

Κοινό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΓΗΡΑΝΣΗ

ΚΑΤΣΕΛΑ ΧΡΙΣΤΙΝΑ-ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΑ

Επιβλέπων Καθηγητής: ΖΑΡΟΓΙΑΝΝΗΣ ΣΩΤΗΡΙΟΣ

Πάτρα, Ιούνιος 2026

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της φοιτήτριας (Κατσέλα, Χριστίνα-Κωνσταντινιά) που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης η συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας της συγγραφέως/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση της συγγραφέως/δημιουργού. Η συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων

Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΓΗΡΑΝΣΗ

ΚΑΤΣΕΛΑ ΧΡΙΣΤΙΝΑ-ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΑ

Επιτροπή Κρίσης

Επιβλέπων Καθηγητής:

ΖΑΡΟΓΙΑΝΝΗΣ ΣΩΤΗΡΙΟΣ

Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Εργαστήριο Φυσιολογίας, Σχολή
Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας, Λάρισα

Συν-Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

ΧΑΤΖΟΓΛΟΥ ΧΡΥΣΗ

Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Εργαστήριο Φυσιολογίας, Σχολή
Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας, Λάρισα

Πάτρα, Ιούνιος 2026

Ευχαριστίες

Η ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας αποτέλεσε μια απαιτητική αλλά ιδιαίτερα ουσιαστική διαδρομή, τόσο σε επιστημονικό όσο και σε προσωπικό επίπεδο. Στο πλαίσιο αυτό, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές και ειλικρινείς μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Σωτήριο Ζαρογιάννη, για την επιστημονική καθοδήγηση, την εμπιστοσύνη, τη διακριτική υποστήριξη και τις πολύτιμες παρατηρήσεις του σε όλα τα στάδια εκπόνησης της εργασίας. Η συμβολή του υπήρξε καθοριστική, καθώς με βοήθησε να προσεγγίσω το θέμα με μεγαλύτερη ακρίβεια, κριτική σκέψη και επιστημονική συνέπεια.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω επίσης στην οικογένειά μου, για τη σταθερή παρουσία, την κατανόηση και την αμέριστη υποστήριξή της καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας. Η ενθάρρυνση και η εμπιστοσύνη τους αποτέλεσαν ουσιαστικό στήριγμα στις απαιτητικές στιγμές της διαδρομής και συνέβαλαν με τον δικό τους τρόπο στην ολοκλήρωσή της.

Περίληψη

Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάζει την έννοια της ομοιόστασης στη γήρανση, με στόχο να αναδείξει πώς η προοδευτική αποδυνάμωση της ομοιοστατικής και προσαρμοστικής ικανότητας του οργανισμού μεταφράζεται σε βιολογική ευαλωτότητα, πολυνοσηρότητα, ευθραυστότητα και λειτουργική έκπτωση. Η γήρανση προσεγγίζεται όχι ως απλή συσσώρευση φθορών, αλλά ως δυναμική απορρύθμιση αλληλεξαρτώμενων κυτταρικών, ανοσολογικών, νευροενδοκρινικών, μεταβολικών και οργανικών δικτύων. Αναλύονται βασικοί μηχανισμοί, όπως η γονιδιωματική αστάθεια, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η απώλεια πρωτεόστασης, η μείωση της αυτοφαγίας, η κυτταρική γήρανση, ο εκκριτικός φαινότυπος των γηρασμένων κυττάρων, η φλεγμονογήρανση, η ανοσογήρανση και η αλλοστατική επιβάρυνση. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στη φυσιολογική εφεδρεία, στην ομοιοστένωση και στη βιολογική ανθεκτικότητα, καθώς οι έννοιες αυτές εξηγούν γιατί άτομα ίδιας χρονολογικής ηλικίας μπορεί να παρουσιάζουν διαφορετική λειτουργική πορεία και διαφορετική ικανότητα ανάκαμψης μετά από στρες. Η εργασία συνδέει τη μοριακή βλάβη με την κλινική έκφραση της γήρανσης μέσω της ευθραυστότητας, της σαρκοπενίας, της πολυνοσηρότητας και των γηριατρικών συνδρόμων. Παράλληλα, ενσωματώνει τη σύγχρονη προσέγγιση της ανθρώπινης λειτουργικότητας, σύμφωνα με την οποία η υγεία αξιολογείται όχι μόνο με βιολογικούς δείκτες, αλλά και με βάση την πραγματική ικανότητα του ατόμου να δρα, να συμμετέχει και να διατηρεί αυτονομία μέσα στο περιβάλλον του. Τέλος, εξετάζονται παρεμβάσεις της γεροεπιστήμης, όπως η άσκηση, η διατροφή, η ορμητική προσαρμογή, η ρύθμιση μεταβολικών μονοπατιών, οι σενοθεραπευτικές στρατηγικές, οι παρεμβάσεις στο μικροβίωμα και η αποσυνταγογράφηση, ως τρόποι ενίσχυσης της ομοιοστατικής επάρκειας και παράτασης της υγιούς διάρκειας ζωής. Συμπερασματικά, η παρούσα διπλωματική εργασία καταδεικνύει ότι η υγιής γήρανση θα πρέπει να κατανοείται ως η διαφύλαξη της προσαρμοστικότητας, της ανθεκτικότητας και της λειτουργικότητας, και όχι απλώς ως η απουσία ασθένειας ή η απλή επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής.

Λέξεις – Κλειδιά

Ομοιόσταση, γήρανση, ομοιοστένωση, ευθραυστότητα, φλεγμονογήρανση, ανθρώπινη λειτουργικότητα

THE CONCEPT OF HOMEOSTASIS IN AGING

KATSELA CHRISTINA-KONSTANTINIA

Abstract

This master's thesis examines the concept of homeostasis in aging, aiming to show how the progressive decline of the organism's homeostatic and adaptive capacity is translated into biological vulnerability, multimorbidity, frailty and functional decline. Aging is approached not as a simple accumulation of damage, but as a dynamic dysregulation of interdependent cellular, immune, neuroendocrine, metabolic and organ-system networks. The thesis analyzes core mechanisms, including genomic instability, mitochondrial dysfunction, loss of proteostasis, impaired autophagy, cellular senescence, the senescence-associated secretory phenotype, inflammaging, immunosenescence and allostatic load. Particular emphasis is placed on physiological reserve, homeostenosis and biological resilience, since these concepts explain why individuals of the same chronological age may follow different functional trajectories and show different capacities for recovery after stress. The work connects molecular and cellular damage with the clinical expression of aging through frailty, sarcopenia, multimorbidity and geriatric syndromes. It also integrates the contemporary concept of Human Functioning, according to which health is evaluated not only through biological indicators but also through the person's real ability to act, participate and maintain autonomy within their environment. Finally, the thesis discusses geroscience interventions, such as exercise, diet, hormetic adaptation, regulation of nutrient-sensing pathways, senotherapeutic strategies, microbiome-targeted interventions and deprescribing, as approaches that may support homeostatic capacity and extend healthspan. Overall, the thesis argues that healthy aging should be understood as the preservation of adaptive capacity, resilience and meaningful functioning rather than as the mere absence of disease or the simple prolongation of lifespan.

Keywords

Homeostasis, Aging, Homeostenosis, Frailty, Inflammaging, Human Functioning

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	v
Abstract	vi
Περιεχόμενα	vii
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων / Διαγραμμάτων	ix
Κατάλογος Πινάκων	x
Γλωσσάρι βασικών όρων - Αγγλόφωνοι Όροι και Ελληνική Απόδοση	xi
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	xxi
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
Η γήρανση ως φυσιολογικό και δημογραφικό φαινόμενο	1
Από τη θεωρία της φθοράς στη συστηματική απορρύθμιση	3
Αλλόσταση, φλεγμονογήρανση (inflammaging) και συστηματική απορρύθμιση	4
Σκοπός και μεθοδολογική προσέγγιση	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ	9
1.1 Η ομοιόσταση ως δυναμικό ρυθμιστικό σύστημα	10
1.2 Λειτουργική και φυσιολογική εφεδρεία.....	11
1.3 Κυτταρικές αποκρίσεις στο στρες.....	14
1.4 Βλάβες του DNA και γονιδιωματική αστάθεια	15
1.5 Αυτοφαγία και πρωτεόσταση.....	17
1.6 Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία.....	18
1.7 Κυτταρική γήρανση	20
1.8 Σύνοψη Κεφαλαίου 1 και μετάβαση	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΛΛΟΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΛΛΟΣΤΑΤΙΚΗ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ.....	23
2.1 Από την ομοιόσταση στην αλλόσταση	24
2.2 Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και νευροενδοκρινική ρύθμιση	26
2.3 Οξεία και χρόνια απόκριση στο στρες	28
2.4 Αλλοστατική επιβάρυνση	31
2.5 Αλλοστατική υπερφόρτωση και συστηματική απορρύθμιση	34
2.6 Πολυνοσηρότητα και πολυφαρμακία.....	36
2.7 Σύνοψη Κεφαλαίου 2 και μετάβαση	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΦΛΕΓΜΟΝΟΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΗΡΑΝΣΗ	40
3.1 Η έννοια της φλεγμονογήρανσης και της γήρανσης από κυτταρικά απόβλητα	42
3.2 Εκκριτικός φαινότυπος των γηρασμένων κυττάρων και προφλεγμονώδεις μικροπεριβάλλον	43
3.3 Ανοσογήρανση	45
3.3.1 Μεταβολές της επίκτητης ανοσίας.....	46
3.3.2 Μεταβολές της έμφυτης ανοσίας	47
3.3.3 Κλινικές συνέπειες της ανοσογήρανσης	48
3.4 Φλεγμονόσωμα NLRP3 και μοριακά πρότυπα βλάβης	50
3.5 Μικροβίωμα και διαρρέον έντερο.....	52
3.6 Νευροφλεγμονή.....	55
3.7 Αγγειακή φλεγμονή.....	57
3.8 Σύνοψη Κεφαλαίου 3 και μετάβαση	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ	60

4.1 Καρδιαγγειακό σύστημα: απώλεια αγγειακής και καρδιακής εφεδρείας	62
4.2 Ανοσοποιητικό σύστημα: κρίση ανοσολογικής επιτήρησης	65
4.3 Νευροενδοκρινικό σύστημα και αυτόνομη ανισορροπία	67
4.4 Μυοσκελετικό σύστημα: σαρκοπενία και μεταβολική έκπτωση.....	70
4.5 Κεντρικό νευρικό σύστημα και καρδιοεγκεφαλικός άξονας	74
4.6 Γαστρεντερικό σύστημα και μικροβίωμα	76
4.7 Διασυστημική απορρύθμιση και κατάρρευση βιολογικών δικτύων	78
4.8 Σύνοψη Κεφαλαίου 4 και μετάβαση	81
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΕΥΘΡΑΥΣΤΟΤΗΤΑ, ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΕΦΕΔΡΕΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ	
ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	83
5.1 Η ευθραυστότητα ως κλινική έκφραση της ομοιοστένωσης	84
5.2 Φαινοτυπικό μοντέλο της Fried	87
5.3 Δείκτης Ευθραυστότητας των Rockwood και Mitnitski.....	89
5.4 Σαρκοπενία και κινητική έκπτωση	92
5.5 Εγγενής ικανότητα και φυσική ανθεκτικότητα	93
5.6 Πολυνοσηρότητα και γηριατρικά σύνδρομα	97
5.7 Μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης ως βιοδείκτης φυσιολογικής απορρύθμισης	
.....	99
5.8 Σύνοψη Κεφαλαίου 5 και μετάβαση	101
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΓΕΡΟΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	102
6.1 Η θεωρία της γεροεπιστήμης και η γηροϊατρική ακρίβειας.....	103
6.2 Παρεμβάσεις τρόπου ζωής και μηχανισμός ορμητικής προσαρμογής	104
6.3 mTOR, AMPK και μονοπάτια ανίχνευσης θρεπτικών σημάτων.....	108
6.4 Σενοθεραπευτικές παρεμβάσεις: σενολυτικά και σενομορφικά	110
6.5 Μικροβίωμα και διατροφικές παρεμβάσεις	114
6.6 Αποσυνταγογράφηση και γηριατρική διαχείριση	117
6.7 Επιγενετικά ρολόγια και βιοδείκτες γήρανσης	120
6.8 Κλινικοί περιορισμοί, κίνδυνοι και ηθικές προεκτάσεις των σύγχρονων	
παρεμβάσεων	124
6.9 Σύνοψη Κεφαλαίου 6 και μετάβαση	126
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	127
7.1 Η γήρανση ως αποτυχία συστημικού συντονισμού	127
7.2 Η φλεγμονογήρανση ως κοινός παθοφυσιολογικός πυρήνας	128
7.3 Η αλλοστατική επιβάρυνση ως μηχανισμός επιτάχυνσης της γήρανσης	129
7.4 Η ευθραυστότητα ως τελικός κοινός φαινότυπος	130
7.5 Η βιολογική ανθεκτικότητα ως αντίρροπος μηχανισμός	131
7.6 Ενοποιημένο μοντέλο γήρανσης	132
7.7 Κλινικές και θεωρητικές προεκτάσεις	133
7.8 Περιορισμοί της εργασίας	134
7.9 Ερευνητικά κενά και κατευθύνσεις μελλοντικής έρευνας.....	135
7.10 Τελική εννοιολογική σύνθεση	137
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	139
Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:.....	152

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων / Διαγραμμάτων

Εικόνα 3.1. Ανοσοφλεγμονώδης χάρτης της φλεγμονογήρανσης και της ανοσογήρανσης.

Εικόνα 4.1. Διασυστημική κατάρρευση βιολογικών δικτύων στη γήρανση.

Σχήμα 2.1. Ομοιόσταση, αλλόσταση και αλλοστατική επιβάρυνση ως συνεχές προσαρμοστικής ρύθμισης.

Σχήμα 3.1. Από τα σήματα κυτταρικής βλάβης στην ενεργοποίηση του NLRP3.

Σχήμα 3.2. Δυσβίωση, διαρρέον έντερο και συστηματική φλεγμονώδης απορρύθμιση.

Σχήμα 5.1. Από την ομοιοστένωση στην ευθραυστότητα και στα γηριατρικά σύνδρομα.

Σχήμα 6.1. Ισορροπία mTOR-AMPK και μεταβολική ευελιξία στη γήρανση.

Διάγραμμα 2.1. Χρονική δυναμική οξείας και χρόνιας απόκρισης στο στρες.

Διάγραμμα 4.1. Προοδευτική στένωση λειτουργικής εφεδρείας στα οργανικά συστήματα.

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 2.1. Πολυσυστημικοί δείκτες αλλοστατικής επιβάρυνσης και λειτουργική ερμηνεία.

Πίνακας 3.1. Ανοσογήρανση: μηχανιστικές μεταβολές και κλινική μετάφραση.

Πίνακας 4.1. Οργανικά συστήματα ως κόμβοι ομοιοστατικής απορρύθμισης.

Πίνακας 4.2. Νευροενδοκρινικοί και αυτόνομοι άξονες απορρύθμισης στη γήρανση.

Πίνακας 4.3. Σαρκοπενία ως κόμβος μιτοχονδριακής, φλεγμονώδους και μεταβολικής απορρύθμισης.

Πίνακας 5.1. Τα κριτήρια Fried ως κλινικοί δείκτες απώλειας φυσιολογικής εφεδρείας.

Πίνακας 5.2. Συμπληρωματική χρήση φαινοτυπικού μοντέλου Fried και δείκτη Rockwood-Mitnitski.

Πίνακας 5.3. Εγγενής ικανότητα και φυσική ανθεκτικότητα ως λειτουργική έκφραση ομοιοστατικής επάρκειας.

Πίνακας 6.1. Παρεμβάσεις τρόπου ζωής ως ορμητικά ερεθίσματα ενίσχυσης της ομοιόστασης.

Πίνακας 6.2. Σενοθεραπευτικές προσεγγίσεις: στόχος, όφελος και όρια εφαρμογής.

Πίνακας 6.3. Διατροφικοί άξονες παρέμβασης στο μικροβίωμα και ομοιοστατική σημασία.

Πίνακας 6.4. Αποσυνταγογράφηση ως παρέμβαση μείωσης αλλοστατικής και φαρμακευτικής επιβάρυνσης.

Πίνακας 6.5. Βιοδείκτες γήρανσης και συμβολή τους στη γηροϊατρική ακρίβειας.

Γλωσσάρι βασικών όρων - Αγγλόφωνοι Όροι και Ελληνική Απόδοση

Αγγλικός όρος	Ελληνική απόδοση	Σύντομη ερμηνεία
Adaptation failure	Αποτυχία προσαρμοστικής ικανότητας	Προοδευτική αδυναμία του οργανισμού να ανταποκρίνεται αποτελεσματικά σε εσωτερικές ή εξωτερικές προκλήσεις.
Adaptive immunity	Επίκτητη ανοσία	Ειδική ανοσολογική απόκριση που βασίζεται κυρίως στα T- και B-λεμφοκύτταρα και στη μνήμη έναντι συγκεκριμένων αντιγόνων.
Allostasis	Αλλόσταση	Δυναμική επίτευξη σταθερότητας μέσω προσαρμοστικών μεταβολών των φυσιολογικών συστημάτων.
Allostatic load	Αλλοστατική επιβάρυνση	Το σωρευτικό βιολογικό κόστος της παρατεταμένης ή επαναλαμβανόμενης ενεργοποίησης των μηχανισμών προσαρμογής.
Allostatic overload	Αλλοστατική υπερφόρτωση	Κατάσταση κατά την οποία η αλλοστατική επιβάρυνση υπερβαίνει την προσαρμοστική ικανότητα του οργανισμού.
Anabolic resistance	Αναβολική αντίσταση	Μειωμένη ικανότητα των μυών να ανταποκρίνονται σε αναβολικά ερεθίσματα, όπως η πρωτεΐνη, η άσκηση ή ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας.
Apoptosis	Απόπτωση	Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, απαραίτητος για την

Αγγλικός όρος	Ελληνική απόδοση	Σύντομη ερμηνεία
		απομάκρυνση κατεστραμμένων ή μη λειτουργικών κυττάρων.
Arterial stiffness / Vascular stiffness	Αρτηριακή / αγγειακή σκληρία	Μείωση της ελαστικότητας των αγγείων, η οποία επιβαρύνει την καρδιαγγειακή λειτουργία και αυξάνει την αιμοδυναμική αστάθεια.
Autophagy	Αυτοφαγία	Μηχανισμός κυτταρικού καθαρισμού μέσω του οποίου αποδομούνται και ανακυκλώνονται κατεστραμμένα οργανίδια και πρωτεΐνες.
Biological age	Βιολογική ηλικία	Εκτίμηση της λειτουργικής και μοριακής κατάστασης του οργανισμού, η οποία μπορεί να διαφέρει από τη χρονολογική ηλικία.
Biological Health	Βιολογική υγεία	Οι σωματικές δομές, οι φυσιολογικές λειτουργίες και τα εσωτερικά αποθέματα του οργανισμού.
Blood pressure variability	Μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης	Διακύμανση της αρτηριακής πίεσης στον χρόνο, η οποία μπορεί να αντανακλά απορρύθμιση του καρδιαγγειακού και αυτόνομου ελέγχου.
Caloric restriction	Θερμιδικός περιορισμός	Μείωση της ενεργειακής πρόσληψης χωρίς υποσιτισμό, με στόχο τη μεταβολική προσαρμογή και την ενεργοποίηση μηχανισμών κυτταρικής συντήρησης.

Αγγλικός όρος	Ελληνική απόδοση	Σύντομη ερμηνεία
Cellular senescence	Κυτταρική γήρανση	Μόνιμη διακοπή του κυτταρικού κύκλου ως απόκριση σε βλάβη ή στρες, με διατήρηση μεταβολικά ενεργού κυτταρικού φαινοτύπου.
Cellular stress responses	Κυτταρικές αποκρίσεις στο στρες	Προστατευτικοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται όταν το κύτταρο εκτίθεται σε βλάβη, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή ή ενεργειακή ανεπάρκεια.
Chronological age	Χρονολογική ηλικία	Η ηλικία που υπολογίζεται με βάση τον χρόνο ζωής από τη γέννηση.
Complex adaptive system	Πολύπλοκο προσαρμοστικό σύστημα	Σύστημα πολλών αλληλεπιδρώντων στοιχείων που προσαρμόζεται δυναμικά σε μεταβαλλόμενες συνθήκες.
Cross-talk	Διασυστημική επικοινωνία	Αλληλεπίδραση μεταξύ κυττάρων, ιστών ή οργανικών συστημάτων μέσω νευρικών, ορμονικών, ανοσολογικών ή μεταβολικών σημάτων.
Deprescribing	Αποσυνταγογράφηση	Συστηματική μείωση ή διακοπή φαρμάκων όταν το αναμενόμενο όφελος είναι μικρότερο από τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.
Dysbiosis	Δυσβίωση	Διαταραχή της σύνθεσης ή της λειτουργίας του μικροβιώματος, η οποία μπορεί να επηρεάζει τη φλεγμονή, τον μεταβολισμό και την ανοσία.
Endothelial dysfunction	Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	Διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας του ενδοθηλίου, με

Αγγλικός όρος	Ελληνική απόδοση	Σύντομη ερμηνεία
		συνέπειες στην αγγειακή χάλαση, τη φλεγμονή και τη θρόμβωση.
Epigenetic clocks	Επιγενετικά ρολόγια	Βιοδείκτες που εκτιμούν τη βιολογική ηλικία με βάση πρότυπα επιγενετικών μεταβολών, κυρίως μεθυλίωσης του DNA.
Frailty	Ευθραυστότητα	Σύνδρομο αυξημένης βιολογικής ευαλωτότητας λόγω μειωμένης φυσιολογικής εφεδρείας και περιορισμένης ικανότητας ανάκαμψης μετά από στρες.
Functional reserve	Λειτουργική εφεδρεία	Η επιπλέον λειτουργική ικανότητα ενός οργάνου ή συστήματος πέρα από τις βασικές ανάγκες ηρεμίας.
Garb-aging	Γήρανση από κυτταρικά απόβλητα	Έννοια που συνδέει τη γήρανση με τη συσσώρευση κυτταρικών και μοριακών αποβλήτων λόγω ανεπαρκούς καθαρισμού.
Genomic instability	Γονιδιωματική αστάθεια	Συσσώρευση βλαβών στο DNA και διαταραχή της ακεραιότητας του γονιδιώματος.
Geriatric syndromes	Γηριατρικά σύνδρομα	Πολυπαραγοντικές κλινικές καταστάσεις, όπως πτώσεις, παραλήρημα, ακράτεια και λειτουργική έκπτωση, που αντανακλούν μειωμένη εφεδρεία.

Αγγλικός όρος	Ελληνική απόδοση	Σύντομη ερμηνεία
Geroscience	Γεροεπιστήμη	Διεπιστημονικό πεδίο που μελετά τους βιολογικούς μηχανισμούς της γήρανσης και τη σύνδεσή τους με τα χρόνια νοσήματα.
Gut microbiome	Εντερικό μικροβίωμα	Το σύνολο των μικροοργανισμών του εντέρου και των λειτουργιών τους.
Hallmarks of aging	Χαρακτηριστικά γνωρίσματα της γήρανσης	Βασικοί μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στη βιολογική διαδικασία της γήρανσης.
Healthspan	Υγιής διάρκεια ζωής	Το χρονικό διάστημα κατά το οποίο το άτομο διατηρεί λειτουργική αυτονομία, επαρκή υγεία και ποιότητα ζωής.
Heart rate variability	Μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού	Διακύμανση των διαστημάτων μεταξύ καρδιακών παλμών, η οποία αντανακλά κυρίως τον αυτόνομο καρδιακό έλεγχο.
Homeostasis	Ομοιόσταση	Η ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί σχετική εσωτερική σταθερότητα μέσω ρυθμιστικών μηχανισμών.
Homeostenosis	Ομοιοστένωση	Προοδευτική στένωση των φυσιολογικών ορίων προσαρμογής και μείωση της λειτουργικής εφεδρείας με τη γήρανση.
Hormesis	Ορμητική προσαρμογή	Ευεργετική προσαρμοστική απόκριση σε ήπιο ή ελεγχόμενο στρες, όπως η άσκηση ή ο θερμидικός περιορισμός.

Αγγλικός όρος	Ελληνική απόδοση	Σύντομη ερμηνεία
Human Functioning	Ανθρώπινη λειτουργικότητα	Η συνολική έκφραση της υγείας ως συνδυασμός βιολογικής υγείας, δραστηριότητας, συμμετοχής και αυτονομίας.
Immunosenescence	Ανοσογήρανση	Προοδευτική έκπτωση της λειτουργικότητας του ανοσοποιητικού συστήματος με την ηλικία.
Inflammaging	Φλεγμονογήρανση	Χρόνια, χαμηλού βαθμού, συστηματική φλεγμονώδης κατάσταση που χαρακτηρίζει τη γήρανση.
Innate immunity	Έμφυτη ανοσία	Η άμεση, μη ειδική ανοσολογική άμυνα έναντι παθογόνων ή σημάτων βλάβης.
Intrinsic Capacity	Εγγενής ικανότητα	Το σύνολο των σωματικών και ψυχικών ικανοτήτων του ατόμου, όπως κινητικότητα, νόηση, αισθητηριακή λειτουργία και ζωτικότητα.
Leaky gut	Διαρρέον έντερο	Αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού, η οποία επιτρέπει τη μετακίνηση μικροβιακών προϊόντων προς τη συστηματική κυκλοφορία.
Lived Health	Ζώσα υγεία	Η πραγματική ικανότητα του ατόμου να δρα, να συμμετέχει και να διατηρεί αυτονομία στο περιβάλλον του.
Metabolic endotoxemia	Μεταβολική ενδοτοξαιμία	Χαμηλού βαθμού συστηματική έκθεση σε μικροβιακά προϊόντα, κυρίως λιποπολυσακχαρίτη, που μπορεί να προάγει φλεγμονή.

Αγγλικός όρος	Ελληνική απόδοση	Σύντομη ερμηνεία
Mitochondrial dysfunction	Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία	Έκπτωση της παραγωγής ενέργειας και της ρύθμισης κυτταρικού στρες από τα μιτοχόνδρια.
Mitohormesis	Μιτοορμησία	Προσαρμοστική απόκριση των μιτοχονδρίων σε ήπιο στρες, η οποία μπορεί να ενισχύει την κυτταρική ανθεκτικότητα.
Molecular chaperones	Μοριακοί συνοδοί	Πρωτεΐνες που βοηθούν στη σωστή αναδίπλωση, σταθεροποίηση και επιδιόρθωση άλλων πρωτεϊνών.
Multimorbidity	Πολυνοσηρότητα	Ταυτόχρονη παρουσία δύο ή περισσότερων χρόνιων νοσημάτων στο ίδιο άτομο.
Negative feedback	Αρνητική ανάδραση	Ρυθμιστικός μηχανισμός κατά τον οποίο η απόκριση περιορίζει το αρχικό ερέθισμα και αποκαθιστά την ισορροπία.
Network collapse	Κατάρρευση βιολογικών δικτύων	Προοδευτική απώλεια συντονισμού μεταξύ κυτταρικών, ιστικών και οργανικών συστημάτων.
Neuroinflammation	Νευροφλεγμονή	Φλεγμονώδης ενεργοποίηση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, με συμμετοχή μικρογλοίας, κυτοκινών και νευροαγγειακών μηχανισμών.
Neuroplasticity	Νευροπλαστικότητα	Ικανότητα του νευρικού συστήματος να τροποποιεί τη δομή και τη λειτουργία του ως απάντηση σε εμπειρίες ή βλάβες.

Αγγλικός όρος	Ελληνική απόδοση	Σύντομη ερμηνεία
Nutrient-sensing pathways	Μονοπάτια ανίχνευσης θρεπτικών σημάτων	Μεταβολικά μονοπάτια, όπως mTOR και AMPK, που ρυθμίζουν την ισορροπία μεταξύ ανάπτυξης, ενέργειας και κυτταρικής συντήρησης.
Oxidative stress	Οξειδωτικό στρες	Διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου και αντιοξειδωτικής άμυνας.
Paracrine senescence	Παρακρινική κυτταρική γήρανση	Μετάδοση σημάτων γήρανσης από γηρασμένα κύτταρα σε γειτονικά κύτταρα μέσω εκκρινόμενων παραγόντων.
Physical resilience	Φυσική ανθεκτικότητα	Ικανότητα του οργανισμού να αντιστέκεται, να αντιρροπεί και να ανακάμπτει μετά από οξεία ή χρόνια επιβάρυνση.
Physiological dysregulation	Φυσιολογική απορρύθμιση	Προοδευτική διαταραχή της συντονισμένης λειτουργίας των φυσιολογικών συστημάτων.
Physiological reserve	Φυσιολογική εφεδρεία	Η ικανότητα ενός συστήματος να αυξάνει τη λειτουργία του όταν αυξάνονται οι απαιτήσεις.
Polypharmacy	Πολυφαρμακία	Ταυτόχρονη χρήση πολλών φαρμάκων, η οποία μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο αλληλεπιδράσεων και ανεπιθύμητων ενεργειών.
Precision geromedicine	Γηροϊατρική ακρίβειας	Εξατομικευμένη προσέγγιση της γήρανσης και της φροντίδας

Αγγλικός όρος	Ελληνική απόδοση	Σύντομη ερμηνεία
		ηλικιωμένων με βάση βιοδείκτες, λειτουργική κατάσταση και ατομικό κίνδυνο.
Prebiotics / Probiotics	Πρεβιοτικά / προβιοτικά	Παρεμβάσεις που στοχεύουν στη σύνθεση και λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος.
Proteostasis	Πρωτεόσταση	Διατήρηση της ποιότητας, της αναδίπλωσης, της λειτουργίας και της αποδόμησης των κυτταρικών πρωτεϊνών.
Resilience	Βιολογική ανθεκτικότητα	Ικανότητα διατήρησης ή ανάκτησης της λειτουργικής ισορροπίας μετά από στρεσογόνο ερέθισμα.
Sarcopenia	Σαρκοπενία	Ηλικιακή απώλεια μυϊκής μάζας, μυϊκής δύναμης και σωματικής λειτουργικότητας.
Senolytics	Σενολυτικά	Παρεμβάσεις που στοχεύουν στην εκλεκτική απομάκρυνση γηρασμένων κυττάρων.
Senomorphics	Σενομορφικά	Παρεμβάσεις που τροποποιούν τη λειτουργία ή τον εκκριτικό φαινότυπο των γηρασμένων κυττάρων χωρίς απαραίτητα να τα απομακρύνουν.
Senotherapeutics	Σενοθεραπευτικές παρεμβάσεις	Θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν τα γηρασμένα κύτταρα ή τις βλαπτικές τους εκκρίσεις.

Αγγλικός όρος	Ελληνική απόδοση	Σύντομη ερμηνεία
Systems Biology	Συστημική βιολογία	Προσέγγιση που μελετά τον οργανισμό ως δίκτυο αλληλεξαρτώμενων βιολογικών συστημάτων.
Telomere shortening	Βράχυνση τελομερών	Προοδευτική μείωση του μήκους των τελομερών, η οποία συνδέεται με κυτταρική γήρανση και περιορισμένη αναγεννητική ικανότητα.
Wear and tear theory	Θεωρία της φθοράς	Παλαιότερη θεωρία που αντιμετωπίζει τη γήρανση κυρίως ως αποτέλεσμα συσσώρευσης βλαβών λόγω χρήσης και χρόνου.

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

Συντομογραφία	Πλήρης αγγλικός όρος	Ελληνική απόδοση / ερμηνεία
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone	Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη
AGEs	Advanced Glycation End-products	Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης
AMP	Adenosine Monophosphate	Μονοφωσφορική αδενοσίνη
AMPK	AMP-Activated Protein Kinase	Πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιούμενη από AMP
ANS	Autonomic Nervous System	Αυτόνομο νευρικό σύστημα
ATP	Adenosine Triphosphate	Τριφωσφορική αδενοσίνη
BER	Base Excision Repair	Επιδιόρθωση εκτομής βάσεων
BPV	Blood Pressure Variability	Μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment	Ολοκληρωμένη γηριατρική αξιολόγηση
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone	Ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης
CRP	C-Reactive Protein	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns	Μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με κυτταρική βλάβη
DDR	DNA Damage Response	Απόκριση στη βλάβη του DNA
DNA	Deoxyribonucleic Acid	Δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ
FI	Frailty Index	Δείκτης ευθραυστότητας

Συντομογραφία	Πλήρης αγγλικός όρος	Ελληνική απόδοση / ερμηνεία
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction	Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης
HPA axis	Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis	Άξονας υποθαλάμου–υπόφυσης–επινεφριδίων
HR	Homologous Recombination	Ομόλογος ανασυνδυασμός
HRV	Heart Rate Variability	Μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού
HSPs	Heat Shock Proteins	Πρωτεΐνες θερμικού σοκ
iAge	Inflammatory Age	Φλεγμονώδης βιολογική ηλικία
IC	Intrinsic Capacity	Εγγενής ικανότητα
IL-6	Interleukin-6	Ιντερλευκίνη-6
LPS	Lipopolysaccharide	Λιποπολυσακχαρίτης
mtDNA	mitochondrial DNA	Μιτοχονδριακό DNA
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin	Μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης
NER	Nucleotide Excision Repair	Επιδιόρθωση εκτομής νουκλεοτιδίων
NF-κB	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells	Πυρηνικός παράγοντας κB
NHEJ	Non-Homologous End Joining	Μη ομόλογη σύνδεση άκρων
NLRP3	NOD-like receptor pyrin domain-containing 3	Φλεγμονόσωμα NLRP3
PWV	Pulse Wave Velocity	Ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Συντομογραφία	Πλήρης αγγλικός όρος	Ελληνική απόδοση / ερμηνεία
RAGE	Receptor for Advanced Glycation End-products	Υποδοχέας τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης
ROS	Reactive Oxygen Species	Δραστικές μορφές οξυγόνου
SASP	Senescence-Associated Secretory Phenotype	Εκκριτικός φαινότυπος συνδεόμενος με την κυτταρική γήρανση
SCFAs	Short-Chain Fatty Acids	Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-alpha	Παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα
UPR	Unfolded Protein Response	Απόκριση μη ορθά αναδιπλωμένων πρωτεϊνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γήρανση ως φυσιολογικό και δημογραφικό φαινόμενο

Η γήρανση αποτελεί μία από τις πλέον σύνθετες και πολυπαραγοντικές διεργασίες της ανθρώπινης φυσιολογίας, καθώς προκύπτει από αλληλεπιδράσεις μεταξύ μοριακών, κυτταρικών, μεταβολικών, ανοσολογικών, νευροενδοκρινικών και περιβαλλοντικών μηχανισμών (Cohen et al., 2022; Khan et al., 2017; López-Otín et al., 2023). Δεν πρόκειται για ένα μεμονωμένο ή γραμμικό φαινόμενο, αλλά για μια δυναμική και προοδευτική διαδικασία βιολογικής αναδιοργάνωσης, κατά την οποία μειώνεται σταδιακά η ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί τη λειτουργική του ακεραιότητα και να ανταποκρίνεται αποτελεσματικά σε ενδογενείς και εξωγενείς στρεσογόνους παράγοντες (Cohen, 2016; Cohen et al., 2022; Khan et al., 2017). Η γήρανση χαρακτηρίζεται από έκπτωση της φυσιολογικής προσαρμοστικότητας, αύξηση της βιολογικής ευαλωτότητας και αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης χρόνιων εκφυλιστικών νοσημάτων (Cohen, 2016; Kennedy et al., 2014; Khan et al., 2017).

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, η πρόοδος της ιατρικής επιστήμης, της φυσιολογίας, της μοριακής βιολογίας, της φαρμακολογίας και της δημόσιας υγείας οδήγησε σε σημαντική αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης του ανθρώπου (Khan et al., 2017; Pietri & Stefanadis, 2021). Η βελτίωση των υγειονομικών συνθηκών και η αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση λοιμωδών και καρδιαγγειακών νοσημάτων συνέβαλαν στην παράταση της ανθρώπινης ζωής, ενώ παράλληλα η μείωση της γεννητικότητας μετασχημάτισε τη δημογραφική δομή των σύγχρονων Δυτικών κοινωνιών (Khan et al., 2017; Pietri & Stefanadis, 2021). Ως αποτέλεσμα, η πληθυσμιακή γήρανση αναγνωρίζεται σήμερα ως ένα από τα σημαντικότερα δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά του 21ου αιώνα (Khan et al., 2017; Pietri & Stefanadis, 2021).

Η αύξηση του ποσοστού των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας συνοδεύεται από αυξημένη επίπτωση πολυνοσηρότητας, λειτουργικής έκπτωσης, αναπηρίας και ανάγκης μακροχρόνιας φροντίδας (Ferrucci & Fabbri, 2018; Howlett et al., 2021). Παρότι η διάρκεια ζωής έχει αυξηθεί σημαντικά, η παράταση αυτή δεν συνοδεύεται πάντοτε από αντίστοιχη διατήρηση της λειτουργικής ανεξαρτησίας και της βιολογικής υγείας (Kennedy et al., 2014; Khan et al., 2017). Για τον λόγο αυτό, η σύγχρονη βιοϊατρική έρευνα εστιάζει πλέον όχι

μόνο στην επιμήκυνση της διάρκειας ζωής, αλλά κυρίως στη διατήρηση της υγιούς διάρκειας ζωής (healthspan), δηλαδή του χρονικού διαστήματος κατά το οποίο το άτομο διατηρεί λειτουργική αυτονομία και ικανοποιητική ποιότητα ζωής (Kennedy et al., 2014; Khan et al., 2017).

Η γήρανση θεωρείται σήμερα ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη των περισσότερων χρόνιων εκφυλιστικών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, των νευροεκφυλιστικών διαταραχών, της σαρκοπενίας και πολλών μορφών καρκίνου (Kennedy et al., 2014; Khan et al., 2017; López-Otín et al., 2023). Ιδιαίτερη σημασία αποκτά το φαινόμενο της πολυνοσηρότητας, δηλαδή της ταυτόχρονης παρουσίας πολλαπλών χρόνιων νοσημάτων στο ίδιο άτομο, το οποίο υποδηλώνει ότι διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις συχνά αποτελούν εκφράσεις κοινών υποκείμενων μηχανισμών βιολογικής απορρύθμισης που σχετίζονται με τη γήρανση (Ferrucci & Fabbri, 2018; Howlett et al., 2021; Kennedy et al., 2014).

Παράλληλα, καθίσταται ολοένα και σαφέστερο ότι η γήρανση δεν επηρεάζει ομοιόμορφα όλα τα άτομα (Cohen et al., 2022; Khan et al., 2017). Δύο άνθρωποι της ίδιας χρονολογικής ηλικίας μπορεί να εμφανίζουν σημαντικές διαφορές ως προς τη λειτουργική επάρκεια, τη φυσιολογική εφεδρεία και τη βιολογική ανθεκτικότητα απέναντι σε στρεσογόνες καταστάσεις (Cohen et al., 2022; Khan et al., 2017). Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στη διάκριση μεταξύ χρονολογικής και βιολογικής ηλικίας και στη μετατόπιση της επιστημονικής προσέγγισης από τη μελέτη της ηλικίας ως απλού χρονικού δείκτη προς τη διερεύνηση της συστημικής λειτουργικής ακεραιότητας και της προσαρμοστικής ικανότητας του οργανισμού (Cohen, 2016; Khan et al., 2017; Lipsitz, 2002).

Η μετατόπιση αυτή συνδέεται άμεσα με τη σύγχρονη έννοια της ανθρώπινης λειτουργικότητας (Human Functioning), η οποία προτείνει ότι η υγεία δεν μπορεί να αποτιμάται μόνο ως απουσία νόσου ή ως επιμήκυνση της επιβίωσης (Bickenbach et al., 2023). Αντίθετα, αποτυπώνει τον δυναμικό συγκερασμό της βιολογικής υγείας, δηλαδή των σωματικών δομών, των φυσιολογικών λειτουργιών και των ενδογενών αποθεμάτων του οργανισμού, με τη ζώσα υγεία, δηλαδή την πραγματική επιτέλεση δραστηριοτήτων, τη συμμετοχή και την αυτονομία του ατόμου μέσα στο φυσικό, κοινωνικό και τεχνολογικό περιβάλλον του (Bickenbach et al., 2023; Khan et al., 2017).

Στο πλαίσιο της γήρανσης, η έννοια αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία, επειδή μεταφέρει το ερώτημα από το “πόσες νόσοι υπάρχουν” στο “πόση λειτουργικότητα διατηρείται” (Bickenbach et al., 2023; Howlett et al., 2021). Η απώλεια ομοιοστατικής προσαρμοστικότητας πλήττει αρχικά τη βιολογική επάρκεια των κυττάρων και των οργάνων, αλλά η τελική της σημασία αναδεικνύεται στην καθημερινή ζωή: στην ικανότητα βάδισης, αυτοεξυπηρέτησης, επικοινωνίας, κοινωνικής συμμετοχής και επίτευξης προσωπικών στόχων. Έτσι, η ομοιόσταση αποκτά όχι μόνο κυτταρική και συστημική, αλλά και λειτουργική διάσταση (Bickenbach et al., 2023; Billman, 2020).

Από τη θεωρία της φθοράς στη συστημική απορρύθμιση

Οι πρώιμες θεωρίες της γήρανσης αντιμετώπιζαν το φαινόμενο κυρίως ως αποτέλεσμα παθητικής και αναπόφευκτης φθοράς των βιολογικών δομών (Cohen et al., 2022; Khan et al., 2017). Η θεωρία της «φθοράς» (wear and tear theory) υποστήριζε ότι τα κύτταρα και οι ιστοί υφίστανται προοδευτική καταστροφή εξαιτίας της συνεχούς λειτουργίας, της οξειδωτικής επιβάρυνσης και της αδυναμίας πλήρους επιδιόρθωσης των βιολογικών (Khan et al., 2017; López-Otín et al., 2013, 2023). Παρότι οι θεωρίες αυτές συνέβαλαν σημαντικά στην κατανόηση επιμέρους μηχανισμών κυτταρικής βλάβης, αποδείχθηκαν ανεπαρκείς για να ερμηνεύσουν τη συστημική πολυπλοκότητα της γήρανσης (Cohen et al., 2022; Lipsitz, 2002; Lipsitz & Goldberger, 1992).

Η ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας, της βιολογίας δικτύων και της συστημικής βιολογίας ανέδειξε ότι ο ανθρώπινος οργανισμός λειτουργεί ως ένα πολύπλοκο προσαρμοστικό σύστημα αλληλεπιδρώντων βιολογικών δικτύων (Cohen et al., 2022). Στο πλαίσιο αυτό, η γήρανση δεν θεωρείται πλέον απλή συσσώρευση βλαβών, αλλά προοδευτική απορρύθμιση των μηχανισμών ελέγχου, επικοινωνίας και προσαρμογής που διατηρούν τη λειτουργική συνοχή του οργανισμού (Cohen et al., 2022; Fried et al., 2009; Ivanov, 2021).

Η σύγχρονη φυσιολογική προσέγγιση περιγράφει τη γήρανση ως προοδευτική αποτυχία της προσαρμοστικής ικανότητας (adaptation failure), κατά την οποία μειώνεται σταδιακά η δυνατότητα του οργανισμού να ανιχνεύει, να επεξεργάζεται και να αντιρροπεί αποτελεσματικά τις βιολογικές διαταραχές (Khan et al., 2017; Lomeli et al., 2017; Pomatto & Davies, 2017). Η έκπτωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας, η συσσώρευση γονιδιωματικών βλαβών, η αποδυνάμωση των μηχανισμών πρωτεόστασης και η διαταραχή

της διακυτταρικής επικοινωνίας οδηγούν προοδευτικά σε απώλεια της φυσιολογικής ευελιξίας και της λειτουργικής εφεδρείας (López-Otín et al., 2023; Pomatto et al., 2019; Yousefzadeh et al., 2021).

Στο πλαίσιο αυτό, η γήρανση συνδέεται στενά με την έννοια της ομοιόστασης, δηλαδή της ικανότητας του οργανισμού να διατηρεί λειτουργική σταθερότητα μέσω συνεχούς προσαρμογής απέναντι στις μεταβαλλόμενες συνθήκες του εσωτερικού και εξωτερικού περιβάλλοντος (Billman, 2020; Cannon, 1929; Goldstein, 2019). Η διατήρηση της ομοιόστασης προϋποθέτει υψηλό επίπεδο φυσιολογικού συντονισμού, επαρκή ενεργειακή διαθεσιμότητα και σημαντική φυσιολογική εφεδρεία (Billman, 2020; Cohen et al., 2022; Ivanov, 2021). Κατά τη γήρανση, η εφεδρεία αυτή μειώνεται σταδιακά, οδηγώντας σε περιορισμό της προσαρμοστικής ικανότητας και αυξημένη ευπάθεια απέναντι σε βιολογικές προκλήσεις (Khan et al., 2017; Lipsitz, 2002).

Η σταδιακή στένωση των φυσιολογικών ορίων προσαρμογής περιγράφεται με τον όρο ομοιοστένωση (homeostenosis) και αποτελεί βασική έννοια της σύγχρονης γηριατρικής φυσιολογίας (Khan et al., 2017; Olde Rikkert et al., 2003; Troncale, 1996). Η μείωση της φυσιολογικής εφεδρείας συνεπάγεται ότι ακόμη και ήπιες διαταραχές, όπως μία λοίμωξη ή ένα μικρό χειρουργικό stress, μπορούν να προκαλέσουν δυσανάλογα σοβαρή απορρύθμιση στους ηλικιωμένους οργανισμούς (Fried et al., 2004; Howlett et al., 2021). Η ομοιοστένωση συνδέεται άμεσα με την απώλεια βιολογικής ανθεκτικότητας (resilience) και θεωρείται παθοφυσιολογική βάση του συνδρόμου ευθραυστότητας (frailty) (Cohen et al., 2022; Lipsitz, 2002; Pyrkov et al., 2021).

Αλλόσταση, φλεγμονογήρανση (inflammaging) και συστημική απορρύθμιση

Η σύγχρονη φυσιολογία της γήρανσης επεκτείνει την κλασική έννοια της ομοιόστασης μέσω της θεωρίας της αλλόστασης (allostasis), σύμφωνα με την οποία ο οργανισμός επιτυγχάνει σταθερότητα μέσω δυναμικών προσαρμοστικών μεταβολών (Ramsay & Woods, 2014; Sterling & Eyer, 1988). Όταν όμως οι μηχανισμοί αυτοί ενεργοποιούνται υπερβολικά ή παρατεταμένα, προκαλείται αλλοστατική επιβάρυνση (allostatic load), δηλαδή το σωρευτικό παθοφυσιολογικό κόστος της χρόνιας προσαρμοστικής

ενεργοποίησης (McEwen & Stellar, 1993; Ramsay & Woods, 2014; Woods & Ramsay, 2007).

Η χρόνια ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου–υπόφυσης–επινεφριδίων, η παρατεταμένη έκθεση σε κορτιζόλη, η επίμονη φλεγμονώδης δραστηριότητα και η μεταβολική απορρύθμιση συμβάλλουν προοδευτικά στην αποδυνάμωση της φυσιολογικής ανθεκτικότητας και στην επιτάχυνση της βιολογικής γήρανσης (de Kloet & Joëls, 2024; Epel, 2020; Lightman et al., 2020). Στο πλαίσιο αυτό, ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται στην φλεγμονο-γήρανση, δηλαδή στη χρόνια, χαμηλού βαθμού, συστηματική φλεγμονή που χαρακτηρίζει τους ηλικιωμένους οργανισμούς και θεωρείται βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός σύνδεσης μεταξύ κυτταρικής γήρανσης, ανοσολογικής δυσλειτουργίας και οργανισμικής έκπτωσης (Franceschi et al., 2000, 2018; Fulop et al., 2023).

Στενά συνδεδεμένη με την φλεγμονογήρανση είναι και η ανοσογήρανση, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική έκπτωση της λειτουργικότητας του ανοσοποιητικού συστήματος και ταυτόχρονη αύξηση της προφλεγμονώδους δραστηριότητας (Franceschi et al., 2000, 2018; Fulop et al., 2023). Η χρόνια φλεγμονώδης ενεργοποίηση επηρεάζει δυσμενώς το καρδιαγγειακό, μεταβολικό, νευρικό και ανοσολογικό σύστημα, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη ευθραυστότητας, πολυνοσηρότητας και λειτουργικής έκπτωσης (Aranda et al., 2024; Ferrucci & Fabbri, 2018; Liberale et al., 2022).

Η σύγχρονη γεροεπιστήμη (geroscience) έχει αναδείξει συγκεκριμένα «χαρακτηριστικά γνωρίσματα της γήρανσης» (hallmarks of aging), τα οποία περιγράφουν τους βασικούς μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στη φυσιολογική γήρανση (Kennedy et al., 2014; López-Otín et al., 2013, 2023). Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η γονιδιωματική αστάθεια, η επιγενετική απορρύθμιση, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η απώλεια πρωτεόστασης, η κυτταρική γήρανση και η διαταραχή της διακυτταρικής επικοινωνίας (López-Otín et al., 2013, 2023). Οι μηχανισμοί αυτοί δεν λειτουργούν ανεξάρτητα, αλλά αλληλεπιδρούν δυναμικά μεταξύ τους, οδηγώντας προοδευτικά σε συστημική απορρύθμιση, μείωση της λειτουργικής εφεδρείας και αυξημένη κλινική ευπάθεια (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; López-Otín et al., 2023).

Η μετάφραση των μοριακών αυτών αλλοιώσεων σε κλινική έκπτωση αποτελεί σήμερα κεντρικό αντικείμενο της γεροεπιστήμης και της σύγχρονης γηριατρικής ιατρικής. Έννοιες όπως η ευθραυστότητα, η πολυνοσηρότητα, η φυσιολογική απορρύθμιση (physiological

dysregulation), η απώλεια βιολογικής ανθεκτικότητας και η έκπτωση της ανθρώπινης λειτουργικότητας θεωρούνται πλέον εκφράσεις προοδευτικής κατάρρευσης της ομοιοστατικής ικανότητας του οργανισμού και όχι μεμονωμένες ανεξάρτητες παθολογικές οντότητες (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; Kennedy et al., 2014).

