γ. Μακροζωία στην Ίκαρία: Το παρελθόν

Το σημαντικότερο, ίσως, εύρημα, σε όλη την διαδρομή για την διερεύνηση και καταγραφή παραγόντων και συνηθειών που ευνοούν την μακροζωία στο νησί της Ίκαρίας, προέρχεται από έναν Αρχιεπίσκοπο, 400 σχεδόν χρόνια πριν από την ανακάλυψη των «μπλε ζωνών».¹⁷¹ Ο Αρχιεπίσκοπος Σάμου-Ίκαρίας, Ιωσήφ Γεωργιάνης, σε βιβλίο που εξέδωσε στο Λονδίνο το 1677 (Εικόνα 6), αναφέρεται, για πρώτη φορά και με γλαφυρό τρόπο, στο φαινόμενο της μακροζωίας που χαρακτηρίζει τους κατοίκους της Ίκαρίας: «Τα πλέον αξιοσημείωτα πράγματα της νήσου αυτής είναι ο αήρ και το ύδωρ, τα όποια είναι τόσο υγιεινά, ώστε να καθιστούν τους κατοίκους πολύ μακροβίους. Είναι, επομένως, πολύ συνηθισμένο το φαινόμενο να συναντήσει κανείς εις αυτήν ανθρώπους εκατοντούτεις, πράγμα που είναι πολύ εκπληκτικό, όταν λάβει κανείς υπ' όψιν την σκληραγωγημένην ζωήν που διάγουν... Πρὸ τῆς ὀρισμένης ὥρας τοῦ φαγητοῦ, εἶναι ἀδύνατον νὰ εὐρεθῆ ἄρτος, καθ' ὅλην τὴν νήσον. Ὀλίγον μόνον πρὸ αὐτῆς, λαμβάνουν τὴν ἀναγκαῖα ποσότητα σίτου, τὴν ἀλέθουν εἰς τὸν χειρόμυλον, ψήνουν τὴν ζύμην εἰς μίαν πλακωτὴν πέτραν, καὶ ἀφοῦ ψηθεῖ, ὁ ἀρχηγὸς τῆς οἰκογένειας μοιράζει τὴν ψημένην αὐτὴν ζύμην κατὰ ἴσα μέρη εἰς τὰ μέλη τῆς οἰκογενείας. Ἄν, δέ, παρευρίσκηται κανεὶς ξένος, τοῦ προσφέρεται μερίδιον, πού ἀφαιρεῖται ἀπὸ τοὺς ἄλλους κατ' ἀναλογίαν...Νερώνουν τὸν οἶνον κατὰ τὸ ἐν τρίτον...Ἡ δίαιτα των εἶναι

πρωγή, όμως τὰ σώματά των εἶναι εὐρωστα καὶ σκληραγωγημένα καὶ οἱ ἄνθρωποι γενικῶς εἶναι μακρόβιοι. Καὶ ζοῦν ὡς νὰ πιστεύουν, ὅτι δὲν πρόκειται νὰ ἐπιζήσουν μέχρι τῆς ἐπομένης ἡμέρας. Εὐχαριστημένοι ποὺ κατορθώνουν νὰ ἀντιμετωπίσουν τὰς στοιχειώδεις ἀνάγκας τῆς ἡμέρας' ...καὶ καταλήγει γράφοντας 'Αὐτὴ εἶναι ἡ εἰκόνα τῆς μικρᾶς νήσου, τῆς πρωχότερας καὶ ὅμως τῆς εὐδαιμονεστερας ἀπὸ ὅλας τὰς ἄλλας τοῦ Αἰγαίου Πελάγους'.