Σκοπός και μεθοδολογική προσέγγιση

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ γήρανσης και ομοιόστασης, καθώς και η ανάλυση των μηχανισμών μέσω των οποίων η προοδευτική έκπτωση της ομοιοστατικής και προσαρμοστικής ικανότητας του οργανισμού οδηγεί σε βιολογική ευαλωτότητα, πολυνοσηρότητα, ευθραυστότητα και λειτουργική έκπτωση (Billman, 2020; Howlett et al., 2021; Kennedy et al., 2014). Η εργασία επιδιώκει να συνδέσει τις μοριακές και κυτταρικές διεργασίες της γήρανσης με τις συστημικές και κλινικές εκδηλώσεις της φυσιολογικής απορρύθμισης, αξιοποιώντας το θεωρητικό πλαίσιο της γεροεπιστήμης, της βιολογίας των πολύπλοκων συστημάτων και της φυσιολογίας δικτύων (Cohen et al., 2022; Ivanov, 2021; Kennedy et al., 2014).

Το κεντρικό ερευνητικό ερώτημα της εργασίας είναι πώς η απώλεια ομοιοστατικής προσαρμοστικότητας μπορεί να λειτουργήσει ως εννοιολογικός και παθοφυσιολογικός σύνδεσμος ανάμεσα στη μοριακή γήρανση, τη συστημική απορρύθμιση και την κλινική εμφάνιση της ευθραυστότητας. Με βάση το ερώτημα αυτό, η γήρανση δεν εξετάζεται ως απλή χρονολογική εξέλιξη ή ως παθητική συσσώρευση φθορών, αλλά ως προοδευτική αποδυνάμωση των μηχανισμών που επιτρέπουν στον οργανισμό να αντιλαμβάνεται, να αντιρροπεί και να ανακάμπτει από εσωτερικές και εξωτερικές διαταραχές.

Η μεθοδολογική προσέγγιση της εργασίας βασίστηκε σε κριτική αφηγηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση (critical narrative literature review). Η επιλογή αυτής της μορφής ανασκόπησης κρίθηκε καταλληλότερη από μια συστηματική ανασκόπηση, επειδή το αντικείμενο της εργασίας είναι ευρύ, διεπιστημονικό και εννοιολογικά συνθετικό. Η εργασία δεν αποσκοπεί στη στατιστική σύγκριση συγκεκριμένων παρεμβάσεων ή στην ποσοτική εκτίμηση ενός ενιαίου θεραπευτικού αποτελέσματος, αλλά στη θεωρητική και μηχανιστική σύνθεση δεδομένων από τη φυσιολογία, τη μοριακή βιολογία, την ανοσολογία, τη γηριατρική και τη γεροεπιστήμη.

Η βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε κυρίως στις βάσεις PubMed και Scopus, αξιοποίηση βιβλιογραφικών αναφορών από επιλεγμένα άρθρα υψηλής συνάφειας. Το κύριο χρονικό εύρος αναζήτησης αφορούσε δημοσιεύσεις από το 2000 έως και τον Ιούνιο του 2026, ώστε να καλυφθεί η σύγχρονη βιβλιογραφία της γεροεπιστήμης, της φλεγμονογήρανσης, της ανοσογήρανσης, της αλλοστατικής επιβάρυνσης, της ευθραυστότητας και των βιοδεικτών γήρανσης. Παράλληλα, συμπεριλήφθηκαν παλαιότερες κλασικές πηγές όταν είχαν θεμελιώδη ιστορική ή εννοιολογική σημασία για την κατανόηση της ομοιόστασης, της αλλόστασης και της φυσιολογικής ρύθμισης.

Οι βασικοί όροι αναζήτησης περιλάμβαναν συνδυασμούς των λέξεων και φράσεων: homeostasis, aging, biological aging, homeostenosis, allostasis, allostatic load, physiological reserve, resilience, frailty, multimorbidity, inflammaging, immunosenescence, cellular senescence, SASP, mitochondrial dysfunction, proteostasis, autophagy, NLRP3 inflammasome, microbiome, sarcopenia, intrinsic capacity, geroscience, senotherapeutics, epigenetic clocks και healthspan. Οι όροι χρησιμοποιήθηκαν μεμονωμένα και σε συνδυασμούς με λογικούς τελεστές, όπως AND και OR, ώστε να εντοπιστούν μελέτες που συνδέουν τους μοριακούς μηχανισμούς της γήρανσης με τη φυσιολογική εφεδρεία, τη συστημική απορρύθμιση και την κλινική ευαλωτότητα.

Συμπεριλήφθηκαν κυρίως πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες, ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, άρθρα σύνθεσης, κείμενα ομοφωνίας και κατευθυντήριες ή εννοιολογικές δημοσιεύσεις που αφορούσαν τη βιολογία της γήρανσης, τη φυσιολογία της ομοιόστασης, τη γηριατρική ευθραυστότητα και τις σύγχρονες παρεμβάσεις της γεροεπιστήμης. Έμφαση δόθηκε σε μελέτες σε ανθρώπους και σε κλινικά ή μεταφραστικά δεδομένα. Προκλινικές ή πειραματικές μελέτες αξιοποιήθηκαν κυρίως όταν συνέβαλαν στην κατανόηση βασικών μηχανισμών, όπως η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η κυτταρική γήρανση, η αυτοφαγία, η φλεγμονοσωμική ενεργοποίηση ή τα μονοπάτια ανίχνευσης θρεπτικών σημάτων.

Αποκλείστηκαν δημοσιεύσεις χωρίς σαφή συνάφεια με τη γήρανση, την ομοιοστατική ρύθμιση ή τη φυσιολογική απορρύθμιση, καθώς και πηγές που εστίαζαν αποκλειστικά σε μεμονωμένες νόσους χωρίς σύνδεση με τους μηχανισμούς της γήρανσης. Δεν χρησιμοποιήθηκαν μη επιστημονικές πηγές, δημοφιλή άρθρα, μη τεκμηριωμένο υλικό ή μελέτες για τις οποίες δεν ήταν διαθέσιμος επαρκής επιστημονικός έλεγχος του

περιεχομένου. Η γλώσσα συμπερίληψης ήταν κυρίως η αγγλική, με δυνατότητα αξιοποίησης ελληνόγλωσσων πηγών όταν αυτές ήταν ακαδημαϊκά κατάλληλες ή σχετικές με το πλαίσιο της εργασίας.

Η ανάλυση του υλικού έγινε θεματικά και συνθετικά. Οι επιλεγμένες πηγές οργανώθηκαν γύρω από βασικούς άξονες: την έννοια της ομοιόστασης και της φυσιολογικής εφεδρείας, τους κυτταρικούς μηχανισμούς βλάβης και προσαρμογής, την αλλοστατική επιβάρυνση, τη φλεγμονογήρανση και ανοσογήρανση, την απορρύθμιση των οργανικών συστημάτων, την ευθραυστότητα και τις παρεμβάσεις της γεροεπιστήμης. Η σύνθεση δεν ακολούθησε πρωτόκολλο PRISMA και δεν πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση, καθώς στόχος της εργασίας δεν ήταν η ποσοτική σύγκριση αποτελεσμάτων, αλλά η εννοιολογική ενοποίηση των δεδομένων σε ένα συνεκτικό φυσιολογικό μοντέλο της γήρανσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η κατανόηση της βιολογικής γήρανσης προϋποθέτει πρώτα την κατανόηση των μηχανισμών που επιτρέπουν στον οργανισμό να διατηρεί λειτουργική σταθερότητα παρά τις συνεχείς μεταβολές του εσωτερικού και εξωτερικού περιβάλλοντος (Billman, 2020; Cohen et al., 2022). Η ζωή ενός πολυκύτταρου οργανισμού εξαρτάται από τη δυνατότητα των κυττάρων, των ιστών και των οργανικών συστημάτων να ανιχνεύουν βιολογικές μεταβολές, να τις επεξεργάζονται και να απαντούν με τρόπο που διατηρεί τη δομική και λειτουργική τους ακεραιότητα (Billman, 2020; Ivanov, 2021). Η ικανότητα αυτή εκφράζεται μέσω της ομοιόστασης (homeostasis), δηλαδή της δυναμικής διαδικασίας με την οποία ο οργανισμός επιτυγχάνει σταθερότητα όχι μέσω ακινησίας, αλλά μέσω συνεχούς προσαρμογής (Billman, 2020; Cannon, 1929).

Στο κυτταρικό επίπεδο, η ομοιοστατική σταθερότητα προϋποθέτει ισορροπία ανάμεσα στην ενεργειακή παραγωγή, τη γονιδιωματική ακεραιότητα, την πρωτεϊνική ομοιόσταση, τη μιτοχονδριακή λειτουργία, την αντιοξειδωτική άμυνα και την αποτελεσματική απόκριση στο στρες (López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025; Yousefzadeh et al., 2021). Καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, τα κύτταρα εκτίθενται σε οξειδωτικές βλάβες, μεταβολικές διαταραχές, μηχανικές καταπονήσεις, τοξικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες και φλεγμονώδη ερεθίσματα (Pomatto & Davies, 2017; Yousefzadeh et al., 2021). Για την αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων έχουν αναπτυχθεί πολύπλοκοι μηχανισμοί επιδιόρθωσης, επιτήρησης, αποδόμησης και προσαρμογής, οι οποίοι συγκροτούν τη βάση της κυτταρικής ανθεκτικότητας (cellular resilience) (López-Otín et al., 2023; Pomatto & Davies, 2017; Yousefzadeh et al., 2021).

Η γήρανση χαρακτηρίζεται ακριβώς από τη σταδιακή αποδυνάμωση αυτών των προστατευτικών μηχανισμών (Cohen et al., 2022; López-Otín et al., 2023). Η συσσώρευση μοριακών βλαβών, η μείωση της αποτελεσματικότητας των επιδιορθωτικών συστημάτων και η προοδευτική απώλεια της προσαρμοστικής ικανότητας οδηγούν σε κυτταρική δυσλειτουργία και τελικά σε συστημική απορρύθμιση (Cohen et al., 2022; Davies, 2016; Pomatto & Davies, 2017). Συνεπώς, η ανάλυση των κυτταρικών μηχανισμών θεμελιώνει την κεντρική θέση της εργασίας: η γήρανση μπορεί να κατανοηθεί ως προοδευτική

αποτυχία των μηχανισμών που διατηρούν την ομοιοστατική ισορροπία και τη βιολογική ανθεκτικότητα του οργανισμού (Billman, 2020; Cohen et al., 2022; Walston et al., 2023).

1.1 Η ομοιόσταση ως δυναμικό ρυθμιστικό σύστημα

Η ομοιόσταση αποτελεί μία από τις θεμελιώδεις αρχές της φυσιολογίας και αναφέρεται στην ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί σχετικά σταθερές τις εσωτερικές του συνθήκες παρά τις συνεχείς μεταβολές του περιβάλλοντος (Billman, 2020; Cannon, 1929). Η έννοια αυτή θεμελιώθηκε από τον Claude Bernard μέσω της θεωρίας του «εσωτερικού περιβάλλοντος» (milieu intérieur), σύμφωνα με την οποία η σταθερότητα του εσωτερικού περιβάλλοντος αποτελεί προϋπόθεση της ζωής (Bernard, 1865; Billman, 2020; Goldstein, 2019). Αργότερα, ο Walter Cannon εισήγαγε τον όρο ομοιόσταση για να περιγράψει τους δυναμικούς φυσιολογικούς μηχανισμούς που διατηρούν αυτή τη σταθερότητα (Cannon, 1929; Goldstein, 2019).

Η σύγχρονη φυσιολογία απομακρύνεται από την αντίληψη της ομοιόστασης ως στατικής ισορροπίας (Billman, 2020). Ο οργανισμός λειτουργεί ως πολύπλοκο προσαρμοστικό σύστημα, το οποίο βρίσκεται σε συνεχή αλληλεπίδραση με το περιβάλλον και διατηρεί τη λειτουργική του συνοχή μέσω αδιάκοπης ανίχνευσης, επεξεργασίας και απόκρισης στα βιολογικά ερεθίσματα (Billman, 2020; Ivanov, 2021). Επομένως, η ομοιόσταση δεν είναι κατάσταση ακινησίας, αλλά δυναμική διαδικασία συνεχούς αναπροσαρμογής (Billman, 2020; Davies, 2016).

Οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί μπορούν να περιγραφούν ως βιολογικά κυκλώματα ελέγχου (Billman, 2020). Περιλαμβάνουν εξειδικευμένους αισθητήρες (sensors), κέντρα ολοκλήρωσης και επεξεργασίας πληροφοριών (integrators) και εκτελεστικούς μηχανισμούς ή τελεστές (effectors) (Billman, 2020; Goldstein, 2019). Οι αισθητήρες ανιχνεύουν μεταβολές όπως διακυμάνσεις στη θερμοκρασία, στη γλυκόζη, στην αρτηριακή πίεση, στην οξυγόνωση ή στην οσμωτική ισορροπία (Billman, 2020; Goldstein, 2019). Τα κέντρα ολοκλήρωσης, όπως ο υποθάλαμος και άλλα νευροενδοκρινικά δίκτυα, επεξεργάζονται τις πληροφορίες και καθορίζουν την κατάλληλη απάντηση (Goldstein, 2019; Lightman et al., 2020). Οι τελεστές, όπως οι ενδοκρινείς αδένες, οι μύες και τα μεταβολικά μονοπάτια, υλοποιούν την τελική φυσιολογική απόκριση (Billman, 2020; Goldstein, 2019).

Η λειτουργία των ομοιοστατικών μηχανισμών βασίζεται κυρίως στην αρνητική ανάδραση (negative feedback), κατά την οποία η απόκλιση μιας παραμέτρου από το φυσιολογικό σημείο αναφοράς ενεργοποιεί μηχανισμούς που δρουν προς την αντίθετη κατεύθυνση, ώστε να περιοριστεί η απόκλιση και να αποκατασταθεί η ισορροπία (Billman, 2020). Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η ρύθμιση της γλυκόζης μέσω ινσουλίνης και γλυκαγόνης, η θερμορύθμιση μέσω αγγειοδιαστολής, εφίδρωσης, αγγειοσυσπάσης και μυϊκού τρόμου, καθώς και η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μέσω βαροϋποδοχικών αντανακλαστικών (Billman, 2020; Fried et al., 2009; Goldstein, 2019).

Ωστόσο, η ομοιόσταση δεν επιδιώκει τη διατήρηση απολύτως σταθερών αριθμητικών τιμών (Billman, 2020). Οι φυσιολογικές παράμετροι μεταβάλλονται ανάλογα με τον κερκαδικό ρυθμό, τη φυσική δραστηριότητα, τη διατροφική κατάσταση, την ορμονική λειτουργία και τις περιβαλλοντικές απαιτήσεις (Billman, 2020; Ivanov, 2021). Για τον λόγο αυτό, είναι ακριβέστερο να γίνεται λόγος για δυναμικό εύρος λειτουργικής σταθερότητας ή σημείο προσαρμογής (settling point), το οποίο τροποποιείται ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού (Goldstein, 2019; Woods & Ramsay, 2007).

Κατά τη γήρανση, οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί χάνουν σταδιακά την ακρίβεια, την ταχύτητα και την ευελιξία τους (Cohen et al., 2022; Lipsitz, 2002). Η αρνητική ανάδραση γίνεται λιγότερο αποτελεσματική, οι προσαρμοστικές αποκρίσεις καθυστερούν και η επικοινωνία ανάμεσα στο νευρικό, ενδοκρινικό, ανοσολογικό και μεταβολικό σύστημα αποδυναμώνεται (Cohen et al., 2022; Fulop et al., 2023; Ivanov, 2021). Το αποτέλεσμα είναι αυξημένη φυσιολογική μεταβλητότητα, μειωμένη λειτουργική εφεδρεία και περιορισμένη ικανότητα προσαρμογής σε στρεσογόνους παράγοντες (Cohen et al., 2022; Lipsitz, 2002; Walston et al., 2023).

1.2 Λειτουργική και φυσιολογική εφεδρεία

Η διατήρηση της ομοιόστασης εξαρτάται από την ύπαρξη λειτουργικής εφεδρείας ή λειτουργικού αποθέματος (functional reserve) και φυσιολογικής εφεδρείας (physiological reserve) (Cosarderelioglu et al., 2025; Khan et al., 2017). Οι έννοιες αυτές περιγράφουν την πλεονάζουσα ικανότητα των οργανικών συστημάτων να ανταποκρίνονται σε αυξημένες απαιτήσεις πέρα από τις ανάγκες της βασικής κατάστασης ηρεμίας (Cosarderelioglu et al., 2025; Walston et al., 2023). Το λειτουργικό απόθεμα αντιπροσωπεύει το περιθώριο

ασφαλείας που διαθέτει ένα σύστημα ανάμεσα στη βασική του λειτουργία και στη μέγιστη δυνατή απόδοσή του υπό συνθήκες στρες (Cosarderelioglu et al., 2025; Khan et al., 2017).

Υπό το πρίσμα της ανθρώπινης λειτουργικότητας, τα αποθέματα αυτά αποτελούν το βιολογικό υπόβαθρο της πρώτης της διάστασης, δηλαδή της βιολογικής υγείας (Bickenbach et al., 2023). Η καρδιακή παροχή που αυξάνεται κατά την άσκηση, η νεφρική ικανότητα αντιρρόπησης, η μυϊκή ισχύς, η νευροενδοκρινική προσαρμοστικότητα και η ανοσολογική επάρκεια δεν είναι απλώς επιμέρους φυσιολογικές παράμετροι (Howlett et al., 2021; Khan et al., 2017). Συνιστούν την εσωτερική επάρκεια που επιτρέπει στο άτομο να μετατρέπει τη βιολογική δυνατότητα σε πραγματική δραστηριότητα και συμμετοχή (Bickenbach et al., 2023; Chew et al., 2025).

Κατά συνέπεια, η μείωση της φυσιολογικής εφεδρείας στη γήρανση δεν σημαίνει μόνο στενότερα εργαστηριακά ή οργανικά όρια (Cohen et al., 2022; Khan et al., 2017). Σημαίνει ότι το βιολογικό υπόστρωμα που στηρίζει την αυτονομία γίνεται λιγότερο ευέλικτο (Bickenbach et al., 2023; Chew et al., 2025). Η ομοιοστένωση, επομένως, μπορεί να θεωρηθεί ως περιορισμός της βιολογικής υγείας, ο οποίος σταδιακά καθιστά δυσκολότερη τη διατήρηση της ζώσας υγείας στην καθημερινότητα (Bickenbach et al., 2023; Khan et al., 2017).

Σε έναν νεαρό και υγιή οργανισμό, τα περισσότερα συστήματα λειτουργούν σημαντικά κάτω από το μέγιστο δυναμικό τους (Khan et al., 2017). Η καρδιακή παροχή μπορεί να αυξηθεί πολλαπλάσια κατά την άσκηση, η πνευμονική λειτουργία διαθέτει σημαντικά περιθώρια αεριστικής προσαρμογής, η νεφρική κάθαρση υπερβαίνει τις καθημερινές ανάγκες, ενώ η μυϊκή ισχύς και οι νευροενδοκρινικές αποκρίσεις μπορούν να ενεργοποιηθούν ταχύτατα όταν αυξάνονται οι απαιτήσεις (Howlett et al., 2021; Khan et al., 2017). Η εφεδρεία αυτή επιτρέπει στον οργανισμό να απορροφά βιολογικές προκλήσεις, όπως λοίμωξη, τραυματισμό, χειρουργική επέμβαση, μεταβολική διαταραχή ή ψυχολογική καταπόνηση, χωρίς να οδηγείται άμεσα σε λειτουργική αποτυχία (Cosarderelioglu et al., 2025; Walston et al., 2023).

Η λειτουργία αυτή συνδέεται με τη ρυθμιστική απορρόφηση του στρες (stress buffering). Όσο μεγαλύτερη είναι η φυσιολογική εφεδρεία, τόσο μεγαλύτερη είναι η ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί σταθερότητα κατά τη διάρκεια μιας διαταραχής και να επανέρχεται μετά από αυτήν (Cohen et al., 2022; Walston et al., 2023). Η βιολογική ανθεκτικότητα

(resilience) εκφράζει ακριβώς αυτή την ικανότητα επαναφοράς μετά από βιολογική επιβάρυνση και συνδέεται άμεσα με την κλινική πορεία του γηράσκοντος οργανισμού (Cesari et al., 2022; Cosarderelioglu et al., 2025; Walston et al., 2023).

Με την πρόοδο της ηλικίας, η φυσιολογική εφεδρεία μειώνεται προοδευτικά (Howlett et al., 2021; Khan et al., 2017). Η μέγιστη καρδιοαναπνευστική ικανότητα περιορίζεται, η μυϊκή μάζα και η μυϊκή ισχύς φθίνουν, η νεφρική λειτουργία μειώνεται, η νευροενδοκρινική προσαρμοστικότητα εξασθενεί και η ανοσολογική απόκριση γίνεται λιγότερο αποτελεσματική (Cruz-Jentoft et al., 2019; Fulop et al., 2023; Keller & Engelhardt, 2013). Ο ηλικιωμένος οργανισμός μπορεί να εμφανίζεται σχετικά σταθερός σε κατάσταση ηρεμίας, αλλά να απορρυθμίζεται δυσανάλογα μετά από ένα κατά τα άλλα ήπιο στρεσογόνο γεγονός (Cohen et al., 2022; Fried et al., 2009; Walston et al., 2023).

Η προοδευτική στένωση των ορίων ομοιοστατικής προσαρμογής ονομάζεται ομοιοστένωση (homeostenosis) (Khan et al., 2017; Lipsitz, 2002; Troncale, 1996). Η ομοιοστένωση δεν σημαίνει απαραίτητα άμεση νόσο, αλλά περιορισμό των περιθωρίων προσαρμογής. Όσο στενεύει αυτό το λειτουργικό περιθώριο, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα μια λοίμωξη, μια πτώση, μια φαρμακευτική ανεπιθύμητη ενέργεια ή μια μικρή μεταβολική διαταραχή να προκαλέσει δυσανάλογη συστημική απορρύθμιση (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; Lipsitz, 2002).

Η φυσιολογική εφεδρεία συνδέεται επίσης με τη βιολογική πολυπλοκότητα (Cohen et al., 2022; Ivanov, 2021). Τα υγιή βιολογικά συστήματα χαρακτηρίζονται από ελεγχόμενη μεταβλητότητα και δυναμική ευελιξία (Cohen et al., 2022; Lipsitz, 2002). Η μειωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability, HRV), για παράδειγμα, αντανακλά περιορισμένη ικανότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος να προσαρμόζει τη λειτουργία της καρδιάς στις μεταβαλλόμενες ανάγκες του οργανισμού και θεωρείται ένδειξη μειωμένης ανθεκτικότητας (Lipsitz, 2002; Varadhan et al., 2009; Zhao et al., 2025).

Η διατήρηση της φυσιολογικής εφεδρείας επηρεάζεται από γενετικούς, επιγενετικούς, περιβαλλοντικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες (Cohen et al., 2022; López-Otín et al., 2023). Η συστηματική σωματική άσκηση, η επαρκής διατροφή, η γνωστική δραστηριότητα και η κοινωνική συμμετοχή υποστηρίζουν τη λειτουργική επάρκεια, ενώ η καθιστική ζωή, η χρόνια φλεγμονή, η παχυσαρκία, η ψυχολογική καταπόνηση και η πολυνοσηρότητα επιταχύνουν την απώλειά της (Epel, 2020; Franceschi et al., 2018; Karstoft et al., 2016). Για

τον λόγο αυτό, η εκτίμηση της εφεδρείας θεωρείται συχνά ακριβέστερος δείκτης βιολογικής κατάστασης από τη χρονολογική ηλικία (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; Khan et al., 2017).

1.3 Κυτταρικές αποκρίσεις στο στρες

Οι κυτταρικές αποκρίσεις στο στρες (cellular stress responses) αποτελούν το σύνολο των μηχανισμών με τους οποίους το κύτταρο αναγνωρίζει και αντιμετωπίζει απειλές για τη λειτουργική του ακεραιότητα (Davies, 2016; Pomatto & Davies, 2017). Τέτοιες απειλές περιλαμβάνουν οξειδωτικές βλάβες, θερμική καταπόνηση, διαταραχές πρωτεϊνικής αναδίπλωσης, μεταβολικό στρες, τοξικά ερεθίσματα και βλάβες του γενετικού υλικού (Pomatto & Davies, 2017; Yousefzadeh et al., 2021).

Κεντρικό στοιχείο αυτών των αποκρίσεων είναι η ισορροπία ανάμεσα στην προσαρμογή και στη βλάβη. Ήπια και παροδικά ερεθίσματα μπορούν να ενεργοποιήσουν προστατευτικά μονοπάτια, να ενισχύσουν την αντιοξειδωτική άμυνα, να αυξήσουν την παραγωγή μοριακών συνοδών και να βελτιώσουν την ικανότητα επιδιόρθωσης (Calabrese, 2018; Davies, 2016). Αντίθετα, η χρόνια ή υπερβολική έκθεση σε στρες υπερβαίνει την κυτταρική προσαρμοστική ικανότητα και οδηγεί σε συσσώρευση βλαβών (Pomatto & Davies, 2017; Yousefzadeh et al., 2021).

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (Heat Shock Proteins, HSPs), οι οποίες λειτουργούν ως μοριακοί συνοδοί και διευκολύνουν τη σωστή αναδίπλωση των πρωτεϊνών (Kaushik & Cuervo, 2018; Pomatto et al., 2019). Εξίσου σημαντική είναι η απόκριση μη ορθά αναδιπλωμένων πρωτεϊνών (Unfolded Protein Response, UPR), η οποία ενεργοποιείται όταν συσσωρεύονται δυσλειτουργικές πρωτεΐνες στο ενδοπλασματικό δίκτυο (Kaushik & Cuervo, 2018; Pomatto et al., 2019). Η απόκριση αυτή μειώνει προσωρινά την πρωτεϊνική σύνθεση, ενισχύει τους μηχανισμούς αναδίπλωσης και αποδόμησης και, εφόσον η βλάβη είναι μη αναστρέψιμη, μπορεί να οδηγήσει σε απόπτωση (Kaushik & Cuervo, 2018; Pomatto & Davies, 2017).

Οι αποκρίσεις στο στρες συνδέονται με την ορμητική προσαρμογή (hormesis), δηλαδή το φαινόμενο κατά το οποίο ήπια επίπεδα στρες προκαλούν ευεργετική προσαρμοστική απάντηση (Calabrese, 2018; Calabrese & Baldwin, 2003). Η άσκηση, η θερμιδική μείωση και η ήπια μεταβολική επιβάρυνση αποτελούν παραδείγματα ερεθισμάτων που μπορούν να

ενεργοποιήσουν προστατευτικούς μηχανισμούς, να ενισχύσουν την κυτταρική επιδιόρθωση και να βελτιώσουν την προσαρμοστική ικανότητα του οργανισμού (Calabrese, 2018; Epel, 2020).

Κατά τη γήρανση, η αποτελεσματικότητα των κυτταρικών αποκρίσεων στο στρες μειώνεται (López-Otín et al., 2023; Pomatto & Davies, 2017). Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία αυξάνει την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS), οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί εξασθενούν, οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ ενεργοποιούνται λιγότερο αποτελεσματικά και η απόκριση μη ορθά αναδιπλωμένων πρωτεϊνών καθίσταται ανεπαρκής. Έτσι, το κύτταρο μεταβαίνει από την προσαρμογή στη δυσλειτουργία, δημιουργώντας το υπόβαθρο για γονιδιωματική αστάθεια, κυτταρική γήρανση και φλεγμονώδη απορρύθμιση (Kirkland & Tchkonina, 2020; López-Otín et al., 2023; Yousefzadeh et al., 2021).

1.4 Βλάβες του DNA και γονιδιωματική αστάθεια

Η διατήρηση της ακεραιότητας του δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (Deoxyribonucleic Acid, DNA) αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την κυτταρική επιβίωση, τη γενετική σταθερότητα και τη διατήρηση της ομοιόστασης (López-Otín et al., 2023; Yousefzadeh et al., 2021). Το γενετικό υλικό ρυθμίζει τη σύνθεση πρωτεϊνών, τον μεταβολισμό, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τις επιδιορθωτικές αποκρίσεις· συνεπώς, η βλάβη του έχει άμεσες συνέπειες στη λειτουργία του κυττάρου και του ιστού (Yousefzadeh et al., 2021).

Το DNA υφίσταται καθημερινά βλάβες από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες (Yousefzadeh et al., 2021). Οι ενδογενείς πηγές περιλαμβάνουν σφάλματα αντιγραφής, αυθόρμητες χημικές τροποποιήσεις και οξειδωτικές αλλοιώσεις που προκαλούνται από αντιδραστικά είδη οξυγόνου κατά τη μιτοχονδριακή αναπνοή (Weissig, 2025; Yousefzadeh et al., 2021). Οι εξωγενείς πηγές περιλαμβάνουν υπεριώδη και ιονίζουσα ακτινοβολία, τοξικές χημικές ουσίες, κάπνισμα, περιβαλλοντικούς καρκινογόνους παράγοντες και λοιμώξεις (Yousefzadeh et al., 2021). Οι βλάβες μπορεί να λάβουν τη μορφή σημειακών μεταλλάξεων, οξειδωτικών αλλοιώσεων βάσεων, μονόκλωνων ή δίκλωνων θραύσεων, διασταυρούμενων συνδέσεων, χρωμοσωμικών αναδιατάξεων ή αριθμητικών ανωμαλιών (López-Otín et al., 2013; Yousefzadeh et al., 2021).

Για την αντιμετώπιση αυτών των βλαβών, τα κύτταρα διαθέτουν εξειδικευμένους μηχανισμούς επιδιόρθωσης (Yousefzadeh et al., 2021). Η επιδιόρθωση εκτομής βάσεων (Base Excision Repair, BER) αποκαθιστά μικρές αλλοιώσεις βάσεων, η επιδιόρθωση εκτομής νουκλεοτιδίων (Nucleotide Excision Repair, NER) διορθώνει εκτεταμένες αλλοιώσεις όπως εκείνες της υπεριώδους ακτινοβολίας, η ομόλογη ανασυνδυαστική επιδιόρθωση (Homologous Recombination, HR) επιδιορθώνει δίκλωνες θραύσεις με υψηλή ακρίβεια, ενώ η μη ομόλογη σύνδεση άκρων (Non-Homologous End Joining, NHEJ) παρέχει ταχύτερη αλλά πιο επιρρεπή σε σφάλματα επανασύνδεση (Yousefzadeh et al., 2021).

Όταν η βλάβη υπερβαίνει την ικανότητα επιδιόρθωσης, ενεργοποιείται η απόκριση βλάβης DNA (DNA Damage Response, DDR), ένα σύνθετο δίκτυο σηματοδότησης που αποφασίζει αν το κύτταρο θα αναστείλει προσωρινά τον κυτταρικό κύκλο, θα επιδιορθώσει τη βλάβη, θα εισέλθει σε κυτταρική γήρανση ή θα οδηγηθεί σε απόπτωση (Di Micco et al., 2021; Yousefzadeh et al., 2021). Κεντρικό ρόλο έχει η πρωτεΐνη p53, ο «φύλακας του γονιδιώματος» (guardian of the genome), η οποία ενεργοποιεί την p21 και αναστέλλει τον κυτταρικό κύκλο ώστε να δοθεί χρόνος για επιδιόρθωση. Όταν η βλάβη είναι μη αναστρέψιμη, η p53 μπορεί να ενεργοποιήσει απόπτωση ή μόνιμη κυτταρική παύση (Di Micco et al., 2021; López-Otín et al., 2023).

Ιδιαίτερη σημασία στη βιολογία της γήρανσης έχει η βράχυνση των τελομερών (telomere shortening) (Di Micco et al., 2021; López-Otín et al., 2013). Τα τελομερή είναι επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες στα άκρα των χρωμοσωμάτων, οι οποίες προστατεύουν το γενετικό υλικό από απώλεια και από σύντηξη χρωμοσωμάτων (Di Micco et al., 2021; López-Otín et al., 2023). Με κάθε κυτταρική διαίρεση βραχύνονται λόγω του προβλήματος ατελούς αντιγραφής. Όταν φθάσουν σε κρίσιμο μήκος, ενεργοποιείται απόκριση βλάβης μέσω των μονοπατιών p53/p21, οδηγώντας σε κυτταρική γήρανση ή απόπτωση (Di Micco et al., 2021; López-Otín et al., 2023).

Η προοδευτική συσσώρευση γενετικών βλαβών και η μειωμένη αποτελεσματικότητα των επιδιορθωτικών μηχανισμών οδηγούν σε γονιδιωματική αστάθεια (genomic instability), δηλαδή σε απώλεια της σταθερότητας του γονιδιώματος (López-Otín et al., 2013; Yousefzadeh et al., 2021). Η γονιδιωματική αστάθεια αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό γνώρισμα της γήρανσης, επειδή διαταράσσει τη λειτουργία των ιστών, μειώνει την

αναγεννητική ικανότητα των βλαστοκυττάρων, ενισχύει τη φλεγμονώδη δραστηριότητα και αυξάνει τον κίνδυνο καρκινογένεσης, νευροεκφυλιστικών διαταραχών και πολυνοσηρότητας (Di Micco et al., 2021; López-Otín et al., 2023; Yousefzadeh et al., 2021).

1.5 Αυτοφαγία και πρωτεόσταση

Η πρωτεόσταση (proteostasis), δηλαδή η διατήρηση της πρωτεϊνικής ομοιόστασης, αφορά τη σύνθεση, αναδίπλωση, μεταφορά, επιδιόρθωση και αποδόμηση των πρωτεϊνών (López-Otín et al., 2023; Pomatto et al., 2019). Επειδή οι πρωτεΐνες αποτελούν το κύριο λειτουργικό υπόστρωμα των κυτταρικών διεργασιών, ακόμη και μικρές διαταραχές στην αναδίπλωση ή στη σταθερότητά τους μπορεί να προκαλέσουν απώλεια λειτουργίας, τοξικότητα και ενεργοποίηση παθολογικών μονοπατιών (Kaushik & Cuervo, 2018; Pomatto et al., 2019).

Το δίκτυο πρωτεόστασης περιλαμβάνει τους μοριακούς συνοδούς αναδίπλωσης, τις πρωτεΐνες θερμικού σοκ, το σύστημα ουβικιτίνης-πρωτεασώματος και την αυτοφαγία (Kaushik & Cuervo, 2018; Pomatto et al., 2019). Οι μοριακοί συνοδοί βοηθούν τις πρωτεΐνες να αποκτήσουν ή να επανακτήσουν τη σωστή τρισδιάστατη δομή (Kaushik & Cuervo, 2018). Το σύστημα ουβικιτίνης-πρωτεασώματος επισημαίνει με ουβικιτίνη δυσλειτουργικές ή βραχύβιες πρωτεΐνες και τις οδηγεί στο πρωτεάσωμα για αποδόμηση (Kaushik & Cuervo, 2018; Pomatto et al., 2019). Με αυτόν τον τρόπο αποτρέπεται η συσσώρευση τοξικών πρωτεϊνικών μορφών (Kaushik & Cuervo, 2018).

Όταν όμως πρόκειται για μεγάλα πρωτεϊνικά συσσωματώματα, κατεστραμμένα οργανίδια ή μακρομοριακές δομές, ο βασικός μηχανισμός απομάκρυνσης είναι η αυτοφαγία (autophagy) (Kaushik & Cuervo, 2018; López-Otín et al., 2023). Η αυτοφαγία αποτελεί εξελικτικά συντηρημένη διαδικασία κυτταρικού καθαρισμού και ανακύκλωσης, μέσω της οποίας το κύτταρο εγκλείει κατεστραμμένα συστατικά σε αυτοφαγοσώματα και τα οδηγεί στα λυσοσώματα για αποδόμηση (Kaushik & Cuervo, 2018; Pomatto et al., 2019). Η μακροαυτοφαγία, ως κύριος τύπος αυτοφαγίας, απομακρύνει πρωτεϊνικά συσσωματώματα, κυτταροπλασματικά τμήματα και δυσλειτουργικά οργανίδια (Kaushik & Cuervo, 2018).

Η αυτοφαγία επιτελεί τρεις κρίσιμες λειτουργίες. Πρώτον, απομακρύνει κυτταρικά απόβλητα και τοξικά μόρια. Δεύτερον, διατηρεί την ενεργειακή ισορροπία μέσω ανακύκλωσης κυτταρικών συστατικών σε περιόδους μεταβολικού στρες (Kaushik & Cuervo, 2018; López-Otín et al., 2023). Τρίτον, συμβάλλει στον ποιοτικό έλεγχο των

μιτοχονδρίων μέσω της μιτοφαγίας (mitophagy), δηλαδή της εκλεκτικής απομάκρυνσης δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων (Kaushik & Cuervo, 2018; López-Otín et al., 2023).

Με την πάροδο της ηλικίας, η αποτελεσματικότητα της αυτοφαγίας και της πρωτεόστασης μειώνεται (Kaushik & Cuervo, 2018; Pomatto et al., 2019). Η ατελής απομάκρυνση κατεστραμμένων οργανιδίων και λανθασμένα αναδιπλωμένων πρωτεϊνών οδηγεί σε συσσώρευση κυτταρικών αποβλήτων, οξειδωτική επιβάρυνση και φλεγμονώδη ενεργοποίηση (López-Otín et al., 2023; Pomatto et al., 2019). Η απώλεια πρωτεόστασης αποτελεί αναγνωρισμένο χαρακτηριστικό γνώρισμα της γήρανσης και συνδέεται με εκφυλιστικά νοσήματα, όπως η νόσος Alzheimer, όπου συσσωρεύονται β-αμυλοειδές και υπερφωσφορυλιωμένη tau, και η νόσος Parkinson, όπου παρατηρούνται παθολογικές μορφές α-συνουκλεΐνης (Fulop et al., 2023; Kaushik & Cuervo, 2018).

Παρεμβάσεις όπως η άσκηση, η θερμιδική μείωση, η διαλειμματική νηστεία και φαρμακολογικοί παράγοντες όπως η ραπαμυκίνη και η μετοφορμίνη σχετίζονται με ενίσχυση της αυτοφαγίας μέσω μεταβολικών μονοπατιών όπως ο μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης (mechanistic Target Of Rapamycin, mTOR) (Kaushik & Cuervo, 2018; López-Otín et al., 2023). Η βασική μηχανιστική αρχή είναι ότι η αποτυχία της αυτοφαγίας και της πρωτεόστασης περιορίζει τον κυτταρικό καθαρισμό, αυξάνει τη συσσώρευση βιολογικών αποβλήτων και μειώνει την προσαρμοστική ικανότητα του κυττάρου (López-Otín et al., 2023; Pomatto et al., 2019).

1.6 Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Τα μιτοχόνδρια αποτελούν θεμελιώδη οργανίδια για την κυτταρική και συστημική ομοιόσταση, επειδή παράγουν το μεγαλύτερο μέρος της κυτταρικής ενέργειας υπό μορφή τριφωσφορικής αδενοσίνης (Adenosine Triphosphate, ATP) (López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025). Η παραγωγή αυτή πραγματοποιείται μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (oxidative phosphorylation) στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και βασίζεται στη λειτουργία της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων (electron transport chain) (López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025).

Ο ρόλος των μιτοχονδρίων, ωστόσο, δεν περιορίζεται στην παραγωγή ενέργειας (Weissig, 2025). Συμμετέχουν στη ρύθμιση της απόπτωσης, στην οξειδοαναγωγική ισορροπία, στη μεταβολική σηματοδότηση, στη ρύθμιση του ενδοκυττάρου ασβεστίου και στην

ανοσολογική απόκριση (López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025). Επομένως, η μιτοχονδριακή ακεραιότητα είναι απαραίτητη όχι μόνο για τη λειτουργία του κυττάρου αλλά και για τη συνολική προσαρμοστική ικανότητα του οργανισμού (Imai, 2016; Weissig, 2025).

Η μιτοχονδριακή θεωρία της γήρανσης (mitochondrial theory of aging) υποστηρίζει ότι η προοδευτική συσσώρευση μιτοχονδριακών βλαβών οδηγεί σε ενεργειακή ανεπάρκεια, αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και κυτταρική απορρύθμιση (López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025). Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου παράγονται φυσιολογικά κατά τη μιτοχονδριακή αναπνοή και σε χαμηλά επίπεδα λειτουργούν ως σηματοδοτικά μόρια. Όταν όμως η παραγωγή τους υπερβαίνει την αντιοξειδωτική ικανότητα του κυττάρου, προκαλείται οξειδωτικό στρες (oxidative stress), με βλάβες σε λιπίδια, πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα (López-Otín et al., 2023; Pomatto & Davies, 2017).

Ιδιαίτερα ευάλωτο είναι το μιτοχονδριακό DNA (mitochondrial DNA, mtDNA), επειδή βρίσκεται κοντά στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, όπου παράγονται αντιδραστικά είδη οξυγόνου, και διαθέτει περιορισμένους μηχανισμούς επιδιόρθωσης σε σύγκριση με το πυρηνικό DNA (Weissig, 2025; Yousefzadeh et al., 2021). Η συσσώρευση μεταλλάξεων στο μιτοχονδριακό DNA μειώνει την παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης και αυξάνει τη διαρροή ηλεκτρονίων, δημιουργώντας φαύλο κύκλο μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και περαιτέρω οξειδωτικής βλάβης (Weissig, 2025; Yousefzadeh et al., 2021).

Οι συνέπειες της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας είναι εμφανείς κυρίως σε ιστούς υψηλών ενεργειακών απαιτήσεων, όπως οι σκελετικοί μύες, το μυοκάρδιο και ο εγκέφαλος (Weissig, 2025). Στους μύες συμβάλλει στη σαρκopenία (sarcopenia), στο νευρικό σύστημα σχετίζεται με γνωστική έκπτωση και νευροεκφυλιστικές διαταραχές, ενώ στο καρδιαγγειακό σύστημα μειώνει την καρδιακή λειτουργική εφεδρεία. Έτσι, η μιτοχονδριακή βλάβη λειτουργεί ως κοινός μηχανισμός που συνδέει την κυτταρική ενεργειακή ανεπάρκεια με την πολυσυστημική έκπτωση της γήρανσης (López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025; Yousefzadeh et al., 2021).

Κρίσιμος μηχανισμός είναι και η μιτοχονδριακή δυναμική (mitochondrial dynamics), δηλαδή η ισορροπία ανάμεσα στη σύντηξη (fusion) και στη διαίρεση (fission) των μιτοχονδρίων (López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025). Η σύντηξη επιτρέπει την ανταλλαγή μιτοχονδριακού περιεχομένου και τη διατήρηση της λειτουργικής ακεραιότητας, ενώ η

διαίρεση διευκολύνει την απομάκρυνση κατεστραμμένων τμημάτων και τη δημιουργία νέων μιτοχονδρίων (Imai, 2016; Weissig, 2025). Με την ηλικία, η ισορροπία αυτή διαταράσσεται και συσσωρεύονται δυσλειτουργικά οργανίδια (López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025).

Η μιτοφαγία αποτελεί τον βασικό μηχανισμό ποιοτικού ελέγχου των μιτοχονδρίων. Όταν η μιτοφαγία μειώνεται, τα κατεστραμμένα μιτοχόνδρια δεν απομακρύνονται επαρκώς, παράγουν αυξημένα αντιδραστικά είδη οξυγόνου και μπορούν να απελευθερώσουν μοριακά πρότυπα κυτταρικής βλάβης (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs), τα οποία ενεργοποιούν έμφυτες ανοσολογικές αποκρίσεις και φλεγμονώδη μονοπάτια (Franceschi et al., 2018; López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025). Με αυτόν τον τρόπο, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία συνδέεται άμεσα με τη χρόνια φλεγμονώδη απορρύθμιση που χαρακτηρίζει τη γήρανση (Franceschi et al., 2018; López-Otín et al., 2023).

Τα μιτοχόνδρια, τέλος, δεν αποτελούν μόνο πηγή βλάβης αλλά και ρυθμιστές προσαρμοστικής απόκρισης (Davies, 2016; Weissig, 2025). Η μιτοορμησία (mitohormesis) περιγράφει το φαινόμενο κατά το οποίο ήπιο μιτοχονδριακό στρες ενεργοποιεί προστατευτικούς μηχανισμούς, ενισχύει την αντιοξειδωτική άμυνα, βελτιώνει τη μιτοχονδριακή βιογένεση και αυξάνει την κυτταρική ανθεκτικότητα (Calabrese, 2018; Epel, 2020; López-Otín et al., 2023). Παράλληλα, μιτοχονδριακά σηματοδοτικά μόρια, οι μιτοκίνες (mitokines), όπως η Humanin, φαίνεται να συμμετέχουν στη ρύθμιση της μεταβολικής και κυτταρικής ανθεκτικότητας. Έτσι, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία συνδέει την ενεργειακή ανεπάρκεια, το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονώδη ενεργοποίηση και την απώλεια ομοιοστατικής ικανότητας (López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025).

1.7 Κυτταρική γήρανση

Η κυτταρική γήρανση (cellular senescence) είναι κατάσταση μόνιμης διακοπής του κυτταρικού κύκλου, κατά την οποία τα κύτταρα παραμένουν μεταβολικά ενεργά αλλά χάνουν την ικανότητα διαίρεσης και πολλαπλασιασμού (Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonja, 2020). Αρχικά λειτουργεί ως προστατευτικός μηχανισμός έναντι της καρκινογένεσης, επειδή εμποδίζει τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων που έχουν υποστεί εκτεταμένες γενετικές ή κυτταρικές βλάβες (Di Micco et al., 2021).

Η επαγωγή της κυτταρικής γήρανσης μπορεί να προκληθεί από βλάβες του DNA, βράχυνση των τελομερών, οξειδωτικό στρες, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, ενεργοποίηση ογκογονιδίων και χρόνια φλεγμονώδη επιβάρυνση (Di Micco et al., 2021; López-Otín et al., 2023). Οι παράγοντες αυτοί ενεργοποιούν κυρίως τα μονοπάτια p53/p21 και p16INK4a/Rb, τα οποία αναστέλλουν μόνιμα τον κυτταρικό κύκλο (Di Micco et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019).

Παρότι τα γηρασμένα κύτταρα δεν πολλαπλασιάζονται, δεν είναι βιολογικά αδρανή (Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonja, 2020). Αποκτούν έναν ιδιαίτερο εκκριτικό φαινότυπο, τον εκκριτικό φαινότυπο συνδεδεμένο με την κυτταρική γήρανση (Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP), ο οποίος περιλαμβάνει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, χημειοκίνες, αυξητικούς παράγοντες, μεταλλοπρωτεϊνάσες και άλλα βιοδραστικά μόρια (Di Micco et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019; Kirkland & Tchkonja, 2020). Μεταξύ των σημαντικότερων παραγόντων περιλαμβάνονται η ιντερλευκίνη-6, η ιντερλευκίνη-1β και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (Di Micco et al., 2021; Franceschi et al., 2018; Karpuzoglu et al., 2025).

Ο εκκριτικός φαινότυπος είναι κρίσιμος επειδή δείχνει ότι η κυτταρική γήρανση δεν αποτελεί απλή παύση πολλαπλασιασμού, αλλά ενεργό κατάσταση ιστικής απορρύθμισης (Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonja, 2020). Μέσω των εκκρινόμενων μεσολαβητών, τα γηρασμένα κύτταρα μεταβάλλουν το τοπικό μικροπεριβάλλον, ενισχύουν τη φλεγμονώδη σηματοδότηση και συμβάλλουν στη σταδιακή απώλεια της ομοιοστατικής ακεραιότητας (Di Micco et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019; Kirkland & Tchkonja, 2020).

Τα γηρασμένα κύτταρα μπορούν να επηρεάζουν γειτονικά κύτταρα μέσω παρακρινικής γήρανσης (paracrine senescence), δηλαδή μέσω μετάδοσης προφλεγμονωδών και γηραντικών σημάτων στο τοπικό μικροπεριβάλλον (Di Micco et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ανοσοποιητικό σύστημα, μέσω φυσικών φονικών κυττάρων, μακροφάγων και κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων, απομακρύνει τα γηρασμένα κύτταρα (Di Micco et al., 2021; Fulop et al., 2023; Kirkland & Tchkonja, 2020). Με τη γήρανση όμως η ανοσολογική επιτήρηση εξασθενεί, τα γηρασμένα κύτταρα συσσωρεύονται και η φλεγμονώδης επιβάρυνση ενισχύεται (Di Micco et al., 2021; Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023).

Η κυτταρική γήρανση έχει επομένως διττή φύση. Σε οξεία και ελεγχόμενη μορφή προστατεύει από την κακοήγη εξαλλαγή και συμμετέχει σε διαδικασίες ιστικής επιδιόρθωσης (Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonja, 2020). Σε χρόνια και σωρευτική μορφή, όμως, συμβάλλει στην απώλεια ιστικής ομοιόστασης, στη φλεγμονώδη ενεργοποίηση και στη λειτουργική έκπτωση (Di Micco et al., 2021; Franceschi et al., 2018; Karpuzoglu et al., 2025). Η θεραπευτική στόχευση των γηρασμένων κυττάρων μέσω σενοθεραπευτικών στρατηγικών, σενολυτικών και σενομορφικών παρεμβάσεων αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα μετάφρασης των μηχανισμών της γήρανσης σε πιθανές παρεμβατικές στρατηγικές (Chaib et al., 2022; Gorgoulis et al., 2019; Kirkland & Tchkonja, 2020).

1.8 Σύνοψη Κεφαλαίου 1 και μετάβαση

Το παρόν κεφάλαιο ανέδειξε ότι η ομοιόσταση δεν αποτελεί στατική κατάσταση, αλλά δυναμική ικανότητα διατήρησης της εσωτερικής ισορροπίας μέσω συνεχούς ρύθμισης, επιδιόρθωσης και προσαρμογής. Η φυσιολογική και λειτουργική εφεδρεία, οι κυτταρικές αποκρίσεις στο στρες, η επιδιόρθωση του DNA, η πρωτεόσταση, η αυτοφαγία, η μιτοχονδριακή λειτουργία και η κυτταρική γήρανση συγκροτούν βασικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων ο οργανισμός διατηρεί την ανθεκτικότητά του απέναντι σε εσωτερικές και εξωτερικές προκλήσεις.

Η γήρανση, επομένως, δεν μπορεί να κατανοηθεί απλώς ως συσσώρευση βλαβών, αλλά ως προοδευτική μείωση της ικανότητας του οργανισμού να επιδιορθώνει, να αντιρροπεί και να ανακάμπτει. Η μετάβαση στο επόμενο κεφάλαιο είναι αναγκαία, διότι οι κυτταρικοί μηχανισμοί που αναλύθηκαν εδώ αποκτούν συστημική σημασία όταν ενταχθούν στο πλαίσιο της αλλόστασης, δηλαδή της προσαρμογής του οργανισμού σε μεταβαλλόμενες απαιτήσεις και στρεσογόνα ερεθίσματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΛΛΟΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΛΛΟΣΤΑΤΙΚΗ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ

Η ανάλυση των θεμελιωδών μηχανισμών ομοιόστασης ανέδειξε ότι η διατήρηση της βιολογικής σταθερότητας δεν είναι παθητική κατάσταση, αλλά αποτέλεσμα συνεχούς κυτταρικής, μεταβολικής και συστημικής προσαρμογής (Billman, 2020; Cohen et al., 2022). Ωστόσο, η προσαρμογή αυτή έχει κόστος. Κατά τη γήρανση, η προοδευτική εξασθένηση των μηχανισμών επιδιόρθωσης, καθαρισμού και λειτουργικής εφεδρείας αναγκάζει τον οργανισμό να ενεργοποιεί ολοένα συχνότερα συστήματα αντιμετώπισης στρεσογόνων ερεθισμάτων, προκειμένου να διατηρήσει τη λειτουργική του ισορροπία (Cohen et al., 2022; Davies, 2016; Pomatto & Davies, 2017).

Η έννοια που επιτρέπει να ερμηνευθεί αυτή η μετάβαση είναι η αλλόσταση (allostasis) (Ramsay & Woods, 2014; Sterling & Eyer, 1988). Η αλλόσταση περιγράφει τη δυνατότητα του οργανισμού να επιτυγχάνει σταθερότητα μέσω μεταβολής, δηλαδή να τροποποιεί δυναμικά τις φυσιολογικές του παραμέτρους ανάλογα με τις απαιτήσεις του περιβάλλοντος (McEwen & Stellar, 1993; Ramsay & Woods, 2014; Sterling & Eyer, 1988). Σε αντίθεση με μια απλουστευμένη εικόνα σταθερών τιμών, ο οργανισμός λειτουργεί μέσα από μεταβαλλόμενα σημεία ρύθμισης, προβλεπτικές αποκρίσεις και συντονισμό νευρικών, ενδοκρινικών, ανοσολογικών και μεταβολικών μηχανισμών (Epel, 2020; Guidi et al., 2021; McEwen & Stellar, 1993).

Η αλλοστατική ενεργοποίηση είναι απαραίτητη για την επιβίωση. Όταν όμως γίνεται υπερβολική, επαναλαμβανόμενη ή παρατεταμένη, μετατρέπεται σε πηγή βιολογικής φθοράς (Epel, 2020; Guidi et al., 2021; McEwen & Stellar, 1993). Η κατάσταση αυτή περιγράφεται ως αλλοστατική επιβάρυνση (allostatic load), δηλαδή το σωρευτικό παθοφυσιολογικό κόστος της χρόνιας προσαρμοστικής ενεργοποίησης (Guidi et al., 2021; McEwen & Stellar, 1993). Η πορεία από την προσαρμοστική αλλόσταση προς την αλλοστατική επιβάρυνση, την αλλοστατική υπερφόρτωση και τη συστημική απορρύθμιση αναδεικνύει τον τρόπο με τον οποίο ένας αρχικά προστατευτικός μηχανισμός μπορεί να μετατραπεί σε επιταχυντή της γήρανσης (Epel, 2020; Guidi et al., 2021; McEwen & Stellar, 1993).

2.1 Από την ομοιόσταση στην αλλόσταση

Η κλασική έννοια της ομοιόστασης θεμελίωσε την κατανόηση της φυσιολογικής λειτουργίας, καθώς περιέγραψε την ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί το εσωτερικό του περιβάλλον μέσα σε λειτουργικά όρια (Billman, 2020; Goldstein, 2019). Η ρύθμιση της θερμοκρασίας, της γλυκόζης, του pH, της αρτηριακής πίεσης και της οσμωτικής ισορροπίας βασίζεται σε μηχανισμούς αρνητικής ανάδρασης, οι οποίοι ανιχνεύουν την απόκλιση και ενεργοποιούν διορθωτικές αποκρίσεις (Billman, 2020; Goldstein, 2019). Η προσέγγιση αυτή είναι απαραίτητη, αλλά δεν επαρκεί για να εξηγήσει πλήρως τη δυναμική φυσιολογία ενός οργανισμού που ζει σε συνεχώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον (Ramsay & Woods, 2014).

Η αλλόσταση εισάγει μια ευρύτερη θεώρηση. Ο οργανισμός δεν περιορίζεται στο να επαναφέρει παθητικά μια παράμετρο στην προηγούμενη τιμή της, αλλά τροποποιεί ενεργά τη λειτουργία του ώστε να προετοιμαστεί για επερχόμενες ανάγκες (McEwen & Stellar, 1993; Sterling & Eyer, 1988). Για τον λόγο αυτό η αλλόσταση περιγράφεται ως «σταθερότητα μέσω αλλαγής» (Ramsay & Woods, 2014; Sterling & Eyer, 1988). Η διαφορά δεν είναι απλώς ορολογική. Η ομοιόσταση δίνει έμφαση στη διόρθωση της απόκλισης, ενώ η αλλόσταση δίνει έμφαση στην προσαρμοστική μεταβολή των ίδιων των ρυθμιστικών επιπέδων (Ramsay & Woods, 2014; Woods & Ramsay, 2007).

Κεντρικό στοιχείο της αλλόστασης είναι η προληπτική προσαρμογή (predictive adaptation) (Epel, 2020). Ο οργανισμός αξιοποιεί προηγούμενες εμπειρίες, κιρκαδικούς ρυθμούς και περιβαλλοντικά σήματα ώστε να ενεργοποιήσει μηχανισμούς προετοιμασίας πριν εμφανιστεί πλήρως η απαίτηση (Epel, 2020; McEwen & Stellar, 1993; Sterling & Eyer, 1988). Η αύξηση της κορτιζόλης πριν από την πρωινή αφύπνιση, η άνοδος της καρδιακής συχνότητας πριν από έντονη σωματική δραστηριότητα και η μεταβολική προετοιμασία μπροστά σε ψυχολογική πρόκληση αποτελούν χαρακτηριστικές εκφράσεις αυτής της λειτουργίας (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020; McEwen & Stellar, 1993).

Η αλλοστατική ρύθμιση δεν ανήκει σε ένα μόνο σύστημα. Προκύπτει από τη συνεργασία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, του ανοσοποιητικού συστήματος και των μεταβολικών μηχανισμών (Guidi et al., 2021; Volarić et al., 2024). Το συμπαθητικό σκέλος κινητοποιεί ταχεία καρδιαγγειακή και ενεργειακή

απόκριση μέσω κατεχολαμινών, ενώ ο νευροενδοκρινικός άξονας ρυθμίζει την παραγωγή γλυκοκορτικοειδών, κυρίως κορτιζόλης (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Παράλληλα, οι ανοσολογικές και μεταβολικές αποκρίσεις προσαρμόζουν την ενεργειακή διαθεσιμότητα και την ιστική άμυνα (Guidi et al., 2021).

Σε αυτό το πλαίσιο, οι φυσιολογικές παράμετροι δεν θεωρούνται αμετάβλητα σημεία αναφοράς, αλλά δυναμικά σημεία ρύθμισης (settling points), τα οποία μετατοπίζονται ανάλογα με το ενεργειακό κόστος, τις περιβαλλοντικές απαιτήσεις, τον ύπνο, τη φυσική δραστηριότητα και το ψυχολογικό φορτίο. Έτσι, η αρτηριακή πίεση, η γλυκαιμία, η ανοσολογική δραστηριότητα και οι ορμονικές αποκρίσεις δεν διατηρούνται σε απόλυτα σταθερές τιμές, αλλά προσαρμόζονται λειτουργικά στις εκάστοτε ανάγκες (Ramsay & Woods, 2014).

Η αλλόσταση, επομένως, είναι αναγκαία και προστατευτική. Το πρόβλημα εμφανίζεται όταν η ενεργοποίησή της γίνεται παρατεταμένη ή όταν τα συστήματα ανάκαμψης δεν επαναφέρουν τον οργανισμό σε κατάσταση λειτουργικής ηρεμίας (Guidi et al., 2021). Τότε η προσαρμογή παύει να είναι ουδέτερη και αρχίζει να παράγει φθορά (Guidi et al., 2021; Volarić et al., 2024). Η μετάβαση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική στη γήρανση, όπου η φυσιολογική εφεδρεία είναι ήδη περιορισμένη και η επαναφορά μετά από στρες γίνεται βραδύτερη, ατελέστερη και ενεργειακά πιο δαπανηρή (Guidi et al., 2021). Το Σχήμα 2.1 απεικονίζει αυτή τη μετάβαση ως συνεχές προσαρμοστικής ρύθμισης.



Σχήμα 2.1. Ομοιόσταση, αλλόσταση και αλλοστατική επιβάρυνση ως συνεχές προσαρμοστικής ρύθμισης. Εννοιολογική απεικόνιση: δεν παρουσιάζονται πρωτογενή αριθμητικά δεδομένα. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Cannon, 1929; McEwen, 1998; McEwen & Stellar, 1993; Ramsay & Woods, 2014).

Συγκεκριμένα, το Σχήμα 2.1 λειτουργεί ως εννοιολογική γέφυρα ανάμεσα στην ομοιόσταση και την αλλοστατική επιβάρυνση. Δείχνει ότι η προσαρμογή δεν είναι παθολογική όταν παραμένει προσωρινή και αναστρέψιμη· γίνεται όμως επιβαρυντική όταν η ενεργοποίηση των ρυθμιστικών μηχανισμών παρατείνεται ή όταν η επαναφορά στην ισορροπία καθυστερεί. Με αυτόν τον τρόπο, το σχήμα προετοιμάζει την ανάλυση του νευροενδοκρινικού άξονα ως βασικού μηχανισμού μέσω του οποίου το χρόνιο στρες μετατρέπεται σε βιολογικό κόστος.

2.2 Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και νευροενδοκρινική ρύθμιση

Η αλλοστατική προσαρμογή απέναντι στο στρες βασίζεται σε ένα νευροενδοκρινικό δίκτυο στο οποίο κεντρική θέση κατέχει ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, HPA axis) (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Ο άξονας αυτός λειτουργεί σε στενή συνεργασία με το αυτόνομο νευρικό σύστημα, ιδιαίτερα με το συμπαθητικό του σκέλος, και αποτελεί βασικό μηχανισμό μέσω του οποίου ο οργανισμός ανιχνεύει, επεξεργάζεται και αντιμετωπίζει φυσικές ή ψυχολογικές απειλές (Lightman et al., 2020; McEwen & Akil, 2020).

Η ενεργοποίηση του άξονα αρχίζει όταν ο εγκέφαλος αντιληφθεί στρεσογόνο ερέθισμα, όπως λοίμωξη, τραυματισμό, υπογλυκαιμία, άγχος, φόβο ή συναισθηματική πίεση (Alhazzaa et al., 2026; McEwen & Akil, 2020). Ο υποθάλαμος, κυρίως μέσω του παρακοιλιακού πυρήνα, εκκρίνει ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (Corticotropin-Releasing Hormone, CRH), η οποία διεγείρει την πρόσθια υπόφυση να απελευθερώσει αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH) (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Η αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη δρα στον φλοιό των επινεφριδίων και οδηγεί στην παραγωγή γλυκοκορτικοειδών, κυρίως κορτιζόλης (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020).

Η κορτιζόλη είναι σημαντικός αλλοστατικός μεσολαβητής, επειδή ανακατανέμει την ενέργεια προς λειτουργίες άμεσης επιβίωσης (de Kloet & Joëls, 2024; McEwen & Akil, 2020). Αυξάνει τη διαθεσιμότητα γλυκόζης μέσω γλυκονεογένεσης, ενισχύει τη λιπόλυση και τον πρωτεϊνικό καταβολισμό, διευκολύνει την παροχή ενεργειακών υποστρωμάτων και περιορίζει προσωρινά λειτουργίες που δεν είναι άμεσα απαραίτητες, όπως η

αναπαραγωγική δραστηριότητα και ορισμένες ανοσολογικές αποκρίσεις (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Σε βραχυπρόθεσμο επίπεδο, αυτές οι δράσεις είναι προσαρμοστικές, καθώς αυξάνουν την πιθανότητα επιβίωσης (de Kloet & Joëls, 2024; McEwen & Akil, 2020).

Παράλληλα, η κορτιζόλη ασκεί ανοσορρυθμιστική και αντιφλεγμονώδη δράση (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, περιορίζει την υπερβολική φλεγμονώδη ενεργοποίηση και προστατεύει από ανεξέλεγκτες ανοσολογικές αντιδράσεις (Lightman et al., 2020). Επιδρά επίσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, επηρεάζοντας γνωστικές διεργασίες, συναισθηματική απόκριση, εγρήγορση, μνήμη και συμπεριφορική προσαρμογή απέναντι στο στρες (de Kloet & Joëls, 2024; McEwen & Akil, 2020).

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ενεργοποιείται ταχύτερα από τον ορμονικό άξονα και προκαλεί απελευθέρωση κατεχολαμινών, κυρίως αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης, από τον μυελό των επινεφριδίων και τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις (Lightman et al., 2020). Οι κατεχολαμίνες αυξάνουν την καρδιακή συχνότητα, την αρτηριακή πίεση, την καρδιακή παροχή και τη ροή αίματος προς τους σκελετικούς μύες, ενώ ταυτόχρονα αυξάνουν τη διαθεσιμότητα οξυγόνου και ενεργειακών υποστρωμάτων. Έτσι, το συμπαθητικό σύστημα προσφέρει την άμεση απόκριση, ενώ ο νευροενδοκρινικός άξονας διατηρεί και ρυθμίζει τη μέσης διάρκειας προσαρμογή (de Kloet & Joëls, 2024).

Κρίσιμο στοιχείο της φυσιολογικής λειτουργίας του άξονα είναι η αρνητική ανάδραση. Όταν η κορτιζόλη αυξηθεί επαρκώς, δρα στον υποθάλαμο και στην υπόφυση αναστέλλοντας περαιτέρω έκκριση ορμόνης απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης και αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Με αυτόν τον τρόπο η απόκριση στο στρες τερματίζεται και ο οργανισμός επιστρέφει σε κατάσταση λειτουργικής ηρεμίας (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Η επάρκεια αυτής της ανάδρασης είναι ουσιώδης, διότι διακρίνει την προσαρμοστική από τη δυσπροσαρμοστική ενεργοποίηση (de Kloet & Joëls, 2024).

Με τη γήρανση, η ρύθμιση του άξονα γίνεται λιγότερο ακριβής (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Μπορεί να παρατηρηθεί διαταραχή του κιρκαδικού ρυθμού κορτιζόλης, βραδύτερη απενεργοποίηση μετά από στρες, μειωμένη ευαισθησία των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών και παρατεταμένη έκθεση των ιστών σε κορτιζόλη (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Η χρόνια αυτή απορρύθμιση επιδρά

μεταβολικά, ανοσολογικά, αγγειακά και νευρικά: ενισχύει την ινσουλινοαντοχή, την υπεργλυκαιμία, τη σπλαχνική παχυσαρκία, τη μυϊκή απώλεια, την αγγειακή βλάβη και τη γνωστική έκπτωση (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020; McEwen & Akil, 2020).

Επομένως, ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων πρέπει να παρουσιαστεί όχι ως ανεξάρτητος μηχανισμός, αλλά ως βασικός βιολογικός διαμεσολαβητής της αλλοστατικής επιβάρυνσης (de Kloet & Joëls, 2024; Guidi et al., 2021). Η ίδια ορμονική απόκριση που βραχυπρόθεσμα διατηρεί την επιβίωση μπορεί, όταν παρατείνεται, να συμβάλει στη μεταβολική δυσλειτουργία, στη χρόνια φλεγμονώδη ενεργοποίηση, στην καρδιαγγειακή επιβάρυνση και στη συστημική έκπτωση της λειτουργικότητας (Guidi et al., 2021; Lightman et al., 2020; Volarić et al., 2024).

2.3 Οξεία και χρόνια απόκριση στο στρες

Η απόκριση στο στρες (stress response) αποτελεί εξελικτικά συντηρημένο μηχανισμό επιβίωσης, μέσω του οποίου ο οργανισμός κινητοποιεί νευροενδοκρινικές, μεταβολικές, ανοσολογικές και καρδιαγγειακές αποκρίσεις απέναντι σε απαιτητικά ερεθίσματα (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Η βιολογική της σημασία δεν είναι από μόνη της θετική ή αρνητική (de Kloet & Joëls, 2024; Epel, 2020). Εξαρτάται από τη διάρκεια, την ένταση, τη συχνότητα και την ικανότητα επαναφοράς μετά την απομάκρυνση του ερεθίσματος (Epel, 2020; Guidi et al., 2021).

Η οξεία απόκριση στο στρες (acute stress response) είναι βραχυχρόνια και κατά βάση προσαρμοστική (de Kloet & Joëls, 2024; Epel, 2020). Ενεργοποιείται άμεσα μετά από απειλή και προετοιμάζει τον οργανισμό για ταχεία αντίδραση (de Kloet & Joëls, 2024). Αυξάνει τις κατεχολαμίνες και την κορτιζόλη, κινητοποιεί γλυκόζη και λιπαρά οξέα, αυξάνει την καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση, ενισχύει τη ροή αίματος προς τους μύες και τον εγκέφαλο και αυξάνει προσωρινά την εγρήγορση και τη φυσική απόδοση (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020; McEwen & Akil, 2020).

Βραχυπρόθεσμα, η οξεία ενεργοποίηση μπορεί επίσης να ενισχύσει προστατευτικούς ανοσολογικούς και κυτταρικούς μηχανισμούς (Calabrese, 2018; Epel, 2020). Αυτό συνδέεται με την ορμητική προσαρμογή (hormesis), δηλαδή την ευεργετική επίδραση ήπιων και ελεγχόμενων στρεσογόνων ερεθισμάτων, τα οποία ενεργοποιούν μηχανισμούς επιδιόρθωσης και αυξάνουν τη βιολογική ανθεκτικότητα (Calabrese, 2018; Epel, 2020). Η

μέτρια άσκηση, η ελεγχόμενη μεταβολική πρόκληση και η θερμιδική μείωση αποτελούν παραδείγματα τέτοιων ερεθισμάτων, επειδή αξιοποιούν ελεγχόμενο βιολογικό στρες με στόχο την ενίσχυση της προσαρμοστικής ικανότητας (Epel, 2020).

Η προσαρμοστική αξία της οξείας απόκρισης εξαρτάται από την αποτελεσματική απενεργοποίησή της (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Μετά την απομάκρυνση του στρεσογόνου παράγοντα, η αρνητική ανάδραση μειώνει την έκκριση κορτιζόλης, η συμπαθητική δραστηριότητα υποχωρεί, η καρδιαγγειακή και μεταβολική λειτουργία σταθεροποιούνται και ο οργανισμός επιστρέφει σε κατάσταση λειτουργικής ηρεμίας (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Η ικανότητα ταχείας ενεργοποίησης και ταχείας επαναφοράς αποτελεί βασικό στοιχείο αλλοστατικής ευελιξίας (de Kloet & Joëls, 2024; Epel, 2020).

Αντίθετα, η χρόνια απόκριση στο στρες (chronic stress response) προκύπτει όταν οι μηχανισμοί στρες παραμένουν ενεργοποιημένοι για μεγάλο χρονικό διάστημα, ενεργοποιούνται υπερβολικά συχνά ή δεν απενεργοποιούνται επαρκώς (Alhazzaa et al., 2026; Guidi et al., 2021). Σε αυτή την περίπτωση η φυσιολογία γίνεται δυσπροσαρμοστική: η παρατεταμένη έκθεση σε κορτιζόλη και κατεχολαμίνες μετατρέπει τους αρχικά προστατευτικούς μηχανισμούς σε παράγοντες βιολογικής φθοράς (Lightman et al., 2020).

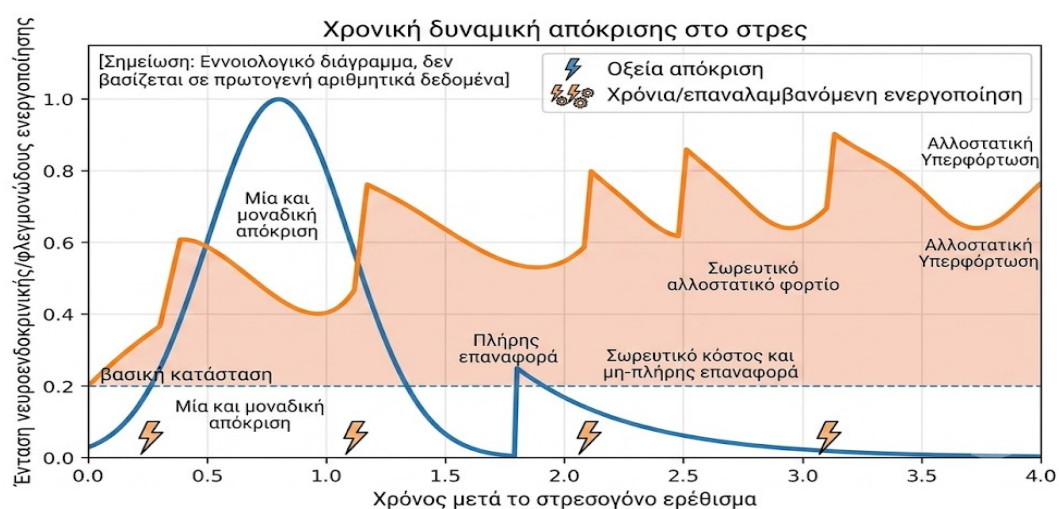
Οι συνέπειες της χρόνιας ενεργοποίησης είναι πολυσυστηματικές (Alhazzaa et al., 2026; Guidi et al., 2021; Volarić et al., 2024). Σε μεταβολικό επίπεδο αναπτύσσονται ινσουλινοαντοχή, υπεργλυκαιμία, σπλαχνική παχυσαρκία και πρωτεϊνικός καταβολισμός, με αποτέλεσμα απώλεια μυϊκής μάζας και λειτουργικότητας (de Kloet & Joëls, 2024; Merz & Thurmond, 2020). Σε καρδιαγγειακό επίπεδο, η επίμονη συμπαθητική υπερδραστηριότητα οδηγεί σε αγγειοσύσπαση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, υπέρταση και αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021).

Σε κυτταρικό και ανοσολογικό επίπεδο, το χρόνιο στρες αυξάνει το οξειδωτικό στρες, προκαλεί βλάβες σε λιπίδια, πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα, ενισχύει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και οδηγεί σε χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονώδη ενεργοποίηση (Alhazzaa et al., 2026; Franceschi et al., 2018; Guidi et al., 2021; Polsky et al., 2022). Η σύνδεση αυτή είναι σημαντική, επειδή το χρόνιο στρες δεν επιβαρύνει μόνο τη νευροενδοκρινική λειτουργία, αλλά μπορεί να επιταχύνει μοριακές διεργασίες βιολογικής γήρανσης, όπως η βλάβη του DNA, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και η

εγκατάσταση κυτταρικής γήρανσης (Polsky et al., 2022). Η φλεγμονώδης αυτή κατάσταση αποτελεί βασικό μηχανισμό μέσω του οποίου η παρατεταμένη αλλοστατική ενεργοποίηση επιταχύνει τη βιολογική γήρανση (Alhazzaa et al., 2026; Epel, 2020; Volarić et al., 2024).

Το χρόνιο στρες επιδρά επίσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η παρατεταμένη έκθεση σε υψηλά επίπεδα κορτιζόλης επηρεάζει τη νευροπλαστικότητα (neuroplasticity), ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο και στον προμετωπιαίο φλοιό, περιοχές που σχετίζονται με μνήμη, μάθηση, λήψη αποφάσεων και συναισθηματική ρύθμιση. Έτσι, το χρόνιο στρες συνδέεται με διαταραχές ύπνου, γνωστική έκπτωση, συναισθηματική απορρύθμιση και αυξημένο κίνδυνο νευροεκφυλιστικών ή ψυχιατρικών διαταραχών (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020; McEwen & Akil, 2020).

Στους ηλικιωμένους οργανισμούς, οι συνέπειες της χρόνιας ενεργοποίησης είναι εντονότερες, επειδή η φυσιολογική εφεδρεία και η ικανότητα ανάκαμψης είναι μειωμένες. Η απώλεια αλλοστατικής ευελιξίας σημαίνει ότι ο οργανισμός αδυνατεί να μεταβαίνει γρήγορα από κατάσταση στρες σε κατάσταση ανάκαμψης (Epel, 2020; Guidi et al., 2021). Αυτή η παρατεταμένη απορρύθμιση αυξάνει την ευθραυστότητα, την πολυνοσηρότητα και τον κίνδυνο λειτουργικής κατάρρευσης (Cosarderelioglu et al., 2025; Guidi et al., 2021; Howlett et al., 2021). Το Διάγραμμα 2.1 αποτυπώνει εννοιολογικά τη διαφοροποίηση ανάμεσα στην οξεία, αναστρέψιμη απόκριση και στη χρόνια, δυσπροσαρμοστική ενεργοποίηση.



Διάγραμμα 2.1. Χρονική δυναμική οξείας και χρόνιας απόκρισης στο στρες. Εννοιολογικό διάγραμμα: δεν

παρουσιάζονται πρωτογενή αριθμητικά δεδομένα. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (de Kloet & Joëls, 2024; Epel, 2020; Guidi et al., 2021; Lightman et al., 2020).

Συγκεκριμένα, το Διάγραμμα 2.1 αναδεικνύει ότι το κρίσιμο παθοφυσιολογικό σημείο δεν είναι η ίδια η ενεργοποίηση της απόκρισης στο στρες, αλλά η χρονική της διάρκεια και η αδυναμία επαρκούς απενεργοποίησης. Στη νεότητα, η οξεία απόκριση μπορεί να υποστηρίξει την επιβίωση και την προσαρμογή. Στη γήρανση, όμως, η μειωμένη φυσιολογική εφεδρεία και η βραδύτερη ανάκαμψη καθιστούν τη χρόνια ενεργοποίηση παράγοντα λειτουργικής εξάντλησης, ευθραυστότητας και πολυνοσηρότητας.

2.4 Αλλοστατική επιβάρυνση

Η αλλοστατική επιβάρυνση αποτελεί το σωρευτικό παθοφυσιολογικό κόστος που προκύπτει από τη συνεχή ή επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση των μηχανισμών αλλοστατικής προσαρμογής (Guidi et al., 2021). Δεν πρόκειται απλώς για την παρουσία στρες, αλλά για τη βιολογική φθορά που συσσωρεύεται όταν ο οργανισμός καλείται διαρκώς να προσαρμόζεται χωρίς επαρκή χρόνο ανάκαμψης (Epel, 2020; Guidi et al., 2021).

Η έννοια αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία στη βιολογία της γήρανσης, επειδή δείχνει ότι η φθορά δεν είναι μόνο αποτέλεσμα του χρόνου αλλά και αποτέλεσμα του ιστορικού επιβάρυνσης των προσαρμοστικών συστημάτων (Guidi et al., 2021; Volarić et al., 2024). Το νευροενδοκρινικό, το ανοσοποιητικό, το καρδιαγγειακό και το μεταβολικό σύστημα καταπονούνται όταν η προσαρμοστική ενεργοποίηση γίνεται χρόνια, οδηγώντας σε απώλεια λειτουργικής εφεδρείας και αυξημένη βιολογική ευαλωτότητα (Cosarderelioglu et al., 2025; Epel, 2020; Howlett et al., 2021).

Η αλλοστατική επιβάρυνση δεν προκύπτει μόνο από ακραία γεγονότα (Epel, 2020). Μπορεί να συσσωρευτεί από καθημερινές χρόνιες πιέσεις, όπως ψυχολογικό άγχος, κοινωνική απομόνωση, οικονομική ανασφάλεια, κακός ύπνος, καθιστική ζωή, χαμηλή ποιότητα διατροφής, χρόνια νοσήματα και δυσμενείς περιβαλλοντικές συνθήκες (Guidi et al., 2021; Volarić et al., 2024). Αυτό εξηγεί γιατί άτομα ίδιας χρονολογικής ηλικίας μπορεί να παρουσιάζουν διαφορετική βιολογική ηλικία και διαφορετικό βαθμό λειτουργικής ανθεκτικότητας (Cohen et al., 2022; Epel, 2020; Howlett et al., 2021).

Βιολογικά, η αλλοστατική επιβάρυνση εκδηλώνεται με νευροενδοκρινικές, μεταβολικές, ανοσολογικές και καρδιαγγειακές μεταβολές (Guidi et al., 2021; Volarić et al., 2024). Συχνά

παρατηρούνται διαταραχή του ρυθμού κορτιζόλης, επίμονη συμπαθητική υπερδραστηριότητα, αυξημένη αρτηριακή πίεση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μεταβολική απορρύθμιση, οξειδωτικό στρες και χρόνια φλεγμονώδης ενεργοποίηση (Alhazzaa et al., 2026; Guidi et al., 2021; Liberale et al., 2022).

Η χρόνια φλεγμονή κατέχει κεντρική θέση σε αυτή τη διαδικασία (Ferrucci & Fabbri, 2018; Franceschi et al., 2018; Karpuzoglu et al., 2025). Η παρατεταμένη ανοσολογική ενεργοποίηση αυξάνει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη-6 (Interleukin-6, IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-alpha, TNF-alpha) (Franceschi et al., 2018; Guidi et al., 2021; Karpuzoglu et al., 2025). Οι μεσολαβητές αυτοί συμβάλλουν σε αθηροσκλήρωση, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σαρκοπενία και εκφυλιστικές διεργασίες πολλαπλών οργάνων (Ferrucci & Fabbri, 2018; Karpuzoglu et al., 2025; Liberale et al., 2022). Η φλεγμονή επομένως λειτουργεί ως βασική συνέπεια της παρατεταμένης αλλοστατικής ενεργοποίησης και ταυτόχρονα ως μηχανισμός που επιταχύνει τη φυσιολογική απορρύθμιση (Epel, 2020; Franceschi et al., 2018; Guidi et al., 2021).

Παράλληλα, η αλλοστατική επιβάρυνση σχετίζεται με αυξημένο οξειδωτικό στρες και μείωση της κυτταρικής επιδιορθωτικής ικανότητας (Alhazzaa et al., 2026; Yousefzadeh et al., 2021). Η υπερβολική παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου προκαλεί βλάβες σε λιπίδια, πρωτεΐνες και DNA, ενισχύοντας τη γονιδιωματική αστάθεια, την κυτταρική δυσλειτουργία και την απώλεια ομοιοστατικής επάρκειας (Alhazzaa et al., 2026; López-Otín et al., 2023; Yousefzadeh et al., 2021).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η σχέση της αλλοστατικής επιβάρυνσης με δείκτες βιολογικής γήρανσης (Epel, 2020; Volarić et al., 2024). Υψηλά επίπεδα επιβάρυνσης έχουν συσχετισθεί με επιταχυνόμενη βράχυνση τελομερών, μειωμένη αναγεννητική ικανότητα και αυξημένο κίνδυνο λειτουργικής έκπτωσης, χρόνιων νοσημάτων και θνητότητας (Guidi et al., 2021; Volarić et al., 2024). Η αλλοστατική επιβάρυνση λειτουργεί έτσι ως γέφυρα ανάμεσα στο χρόνιο στρες, στους μοριακούς μηχανισμούς γήρανσης και στην κλινική ευαλωτότητα (Epel, 2020; Guidi et al., 2021; López-Otín et al., 2023).

Η εκτίμησή της πραγματοποιείται συνήθως μέσω συνδυασμού βιοδεικτών (Guidi et al., 2021; Seeman et al., 2001; Volarić et al., 2024). Σε αυτούς περιλαμβάνονται η κορτιζόλη, η αρτηριακή πίεση, η γλυκόζη νηστείας, η σπλαχνική παχυσαρκία, η C-αντιδρώσα

πρωτεΐνη, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και άλλοι δείκτες μεταβολικής, καρδιαγγειακής και ανοσολογικής επιβάρυνσης (Guidi et al., 2021; Volarić et al., 2024). Οι δείκτες αυτοί δεν αποτυπώνουν μόνο την ηλικία σε έτη, αλλά τον βαθμό βιολογικής φθοράς και λειτουργικής επιβάρυνσης του οργανισμού (Guidi et al., 2021; Seeman et al., 2001).

Συνεπώς, η αλλοστατική επιβάρυνση αποτελεί θεωρητικά και κλινικά κρίσιμη έννοια (Guidi et al., 2021). Εξηγεί γιατί το χρόνιο στρες, οι κοινωνικές ανισότητες, η διαταραχή του ύπνου, οι χρόνιες νόσοι και οι περιβαλλοντικές πιέσεις επιταχύνουν τη βιολογική γήρανση (Alhazzaa et al., 2026; Epel, 2020; Guidi et al., 2021). Επίσης συνδέει την κυτταρική απορρύθμιση με την πολυνοσηρότητα, την ευθραυστότητα και τη λειτουργική έκπτωση. Όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 2.1, οι δείκτες αλλοστατικής επιβάρυνσης αφορούν πολλαπλά και αλληλένδετα συστήματα.

Πίνακας 2.1. Πολυσυστημικοί δείκτες αλλοστατικής επιβάρυνσης και λειτουργική ερμηνεία. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Guidi et al., 2021; McEwen & Stellar, 1993; Seeman et al., 2001; Volarić et al., 2024).

Σύστημα / Άξονας	Ενδεικτικοί Δείκτες	Λειτουργική Ερμηνεία στη Γήρανση
Νευροενδοκρινικός άξονας	Κορτιζόλη, διαταραχή ημερήσιου ρυθμού, μειωμένη αρνητική ανάδραση	Δείχνει ότι το σύστημα στρες παραμένει ενεργοποιημένο ή δεν επανέρχεται πλήρως μετά το ερέθισμα.
Αυτόνομο νευρικό σύστημα	Μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού, αυξημένος συμπαθητικός τόνος	Αντανακλά μικρότερη ικανότητα ταχείας προσαρμογής στις μεταβαλλόμενες ανάγκες.
Καρδιαγγειακό πεδίο	Αρτηριακή πίεση, σφυγμική πίεση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	Μεταφράζει τη χρόνια νευροενδοκρινική ενεργοποίηση σε αιμοδυναμική και αγγειακή καταπόνηση.
Μεταβολικό πεδίο	Γλυκόζη, ινσουλινοαντίσταση, κεντρική παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία	Δείχνει μετατόπιση από μεταβολική ευελιξία σε ενεργειακή απορρύθμιση.
Ανοσοφλεγμονώδες πεδίο	IL-6, CRP, TNF-α, χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή	Συνδέει το χρόνιο στρες με φλεγμονογήρανση (inflammaging), ιστική βλάβη και απώλεια ανθεκτικότητας.

Συγκεκριμένα, ο Πίνακας 2.1 δείχνει ότι η αλλοστατική επιβάρυνση δεν μπορεί να αποδοθεί σε έναν μεμονωμένο βιοδείκτη, αλλά προκύπτει από τη συνδυασμένη απορρύθμιση πολλών φυσιολογικών συστημάτων. Οι νευροενδοκρινικοί, αυτόνομοι, μεταβολικοί, ανοσοφλεγμονώδεις και καρδιαγγειακοί δείκτες λειτουργούν ως επιμέρους ενδείξεις του ίδιου φαινομένου: της αυξημένης βιολογικής προσπάθειας που απαιτείται για να διατηρηθεί η λειτουργική ισορροπία. Επομένως, ο πίνακας ενισχύει την κεντρική θέση του κεφαλαίου ότι το χρόνιο στρες δεν επιβαρύνει μόνο ένα σύστημα, αλλά μετατρέπεται σε πολυσυστημικό φορτίο που μειώνει τη φυσιολογική εφεδρεία και επιταχύνει τη μετάβαση προς ευαλωτότητα, πολυνοσηρότητα και λειτουργική έκπτωση.

2.5 Αλλοστατική υπερφόρτωση και συστημική απορρύθμιση

Η αλλοστατική υπερφόρτωση (allostatic overload) αποτελεί το προχωρημένο στάδιο της αλλοστατικής επιβάρυνσης (Guidi et al., 2021). Σε αυτό το σημείο, το σωρευτικό κόστος της χρόνιας προσαρμογής υπερβαίνει την ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί λειτουργική ισορροπία (Guidi et al., 2021; Volarić et al., 2024). Οι μηχανισμοί που φυσιολογικά εξυπηρετούν την επιβίωση παύουν να λειτουργούν προστατευτικά και μετατρέπονται σε παράγοντες πολυσυστηματικής δυσλειτουργίας (Guidi et al., 2021; McEwen & Stellar, 1993).

Η μετάβαση στην υπερφόρτωση δεν είναι αιφνίδια. Εγκαθίσταται όταν τα στρεσογόνα ερεθίσματα είναι πολύ συχνά, ιδιαίτερα έντονα ή παρατεταμένα, όταν οι μηχανισμοί ανάκαμψης είναι ανεπαρκείς ή όταν η φυσιολογική εφεδρεία έχει ήδη μειωθεί λόγω ηλικίας, χρόνιων νοσημάτων ή προηγούμενης επιβάρυνσης (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; Lipsitz, 2002). Τότε οι μηχανισμοί αρνητικής ανάδρασης χάνουν την ακρίβειά τους και η φυσιολογική ευελιξία περιορίζεται (Cohen et al., 2022; Lipsitz, 2002).

Σε νευροενδοκρινικό επίπεδο, η παρατεταμένη ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης-επινεφριδίων οδηγεί σε επίμονη υπερκορτιζολαιμία (hypercortisolemia) (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Η συνεχής έκθεση των ιστών σε υψηλά επίπεδα κορτιζόλης προκαλεί ινσουλινοαντοχή, υπεργλυκαιμία, αυξημένη λιπογένεση, σπλαχνική παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020).

Η ίδια καταβολική ορμονική κατάσταση επηρεάζει το μυοσκελετικό σύστημα (Cruz-Jentoft et al., 2019; de Kloet & Joëls, 2024). Η κορτιζόλη αυξάνει τον πρωτεϊνικό καταβολισμό,

συμβάλλοντας στην απώλεια μυϊκής μάζας και στη σαρκοπενία, ενώ παράλληλα προάγει την απώλεια οστικής πυκνότητας, την οστεοπενία ή την οστεοπόρωση και τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων στους ηλικιωμένους πληθυσμούς (Cruz-Jentoft et al., 2019; Kim & Rockwood, 2024; Lightman et al., 2020). Οι μηχανισμοί αυτοί συνδέουν την ενδοκρινική απορρύθμιση με τη μυοσκελετική έκπτωση και την ευθραυστότητα (de Kloet & Joëls, 2024; Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024).

Σε ανοσολογικό επίπεδο, η χρόνια έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ανοσοεπιτήρηση, αυξημένη ευαλωτότητα σε λοιμώξεις και ταυτόχρονη διατήρηση χρόνιας χαμηλού βαθμού φλεγμονής (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023). Το φαινομενικά αντιφατικό αυτό σχήμα, δηλαδή μειωμένη αποτελεσματικότητα της άμυνας αλλά αυξημένος φλεγμονώδης τόνος, αποτελεί κεντρικό χαρακτηριστικό της ανοσογήρανσης (Fulop et al., 2017; Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025).

Σε καρδιαγγειακό επίπεδο, η παρατεταμένη συμπαθητική υπερδραστηριότητα αυξάνει τη συστηματική αγγειακή αντίσταση, την αρτηριακή πίεση και την αιμοδυναμική καταπόνηση (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η χρόνια αγγειοσύσπαση και η αυξημένη έκθεση σε κατεχολαμίνες προάγουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αγγειακή σκλήρυνση, οξειδωτική βλάβη και επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης. Έτσι, η αλλοστατική υπερφόρτωση συμβάλλει στην υπέρταση, στη στεφανιαία νόσο και στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021).

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η παρατεταμένη δράση της κορτιζόλης επηρεάζει τον υπόκαμπο, την αμυγδαλή και τον προμετωπιαίο φλοιό (de Kloet & Joëls, 2024; McEwen & Akil, 2020). Η μεταβολή αυτών των περιοχών επηρεάζει μνήμη, συναισθηματική ρύθμιση, εκτελεστικές λειτουργίες και απόκριση στο στρες (de Kloet & Joëls, 2024; McEwen & Akil, 2020). Η νευροενδοκρινική υπερφόρτωση συνδέεται επομένως με διαταραχές ύπνου, γνωστική έκπτωση, συναισθηματική απορρύθμιση και αυξημένη ευαλωτότητα σε νευροεκφυλιστικές διεργασίες (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020; McEwen & Akil, 2020).

Η αλλοστατική υπερφόρτωση πρέπει να γίνει αντιληπτή ως σημείο καμψής (Guidi et al., 2021). Μέχρι ένα σημείο, η προσαρμογή επιτρέπει στον οργανισμό να ανταποκρίνεται σε απαιτήσεις (de Kloet & Joëls, 2024). Μετά από αυτό το σημείο, η ίδια η προσαρμογή παράγει απορρύθμιση (Guidi et al., 2021; Volarić et al., 2024). Οι ρυθμιστικοί άξονες

αποδιοργανώνονται, τα όργανα χάνουν συντονισμό, η επικοινωνία μεταξύ συστημάτων εξασθενεί και η αποκατάσταση μετά από νέο στρεσογόνο ερέθισμα γίνεται ολοένα δυσκολότερη (Guidi et al., 2021; Howlett et al., 2021).

Στη γήρανση, η υπερφόρτωση έχει ιδιαίτερη σημασία επειδή συμπίπτει με μειωμένη φυσιολογική εφεδρεία (Cosarderelioglu et al., 2025; Howlett et al., 2021). Ο ηλικιωμένος οργανισμός μπορεί να φαίνεται σταθερός σε κατάσταση ηρεμίας, αλλά να απορρυθμίζεται δυσανάλογα μετά από λοίμωξη, πτώση, χειρουργική επέμβαση, μεταβολική διαταραχή ή αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής (Cosarderelioglu et al., 2025; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023). Η κατάσταση αυτή αποτελεί το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο πάνω στο οποίο αναπτύσσονται η πολυνοσηρότητα, η πολυφαρμακία και τελικά η ευθραυστότητα (Howlett et al., 2021; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025).

2.6 Πολυνοσηρότητα και πολυφαρμακία

Η πολυνοσηρότητα (multimorbidity) ορίζεται ως η ταυτόχρονη παρουσία δύο ή περισσότερων χρόνιων νοσημάτων στο ίδιο άτομο και αποτελεί ένα από τα χαρακτηριστικότερα κλινικά φαινόμενα της γήρανσης (Howlett et al., 2021; Umegaki, 2025). Στο πλαίσιο του παρόντος κεφαλαίου, δεν παρουσιάζεται ως απλή συνύπαρξη ανεξάρτητων παθήσεων, αλλά ως έκφραση συστημικής απορρύθμισης και συσσωρευμένης αλλοστατικής επιβάρυνσης (Guidi et al., 2021; Mira et al., 2025).

Παραδοσιακά, οι χρόνιες νόσοι αντιμετωπίζονταν ως μεμονωμένες παθολογικές οντότητες (Howlett et al., 2021; Kennedy et al., 2014). Η σύγχρονη φυσιολογία της γήρανσης, όμως, δείχνει ότι πολλές ηλικιακές παθήσεις μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς: χρόνια φλεγμονή, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, κυτταρική γήρανση, αυξημένο οξειδωτικό στρες, διαταραχή της πρωτεόστασης και αλλοστατική υπερφόρτωση. Έτσι, η συνύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, νεφρικής δυσλειτουργίας, σαρκοπενίας, οστεοπόρωσης, γνωστικής έκπτωσης και νευροεκφυλιστικών διαταραχών δεν είναι τυχαία, αλλά αντανακλά κοινή βιολογική απορρύθμιση (Howlett et al., 2021; Kennedy et al., 2014; López-Otín et al., 2023).

Κάθε χρόνιο νόσημα προσθέτει νέο φορτίο στα ήδη αποδυναμωμένα προσαρμοστικά συστήματα (Howlett et al., 2021; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία μειώνει την αιμάτωση και την οξυγόνωση των ιστών, ο σακχαρώδης

διαβήτη ενισχύει το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή, η νεφρική δυσλειτουργία διαταράσσει τη μεταβολική και ηλεκτρολυτική ισορροπία, η σαρκοπενία περιορίζει την κινητικότητα και τη φυσιολογική εφεδρεία, ενώ οι νευροεκφυλιστικές μεταβολές επηρεάζουν τη γνωστική και συναισθηματική σταθερότητα (McEwen & Akil, 2020; R. Zhang et al., 2025).

Η πολυνοσηρότητα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας, αναπηρίας, πτώσεων, εξάρτησης από τρίτους και θνητότητας (Howlett et al., 2021; Umegaki, 2025). Ταυτόχρονα, περιορίζει την ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης και μειώνει την ανθεκτικότητα του οργανισμού απέναντι σε νέες βιολογικές επιβαρύνσεις. Όσο μειώνεται η φυσιολογική εφεδρεία, ακόμη και μικρές διαταραχές μπορούν να οδηγήσουν σε απότομη λειτουργική απορρύθμιση (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; Mira et al., 2025).

Η παρουσία πολλαπλών νοσημάτων οδηγεί συχνά στη χορήγηση πολλαπλών φαρμακευτικών αγωγών, δημιουργώντας το φαινόμενο της πολυφαρμακίας (polypharmacy) (Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Αν και πολλές θεραπείες είναι αναγκαίες, η πολυφαρμακία μπορεί να λειτουργήσει ως πρόσθετος παράγοντας αλλοστατικής επιβάρυνσης (Umegaki, 2025). Αυξάνει τον κίνδυνο φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, ανεπιθύμητων ενεργειών, φαρμακευτικής τοξικότητας, ορθοστατικής υπότασης, διαταραχών ισορροπίας, πτώσεων, παραληρήματος και γνωστικής επιδείνωσης (Mira et al., 2025; Umegaki, 2025).

Οι ηλικιωμένοι είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στις επιδράσεις της πολυφαρμακίας λόγω αλλαγών στη φαρμακοκινητική και στη φαρμακοδυναμική (Kim & Rockwood, 2024; Umegaki, 2025). Η μειωμένη ηπατική και νεφρική κάθαρση περιορίζει τον μεταβολισμό και την αποβολή φαρμάκων, ενώ η αύξηση του λιπώδους ιστού και η μείωση του συνολικού ύδατος μεταβάλλουν την κατανομή πολλών ουσιών. Έτσι, φάρμακα που είναι ανεκτά σε νεότερους ασθενείς μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές σε ηλικιωμένους (Mira et al., 2025; Umegaki, 2025).

Ιδιαίτερη σημασία έχει ο καταρράκτης συνταγογράφησης (prescription cascade), κατά τον οποίο μια ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου παρερμηνεύεται ως νέο νόσημα και οδηγεί σε προσθήκη νέας αγωγής (Umegaki, 2025). Το φαινόμενο αυτό αυξάνει το φαρμακευτικό φορτίο και μπορεί να επιδεινώσει την κινητική, γνωστική και αυτόνομη λειτουργία (Howlett et al., 2021; Umegaki, 2025). Αντίστοιχα, το αυξημένο αντιχολινεργικό φορτίο

σχετίζεται με πτώσεις, σύγχυση, γνωστική έκπτωση και περαιτέρω εδραίωση της ευθραυστότητας (Kim & Rockwood, 2024; Umegaki, 2025).

Η αλληλεπίδραση πολυνοσηρότητας, πολυφαρμακίας και ευθραυστότητας συχνά περιγράφεται ως «γηριατρικό τρίγωνο» (Umegaki, 2025). Η πολυνοσηρότητα αυξάνει την ανάγκη για φάρμακα, η πολυφαρμακία επιβαρύνει περαιτέρω τη λειτουργικότητα και η ευθραυστότητα μειώνει την ικανότητα του οργανισμού να αντέχει τόσο τα νοσήματα όσο και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις (Howlett et al., 2021; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Το αποτέλεσμα είναι ένας αυτοτροφοδοτούμενος κύκλος μείωσης λειτουργικού αποθέματος, απώλειας αυτονομίας και αυξανόμενης εξάρτησης από τρίτους (Howlett et al., 2021; Umegaki, 2025).

Συνολικά, η γήρανση δεν παρουσιάζεται ως απλή συσσώρευση βλαβών, αλλά ως προοδευτική διαταραχή προσαρμογής (Cohen et al., 2022; Guidi et al., 2021). Η αλλοστατική επιβάρυνση, η χρόνια νευροενδοκρινική ενεργοποίηση, η μεταβολική δυσλειτουργία, η φλεγμονή, η πολυνοσηρότητα και η πολυφαρμακία συνδέονται ως διαδοχικά επίπεδα της ίδιας βιολογικής πορείας (Franceschi et al., 2018; Umegaki, 2025). Η φλεγμονώδης και ανοσολογική διάσταση αυτής της πορείας αναδεικνύει περαιτέρω την απώλεια ομοιοστατικής ικανότητας του γηράσκοντος οργανισμού (Billman, 2020; Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021).

2.7 Σύνοψη Κεφαλαίου 2 και μετάβαση

Το κεφάλαιο αυτό έδειξε ότι η αλλόσταση αποτελεί βασικό μηχανισμό προσαρμογής του οργανισμού, καθώς επιτρέπει τη διατήρηση της λειτουργικής σταθερότητας μέσα από δυναμικές μεταβολές των φυσιολογικών συστημάτων. Όταν όμως η ενεργοποίηση των μηχανισμών προσαρμογής είναι παρατεταμένη, επαναλαμβανόμενη ή ανεπαρκώς ρυθμιζόμενη, το προστατευτικό αυτό σύστημα μετατρέπεται σε πηγή βιολογικού κόστους. Η αλλοστατική επιβάρυνση εκφράζει ακριβώς αυτή τη σωρευτική φθορά που προκύπτει από τη χρόνια ενεργοποίηση νευροενδοκρινικών, αυτόνομων, μεταβολικών και ανοσολογικών μηχανισμών.

Η σύνδεση της αλλοστατικής επιβάρυνσης με την πολυνοσηρότητα και την πολυφαρμακία δείχνει ότι η γήρανση δεν εξελίσσεται μόνο σε επίπεδο κυττάρου, αλλά και σε επίπεδο συστημικής απορρύθμισης. Το επόμενο κεφάλαιο εστιάζει σε έναν από τους

σημαντικότερους μηχανισμούς αυτής της απορρύθμισης: τη χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονώδη ενεργοποίηση που χαρακτηρίζει τη φλεγμονογήρανση και τη λειτουργική έκπτωση του ανοσοποιητικού συστήματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΦΛΕΓΜΟΝΟΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΓΗΡΑΝΣΗ

Η ανάλυση της αλλόστασης και της αλλοστατικής επιβάρυνσης ανέδειξε ότι η συνεχής προσπάθεια προσαρμογής του οργανισμού στις μεταβαλλόμενες απαιτήσεις του εσωτερικού και εξωτερικού περιβάλλοντος έχει βιολογικό κόστος. Όταν οι προσαρμοστικοί μηχανισμοί ενεργοποιούνται παροδικά, λειτουργούν προστατευτικά. Όταν όμως παραμένουν ενεργοί για μεγάλο χρονικό διάστημα, μετατρέπονται σε παράγοντες απορρύθμισης της ομοιόστασης, μείωσης της λειτουργικής εφεδρείας και αύξησης της ευαλωτότητας απέναντι σε παθολογικούς παράγοντες (Guidi et al., 2021; Lipsitz, 2002; McEwen & Stellar, 1993).