Μαθήματα μακροζωίας ἀπὸ τοὺς κατοίκους τῆς Ἰκαρίας καὶ μαθήματα ἐπιδημιολογίας ἀπὸ ἕναν φωτισμένο Ἀρχιεπίσκοπο. Πολλὰ χρόνια πρὶν τὶς 'μπλὲ ζῶνες' καὶ πολλὰ χρόνια πρὶν ἀπὸ τὶς μεγάλες ἐπιδημιολογικὲς μελέτες, ὅπως ἡ μελέτη Framingham, ὁ Ἰωσήφ Γεωργιῶνης περιγράφει παράγοντες ποὺ ὠφελοῦν τὴν καρδιαγγειακὴ ὑγεία καὶ προάγουν τὴν μακροζωία, ὅπως εἶναι ἡ ἄσκηση, ἡ διατροφή, ἡ ψυχολογικὴ κατάσταση καὶ οἱ εὐνοϊκὲς περιβαλλοντολογικὲς συνθήκες.

Συμπεράσματα

Οἱ γνώσεις μας γιὰ τοὺς μηχανισμοὺς τῆς γήρανσης ἔχουν διευρυνθεῖ καὶ ὁ στόχος τῆς μακροζωίας φαντάζει, σήμερα, πῶς ρεαλιστικὸς ἀπὸ ποτέ. Ὅπως, πολὺ διορατικὰ, ἔγραφε ὁ Ἴπποκράτης στὸ βιβλίο 'Περὶ Ἰατρικῆς': 'Ἡ Ἰατρικὴ διαθέρει ἀπὸ καιρὸ ὅλα τὰ ἀναγκαῖα μέσα, ἔχει βρεθεῖ ἡ ἀφετηρία καὶ ὁ δρόμος τῆς καὶ ἔχουν γίνει πολλὰς ἐπιτυχημένες ἀνακαλύψεις...καὶ τὰ ὑπόλοιπα θὰ ἀνακαλυφθοῦν στὸ μέλλον, ἂν κάποιος προικισμένος ἄνθρωπος, κατέχοντας ὅσα ἔχουν εὑρεθεῖ, συνεχίσει τὴν ἔρευνα μὲ βάση τὰ εὐρημένα'.

Βιβλιογραφία

- Wei Y-H, Lee H-C. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation and impairment of antioxidant enzymes in aging. *Exp Biol Med* 2002;227:671-682.
- Okumura S, Takagi G, Kawabe J-I, et al. Disruption of type 5 adenylyl cyclase gene preserves cardiac function against pressure overload. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:9986-9990.
- Okumura S, Vatner D, Kurotani R, et al. Disruption of type 5 adenylyl cyclase enhances desensitization of cyclic adenosine monophosphate signal and increases Akt signal with chronic catecholamine stress. *Circulation* 2007;116:1776-1783.
- Lai L, Yan L, Gao S, et al. Type 5 adenylyl cyclase increases oxidative stress by transcriptional regulation of manganese superoxide dismutase via the SIRT1/FoxO3a pathway. *Circulation* 2013;127:1692-1701.
- Yan L, Vatner D, O'Connor JP, et al. Type 5 adenylyl cyclase disruption increases longevity and protects against stress. *Cell* 2007;130:247-258.
- Dato S, Soerensen M, Lagani V, et al. Contribution of genetic polymorphisms on functional status at very old age: A gene-based analysis of 38 genes (311 SNPs) in the oxidative stress pathway. *Exp Gerontol* 2014;52:23-29.
- Dato S, De Rango F, Crocco P, et al. Antioxidants and quality of aging: Further evidences for a major role of TXNRD1 gene variability on physical performance at old age. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:926067.
- Ji LL. Exercise-induced modulation of antioxidant defense. *Ann N.Y. Acad Sci* 2002;959:89-92.
- Cotman C, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev* 2002;30:75-79.
- Dik MG, Deeg DJH, Visser M, Jonker C. Early life physical activity and cognition at old age. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:643-653.
- Dato S, Crocco P, D'Aquila P, et al. Exploring the role of genetic variability and lifestyle in oxidative stress response for healthy aging and longevity. *IJMS* 2013;14:16443-16472.
- Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech. Ageing Dev.* 2007;128:92-105.
- Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J. Gerontol. A Biol Sci Med Sci* 2014;69(Suppl 1):S4-S9.
- Reuben DB, Cheh AI, Harris TB, et al. Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:638-644.
- Roubenoff R, Parise H, Payette HA, et al. Cytokines, insulin-like growth factor I, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am J Med* 2003;115:429-435.
- Stork S, Feelders A, Van Den Beld AW, et al. Prediction of mortality risk in the elderly. *Am J Med* 2006;119:519-525.
- Giovannini S, Onder G, Liperoti R, et al. Interleukin-6, C-reactive protein, Tumor Necrosis Factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1679-1685.
- Di Bona D, Vasto S, Capurso C, et al. Effect of interleukin-6 polymorphisms on human longevity: a systematic review and meta-analysis. *Aging Res Rev* 2009;8:36-42.
- Sallam N, Laher I. Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:32.
- Matzkin ME, Miquet JG, Fang Y, et al. Alterations in oxidative, inflammatory and apoptotic events in short-lived and long-lived mice testes. *Aging (Albany New York)* 2016;8:95-110.
- Wang M, Monticone RE, Lakatta EG. Proinflammation of aging central arteries. *Gerontology* 2014;60:519-529.
- Gimbrone MA, Garcia-Cardena G. Endothelial cell

- dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res* 2016;118:620-636.
23. Gupta SC, Sundaram C, Reuter S, Aggarwal B. Inhibiting NF- κ B activation by small molecules as a therapeutic strategy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms* 2010;1799:775-787.
 24. Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T, et al. Blockade of the nuclear factor-Kb pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs life span. *Circulation* 2012;125:1122-1133.
 25. Villa F, Carrizzo A, Spinelli C, et al. Genetic analysis reveals a longevity-associated protein modulating endothelial function and angiogenesis. *Circ Res* 2015;117:333-345.
 26. Schulz TJ, Zarse K, Voigt A, et al. Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. *Cell Metab* 2007;6:280-293.
 27. Lee SJ, Murphy CT, Kenyon C. Glucose shortens the life span of *C. elegans* by downregulating DAF-16/FOXO activity and aquaporin gene expression. *Cell Metab* 2009;10:379-391.
 28. Schlotterer A, Kukudov G, Bozorgmehr F, et al. *C. elegans* as model for the study of high glucose-mediated life span reduction. *Diabetes* 2009;58:2450-2456.
 29. Mortuza R, Chen S, Feng B, Sen S, Chakrabarti S. High glucose induced alteration of SIRT6 in endothelial cells causes rapid aging in a p300 and FOXO regulated pathway. *PLoS One* 2013;8:e54514.
 30. Zhang B, Cui S, Bai X, et al. SIRT3 overexpression antagonizes high glucose accelerated cellular senescence in human diploid fibroblasts via the SIRT3-FOXO1 signaling pathway. *Age* 2013;35:2237-2253.
 31. Tao R, Coleman MC, Pennington JD, et al. Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates MnSOD activity in response to stress. *Mol Cell* 2010;40:893-904.
 32. Qiu X, Brown K, Hirschey MD, Verdin E, Chen D. Calorie restriction reduces oxidative stress by SIRT3-mediated SOD2 activation. *Cell Metab* 2010;12:662-667.
 33. Kassi E, Papavassiliou AG. Could glucose be a proaging factor? *J Cell Mol Med* 2008;12:1194-1198.
 34. Rosedale R, Westman EC, Konhilas JP. Clinical experience of a diet designed to reduce aging. *J Appl Res* 2009;9:159-165.
 35. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2082-2090.
 36. Bartke A. Growth hormone, insulin and aging: The benefits of endocrine defects. *Exp Gerontol* 2011;46:108-111.
 37. Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2016;124:471-484.
 38. Wei Y, Zhang YJ, Cai Y. Growth or longevity: the TOR's decision on lifespan regulation. *Biogerontology* 2013; 14: 353-363.
 39. Sharp ZD. Aging and TOR: interwoven in the fabric of life. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:587-597.
 40. Mattison A, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 2012;489:318-21.
 41. Lane MA, Tilmont EM, De Angelis H, et al. Short-term caloric restriction improves disease-related markers in older male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) *Mech Ageing Dev.* 2000;112:185-96.
 42. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia* 2013;56:1898-1906.
 43. Anisimov V. Metformin. Do we finally have an anti-aging drug? *Cell Cycle* 2013;12:3483-3489.
 44. Group U. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-865.
 45. Karakelides H, Irving BA, Short KR, et al. Age, obesity, and sex effects on insulin sensitivity and skeletal muscle mitochondrial function. *Diabetes* 2010;59:89-97.
 46. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:39-48.
 47. Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. *Obesity* 2010;18:2191-2198.
 48. Wu D, Ren Z, Pae M, al. Aging upregulates expression of inflammatory mediators in mouse adipose tissue. *J Immunol* 2007; 179:4829-4839.
 49. Banks AS, Kon N, Knight C, et al. SirT1 gain of function increases energy efficiency and prevents diabetes in mice. *Cell Metab* 2008;8:333-341.
 50. Bordone L, Cohen D, Robinson A, et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. *Aging Cell* 2007;6:759-767.
 51. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* 2013;29:1546.
 52. Wolk A, Gridley G, Svensson M, et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001;12:13-21.
 53. Gilbert C.A, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med* 2013;64: 45-57.
 54. Pallotini V, Martini C, Cavallini G, et al. Modified HMG-CoA reductase and LDLr regulation is deeply involved in age-related hypercholesterolemia. *J Cell Biochem* 2006;98:1044-1053.
 55. Liepa GU, Masoro EJ, Bertrand HA, Yu BP. Food restriction as a modulator of age-related changes in serum lipids. *Am J Physiol* 1980;238:E253-E257.
 56. Martini C, Pallotini V, Cavallini G, et al. Caloric restrictions affect some factors involved in age-related hypercholesterolemia. *J Cell Biochem* 2007;101:235-243.
 57. Miranda MX, van Tits LJ, Lohmann C, et al. The Sirt1

- activator SRT3025 provides atheroprotection in Apoe2/2 mice by reducing hepatic PCSK9 secretion and enhancing LDLR expression. *Eur Heart J* 2015;36:51-59.
58. Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA* 2003;290:2030-2040.
 59. Postmus I, Deelen J, Sedaghat S, et al. LDL cholesterol still a problem in old age? A Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2015;44:604-612.
 60. Pietri P, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Inflammation and arterial hypertension: From pathophysiological links to risk prediction. *Curr Med Chem* 2015;22:2754-2761.
 61. Deelen J, Beekman M, Uh HW, et al. Genome-wide association meta-analysis of human longevity identifies a novel locus conferring survival beyond 90 years of age. *Hum Mol Genet* 2014;23:4420-4432.
 62. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011;478:103-109.
 63. Wain, LV, Verwoert, GC, O'Reilly PF, et al. Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure. *Nat Genet* 2011;43:1005 - 1011.
 64. Nygaard M, Thinggaard M, Christensen K, Christiansen L. Investigation of the 5q33.3 longevity locus and age-related phenotypes. *Aging* 2017;9:247-255.
 65. Seidemann S, Vardeny O, Claggett B, et al. An NPPB promoter polymorphism associated with elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and lower blood pressure, hypertension and mortality. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005257.
 66. Muraki K, Nyhan K, Han L, Murnane JP. Mechanisms of telomere loss and their consequences for chromosome instability. *Front Oncol* 2012;2:135.
 67. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science* 2015;350:1193-1198.
 68. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990;345:458-460.