Στο ανοσολογικό επίπεδο, η μετάβαση αυτή εκφράζεται κυρίως ως μεταβολή του χαρακτήρα της φλεγμονής (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Η φλεγμονή αποτελεί φυσιολογικά μηχανισμό άμυνας, επιδιόρθωσης και αποκατάστασης της ιστικής ακεραιότητας (Fulop et al., 2023; Furman et al., 2019). Η οξεία φλεγμονώδης απόκριση έχει σαφή έναρξη, συγκεκριμένο σκοπό και φυσιολογικά καταλήγει σε λύση της φλεγμονής (Fulop et al., 2023; Furman et al., 2019). Αντίθετα, κατά τη γήρανση αναπτύσσεται μια χρόνια, χαμηλού βαθμού και συστηματική φλεγμονώδης κατάσταση, η οποία δεν εξυπηρετεί πλέον αποκλειστικά την άμυνα, αλλά συμβάλλει στην ιστική φθορά και στη συστηματική απορρύθμιση (Ferrucci & Fabbri, 2018; Franceschi et al., 2018; Furman et al., 2019).

Η κατάσταση αυτή αποδίδεται με τον όρο φλεγμονογήρανση (inflammaging) (Franceschi et al., 2000). Στην πρώτη εμφάνισή του ο όρος δηλώνει τη χρόνια, χαμηλού βαθμού, άσηπτη και συστηματική φλεγμονή που συνοδεύει τη βιολογική γήρανση (Franceschi et al., 2000, 2018; Karpuzoglu et al., 2025). Η σημασία της έννοιας είναι κεντρική, διότι επιτρέπει να συνδεθούν σε ενιαίο παθοφυσιολογικό πλαίσιο η κυτταρική γήρανση, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η ανοσολογική απορρύθμιση, η μεταβολική διαταραχή, η μικροβιακή δυσβίωση και η λειτουργική έκπτωση των οργανικών συστημάτων (Fulop et al., 2023; Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; López-Otín et al., 2023).

Παράλληλα, η γήρανση χαρακτηρίζεται από ανοσογήρανση (immunosenescence), δηλαδή προοδευτική έκπτωση της λειτουργικότητας του ανοσοποιητικού συστήματος (Fulop et al.,

2017, 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Η ανοσογήρανση δημιουργεί ένα φαινομενικά αντιφατικό αλλά χαρακτηριστικό πρότυπο: μειωμένη ικανότητα αντιμετώπισης λοιμώξεων, κακοηθών κυττάρων και νέων αντιγόνων, ενώ ταυτόχρονα διατηρείται αυξημένη προφλεγμονώδης δραστηριότητα (Fulop et al., 2017, 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

Το ανοσοφλεγμονώδες υπόστρωμα της γήρανσης παρουσιάζεται προοδευτικά: αρχικά μέσω της φλεγμονογήρανσης και της γήρανσης που σχετίζεται με τη συσσώρευση κυτταρικών αποβλήτων, στη συνέχεια μέσω του εκκριτικού φαινοτύπου των γηρασμένων κυττάρων και κατόπιν μέσω της ανοσογήρανσης, του φλεγμονοσώματος NLRP3, του μικροβιώματος, της νευροφλεγμονής και της αγγειακής φλεγμονής. Έτσι αναδεικνύεται πώς η ανοσολογική απορρύθμιση μετατρέπεται σε συστημική φυσιολογική έκπτωση (Ferrucci & Fabbri, 2018; Fulop et al., 2023; Liberale et al., 2022). Η Εικόνα 3.1 συνοψίζει εννοιολογικά τον ανοσοφλεγμονώδη χάρτη της γήρανσης.



Εικόνα 3.1. Ανοσοφλεγμονώδης χάρτης της φλεγμονογήρανσης και της ανοσογήρανσης. Εννοιολογική απεικόνιση: δεν παρουσιάζονται πρωτογενή αριθμητικά δεδομένα. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Ferrucci & Fabbri, 2018; Franceschi et al., 2000, 2018; Fulop et al., 2023; Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025).

Συγκεκριμένα, η Εικόνα 3.1 συνοψίζει τον τρόπο με τον οποίο η φλεγμονογήρανση και η ανοσογήρανση συγκλίνουν σε ένα κοινό ανοσοφλεγμονώδες υπόστρωμα. Η αξία της εικόνας είναι ότι παρουσιάζει την ηλικιακή φλεγμονή όχι ως μεμονωμένο μηχανισμό, αλλά ως δίκτυο αλληλεπιδράσεων ανάμεσα σε κυτταρική βλάβη, γηρασμένα κύτταρα, εκκριτικούς παράγοντες, ανοσολογική εξάντληση και μειωμένη ικανότητα απομάκρυνσης

κυτταρικών αποβλήτων. Έτσι, εισάγει το Κεφάλαιο 3 ως ανάλυση της φλεγμονής ως κεντρικού κόμβου ομοιοστατικής απορρύθμισης.

3.1 Η έννοια της φλεγμονογήρανσης και της γήρανσης από κυτταρικά απόβλητα

Η φλεγμονογήρανση περιγράφει τη χρόνια, χαμηλού βαθμού, άσηπτη φλεγμονώδη κατάσταση που εμφανίζεται προοδευτικά με την αύξηση της βιολογικής ηλικίας (Franceschi et al., 2000, 2018; Karpuzoglu et al., 2025). Δεν πρόκειται για οξεία αντίδραση σε συγκεκριμένο παθογόνο, αλλά για επίμονη ανοσολογική ενεργοποίηση που εμφανίζεται ακόμη και απουσία ενεργού λοίμωξης ή εμφανώς εγκατεστημένης φλεγμονώδους νόσου (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2017; Karpuzoglu et al., 2025). Η διάκριση αυτή είναι κρίσιμη: η οξεία φλεγμονή είναι περιορισμένη, στοχευμένη και αποκαταστατική, ενώ η φλεγμονογήρανση είναι διάχυτη, μακροχρόνια και δυσπροσαρμοστική (Franceschi et al., 2000, 2018; Furman et al., 2019).

Η χρόνια αυτή φλεγμονώδης δραστηριότητα δεν προέρχεται από μία μόνο πηγή (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Αποτελεί το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλών μηχανισμών: συσσώρευση γηρασμένων κυττάρων, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, μειωμένη αυτοφαγία, απώλεια πρωτεόστασης, διαταραχή της εντερικής μικροβιακής ισορροπίας, αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού και επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος (Di Micco et al., 2021; Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; López-Otín et al., 2023). Έτσι, η φλεγμονογήρανση δεν αποτελεί απλώς ανοσολογικό φαινόμενο, αλλά συστημική εκδήλωση της αποδυνάμωσης των ομοιοστατικών δικτύων (Cohen et al., 2022; Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

Σημαντικό στοιχείο είναι ότι η φλεγμονογήρανση συνδέει τα μοριακά συμβάντα της γήρανσης με την κλινική πολυνοσηρότητα (Ferrucci & Fabbri, 2018; Furman et al., 2019; Howlett et al., 2021). Η παρατεταμένη έκθεση των ιστών σε προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, χημειοκίνες, προϊόντα κυτταρικής βλάβης και οξειδωτικό στρες επιταχύνει την αγγειακή γήρανση, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη νευροεκφύλιση, τη μυϊκή απώλεια, την ευθραυστότητα και τη μειωμένη ικανότητα ανάρρωσης μετά από στρεσογόνα γεγονότα (Ferrucci & Fabbri, 2018; Furman et al., 2019; Liberale et al., 2022). Με άλλα λόγια, η

φλεγμονογήρανση λειτουργεί ως κοινός παθοφυσιολογικός πυρήνας πολλών ηλικιοεξαρτώμενων νοσημάτων (Ferrucci & Fabbri, 2018; Franceschi et al., 2018; Furman et al., 2019).

Στο ίδιο πλαίσιο εντάσσεται η γήρανση που σχετίζεται με τη συσσώρευση κυτταρικών αποβλήτων (Garb-aging) (Franceschi et al., 2018; Karpuzoglu et al., 2025). Ο όρος περιγράφει τη χρόνια φλεγμονώδη επιβάρυνση που προκαλείται όταν ο οργανισμός δεν απομακρύνει αποτελεσματικά τα κυτταρικά απόβλητα, δηλαδή κατεστραμμένα οργανίδια, πρωτεϊνικά συσσωματώματα, υπολείμματα κυτταρικού θανάτου και άλλα μοριακά προϊόντα βλάβης (Fulop et al., 2023; Furman et al., 2019; Pomatto et al., 2019).

Η γήρανση από κυτταρικά απόβλητα συνδέεται άμεσα με την έκπτωση της αυτοφαγίας, της μιτοφαγίας και των μηχανισμών πρωτεϊνικού καθαρισμού (Kaushik & Cuervo, 2018; López-Otín et al., 2023; Pomatto et al., 2019). Όταν αυτά τα συστήματα υπολειτουργούν, τα κύτταρα αδυνατούν να απομακρύνουν αποτελεσματικά τα προϊόντα βλάβης. Τα υπολείμματα αυτά αναγνωρίζονται από το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα ως σήματα κινδύνου και ενεργοποιούν φλεγμονώδεις οδούς. Έτσι, η αποτυχία του κυτταρικού καθαρισμού μετατρέπεται σε σήμα συστημικής φλεγμονής (Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025).

Η εννοιολογική σημασία της φλεγμονογήρανσης είναι ότι μετατοπίζει την ερμηνεία της γήρανσης από τη μεμονωμένη κυτταρική βλάβη στη διαταραχή της επικοινωνίας μεταξύ κυττάρων, ιστών και οργανικών συστημάτων (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025; López-Otín et al., 2023). Η γήρανση δεν εμφανίζεται μόνο επειδή συσσωρεύονται βλάβες, αλλά επειδή ο οργανισμός αδυνατεί να τις επιδιορθώσει, να τις απομονώσει, να τις απομακρύνει και να επαναφέρει την ισορροπία. Η χρόνια φλεγμονή είναι επομένως τόσο συνέπεια όσο και επιταχυντής της απώλειας ομοιοστατικής ικανότητας (Cohen et al., 2022; Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023).

3.2 Εκκριτικός φαινότυπος των γηρασμένων κυττάρων και προφλεγμονώδεις μικροπεριβάλλον

Κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της φλεγμονογήρανσης διαδραματίζουν τα γηρασμένα κύτταρα (Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonja, 2020). Τα κύτταρα αυτά έχουν απολέσει την ικανότητα κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αλλά δεν είναι λειτουργικά αδρανή

(Di Micco et al., 2021). Παραμένουν μεταβολικά ενεργά, τροποποιούν το περιβάλλον τους και επηρεάζουν τη συμπεριφορά γειτονικών κυττάρων μέσω ενός ειδικού εκκριτικού προγράμματος, το οποίο στην πρώτη του εμφάνιση αποδίδεται ως εκκριτικός φαινότυπος συνδεδεμένος με την κυτταρική γήρανση (Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP) (Di Micco et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019; Kirkland & Tchkonja, 2020).

Ο εκκριτικός φαινότυπος περιλαμβάνει ένα ευρύ σύνολο βιολογικά ενεργών μορίων (Di Micco et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019). Σε αυτά ανήκουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη-6, η ιντερλευκίνη-1β, η ιντερλευκίνη-18 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α, χημειοκίνες που προσελκύουν ανοσοκύτταρα, αυξητικοί παράγοντες, πρωτεάσες, μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και μόρια που μεταβάλλουν τη δομή του ιστικού μικροπεριβάλλοντος (Di Micco et al., 2021; Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025). Μέσω αυτών των εκκρίσεων, ένα γηρασμένο κύτταρο μπορεί να μετατραπεί σε ενεργό ρυθμιστή χρόνιας φλεγμονής (Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonja, 2020).

Η αρχική βιολογική λειτουργία της κυτταρικής γήρανσης και του εκκριτικού φαινοτύπου δεν είναι αποκλειστικά παθολογική (Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonja, 2020). Σε νεαρούς οργανισμούς και σε παροδικές καταστάσεις, η κυτταρική γήρανση μπορεί να συμβάλει στην καταστολή του καρκινικού μετασχηματισμού, στην επούλωση ιστών και στην απομάκρυνση βλαβερών κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα (Di Micco et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019; Kirkland & Tchkonja, 2020). Το πρόβλημα προκύπτει όταν τα γηρασμένα κύτταρα συσσωρεύονται και δεν απομακρύνονται αποτελεσματικά (Gorgoulis et al., 2019; Kirkland & Tchkonja, 2020). Τότε ο εκκριτικός φαινότυπος μετατρέπεται από παροδικό σήμα επιδιόρθωσης σε μόνιμη πηγή φλεγμονώδους επιβάρυνσης (Di Micco et al., 2021; Franceschi et al., 2018; Kirkland & Tchkonja, 2020).

Η χρόνια παρουσία του εκκριτικού φαινοτύπου μεταβάλλει τη σύσταση της εξωκυττάριας ουσίας, προάγει την ίνωση, διαταράσσει τη λειτουργία των βλαστοκυτταρικών δεξαμενών και μειώνει την αναγεννητική ικανότητα των ιστών (Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonja, 2020). Παράλληλα, τα μόρια που εκκρίνονται από τα γηρασμένα κύτταρα μπορούν να προκαλέσουν παρακρινική κυτταρική γήρανση, δηλαδή μετάδοση της γηραντικής κατάστασης σε γειτονικά κύτταρα που αρχικά δεν ήταν γηρασμένα (Di Micco

et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019). Με αυτόν τον τρόπο η κυτταρική δυσλειτουργία αποκτά χωρική επέκταση μέσα στον ιστό (Di Micco et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019).

Ο εκκριτικός φαινότυπος συνδέει άμεσα την κυτταρική γήρανση με τη φλεγμονογήρανση (Di Micco et al., 2021; Franceschi et al., 2018; Kirkland & Tchkonina, 2020). Τα γηρασμένα κύτταρα δεν αποτελούν απλώς δείκτες βιολογικής ηλικίας, αλλά ενεργούς παραγωγούς φλεγμονωδών και αναδιαμορφωτικών σημάτων (Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonina, 2020). Η συσσώρευσή τους συμβάλλει στη χρόνια ανοσολογική ενεργοποίηση, στην ιστική αποδιοργάνωση και στη σταδιακή απώλεια της φυσιολογικής εφεδρείας (Di Micco et al., 2021; Franceschi et al., 2018; Howlett et al., 2021).

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στα γηρασμένα κύτταρα ή στα μόρια του εκκριτικού φαινοτύπου έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, επειδή επιχειρούν να περιορίσουν την παρατεταμένη προφλεγμονώδη σηματοδότηση (Chaib et al., 2022; Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonina, 2020). Η βασική παθοφυσιολογική θέση είναι ότι η κυτταρική γήρανση δημιουργεί προφλεγμονώδεις μικροπεριβάλλον, το οποίο διευκολύνει τη μετάβαση από την τοπική κυτταρική βλάβη στη συστημική απορρύθμιση (Di Micco et al., 2021; Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023).

3.3 Ανοσογήρανση

Η ανοσογήρανση αναφέρεται στο σύνολο των δομικών, λειτουργικών και ποιοτικών μεταβολών που υφίσταται το ανοσοποιητικό σύστημα κατά τη γήρανση (Fulop et al., 2017, 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Οι μεταβολές αυτές αφορούν τόσο την έμφυτη ανοσία, δηλαδή την άμεση και μη ειδική άμυνα, όσο και την επίκτητη ανοσία, δηλαδή την εξειδικευμένη και αντιγονικά στοχευμένη ανοσολογική απόκριση (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025; Netea et al., 2020).

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της ανοσογήρανσης είναι η συνύπαρξη δύο φαινομένων που αρχικά φαίνονται αντιφατικά: από τη μία πλευρά μειώνεται η ικανότητα του οργανισμού να αντιμετωπίζει αποτελεσματικά λοιμώξεις, κακοήγη κύτταρα και νέα αντιγόνα, ενώ από την άλλη πλευρά αυξάνεται η χρόνια προφλεγμονώδης δραστηριότητα (Fulop et al., 2017, 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Αυτό το διπλό πρότυπο εξηγεί γιατί οι ηλικιωμένοι οργανισμοί μπορεί να εμφανίζουν ταυτόχρονα ανοσοανεπάρκεια και φλεγμονώδη επιβάρυνση (Fulop et al., 2017, 2023).

Η ανοσογήρανση αποτελεί επομένως έναν από τους βασικούς μηχανισμούς που συνδέουν τη βιολογική γήρανση με τη νοσηρότητα και τη θνητότητα της τρίτης ηλικίας (Ferrucci & Fabbri, 2018; Fulop et al., 2023; Furman et al., 2019). Δεν περιορίζεται σε μειωμένη άμυνα έναντι λοιμώξεων, αλλά επηρεάζει την αντικαρκινική επιτήρηση, την αποτελεσματικότητα των εμβολίων, την επούλωση ιστών, την ανοσολογική ανοχή, την αυτοανοσία και τη χρόνια φλεγμονώδη δραστηριότητα (Fulop et al., 2023; Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025).

3.3.1 Μεταβολές της επίκτητης ανοσίας

Ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς της ανοσογήρανσης είναι η ατροφία του θύμου αδένος, δηλαδή η ηλικιακή συρρίκνωση του βασικού λεμφικού οργάνου όπου ωριμάζουν τα Τ-λεμφοκύτταρα (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Κατά τη νεαρή ηλικία, ο θύμος παράγει συνεχώς νέα ανώριμα Τ-λεμφοκύτταρα, τα οποία δεν έχουν ακόμη εκτεθεί σε αντιγόνα και επιτρέπουν στον οργανισμό να ανταποκρίνεται σε νέες ανοσολογικές προκλήσεις (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

Με την πάροδο της ηλικίας, ο λειτουργικός ιστός του θύμου αντικαθίσταται σταδιακά από λιπώδη και ινώδη ιστό (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Η παραγωγή νέων Τ-κυττάρων μειώνεται και περιορίζεται η ποικιλομορφία του ρεπερτορίου αντιγονικής αναγνώρισης των Τ-λεμφοκυττάρων (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Αυτό σημαίνει ότι ο ηλικιωμένος οργανισμός διαθέτει μικρότερη ικανότητα αναγνώρισης νέων παθογόνων και νέων αντιγονικών δομών (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

Παράλληλα, παρατηρείται σχετική συσσώρευση διαφοροποιημένων κυττάρων μνήμης και λειτουργικά εξαντλημένων Τ-κυττάρων (Di Micco et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019). Η κατάσταση αυτή περιορίζει την ευελιξία της επίκτητης ανοσολογικής απάντησης. Το ανοσοποιητικό σύστημα διατηρεί μνήμη έναντι παλαιών αντιγόνων, αλλά δυσκολεύεται περισσότερο να δημιουργήσει αποτελεσματικές αποκρίσεις απέναντι σε νέες λοιμώξεις ή σε νέα εμβολιαστικά αντιγόνα (Fulop et al., 2017, 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

Οι μεταβολές της επίκτητης ανοσίας αφορούν και τα Β-λεμφοκύτταρα, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη χυμική ανοσία και την παραγωγή αντισωμάτων (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Κατά τη γήρανση μειώνεται η παραγωγή νέων Β-κυττάρων, περιορίζεται η διαφοροποίησή τους σε πλασματοκύτταρα και εξασθενεί η παραγωγή

υψηλής ποιότητας αντισωμάτων. Το αποτέλεσμα είναι χαμηλότερη αποτελεσματικότητα της αντισωματικής απόκρισης, μειωμένη ανοσολογική μνήμη και περιορισμένη προστασία μετά από εμβολιασμό ή προηγούμενη έκθεση σε παθογόνα (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

3.3.2 Μεταβολές της έμφυτης ανοσίας

Η ανοσογήρανση δεν περιορίζεται στην επίκτητη ανοσία. Επηρεάζει σημαντικά και την έμφυτη ανοσία, η οποία αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Τα κύτταρα της έμφυτης ανοσίας δεν χάνουν απλώς τη λειτουργικότητά τους, αλλά συχνά μετατοπίζονται προς έναν δυσρρυθμισμένο προφλεγμονώδη φαινότυπο (Ferrucci & Fabbri, 2018; Karpuzoglu et al., 2025).

Τα μακροφάγα, τα οποία έχουν κεντρικό ρόλο στη φαγοκυττάρωση, την απομάκρυνση κυτταρικών υπολειμμάτων και την ανοσορρύθμιση, εμφανίζουν μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα και διαταραγμένη λειτουργική πολικότητα (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Υπό φυσιολογικές συνθήκες μπορούν να υιοθετούν διαφορετικές λειτουργικές καταστάσεις ανάλογα με τις ανάγκες του ιστού. Κατά τη γήρανση, όμως, ευνοείται ένας πιο σταθερός προφλεγμονώδης χαρακτήρας, με αυξημένη παραγωγή κυτοκινών και μειωμένη ικανότητα ολοκλήρωσης της φλεγμονώδους απόκρισης (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

Τα ουδετερόφιλα παρουσιάζουν επίσης λειτουργικές διαταραχές, όπως μειωμένη χημειοταξία, μειωμένη ακρίβεια μετανάστευσης προς το σημείο βλάβης και περιορισμένη ικανότητα εξουδετέρωσης παθογόνων (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Τα δενδριτικά κύτταρα εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα αντιγονικής παρουσίασης, γεγονός που επηρεάζει αρνητικά την επικοινωνία μεταξύ έμφυτης και επίκτητης ανοσίας (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

Τα φυσικά φονικά κύτταρα, τα οποία συμμετέχουν στην αντική και αντικαρκινική επιτήρηση, μπορεί να διατηρούν φυσιολογικό ή ακόμη και αυξημένο αριθμό, αλλά παρουσιάζουν μειωμένη κυτταροτοξική αποτελεσματικότητα (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Έτσι, η ανοσολογική επιτήρηση έναντι μολυσμένων ή κακοήθων κυττάρων αποδυναμώνεται, παρά την παράλληλη παρουσία χρόνιας προφλεγμονώδους ενεργοποίησης (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

Η χρόνια ενεργοποίηση των κυττάρων της έμφυτης ανοσίας συμβάλλει καθοριστικά στη φλεγμονογήρανση (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Η συνεχής παραγωγή κυτοκινών, χημειοκινών και άλλων φλεγμονωδών παραγόντων δημιουργεί ένα περιβάλλον χαμηλού βαθμού φλεγμονής, το οποίο επιβαρύνει προοδευτικά τους ιστούς και περιορίζει την ικανότητα επιστροφής στην ομοιοστατική ισορροπία (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

3.3.3 Κλινικές συνέπειες της ανοσογήρανσης

Οι κλινικές συνέπειες της ανοσογήρανσης είναι εκτεταμένες. Η μειωμένη ανοσολογική αποτελεσματικότητα αυξάνει την επιρρέπεια σε βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις, ενώ η εξασθενημένη επίκτητη απάντηση μειώνει την αποτελεσματικότητα των εμβολίων και επιβραδύνει την ανάπτυξη επαρκούς ανοσολογικής μνήμης (Fulop et al., 2023; Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025).

Η αποδυνάμωση της ανοσολογικής επιτήρησης αυξάνει επίσης τον κίνδυνο κακοηθειών, καθώς ο οργανισμός καθίσταται λιγότερο ικανός να αναγνωρίζει και να απομακρύνει μεταλλαγμένα ή καρκινικά κύτταρα (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Επιπλέον, η διαταραχή της ανοσολογικής ανοχής μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση αυτοάνοσων φαινομένων, όπου το ανοσοποιητικό σύστημα στρέφεται εναντίον φυσιολογικών ιστών (Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025).

Η ανοσογήρανση επιδεινώνει τη λειτουργική πορεία πολλών χρόνιων νοσημάτων (Ferrucci & Fabbri, 2018; Fulop et al., 2023; Furman et al., 2019). Η χρόνια φλεγμονή ενισχύει την αθηροσκλήρωση, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη νευροεκφύλιση, τη σαρκοπενία και τη λειτουργική έκπτωση (Ferrucci & Fabbri, 2018; Furman et al., 2019; Howlett et al., 2021; Liberale et al., 2022). Έτσι, η ανοσογήρανση συνδέεται άμεσα με την πολυνοσηρότητα, την ευθραυστότητα, τη μειωμένη φυσιολογική εφεδρεία και την αυξημένη θνητότητα (Cosarderelioglu et al., 2025; Ferrucci & Fabbri, 2018; Howlett et al., 2021).

Η ουσιαστική σημασία της ανοσογήρανσης είναι ότι μετατρέπει σταδιακά το ανοσοποιητικό σύστημα από μηχανισμό προστασίας και αποκατάστασης της ομοιόστασης σε παράγοντα χρόνιας βιολογικής φθοράς (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2017; Karpuzoglu et al., 2025). Η συνύπαρξη ανοσολογικής ανεπάρκειας και φλεγμονώδους υπερδραστηριότητας αποτελεί έναν από τους κεντρικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων η

γήρανση μεταφράζεται σε κλινική ευαλωτότητα φθοράς (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2017; Karpuzoglu et al., 2025). Όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 3.1, οι μεταβολές της ανοσογήρανσης συνδέουν τη μηχανιστική απορρύθμιση με άμεσες κλινικές συνέπειες.

Πίνακας 3.1. *Ανοσογήρανση: μηχανιστικές μεταβολές και κλινική μετάφραση. Πηγή: Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2017, 2023; Karpuzoglu et al., 2025).*

Επίπεδο μεταβολής	Μηχανιστική βάση	Κλινική / Ομοιοστατική συνέπεια
Θυμική ατροφία	Μείωση παραγωγής νέων Τ-λεμφοκυττάρων και περιορισμός ανοσολογικού ρεπερτορίου.	Μικρότερη ικανότητα απάντησης σε νέα αντιγόνα και εμβόλια.
Εξαντλημένα ή δυσλειτουργικά Τ-κύτταρα	Χρόνια αντιγονική διέγερση και μειωμένη πολλαπλασιαστική ικανότητα.	Ανεπαρκής ανοσολογική επιτήρηση και αυξημένη ευαλωτότητα σε λοιμώξεις.
Μετατόπιση έμφυτης ανοσίας	Μακροφάγα και ουδετερόφιλα με μειωμένη ακρίβεια αλλά αυξημένη προφλεγμονώδη παραγωγή.	Συνύπαρξη χαμηλότερης άμυνας και υψηλότερης χρόνιας φλεγμονής.
Μειωμένη κάθαρση γηρασμένων κυττάρων	Εξασθένηση φυσικών φονικών κυττάρων (NK cells) και κυτταροτοξικών μηχανισμών.	Συσσώρευση SASP και ενίσχυση φλεγμονογήρανσης.
Διαταραχή επίλυσης φλεγμονής	Ανεπαρκής μετάβαση από ενεργοποίηση σε αποκατάσταση.	Παράταση ιστικής βλάβης και επιτάχυνση απώλειας λειτουργικής εφεδρείας.

Συγκεκριμένα, ο Πίνακας 3.1 δείχνει ότι οι μεταβολές της ανοσογήρανσης έχουν άμεση κλινική σημασία. Η μείωση της αποτελεσματικής ανοσολογικής επιτήρησης, η χρόνια παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών και η εξάντληση επιμέρους ανοσοκυτταρικών πληθυσμών δεν αποτελούν ανεξάρτητα φαινόμενα, αλλά συνδέονται με αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις, μειωμένη ανταπόκριση σε εμβολιασμούς, επιδείνωση χρόνιων νοσημάτων και μεγαλύτερο κίνδυνο λειτουργικής έκπτωσης. Επομένως, ο πίνακας μεταφράζει τη μηχανιστική ανοσολογική απορρύθμιση σε κλινική ευαλωτότητα.

3.4 Φλεγμονόσωμα NLRP3 και μοριακά πρότυπα βλάβης

Η χρόνια φλεγμονή της γήρανσης συνδέεται στενά με την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων φλεγμονωδών συμπλεγμάτων (Franceschi et al., 2018; Karpuzoglu et al., 2025). Τα φλεγμονοσώματα (inflammasomes) είναι πολυπρωτεϊνικά σύμπλοκα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος που λειτουργούν ως αισθητήρες κυτταρικού κινδύνου (Karpuzoglu et al., 2025). Ενεργοποιούνται όταν το κύτταρο ανιχνεύει ενδείξεις βλάβης, μεταβολικής διαταραχής, οξειδωτικού στρες ή παθολογικών μορίων (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

Το περισσότερο μελετημένο φλεγμονόσωμα στη βιολογία της γήρανσης είναι το φλεγμονόσωμα NLRP3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing 3 inflammasome) (Karpuzoglu et al., 2025; López-Otín et al., 2023). Το σύμπλεγμα αυτό συνδέει τη μιτοχondριακή δυσλειτουργία, το μεταβολικό στρες, την κυτταρική βλάβη και τη χρόνια φλεγμονή (Franceschi et al., 2018; Karpuzoglu et al., 2025; López-Otín et al., 2023).

Η ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3 μπορεί να προκληθεί από ποικίλα σήματα κινδύνου, όπως μιτοχondριακό δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ, αυξημένα αντιδραστικά είδη οξυγόνου, εξωκυττάριο τριφωσφορικό αδενοσίνης, κρυστάλλους ουρικού οξέος, οξειδωμένα λιπίδια, προϊόντα γλυκοζυλίωσης και άλλα μόρια που υποδηλώνουν κυτταρική βλάβη (Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025; López-Otín et al., 2023). Τα μόρια αυτά αποδίδονται ως μοριακά πρότυπα σχετιζόμενα με βλάβη (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs) (Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025).

Όταν ενεργοποιηθεί, το φλεγμονόσωμα NLRP3 προάγει την ενεργοποίηση της κασπάσης-1, η οποία οδηγεί στην ωρίμανση και απελευθέρωση ισχυρών προφλεγμονωδών κυτοκινών, κυρίως της ιντερλευκίνης-1β και της ιντερλευκίνης-18 (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025; López-Otín et al., 2023). Οι κυτοκίνες αυτές ενισχύουν την τοπική και συστηματική φλεγμονώδη απόκριση και συμβάλλουν στην επέκταση της ιστικής βλάβης (Franceschi et al., 2018; Karpuzoglu et al., 2025).

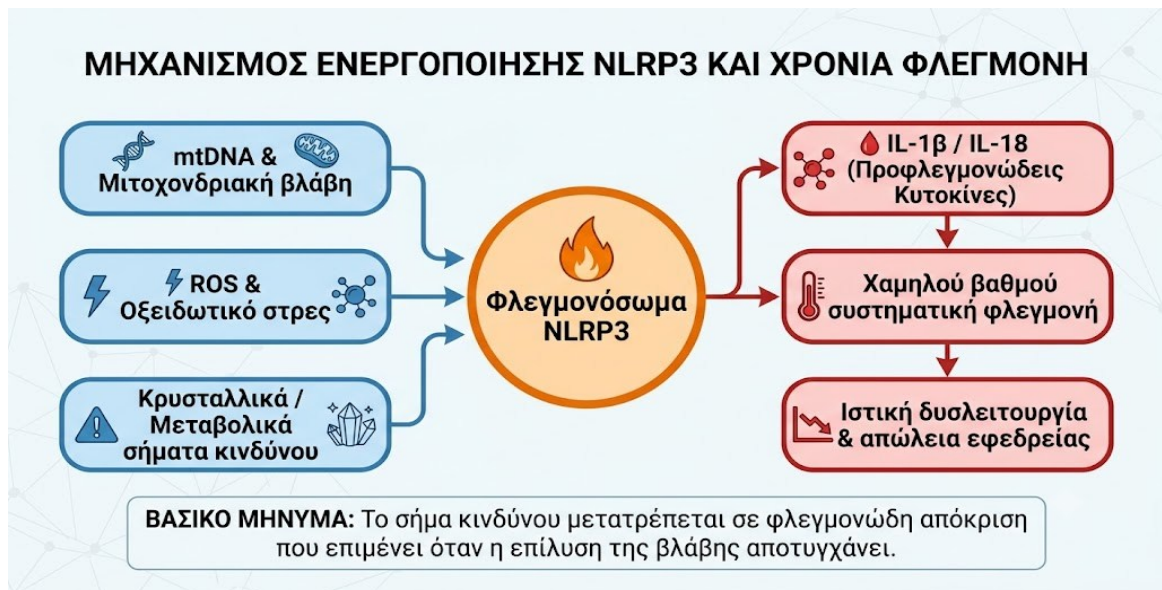
Η σημασία των μοριακών προτύπων βλάβης στη γήρανση είναι ότι μετατρέπουν τα προϊόντα κυτταρικής δυσλειτουργίας σε ανοσολογικά σήματα (Karpuzoglu et al., 2025). Κατεστραμμένα μιτοχόνδρια, κυτταρικά υπολείμματα, πρωτεϊνικά συσσωματώματα και προϊόντα οξειδωτικής βλάβης δεν παραμένουν παθητικά κατάλοιπα. Αναγνωρίζονται από

το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα και ενεργοποιούν φλεγμονώδεις μηχανισμούς (Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025).

Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται ένας αυτοτροφοδοτούμενος φαύλος κύκλος (Franceschi et al., 2018; Karpuzoglu et al., 2025). Η κυτταρική βλάβη παράγει μοριακά πρότυπα βλάβης, τα οποία ενεργοποιούν το φλεγμονόσωμα NLRP3 (Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025). Η ενεργοποίηση αυτή αυξάνει τη φλεγμονή, η φλεγμονή προκαλεί νέα μιτοχονδριακή και ιστική βλάβη, και η νέα βλάβη παράγει ακόμη περισσότερα σήματα κινδύνου (Karpuzoglu et al., 2025; López-Otín et al., 2023). Ο κύκλος αυτός εξηγεί γιατί η φλεγμονώδης ενεργοποίηση της γήρανσης μπορεί να αυτοσυντηρείται ακόμη και χωρίς ενεργό λοίμωξη (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

Το φλεγμονόσωμα NLRP3 έχει συσχετιστεί με πολλά ηλικιοεξαρτώμενα νοσήματα, όπως αθηροσκλήρωση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, νευροεκφυλιστικές διαταραχές, χρόνια νεφρική νόσος και καρδιαγγειακή δυσλειτουργία (Aranda et al., 2024; Karpuzoglu et al., 2025; Liberale et al., 2022). Η μηχανιστική του θέση είναι επομένως κομβική: αποτελεί μοριακή γέφυρα ανάμεσα στην κυτταρική βλάβη και στη χρόνια συστηματική φλεγμονή (Franceschi et al., 2018; Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025).

Η χρόνια ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος αποτελεί πιθανό στόχο φαρμακολογικών και διατροφικών παρεμβάσεων (Fulop et al., 2017; Karpuzoglu et al., 2025). Η παθοφυσιολογική του σημασία έγκειται στο ότι μετατρέπει τα σήματα κυτταρικού κινδύνου σε φλεγμονώδη απόκριση και συμβάλλει στη σταδιακή απορρύθμιση των ομοιοστατικών μηχανισμών (Cohen et al., 2022; Franceschi et al., 2018; Karpuzoglu et al., 2025). Το Σχήμα 3.1 απεικονίζει τη διαδρομή μέσω της οποίας τα σήματα κυτταρικής βλάβης μετατρέπονται σε φλεγμονώδη ενεργοποίηση.



Σχήμα 3.1. Από τα σήματα κυτταρικής βλάβης στην ενεργοποίηση του NLRP3. Εννοιολογική απεικόνιση: δεν παρουσιάζονται πρωτογενή αριθμητικά δεδομένα. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Cohen et al., 2022; Franceschi et al., 2018; Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025).

Συγκεκριμένα, το Σχήμα 3.1 αποσαφηνίζει γιατί το φλεγμονόσωμα NLRP3 αποτελεί κρίσιμο σύνδεσμο ανάμεσα στην κυτταρική βλάβη και στη συστηματική φλεγμονή. Τα σήματα κινδύνου που προέρχονται από μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες, κατεστραμμένα μόρια ή κυτταρικά απόβλητα μπορούν να μετατραπούν σε προφλεγμονώδη απόκριση. Με τον τρόπο αυτό, το NLRP3 δεν λειτουργεί απλώς ως ανοσολογικός αισθητήρας, αλλά ως μηχανισμός μέσω του οποίου η βλάβη σε κυτταρικό επίπεδο συμβάλλει στη χρόνια ομοιοστατική απορρύθμιση.

3.5 Μικροβίωμα και διαρρέον έντερο

Η διατήρηση της ομοιόστασης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ εντέρου, μικροβιώματος και ανοσοποιητικού συστήματος (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Το γαστρεντερικό σύστημα δεν είναι μόνο όργανο πέψης και απορρόφησης θρεπτικών συστατικών (Gao et al., 2026). Αποτελεί ανοσομεταβολικό περιβάλλον που συμμετέχει στη ρύθμιση της φλεγμονής, του μεταβολισμού, της νευροενδοκρινικής λειτουργίας και της συστημικής ισορροπίας (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Το εντερικό μικροβίωμα (gut microbiome) αποτελείται από τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς, κυρίως βακτήρια αλλά και ιούς, μύκητες και αρχαία, οι οποίοι αποικίζουν το γαστρεντερικό σύστημα και βρίσκονται σε συνεχή αλληλεπίδραση με τον ξενιστή (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Το μικροβίωμα λειτουργεί ως μεταβολικό και ανοσολογικό όργανο, επειδή συμμετέχει στην παραγωγή βιοδραστικών μεταβολιτών, στη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού και στην εκπαίδευση του ανοσοποιητικού συστήματος (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Ιδιαίτερη σημασία έχουν τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, όπως το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Τα μόρια αυτά παράγονται από τη μικροβιακή ζύμωση φυτικών ινών και ασκούν αντιφλεγμονώδεις, μεταβολικές και ανοσορρυθμιστικές δράσεις (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025). Συμβάλλουν στην ενίσχυση του εντερικού φραγμού, στη ρύθμιση των T-ρυθμιστικών κυττάρων και στη διατήρηση της ανοσολογικής ανοχής (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025).

Κατά τη γήρανση, η σύνθεση και η λειτουργία του μικροβιώματος μεταβάλλονται (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Η δυσβίωση, δηλαδή η διαταραχή της μικροβιακής ισορροπίας, χαρακτηρίζεται από μείωση της ποικιλομορφίας των ωφέλιμων μικροοργανισμών, μείωση παραγωγής αντιφλεγμονωδών μεταβολιτών και αύξηση μικροβιακών πληθυσμών που συνδέονται με φλεγμονώδη ενεργοποίηση (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021). Η δυσβίωση επηρεάζεται από τη διατροφή, τη μειωμένη κινητικότητα, τα χρόνια νοσήματα, τα φάρμακα, τις λοιμώξεις και τις αλλαγές της ανοσολογικής λειτουργίας (Fulop et al., 2023; Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025).

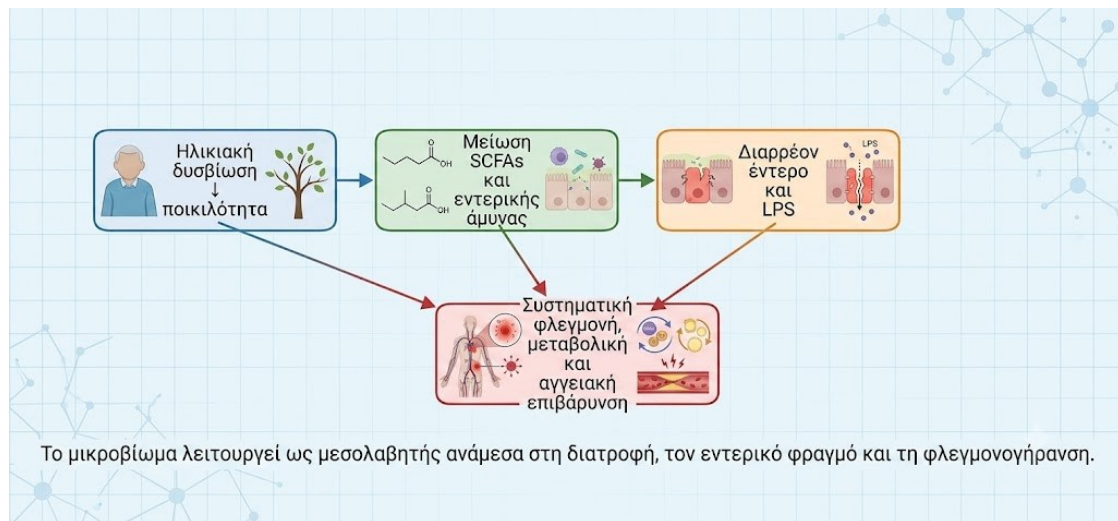
Η γήρανση επηρεάζει επίσης την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025). Το διαρρέον έντερο (leaky gut) περιγράφει την αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού, η οποία επιτρέπει τη διέλευση μικροβιακών προϊόντων από τον αυλό του εντέρου στην κυκλοφορία (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025). Όταν ο φραγμός χάνει την επιλεκτικότητά του, μόρια όπως ο λιποπολυσακχαρίτης μπορούν να ενεργοποιήσουν υποδοχείς του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος και να

προκαλέσουν συστηματική φλεγμονώδη απόκριση (Furman et al., 2019; Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025).

Η μεταβολική ενδοτοξαιμία, δηλαδή η χρόνια χαμηλού βαθμού παρουσία μικροβιακών ενδοτοξινών στην κυκλοφορία, αποτελεί σημαντικό μηχανισμό σύνδεσης του εντέρου με τη φλεγμονογήρανση (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025). Η ενεργοποίηση υποδοχέων όπως ο υποδοχέας τύπου Toll 4 προάγει φλεγμονώδεις οδούς και αυξάνει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025). Έτσι, η δυσβίωση και το διαρρέον έντερο μπορούν να λειτουργήσουν ως σταθερή πηγή συστηματικής ανοσολογικής ενεργοποίησης (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023; Gao et al., 2026).

Η σημασία του μικροβιώματος δεν περιορίζεται στο έντερο. Μέσω μεταβολιτών, νευροενδοκρινικών σημάτων και ανοσολογικών μορίων, το μικροβίωμα επηρεάζει τον εγκέφαλο, τον μυϊκό ιστό, το ήπαρ, τον λιπώδη ιστό και το καρδιαγγειακό σύστημα (Gao et al., 2026; López-Otín et al., 2023; Mantilla-Escalante et al., 2021). Για τον λόγο αυτό, η δυσβίωση μπορεί να συμβάλει στη νευροφλεγμονή, στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στη σακροπενία και στην αγγειακή φλεγμονή (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Οι διατροφικές και μικροβιακές παρεμβάσεις, όπως η ενίσχυση φυτικών ινών, τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά και η μεσογειακή διατροφή, έχουν σημασία επειδή επηρεάζουν τη σύνθεση και τη λειτουργία του μικροβιώματος. Όταν το μικροβίωμα διατηρείται σε ισορροπία υποστηρίζει την ομοιόσταση, ενώ όταν απορρυθμίζεται τροφοδοτεί τη φλεγμονογήρανση (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021). Το Σχήμα 3.2 αποτυπώνει εννοιολογικά τη σύνδεση δυσβίωσης, διαταραχής του εντερικού φραγμού και συστηματικής φλεγμονής.



Σχήμα 3.2. Δυσβίωση, διαρρέον έντερο και συστηματική φλεγμονώδης απορρύθμιση. Εννοιολογική απεικόνιση: δεν παρουσιάζονται πρωτογενή αριθμητικά δεδομένα. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Συγκεκριμένα, το Σχήμα 3.2 υπογραμμίζει ότι η δυσβίωση και η αυξημένη εντερική διαπερατότητα δεν αποτελούν μόνο τοπικές γαστρεντερικές διαταραχές. Αντίθετα, μπορούν να λειτουργήσουν ως αφετηρία συστηματικής φλεγμονώδους ενεργοποίησης, επηρεάζοντας την ανοσολογική, μεταβολική, αγγειακή και νευρική ομοιόσταση. Με αυτόν τον τρόπο, το μικροβίωμα εντάσσεται στο ευρύτερο μοντέλο της γήρανσης ως διασυστημικής απορρύθμισης και προετοιμάζει τη μετάβαση στη νευροφλεγμονή.

3.6 Νευροφλεγμονή

Η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση της γήρανσης δεν περιορίζεται στην περιφέρεια (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Επεκτείνεται και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (νευροφλεγμονή- neuroinflammation), επηρεάζοντας τη λειτουργία των νευρώνων, των γλοιακών κυττάρων και των νευροαγγειακών μονάδων (Iadecola & Gottesman, 2019; Karpuzoglu et al., 2025; W. Zhang et al., 2023).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η φλεγμονώδης απόκριση του εγκεφάλου είναι προστατευτική και παροδική (Fulop et al., 2023; W. Zhang et al., 2023). Ενεργοποιείται για την αντιμετώπιση τραυματισμού, λοίμωξης ή κυτταρικής βλάβης και συμβάλλει στην αποκατάσταση της νευρωνικής ομοιόστασης. Όταν όμως η ενεργοποίηση γίνεται χρόνια, μετατρέπεται σε παράγοντα νευρωνικής δυσλειτουργίας, συναπτικής απώλειας και

γνωστικής έκπτωσης (Fulop et al., 2023; Iadecola & Gottesman, 2019; Karpuzoglu et al., 2025).

Κεντρικό ρόλο στη νευροφλεγμονή διαδραματίζει η μικρογλοία, δηλαδή ο κύριος ανοσολογικός πληθυσμός του εγκεφάλου (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025; W. Zhang et al., 2023). Σε νεαρό και υγιές περιβάλλον, η μικρογλοία επιτηρεί το νευρωνικό μικροπεριβάλλον, απομακρύνει υπολείμματα και συμμετέχει στη διατήρηση της συναπτικής λειτουργίας (Iadecola & Gottesman, 2019; W. Zhang et al., 2023). Κατά τη γήρανση, όμως, εμφανίζει αυξημένη ευαισθησία σε φλεγμονώδη ερεθίσματα και τείνει να υιοθετεί έναν χρόνιο προφλεγμονώδη χαρακτήρα (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025; W. Zhang et al., 2023).

Η χρόνια ενεργοποίηση της μικρογλοίας οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή κυτοκινών, αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και άλλων νευροτοξικών παραγόντων (Karpuzoglu et al., 2025; W. Zhang et al., 2023). Παράλληλα, η ικανότητα απομάκρυνσης πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων και κυτταρικών υπολειμμάτων μειώνεται. Έτσι, τα προϊόντα βλάβης συσσωρεύονται, ενεργοποιούν περαιτέρω τη μικρογλοία και δημιουργούν έναν φαύλο κύκλο νευροφλεγμονής και νευρωνικής βλάβης (Iadecola & Gottesman, 2019; Karpuzoglu et al., 2025; W. Zhang et al., 2023).

Η νευροφλεγμονή επηρεάζεται επίσης από τη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Iadecola & Gottesman, 2019; Karpuzoglu et al., 2025). Με τη γήρανση, ο φραγμός αυτός μπορεί να γίνει περισσότερο διαπερατός, επιτρέποντας σε περιφερικές κυτοκίνες, ανοσοκύτταρα ή μικροβιακά προϊόντα να επηρεάσουν το εγκεφαλικό περιβάλλον (Fulop et al., 2023; Iadecola & Gottesman, 2019; Karpuzoglu et al., 2025). Με τον τρόπο αυτό, η περιφερική φλεγμονογήρανση μεταδίδεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

Η συσχέτιση της νευροφλεγμονής με τη γνωστική έκπτωση και τις νευροεκφυλιστικές νόσους είναι ιδιαίτερα σημαντική (Fulop et al., 2023; Iadecola & Gottesman, 2019; W. Zhang et al., 2023). Χρόνια ενεργοποιημένη μικρογλοία, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες, διαταραχή πρωτεόστασης και μειωμένη απομάκρυνση παθολογικών πρωτεϊνών μπορούν να συμβάλουν στην εξέλιξη νόσων όπως η νόσος Alzheimer και άλλες μορφές νευροεκφύλισης (Iadecola & Gottesman, 2019; López-Otín et al., 2023; W. Zhang et al., 2023).

Η νευροφλεγμονή συνδέεται επίσης με την αλλοστατική επιβάρυνση (Guidi et al., 2021; Lightman et al., 2020; Palix et al., 2025). Η χρόνια ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, οι διαταραχές ύπνου, το χρόνιο ψυχολογικό στρες και η μεταβολική δυσλειτουργία μπορούν να επιβαρύνουν το νευρωνικό μικροπεριβάλλον. Έτσι, ο εγκέφαλος δεν είναι απλώς όργανο-στόχος της γήρανσης, αλλά μέρος ενός ευρύτερου δικτύου αλληλεπίδρασης μεταξύ νευρικού, ενδοκρινικού, ανοσολογικού και μεταβολικού συστήματος (Cohen et al., 2022; Fulop et al., 2023; Palix et al., 2025).

Συνεπώς, η νευροφλεγμονή αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα μετάβασης από τη συστημική φλεγμονώδη απορρύθμιση στη λειτουργική έκπτωση ενός συγκεκριμένου οργάνου (Fulop et al., 2023; Iadecola & Gottesman, 2019; W. Zhang et al., 2023). Συνδέει τη φλεγμονογήρανση με τη γνωστική παρακμή, τη νευροεκφύλιση και τη μείωση της βιολογικής ανθεκτικότητας του ηλικιωμένου οργανισμού (Iadecola & Gottesman, 2019; Karpuzoglu et al., 2025; W. Zhang et al., 2023).

3.7 Αγγειακή φλεγμονή

Η αγγειακή γήρανση αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους εκφραστές της συστημικής βιολογικής γήρανσης (Ferrucci & Fabbri, 2018; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και προοδευτική απώλεια της αγγειακής ελαστικότητας (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η αγγειακή φλεγμονή δεν είναι μόνο τοπική παθολογική διεργασία, αλλά μηχανισμός που συνδέει τη φλεγμονογήρανση με καρδιαγγειακές, νεφρικές και νευροεκφυλιστικές επιπλοκές (Aranda et al., 2024; Iadecola & Gottesman, 2019; Liberale et al., 2022).

Το αγγειακό ενδοθήλιο, δηλαδή η εσωτερική κυτταρική επένδυση των αγγείων, αποτελεί δυναμικό και μεταβολικά ενεργό ιστό (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο, την αιματική ροή, την ισορροπία μεταξύ πήξης και αντιπηκτικής δράσης, τη διαπερατότητα του αγγειακού τοιχώματος και την επικοινωνία με τα ανοσοκύτταρα (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία είναι βασική προϋπόθεση αγγειακής ομοιόστασης (Pietri & Stefanadis, 2021).

Κατά τη γήρανση, το ενδοθήλιο υφίσταται λειτουργική έκπτωση (Aranda et al., 2024; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου μειώνεται, η αγγειοδιασταλτική ικανότητα περιορίζεται, το οξειδωτικό στρες αυξάνεται και η αγγειακή επιφάνεια αποκτά πιο προφλεγμονώδη και προθρομβωτικό χαρακτήρα (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία λειτουργεί έτσι ως πρώιμος κόμβος μετάβασης από τη φλεγμονογήρανση στην καρδιαγγειακή απορρύθμιση (Aranda et al., 2024; Ferrucci & Fabbri, 2018; Liberale et al., 2022).

Η χρόνια έκθεση του αγγειακού τοιχώματος σε κυτοκίνες, οξειδωμένα λιπίδια, τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και άλλα σήματα βλάβης προάγει την προσκόλληση ανοσοκυττάρων, τη φλεγμονώδη διήθηση, την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας και τη σκλήρυνση του αγγειακού τοιχώματος (Aranda et al., 2024; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Μέσω αυτών των διεργασιών, η αγγειακή φλεγμονή συμβάλλει στην αθηροσκλήρωση, στην αρτηριακή σκληρία και στην αύξηση της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021).

Η αρτηριακή σκληρία έχει ιδιαίτερη σημασία για τη γήρανση, επειδή αυξάνει το αιμοδυναμικό φορτίο της καρδιάς και μεταβάλλει τη μετάδοση των παλμικών κυμάτων προς τα μικρότερα αγγεία (Pietri & Stefanadis, 2021). Η αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος αποτελεί δείκτη αρτηριακής σκληρίας και συνδέεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η απώλεια αγγειακής ελαστικότητας περιορίζει την ικανότητα του κυκλοφορικού συστήματος να προσαρμόζεται σε αιμοδυναμικές απαιτήσεις (Pietri & Stefanadis, 2021).

Η αγγειακή φλεγμονή επηρεάζει και τον εγκέφαλο. Η χρόνια ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η μικροαγγειακή βλάβη και η διαταραχή της εγκεφαλικής αιμάτωσης μπορούν να συμβάλουν σε γνωστική έκπτωση, αγγειακή άνοια και επιδείνωση νευροεκφυλιστικών διεργασιών (Iadecola & Gottesman, 2019; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Έτσι, η αγγειακή φλεγμονή λειτουργεί ως σύνδεσμος ανάμεσα στη φλεγμονογήρανση, τη νευροφλεγμονή και τον καρδιοεγκεφαλικό άξονα (Iadecola & Gottesman, 2019; Liberale et al., 2022; Lyu et al., 2026).

Η αγγειακή φλεγμονή σχετίζεται επίσης με νεφρική δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, μεταβολική νόσο και αυξημένη πολυνοσηρότητα (Aranda et al., 2024; Ferrucci & Fabbri, 2018; Liberale et al., 2022). Η φλεγμονή του

αγγειακού τοιχώματος δεν παραμένει σε ένα όργανο, αλλά επηρεάζει την αιμάτωση, την οξυγόνωση και τη λειτουργική εφεδρεία πολλών ιστών (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021).

Με αυτή την έννοια, η αγγειακή φλεγμονή αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς μέσω των οποίων η ανοσοφλεγμονώδης απορρύθμιση αποκτά οργανική και κλινική έκφραση (Aranda et al., 2024; Ferrucci & Fabbri, 2018; Liberale et al., 2022). Η χρόνια φλεγμονή μεταφράζεται σε αγγειακή δυσλειτουργία, διαταραχή αιμάτωσης και προοδευτική επιβάρυνση συστημάτων όπως το καρδιαγγειακό, το κεντρικό νευρικό, το μυοσκελετικό και το γαστρεντερικό (Aranda et al., 2024; Ferrucci & Fabbri, 2018; Liberale et al., 2022).

3.8 Σύνοψη Κεφαλαίου 3 και μετάβαση

Το κεφάλαιο αυτό ανέδειξε τη φλεγμονογήρανση και την ανοσογήρανση ως κεντρικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων η κυτταρική βλάβη μετατρέπεται σε συστημική ομοιοστατική απορρύθμιση. Η χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονώδης ενεργοποίηση, ο εκκριτικός φαινότυπος των γηρασμένων κυττάρων, η εξασθένηση της ανοσολογικής επιτήρησης, η ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3, η δυσβίωση, η νευροφλεγμονή και η αγγειακή φλεγμονή δεν λειτουργούν ανεξάρτητα. Αντίθετα, συγκροτούν ένα αλληλεπιδρών δίκτυο που ενισχύει τη βιολογική ευαλωτότητα.

Η σημασία του κεφαλαίου βρίσκεται στο ότι συνδέει τους μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς της γήρανσης με τη χρόνια φλεγμονώδη επιβάρυνση του οργανισμού. Η μετάβαση στο επόμενο κεφάλαιο επιτρέπει να εξεταστεί πώς αυτή η φλεγμονώδης και ανοσολογική απορρύθμιση εκδηλώνεται στα επιμέρους οργανικά συστήματα και πώς η έκπτωση ενός συστήματος μπορεί να επιταχύνει την απορρύθμιση των υπολοίπων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Η φλεγμονογήρανση και η ανοσογήρανση δεν αποτελούν μεμονωμένα ανοσολογικά φαινόμενα, αλλά μηχανισμούς που επηρεάζουν τη λειτουργία ολόκληρου του οργανισμού (Cohen et al., 2022; Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023). Η ανάλυση μεταφέρεται από το επίπεδο των μοριακών και ανοσοφλεγμονωδών διεργασιών στο επίπεδο των οργανικών συστημάτων, ώστε να φανεί πώς η χρόνια φλεγμονώδης επιβάρυνση, η αλλοστατική επιβάρυνση, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και η μείωση της φυσιολογικής εφεδρείας μεταφράζονται σε συγκεκριμένες μορφές οργανικής δυσλειτουργίας (Fulop et al., 2023; Howlett et al., 2021).

Η φυσιολογική απορρύθμιση (physiological dysregulation) ορίζεται ως η προοδευτική διαταραχή της λειτουργικής ισορροπίας και του συντονισμού μεταξύ των οργανικών συστημάτων (Cohen et al., 2022; Ivanov, 2021). Η σημασία της έννοιας είναι ότι επιτρέπει να γίνει κατανοητή η γήρανση όχι ως άθροισμα ανεξάρτητων νόσων, αλλά ως αποτυχία του οργανισμού να διατηρεί δυναμική ισορροπία σε πολλά επίπεδα ταυτόχρονα (Cohen, 2016; Cohen et al., 2022).

Η σύγχρονη δικτυακή φυσιολογία (Network Physiology) αντιμετωπίζει τον οργανισμό ως σύνολο αλληλεπιδρώντων βιολογικών δικτύων (Cohen et al., 2022; Ivanov, 2021). Το καρδιαγγειακό, ανοσοποιητικό, νευροενδοκρινικό, μυοσκελετικό, κεντρικό νευρικό και γαστρεντερικό σύστημα δεν λειτουργούν ανεξάρτητα, αλλά ανταλλάσσουν συνεχώς πληροφορίες μέσω νευρικών, ενδοκρινικών, μεταβολικών και ανοσολογικών διασυστημικών (cross-talk) σημάτων (Cohen et al., 2022; Fulop et al., 2023; Ivanov, 2021).

Κατά τη γήρανση, η συσσώρευση βιολογικών βλαβών περιορίζει την ικανότητα των συστημάτων να προσαρμόζονται ευέλικτα (Cohen et al., 2022). Η απώλεια προσαρμοστικής πολυπλοκότητας (loss of complexity) εκδηλώνεται με πιο άκαμπτες, βραδύτερες και λιγότερο μεταβλητές αποκρίσεις. Έτσι, οι μηχανισμοί που σε νεαρή ηλικία εξασφαλίζουν ευκαμψία και ανθεκτικότητα, στην τρίτη ηλικία αδυνατούν να ανταποκριθούν σε στρεσογόνες προκλήσεις (Cohen et al., 2022; Walston et al., 2023).

Η ανάλυση των οργανικών συστημάτων ακολουθεί κοινή λογική: πρώτα αναδεικνύεται η φυσιολογική λειτουργία κάθε συστήματος, έπειτα οι βασικές ηλικιακές μεταβολές και τέλος

οι κλινικές συνέπειες (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021). Με αυτόν τον τρόπο η κυτταρική και φλεγμονώδης απορρύθμιση μεταφράζεται σε πολυοργανική δυσλειτουργία. Όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 4.1, κάθε οργανικό σύστημα λειτουργεί ως κόμβος της ευρύτερης ομοιοστατικής απορρύθμισης.

Πίνακας 4.1. Οργανικά συστήματα ως κόμβοι ομοιοστατικής απορρύθμισης. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; Ivanov, 2021; Walston et al., 2023).

Οργανικό σύστημα	Κεντρική ηλικιακή μεταβολή	Απόδειξη Συστημικής Απορρύθμισης
Καρδιαγγειακό	Αρτηριακή σκληρία, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μειωμένη καρδιακή προσαρμογή.	Η τοπική αγγειακή βλάβη μετατρέπεται σε περιορισμένη αιμάτωση και μικρότερη εφεδρεία πολλών ιστών.
Ανοσοποιητικό	Ανοσογήρανση, χρόνια φλεγμονή, μειωμένη επιτήρηση.	Το σύστημα άμυνας μετατρέπεται ταυτόχρονα σε ανεπαρκή προστατή και πηγή χρόνιας βλάβης.
Νευροενδοκρινικό	Διαταραχή HPA άξονα, κινκάρδια αποδιοργάνωση, αυτόνομη ανισορροπία.	Η προσαρμοστική απάντηση στο στρες γίνεται λιγότερο ακριβής και περισσότερο δαπανηρή.
Μυοσκελετικό	Σαρκοπενία, αναβολική αντίσταση, μιτοχονδριακή κόπωση.	Η απώλεια μυϊκής λειτουργίας γίνεται δείκτης συνολικής ενεργειακής και φλεγμονώδους απορρύθμισης.
Κεντρικό νευρικό	Νευροφλεγμονή, αγγειακή επιβάρυνση, μειωμένη νευροπλαστικότητα.	Η γνωστική και κινητική ευελιξία επηρεάζεται από περιφερικές φλεγμονώδεις και αγγειακές διαταραχές.
Γαστρεντερικό & Μικροβίωμα	Δυσβίωση και διαταραχή εντερικού φραγμού.	Το έντερο λειτουργεί ως πύλη μεταβολικών και φλεγμονωδών σημάτων προς το σύνολο του οργανισμού.

Συγκεκριμένα, ο Πίνακας 4.1 οργανώνει τα οργανικά συστήματα ως κόμβους μιας ενιαίας ομοιοστατικής απορρύθμισης. Η σημασία του είναι ότι αποφεύγει την αποσπασματική παρουσίαση της γήρανσης ανά όργανο και δείχνει ότι το καρδιαγγειακό, ανοσοποιητικό,

νευροενδοκρινικό, μυοσκελετικό, νευρικό και γαστρεντερικό σύστημα αλληλεπιδρούν συνεχώς. Έτσι, η έκπτωση ενός συστήματος μπορεί να επιταχύνει την απορρύθμιση άλλων συστημάτων και να οδηγήσει σε συνολική μείωση της λειτουργικής εφεδρείας.

4.1 Καρδιαγγειακό σύστημα: απώλεια αγγειακής και καρδιακής εφεδρείας

Το καρδιαγγειακό σύστημα αποτελεί κεντρικό κόμβο της φυσιολογικής προσαρμογής, διότι εξασφαλίζει την αιμάτωση, την οξυγόνωση και τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών σε όλους τους ιστούς (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η καρδιαγγειακή εφεδρεία εκφράζει την ικανότητα της καρδιάς και των αγγείων να αυξάνουν τη λειτουργία τους πέρα από τα βασικά επίπεδα, όταν ο οργανισμός εκτίθεται σε άσκηση, λοίμωξη, αιμορραγία, αφυδάτωση, θερμικό στρες ή ορθοστατική μεταβολή (Aranda et al., 2024; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Κατά τη γήρανση, αυτή η εφεδρεία μειώνεται εξαιτίας δομικών, αιμοδυναμικών, ενδοθηλιακών και αυτόνομων μεταβολών (Aranda et al., 2024; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021).

Κεντρικό φαινόμενο είναι η αρτηριακή σκληρία (arterial stiffness), δηλαδή η προοδευτική απώλεια ελαστικότητας των μεγάλων αγγείων (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η αρτηριακή σκληρία οφείλεται κυρίως στην αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας μήτρας του αγγειακού τοιχώματος, στον κατακερματισμό της ελαστίνης, στην αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου και στην ενεργοποίηση μεταλλοπρωτεϊνών της μήτρας (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Το αγγειακό τοίχωμα μετατρέπεται έτσι από ελαστική και δυναμική δομή σε άκαμπτο μηχανικό σωλήνα με περιορισμένη προσαρμοστικότητα (Pietri & Stefanadis, 2021).

Σημαντική συμβολή έχει η συσσώρευση τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products, AGEs) (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Τα μόρια αυτά σχηματίζουν διασταυρούμενους δεσμούς στο κολλαγόνο και την ελαστίνη, μειώνοντας την αγγειακή ελαστικότητα (Pietri & Stefanadis, 2021). Παράλληλα, ενεργοποιούν τον υποδοχέα τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Receptor for AGEs, RAGE), ο οποίος ενισχύει φλεγμονώδεις οδούς μέσω του NF-κΒ και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή κυτοκινών, χημειοκινών και μορίων αγγειακής προσκόλλησης (Ferrucci & Fabbri, 2018; Fulop et al., 2023; Liberale et al., 2022).

Η χρόνια ενεργοποίηση του άξονα AGE-RAGE δεν έχει μόνο φλεγμονώδη αλλά και δομική συνέπεια (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Προάγει την ασβεστοποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων, μειώνει προστατευτικά σήματα όπως αυτά του υποδοχέα IGF1R και ενισχύει τη μηχανοβιολογική σκλήρυνση του αγγειακού τοιχώματος (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η αυξημένη μηχανική σκληρία ενεργοποιεί μηχανοευαίσθητους μεταγραφικούς ρυθμιστές, όπως οι TAZ και YAP, οι οποίοι ενισχύουν προ-ινωτικά γονίδια και δημιουργούν αυτοτροφοδοτούμενο κύκλο αγγειακής ίνωσης (Liberale et al., 2022).

Στο ίδιο αγγειακό μικροπεριβάλλον συνυπάρχουν οξειδωτικό στρες, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και φλεγμονώδη σήματα (Liberale et al., 2022; López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025). Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου, με αποτέλεσμα μειωμένη αγγειοδιαστολή, αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις και χρόνια ιστική υποξία (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Ταυτόχρονα, μιτοχονδριακά μόρια βλάβης μπορούν να ενεργοποιούν το φλεγμονόσωμα NLRP3 και να ενισχύουν την παραγωγή ιντερλευκίνης-1β και ιντερλευκίνης-18. Έτσι, η αγγειακή γήρανση γίνεται σημείο σύγκλισης μηχανικής σκλήρυνσης, μεταβολικής βλάβης και φλεγμονογήρανσης (Aranda et al., 2024; Ferrucci & Fabbri, 2018; Liberale et al., 2022).

Η απώλεια αγγειακής ελαστικότητας μεταβάλλει τη συστηματική αιμοδυναμική (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η σφυγμική πίεση διευρύνεται, η συστολική αρτηριακή πίεση αυξάνεται και το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας μεγαλώνει (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η χρόνια αιμοδυναμική επιβάρυνση οδηγεί αρχικά σε αντιρροπιστική καρδιακή υπερτροφία, αλλά μακροπρόθεσμα προκαλεί παθολογική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η αναδιαμόρφωση περιλαμβάνει αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας, αυξημένο σχετικό πάχος τοιχώματος, ελάττωση του ενδοδιαστολικού όγκου, μυοκαρδιακή ίνωση και διαταραχή της χάλασης (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021).

Η διαστολική δυσλειτουργία συνδέεται με την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF) (Aranda et al., 2024; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η μορφή αυτή καρδιακής ανεπάρκειας είναι συχνή στην τρίτη ηλικία και χαρακτηρίζεται από αδυναμία επαρκούς διαστολικής πλήρωσης παρά τη διατήρηση του κλάσματος εξώθησης (Pietri & Stefanadis,

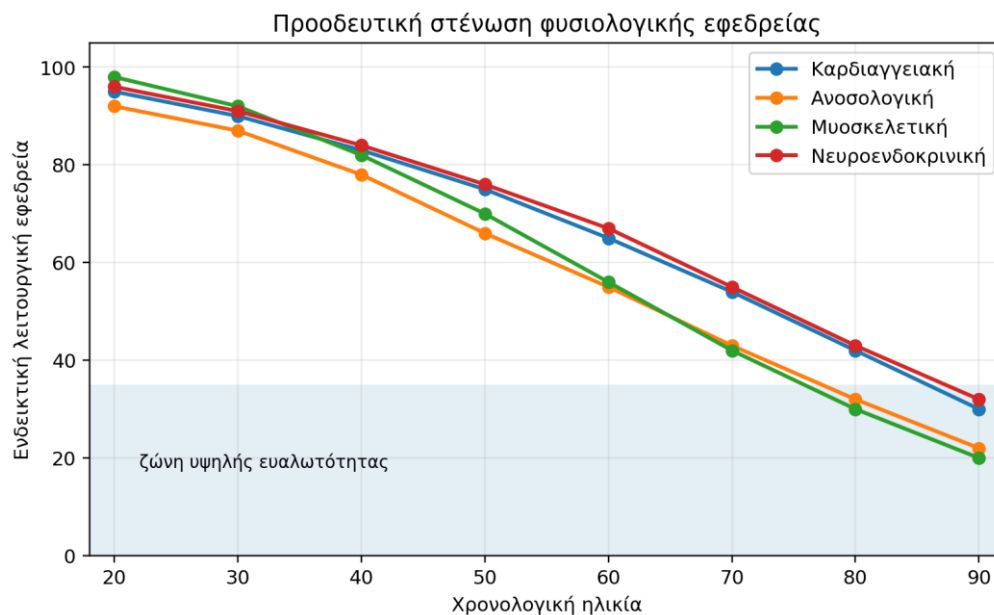
2021). Η φλεγμονογήρανση, η παχυσαρκία, η ινσουλινοαντίσταση και ο διαβήτης επιδεινώνουν τον παθογενετικό βρόχο μέσω ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μείωσης του μονοξειδίου του αζώτου, μυοκαρδιακής διήθησης από φλεγμονώδη κύτταρα και ίνωσης (Ferrucci & Fabbri, 2018; Fulop et al., 2023; Liberale et al., 2022).

Η κλινική αποτύπωση της αγγειακής γήρανσης γίνεται με δείκτες όπως η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV), η οποία θεωρείται αξιόπιστος βιοδείκτης αρτηριακής σκληρίας (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Αυξημένη ταχύτητα σημαίνει ότι το σφυγμικό κύμα διαδίδεται ταχύτερα σε ένα άκαμπτο αορτικό τοίχωμα και σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, μικροαγγειακή βλάβη και θνητότητα (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Παράλληλα, η αυξημένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (Blood Pressure Variability, BPV) αντανακλά απώλεια βραχυπρόθεσμης αιμοδυναμικής ρύθμισης και συνδέεται με εγκεφαλική υποάρδευση, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και γνωστική έκπτωση (Du et al., 2025; Iadecola & Gottesman, 2019).

Ιδιαίτερη σημασία έχει και η αυτόνομη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος, η οποία μπορεί να προσεγγιστεί λειτουργικά μέσω της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (Heart Rate Variability, HRV) (Jarczok et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021; Zhao et al., 2025). Η γήρανση συνοδεύεται από συμπαθητική υπερδραστηριότητα, μειωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα και περιορισμένη ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων (Goldstein, 2019; Jarczok et al., 2022). Κατά συνέπεια, ο ηλικιωμένος οργανισμός δυσκολεύεται να προσαρμόσει γρήγορα την καρδιακή συχνότητα και την αγγειακή αντίσταση σε μεταβολές στάσης, άσκηση ή οξεία νόσο (Jarczok et al., 2022). Η ορθοστατική υπόταση, η ιστική υποάρδευση και η μειωμένη αντοχή στο στρες αποτελούν κλινικές εκφράσεις αυτής της εξάντλησης της καρδιαγγειακής εφεδρείας (Howlett et al., 2021; Pietri & Stefanadis, 2021).

Συνολικά, το καρδιαγγειακό σύστημα δείχνει με καθαρό τρόπο πώς η γήρανση μετατρέπει την κυτταρική και φλεγμονώδη βλάβη σε οργανική δυσλειτουργία (Howlett et al., 2021; Liberale et al., 2022). Η αρτηριακή σκληρία, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου, η καρδιακή αναδιαμόρφωση, η διαστολική δυσλειτουργία και η αυτόνομη ανεπάρκεια συνθέτουν ένα ενιαίο πρότυπο απώλειας εφεδρείας (Aranda et al., 2024; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Το

αποτέλεσμα είναι αυξημένη πολυνοσηρότητα, μειωμένη φυσική ικανότητα και αυξημένη ευθραυστότητα (Aranda et al., 2024; Ferrucci & Fabbri, 2018; Howlett et al., 2021). Το Διάγραμμα 4.1 απεικονίζει εννοιολογικά τη σταδιακή στένωση της λειτουργικής εφεδρείας στα οργανικά συστήματα.



Διάγραμμα 4.1. Προοδευτική στένωση λειτουργικής εφεδρείας στα οργανικά συστήματα. Εννοιολογικό διάγραμμα: δεν παρουσιάζονται πρωτογενή αριθμητικά δεδομένα. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Aranda et al., 2024; Howlett et al., 2021; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021).

Συγκεκριμένα, το Διάγραμμα 4.1 μετατρέπει την έννοια της ομοιοστένωσης σε λειτουργική πορεία. Καθώς η εφεδρεία των οργανικών συστημάτων μειώνεται, μικρότερα στρεσογόνα ερεθίσματα επαρκούν για να προκαλέσουν δυσανάλογη κλινική απορρύθμιση. Έτσι εξηγείται γιατί η γήρανση συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ευθραυστότητας, πτώσεων, παραληρήματος, πολυνοσηρότητας και απώλειας αυτονομίας, ακόμη και όταν το αρχικό ερέθισμα φαίνεται μικρό.

4.2 Ανοσοποιητικό σύστημα: κρίση ανοσολογικής επιτήρησης

Το ανοσοποιητικό σύστημα διατηρεί την ομοιόσταση μέσω άμυνας απέναντι σε παθογόνα, αναγνώρισης κακοήθων ή βλαβερών κυττάρων, απομάκρυνσης γηρασμένων κυττάρων και ρύθμισης της ιστικής αποκατάστασης (Di Micco et al., 2021; Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Στο επίπεδο των οργανικών συνεπειών, η γήρανση του ανοσοποιητικού

μετατρέπει ένα σύστημα επιτήρησης και επιδιόρθωσης σε πηγή ανεπαρκούς προστασίας και χρόνιας απορρύθμισης (Fulop et al., 2023; Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025).

Κεντρική έννοια είναι η ανοσολογική επιτήρηση (immune surveillance), δηλαδή η ικανότητα του ανοσοποιητικού να αναγνωρίζει και να απομακρύνει κύτταρα με βλάβη, προνεοπλασματικά κύτταρα και γηρασμένα κύτταρα (Di Micco et al., 2021; Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Με την πάροδο της ηλικίας, η ικανότητα αυτή μειώνεται. Η ατροφία του θύμου αδένος περιορίζει την παραγωγή νέων Τ-λεμφοκυττάρων, μειώνει την ποικιλία του ανοσολογικού ρεπερτορίου και αποδυναμώνει την απόκριση σε νέα αντιγόνα (Fulop et al., 2017; Karpuzoglu et al., 2025). Παράλληλα, συσσωρεύονται εξαντλημένα ή γηρασμένα Τ-κύτταρα με μειωμένη πολλαπλασιαστική και κυτταροτοξική ικανότητα (Fulop et al., 2017; Karpuzoglu et al., 2025).

Οι μεταβολές επεκτείνονται και στα Β-λεμφοκύτταρα, όπου μειώνεται η παραγωγή νέων κυττάρων, η ποιότητα των αντισωμάτων και η αποτελεσματικότητα της ανοσολογικής μνήμης (Fulop et al., 2017; Karpuzoglu et al., 2025). Αυτό εξηγεί τη μειωμένη αποτελεσματικότητα των εμβολιασμών και την αυξημένη βαρύτητα λοιμώξεων στους ηλικιωμένους (Fulop et al., 2023; Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025). Στο έμφυτο ανοσοποιητικό, τα μακροφάγα εμφανίζουν μειωμένη φαγοκυττάρωση και τάση προς προφλεγμονώδη φαινότυπο, τα ουδετερόφιλα μειωμένη χημειοταξία και μικροβιοκτόνο δράση, ενώ τα φυσικά φονικά κύτταρα παρουσιάζουν έκπτωση της αντικαρκινικής και αντιϊκής τους λειτουργίας (Fulop et al., 2023; Furman et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025).

Η αποδυνάμωση της ανοσολογικής επιτήρησης επιτρέπει τη συσσώρευση γηρασμένων κυττάρων στους ιστούς (Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonja, 2020). Τα κύτταρα αυτά, μέσω του εκκριτικού τους φαινοτύπου, παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, χημειοκίνες και μεταλλοπρωτεΐνες, οι οποίες μεταβάλλουν το τοπικό μικροπεριβάλλον, ευνοούν την παρακρινική επέκταση της κυτταρικής γήρανσης και διευκολύνουν τη διαφυγή προνεοπλασματικών κυττάρων από την ανοσολογική καταστροφή. Έτσι, η ανεπάρκεια επιτήρησης συνδέεται τόσο με φλεγμονογήρανση όσο και με αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης (Di Micco et al., 2021; Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

Οι συνέπειες είναι πολυσυστημικές. Στο καρδιαγγειακό σύστημα, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες προάγουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, κυτταρική γήρανση των λείων μυϊκών κυττάρων, αθηροσκλήρωση και αρτηριακή σκλήρυνση (Aranda et al., 2024; Ferrucci & Fabbri,

2018; Liberale et al., 2022). Στους σκελετικούς μύες, η χρόνια φλεγμονή αναστέλλει αναβολικά σήματα όπως ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1, μετατοπίζει την ισορροπία προς τον καταβολισμό και επιταχύνει τη σαρκοπενία (Cruz-Jentoft et al., 2019; Karpuzoglu et al., 2025; Merz & Thurmond, 2020). Σε μεταβολικό επίπεδο, η φλεγμονή παρεμβαίνει στη σηματοδότηση της ινσουλίνης και συμβάλλει σε ινσουλινοαντίσταση (Franceschi et al., 2018; Furman et al., 2019). Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενισχύει τη νευροφλεγμονή και τη γνωστική έκπτωση (Fulop et al., 2023; Iadecola & Gottesman, 2019; W. Zhang et al., 2023).

Η ανοσολογική απορρύθμιση λειτουργεί επομένως ως κόμβος που συνδέει την κυτταρική βλάβη με την πολυνοσηρότητα (Ferrucci & Fabbri, 2018; Franceschi et al., 2018; Howlett et al., 2021). Η ανοσογήρανση και η φλεγμονογήρανση μπορούν να θεωρηθούν δύο όψεις του ίδιου φαινομένου: μειωμένη ικανότητα άμυνας και ταυτόχρονη υπερβολική φλεγμονώδης δραστηριότητα (Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025). Το ανοσοποιητικό σύστημα, αντί να αποκαθιστά την ισορροπία, συμβάλλει στην απώλεια πολυπλοκότητας και στην εξάντληση της φυσιολογικής εφεδρείας (Cohen et al., 2022; Fulop et al., 2023; Howlett et al., 2021).

4.3 Νευροενδοκρινικό σύστημα και αυτόνομη ανισορροπία

Το νευροενδοκρινικό σύστημα συντονίζει την επικοινωνία μεταξύ εγκεφάλου, αυτόνομου νευρικού συστήματος και ενδοκρινών αδένων (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Μέσω αυτού ρυθμίζονται ο μεταβολισμός, η ενεργειακή ισορροπία, η θερμοκρασία, ο ύπνος, η ανοσολογική λειτουργία, ο κirkάδιος ρυθμός και η απόκριση στο στρες (de Kloet & Joëls, 2024; Irwin, 2019; Lightman et al., 2020). Κατά τη γήρανση, τα δίκτυα αυτά χάνουν τη χρονική ακρίβεια, την ευελιξία και την ικανότητα ταχείας επαναφοράς μετά από στρεσογόνο ερέθισμα (de Kloet & Joëls, 2024; Guidi et al., 2021; Lightman et al., 2020).

Πρώτος άξονας είναι η δυσρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, HPA axis) (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Ο άξονας αυτός αποτελεί τον βασικό ορμονικό μηχανισμό απόκρισης στο στρες και ρυθμίζει την παραγωγή κορτιζόλης μέσω της ορμόνης απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης και της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Φυσιολογικά, η κορτιζόλη ακολουθεί κirkάδιο και υπερκάρδιο ρυθμό, με υψηλότερα

επίπεδα το πρωί και σταδιακή μείωση στη διάρκεια της ημέρας (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020).

Με την ηλικία, παρατηρείται χρόνια ενεργοποίηση του άξονα, υψηλότερα βραδινά επίπεδα κορτιζόλης και μειωμένη αποτελεσματικότητα αρνητικής ανάδρασης (de Kloet & Joëls, 2024; Guidi et al., 2021; Lightman et al., 2020). Η μειωμένη ευαισθησία των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών, στην οποία συμβάλλουν μηχανισμοί όπως η υπερέκφραση του FKBP5, οδηγεί σε αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή. Έτσι, η απόκριση στο στρες δεν τερματίζεται αποτελεσματικά (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Η χρόνια υπερκορτιζολαιμία συνδέεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, μυϊκό καταβολισμό, σαρκοπενία, ανοσολογική δυσλειτουργία, ατροφικές μεταβολές στον ιππόκαμπο, επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας και αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (de Kloet & Joëls, 2024; Fulop et al., 2023; Lightman et al., 2020).

Δεύτερος άξονας είναι η κirkάδια απορρύθμιση. Ο κirkάδιος ρυθμός (circadian rhythm) αποδίδεται εδώ ως βιολογικός 24ωρος ρυθμός, ο οποίος συγχρονίζει τον ύπνο, τη θερμοκρασία, την ορμονική έκκριση, τον ηπατικό και λιπιδικό μεταβολισμό, την ανοσολογική λειτουργία και την κυτταρική επιδιόρθωση (Irwin, 2019; Lightman et al., 2020; López-Otín et al., 2023). Εξαρτάται από τον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου, τα κirkάδια γονίδια και τα περιφερικά ρολόγια των ιστών επιδιόρθωση (Irwin, 2019; López-Otín et al., 2023).

Κατά τη γήρανση, μειώνεται και απορρυθμίζεται η παραγωγή μελατονίνης, διαταράσσεται η αρχιτεκτονική του ύπνου, μειώνεται ο ύπνος βραδέων κυμάτων και ο ύπνος ταχέων οφθαλμικών κινήσεων, αποσυγχρονίζονται τα κεντρικά και περιφερικά βιολογικά ρολόγια και περιορίζεται η χρονική οργάνωση της φυσιολογίας (Irwin, 2019; López-Otín et al., 2023). Η χρόνια διαταραχή ύπνου μειώνει τον γλυμφατικό καθαρισμό νευροτοξικών προϊόντων, αυξάνει τη φλεγμονή, επιβαρύνει τη μιτοχονδριακή λειτουργία και μειώνει την προσοχή, τη μνήμη και τη λειτουργική ανθεκτικότητα (Iadecola & Gottesman, 2019; Irwin, 2019; Lightman et al., 2020).

Τρίτος άξονας είναι η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Autonomic Nervous System, ANS) (Goldstein, 2019; Jarczok et al., 2022). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το σύστημα αυτό διατηρεί δυναμική ισορροπία μεταξύ συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής δραστηριότητας (Goldstein, 2019; Jarczok et al., 2022). Κατά τη

γήρανση, παρατηρείται συμπαθητική υπερδραστηριότητα, μείωση παρασυμπαθητικού τόνου, μειωμένη τασεοϋποδοχική αναστολή, ελάττωση της ακετυλοχολινεργικής δραστηριότητας και εξασθένηση της χολινεργικής αντιφλεγμονώδους οδού (Fulop et al., 2023; Jarczok et al., 2022)

Οι συνέπειες είναι αυξημένη καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, αγγειοσύσπαση, αυξημένες κατεχολαμίνες, υπέρταση, αρρυθμίες, ορθοστατική υπόταση, μειωμένη αντοχή στο στρες και αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η μειωμένη παρασυμπαθητική ρύθμιση επιτρέπει επίσης την ανεπαρκή καταστολή της φλεγμονής, με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή κυτοκινών από μακροφάγα και ενίσχυση της φλεγμονογήρανσης (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023; Karpuzoglu et al., 2025).

Κεντρικός δείκτης αυτής της απορρύθμισης είναι η μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού (Heart Rate Variability, HRV) (Jarczok et al., 2022; Varadhan et al., 2009). Η υψηλή μεταβλητότητα δηλώνει ευέλικτη νευροκαρδιακή επικοινωνία και επαρκή παρασυμπαθητική ρύθμιση, ενώ η χαμηλή μεταβλητότητα δηλώνει απώλεια πολυπλοκότητας, μειωμένη προσαρμοστικότητα και αυξημένη ευαλωτότητα (Lipsitz, 2002; Varadhan et al., 2009). Η ανάλυση της μεταβλητότητας με γραμμικούς και μη γραμμικούς δείκτες, όπως η ανάλυση φράκταλ και η εντροπία, αποτυπώνει τη σταδιακή απώλεια δυναμικής πολυπλοκότητας του καρδιαγγειακού δικτύου (Ivanov, 2021; Lipsitz, 2002; Varadhan et al., 2009).

Συνολικά, η νευροενδοκρινική γήρανση μετατρέπει προστατευτικούς μηχανισμούς προσαρμογής σε πηγές χρόνιας βλάβης. Ο απορρυθμισμένος άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, η κirkάδια αποδιοργάνωση και η αυτόνομη ανισορροπία αυξάνουν το ενεργειακό κόστος της προσαρμογής, ενισχύουν το αλλοστατικό φορτίο και επιταχύνουν τη μετάβαση από φυσιολογική γήρανση σε ευθραυστότητα (Fried et al., 2021; Giunta et al., 2023; Lightman et al., 2020). Όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 4.2, οι νευροενδοκρινικοί και αυτόνομοι άξονες αποτελούν κεντρικούς μεσολαβητές της συστημικής απορρύθμισης.

Πίνακας 4.2. Νευροενδοκρινικοί και αυτόνομοι άξονες απορρύθμισης στη γήρανση. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023; Ivanov, 2021; Jarczok et al., 2022; Lipsitz, 2002; Varadhan et al., 2009).

Άξονας	Ηλικιακή Απορρύθμιση	Συστημική Συνέπεια
HPA Άξονας	Παρατεταμένη κορτιζολική ενεργοποίηση και μειωμένη αρνητική ανάδραση.	Καταβολισμός, ινσουλινοαντίσταση, φλεγμονή και γνωστική επιβάρυνση.
Συμπαθητικό Σύστημα	Σχετική υπεροχή συμπαθητικού τόνου έναντι παρασυμπαθητικής ανάκαμψης.	Υψηλότερη αιμοδυναμική καταπόνηση και μικρότερη καρδιαγγειακή ευελιξία.
Κιρκάδιο Σύστημα	Αποσυγχρονισμός ύπνου, μελατονίνης, θερμοκρασίας και μεταβολικών σημάτων.	Μειωμένη επιδιόρθωση, κόπωση, φλεγμονώδης ενίσχυση και μειωμένη ανθεκτικότητα.
Νευροανοσολογική Επικοινωνία	Ανεπαρκής αντιφλεγμονώδης ρύθμιση και αυξημένη μικρογλοιακή δραστηριότητα.	Μετάβαση από προσαρμοστική αντίδραση σε χρόνια νευροφλεγμονώδη επιβάρυνση.

Συγκεκριμένα, ο Πίνακας 4.2 δείχνει ότι η νευροενδοκρινική και η αυτόνομη απορρύθμιση δεν περιορίζονται στη ρύθμιση του στρες, αλλά επηρεάζουν πολλαπλά επίπεδα φυσιολογικής λειτουργίας. Η απορρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, η κιρκάδια διαταραχή και η μείωση της αυτόνομης ευελιξίας αυξάνουν το ενεργειακό κόστος της προσαρμογής και μειώνουν την ικανότητα ανάκαμψης. Επομένως, ο πίνακας ενισχύει την ιδέα ότι η γήρανση είναι απώλεια συντονισμού και όχι απλή έκπτωση μεμονωμένων λειτουργιών.

4.4 Μυοσκελετικό σύστημα: σαρκοπενία και μεταβολική έκπτωση

Το μυοσκελετικό σύστημα δεν είναι μόνο μηχανικό σύστημα κίνησης και στήριξης (Cruz-Jentoft et al., 2019; Merz & Thurmond, 2020). Ο σκελετικός μυς λειτουργεί ως μεταβολικό, ενδοκρινικό και ανοσορρυθμιστικό όργανο (Amer et al., 2014; Merz & Thurmond, 2020). Αποτελεί τη μεγαλύτερη δεξαμενή αμινοξέων του σώματος, κύριο ιστό κατανάλωσης γλυκόζης και σημαντικό ρυθμιστή της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Cruz-Jentoft et al.,

2019; Merz & Thurmond, 2020). Μέσω μυοκινών, δηλαδή βιοδραστικών μορίων που εκκρίνονται κατά τη μυϊκή σύσπαση, επικοινωνεί με τον λιπώδη ιστό, το ήπαρ, το ανοσοποιητικό και τον εγκέφαλο (Amer et al., 2014; Merz & Thurmond, 2020).

Κατά τη γήρανση, το μυοσκελετικό σύστημα υφίσταται προοδευτική απώλεια μυϊκής μάζας και ακόμη ταχύτερη έκπτωση μυϊκής ισχύος (Cruz-Jentoft et al., 2019; Merz & Thurmond, 2020). Η σαρκοπενία ορίζεται πλέον όχι απλώς ως μείωση μυϊκής μάζας, αλλά ως μυϊκή ανεπάρκεια, στην οποία η απώλεια δύναμης αποτελεί τον κρίσιμότερο δείκτη δυσμενών εκβάσεων (Cruz-Jentoft et al., 2019; Keller & Engelhardt, 2013). Η εννοιολογική αυτή μετατόπιση είναι σημαντική, διότι δείχνει ότι η λειτουργική ποιότητα του μυός έχει μεγαλύτερη κλινική σημασία από την απλή ανατομική του ποσότητα (Cruz-Jentoft et al., 2019; Keller & Engelhardt, 2013).

Η παθογένεια της σαρκοπενίας είναι πολυπαραγοντική. Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μειώνει την παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης, περιορίζει την οξειδωτική ικανότητα και αυξάνει την κόπωση (Cruz-Jentoft et al., 2019; Weissig, 2025). Ταυτόχρονα, οι μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA, η μειωμένη μιτοφαγία και η αποσταθεροποίηση της αναπνευστικής αλυσίδας αυξάνουν τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025). Το αποτέλεσμα είναι ενεργειακή ανεπάρκεια, οξειδωτική βλάβη, μειωμένη μυϊκή ισχύς και δυσανεξία στην άσκηση (Cruz-Jentoft et al., 2019; Keller & Engelhardt, 2013).

Σημαντικό ρόλο έχει και η εξάντληση των δορυφορικών κυττάρων, δηλαδή των μυϊκών προγονικών κυττάρων που συμμετέχουν στη μυϊκή αναγέννηση (Cruz-Jentoft et al., 2019; López-Otín et al., 2023; Yousefzadeh et al., 2021). Η συσσώρευση DNA βλαβών και η ενεργοποίηση μονοπατιών κυτταρικής γήρανσης μειώνουν την ικανότητά τους να πολλαπλασιάζονται και να επιδιορθώνουν τον μυ μετά από τραυματισμό ή ακινησία. Έτσι, ο μυς χάνει όχι μόνο μάζα αλλά και αναγεννητική δυναμική (Cruz-Jentoft et al., 2019; López-Otín et al., 2023).

Η φλεγμονογήρανση επιβαρύνει περαιτέρω το μυϊκό σύστημα μέσω αναβολικής αντίστασης (Cruz-Jentoft et al., 2019; Franceschi et al., 2018; Merz & Thurmond, 2020). Η αναβολική αντίσταση (anabolic resistance) αποδίδεται ως μειωμένη ικανότητα του μυός να ανταποκρίνεται σε αναβολικά ερεθίσματα, όπως πρωτεϊνική πρόσληψη, αμινοξέα, άσκηση με αντιστάσεις και αναβολικές ορμόνες (Cruz-Jentoft et al., 2019; Keller & Engelhardt,

2013). Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη-6, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα και η ιντερλευκίνη-1β αναστέλλουν σήματα όπως ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1 και μετατοπίζουν τον μυϊκό μεταβολισμό προς τον καταβολισμό (Amer et al., 2014; Karpuzoglu et al., 2025; Merz & Thurmond, 2020).

Σε μοριακό επίπεδο, η χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες ενεργοποιούν καταβολικές οδούς όπως το σύστημα ουβικουτίνης-πρωτεασώματος και μειώνουν την αποτελεσματικότητα αναβολικών μονοπατιών όπως ο άξονας mTOR/S6K1. Έτσι, ακόμη και επαρκής πρόσληψη πρωτεΐνης ή άσκηση μπορεί να μην οδηγεί σε ικανοποιητική μυοϊνδιακή πρωτεϊνοσύνθεση (Cruz-Jentoft et al., 2019; López-Otín et al., 2023; Merz & Thurmond, 2020). Η μυϊκή μάζα μειώνεται, η ισχύς υποχωρεί και η λειτουργική εφεδρεία του οργανισμού συρρικνώνεται (Howlett et al., 2021; Keller & Engelhardt, 2013).

Η γήρανση επηρεάζει επίσης τη νευρομυϊκή μονάδα. Η απώλεια κινητικών νευρώνων, η μείωση των ενεργών κινητικών μονάδων, η αστάθεια της νευρομυϊκής σύναψης και η ελαττωμένη συμπαθητική νεύρωση μειώνουν την ταχύτητα και την ακρίβεια της μυϊκής ενεργοποίησης (Cruz-Jentoft et al., 2019; Keller & Engelhardt, 2013). Αυτό οδηγεί σε αστάθεια βάδισης, μειωμένη ισορροπία, αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και δυσκολία ανάρρωσης μετά από ακινησία ή τραυματισμό (Cruz-Jentoft et al., 2019; Keller & Engelhardt, 2013; Walston et al., 2023).

Οι κλινικές συνέπειες της σαρκοπενίας είναι ευρείες: μυϊκή αδυναμία, μειωμένη κινητικότητα, λειτουργική εξάρτηση, παρατεταμένη ανάρρωση, αυξημένες νοσηλείες, αναπηρία και αυξημένη θνητότητα (Cruz-Jentoft et al., 2019; Howlett et al., 2021). Επιπλέον, η απώλεια μυϊκής μάζας επιδεινώνει την ινσουλινοαντίσταση, αυξάνει τον κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και επιβαρύνει το καρδιαγγειακό σύστημα (Liberale et al., 2022; Merz & Thurmond, 2020; Pietri & Stefanadis, 2021). Η μείωση της μυϊκής δραστηριότητας περιορίζει επίσης την παραγωγή αντιφλεγμονωδών και μεταβολικά προστατευτικών μυοκινών, αφήνοντας ανεξέλεγκτη τη φλεγμονώδη επιβάρυνση (Ferrucci & Fabbri, 2018; Franceschi et al., 2018).

Η σαρκοπενία επομένως δεν είναι τοπικό μυϊκό πρόβλημα. Είναι οργανική έκφραση της γενικευμένης απορρύθμισης της γήρανσης (Cohen et al., 2022; Cruz-Jentoft et al., 2019; Howlett et al., 2021). Ο μυς αποτελεί κόμβο όπου συναντώνται η μιτοχονδριακή κόπωση, η φλεγμονογήρανση, η αναβολική αντίσταση, η νευρομυϊκή απορρύθμιση και η μεταβολική

δυσλειτουργία. Η απώλεια μυϊκής λειτουργίας μειώνει άμεσα την ανθεκτικότητα και προετοιμάζει το κλινικό έδαφος της ευθραυστότητας (Cruz-Jentoft et al., 2019; Franceschi et al., 2018; Merz & Thurmond, 2020). Όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 4.3, η σαρκοπενία συγκεντρώνει μιτοχονδριακούς, φλεγμονώδεις και μεταβολικούς μηχανισμούς ομοιοστατικής αποτυχίας.

Πίνακας 4.3. Σαρκοπενία ως κόμβος μιτοχονδριακής, φλεγμονώδους και μεταβολικής απορρύθμισης. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Cruz-Jentoft et al., 2019; Ferrucci & Fabbri, 2018; Franceschi et al., 2018; Howlett et al., 2021; Merz & Thurmond, 2020).

Μηχανισμός	Επίδραση στον Μυ	Σύνδεση με Ομοιοστατική Αποτυχία
Μιτοχονδριακή Δυσλειτουργία	Μειωμένη παραγωγή ΑΤΡ, εύκολη κόπωση και αυξημένο οξειδωτικό στρες.	Περιορίζει την ενεργειακή βάση της προσαρμογής.
Αναβολική Αντίσταση	Μειωμένη ανταπόκριση σε πρωτεΐνη, ινσουλίνη και μηχανικό ερέθισμα.	Δυσχεραίνει την αποκατάσταση μετά από ακινησία ή νόσο.
Φλεγμονογήρανση	Καταβολική δράση κυτοκινών και διαταραχή μυϊκής αναγέννησης.	Μετατρέπει τη χρόνια φλεγμονή σε απώλεια ισχύος και κινητικότητας.
Εξάντληση Δορυφορικών Κυττάρων	Μειωμένη αναγέννηση μυϊκών ινών.	Ελαττώνει την ικανότητα επανόρθωσης μετά από τραυματισμό.
Νευρομυϊκή Αποδιοργάνωση	Απώλεια κινητικών μονάδων και μείωση συντονισμού.	Συνδέει τη σαρκοπενία με πτώσεις, ευθραυστότητα και εξάρτηση.

Συγκεκριμένα, ο Πίνακας 4.3 αναδεικνύει τη σαρκοπενία ως χαρακτηριστικό παράδειγμα διασυστημικής απορρύθμισης. Η μυϊκή έκπτωση δεν ερμηνεύεται μόνο ως απώλεια μυϊκής μάζας, αλλά ως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, φλεγμονογήρανσης, αναβολικής αντίστασης, νευρομυϊκής απορρύθμισης και μειωμένης φυσικής δραστηριότητας. Με αυτόν τον τρόπο, η σαρκοπενία γίνεται λειτουργικός δείκτης της μετάβασης από τη μοριακή βλάβη στην κλινική ευαλωτότητα.

4.5 Κεντρικό νευρικό σύστημα και καρδιοεγκεφαλικός άξονας

Το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι ο ανώτερος ρυθμιστής της ομοιόστασης (Cohen et al., 2022; de Kloet & Joëls, 2024; Goldstein, 2019). Συντονίζει τη νευροενδοκρινική δραστηριότητα, την αυτόνομη λειτουργία, την ενεργειακή ισορροπία, τη συμπεριφορική προσαρμογή και την απόκριση στο στρες (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020; McEwen & Akil, 2020). Η γήρανση του εγκεφάλου δεν είναι απλή απώλεια νευρώνων, αλλά πολυπαραγοντική διαδικασία που περιλαμβάνει νευροφλεγμονή, αγγειακή δυσλειτουργία, μιτοχονδριακή ενεργειακή έκπτωση, διαταραχή συναπτικής επικοινωνίας και περιορισμένη νευροπλαστικότητα (Iadecola & Gottesman, 2019; López-Otín et al., 2023; W. Zhang et al., 2023).

Η νευροπλαστικότητα (neuroplasticity) αποδίδεται ως ικανότητα του εγκεφάλου να αναδιοργανώνει τα νευρωνικά του δίκτυα και να δημιουργεί νέες συνδέσεις (Iadecola & Gottesman, 2019; W. Zhang et al., 2023). Με την ηλικία, μειώνεται η συναπτική πυκνότητα, μεταβάλλεται η λειτουργία των νευροδιαβιβαστών και μειώνονται νευροτροφικοί παράγοντες όπως ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (Du et al., 2025; Iadecola & Gottesman, 2019). Η μείωση αυτή περιορίζει τη μάθηση, τη μνήμη, τη συναπτική ενίσχυση και την ικανότητα προσαρμογής σε νέες εμπειρίες (Du et al., 2025; Iadecola & Gottesman, 2019; R. Zhang et al., 2025).

Η συναπτική δυσλειτουργία εκδηλώνεται με βραδύτερη επεξεργασία πληροφοριών, διαταραχές προσοχής, μειωμένη εκτελεστική λειτουργία, κόπωση και δυσκολία λήψης αποφάσεων (Du et al., 2025; Pallapothu et al., 2025; R. Zhang et al., 2025). Η απώλεια συνδεσιμότητας δεν αφορά μόνο τη γνωστική απόδοση. Περιορίζει και την ικανότητα του οργανισμού να συντονίζει συμπεριφορικές και αυτόνομες αποκρίσεις σε στρες, απειλή, λοίμωξη ή μεταβολική διαταραχή (Cohen et al., 2022; de Kloet & Joëls, 2024; Du et al., 2025; R. Zhang et al., 2025).

Καθοριστική είναι η νευροαγγειακή ομοιόσταση. Ο εγκέφαλος εξαρτάται από συνεχή αιμάτωση, επαρκή παροχή οξυγόνου και ακεραιότητα της μικροκυκλοφορίας (Iadecola & Gottesman, 2019; Pietri & Stefanadis, 2021). Η αγγειακή γήρανση, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η αρτηριακή σκληρία και η διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης μειώνουν την εγκεφαλική αιμάτωση (Iadecola & Gottesman, 2019; Liberale et al., 2022;

Pietri & Stefanadis, 2021). Παράλληλα, η δυσλειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (blood-brain barrier) επιτρέπει τη διείσδυση φλεγμονωδών κυτοκινών και οξειδωτικών μορίων στον εγκεφαλικό ιστό (Fulop et al., 2023; Iadecola & Gottesman, 2019; Karpuzoglu et al., 2025).