 69. Hayflick L, Moorhead L. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961;25:585-621.
 70. Fyhrquist F, Saijonmaa O, Strandberg T. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:274-283.
 71. Hayashi MT, Cesare AJ, Rivera T, Karlseder J. Cell death during crisis is mediated by mitotic telomere deprotection. *Nature* 2015;522:492-496.
 72. Dei Cas A, Spigoni V, Franzini L, et al. Lower endothelial progenitor cell number, family history of cardiovascular disease and reduced HDL-cholesterol levels are associated with shorter leukocyte telomere length in healthy young adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:272-278.
 73. Bhupatiraju C, Saini D, Patkar S, et al. Association of shorter telomere length with essential hypertension in Indian population. *Am J Hum Biol* 2012;24:573-578.
 74. Zhang W, Chen Y, Wang Y, et al. Short telomere length in blood leucocytes contributes to the presence of atherothrombotic stroke and haemorrhagic stroke and risk of post-stroke death. *Clin Sci (Lond)* 2013;125:27-36.
 75. Zee RY, Michaud SE, Germer S, Ridker PM. Association of shorter mean telomere length with risk of incident myocardial infarction: a prospective, nested case-control approach. *Clin Chim Acta.* 2009;403:139-141.
 76. Wang YY, Chen AF, Wang HZ, et al. Association of shorter mean telomere length with large artery stiffness in patients with coronary heart disease. *Aging Male* 2011;14:27-32.
 77. Perez-Rivera A, Pabon-Osuna P, Cieza-Borrella C, et al. Prognostic value of telomere length in acute coronary syndrome. *Mech Ageing Dev* 2012;133:695-697.
 78. Houben JM, Giltay EJ, Rius-Ottenheim N, et al. Telomere length and mortality in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66:38-44.
 79. Sauerwald A, Sandin S, Cristofari G, et al. Structure of active dimeric human telomerase. *Nat Struct Mol Biol* 2013;20:454-460.
 80. Kalpouzos G, Rizzuto D, Keller L, et al. Telomerase gene (hTERT) and survival: Results from two swedish cohorts of older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71:188-195.
 81. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994;266:2011-2015.
 82. Saretzki G. Telomerase, mitochondria and oxidative stress. *Exp Gerontol.* 2009;44:485-492.
 83. Richardson GD, Breault D, Horrocks G, et al. Telomerase expression in the mammalian heart. *FASEB J* 2012;26:4832-4840.
 84. Bar C, Bernardes de Jesus B, Serrano R, et al. Telomerase expression confers cardioprotection in the adult mouse heart after acute myocardial infarction. *Nat Commun* 2014;5:5863.
 85. Leri A, Franco S, Zacheo A, et al. Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. *EMBO J.* 2003;22:131-139.
 86. Chimenti C, Kajstura J, Torella D, et al. Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. *Circ. Res.* 2003;93:604-613.
 87. Tatsumoto N, Hiyama E, Murakami Y, et al. High telomerase activity is an independent prognostic indicator of poor outcome in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:2696-2701.
 88. Kobayashi T, Kubota K, Takayama T, Makuuchi M. Telomerase activity as a predictive marker for recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Am Surg* 2001;181:284-288
 89. Wu KD, Orme LM, Shaughnessy J Jr, et al. Telomerase and telomere length in multiple myeloma: correlations with disease heterogeneity, cytogenetic status, and overall survival. *Blood* 2003;101:4982-4989.
 90. Keys A, Blackburn H, Menotti A, et al. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41(Suppl 1): 1-211.

91. Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, et al. Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: Cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol* 1999;15:507-515.
92. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-2608.
93. Panagiotakos D, Chrysohoou C, Siasos G, et al. Socio-demographic and lifestyle statistics of oldest old people (>80 years) living in Ikaria island: The Ikaria Study. *Cardiol Res Pract* 2011; doi:10.4061/2011/679187.
94. Chrysohoou C, Skoumas J, Pitsavos C, et al. Long-term adherence to the Mediterranean diet reduces the prevalence of hyperuricaemia in elderly individuals, without known cardiovascular disease: the Ikaria study. *Maturitas* 2011;70:58-64.
95. Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos D, et al. Long-term fish intake preserves kidney function in elderly individuals: the Ikaria Study. *J Ren Nutr* 2013;23:e75-82.
96. Owen AJ, Magliano DJ, O'Dea K, Barr EL, Shaw JE. Polyunsaturated fatty acid intake and risk of cardiovascular mortality in a low fish-consuming population: a prospective cohort analysis. *Eur J Nutr* 2016;55:1605-1613.
97. Catalgol B, Batirel S, Taga Y, Ozer NK. Resveratrol: French paradox revisited. *Front Pharmacol* 2010;3:141.
98. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating sirt1 and pgc1alpha. *Cell* 2006;127: 1109-1122.
99. Chen T, Li J, Liu J, et al. Activation of SIRT3 by resveratrol ameliorates cardiac fibrosis and improves cardiac function via the TGF-β/Smad3 pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;308:H424-434.
100. Renaud S, Gueguen R, Siest G, Salamon R. Wine, beer, and mortality in middle-aged men from Eastern France. *Arch Intern Med* 1999;159:1865-1870.
101. Siasos G, Chrysohoou C, Tousoulis D, et al. Consumption of a boiled greek coffee is associated with improved endothelial function: the Ikaria Study. *Vasc Med* 2013;18:55-62.
102. Suzuki A, Fujii A, Yamamoto N, et al. Improvement of hypertension and vascular dysfunction by hydroxyhydroquinone-free coffee in a genetic model of hypertension. *FEBS Lett* 2006; 580: 2317-2322.
103. Ochiai R, Jokura H, Suzuki A, et al. Green coffee bean extract improves human vasoreactivity. *Hypertens Res* 2004;27:731-737.
104. Natella F, Nardini M, Belevi F, et al. Effect of coffee drinking on platelets: inhibition of aggregation and phenols incorporation. *Br J Nutr* 2008;100:1276-1282.
105. Gunter MJ, Murphy N, Cross AJ, et al. Coffee drinking and mortality in 10 European Countries: A multinational cohort study. *Ann Intern Med* 2017;167:236-247.
106. Sado J, Kitamura T, Kitamura Y, et al. Association between coffee consumption and all-sites cancer incidence and mortality. *Cancer Sci* 2017;108:2079-2087.
107. Pes G, Tolu F, Poulain M, et al. Lifestyle and nutrition related to male longevity in Sardinia: An ecological study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:212-219.
108. Siasos G, Chrysohoou C, Tousoulis D, et al. The impact of physical activity on endothelial function in middle-aged and elderly subjects: The Ikaria Study. *Hellenic J Cardiol* 2013;54:94-101.
109. Dengel DR, Hagberg JM, Pratley RE, et al. Improvements in blood pressure, glucose metabolism, and lipoprotein lipids after aerobic exercise plus weight loss in obese, hypertensive middle-aged men. *Metabolism* 1998;47:1075-1082.
110. Arroll B, Beaglehole R. Does physical activity lower blood pressure: A critical review of the clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1992;45:439-447.
111. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2003;107:3109-3116.
112. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, et al. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:472-481.
113. Laufs U, Wassmann S, Czech T, et al. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:809-814.
114. Sallam N, Laher I. Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:7239639.
115. Radak Z, Chung HY, Koltai E, et al. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev* 2008;7:34-42.
116. Hawley A, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol* 2008;192:127-35.
117. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, et al. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;325:147-52.
118. Kokkinos P, Myers J, Faselis C, et al. Exercise capacity and mortality in older men: a 20-year follow-up study. *Circulation* 2010;122:790-797.
119. Yates LB, Djousse L, Kurth T, et al. Exceptional longevity in men: modifiable factors associated with survival and function to age 90 years. *Arch Intern Med* 2008;168:284-290.
120. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1094-1105.