Η επίμονη νευροφλεγμονή, η χρόνια ενεργοποίηση της μικρογλοίας, η παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και η συσσώρευση β-αμυλοειδούς ή παθολογικής πρωτεΐνης tau επιδεινώνουν τη νευρωνική βλάβη (Iadecola & Gottesman, 2019; Karpuzoglu et al., 2025; W. Zhang et al., 2023). Αυτές οι διεργασίες συνδέονται με νευροεκφυλιστικά νοσήματα, όπως η νόσος Alzheimer, αλλά και με πιο γενικές μορφές γνωστικής έκπτωσης (Du et al., 2025; Iadecola & Gottesman, 2019; R. Zhang et al., 2025). Η φλεγμονογήρανση, η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος και η αλλοστατική υπερφόρτωση ενισχύουν περαιτέρω το νευροφλεγμονώδες περιβάλλον (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023; Gao et al., 2026; Guidi et al., 2021).

Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία έχει ιδιαίτερη σημασία στον εγκέφαλο, επειδή ο εγκέφαλος είναι εξαιρετικά ενεργοβόρο όργανο (López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025). Παρά το μικρό ποσοστό του στο σωματικό βάρος, καταναλώνει μεγάλο μέρος της διαθέσιμης ενέργειας και εξαρτάται από τη συνεχή παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης μέσω οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (Weissig, 2025). Με την ηλικία, οι μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA, η αποσταθεροποίηση της αναπνευστικής αλυσίδας και η αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου προκαλούν ενεργειακό έλλειμμα και μειωμένη συναπτική ανθεκτικότητα (López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025; W. Zhang et al., 2023).

Η βιοενεργειακή ευαλωτότητα εξηγεί γιατί οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν αυξημένη προδιάθεση σε οξείες νευρογνωστικές διαταραχές, όπως το παραλήρημα (delirium) (Howlett et al., 2021; Iadecola & Gottesman, 2019). Λοιμώξεις, χειρουργικές επεμβάσεις, νοσηλεία, υποξία, αφυδάτωση ή φαρμακευτικές μεταβολές μπορούν να προκαλέσουν δυσανάλογη νευρογνωστική απορρύθμιση, επειδή το γηράσκον νευρικό σύστημα δεν διαθέτει επαρκή εφεδρεία για ταχεία επαναφορά (Du et al., 2025; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

Η γνωστική έκπτωση συνδέεται στενά με τη σωματική ευθραυστότητα (Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024). Η συνύπαρξη γνωστικών και κινητικών ελλειμμάτων δεν είναι τυχαία συννοσηρότητα, αλλά έκφραση κοινής συστημικής απορρύθμισης (Cohen et

al., 2022; Du et al., 2025; Howlett et al., 2021). Συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο πτώσεων, νοσηλειών, λειτουργικής εξάρτησης και θνητότητας (Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024). Ο εγκέφαλος, ως ρυθμιστής συμπεριφοράς, κινητικότητας, ύπνου και αυτόνομης λειτουργίας, βρίσκεται στον πυρήνα της βιολογικής ανθεκτικότητας (Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024; Walston et al., 2023).

Στο πλαίσιο αυτό αποκτά σημασία ο καρδιοεγκεφαλικός άξονας (heart-brain axis), δηλαδή η αμφίδρομη επικοινωνία καρδιάς, αγγείων και εγκεφάλου (Lyu et al., 2026; Mcavoy et al., 2025; Pallapothu et al., 2025). Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σχετίζεται με επιταχυνόμενη εγκεφαλική ηλικία και με περιφερειακά πρότυπα εγκεφαλικής ευαλωτότητας, γεγονός που ενισχύει την έννοια του καρδιοεγκεφαλικού άξονα ως κόμβου διασυστημικής απορρύθμισης (Pallapothu et al., 2025). Συγκεκριμένα, η αρτηριακή σκληρία αυξάνει τη μετάδοση παλμικής πίεσης στα εγκεφαλικά μικροαγγεία, προκαλώντας μικροαγγειακή βλάβη, διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και αλλοιώσεις της λευκής ουσίας (Iadecola & Gottesman, 2019; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Αντίστροφα, η εγκεφαλική δυσλειτουργία και η νευροφλεγμονή απορρυθμίζουν την κεντρική αυτόνομη ρύθμιση της καρδιάς, μειώνουν τη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού και επιδεινώνουν την καρδιαγγειακή προσαρμογή (Lyu et al., 2026; Mcavoy et al., 2025; W. Zhang et al., 2023).

Το κεντρικό νευρικό σύστημα επομένως δεν αποτελεί απλώς ένα ακόμη όργανο που γράσκει (Cohen et al., 2022; Iadecola & Gottesman, 2019). Είναι ρυθμιστικός κόμβος της συνολικής ομοιοστατικής σταθερότητας. Όταν η νευρική, αγγειακή, μεταβολική και φλεγμονώδης λειτουργία του απορρυθμίζονται, η επίπτωση μεταδίδεται σε ολόκληρο τον οργανισμό και επιταχύνει την κατάρρευση των βιολογικών δικτύων (Cohen et al., 2022; Ivanov, 2021; Karpuzoglu et al., 2025).

4.6 Γαστρεντερικό σύστημα και μικροβίωμα

Το γαστρεντερικό σύστημα συμμετέχει στην πέψη και απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, αλλά και στη μεταβολική, ανοσολογική, φλεγμονώδη και νευροενδοκρινική ρύθμιση (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Το έντερο λειτουργεί ως φραγμός μεταξύ εξωτερικού περιβάλλοντος και συστηματικής κυκλοφορίας, ενώ φιλοξενεί το εντερικό μικροβίωμα (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Κατά τη γήρανση, παρατηρούνται λειτουργικές, ανοσολογικές και μικροβιακές μεταβολές που επηρεάζουν την ενεργειακή διαθεσιμότητα και τη συστηματική φλεγμονή (Franceschi et al., 2018; Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Η μειωμένη κινητικότητα του εντέρου επιβραδύνει τη διέλευση του περιεχομένου, ευνοεί τη δυσκοιλιότητα και τη βακτηριακή υπερανάπτυξη (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Παράλληλα, η μειωμένη παραγωγή γαστρικών, παγκρεατικών και εντερικών εκκρίσεων περιορίζει την πέψη και απορρόφηση θρεπτικών συστατικών (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Η μειωμένη απορρόφηση πρωτεϊνών, βιταμινών και ιχνοστοιχείων συμβάλλει σε υποσιτισμό, μυϊκή απώλεια και μειωμένη ενεργειακή επάρκεια. Έτσι, το γαστρεντερικό σύστημα συνδέεται λειτουργικά με τη σαρκοπενία, την ευθραυστότητα και τη μειωμένη ανάρρωση μετά από νόσο (Cruz-Jentoft et al., 2019; Gao et al., 2026; Howlett et al., 2021). Η γήρανση του εντέρου δεν είναι μόνο τοπική πεπτική δυσλειτουργία, αλλά συστημικός παράγοντας απώλειας εφεδρείας (Gao et al., 2026; Howlett et al., 2021)

Ιδιαίτερη σημασία έχει η εξασθένηση του εντερικού φραγμού. Η φυσιολογική ακεραιότητα του βλεννογόνου εξαρτάται από τα επιθηλιακά κύτταρα, τις στενές συνδέσεις και την τοπική ανοσολογική άμυνα (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Με τη γήρανση, η προστατευτική αυτή λειτουργία αποδυναμώνεται και αυξάνεται η εντερική διαπερατότητα ((Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Παράλληλα, το μικροβίωμα μεταβάλλεται ηλικιακά. Η γήρανση του μικροβιώματος χαρακτηρίζεται από μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία, μείωση ωφέλιμων μικροοργανισμών και αύξηση δυνητικά παθογόνων ή προφλεγμονωδών βακτηρίων (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Η δυσβίωση, δηλαδή η διαταραχή της φυσιολογικής μικροβιακής ισορροπίας, μειώνει την παραγωγή προστατευτικών μεταβολιτών και αυξάνει τα φλεγμονώδη ερεθίσματα (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το μικροβίωμα συμβάλλει στη σύνθεση βιταμινών, στον μεταβολισμό θρεπτικών ουσιών, στη ρύθμιση της ανοσίας και στην παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (short-chain fatty acids, SCFAs), όπως το βουτυρικό οξύ (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου παρέχουν ενέργεια στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, ενισχύουν τον φραγμό και έχουν

αντιφλεγμονώδη δράση (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021). Η μείωσή τους επιβαρύνει τη φλεγμονή και τη μεταβολική απορρύθμιση (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Όταν ο εντερικός φραγμός γίνεται περισσότερο διαπερατός, μικροβιακά προϊόντα περνούν στη συστηματική κυκλοφορία (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025). Ιδιαίτερη σημασία έχει ο λιποπολυσακχαρίτης (Lipopolysaccharide, LPS), συστατικό Gram-αρνητικών βακτηρίων (Furman et al., 2019; Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025). Η χρόνια έκθεση σε λιποπολυσακχαρίτη προκαλεί μεταβολική ενδοτοξαμία, ενεργοποιεί το έμφυτο ανοσοποιητικό, αυξάνει τη φλεγμονή, επιδεινώνει την ινσουλινοαντίσταση και συμβάλλει στην αγγειακή δυσλειτουργία (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Liberale et al., 2022).

Το έντερο επικοινωνεί επίσης με τον εγκέφαλο μέσω του άξονα εντέρου-εγκεφάλου (gut-brain axis) (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Ο άξονας αυτός περιλαμβάνει νευρικές οδούς, το πνευμονογαστρικό νεύρο, ορμονικά και ανοσολογικά σήματα, κυτοκίνες και μικροβιακούς μεταβολίτες (Franceschi et al., 2018; Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Η δυσβίωση και η χρόνια εντερική φλεγμονή επηρεάζουν τη διάθεση, τον ύπνο, τη γνωστική λειτουργία και τη νευροφλεγμονή, ενώ φαίνεται να σχετίζονται με κατάθλιψη και νευροεκφυλιστικές διεργασίες (Fulop et al., 2023; Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Συνολικά, η γαστρεντερική γήρανση και η διαταραχή του μικροβιώματος συμβάλλουν στη μεταβολική, ανοσολογική και νευροενδοκρινική απορρύθμιση (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Το έντερο δεν είναι απομονωμένο πεπτικό όργανο, αλλά συστημικός ρυθμιστής της ομοιόστασης (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021). Η απώλεια εντερικής ακεραιότητας αυξάνει τη φλεγμονώδη επιβάρυνση, περιορίζει τη θρεπτική επάρκεια και επιταχύνει τη λειτουργική έκπτωση (Fulop et al., 2023; Gao et al., 2026; Howlett et al., 2021).

4.7 Διασυστημική απορρύθμιση και κατάρρευση βιολογικών δικτύων

Οι προηγούμενες ενότητες δείχνουν ότι κανένα οργανικό σύστημα δεν γηράσκει απομονωμένα (Cohen et al., 2022; Ivanov, 2021). Η δυσλειτουργία ενός συστήματος μεταδίδεται στα υπόλοιπα μέσω νευρικών, ενδοκρινικών, ανοσολογικών, μεταβολικών και

αγγειακών οδών (Cohen et al., 2022; Fulop et al., 2023; Ivanov, 2021). Η διασυστημική απορρύθμιση (inter-system dysregulation) ορίζεται ως η απώλεια συντονισμού μεταξύ των οργανικών συστημάτων (Cohen et al., 2022; Ivanov, 2021).

Ο ανθρώπινος οργανισμός λειτουργεί ως πολύπλοκο προσαρμοστικό σύστημα (complex adaptive system) (Cohen et al., 2022; Ivanov, 2021). Σε ένα τέτοιο σύστημα, η συνολική λειτουργία δεν προκύπτει απλώς από το άθροισμα των επιμέρους οργάνων, αλλά από τον τρόπο με τον οποίο αυτά επικοινωνούν και συγχρονίζονται (Ivanov, 2021). Οι αναδυόμενες ιδιότητες του οργανισμού, όπως η ανθεκτικότητα και η ικανότητα ανάκαμψης, εξαρτώνται από τη συνοχή του δικτύου (Cohen et al., 2022; Walston et al., 2023).

Στη νεότητα, τα βιολογικά δίκτυα διαθέτουν υψηλή μεταβλητότητα και ευέλικτη προσαρμογή (Ivanov, 2021). Η μεταβλητότητα αυτή δεν σημαίνει αστάθεια, αλλά υγεία: επιτρέπει ταχεία αλλαγή στρατηγικής όταν μεταβάλλονται οι απαιτήσεις του περιβάλλοντος (Cohen et al., 2022). Με την ηλικία, όμως, οι αποκρίσεις γίνονται πιο άκαμπτες και λιγότερο μεταβλητές, γεγονός που αντανακλά την ευρύτερη απώλεια βιολογικής πολυπλοκότητας και συντονισμένης δυναμικής προσαρμογής (Ivanov, 2021; Yates, 2002). Η μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού, η αστάθεια της αρτηριακής πίεσης, οι διαταραχές των κερκαδικών ρυθμών και η μειωμένη ανοχή στο στρες αποτελούν κλινικές εκφράσεις αυτής της απώλειας πολυπλοκότητας (Jarczok et al., 2022; Varadhan et al., 2009).

Οι διαταραχές αρχικά μπορεί να είναι υποκλινικές: ήπια ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μικρή αύξηση φλεγμονωδών δεικτών, περιορισμένη μιτοχονδριακή έκπτωση ή μικρή μεταβολική αστάθεια (Cohen et al., 2022; Liberale et al., 2022; López-Otín et al., 2023). Επειδή όμως τα συστήματα είναι αλληλοεξαρτώμενα, μικρές αποκλίσεις μπορούν να ενισχυθούν και να μεταδοθούν (Cohen et al., 2022; Ivanov, 2021). Η χρόνια ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων αυξάνει την κορτιζόλη, η αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή επιτρέπει τη φλεγμονή, η φλεγμονή προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη, η αγγειακή δυσλειτουργία μειώνει την αιμάτωση εγκεφάλου και μυών, η μυϊκή απώλεια επιδεινώνει την ινσουλινοαντίσταση και η μεταβολική δυσλειτουργία τροφοδοτεί εκ νέου τη φλεγμονή (Fulop et al., 2023; Liberale et al., 2022; Merz & Thurmond, 2020).

Αυτός ο φαύλος κύκλος περιγράφει την κατάρρευση βιολογικών δικτύων (network collapse) (Cohen et al., 2022; Ivanov, 2021). Η κατάρρευση δεν είναι στιγμιαίο γεγονός, αλλά προοδευτική απώλεια συντονισμού. Όσο μειώνεται η φυσιολογική εφεδρεία, τόσο

μικρότερο είναι το περιθώριο αντιρρόπησης (Cosarderelioglu et al., 2025; Howlett et al., 2021). Το αλλοστατικό φορτίο αυξάνεται, η ενεργειακή δαπάνη της προσαρμογής γίνεται δυσβάστακτη και οι μηχανισμοί ανάκαμψης εξαντλούνται (Cohen et al., 2022; Guidi et al., 2021; Howlett et al., 2021).

Η τελική έκφραση αυτής της διεργασίας είναι η ομοιοστένωση, δηλαδή η στένωση των ορίων προσαρμογής. Ένα ήπιο στρεσογόνο γεγονός, όπως μικρή λοίμωξη, φαρμακευτική αλλαγή, χειρουργική επέμβαση, αφυδάτωση ή σύντομη ακινησία, μπορεί να προκαλέσει δυσανάλογη κλινική απορρύθμιση (Fulop et al., 2017; Ivanov, 2021; Walston et al., 2023). Παραλήρημα, πτώσεις, ορθοστατική υπόταση, λειτουργική έκπτωση, ακινητοποίηση ή πολυοργανική δυσλειτουργία δεν αντανακλούν μόνο τη βαρύτητα του εκλυτικού παράγοντα, αλλά κυρίως τη μειωμένη ικανότητα του οργανισμού να επανέλθει (Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

Η φυσιολογική απορρύθμιση αποτελεί επομένως ενοποιητικό μοντέλο της γήρανσης (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021). Συνδέει τη μοριακή βλάβη, την αλλοστατική επιβάρυνση, τη φλεγμονογήρανση, την ανοσογήρανση, τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, την αγγειακή γήρανση, τη σαρκοπενία, τη γνωστική έκπτωση και την ευθραυστότητα (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; López-Otín et al., 2023). Η γήρανση εμφανίζεται τελικά ως αποτυχία συντονισμένης ομοιοστατικής προσαρμογής και όχι ως απλή χρονική φθορά επιμέρους οργάνων (Cohen et al., 2022; Walston et al., 2023). Η Εικόνα 4.1 απεικονίζει εννοιολογικά τη διασυστημική κατάρρευση των βιολογικών δικτύων στη γήρανση.



Εικόνα 4.1. Διασυστημική κατάρρευση βιολογικών δικτύων στη γήρανση. Εννοιολογική απεικόνιση: δεν παρουσιάζονται πρωτογενή αριθμητικά δεδομένα. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; López-Otín et al., 2023; Walston et al., 2023).

Συγκεκριμένα, η Εικόνα 4.1 συμπυκνώνει το κεντρικό επιχείρημα του κεφαλαίου: η γήρανση δεν αποτελεί απλή παράλληλη έκπτωση πολλών οργάνων, αλλά προοδευτική κατάρρευση της επικοινωνίας μεταξύ βιολογικών δικτύων. Η φλεγμονή, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η αγγειακή γήρανση, η ανοσολογική απορρύθμιση, η σαρκοπενία και η νευροενδοκρινική αστάθεια αλληλοενισχύονται. Έτσι, η εικόνα λειτουργεί ως τελική σύνθεση του κεφαλαίου και προετοιμάζει τη μετάβαση στην ευθραυστότητα ως κλινική έκφραση αυτής της διασυστημικής κατάρρευσης.

4.8 Σύνοψη Κεφαλαίου 4 και μετάβαση

Το κεφάλαιο αυτό έδειξε ότι η γήρανση δεν εκδηλώνεται ως απομονωμένη έκπτωση μεμονωμένων οργάνων, αλλά ως προοδευτική απορρύθμιση αλληλεξαρτώμενων οργανικών συστημάτων. Το καρδιαγγειακό, ανοσοποιητικό, νευροενδοκρινικό, μυοσκελετικό, κεντρικό νευρικό και γαστρεντερικό σύστημα λειτουργούν ως κόμβοι ενός ενιαίου βιολογικού δικτύου. Όταν μειώνεται η εφεδρεία ενός συστήματος, περιορίζεται και η ικανότητα των άλλων συστημάτων να αντιρροπούν το στρες, με αποτέλεσμα τη σταδιακή απώλεια συστημικού συντονισμού.

Η έννοια της διασυστημικής απορρύθμισης είναι κρίσιμη, διότι εξηγεί γιατί η ηλικιακή έκπτωση δεν ακολουθεί πάντα γραμμική ή προβλέψιμη πορεία. Μικρές διαταραχές μπορούν να προκαλέσουν δυσανάλογες λειτουργικές συνέπειες όταν τα δίκτυα αντιρρόπησης έχουν ήδη εξαντληθεί. Με αυτό το υπόβαθρο, το επόμενο κεφάλαιο μεταφέρει την ανάλυση από τα οργανικά συστήματα στην κλινική έκφραση της μειωμένης εφεδρείας: την ευθραυστότητα, τη λειτουργική έκπτωση και τη βιολογική ανθεκτικότητα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΕΥΘΡΑΥΣΤΟΤΗΤΑ, ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΕΦΕΔΡΕΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η γήρανση αναδεικνύεται ως προοδευτική απορρύθμιση των μηχανισμών που διατηρούν την ομοιόσταση σε κυτταρικό, ανοσολογικό, νευροενδοκρινικό και οργανικό επίπεδο (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024). Η ανάλυση μεταφέρεται στο κλινικό επίπεδο, εξετάζοντας πώς η απώλεια εφεδρείας, η χρόνια αλλοστατική επιβάρυνση, η φλεγμονώδης απορρύθμιση και η διασυστημική αποδιοργάνωση εμφανίζονται τελικά ως ευθραυστότητα, κινητική έκπτωση, γηριατρικά σύνδρομα και μειωμένη ικανότητα ανάκαμψης (Cosarderelioglu et al., 2025; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

Η ευθραυστότητα (frailty) ορίζεται στην πρώτη της εμφάνιση ως πολυπαραγοντικό σύνδρομο βιολογικής ευαλωτότητας, κατά το οποίο ο οργανισμός έχει χάσει σημαντικό μέρος της ικανότητας να ανταποκρίνεται και να ανακάμπτει μετά από βιολογικό στρες (Cosarderelioglu et al., 2025; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023). Η σημασία της έννοιας είναι ότι δεν περιγράφει απλώς αδυναμία ή μεγάλη ηλικία, αλλά τη συνολική αποτυχία της προσαρμοστικής ομοιοστατικής ικανότητας (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024; Rockwood et al., 2005).

Η λειτουργική εφεδρεία (functional reserve), η φυσιολογική εφεδρεία (physiological reserve) και η βιολογική ανθεκτικότητα (resilience) εξηγούν γιατί δύο άτομα ίδιας χρονολογικής ηλικίας μπορεί να έχουν εντελώς διαφορετική κλινική πορεία μετά από λοίμωξη, πτώση, χειρουργική επέμβαση, νοσηλεία ή φαρμακευτική αλλαγή (Cosarderelioglu et al., 2025; Howlett et al., 2021; Khan et al., 2017; Walston et al., 2023). Η κλινική έκβαση εξαρτάται από το διαθέσιμο λειτουργικό απόθεμα και από την ικανότητα ανάκαμψης (Cosarderelioglu et al., 2025; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

Κεντρική έννοια του κεφαλαίου είναι ότι η κλινική ευαλωτότητα δεν εμφανίζεται αιφνίδια (Cosarderelioglu et al., 2025; Fried et al., 2001; Howlett et al., 2021). Προκύπτει όταν η σωρευτική βιολογική βλάβη μειώσει το λειτουργικό απόθεμα κάτω από ένα κρίσιμο όριο (Howlett et al., 2021; Lipsitz, 2002; Rockwood et al., 2005). Από εκεί και πέρα, μικρά ερεθίσματα μπορεί να προκαλέσουν δυσανάλογη απορρύθμιση, επειδή ο οργανισμός δεν

διαθέτει πλέον επαρκές περιθώριο αντιρρόπησης (Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

Η ανάλυση οργανώνεται σε επτά επίπεδα: πρώτα η ευθραυστότητα ως κλινική έκφραση της ομοιοστένωσης, έπειτα τα δύο βασικά μοντέλα αξιολόγησης της ευθραυστότητας, στη συνέχεια η σαρκοπενία ως κινητικός και μεταβολικός πυρήνας της λειτουργικής έκπτωσης, κατόπιν η εγγενής ικανότητα και η φυσική ανθεκτικότητα ως αντίβαρα της ευαλωτότητας, και τέλος η πολυνοσηρότητα, τα γηριατρικά σύνδρομα και η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης ως κλινικές εκφράσεις της συστημικής απορρύθμισης (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; Rockwood et al., 2005).

5.1 Η ευθραυστότητα ως κλινική έκφραση της ομοιοστένωσης

Η ευθραυστότητα αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές κλινικές εκφράσεις της βιολογικής γήρανσης (Fried et al., 2001; Howlett et al., 2021). Δεν ταυτίζεται με τη χρονολογική ηλικία, την αναπηρία ή την απλή παρουσία χρόνιων νοσημάτων (Fried et al., 2001; Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024). Εκφράζει την κατάσταση κατά την οποία οι προσαρμοστικοί μηχανισμοί του οργανισμού έχουν αποδυναμωθεί σε τέτοιο βαθμό, ώστε η ικανότητα διατήρησης και επαναφοράς της ομοιόστασης μετά από στρες να είναι πλέον περιορισμένη (Fried et al., 2001; Howlett et al., 2021; Rockwood et al., 2005).

Η προσέγγιση της ανθρώπινης λειτουργικότητας δίνει στην ευθραυστότητα ιδιαίτερη κλινική αξία, διότι επιτρέπει να μεταφραστεί η αφηρημένη έννοια της βιολογικής ευαλωτότητας σε παρατηρήσιμες λειτουργικές εκβάσεις (Bickenbach et al., 2023; Chew et al., 2025; Howlett et al., 2021). Στην πράξη, ο ηλικιωμένος ασθενής δεν αξιολογείται μόνο με βάση βιοχημικούς δείκτες, απεικονιστικά ευρήματα ή αριθμό διαγνώσεων, αλλά και με βάση την ταχύτητα βάδισης, την ικανότητα έγερσης από κάθισμα, την αυτοεξυπηρέτηση, την αντοχή, την επικοινωνία και τη συμμετοχή σε καθημερινές δραστηριότητες (Bickenbach et al., 2023; Chew et al., 2025; Walston et al., 2023).

Με αυτόν τον τρόπο, η ευθραυστότητα λειτουργεί ως επιχειρησιακή μορφή μέτρησης της απώλειας ομοιοστατικής επάρκειας (Howlett et al., 2021). Η ίδια βιολογική βλάβη μπορεί να έχει διαφορετικό λειτουργικό αποτέλεσμα ανάλογα με τα διαθέσιμα υποστηρικτικά μέσα, το περιβάλλον κατοικίας, την κοινωνική υποστήριξη και την πρόσβαση σε αποκατάσταση ή τεχνολογία (Bickenbach et al., 2023; Cosarderelioglu et al., 2025).

Επομένως, η κλινική εκτίμηση δεν πρέπει να περιορίζεται στο “τι έχει” ο ασθενής, αλλά να περιλαμβάνει και το “τι μπορεί να κάνει” μέσα στο πραγματικό του περιβάλλον (Bickenbach et al., 2023; Chew et al., 2025).

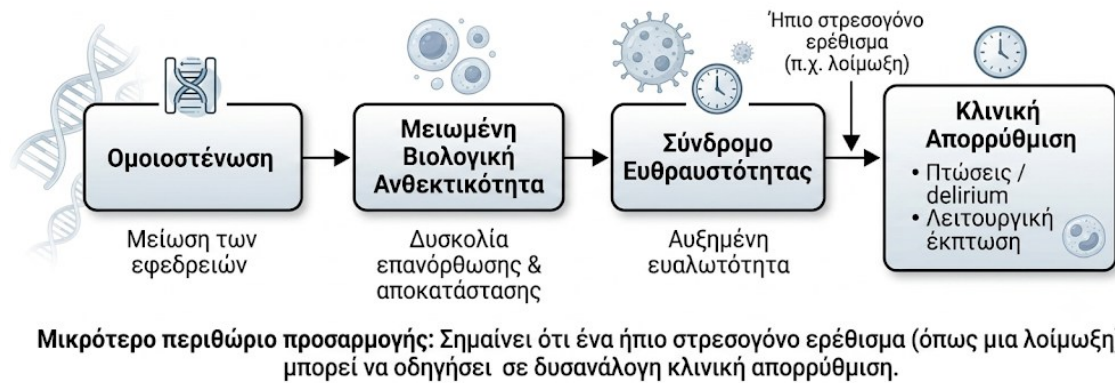
Η θεωρητική βάση της ευθραυστότητας είναι η ομοιοστένωση, δηλαδή η προοδευτική στένωση των φυσιολογικών ορίων προσαρμογής (Khan et al., 2017; Lipsitz, 2002; Troncale, 1996). Σε νεαρό και βιολογικά ανθεκτικό οργανισμό, οι φυσιολογικές λειτουργίες διαθέτουν ευρύ περιθώριο προσαρμογής (Cosarderelioglu et al., 2025; Khan et al., 2017). Η καρδιακή παροχή, η μυϊκή ισχύς, η ανοσολογική απόκριση, η νεφρική κάθαρση και η νευροενδοκρινική ρύθμιση μπορούν να αυξηθούν προσωρινά ώστε να αντιμετωπιστούν αυξημένες απαιτήσεις. Με την ηλικία, αυτό το περιθώριο περιορίζεται (Cohen et al., 2022; Khan et al., 2017; Lipsitz, 2002).

Η μετάβαση από τη σχετική σταθερότητα στην ευθραυστότητα συμβαίνει όταν το λειτουργικό απόθεμα πέσει κάτω από ένα κρίσιμο κατώφλι (Howlett et al., 2021; Lipsitz, 2002). Σε αυτό το σημείο, ο οργανισμός μπορεί να φαίνεται σχετικά σταθερός σε κατάσταση ηρεμίας, αλλά απορρυθμίζεται εύκολα όταν εκτεθεί σε στρεσογόνο γεγονός (Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023). Μια ουρολοίμωξη, ήπια αφυδάτωση, φαρμακευτική αλλαγή, σύντομη ακινησία, πτώση ή μικρή χειρουργική επέμβαση μπορεί να προκαλέσει παραλήρημα, απώλεια κινητικότητας, πτώσεις, νοσηλεία ή μόνιμη λειτουργική έκπτωση (Cesari et al., 2022; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

Η δυσανάλογη αυτή αντίδραση οφείλεται στην απώλεια της ικανότητας βιολογικής απορρόφησης και αντιστάθμισης των διαταραχών. Όσο μειώνεται η εφεδρεία, τόσο μικρότερο γίνεται το περιθώριο διόρθωσης. Έτσι, ο οργανισμός δεν μπορεί πλέον να συγκρατήσει τις αποκλίσεις εντός ασφαλούς εύρους και η απορρύθμιση εξαπλώνεται από το ένα σύστημα στο άλλο (Cohen et al., 2022; Ivanov, 2021).

Η ερμηνεία αυτή συμφωνεί με τη σύγχρονη προσέγγιση της φυσικής ευθραυστότητας ως αναδυόμενης κατάστασης ενός πολύπλοκου δυναμικού συστήματος. Σύμφωνα με αυτή την οπτική, η ευθραυστότητα δεν προκύπτει από την απλή έκπτωση ενός μεμονωμένου οργάνου, αλλά από την απώλεια συντονισμού μεταξύ μεταβολικών, μυοσκελετικών, ανοσολογικών και νευροενδοκρινικών υποσυστημάτων. Έτσι, η μετάβαση από τη λειτουργική «συμφωνία» στην πολυσυστημική «κακοφωνία» αποτυπώνει την αποτυχία της ομοιοστατικής προσαρμοστικότητας που χαρακτηρίζει τη γήρανση (Fried et al., 2021).

Η ευθραυστότητα έχει ιδιαίτερη σημασία επειδή μεταβάλλει τον τρόπο με τον οποίο αξιολογείται η γήρανση (Howlett et al., 2021). Το κρίσιμο ερώτημα δεν είναι μόνο πόσο χρονών είναι ένα άτομο, αλλά πόση ικανότητα προσαρμογής και ανάκαμψης διατηρεί (Cosarderelioglu et al., 2025; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023). Υπό αυτό το πρίσμα, η ευθραυστότητα λειτουργεί ως τελική κοινή οδός της συστημικής ομοιοστατικής αποτυχίας: συγκεντρώνει σε κλινική μορφή τη χρόνια φλεγμονή, τη μυϊκή έκπτωση, την αγγειακή γήρανση, την ενεργειακή ανεπάρκεια, την ανοσολογική δυσλειτουργία και τη νευροενδοκρινική απορρύθμιση (Cohen et al., 2022; Ferrucci & Fabbri, 2018; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023). Το Σχήμα 5.1 απεικονίζει τη μετάβαση από την ομοιοστένωση στην ευθραυστότητα και στα γηριατρικά σύνδρομα.



Σχήμα 5.1. Από την ομοιοστένωση στην ευθραυστότητα και στα γηριατρικά σύνδρομα. Εννοιολογική απεικόνιση: δεν παρουσιάζονται πρωτογενή αριθμητικά δεδομένα. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Cohen et al., 2022; Ferrucci & Fabbri, 2018; Fried et al., 2001; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

Συγκεκριμένα, το Σχήμα 5.1 παρουσιάζει την ευθραυστότητα ως φυσική συνέπεια της ομοιοστένωσης. Όταν τα όρια προσαρμογής στενεύουν, ο οργανισμός χάνει την ικανότητα να απορροφά στρεσογόνα ερεθίσματα χωρίς λειτουργικό κόστος. Η ευθραυστότητα επομένως δεν είναι μόνο κλινική διάγνωση, αλλά έκφραση μειωμένης βιολογικής ανθεκτικότητας. Το σχήμα προετοιμάζει την ανάλυση των κριτηρίων Fried, δείχνοντας ότι τα κλινικά σημεία της ευθραυστότητας αντανακλούν βαθύτερη απώλεια φυσιολογικής εφεδρείας.

5.2 Φαινοτυπικό μοντέλο της Fried

Το φαινοτυπικό μοντέλο της Fried (Frailty Phenotype) αποτέλεσε σημείο καμπής στη γηριατρική ιατρική, διότι ανέδειξε την ευθραυστότητα ως διακριτό βιολογικό και κλινικό σύνδρομο (Fried et al., 2001). Η βασική του συμβολή είναι ότι δεν ταυτίζει την ευθραυστότητα με την απλή συνύπαρξη νοσημάτων, αλλά την αναγνωρίζει μέσα από συγκεκριμένα κλινικά κριτήρια που αντανακλούν απώλεια λειτουργικής εφεδρείας (Fried et al., 2001; Howlett et al., 2021).

Το μοντέλο βασίζεται σε πέντε κριτήρια: ακούσια απώλεια βάρους, εξάντληση, μειωμένη μυϊκή δύναμη, βραδεία βάδιση και χαμηλό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας (Fried et al., 2001). Η παρουσία τριών ή περισσότερων κριτηρίων χαρακτηρίζει το άτομο ως εύθραυστο, ενώ η παρουσία ενός ή δύο κριτηρίων υποδηλώνει προευθραυστότητα (Fried et al., 2001). Η προευθραυστότητα είναι ιδιαίτερα σημαντική επειδή αντιπροσωπεύει ενδιάμεσο και δυνητικά αναστρέψιμο στάδιο αυξημένου κινδύνου (Fried et al., 2001; Kim & Rockwood, 2024).

Η ακούσια απώλεια βάρους εκφράζει καταβολική μετατόπιση του οργανισμού (Cruz-Jentoft et al., 2019; Fried et al., 2001). Δεν αφορά μόνο τη μειωμένη πρόσληψη τροφής, αλλά συνδέεται με ενεργειακή ανεπάρκεια, χρόνια φλεγμονή, μυϊκή καταβολή και μεταβολική απορρύθμιση (Cruz-Jentoft et al., 2019; Ferrucci & Fabbri, 2018; Furman et al., 2019). Σε αυτό το πλαίσιο, η απώλεια βάρους αποτελεί πρώιμο σήμα ότι ο οργανισμός δεν μπορεί πλέον να διατηρεί επαρκές αναβολικό ισοζύγιο (Cruz-Jentoft et al., 2019; Merz & Thurmond, 2020).

Η εξάντληση αναφέρεται σε επίμονο αίσθημα κόπωσης και μειωμένης αντοχής (Walston et al., 2023). Δεν πρέπει να ερμηνεύεται ως απλή ψυχολογική εμπειρία ή αναμενόμενο σύμπτωμα της ηλικίας (Howlett et al., 2021). Αντανακλά διαταραχή της ενεργειακής διαθεσιμότητας, της νευροενδοκρινικής ρύθμισης, της φλεγμονώδους ισορροπίας και της ικανότητας ανάκαμψης μετά από καταπόνηση (de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020; Walston et al., 2023).

Η μειωμένη μυϊκή δύναμη αξιολογείται συχνά μέσω της δύναμης λαβής (Cruz-Jentoft et al., 2019; Fried et al., 2001). Η δύναμη λαβής αποτελεί δείκτη όχι μόνο τοπικής μυϊκής λειτουργίας, αλλά συνολικής βιολογικής κατάστασης (Chew et al., 2025; Cruz-Jentoft et

al., 2019; Keller & Engelhardt, 2013). Συσχετίζεται με σαρκοπενία, μιτοχονδριακή ενεργειακή έκπτωση, αναβολική αντίσταση, αυξημένο κίνδυνο αναπηρίας, νοσηλείας, απώλειας αυτονομίας και θνητότητας (Cruz-Jentoft et al., 2019; Keller & Engelhardt, 2013; Weissig, 2025).

Η βραδεία βάδιση είναι ίσως το πιο ολοκληρωμένο λειτουργικό κριτήριο, διότι η βάδιση απαιτεί συντονισμό μυοσκελετικού, νευρικού, καρδιαγγειακού, αναπνευστικού και αισθητηριακού συστήματος (Cruz-Jentoft et al., 2019; Howlett et al., 2021). Η μείωση της ταχύτητας βάδισης δείχνει ότι η συνολική οργάνωση του σώματος έχει χάσει ευελιξία και ικανότητα ταχείας προσαρμογής (Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023). Για τον λόγο αυτό θεωρείται συχνά ζωτικό σημείο της γηριατρικής αξιολόγησης (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Το χαμηλό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας κλείνει τον φαύλο κύκλο της ευθραυστότητας (Merz & Thurmond, 2020). Η μειωμένη δραστηριότητα επιταχύνει τη μυϊκή απώλεια, μειώνει την καρδιοαναπνευστική ικανότητα, αυξάνει την ινσουλινοαντοχή, ενισχύει τη φλεγμονώδη επιβάρυνση και περιορίζει περαιτέρω την αντοχή. Έτσι, η ακινησία δεν είναι απλώς συνέπεια της ευθραυστότητας, αλλά και μηχανισμός επιδείνωσής της (Kim & Rockwood, 2024; Walston et al., 2023).

Το φαινοτυπικό μοντέλο είναι ιδιαίτερα χρήσιμο επειδή μεταφράζει πολύπλοκες βιολογικές διεργασίες σε απλά κλινικά σημεία (Howlett et al., 2021). Η απώλεια βάρους αντανάκλα καταβολισμό, η εξάντληση ενεργειακή και νευροενδοκρινική δυσλειτουργία, η μειωμένη δύναμη σαρκοπενία, η βραδεία βάδιση πολυσυστημική δυσλειτουργία και η χαμηλή δραστηριότητα αυτοτροφοδοτούμενη λειτουργική έκπτωση. Όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 5.1, τα κριτήρια Fried λειτουργούν ως κλινικοί δείκτες απώλειας φυσιολογικής εφεδρείας.

Πίνακας 5.1. Τα κριτήρια Fried ως κλινικοί δείκτες απώλειας φυσιολογικής εφεδρείας. Πηγή: Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Fried et al., 2001).

Κριτήριο	Υποκείμενη Βιολογική Σημασία	Τι Αποκαλύπτει Κλινικά
Ακούσια απώλεια βάρους	Καταβολισμός, ενεργειακή ανεπάρκεια και φλεγμονώδης επιβάρυνση.	Μείωση σωματικού αποθέματος και ευαλωτότητα σε νόσο ή ακινησία.
Εξάντληση	Χαμηλή ενεργειακή διαθεσιμότητα και νευροενδοκρινική απορρύθμιση.	Μειωμένη ικανότητα συνέχισης δραστηριότητας μετά από μικρό στρες.
Αδυναμία λαβής	Δυναπενία, νευρομυϊκή αποδιοργάνωση και σαρκοπενία.	Πρώιμος δείκτης απώλειας μυϊκής εφεδρείας.
Βραδύτητα βάδισης	Μυϊκή, νευρική, καρδιαγγειακή και αισθητηριακή ολοκλήρωση.	Σύνθετος δείκτης συνολικής λειτουργικής κατάστασης.
Χαμηλή φυσική δραστηριότητα	Απώλεια προσαρμοστικού ερεθίσματος και επιδείνωση αποθεμάτων.	Επιταχύνει τον φαύλο κύκλο απορρύθμισης και εξάρτησης.

Συγκεκριμένα, ο Πίνακας 5.1 δείχνει ότι τα κριτήρια Fried δεν είναι απλώς περιγραφικά κλινικά χαρακτηριστικά, αλλά δείκτες απώλειας φυσιολογικής εφεδρείας. Η απώλεια βάρους, η εξάντληση, η μειωμένη δύναμη, η βραδεία βάδιση και η χαμηλή φυσική δραστηριότητα αντιστοιχούν σε καταβολισμό, ενεργειακή ανεπάρκεια, σαρκοπενία, πολυσυστημική απορρύθμιση και μειωμένη ικανότητα προσαρμογής. Έτσι, το φαινοτυπικό μοντέλο μεταφράζει τη βιολογική ευαλωτότητα σε μετρήσιμη κλινική εικόνα.

5.3 Δείκτης Ευθραυστότητας των Rockwood και Mitnitski

Ο Δείκτης Ευθραυστότητας (Frailty Index, FI) των Rockwood και Mitnitski αποτελεί διαφορετική προσέγγιση από το φαινοτυπικό μοντέλο (Kim & Rockwood, 2024; Mitnitski et al., 2001; Rockwood et al., 2005). Ενώ το μοντέλο Fried αναγνωρίζει έναν συγκεκριμένο κλινικό φαινότυπο, ο δείκτης ευθραυστότητας προσεγγίζει τη γήρανση ως συνεχή διαδικασία συσσώρευσης ελλειμμάτων (Howlett et al., 2021; Mitnitski et al., 2001; Rockwood et al., 2005).

Η θεωρία της συσσώρευσης ελλειμμάτων υποστηρίζει ότι κάθε σύμπτωμα, νόσημα, λειτουργικός περιορισμός, γνωστική διαταραχή, ψυχολογική δυσκολία, αισθητηριακή απώλεια ή εργαστηριακή απόκλιση αντιπροσωπεύει ένα μικρό έλλειμμα στο συνολικό βιολογικό δίκτυο του οργανισμού (Howlett et al., 2021; Mitnitski et al., 2001; Rockwood et al., 2005). Κανένα έλλειμμα δεν αρκεί από μόνο του για να εξηγήσει την ευθραυστότητα (Kim & Rockwood, 2024; Rockwood et al., 2005). Η σωρευτική τους επίδραση, όμως, μειώνει τη λειτουργική συνοχή και περιορίζει την ικανότητα διατήρησης της ομοιόστασης (Howlett et al., 2021; Mitnitski et al., 2001; Rockwood et al., 2005).

Ο δείκτης ευθραυστότητας υπολογίζεται ως λόγος των παρόντων ελλειμμάτων προς το σύνολο των πιθανών ελλειμμάτων που αξιολογούνται (Howlett et al., 2021; Mitnitski et al., 2001; Rockwood et al., 2005). Για παράδειγμα, αν ένα άτομο παρουσιάζει 10 ελλείμματα σε σύνολο 40 παραμέτρων, ο δείκτης είναι 0,25. Όσο υψηλότερη είναι η τιμή, τόσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός συσσωρευμένης φυσιολογικής απορρύθμισης και τόσο υψηλότερος ο κίνδυνος δυσμενών εκβάσεων (Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024; Rockwood et al., 2005).

Η αξία του δείκτη είναι ότι αντιμετωπίζει την ευθραυστότητα ως συνεχές φάσμα και όχι ως δυαδική κατάσταση. Ένα άτομο δεν είναι απλώς υγιές ή εύθραυστο (Howlett et al., 2021). Βρίσκεται σε κάποιο σημείο ενός συνεχούς βιολογικής αποδιοργάνωσης (Kim & Rockwood, 2024; Rockwood et al., 2005). Η προσέγγιση αυτή είναι ιδιαίτερα συμβατή με τη συστημική θεώρηση της γήρανσης, επειδή αποτυπώνει τη συσσώρευση βλάβης σε πολλά όργανα και λειτουργίες ταυτόχρονα (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; Rockwood et al., 2005).

Στην πράξη, ο δείκτης μπορεί να περιλαμβάνει χρόνια νοσήματα, λειτουργικούς περιορισμούς, διαταραχές κινητικότητας, γνωστική έκπτωση, ψυχολογικά συμπτώματα, αισθητηριακά ελλείμματα, διατροφικά προβλήματα και εργαστηριακές αποκλίσεις. Έτσι, ξεπερνά το αναγωγικό μοντέλο της μεμονωμένης παθολογίας και προσεγγίζει τον οργανισμό ως ενιαίο λειτουργικό σύστημα (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021).

Ο δείκτης ευθραυστότητας έχει σημαντική προγνωστική αξία, επειδή συνδέεται με νοσηλεία, μετεγχειρητικές επιπλοκές, αναπηρία, ιδρυματοποίηση και θνητότητα (Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024). Η προγνωστική του ισχύς προκύπτει από το γεγονός ότι δεν μετρά μόνο ασθένειες, αλλά τη συνολική απώλεια βιολογικής εφεδρείας (Cohen et

al., 2022; Howlett et al., 2021). Για τον λόγο αυτό θεωρείται δείκτης βιολογικής ηλικίας περισσότερο από απλός κατάλογος νοσημάτων (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021).

Τα δύο μοντέλα δεν πρέπει να θεωρηθούν ανταγωνιστικά αλλά συμπληρωματικά (Howlett et al., 2021). Το φαινοτυπικό μοντέλο είναι εύχρηστο για την αναγνώριση της φυσικής ευθραυστότητας, ενώ ο δείκτης ευθραυστότητας προσφέρει ευρύτερη ποσοτική αποτύπωση της συστημικής βλάβης (Fried et al., 2001; Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024; Mitnitski et al., 2001; Rockwood et al., 2005). Μαζί δείχνουν ότι η ευθραυστότητα μπορεί να μετρηθεί είτε ως αναγνωρίσιμος κλινικός φαινότυπος είτε ως βαθμός σωρευτικής αποδιοργάνωσης. Όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 5.2, τα δύο μοντέλα αξιολόγησης είναι συμπληρωματικά και όχι ανταγωνιστικά.

Πίνακας 5.2. Συμπληρωματική χρήση φαινοτυπικού μοντέλου Fried και δείκτη Rockwood-Mitnitski. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Fried et al., 2001; Kim & Rockwood, 2024; Rockwood et al., 2005).

Πεδίο Σύγκρισης	Μοντέλο Fried	Δείκτης Rockwood-Mitnitski
Βασική λογική	Αναγνωρίζει έναν συγκεκριμένο φυσικό φαινότυπο ευθραυστότητας.	Μετρά τη σωρευτική συσσώρευση ελλειμμάτων σε πολλά πεδία.
Κύρια χρησιμότητα	Γρήγορη κλινική αναγνώριση κινητικής και ενεργειακής ευαλωτότητας.	Πιο ολιστική ποσοτικοποίηση βιολογικής και κλινικής πολυπλοκότητας.
Σχέση με ομοιοστένωση	Δείχνει ότι η φυσική εφεδρεία έχει περιοριστεί.	Δείχνει ότι πολλαπλά συστήματα έχουν χάσει μέρος της ρυθμιστικής τους ικανότητας.
Περιορισμός	Μπορεί να υποτιμήσει γνωστικά, ψυχοκοινωνικά ή πολυνοσηρά ελλείμματα.	Απαιτεί περισσότερα δεδομένα και προσοχή στην επιλογή ελλειμμάτων.
Βέλτιστη χρήση	Έλεγχος φυσικής ευθραυστότητας και στόχευση άσκησης/διατροφής.	Συνολική γηριατρική εκτίμηση, πρόγνωση και εξατομίκευση παρεμβάσεων.

Συγκεκριμένα, ο Πίνακας 5.2 διευκρινίζει γιατί το φαινοτυπικό μοντέλο Fried και ο δείκτης Rockwood-Mitnitski πρέπει να θεωρούνται συμπληρωματικά και όχι ανταγωνιστικά εργαλεία. Το πρώτο αναδεικνύει κυρίως τη σωματική και λειτουργική έκφραση της ευθραυστότητας, ενώ το δεύτερο αποτυπώνει τη συνολική συσσώρευση ελλειμμάτων. Η συνδυαστική τους κατανόηση ενισχύει την κεντρική θέση της εργασίας ότι η ευθραυστότητα είναι τόσο κλινικό σύνδρομο όσο και δείκτης συστημικής ομοιοστατικής αποτυχίας.

5.4 Σαρκοπενία και κινητική έκπτωση

Η σαρκοπενία (sarcopenia) ορίζεται ως η ηλικιακή απώλεια μυϊκής μάζας, μυϊκής δύναμης και σωματικής λειτουργικότητας (Cruz-Jentoft et al., 2019). Η κλινική της σημασία έγκειται στο ότι η απώλεια μυϊκής λειτουργίας μετατρέπει τη βιολογική γήρανση σε πτώσεις, ακινητοποίηση, απώλεια αυτονομίας και ανάγκη φροντίδας (Cruz-Jentoft et al., 2019; Howlett et al., 2021).

Οι σκελετικοί μύες δεν είναι απλά όργανα κίνησης. Αποτελούν μεταβολικό και ενδοκρινικό σύστημα, αποθήκη πρωτεϊνών και αμινοξέων, ρυθμιστή της γλυκόζης, παράγοντα θερμορύθμισης και πηγή μυοκινών που επηρεάζουν τη φλεγμονή και τον μεταβολισμό (Amer et al., 2014; Merz & Thurmond, 2020). Επομένως, η σαρκοπενία δεν περιορίζεται σε μειωμένη δύναμη. Επηρεάζει τη συνολική ομοιοστατική ικανότητα του οργανισμού (Cruz-Jentoft et al., 2019; Howlett et al., 2021).

Η παθογένεσή της είναι πολυπαραγοντική. Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μειώνει την παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης και αυξάνει το οξειδωτικό στρες (Cruz-Jentoft et al., 2019; López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025). Η χρόνια φλεγμονώδης επιβάρυνση προάγει καταβολικά μονοπάτια και μειώνει τη μυϊκή πρωτεϊνοσύνθεση (Ferrucci & Fabbri, 2018; Franceschi et al., 2018; Merz & Thurmond, 2020). Οι ηλικιακές νευροενδοκρινικές μεταβολές, όπως η μείωση αναβολικών σημάτων, περιορίζουν την αποκατάσταση του μυϊκού ιστού (Cruz-Jentoft et al., 2019; de Kloet & Joëls, 2024; Lightman et al., 2020). Η μειωμένη νευρομυϊκή ενεργοποίηση και η εκφύλιση κινητικών μονάδων μειώνουν την ποιότητα της σύσπασης (Cruz-Jentoft et al., 2019; Keller & Engelhardt, 2013).

Κεντρική στη σύγχρονη αξιολόγηση είναι η δυναπενία (dynapenia), δηλαδή η απώλεια μυϊκής δύναμης (Cruz-Jentoft et al., 2019; Keller & Engelhardt, 2013). Η Ευρωπαϊκή

Ομάδα Εργασίας για τη Σαρκοπενία στους Ηλικιωμένους δίνει πλέον μεγαλύτερη έμφαση στη μυϊκή ισχύ και λειτουργικότητα παρά αποκλειστικά στη μυϊκή μάζα, επειδή η δύναμη προβλέπει καλύτερα τις πτώσεις, την αναπηρία, τη νοσηλεία και τη θνητότητα (Cruz-Jentoft et al., 2019; Howlett et al., 2021).

Η σαρκοπενία επιταχύνει την ευθραυστότητα μέσω φαύλου κύκλου (Cruz-Jentoft et al., 2019; Fried et al., 2001; Merz & Thurmond, 2020). Η μυϊκή αδυναμία μειώνει τη φυσική δραστηριότητα. Η ακινησία επιταχύνει τη μυϊκή απώλεια, επιδεινώνει την καρδιοαναπνευστική λειτουργία, αυξάνει την ινσουλινοαντοχή και ενισχύει τη φλεγμονή (Ferrucci & Fabbri, 2018; Franceschi et al., 2018; Merz & Thurmond, 2020). Η επιδείνωση αυτή μειώνει περαιτέρω την κινητικότητα και την αντοχή, οδηγώντας σε προοδευτική λειτουργική συρρίκνωση (Cruz-Jentoft et al., 2019; Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024).

Η κινητική έκπτωση έχει και νευρολογική διάσταση. Η βάδιση, η ισορροπία και η αλλαγή στάσης απαιτούν συνεργασία μυών, ιδιοδεκτικότητας, αιθουσαίου συστήματος, όρασης, κεντρικού νευρικού συστήματος και καρδιαγγειακής σταθερότητας (Cruz-Jentoft et al., 2019; Howlett et al., 2021; Iadecola & Gottesman, 2019). Επομένως, η διαταραχή της κινητικότητας είναι δείκτης πολυσυστημικής απορρύθμισης και όχι αποκλειστικά τοπικής μυϊκής βλάβης (Cohen et al., 2022; Cruz-Jentoft et al., 2019; Howlett et al., 2021).

Στο πλαίσιο της ευθραυστότητας, η σαρκοπενία λειτουργεί ως ορατή κλινική έκφραση της απώλειας εφεδρείας. Όταν ο μυϊκός ιστός δεν μπορεί να υποστηρίξει μεταβολικά και μηχανικά τον οργανισμό, η ικανότητα ανταπόκρισης σε στρες περιορίζεται δραματικά. Έτσι εξηγείται γιατί η ακινησία μετά από νοσηλεία ή κάταγμα μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη απώλεια αυτονομίας σε ηλικιωμένα άτομα (Cruz-Jentoft et al., 2019; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

5.5 Εγγενής ικανότητα και φυσική ανθεκτικότητα

Η έννοια της εγγενούς ικανότητας (Intrinsic Capacity, IC) εισήχθη από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως τρόπος μετατόπισης της γηριατρικής σκέψης από τη νόσο προς τη συνολική λειτουργική ικανότητα (Chew et al., 2025; Khan et al., 2017; World Health Organization, 2015). Η εγγενής ικανότητα αναφέρεται στο σύνολο των φυσικών, ψυχικών,

γνωστικών και λειτουργικών αποθεμάτων που διαθέτει ένα άτομο σε μια δεδομένη χρονική στιγμή (Cesari et al., 2022; Chew et al., 2025; Khan et al., 2017).

Η έννοια αυτή δεν περιορίζεται στην απουσία νόσου. Ένα άτομο μπορεί να έχει χρόνια νοσήματα αλλά να διατηρεί ικανοποιητική κινητικότητα, γνωστική λειτουργία, ψυχολογική σταθερότητα, θρέψη, αισθητηριακή επάρκεια και λειτουργική αυτονομία (Chew et al., 2025; Howlett et al., 2021; Khan et al., 2017). Αντίθετα, άλλο άτομο με λίγα διαγνωσμένα νοσήματα μπορεί να έχει χαμηλή εγγενή ικανότητα και αυξημένο κίνδυνο ευθραυστότητας (Cesari et al., 2022; Chew et al., 2025).

Η εγγενής ικανότητα περιλαμβάνει βασικές διαστάσεις: κινητικότητα, γνωστική λειτουργία, ψυχολογική κατάσταση, ζωτικότητα και αισθητηριακή λειτουργία (Chew et al., 2025; Khan et al., 2017). Η ζωτικότητα περιλαμβάνει στοιχεία όπως η θρέψη, η μυϊκή ισχύς και η ενεργειακή επάρκεια (Chew et al., 2025; Cruz-Jentoft et al., 2019). Η ολιστική αυτή προσέγγιση επιτρέπει να εκτιμηθεί η πραγματική βιολογική κατάσταση του ατόμου πέρα από τη χρονολογική ηλικία ή τον αριθμό των διαγνώσεων (Chew et al., 2025; Khan et al., 2017).

Η εγγενής ικανότητα συνδέεται άμεσα με τη δεύτερη διάσταση της ανθρώπινης λειτουργικότητας, τη ζώσα υγεία (Bickenbach et al., 2023; Khan et al., 2017). Στο μοντέλο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η λειτουργικότητα δεν προκύπτει μόνο από το εσωτερικό βιολογικό δυναμικό του ατόμου, αλλά από τη συνεχή αλληλεπίδραση αυτού του δυναμικού με το περιβάλλον (Bickenbach et al., 2023; Chew et al., 2025). Η σχέση μπορεί να συνοψιστεί εννοιολογικά ως εξής: εγγενής ικανότητα και βιολογική υγεία, σε αλληλεπίδραση με το φυσικό, κοινωνικό και τεχνολογικό περιβάλλον, παράγουν την ανθρώπινη λειτουργικότητα (Bickenbach et al., 2023; Khan et al., 2017).

Η διάκριση αυτή εξηγεί γιατί δύο άτομα με παρόμοιο βαθμό ομοιοστατικής απώλειας μπορεί να εμφανίζουν διαφορετικό επίπεδο αυτονομίας. Ένα υποστηρικτικό περιβάλλον, η προσβασιμότητα, η κατάλληλη φαρμακευτική αναθεώρηση, η φυσικοθεραπεία, τα βοηθήματα βάδισης, οι τεχνολογίες υποστήριξης και η κοινωνική φροντίδα μπορούν να μειώσουν το λειτουργικό αντίκτυπο της ίδιας βιολογικής βλάβης (Bickenbach et al., 2023; Chew et al., 2025; Howlett et al., 2021). Αντίθετα, ένα μη προσαρμοσμένο περιβάλλον μπορεί να μετατρέψει μέτρια βιολογική έκπτωση σε σημαντική αναπηρία (Bickenbach et al., 2023; Chew et al., 2025).

Για τον λόγο αυτό, η εγγενής ικανότητα δεν πρέπει να ερμηνεύεται ως στατικό χαρακτηριστικό του ατόμου (Bickenbach et al., 2023; Chew et al., 2025). Αποτελεί δυναμικό μέγεθος που αποκτά κλινικό νόημα μόνο όταν συσχετίζεται με το περιβάλλον μέσα στο οποίο το άτομο ζει και δρα (Bickenbach et al., 2023; Khan et al., 2017). Η συστημική αυτή οπτική εναρμονίζεται με το κεντρικό επιχείρημα της εργασίας: η γήρανση είναι διαταραχή προσαρμογής σε πολλαπλά επίπεδα, από το κύτταρο έως την καθημερινή λειτουργικότητα (Chew et al., 2025; Howlett et al., 2021).

Στενά συνδεδεμένη είναι η φυσική ανθεκτικότητα (physical resilience), δηλαδή η ικανότητα του οργανισμού να ανακάμπτει και να επανέρχεται σε λειτουργική ισορροπία μετά από βιολογικό στρες (Cosarderelioglu et al., 2025; Walston et al., 2023). Παραδείγματα αποτελούν η ανάρρωση μετά από λοίμωξη, χειρουργική επέμβαση, κάταγμα, οξεία νοσηλεία ή έντονη ψυχολογική καταπόνηση (Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

Σε βιολογικά ανθεκτικό οργανισμό, οι νευρικοί, ανοσολογικοί, καρδιαγγειακοί και μεταβολικοί μηχανισμοί ενεργοποιούνται συντονισμένα ώστε να αποκαταστήσουν την ισορροπία (Cohen et al., 2022; de Kloet & Joëls, 2024; Walston et al., 2023). Η επαναφορά μπορεί να είναι πλήρης και σχετικά ταχεία. Αντίθετα, σε εύθραυστο οργανισμό, η ανάκαμψη είναι βραδεία, ατελής ή αδύνατη, με αποτέλεσμα το άτομο να μην επανέρχεται στο προηγούμενο λειτουργικό επίπεδο (Cosarderelioglu et al., 2025; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

Η κατάρρευση της βιολογικής ανθεκτικότητας (resilience collapse) περιγράφει το σημείο στο οποίο ο οργανισμός χάνει την ικανότητα ανάκαμψης μετά από στρες (Cosarderelioglu et al., 2025; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023). Πρόκειται για κρίσιμη μετάβαση, διότι κάθε νέο στρεσογόνο γεγονός οδηγεί σε χαμηλότερο επίπεδο λειτουργικότητας. Η πορεία γίνεται καθοδική και συχνά μη αναστρέψιμη (Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

Η σχέση ανάμεσα στην εγγενή ικανότητα, την ανθεκτικότητα και την ευθραυστότητα είναι κεντρική (Chew et al., 2025; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023). Υψηλή εγγενής ικανότητα συνδέεται με μεγαλύτερη ανθεκτικότητα και καλύτερη ανάκαμψη (Chew et al., 2025; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023). Χαμηλή εγγενής ικανότητα συνδέεται με προευθραυστότητα, ευθραυστότητα και αυξημένο κίνδυνο λειτουργικής κατάρρευσης (Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023). Η εγγενής ικανότητα μπορεί επομένως να

θεωρηθεί το λειτουργικό αντίβαρο της ευθραυστότητας (Chew et al., 2025; Howlett et al., 2021).

Η ενότητα αυτή προσφέρει μετατόπιση από την παθολογία στη διατήρηση λειτουργικότητας (Chew et al., 2025; Khan et al., 2017). Για μια εργασία με θέμα την ομοιοστάση στη γήρανση, η εγγενής ικανότητα είναι ιδιαίτερα σημαντική επειδή εκφράζει με κλινικούς όρους το ζητούμενο της υγιούς γήρανσης: όχι απλώς επιβίωση, αλλά διατήρηση προσαρμοστικότητας, αυτονομίας και ποιότητας ζωής. Όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 5.3, η εγγενής ικανότητα και η φυσική ανθεκτικότητα αποτυπώνουν λειτουργικά την ομοιοστατική επάρκεια.

Πίνακας 5.3. Εγγενής ικανότητα και φυσική ανθεκτικότητα ως λειτουργική έκφραση ομοιοστατικής επάρκειας.

Πηγή: Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Cesari et al., 2022; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023; World Health Organization, 2015).

Διάσταση Εγγενούς Ικανότητας	Ομοιοστατική Λειτουργία	Ενδεικτική Απώλεια στη Γήρανση
Κινητικότητα	Επιτρέπει προσαρμογή σε περιβαλλοντικές απαιτήσεις και διατήρηση αυτονομίας.	Βραδύτητα βάδισης, πτώσεις, δυσκολία ανάκαμψης μετά από ακινησία.
Γνωστική λειτουργία	Συντονίζει λήψη αποφάσεων, προσοχή και προσαρμοστική συμπεριφορά.	Delirium, εκτελεστική δυσλειτουργία, μειωμένη ικανότητα αυτοδιαχείρισης.
Αισθητηριακή λειτουργία	Τροφοδοτεί τον οργανισμό με πληροφορίες για ασφαλή προσαρμογή.	Απώλεια όρασης/ακοής, κοινωνική απόσυρση και αυξημένος κίνδυνος πτώσεων.
Ψυχολογική κατάσταση	Ρυθμίζει κίνητρο, στρες και συμμετοχή σε παρεμβάσεις.	Κατάθλιψη, άγχος, μειωμένη συμμόρφωση και χαμηλότερη ανθεκτικότητα.
Ζωτικότητα Διατροφή	Παρέχει ενεργειακά και δομικά αποθέματα για επιδιόρθωση.	Απώλεια βάρους, υποθρεψία, κόπωση και ευθραυστότητα.

Συγκεκριμένα, ο Πίνακας 5.3 μεταφέρει την ανάλυση από την παθολογία στη διατήρηση της λειτουργικότητας. Η εγγενής ικανότητα και η φυσική ανθεκτικότητα δείχνουν ότι η υγεία γήρανση δεν εξαρτάται μόνο από την απουσία νόσου, αλλά από την ικανότητα του ατόμου να διατηρεί κινητικότητα, νόηση, ζωτικότητα, αισθητηριακή λειτουργία, ψυχική ισορροπία και κοινωνική συμμετοχή. Επομένως, ο πίνακας συνδέει τη βιολογική ομοιόσταση με την πραγματική λειτουργική αυτονομία.

5.6 Πολυνοσηρότητα και γηριατρικά σύνδρομα

Η πολυνοσηρότητα (multimorbidity) ορίζεται ως η συνύπαρξη πολλαπλών χρόνιων νοσημάτων στο ίδιο άτομο (Howlett et al., 2021; Umegaki, 2025). Στους ηλικιωμένους πληθυσμούς αποτελεί περισσότερο τον κανόνα παρά την εξαίρεση (Umegaki, 2025). Ωστόσο, δεν ταυτίζεται με την ευθραυστότητα. Μπορεί να υπάρχει πολυνοσηρότητα χωρίς έντονη ευθραυστότητα, όπως και ευθραυστότητα χωρίς μεγάλο αριθμό διαγνώσεων (Howlett et al., 2021; Umegaki, 2025).

Η σχέση τους είναι αμφίδρομη. Η πολυνοσηρότητα μειώνει τη φυσιολογική εφεδρεία, αυξάνει το αλλοστατικό φορτίο και επιταχύνει τη λειτουργική απορρύθμιση διαγνώσεων (Guidi et al., 2021; Howlett et al., 2021; Umegaki, 2025). Η ευθραυστότητα, από την άλλη, μειώνει την ικανότητα του οργανισμού να αντέχει τις επιπτώσεις των χρόνιων νοσημάτων. Όταν συνυπάρχουν, ο κίνδυνος νοσηλείας, λειτουργικής έκπτωσης, επιπλοκών και θνητότητας αυξάνεται σημαντικά (Cosarderelioglu et al., 2025; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025).

Τα χρόνια νοσήματα αλληλεπιδρούν μέσω κοινών παθοφυσιολογικών οδών (Howlett et al., 2021; Kennedy et al., 2014; López-Otín et al., 2023). Ο σακχαρώδης διαβήτης επιδεινώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αγγειακή βλάβη (Aranda et al., 2024; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η καρδιακή ανεπάρκεια μειώνει τη νεφρική αιμάτωση. Η χρόνια νεφρική νόσος αυξάνει τη φλεγμονή, τη μεταβολική οξέωση και τον καταβολισμό (Franceschi et al., 2018; Furman et al., 2019; Merz & Thurmond, 2020). Η σαρκοπενία μειώνει τη δραστηριότητα και επιδεινώνει την ινσουλινοαντοχή. Έτσι δημιουργείται αυτοτροφοδοτούμενος κύκλος πολυοργανικής αποσταθεροποίησης (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; Umegaki, 2025).

Η συστημική αυτή απορρύθμιση εκδηλώνεται κλινικά μέσω των γηριατρικών συνδρόμων (geriatric syndromes), δηλαδή πολυπαραγοντικών συνδρόμων που δεν έχουν μία μοναδική αιτία, αλλά προκύπτουν από την αλληλεπίδραση πολλών συστημάτων (Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024; Walston et al., 2023). Τα γηριατρικά σύνδρομα αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα του πώς η γήρανση εκδηλώνεται ως απώλεια συντονισμού και όχι ως μεμονωμένη νόσος (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; Rockwood et al., 2005).

Στα σημαντικότερα γηριατρικά σύνδρομα περιλαμβάνονται το παραλήρημα, οι πτώσεις, η ακράτεια, οι κατακλίσεις, η ακινητοποίηση και η λειτουργική έκπτωση (Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024). Η παρουσία τους συνήθως υποδηλώνει μειωμένη βιολογική ανθεκτικότητα και αυξημένο κίνδυνο απώλειας αυτονομίας (Cosarderelioglu et al., 2025; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023). Η βαρύτητά τους δεν εξαρτάται μόνο από τον εκλυτικό παράγοντα, αλλά κυρίως από το πόση ομοιοστατική ικανότητα έχει απομείνει στον οργανισμό (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

Το παραλήρημα είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα. Μπορεί να προκληθεί από ήπια λοίμωξη, αφυδάτωση, μεταβολική διαταραχή ή αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής (Howlett et al., 2021; Iadecola & Gottesman, 2019; Umegaki, 2025). Η εμφάνισή του δείχνει ότι ο εγκέφαλος δεν μπορεί να διατηρήσει σταθερή γνωστική λειτουργία υπό βιολογικό στρες (Howlett et al., 2021; Iadecola & Gottesman, 2019; Walston et al., 2023). Η νευροφλεγμονή, η διαταραχή νευροδιαβιβαστών, η μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση και η ενεργειακή ανεπάρκεια συμβάλλουν στην παθογένεσή του (Iadecola & Gottesman, 2019; Karpuzoglu et al., 2025; W. Zhang et al., 2023).

Οι πτώσεις επίσης δεν αποτελούν συνήθως τυχαίο γεγονός. Αντανακλούν συνδυασμό σαρκοπενίας, διαταραχής ισορροπίας, αισθητηριακής έκπτωσης, αγγειακής αστάθειας, γνωστικής επιβάρυνσης και φαρμακευτικών επιδράσεων (Cruz-Jentoft et al., 2019; Howlett et al., 2021; Umegaki, 2025). Μία πτώση μπορεί να οδηγήσει σε κάταγμα, ακινησία, φόβο κινητοποίησης, περαιτέρω μυϊκή απώλεια και τελικά απώλεια αυτονομίας (Cruz-Jentoft et al., 2019; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

Η ακράτεια, αντίστοιχα, δεν είναι μόνο ουρολογικό πρόβλημα. Συνδέεται με νευρολογική δυσλειτουργία, μυϊκή αδυναμία του πυελικού εδάφους, μειωμένη κινητικότητα, γνωστική έκπτωση και απώλεια συντονισμού μεταξύ πολλών συστημάτων (Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024; Umegaki, 2025). Επιπλέον, επιβαρύνει την ψυχολογική κατάσταση,

την κοινωνική συμμετοχή και τη λειτουργική αυτονομία (Bickenbach et al., 2023; Chew et al., 2025; Howlett et al., 2021).

Ιδιαίτερη θέση έχει η πολυφαρμακία (polypharmacy), δηλαδή η ταυτόχρονη χρήση πολλών φαρμάκων (Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Αποτελεί συχνό αποτέλεσμα της πολυνοσηρότητας, αλλά μπορεί να επιδεινώσει την ευθραυστότητα μέσω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, ανεπιθύμητων ενεργειών, υπότασης, νεφρικής επιβάρυνσης, παραληρήματος και πτώσεων (Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Με αυτόν τον τρόπο, η θεραπευτική διαχείριση μπορεί να μετατραπεί σε πρόσθετο αλλοστατικό βάρος όταν δεν εξατομικεύεται (Guidi et al., 2021; Umegaki, 2025).

Η πολυνοσηρότητα και τα γηριατρικά σύνδρομα δείχνουν ότι η γήρανση δεν είναι απλώς συσσώρευση διαγνώσεων (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021). Είναι απώλεια συντονισμού των δικτύων που διατηρούν τη λειτουργική ακεραιότητα (Cohen et al., 2022; Ivanov, 2021; Lipsitz, 2002). Αυτή είναι η νέα πληροφορία της ενότητας: η κλινική πολυπλοκότητα των ηλικιωμένων δεν είναι άθροισμα νόσων, αλλά έκφραση συστημικής ομοιοστατικής αποτυχίας (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021).

5.7 Μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης ως βιοδείκτης φυσιολογικής απορρύθμισης

Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (Blood Pressure Variability, BPV) αναφέρεται στις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα (Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Η έννοια αυτή έχει ιδιαίτερη αξία επειδή μετατρέπει τη θεωρία της φυσιολογικής απορρύθμισης σε μετρήσιμο δυναμικό δείκτη (Cohen et al., 2022; Lipsitz, 2002; Pietri & Stefanadis, 2021).

Σε αντίθεση με μια μεμονωμένη μέτρηση αρτηριακής πίεσης, η μεταβλητότητα αποτυπώνει την ικανότητα του καρδιαγγειακού συστήματος να σταθεροποιεί τη λειτουργία του υπό μεταβαλλόμενες συνθήκες (Lipsitz, 2002; Pietri & Stefanadis, 2021). Η αρτηριακή πίεση μεταβάλλεται φυσιολογικά με τη στάση του σώματος, τη σωματική δραστηριότητα, το ψυχολογικό στρες, τον ύπνο και τις μεταβολικές απαιτήσεις (Goldstein, 2019; Irwin, 2019; Lightman et al., 2020). Σε υγιή οργανισμό, οι μεταβολές αυτές παραμένουν εντός ελεγχόμενου εύρους (Billman, 2020; Lipsitz, 2002).

Κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση έχουν οι τασεοϋποδοχείς, το αντανεκλαστικό των τασεοϋποδοχέων, το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το αγγειακό ενδοθήλιο και αγγειοδραστικοί παράγοντες όπως το μονοξειδίο του αζώτου (Goldstein, 2019; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Οι μηχανισμοί αυτοί επιτρέπουν γρήγορη προσαρμογή της πίεσης όταν το σώμα αλλάζει στάση, όταν αυξάνονται οι μεταβολικές ανάγκες ή όταν υπάρχει αιμοδυναμική πρόκληση (Goldstein, 2019; Lipsitz, 2002; Pietri & Stefanadis, 2021).

Κατά τη γήρανση, η αγγειακή σκληρία, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η μειωμένη ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων, η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα και η μειωμένη παρασυμπαθητική ρύθμιση αποδυναμώνουν αυτούς τους μηχανισμούς (Goldstein, 2019; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Το αποτέλεσμα είναι είτε υπερβολικές διακυμάνσεις είτε παθολογικά άκαμπτες αποκρίσεις (Cohen et al., 2022; Lipsitz, 2002). Και στις δύο περιπτώσεις, η BPV αντανεκλά απώλεια προσαρμοστικής πολυπλοκότητας (Varadhan et al., 2009).

Η αυξημένη BPV δεν είναι μόνο καρδιαγγειακό φαινόμενο. Συνδέεται με εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακά συμβάματα, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία, μικροαγγειακή εγκεφαλική βλάβη, γνωστική έκπτωση, πτώσεις και αυξημένη θνητότητα (Iadecola & Gottesman, 2019; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021). Οι επαναλαμβανόμενες αιμοδυναμικές διακυμάνσεις επιβαρύνουν το ενδοθήλιο, μειώνουν τη σταθερότητα της εγκεφαλικής αιμάτωσης και αυξάνουν τη νευροαγγειακή ευαλωτότητα (Iadecola & Gottesman, 2019; Pietri & Stefanadis, 2021).

Η σχέση με τις πτώσεις είναι ιδιαίτερα σημαντική, επειδή οι απότομες μεταβολές της πίεσης μπορούν να προκαλέσουν ζάλη, εγκεφαλική υποάρδευση, αστάθεια και καθυστερημένη κινητική αντίδραση (Goldstein, 2019; Howlett et al., 2021; Pietri & Stefanadis, 2021). Σε άτομα με σαρκοπενία, μειωμένη ισορροπία και χαμηλή εφεδρεία, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πτώση, κάταγμα, ακινητοποίηση και λειτουργική κατάρρευση (Cruz-Jentoft et al., 2019; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

Η BPV μπορεί επομένως να παρουσιαστεί ως μελέτη-παράδειγμα δυναμικού βιοδείκτη (Cohen et al., 2022; Lipsitz, 2002; Pietri & Stefanadis, 2021). Δείχνει ότι η γήρανση δεν αξιολογείται επαρκώς μόνο με στατικές τιμές, αλλά απαιτεί μέτρηση της ικανότητας προσαρμογής. Όπως η ταχύτητα βάδισης δείχνει λειτουργική εφεδρεία, έτσι και η

μεταβλητότητα της πίεσης δείχνει καρδιαγγειακή και νευροαγγειακή σταθερότητα (Howlett et al., 2021; Iadecola & Gottesman, 2019; Pietri & Stefanadis, 2021).

5.8 Σύνοψη Κεφαλαίου 5 και μετάβαση

Το κεφάλαιο αυτό ανέδειξε την ευθραυστότητα ως την κλινική έκφραση της ομοιοστένωσης και της μειωμένης φυσιολογικής εφεδρείας. Τα φαινοτυπικά κριτήρια της Fried, ο δείκτης συσσώρευσης ελλειμμάτων των Rockwood και Mitnitski, η σαρκοπενία, η εγγενής ικανότητα, η φυσική ανθεκτικότητα, η πολυνοσηρότητα και τα γηριατρικά σύνδρομα δείχνουν ότι η βιολογική γήρανση μεταφράζεται τελικά σε μετρήσιμη λειτουργική ευαλωτότητα. Η ευθραυστότητα δεν αποτελεί απλώς ένα ακόμη γηριατρικό σύνδρομο, αλλά συμπίκνωση της απώλειας προσαρμοστικής ικανότητας του οργανισμού.

Η σημασία αυτής της προσέγγισης είναι ότι μετατοπίζει την κατανόηση της γήρανσης από τη διάγνωση επιμέρους νοσημάτων στην εκτίμηση της συνολικής ικανότητας αντίστασης και ανάκαμψης. Το επόμενο κεφάλαιο εξετάζει ακριβώς αυτό το ερώτημα από την πλευρά της παρέμβασης: αν η γήρανση είναι αποτέλεσμα προοδευτικής ομοιοστατικής απορρύθμισης, τότε οι παρεμβάσεις της γεροεπιστήμης μπορούν να στοχεύσουν στην ενίσχυση της εφεδρείας, της ανθεκτικότητας και της υγιούς διάρκειας ζωής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΓΕΡΟΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Η ευθραυστότητα αποτελεί κλινική έκφραση της προοδευτικής απώλειας ομοιοστατικής επάρκειας (Howlett et al., 2021). Η απώλεια λειτουργικής εφεδρείας, η μείωση της βιολογικής ανθεκτικότητας, η πολυνοσηρότητα και τα γηριατρικά σύνδρομα δείχνουν ότι η γήρανση δεν αποτελεί απλώς συσσώρευση χρόνου, αλλά προοδευτική αποδυνάμωση της ικανότητας προσαρμογής (Cohen et al., 2022; Howlett et al., 2021; Umegaki, 2025). Το κρίσιμο ερώτημα είναι με ποιους τρόπους μπορεί να διατηρηθεί ή να ενισχυθεί η ομοιοστατική ικανότητα του γηράσκοντος οργανισμού (Cohen et al., 2022; Kennedy et al., 2014).

Η γεροεπιστήμη (geroscience) ορίζεται ως το διεπιστημονικό πεδίο που μελετά τους βιολογικούς μηχανισμούς της γήρανσης και τις παρεμβάσεις που μπορούν να επιβραδύνουν τη λειτουργική έκπτωση (Fekete et al., 2024; Kennedy et al., 2014; Kroemer et al., 2025). Η σημασία της γεροεπιστήμης είναι ότι μετατοπίζει τη θεραπευτική σκέψη από τη διαχείριση μεμονωμένων νοσημάτων προς τη ρύθμιση κοινών μηχανισμών που παράγουν πολυνοσηρότητα, ευθραυστότητα και απώλεια αυτονομίας (Kennedy et al., 2014; López-Otín et al., 2023; Tartiere et al., 2024).

Κεντρικός στόχος δεν είναι μόνο η αύξηση της διάρκειας ζωής, αλλά η διατήρηση της υγιούς διάρκειας ζωής (healthspan), δηλαδή των ετών στα οποία το άτομο διατηρεί λειτουργικότητα, αυτονομία, γνωστική επάρκεια και ποιότητα ζωής (Chew et al., 2025; Howlett et al., 2021; Kennedy et al., 2014). Η γήρανση αντιμετωπίζεται επομένως ως δυναμικό και εν μέρει τροποποιήσιμο βιολογικό φαινόμενο, όχι ως αμιγώς παθητική και αναπόφευκτη φθορά (Epel, 2020; Kennedy et al., 2014; Khan et al., 2017).

Οι παρεμβάσεις της γεροεπιστήμης δεν παρουσιάζονται ως αποκομμένες θεραπείες, αλλά ως στρατηγικές ενίσχυσης της ομοιόστασης (Cohen et al., 2022; Kennedy et al., 2014; Kroemer et al., 2025). Η άσκηση, η διατροφή, ο θερμιδικός περιορισμός, η ρύθμιση των μονοπατιών αντίχνευσης θρεπτικών σημάτων, οι σενοθεραπευτικές προσεγγίσεις, οι παρεμβάσεις στο μικροβίωμα, η αποσυνταγογράφηση και οι βιοδείκτες γήρανσης συνδέονται με έναν κοινό στόχο: τη διατήρηση της προσαρμοστικής ικανότητας πριν

εγκατασταθεί μη αναστρέψιμη απορρύθμιση (Howlett et al., 2021; Kennedy et al., 2014; Kroemer et al., 2025).

6.1 Η θεωρία της γεροεπιστήμης και η γηροϊατρική ακρίβειας

Η γεροεπιστήμη αποτελεί σύγχρονο διεπιστημονικό πεδίο που επιχειρεί να μετατοπίσει το επίκεντρο της ιατρικής από τη θεραπεία μεμονωμένων νοσημάτων προς τη ρύθμιση των θεμελιωδών μηχανισμών της βιολογικής γήρανσης (Kennedy et al., 2014). Η βασική θεωρητική της αρχή είναι ότι οι μηχανισμοί της γήρανσης αποτελούν κοινό παθοβιολογικό υπόστρωμα πολλών χρόνιων νοσημάτων και όχι απλώς συνοδό φαινόμενο της ηλικίας (Kennedy et al., 2014; López-Otín et al., 2023; Tartiere et al., 2024).

Η παραδοσιακή ιατρική προσέγγιζε την καρδιαγγειακή νόσο, τον σακχαρώδη διαβήτη, την άνοια, την οστεοπόρωση και τον καρκίνο ως κατά βάση ανεξάρτητες παθολογικές οντότητες (Howlett et al., 2021; Kennedy et al., 2014). Η προσέγγιση αυτή υπήρξε ιδιαίτερα αποτελεσματική για οξείες καταστάσεις και για σαφώς οριοθετημένες νόσους, όμως είναι ανεπαρκής όταν το κλινικό πρόβλημα είναι η χρόνια πολυνοσηρότητα του ηλικιωμένου ατόμου (Howlett et al., 2021; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025).

Η θεραπεία κάθε νοσήματος ξεχωριστά οδηγεί συχνά σε πολυφαρμακία, αυξημένο αλλοστατικό φορτίο, περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και περιορισμένο συνολικό όφελος (Guidi et al., 2021; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Η αποσπασματική διαχείριση μπορεί να ελέγχει επιμέρους δείκτες, αλλά δεν επηρεάζει αναγκαστικά τον κεντρικό μηχανισμό που βρίσκεται πίσω από τη σταδιακή λειτουργική απορρύθμιση: τη βιολογική γήρανση (Kennedy et al., 2014; López-Otín et al., 2023; Tartiere et al., 2024).

Η γεροεπιστήμη προτείνει αντίστροφη λογική. Εφόσον η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η γονιδιωματική αστάθεια, η χρόνια φλεγμονή, η απώλεια πρωτεόστασης, η κυτταρική γήρανση και η αλλοστατική επιβάρυνση συμμετέχουν στην εμφάνιση πολλών ηλικιοεξαρτώμενων νόσων, η τροποποίηση αυτών των μηχανισμών μπορεί θεωρητικά να καθυστερήσει ταυτόχρονα περισσότερες από μία κλινικές εκβάσεις (Kennedy et al., 2014; López-Otín et al., 2023; Tartiere et al., 2024).

Στο πλαίσιο αυτό, τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της γήρανσης λειτουργούν ως θεραπευτικός χάρτης. Η φλεγμονογήρανση μπορεί να περιοριστεί μέσω άσκησης, διατροφής, ρύθμισης του μικροβιώματος και σενομορφικών στρατηγικών (Franceschi et al.,

2018; Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Kirkland & Tchkonina, 2020). Η κυτταρική γήρανση μπορεί να αποτελέσει στόχο σενολυτικών ή σενομορφικών παρεμβάσεων (Chaib et al., 2022; Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonina, 2020). Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μπορεί να βελτιωθεί μέσω άσκησης, ενεργειακής ρύθμισης και ενεργοποίησης επιδιορθωτικών μονοπατιών (Epel, 2020; López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025).

Η γηροϊατρική ακρίβειας (precision geromedicine) αποτελεί την κλινική προέκταση αυτής της λογικής (Fekete et al., 2024; Kroemer et al., 2025). Δεν αρκείται στη χρονολογική ηλικία, αλλά επιδιώκει να εκτιμήσει τη βιολογική ηλικία, το επίπεδο ευθραυστότητας, τη λειτουργική εφεδρεία, το φλεγμονώδες φορτίο, τους επιγενετικούς δείκτες και τις προτεραιότητες του ατόμου (Fekete et al., 2024; Horvath & Raj, 2018; Sayed et al., 2021; Tartiere et al., 2024). Με αυτόν τον τρόπο, η παρέμβαση γίνεται εξατομικευμένη: δεν είναι ίδια για ένα βιολογικά ανθεκτικό άτομο και για ένα εύθραυστο άτομο της ίδιας χρονολογικής ηλικίας (Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024; Kroemer et al., 2025).

Η νέα πληροφορία αυτής της ενότητας είναι επομένως στρατηγική: η γήρανση δεν αντιμετωπίζεται μόνο ως σύνολο συνεπειών, αλλά ως κοινό ρυθμιστικό υπόστρωμα που μπορεί να στοχευθεί (Kennedy et al., 2014; López-Otín et al., 2023). Η γεροεπιστήμη συνδέει τη μοριακή βιολογία, τη φυσιολογία, τη γηριατρική και τη δημόσια υγεία με τελικό σκοπό τη διατήρηση της ομοιοστατικής επάρκειας και της υγιούς διάρκειας ζωής (Fekete et al., 2024; Kennedy et al., 2014; Kroemer et al., 2025).

6.2 Παρεμβάσεις τρόπου ζωής και μηχανισμός ορμητικής προσαρμογής

Παρά την ταχεία ανάπτυξη βιοτεχνολογικών και φαρμακολογικών παρεμβάσεων, οι παρεμβάσεις τρόπου ζωής (lifestyle interventions) παραμένουν οι πιο τεκμηριωμένες, ασφαλείς και ευρέως εφαρμόσιμες στρατηγικές επιβράδυνσης της βιολογικής γήρανσης (Calabrese, 2018; Epel, 2020; Panchin et al., 2024). Η αξία τους είναι ότι δεν επηρεάζουν ένα μόνο όργανο, αλλά πολλαπλούς μηχανισμούς φυσιολογικής απορρύθμισης (Epel, 2020; Kennedy et al., 2014; López-Otín et al., 2023).

Κεντρικός βιολογικός μηχανισμός πολλών από αυτές τις παρεμβάσεις είναι η ορμητική προσαρμογή (hormesis). Ο όρος δηλώνει το φαινόμενο κατά το οποίο ένα ήπιο, ελεγχόμενο και παροδικό στρεσογόνο ερέθισμα ενεργοποιεί μηχανισμούς επιδιόρθωσης,

αντιοξειδωτικής άμυνας, μεταβολικής προσαρμογής και κυτταρικής επιβίωσης, αυξάνοντας τη μελλοντική ανθεκτικότητα του οργανισμού (Calabrese, 2018; Epel, 2020; Santoro et al., 2020).

Η ορμητική προσαρμογή δείχνει ότι η βιολογική ανθεκτικότητα δεν διατηρείται μέσω απόλυτης αποφυγής στρες, αλλά μέσω επαναλαμβανόμενης έκθεσης σε ήπια και ελεγχόμενα ερεθίσματα (Calabrese, 2018; Epel, 2020). Η πλήρης απουσία βιολογικών προκλήσεων οδηγεί σε αποδυνάμωση των προσαρμοστικών μηχανισμών, ενώ η υπερβολική ή χρόνια επιβάρυνση οδηγεί σε αλλοστατική υπερφόρτωση. Η ωφέλιμη περιοχή βρίσκεται ανάμεσα στα δύο άκρα (Calabrese, 2018; Epel, 2020).

Τυπικά ορμητικά ερεθίσματα είναι η σωματική άσκηση, η νηστεία, ο θερμιδικός περιορισμός (caloric restriction), καθώς και η ελεγχόμενη έκθεση σε ψύχος ή θερμότητα (Calabrese, 2018; Epel, 2020; Santoro et al., 2020). Οι παρεμβάσεις αυτές ενεργοποιούν μηχανισμούς κυτταρικού καθαρισμού, μιτοχονδριακής ανανέωσης, αντιοξειδωτικής προστασίας και μεταβολικής ευελιξίας (Epel, 2020; López-Otín et al., 2023; Pomatto et al., 2019).

Η σωματική άσκηση αποτελεί την ισχυρότερη μη φαρμακευτική παρέμβαση της γεροεπιστήμης. Αυξάνει τη μιτοχονδριακή βιογένεση, βελτιώνει την παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης, περιορίζει την υπερβολική παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, ενισχύει την αντιοξειδωτική άμυνα και αυξάνει τη μεταβολική ευελιξία. Με τον τρόπο αυτό ενισχύει την ενεργειακή βάση της ομοιοστατικής προσαρμογής (Epel, 2020; López-Otín et al., 2023; Weissig, 2025)

Η άσκηση βελτιώνει επίσης την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειώνει τη σπλαχνική λιποαποθήκευση και περιορίζει τον κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου (Epel, 2020; Karstoft et al., 2016; Liberale et al., 2022). Παράλληλα, οι σκελετικοί μύες λειτουργούν ως ενδοκρινικό όργανο μέσω των μυοκινών, οι οποίες εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη και μεταβολική δράση. Έτσι, η άσκηση περιορίζει τη φλεγμονογόνηση και ενισχύει την ανοσομεταβολική ισορροπία (Franceschi et al., 2018; Karpuzoglu et al., 2025; Karstoft et al., 2016).

Η νευρολογική επίδραση της άσκησης είναι εξίσου σημαντική. Η φυσική δραστηριότητα αυξάνει τη νευροπλαστικότητα, ενισχύει τον εγκεφαλικό νευροτροφικό παράγοντα και

συμβάλλει στη διατήρηση της γνωστικής λειτουργίας, της διάθεσης και της συναισθηματικής ανθεκτικότητας (Du et al., 2025; Epel, 2020; Iadecola & Gottesman, 2019). Ταυτόχρονα, η ενίσχυση της μυϊκής μάζας και της νευρομυϊκής λειτουργίας περιορίζει τη σαρκοπενία, τις πτώσεις και τη λειτουργική εξάρτηση (Cruz-Jentoft et al., 2019; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023). Για τον λόγο αυτό, η άσκηση μπορεί να θεωρηθεί πολυσυστημικό “βιολογικό εμβόλιο” έναντι της ευθραυστότητας (Epel, 2020; Howlett et al., 2021; Walston et al., 2023).

Ο θερμιδικός περιορισμός, δηλαδή η μείωση της θερμιδικής πρόσληψης χωρίς υποσιτισμό, αποτελεί μία από τις πιο μελετημένες αντιγηραντικές παρεμβάσεις (Epel, 2020; Santoro et al., 2020). Σε πειραματικά μοντέλα έχει συσχετιστεί με επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής, καθυστέρηση χρόνιων νοσημάτων και βελτίωση της μεταβολικής λειτουργίας (López-Otín et al., 2023; Santoro et al., 2020). Ο μηχανισμός του περιλαμβάνει μείωση του μεταβολικού φορτίου, περιορισμό του οξειδωτικού στρες, ενεργοποίηση της αυτοφαγίας και ρύθμιση των μονοπατιών ανίχνευσης θρεπτικών σημάτων (Imai, 2016; López-Otín et al., 2023; Pomatto & Davies, 2017).

Ο ποιοτικός ύπνος και η αποκατάσταση των κερκαδικών ρυθμών αποτελούν επίσης κρίσιμες παρεμβάσεις διατήρησης της ομοιόστασης (Irwin, 2019; Lightman et al., 2020). Ο ύπνος ρυθμίζει την ανοσολογική, μεταβολική και νευροενδοκρινική λειτουργία, ενώ η διαταραχή του συνδέεται με αυξημένη φλεγμονή, ορμονική απορρύθμιση, γνωστική έκπτωση και καρδιομεταβολικό κίνδυνο (Irwin, 2019; Karpuzoglu et al., 2025; Lightman et al., 2020). Κατά τη διάρκεια του ύπνου πραγματοποιούνται διαδικασίες κυτταρικής αποκατάστασης, νευρωνικής αναδιοργάνωσης και ανοσολογικής ρύθμισης (Irwin, 2019; López-Otín et al., 2023).

Ιδιαίτερη σημασία έχει και η διαχείριση του χρόνιου ψυχολογικού στρες (Alhazzaa et al., 2026; Epel, 2020). Η παρατεταμένη ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων αυξάνει την έκκριση κορτιζόλης, ενισχύει τη φλεγμονή και αυξάνει την αλλοστατική επιβάρυνση (de Kloet & Joëls, 2024; Guidi et al., 2021; Lightman et al., 2020). Τεχνικές όπως η ενσυνειδητότητα, η ψυχοθεραπεία, οι τεχνικές χαλάρωσης και η κοινωνική υποστήριξη μπορούν να περιορίσουν τη χρόνια ενεργοποίηση του άξονα και να προστατεύσουν τη βιολογική ανθεκτικότητα.

Οι παρεμβάσεις τρόπου ζωής δεν αποτελούν απλές συμβουλές υγιεινής ζωής (Epel, 2020; Kennedy et al., 2014). Είναι στοχευμένες βιολογικές παρεμβάσεις που ενεργοποιούν μηχανισμούς επιδιόρθωσης, ενισχύουν τη φυσιολογική εφεδρεία, μειώνουν τη φλεγμονογήρανση και διατηρούν τη λειτουργική πολυπλοκότητα του οργανισμού. Όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 6.1, οι παρεμβάσεις τρόπου ζωής μπορούν να λειτουργήσουν ως ελεγχόμενα ορμητικά ερεθίσματα υπέρ της ομοιόστασης.

Πίνακας 6.1. *Παρεμβάσεις τρόπου ζωής ως ορμητικά ερεθίσματα ενίσχυσης της ομοιόστασης. Πηγή: Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Epel, 2020; Irwin, 2019; Kennedy et al., 2014; Lightman et al., 2020; López-Otín et al., 2023).*

Παρέμβαση	Κύριο Ορμητικό Ερεθίσμα	Ομοιοστατική Στόχευση
Σωματική άσκηση	Ελεγχόμενο μηχανικό, μεταβολικό και μιτοχονδριακό στρες.	Μιτοχονδριακή βιογένεση, μυοκίνες, αντιφλεγμονώδης δράση και ενίσχυση μυϊκής εφεδρείας.
Μεσογειακή διατροφή	Πολυφαινόλες, φυτικές ίνες και αντιοξειδωτική/αντιφλεγμονώδης υποστήριξη.	Βελτίωση ενδοθηλιακής λειτουργίας, μικροβιώματος και μεταβολικής ευελιξίας.
Θερμидική μείωση / διαλειμματική νηστεία	Μεταβολική μετάβαση από αναβολισμό σε επιδιόρθωση.	Ενεργοποίηση αυτοφαγίας, AMPK και κυτταρικού καθαρισμού.
Ύπνος και κινκάρδια σταθερότητα	Συγχρονισμός νευροενδοκρινικών και ανοσολογικών ρυθμών.	Ανάκαμψη, επιδιόρθωση, ρύθμιση κορτιζόλης και περιορισμός φλεγμονής.
Διαχείριση στρες	Μείωση παρατεταμένης HPA (υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια) και συμπαθητικής ενεργοποίησης.	Περιορισμός αλλοστατικής επιβάρυνσης και διατήρηση προσαρμοστικής ευελιξίας.

Συγκεκριμένα, ο Πίνακας 6.1 δείχνει ότι οι παρεμβάσεις τρόπου ζωής δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται ως γενικές συμβουλές πρόληψης, αλλά ως βιολογικά ερεθίσματα που ενεργοποιούν μηχανισμούς προσαρμογής. Η άσκηση, η διατροφή, ο ύπνος, η διαχείριση του στρες και η ορμητική προσαρμογή μπορούν να επηρεάσουν την ενεργειακή ομοιόσταση, τη φλεγμονή, τη μιτοχονδριακή λειτουργία και τη φυσιολογική εφεδρεία.

Έτσι, ο πίνακας προετοιμάζει τη μετάβαση στα μονοπάτια mTOR και AMPK ως μοριακούς ρυθμιστές της μεταβολικής ευελιξίας.

6.3 mTOR, AMPK και μονοπάτια ανίχνευσης θρεπτικών σημάτων

Τα μονοπάτια ανίχνευσης θρεπτικών σημάτων (nutrient sensing pathways) αποτελούν θεμελιώδεις ρυθμιστές της κυτταρικής ομοιόστασης και της βιολογικής γήρανσης (Imai, 2016; Kuro-o, 2011; López-Otín et al., 2023). Επιτρέπουν στα κύτταρα να προσαρμόζουν τον μεταβολισμό, την ανάπτυξη, την επιδιόρθωση και την επιβίωσή τους ανάλογα με την ενεργειακή και θρεπτική διαθεσιμότητα (Imai, 2016; López-Otín et al., 2023).

Κατά τη νεότητα, τα συστήματα αυτά διατηρούν δυναμική ισορροπία ανάμεσα στον αναβολισμό και την επιδιόρθωση (Imai, 2016; López-Otín et al., 2023). Με τη γήρανση όμως, η χρόνια υπερθρεψία, η μεταβολική επιβάρυνση και η παρατεταμένη ενεργοποίηση αναβολικών μονοπατιών οδηγούν σε φυσιολογική απορρύθμιση, συσσώρευση κυτταρικών βλαβών και μείωση της ομοιοστατικής ανθεκτικότητας (Imai, 2016; Kennedy et al., 2014; López-Otín et al., 2023).

Κεντρικός ρυθμιστής είναι ο μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης (mechanistic Target of Rapamycin, mTOR) (Imai, 2016; López-Otín et al., 2023). Ο mTOR ενεργοποιείται σε συνθήκες επάρκειας θρεπτικών συστατικών, αυξημένης πρόσληψης αμινοξέων και υψηλής ενεργειακής διαθεσιμότητας, προάγοντας πρωτεϊνοσύνθεση, ανάπτυξη και κυτταρικό πολλαπλασιασμό) (Imai, 2016; López-Otín et al., 2023).

Η χρόνια υπερενεργοποίηση του mTOR, όμως, έχει παθοβιολογικές συνέπειες (Imai, 2016; Kennedy et al., 2014; López-Otín et al., 2023). Καταστέλλει την αυτοφαγία, οδηγεί σε συσσώρευση δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων και πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων, ενισχύει τη φλεγμονώδη δραστηριότητα, επιταχύνει την κυτταρική γήρανση και αυξάνει τον κίνδυνο μεταβολικής απορρύθμισης και καρκινογένεσης. Έτσι, συνδέει την υπερθρεψία με την επιτάχυνση της βιολογικής γήρανσης (Imai, 2016; Kennedy et al., 2014; López-Otín et al., 2023).

Η ραπαμυκίνη (rapamycin) είναι μόριο που αναστέλλει τον mTOR και έχει αναδειχθεί ως σημαντική πειραματική γηροπροστατευτική παρέμβαση (Kennedy et al., 2014; Kroemer et al., 2025; López-Otín et al., 2023). Σε προκλινικά μοντέλα, η αναστολή του mTOR έχει συσχετιστεί με επιμήκυνση της διάρκειας ζωής, ενίσχυση της αυτοφαγίας, βελτίωση της

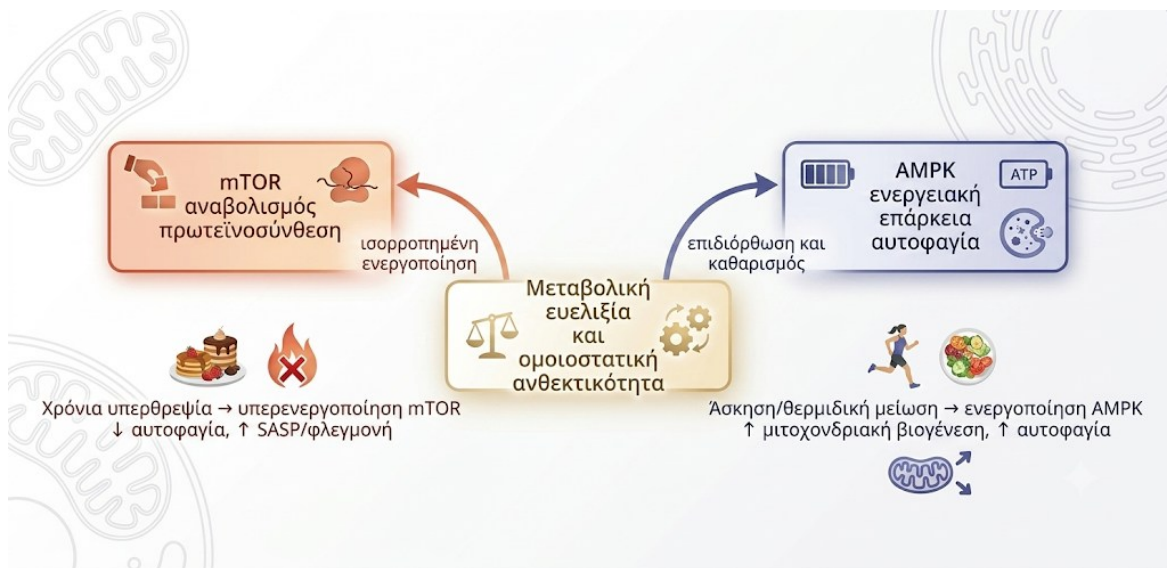
μιτοχονδριακής λειτουργίας, περιορισμό της συστηματικής φλεγμονής και πιθανή διατήρηση ανοσολογικής λειτουργίας κατά τη γήρανση (Imai, 2016; Kaushik & Cuervo, 2018; López-Otín et al., 2023).