121. Werner C, Furster T, Widmann T, et al. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leucocytes and in the vessel wall. *Circulation* 2009;120:2438-2447.
122. LaRocca TJ, Seals DR, Pierce GL. Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. *Mech Ageing Dev.* 2010;131:165-167.
123. Ludlow AT, Zimmerman JB, Witkowski S, et al. Relationship between physical activity level, telomere length, and telomerase activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40:1764-1771.
124. Mathur S, Ardestani A, Parker B, et al. Telomere length and cardiorespiratory fitness in marathon runners. *J Investig Med.*

- 2013;61:613-615.
125. Ikeda A, Iso H, Toyoshima H, et al. Marital status and mortality among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study. *BMC Public Health* 2007;7:73.
126. Sommerlad A, Ruegger J, Singh-Manoux A, et al. Marriage and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:231-238.
127. He XK, Lin ZH, Qian Y, et al. Marital status and survival in primary liver cancer. *Oncotarget* 2016;8:64954-64963.
128. Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP, et al. Marital status and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3869-3876.
129. Mahdi H, Kumar S, Munkarah AR, et al. Prognostic impact of marital status on survival of women with epithelial ovarian cancer. *Psychooncology* 2013;22:83-88.
130. Gardner J, Oswald A. How is mortality affected by money, marriage, and stress? *J Health Econ* 2004;23:1181-1207.
131. Orth-Gomer K, Wamala S, Horsten M, et al. Marital Stress Worsens Prognosis in Women with Coronary Heart Disease. *JAMA* 2000;284:3008-14.
132. Russ TC, Stamatakis E, Hamer M, et al. Association between psychological distress and mortality: individual participant pooled analysis of 10 prospective cohort studies. *BMJ* 2012; 345:e4933.
133. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:824-830.
134. Kinley DJ, Lowry H, Katz C, et al. Depression and anxiety disorders and the link to physician diagnosed cardiac disease and metabolic risk factors. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:288-293.
135. Kokacya MH, Copoglu US, Kivrak Y, et al. Increased mean platelet volume in patients with panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2629-33.
136. Strike PC, Magid K, Brydon L, et al. Exaggerated platelet and hemodynamic reactivity to mental stress in men with coronary artery disease. *Psychosom Med*. 2004;66:492-500.
137. Levine SP, Towell BL, Suarez AM, et al. Platelet activation and secretion associated with emotional stress. *Circulation* 1985;71:1129-34.
138. Bedi US, Arora R. Cardiovascular manifestations of post-traumatic stress disorder. *J Natl Med Assoc*. 2007;99:642-9.
139. Vogelzangs N, Beekman AT, de Jonge P, Penninx BW. Anxiety disorders and inflammation in a large adult cohort. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e249.
140. Bankier B, Barajas J, Martinez-Rumayor A, Januzzi JL. Association between C-reactive protein and generalized anxiety disorder in stable coronary heart disease patients. *Eur Heart J*. 2008;29:2212-7.
141. von Kanel R, Hepp U, Traber R, et al. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 2008;158:363-73.
142. Zaninotto M, Wardle J, Steptoe A. Sustained enjoyment of life and mortality at older ages: analysis of the English Longitudinal Study of Ageing. *BMJ* 2016;355:i6267.
143. Davidson K, Mostofsky E, Whang W. Don't worry, be happy: positive affect and reduced 10-year incident coronary heart disease: The Canadian Nova Scotia Health Survey. *Eur Heart J* 2010;31:1065-1070.
144. Oertel-Knochel V, Mehler F, Thiel C, et al. Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264:589-604.
145. Christie BR, Eadie BD, Kannagara TS, et al. Exercising our brains: how physical activity impacts synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Neuromolecular Med* 2008;10:47-58.
146. Chrysohoou C, Tsitsinakis G, Siasos G, et al. Fish consumption moderates depressive symptomatology in elderly men and women from the IKARIA Study. *Cardiol Res Pract* 2010;2011:219578.
147. Bertisch SM, Pollock BD, Mittleman MA, et al. Insomnia with objective short sleep duration and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2018; [Epub ahead of print].
148. Soh AZ, Chee MWL, Yuan JM, Koh WP. Sleep lengthening in late adulthood signals increased risk of mortality. *Sleep* 2018; [Epub ahead of print].
149. Krittanawong C, Tunhasirwet A, Wang Z, et al. Association between short and long sleep durations and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017; [Epub ahead of print].
150. Gangwisch J, Heymsfield S, Boden-Albala B, et al. Sleep duration associated with mortality in elderly, but not middle-aged adults in a large US sample. *Sleep* 2018;31:1087-1096.
151. Leng Y, Wainwright N, Cappuccio F, et al. Daytime napping and the risk of all-cause and cause-specific mortality: A 13-year follow-up of a British population. *Am J Epidemiol* 2014;179:1115-1124.
152. Naska A, Oikonomou E, Trichopoulou A, et al. Siesta in healthy adults and coronary mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2007;167:296-301.
153. Trabidou G, Florou H. Estimation of dose rates to humans exposed to elevated natural radioactivity through different pathways in the island of Ikaria, Greece. *Radiat Prot Dosimetry* 2010;142:378-84.
154. Chrysohoou C, Panagiotakos D, Pitsavos C, et al. Exposure to low environmental radiation and longevity. Insights from the Ikaria Study. *Int J Cardiol* 2013;169:e97-98.
155. Frigerio NA, Eckerman KF, Stowe RS. Carcinogenic hazard from low-level, low-rate radiation, Part I, Rep. ANL/ES-26. Argonne Nat. Lab. 1973.
156. Jagger J. Natural background radiation and cancer death in Rocky Mountain and Gulf Coast States. *Health Phys* 1998;75:428-34.
157. Stefanadis C, Dernellis J, Vlachopoulos C, et al. Aortic function in arterial hypertension determined by pressure-diameter relation: effects of diltiazem. *Circulation* 1997;96:1853-1858.
158. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, et al. Unfavorable

- effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation* 1997;95:31-38.
159. Vyssoulis G, Pietri P, Vlachopoulos C, et al. Early adverse effects of abnormal glucose metabolism on arterial stiffness in drug naive hypertensive patients. *Diab Vasc Dis Res* 2012;1:18-24.
160. Pietri P, Vlachopoulos C, Vyssoulis G, et al. Micro- and macrovascular alterations in patients with metabolic syndrome: sugar makes the difference. *Hypertens Res* 2014;37:452-456.
161. Stefanadis C, Wooley CF, Bush A, Kolibash AJ, Boudoulas H. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300-1304.
162. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Vlachopoulos C, Kallikazaros I, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta in coronary artery disease and changes after nifedipine administration. *Chest* 1994;105:1017-1023.
163. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation* 2005;112:2193-2200.
164. Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, et al. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2006;24:2231-2238.
165. Vlachopoulos C, Pietri P, Aznaouridis K, et al. Relationship of fibrinogen with arterial stiffness and wave reflections. *J Hypertens* 2007;25:2110-2116.
166. Pietri P, Vlachopoulos C, Aznaouridis K, et al. Inflammatory status, arterial stiffness and central hemodynamics in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Artery Research* 2009;3:115-121.
167. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E, et al. Aortic stiffness is a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 2000;21:390-396.
168. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-1327.
169. Chrysohoou C, Psaltopoulou T, Panagiotakos D, et al. Aortic elastic properties and cognitive function in elderly individuals: the Ikaria Study. *Maturitas* 2013;74:241-245.
170. Pietri P, Vlachopoulos C, Chrysohoou C, et al. Deceleration of age-related aortic stiffening in a population with high longevity rates: the IKARIA Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1842-1843.
171. Pietri P, Papaioannou T, Stefanadis C. Environment: An old clue to the secret of longevity. *Nature* 2017;544:416.