Αντίρροπα προς τον mTOR λειτουργεί η πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιούμενη από AMP (AMP-Activated Protein Kinase, AMPK) (Imai, 2016; López-Otín et al., 2023). Η AMPK δρα ως αισθητήρας ενεργειακής ανεπάρκειας και ενεργοποιείται όταν μειώνονται τα κυτταρικά αποθέματα ενέργειας και αυξάνεται ο λόγος AMP προς ATP (Imai, 2016). Σε αυτές τις συνθήκες, μετατοπίζει το κύτταρο από κατάσταση ανάπτυξης σε κατάσταση συντήρησης, οικονομίας και επιδιόρθωσης (Epel, 2020; Imai, 2016; López-Otín et al., 2023).

Η ενεργοποίηση της AMPK προάγει την οξείδωση λιπαρών οξέων, τη μιτοχονδριακή βιογένεση, την αυτοφαγία, την ινσουλινοευαισθησία και τη μεταβολική ευελιξία) (Imai, 2016; López-Otín et al., 2023). Παράλληλα, αναστέλλει έμμεσα τη δραστηριότητα του mTOR, ενισχύοντας τη μετάβαση από τον αναβολισμό προς την κυτταρική επιδιόρθωση (Imai, 2016).

Η μετφορμίνη (metformin) έχει προσελκύσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον επειδή μπορεί να ενεργοποιεί την AMPK και να βελτιώνει τη μεταβολική ομοιόσταση (Epel, 2020; Kennedy et al., 2014; Kroemer et al., 2025). Η δράση της σχετίζεται με μείωση του οξειδωτικού στρες, περιορισμό της φλεγμονής, βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας και ενίσχυση της κυτταρικής ανθεκτικότητας (Epel, 2020; Kroemer et al., 2025; López-Otín et al., 2023). Για αυτό μελετάται ως πιθανό γηροπροστατευτικό φάρμακο (geroprotective drug), δηλαδή ως παρέμβαση που ενδέχεται να επιβραδύνει μηχανισμούς βιολογικής γήρανσης και να καθυστερήσει ευθραυστότητα και πολυνοσηρότητα (Kennedy et al., 2014; Kroemer et al., 2025; López-Otín et al., 2023).

Η θεραπευτική σημασία της ενότητας δεν βρίσκεται στην εκ νέου περιγραφή των μοριακών μονοπατιών, αλλά στην ισορροπία τους (López-Otín et al., 2023). Η υπερβολική ενεργοποίηση αναβολικών μονοπατιών οδηγεί σε κυτταρική συσσώρευση βλάβης, ενώ η ελεγχόμενη ενεργοποίηση μηχανισμών ενεργειακής οικονομίας και επιδιόρθωσης ενισχύει την ανθεκτικότητα και συμβάλλει στη διατήρηση της λειτουργικής ανεξαρτησίας (Epel, 2020; Imai, 2016; López-Otín et al., 2023). Το Σχήμα 6.1 απεικονίζει εννοιολογικά την ισορροπία mTOR-AMPK ως άξονα μεταβολικής ευελιξίας στη γήρανση.



Σχήμα 6.1. Ισορροπία mTOR-AMPK και μεταβολική ευελιξία στη γήρανση. Εννοιολογική απεικόνιση: δεν παρουσιάζονται πρωτογενή αριθμητικά δεδομένα. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Epel, 2020; Imai, 2016; Kennedy et al., 2014; Kroemer et al., 2025; López-Otín et al., 2023).

Συγκεκριμένα, το Σχήμα 6.1 συνοψίζει τη βασική λογική των μεταβολικών παρεμβάσεων στη γήρανση. Η διατήρηση της ομοιοστατικής επάρκειας δεν εξαρτάται από τη μόνιμη ενεργοποίηση της ανάπτυξης ούτε από τη μόνιμη καταστολή του μεταβολισμού, αλλά από την ευέλικτη εναλλαγή μεταξύ αναβολικών και καταβολικών προγραμμάτων. Η ισορροπία mTOR-AMPK εξηγεί γιατί η άσκηση, ο θερμιδικός περιορισμός, η διατροφή και ορισμένες φαρμακολογικές παρεμβάσεις μελετώνται ως πιθανοί τρόποι ενίσχυσης της κυτταρικής συντήρησης και της βιολογικής ανθεκτικότητας.

6.4 Σενοθεραπευτικές παρεμβάσεις: σενολυτικά και σενομορφικά

Η κυτταρική γήρανση αποτελεί κατάσταση μόνιμης παύσης του κυτταρικού κύκλου και βασικό μηχανισμό φυσιολογικής απορρύθμισης (Di Micco et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019; Kirkland & Tchkonina, 2020). Η συσσώρευση γηρασμένων κυττάρων μπορεί να θεωρηθεί πιθανός θεραπευτικός στόχος, επειδή τα κύτταρα αυτά παραμένουν μεταβολικά ενεργά και επηρεάζουν το ιστικό περιβάλλον (Chaib et al., 2022; Gorgoulis et al., 2019; Kirkland & Tchkonina, 2020; Syed et al., 2026). Η σημασία αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής στη μεταβολική γήρανση, όπου γηρασμένα κύτταρα στον λιπώδη ιστό, στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες και στα παγκρεατικά β-κύτταρα μπορούν, μέσω του SASP, να

διαταράζουν τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και να ενισχύσουν την ινσουλινοαντοχή (Syed et al., 2026).

Τα γηρασμένα κύτταρα δημιουργούνται ως απάντηση σε βλάβη του DNA, οξειδωτικό στρες, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, τελομερική βράχυνση και χρόνια φλεγμονή (Di Micco et al., 2021; López-Otín et al., 2023; Yousefzadeh et al., 2021). Αρχικά, η κυτταρική γήρανση λειτουργεί προστατευτικά, επειδή εμποδίζει τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Di Micco et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019). Όταν όμως τα γηρασμένα κύτταρα συσσωρεύονται, μετατρέπονται σε πηγή ιστικής αποδιοργάνωσης (Chaib et al., 2022; Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonja, 2020).

Ο εκκριτικός φαινότυπος που συνδέεται με την κυτταρική γήρανση περιλαμβάνει συνεχή έκκριση ιντερλευκίνης-6, παράγοντα νέκρωσης όγκων-άλφα, χημειοκινών, πρωτεασών και αυξητικών παραγόντων (Di Micco et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019; Kirkland & Tchkonja, 2020). Η δραστηριότητα αυτή διατηρεί τη φλεγμονογήρανση, επιδεινώνει τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, διαταράσσει την ιστική αναγέννηση και μπορεί να μεταδώσει γηραντικά σήματα σε γειτονικά κύτταρα μέσω παρακρινικών μηχανισμών (Di Micco et al., 2021; Franceschi et al., 2018; Gorgoulis et al., 2019).

Οι σενοθεραπευτικές παρεμβάσεις (senotherapeutics) είναι θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν την κυτταρική γήρανση και τις επιπτώσεις της (Chaib et al., 2022; Kirkland & Tchkonja, 2020; L. Zhang et al., 2023). Η σημασία τους είναι ότι επιχειρούν να τροποποιήσουν έναν θεμελιώδη μηχανισμό της βιολογικής γήρανσης και όχι απλώς μια τελική νόσο (Chaib et al., 2022; Kennedy et al., 2014; Kirkland & Tchkonja, 2020).

Τα σενολυτικά (senolytics) είναι ουσίες ή φαρμακολογικοί παράγοντες που προκαλούν εκλεκτική απομάκρυνση γηρασμένων κυττάρων μέσω ενεργοποίησης απόπτωσης (Chaib et al., 2022; Kirkland & Tchkonja, 2020; L. Zhang et al., 2023). Τα γηρασμένα κύτταρα εμφανίζουν αντοχή στην απόπτωση μέσω αντι-αποπτωτικών μονοπατιών επιβίωσης (Chaib et al., 2022; Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonja, 2020). Τα σενολυτικά στοχεύουν αυτά τα μονοπάτια, επιτρέποντας την απομάκρυνση κυττάρων που συντηρούν τη φλεγμονή και την ιστική δυσλειτουργία (Chaib et al., 2022; Kirkland & Tchkonja, 2020; L. Zhang et al., 2023).

Σε ζωικά μοντέλα, η απομάκρυνση γηρασμένων κυττάρων έχει συσχετιστεί με περιορισμό της φλεγμονογήρανσης, βελτίωση καρδιαγγειακής λειτουργίας, μείωση αγγειακής δυσκαμψίας, επιβράδυνση σαρκοπενίας, ενίσχυση κινητικότητας, βελτίωση αναγεννητικής ικανότητας και καθυστέρηση της ευθραυστότητας (Chaib et al., 2022; Kirkland & Tchkonja, 2020; Liberale et al., 2022; L. Zhang et al., 2023). Ενδεικτικά, σε προκλινικό μοντέλο μετατραυματικής οστεοαρθρίτιδας, η τοπική εκκαθάριση p16INK4a-θετικών γηρασμένων κυττάρων περιόρισε την εξέλιξη της νόσου και ευνόησε ένα περισσότερο προ-αναγεννητικό ιστικό μικροπεριβάλλον, ενισχύοντας την ιδέα ότι η κυτταρική γήρανση μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικά στοχεύσιμο μηχανισμό ιστικής απορρύθμισης (Jeon et al., 2017).

Τα σενομορφικά (senomorphics) δεν απομακρύνουν τα γηρασμένα κύτταρα, αλλά τροποποιούν τη βιολογική τους συμπεριφορά (Chaib et al., 2022; Kirkland & Tchkonja, 2020; L. Zhang et al., 2023). Κυρίως μειώνουν ή αναστέλλουν τον εκκριτικό φαινότυπο και περιορίζουν την παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων χωρίς να προκαλούν κυτταρικό θάνατο (Chaib et al., 2022; Kirkland & Tchkonja, 2020; L. Zhang et al., 2023). Με τον τρόπο αυτό μπορούν να περιορίσουν τη φλεγμονώδη και ιστική βλάβη, διατηρώντας πιθανές ωφέλιμες λειτουργίες των γηρασμένων κυττάρων (Chaib et al., 2022; Di Micco et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019).

Η θεωρητική σημασία των σενοθεραπευτικών παρεμβάσεων είναι μεγάλη, επειδή μετατοπίζουν την αντιγηραντική στρατηγική από την αντιμετώπιση επιμέρους συνεπειών προς τη στόχευση ενός ενεργού μηχανισμού απορρύθμισης (Chaib et al., 2022; Kennedy et al., 2014; Kirkland & Tchkonja, 2020). Παρότι οι περισσότερες προσεγγίσεις βρίσκονται ακόμη σε ερευνητικό στάδιο, η δυνατότητα περιορισμού της φλεγμονογήρανσης, ενίσχυσης της ανθεκτικότητας και καθυστέρησης της ευθραυστότητας τις καθιστά κεντρικό πεδίο της μελλοντικής γηροϊατρικής ακρίβειας (Chaib et al., 2022; Kirkland & Tchkonja, 2020; Kroemer et al., 2025). Όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 6.2, οι σενοθεραπευτικές προσεγγίσεις διαφοροποιούνται ως προς τον στόχο, το πιθανό όφελος και τα όρια εφαρμογής τους.

Πίνακας 6.2. Σενοθεραπευτικές προσεγγίσεις: στόχος, όφελος και όρια εφαρμογής. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Chaib et al., 2022; Di Micco et al., 2021; Kirkland & Tchkonja, 2020; L. Zhang et al., 2023).

Κατηγορία	Βασικός Στόχος	Πιθανό Ομοιοστατικό Όφελος	Κρίσιμο Όριο / Προσοχή
Σενολυτικά	Εκλεκτική απομάκρυνση γηρασμένων κυττάρων.	Μείωση πηγών SASP, περιορισμός χρόνιας φλεγμονής και βελτίωση ιστικής λειτουργίας.	Απαιτείται ασφάλεια, σωστή επιλογή ασθενών και αποφυγή βλάβης σε ωφέλιμες μορφές γήρανσης.
Σενομορφικά	Τροποποίηση του εκκριτικού φαινοτύπου χωρίς απαραίτητη απομάκρυνση κυττάρων.	Περιορισμός IL-6, TNF-α και προφλεγμονώδους μικροπεριβάλλοντος.	Μπορεί να χρειάζεται χρόνια χορήγηση και προσεκτική παρακολούθηση.
Ανοσολογική Ενίσχυση Κάθαρσης	Υποστήριξη φυσικής απομάκρυνσης γηρασμένων κυττάρων.	Επαναφορά ανοσολογικής επιτήρησης και μείωση συσσώρευσης βλάβης.	Η υπερενεργοποίηση του ανοσοποιητικού μπορεί να ενισχύσει τη φλεγμονή.
Συνδυαστικές Προσεγγίσεις	Συνδυασμός τρόπου ζωής, φαρμακολογίας και βιοδεικτών.	Εξατομικευμένη ενίσχυση ανθεκτικότητας και περιορισμός ευθραυστότητας.	Δεν αντικαθιστά τη συνολική γηριατρική αξιολόγηση.

Συγκεκριμένα, ο Πίνακας 6.2 αποσαφηνίζει τη διαφορά ανάμεσα στις σενολυτικές και στις σενομορφικές παρεμβάσεις. Η πρώτη στρατηγική στοχεύει στην απομάκρυνση γηρασμένων κυττάρων, ενώ η δεύτερη στην τροποποίηση της βλαπτικής εκκριτικής τους δραστηριότητας. Η διάκριση αυτή είναι σημαντική, διότι δείχνει ότι η θεραπευτική στόχευση της κυτταρικής γήρανσης δεν είναι ενιαία ούτε χωρίς κινδύνους. Αντίθετα, απαιτεί προσεκτική ισορροπία ανάμεσα στην απομάκρυνση βλαπτικών κυττάρων και στη διατήρηση φυσιολογικών μηχανισμών επιδιόρθωσης.

6.5 Μικροβίωμα και διατροφικές παρεμβάσεις

Το εντερικό μικροβίωμα (gut microbiome) αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή της συστηματικής ομοιόστασης, επειδή επηρεάζει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, τη φλεγμονώδη απόκριση, τον μεταβολισμό, την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και τη νευροενδοκρινική επικοινωνία (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Το μικροβίωμα αποτελεί ταυτόχρονα μηχανισμό φλεγμονόδους απορρύθμισης και πιθανό πεδίο παρέμβασης (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021). Η διατροφή, τα πρεβιοτικά, τα προβιοτικά και η συνολική μικροβιακή οικολογία μπορούν να επηρεάσουν τη φλεγμονογήρανση και την ανθεκτικότητα (Franceschi et al., 2018; Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Με τη γήρανση παρατηρείται δυσβίωση, δηλαδή διαταραχή της μικροβιακής ισορροπίας, με μείωση της ποικιλομορφίας, ελάττωση ευεργετικών βακτηρίων και αύξηση δυνητικά φλεγμονωδών μικροοργανισμών (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025). Η δυσβίωση συνδέεται με διαταραχή του εντερικού φραγμού, αυξημένη εντερική διαπερατότητα ή διαρρέον έντερο, είσοδο λιποπολυσακχαριτών στη συστηματική κυκλοφορία, μεταβολική ενδοτοξαιμία και χρόνια ανοσολογική ενεργοποίηση (Furman et al., 2019; Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025).

Η αποκατάσταση της εντερικής ομοιόστασης αποτελεί επομένως στόχο της γεροεπιστήμης (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Ιδιαίτερη θέση έχει η Μεσογειακή Διατροφή (Mediterranean Diet), η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, δημητριακών ολικής άλεσης, ξηρών καρπών και ελαιολάδου, μέτρια κατανάλωση ψαριών και χαμηλή πρόσληψη επεξεργασμένων τροφίμων και κορεσμένων λιπαρών (Calabrò et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Η Μεσογειακή Διατροφή είναι πλούσια σε φυτικές ίνες, πολυφαινόλες, αντιοξειδωτικά και ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Calabrò et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021; Rivero-Segura et al., 2024). Οι φυτικές ίνες λειτουργούν ως υπόστρωμα ζύμωσης για συμβιωτικά βακτήρια και ενισχύουν την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, όπως το βουτυρικό, το προπιονικό και το οξικό οξύ (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Οι μεταβολίτες αυτοί υποστηρίζουν τα εντεροκύτταρα, ενισχύουν τον εντερικό

φραγμό και εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη δράση (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου επηρεάζουν επίσης τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω ρύθμισης των T-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων και συμμετέχουν στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου, επηρεάζοντας τη νευροφλεγμονή, τη γνωστική λειτουργία και τη νευρωνική πλαστικότητα (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021). Έτσι, η διατροφική παρέμβαση δεν αφορά μόνο το έντερο, αλλά την ανοσολογική, μεταβολική και νευρολογική ομοιόσταση (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Οι πολυφαινόλες και τα αντιοξειδωτικά περιορίζουν το οξειδωτικό στρες και τη βλάβη από αντιδραστικά είδη οξυγόνου (Brown et al., 2024; Calabrò et al., 2025; Rivero-Segura et al., 2024). Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα τροποποιούν τη σύσταση των κυτταρικών μεμβρανών και μειώνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα και η ιντερλευκίνη-6 (Franceschi et al., 2018; Mantilla-Escalante et al., 2021; Rivero-Segura et al., 2024). Μέσω αυτών των μηχανισμών βελτιώνεται η ενδοθηλιακή λειτουργία, προστατεύεται το καρδιαγγειακό σύστημα και ενισχύεται η μεταβολική ισορροπία (Calabrò et al., 2025; Liberale et al., 2022; Pietri & Stefanadis, 2021).

Η υψηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη συστηματική φλεγμονή, μειωμένα επίπεδα ευθραυστότητας, καλύτερη γνωστική λειτουργία και μεγαλύτερη υγιή διάρκεια ζωής (Chew et al., 2025; Kennedy et al., 2014; Mantilla-Escalante et al., 2021). Η προστατευτική δράση της φαίνεται να οφείλεται τόσο στις άμεσες μεταβολικές επιδράσεις όσο και στη βαθιά επίδρασή της στη μικροβιακή οικολογία του εντέρου (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Σημαντικό ρόλο έχουν επίσης τα προβιοτικά (probiotics) και τα πρεβιοτικά (prebiotics) (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, προσφέρουν όφελος στον ξενιστή μέσω αποκατάστασης της μικροβιακής ισορροπίας (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Τα πρεβιοτικά είναι μη πέσιμα συστατικά τροφών, κυρίως φυτικές ίνες, που προάγουν επιλεκτικά την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων (Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Και οι δύο κατηγορίες μπορούν να ενισχύσουν τον

εντερικό φραγμό και να περιορίσουν τη συστηματική φλεγμονή (Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Η στόχευση του μικροβιώματος αναδεικνύεται έτσι σε υποσχόμενη στρατηγική για την προαγωγή της υγιούς γήρανσης (Gao et al., 2026; Kennedy et al., 2014; Mantilla-Escalante et al., 2021). Η αξία της ενότητας είναι ότι μεταφέρει το μικροβίωμα από τον ρόλο του μηχανισμού παθολογίας στον ρόλο του τροποποιήσιμου κόμβου ομοιοστατικής παρέμβασης (Cohen et al., 2022; Gao et al., 2026; Mantilla-Escalante et al., 2021). Όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 6.3, οι διατροφικές παρεμβάσεις στο μικροβίωμα συνδέουν την εντερική λειτουργία με τη συστηματική ομοιοστατική ρύθμιση.

Πίνακας 6.3. Διατροφικοί άξονες παρέμβασης στο μικροβίωμα και ομοιοστατική σημασία. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Calabrò et al., 2025; Gao et al., 2026; Karpuzoglu et al., 2025; Mantilla-Escalante et al., 2021).

Άξονας Παρέμβασης	Μικροβιακή / Εντερική Δράση	Συστημική Σημασία στη Γήρανση
Φυτικές ίνες	Υπόστρωμα για παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού.	Ενίσχυση εντερικού φραγμού και αντιφλεγμονώδης ανοσορρύθμιση.
Πολυφαινόλες	Τροποποίηση μικροβιακής σύνθεσης και μείωση οξειδωτικού στρες.	Υποστήριξη ενδοθηλίου, μεταβολικής ισορροπίας και αντιφλεγμονώδους τόνου.
Προβιοτικά / Πρεβιοτικά	Ενίσχυση συμβιωτικών μικροβίων και ανταγωνισμός παθογόνων.	Πιθανή μείωση διαπερατότητας, LPS και συστηματικής φλεγμονής.
Επαρκής πρωτεΐνη	Υποστήριξη μυϊκής πρωτεϊνοσύνθεσης και μικροβιακής ισορροπίας.	Πρόληψη σαρκοπενίας και καλύτερη ανάκαμψη μετά από νόσο ή ακινησία.
Περιορισμός υπερ-επεξεργασμένων τροφών	Μείωση μεταβολικού φορτίου και προφλεγμονώδους διατροφικού προτύπου.	Περιορισμός ινσουλινοαντίστασης, δυσβίωσης και αλλοστατικής επιβάρυνσης.

Συγκεκριμένα, ο Πίνακας 6.3 δείχνει ότι το μικροβίωμα αποτελεί ταυτόχρονα μηχανισμό απορρύθμισης και πεδίο παρέμβασης. Οι διατροφικοί άξονες που ενισχύουν τη μικροβιακή ποικιλότητα, την παραγωγή ωφέλιμων μεταβολιτών και την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού μπορούν να μειώσουν τη φλεγμονώδη επιβάρυνση και να υποστηρίξουν τη συστηματική ομοιόσταση. Με αυτόν τον τρόπο, η διατροφή συνδέεται άμεσα με τη γεροεπιστήμη και όχι απλώς με τη γενική πρόληψη.

6.6 Αποσυνταγογράφηση και γηριατρική διαχείριση

Η σύγχρονη γηριατρική αναγνωρίζει ότι η διατήρηση της ομοιόστασης δεν εξαρτάται μόνο από την προσθήκη θεραπευτικών παρεμβάσεων, αλλά και από την αποφυγή υπερβολικού ή μη αναγκαίου θεραπευτικού φορτίου (Howlett et al., 2021; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Σε ηλικιωμένους και ιδιαίτερα σε εύθραυστα άτομα, η μειωμένη φυσιολογική εφεδρεία καθιστά τον οργανισμό ευάλωτο ακόμη και σε μικρές φαρμακολογικές μεταβολές (Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024; Umegaki, 2025).

Η πολυφαρμακία, δηλαδή η ταυτόχρονη χρήση πολλών φαρμάκων, αποτελεί σημαντικό πρόβλημα της γηριατρικής πράξης (Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Συχνά ορίζεται ως χρόνια λήψη πέντε ή περισσότερων φαρμάκων ημερησίως και προκύπτει από τη συνύπαρξη καρδιαγγειακών νοσημάτων, σακχαρώδους διαβήτη, υπέρτασης, νευροεκφυλιστικών διαταραχών, οστεοαρθρίτιδας και άλλων χρόνιων καταστάσεων (Howlett et al., 2021; Kennedy et al., 2014; Umegaki, 2025).

Κατά τη γήρανση, οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μεταβολές αλλάζουν την απόκριση στα φάρμακα (Kim & Rockwood, 2024; Troncale, 1996; Umegaki, 2025). Η μείωση της νεφρικής λειτουργίας επηρεάζει την αποβολή, η έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας περιορίζει τον μεταβολισμό, ενώ η μείωση της μυϊκής μάζας και η αύξηση του λιπώδους ιστού μεταβάλλουν τον όγκο κατανομής (Kim & Rockwood, 2024; Troncale, 1996; Umegaki, 2025). Έτσι, ακόμη και θεραπευτικές δόσεις μπορεί να προκαλέσουν τοξικότητα ή υπερβολική βιολογική επιβάρυνση (Howlett et al., 2021; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025).

Οι συνέπειες της πολυφαρμακίας είναι πολυδιάστατες. Αυξάνεται ο κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης, διαταραχών ισορροπίας, πτώσεων, καταγμάτων, νεφρικής βλάβης, παραληρήματος, σύγχυσης και επιτάχυνσης γνωστικής έκπτωσης (Kim & Rockwood, 2024;

Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Ιδιαίτερα επιβαρυντικά μπορεί να είναι φάρμακα που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως βενζοδιαζεπίνες, αντιχολινεργικά και ορισμένα αντικαταθλιπτικά (Kim & Rockwood, 2024; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025).

Σε έναν οργανισμό με χαμηλή ανθεκτικότητα, η προσθήκη ενός φαρμάκου, μια αλλαγή δοσολογίας ή μια ήπια αφυδάτωση μπορεί να προκαλέσει αλυσιδωτή απορρύθμιση: πτώση, οξεία νεφρική βλάβη, παραλήρημα, νοσηλεία και απώλεια αυτονομίας (Howlett et al., 2021; Umegaki, 2025; Walston et al., 2023). Το φαινόμενο αυτό δείχνει ότι η φαρμακευτική επιβάρυνση μπορεί να λειτουργήσει ως πρόσθετη αλλοστατική επιβάρυνση (Guidi et al., 2021; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025).

Η αποσυνταγογράφηση (deprescribing) είναι συστηματική, οργανωμένη και εξατομικευμένη διαδικασία αξιολόγησης, μείωσης ή διακοπής φαρμάκων που θεωρούνται μη απαραίτητα, δυνητικά επιβλαβή ή δυσανάλογα ως προς το αναμενόμενο όφελος (Mira et al., 2025; Umegaki, 2025).

Η αποσυνταγογράφηση δεν αποσκοπεί απλώς στη μείωση του αριθμού των φαρμάκων (Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Είναι παρέμβαση αποκατάστασης της ομοιόστασης, επειδή μειώνει το θεραπευτικό φορτίο που καλείται να διαχειριστεί ο οργανισμός, περιορίζει την αλλοστατική επιβάρυνση και προστατεύει την υπολειπόμενη λειτουργική εφεδρεία (Howlett et al., 2021; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Μπορεί να βελτιώσει κινητικότητα, γνωστική λειτουργία, θρέψη και ποιότητα ζωής, ενώ μειώνει τον κίνδυνο ιατρογενών επιπλοκών και νοσηλείων (Kim & Rockwood, 2024; Umegaki, 2025).

Η διαδικασία απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση κινδύνου-οφέλους, επειδή η απότομη διακοπή ορισμένων φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο στέρησης ή απορρύθμιση υποκείμενων νοσημάτων (Kim & Rockwood, 2024; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Για τον λόγο αυτό χρειάζεται σταδιακή τροποποίηση, παρακολούθηση και εξατομικευμένη κλινική κρίση (Kim & Rockwood, 2024; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Καθοριστική είναι η διεπιστημονική συνεργασία γηριάτρων, παθολόγων, φαρμακοποιών, νοσηλευτών και άλλων επαγγελματιών υγείας (Mira et al., 2025; Umegaki, 2025).

Η ολοκληρωμένη γηριατρική αξιολόγηση (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) αποτελεί πλαίσιο μέσα στο οποίο η αποσυνταγογράφηση αποκτά νόημα (Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024; Umegaki, 2025). Περιλαμβάνει αξιολόγηση

ευθραυστότητας, λειτουργικότητας στις δραστηριότητες καθημερινής ζωής, γνωστικής κατάστασης, θρέψης, κινητικότητας, ψυχολογικής κατάστασης και ανθεκτικότητας (Cosarderelioglu et al., 2025; Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024). Η θεραπεία δεν κρίνεται μόνο με βάση τη νόσο, αλλά με βάση τη συνολική λειτουργική κατάσταση του ατόμου (Bickenbach et al., 2023; Howlett et al., 2021; Umegaki, 2025).

Συνολικά, η πολυφαρμακία, η πολυνοσηρότητα και η ευθραυστότητα σχηματίζουν ένα “γηριατρικό τρίγωνο” που μπορεί να αποσταθεροποιήσει την ομοιόσταση (Umegaki, 2025). Η αποσυνταγογράφηση και η ολιστική γηριατρική διαχείριση αποτελούν κρίσιμες παρεμβάσεις για τη μείωση του αλλοστατικού φορτίου, την προστασία της λειτουργικής εφεδρείας και τη διατήρηση της υγιούς γήρανσης (Howlett et al., 2021; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 6.4, η αποσυνταγογράφηση λειτουργεί ως παρέμβαση μείωσης τόσο της φαρμακευτικής όσο και της αλλοστατικής επιβάρυνσης.

Πίνακας 6.4. Αποσυνταγογράφηση ως παρέμβαση μείωσης αλλοστατικής και φαρμακευτικής επιβάρυνσης.

Πηγή: Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025).

Βήμα	Κλινική Πράξη	Ομοιοστατική Λογική
1. Πλήρης καταγραφή	Συλλογή όλων των συνταγογραφούμενων, μη συνταγογραφούμενων και συμπληρωμάτων.	Αποκαλύπτει κρυφό φαρμακευτικό φορτίο και πιθανές αλληλεπιδράσεις.
2. Συσχέτιση με στόχους	Κάθε φάρμακο συνδέεται με διάγνωση, όφελος, προσδόκιμο και προτεραιότητες ασθενούς.	Αποφεύγεται η θεραπευτική αδράνεια όταν το κόστος υπερβαίνει το όφελος.
3. Εκτίμηση ευθραυστότητας	Λαμβάνονται υπόψη πτώσεις, delirium, νεφρική λειτουργία, γνωστική κατάσταση.	Η μικρή εφεδρεία αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.
4. Σταδιακή διακοπή/μείωση	Ιεράρχηση φαρμάκων υψηλού κινδύνου και ασφαλές tapering όπου απαιτείται.	Μειώνεται η φαρμακευτική επιβάρυνση χωρίς απότομη απορρύθμιση.
5. Παρακολούθηση	Έλεγχος συμπτωμάτων, λειτουργικότητας και πιθανής υποτροπής.	Η παρέμβαση αξιολογείται ως δυναμική διαδικασία επαναρύθμισης.

Συγκεκριμένα, ο Πίνακας 6.4 αναδεικνύει την αποσυνταγογράφηση ως ενεργή παρέμβαση ομοιοστατικής προστασίας. Στους ηλικιωμένους, η υπερβολική φαρμακευτική επιβάρυνση μπορεί να αυξήσει το αλλοστατικό φορτίο, να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, να επιδεινώσει τη λειτουργική έκπτωση και να αποσταθεροποιήσει ήδη ευάλωτα συστήματα. Επομένως, η ορθολογική μείωση ή αναθεώρηση της φαρμακευτικής αγωγής αποτελεί μέρος της γηριατρικής διαχείρισης της ευθραυστότητας και όχι απλή τεχνική φαρμακευτικής τακτοποίησης.

6.7 Επιγενετικά ρολόγια και βιοδείκτες γήρανσης

Η σύγχρονη φυσιολογία της γήρανσης επιδιώκει να μετατοπιστεί από την απλή χρονολογική εκτίμηση της ηλικίας προς την ακριβέστερη αποτίμηση της βιολογικής ηλικίας (Horvath & Raj, 2018; Jylhävä et al., 2017; Kroemer et al., 2025). Η χρονολογική ηλικία δείχνει τον χρόνο από τη γέννηση, αλλά δεν αποτυπώνει με αξιοπιστία τη λειτουργική κατάσταση των συστημάτων, τη συσσωρευμένη κυτταρική βλάβη ή την πραγματική βιολογική φθορά (Horvath & Raj, 2018; Howlett et al., 2021; Jylhävä et al., 2017).

Η βιολογική ηλικία (biological age) αντανακλά το επίπεδο λειτουργικής έκπτωσης, φυσιολογικής απορρύθμισης και συστηματικής φθοράς που έχει υποστεί ο οργανισμός (Howlett et al., 2021; Jylhävä et al., 2017; Kroemer et al., 2025). Η διάκριση αυτή εξηγεί γιατί δύο άτομα ίδιας χρονολογικής ηλικίας μπορεί να έχουν διαφορετικό επίπεδο λειτουργικότητας, ανθεκτικότητας και κινδύνου νόσου (Chew et al., 2025; Howlett et al., 2021; Jylhävä et al., 2017).

Η ανάπτυξη αξιόπιστων βιοδεικτών γήρανσης είναι θεμελιώδης για τη γεροεπιστήμη, επειδή επιτρέπει την ποσοτικοποίηση της βιολογικής γήρανσης και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας παρεμβάσεων (Jylhävä et al., 2017; Kennedy et al., 2014; Kroemer et al., 2025). Χωρίς τέτοιους δείκτες, η επίδραση της άσκησης, της διατροφικής τροποποίησης, των φαρμακολογικών παρεμβάσεων ή της αποσυνταγογράφησης θα ήταν δύσκολο να αξιολογηθεί σε βάθος χρόνου (Jylhävä et al., 2017; Kroemer et al., 2025; Tartiere et al., 2024).

Ωστόσο, η μέτρηση της βιολογικής ηλικίας δεν πρέπει να θεωρείται απλή καταγραφή συσσωρευμένης βλάβης. Οι διαθέσιμοι βιοδείκτες μπορεί να αντανakλούν άλλοτε μοριακή φθορά, άλλοτε αντιρροπικούς μηχανισμούς ανθεκτικότητας και άλλοτε την ισορροπία

μεταξύ βλάβης και επιδιόρθωσης. Για τον λόγο αυτό, η ερμηνεία τους χρειάζεται προσοχή, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη λειτουργικής έκπτωσης ή για την αξιολόγηση παρεμβάσεων της γεροεπιστήμης (Ferrucci et al., 2020).

Ανάμεσα στους σημαντικότερους βιοδείκτες περιλαμβάνονται τα επιγενετικά ρολόγια (epigenetic clocks) (Horvath, 2013; Horvath & Raj, 2018; Yamada, 2026). Πρόκειται για υπολογιστικά μοντέλα που βασίζονται κυρίως στην ανάλυση της μεθυλίωσης του DNA (Horvath, 2013; Horvath & Raj, 2018). Η μεθυλίωση είναι επιγενετική τροποποίηση κατά την οποία προστίθενται μεθυλομάδες σε συγκεκριμένες περιοχές του γονιδιώματος, επηρεάζοντας τη γονιδιακή έκφραση χωρίς αλλαγή της αλληλουχίας του DNA (Horvath & Raj, 2018; López-Otín et al., 2023).

Κατά τη γήρανση, τα πρότυπα μεθυλίωσης μεταβάλλονται με σχετικά προβλέψιμο τρόπο, δημιουργώντας επιγενετικές υπογραφές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της βιολογικής ηλικίας (Horvath, 2013; Horvath & Raj, 2018; Yamada, 2026). Η επιγενετική ηλικία συχνά προβλέπει νοσηρότητα, λειτουργική έκπτωση και θνητότητα καλύτερα από τη χρονολογική ηλικία (Horvath & Raj, 2018; Jylhävä et al., 2017; Lu et al., 2019).

Το ρολόι Horvath αποτέλεσε ένα από τα πρώτα γνωστά επιγενετικά ρολόγια και βασίζεται στην ανάλυση μοτίβων μεθυλίωσης σε πολλαπλούς ιστούς (Horvath, 2013; Horvath & Raj, 2018). Στη συνέχεια αναπτύχθηκαν πιο σύνθετα μοντέλα, όπως το PhenoAge και το GrimAge. Το PhenoAge συνδυάζει επιγενετικά δεδομένα με κλινικούς και βιοχημικούς δείκτες, ενώ το GrimAge συσχετίζεται στενά με θνητότητα, καρδιαγγειακό κίνδυνο, γνωστική έκπτωση και συνολική νοσηρότητα (Lu et al., 2019; Yamada, 2026).

Η επιταχυνόμενη επιγενετική ηλικία, δηλαδή η κατάσταση κατά την οποία η επιγενετική ηλικία υπερβαίνει τη χρονολογική, συνδέεται με αυξημένη ευθραυστότητα, μειωμένη ανθεκτικότητα και μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρης βιολογικής απορρύθμισης (Howlett et al., 2021; Jylhävä et al., 2017; Yamada, 2026). Κλινικά, τα επιγενετικά ρολόγια επιτρέπουν την ανίχνευση βιολογικής επιτάχυνσης πριν εμφανιστούν εμφανή συμπτώματα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για παρακολούθηση παρεμβάσεων σε μοριακό επίπεδο (Kroemer et al., 2025; Lu et al., 2019; Yamada, 2026).

Παράλληλα με τα επιγενετικά ρολόγια, αναπτύσσονται φλεγμονώδεις βιοδείκτες γήρανσης (Furman et al., 2019; Sayed et al., 2021; Yamada, 2026). Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η φλεγμονώδης βιολογική ηλικία (inflammatory age, iAge), ένας αλγοριθμικός δείκτης που βασίζεται σε φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και άλλους ανοσολογικούς βιοδείκτες (Jylhävä et al., 2017; Sayed et al., 2021). Ο δείκτης αυτός στηρίζεται στην παρατήρηση ότι η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονογήρανση αποτελεί θεμελιώδη μηχανισμό βιολογικής γήρανσης (Franceschi et al., 2018; Furman et al., 2019; Sayed et al., 2021).

Η αυξημένη φλεγμονώδης βιολογική ηλικία έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αυξημένη πιθανότητα ευθραυστότητας, μειωμένη λειτουργική ικανότητα και επιταχυνόμενη βιολογική γήρανση (Ferrucci & Fabbri, 2018; Liberale et al., 2022; Sayed et al., 2021). Επιπλέον, φαίνεται να αντικατοπτρίζει το επίπεδο βιολογικής ανθεκτικότητας, δηλαδή την ικανότητα διατήρησης ή ανάκτησης της ομοιόστασης μετά από στρεσογόνα ερεθίσματα (Howlett et al., 2021; Sayed et al., 2021; Walston et al., 2023).

Οι σύγχρονοι βιοδείκτες δεν περιορίζονται στην επιγενετική και στη φλεγμονή (Jylhävä et al., 2017; Kroemer et al., 2025; Sepúlveda et al., 2022; Tartiere et al., 2024). Περιλαμβάνουν μεταβολικούς δείκτες, ορμονικούς δείκτες, δείκτες οξειδωτικού στρες, δείκτες μυϊκής και καρδιομεταβολικής λειτουργίας και βιοδείκτες κυτταρικής γήρανσης (Jylhävä et al., 2017; Kroemer et al., 2025; López-Otín et al., 2023). Η συνδυαστική αξιολόγησή τους επιτρέπει συνολικότερη αποτύπωση της αλλοστατικής επιβάρυνσης και της λειτουργικής κατάστασης των επιμέρους συστημάτων (Guidi et al., 2021; Howlett et al., 2021; Jylhävä et al., 2017; Yamada, 2026).

Η ενσωμάτωση των βιοδεικτών στην κλινική πράξη μπορεί να μετασχηματίσει την ιατρική της γήρανσης (Fekete et al., 2024; Kroemer et al., 2025). Η πρόωμη ανίχνευση απορρύθμισης πριν την εγκατάσταση μη αναστρέψιμης βλάβης δημιουργεί τις προϋποθέσεις για προληπτικές και εξατομικευμένες παρεμβάσεις (Kennedy et al., 2014; Kroemer et al., 2025; Tartiere et al., 2024). Οι βιοδείκτες προσφέρουν το εργαλείο μέτρησης της ίδιας της παρέμβασης, καθώς δείχνουν αν η ομοιοστατική επάρκεια διατηρείται, επιδεινώνεται ή ενισχύεται (Howlett et al., 2021; Jylhävä et al., 2017; Kroemer et al., 2025). Ειδικά για την ευθραυστότητα, η βιβλιογραφία δείχνει ότι η μεγαλύτερη αξία δεν βρίσκεται σε έναν μοναδικό “ιδανικό” βιοδείκτη, αλλά στη συνδυαστική αξιολόγηση φλεγμονωδών, οξειδωτικών, αιματολογικών, μυϊκών και μεταβολικών δεικτών (Sepúlveda et al., 2022).

Όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 6.5, οι βιοδείκτες γήρανσης μπορούν να υποστηρίξουν πιο εξατομικευμένη γηροϊατρική ακρίβειας.

Πίνακας 6.5. Βιοδείκτες γήρανσης και συμβολή τους στη γηροϊατρική ακρίβειας. **Πηγή:** Πρωτότυπη σύνθεση της παρούσας εργασίας με βάση (Horvath & Raj, 2018; Lu et al., 2019; Sayed et al., 2021; Tartiere et al., 2024).

Βιοδείκτης	Τι αποτυπώνει	Πιθανή Χρήση	Κύριος Περιορισμός
Επιγενετικά ρολόγια	Μεθυλίωση DNA και επιγενετική απόκλιση από τη χρονολογική ηλικία.	Εκτίμηση βιολογικής ηλικίας και παρακολούθηση επιτάχυνσης γήρανσης.	Δεν αποτυπώνουν πάντα άμεσα λειτουργική ικανότητα ή κλινική ευθραυστότητα.
Φλεγμονώδεις δείκτες	Χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονώδη ενεργοποίηση.	Εκτίμηση φλεγμονογήρανσης και κινδύνου πολυνοσηρότητας.	Επηρεάζονται από λοιμώξεις, οξεία νόσο και φαρμακευτική αγωγή.
Δείκτες φυσιολογικής μεταβλητότητας	HRV, μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης, δυναμική ανάκαμψη μετά από στρες.	Αξιολόγηση προσαρμοστικής ευελιξίας και ανθεκτικότητας.	Απαιτούν επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και σωστή ερμηνεία.
Δείκτες σαρκοπενίας	Μυϊκή ισχύς, ταχύτητα βάδισης, μάζα και λειτουργία μυών.	Σύνδεση μοριακής γήρανσης με λειτουργική έκπτωση.	Επηρεάζονται από άσκηση, νόσο, διατροφή και περιβάλλον.
Σύνθετοι δείκτες ευθραυστότητας	Συσσώρευση κλινικών, λειτουργικών και γνωστικών ελλειμμάτων.	Πρόγνωση κινδύνου, εξατομίκευση παρεμβάσεων και ιεράρχηση φροντίδας.	Χρειάζεται τυποποίηση και όχι μηχανιστική χρήση χωρίς κλινική κρίση.

Συγκεκριμένα, ο Πίνακας 6.5 συνοψίζει τη μετάβαση από τη χρονολογική ηλικία στη βιολογική και λειτουργική εκτίμηση της γήρανσης. Οι βιοδείκτες, όπως τα επιγενετικά ρολόγια, οι φλεγμονώδεις δείκτες και οι πολυσυστημικοί δείκτες απορρύθμισης, μπορούν να συμβάλουν στην πρόωπη αναγνώριση αυξημένου κινδύνου και στην εξατομίκευση των παρεμβάσεων. Ωστόσο, η αξία τους δεν είναι μόνο διαγνωστική· είναι κυρίως ερμηνευτική,

καθώς βοηθούν να κατανοηθεί η γήρανση ως πορεία προοδευτικής απώλειας προσαρμοστικής ικανότητας.

6.8 Κλινικοί περιορισμοί, κίνδυνοι και ηθικές προεκτάσεις των σύγχρονων παρεμβάσεων

Παρά τη θεωρητική και πειραματική δυναμική των παρεμβάσεων της γεροεπιστήμης, η κλινική τους εφαρμογή απαιτεί ιδιαίτερη επιφύλαξη (Fekete et al., 2024; Kennedy et al., 2014; Kroemer et al., 2025). Πολλά από τα διαθέσιμα τεκμήρια για τη ραπαμυκίνη, τη μετορμίνη, τα σενολυτικά και τα σενομορφικά προέρχονται από κυτταρικά συστήματα, ζωικά μοντέλα ή πρώιμες κλινικές παρατηρήσεις (Chaib et al., 2022; Kirkland & Tchkonja, 2020; Kroemer et al., 2025). Επομένως, η μετάβαση από την πειραματική αποτελεσματικότητα στην ασφαλή και γενικεύσιμη χρήση στον άνθρωπο δεν μπορεί να θεωρηθεί δεδομένη χωρίς μακροχρόνιες, καλά σχεδιασμένες και πληθυσμιακά αντιπροσωπευτικές κλινικές μελέτες (Kirkland & Tchkonja, 2020; Kroemer et al., 2025; Tartiere et al., 2024).

Ένας πρώτος περιορισμός αφορά την ετερογένεια της γήρανσης. Η ίδια παρέμβαση μπορεί να έχει διαφορετικό αποτέλεσμα ανάλογα με τη βιολογική ηλικία, το επίπεδο ευθραυστότητας, τη συνύπαρξη χρόνιων νοσημάτων, τη φαρμακευτική αγωγή, τη θρέψη, τη νεφρική και ηπατική λειτουργία και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας (Howlett et al., 2021; Kroemer et al., 2025; Mira et al., 2025; Umegaki, 2025). Για τον λόγο αυτό, οι παρεμβάσεις που φαίνονται ωφέλιμες σε βιολογικά ανθεκτικά άτομα ή σε πειραματικά μοντέλα δεν είναι απαραίτητο ότι είναι εξίσου ασφαλείς σε ηλικιωμένους με πολυνοσηρότητα και περιορισμένη λειτουργική εφεδρεία (Cosarderelioglu et al., 2025; Howlett et al., 2021; Kim & Rockwood, 2024; Kroemer et al., 2025).

Ένας δεύτερος περιορισμός αφορά την ασφάλεια, την ιστική εκλεκτικότητα και την έλλειψη μακροχρόνιων κλινικών δεδομένων για μεταβολικές εκβάσεις (Chaib et al., 2022; Syed et al., 2026; L. Zhang et al., 2023). Η αναστολή του mTOR μπορεί θεωρητικά να ενισχύσει την αυτοφαγία και να περιορίσει την υπερβολική αναβολική σηματοδότηση, όμως η παρατεταμένη ή μη εξατομικευμένη αναστολή μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική απάντηση, την επούλωση, τον μεταβολισμό και την ανοχή σε λοιμώξεις (Imai, 2016; Kroemer et al., 2025; López-Otín et al., 2023). Αντίστοιχα, η εκλεκτική απομάκρυνση

γηρασμένων κυττάρων μέσω σενολυτικών στρατηγικών χρειάζεται προσεκτικό χρονισμό, επειδή η κυτταρική γήρανση μπορεί σε ορισμένες συνθήκες να έχει προστατευτικό ρόλο, όπως στην καταστολή της καρκινογένεσης και στην ιστική επιδιόρθωση (Chaib et al., 2022; Di Micco et al., 2021; Gorgoulis et al., 2019; Kirkland & Tchkonja, 2020).

Ένας τρίτος περιορισμός είναι μεθοδολογικός. Οι βιοδείκτες γήρανσης, όπως τα επιγενετικά ρολόγια και οι φλεγμονώδεις δείκτες, είναι χρήσιμα εργαλεία εκτίμησης βιολογικής κατάστασης, αλλά δεν μπορούν ακόμη να υποκαταστήσουν τις κλινικά ουσιώδεις εκβάσεις (Horvath & Raj, 2018; Howlett et al., 2021; Kroemer et al., 2025; Yamada, 2026). Η μείωση ενός δείκτη βιολογικής ηλικίας δεν συνεπάγεται αναγκαστικά βελτίωση κινητικότητας, γνωστικής λειτουργίας, αυτονομίας, ποιότητας ζωής ή μείωση νοσηλείων (Bickenbach et al., 2023; Chew et al., 2025; Howlett et al., 2021; Kroemer et al., 2025). Επομένως, οι παρεμβάσεις πρέπει να αξιολογούνται με βάση συνδυασμό μοριακών, λειτουργικών και κλινικών αποτελεσμάτων (Horvath & Raj, 2018; Howlett et al., 2021; Kroemer et al., 2025).

Στο ίδιο πλαίσιο, η αξιολόγηση των παρεμβάσεων της γεροεπιστήμης οφείλει να υπερβαίνει τη μονοδιάστατη μέτρηση βιοδεικτών (Howlett et al., 2021; Kroemer et al., 2025; Yamada, 2026). Μια παρέμβαση έχει ουσιαστική κλινική αξία όταν η βελτίωση ενός μοριακού, φλεγμονώδους ή μεταβολικού δείκτη μεταφράζεται σε διατήρηση κινητικότητας, αυτοεξυπηρέτησης, συμμετοχής και ποιότητας ζωής (Bickenbach et al., 2023; Chew et al., 2025; Howlett et al., 2021). Η ανθρώπινη λειτουργικότητα λειτουργεί έτσι ως τελικό πεδίο ελέγχου της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων που στοχεύουν στην ομοιόσταση (Bickenbach et al., 2023; Chew et al., 2025; Howlett et al., 2021; Kennedy et al., 2014).

Τέλος, οι σύγχρονες παρεμβάσεις εγείρουν ηθικά και κοινωνικά ζητήματα (Fekete et al., 2024; Kennedy et al., 2014; Kroemer et al., 2025). Η εμπορευματοποίηση της «αντιγήρανσης», η χρήση μη επαρκώς τεκμηριωμένων θεραπειών, η άνιση πρόσβαση σε προηγμένες παρεμβάσεις και ο κίνδυνος να παρουσιαστεί η γήρανση ως ατομική αποτυχία αντί ως πολυπαραγοντική βιολογική και κοινωνική διεργασία απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή (Fekete et al., 2024; Howlett et al., 2021; Kroemer et al., 2025). Η γεροεπιστήμη οφείλει επομένως να προσανατολίζεται όχι σε υποσχέσεις απεριόριστης παράτασης της ζωής, αλλά στη διατήρηση της λειτουργικότητας, της αυτονομίας και της υγιούς διάρκειας ζωής με

τεκμηριωμένο, ασφαλή και κοινωνικά δίκαιο τρόπο (Fekete et al., 2024; Kennedy et al., 2014; Kroemer et al., 2025; Tartiere et al., 2024).

6.9 Σύνοψη Κεφαλαίου 6 και μετάβαση

Το κεφάλαιο αυτό έδειξε ότι η γεροεπιστήμη δεν αντιμετωπίζει τη γήρανση ως απλό άθροισμα νοσημάτων, αλλά ως τροποποιήσιμο βιολογικό υπόστρωμα που επηρεάζει τη λειτουργική πορεία του οργανισμού. Οι παρεμβάσεις τρόπου ζωής, η ορμητική προσαρμογή, η ρύθμιση των μονοπατιών mTOR και AMPK, οι σενοθεραπευτικές στρατηγικές, οι παρεμβάσεις στο μικροβίωμα, η αποσυνταγογράφηση και οι βιοδείκτες γήρανσης συγκροτούν διαφορετικές όψεις της ίδιας λογικής: την προσπάθεια ενίσχυσης της ομοιοστατικής επάρκειας και της βιολογικής ανθεκτικότητας.

Παράλληλα, το κεφάλαιο ανέδειξε ότι οι σύγχρονες παρεμβάσεις στη γήρανση πρέπει να προσεγγίζονται με προσοχή, καθώς η μετάβαση από τη θεωρητική δυνατότητα στη ασφαλή κλινική εφαρμογή απαιτεί τεκμηρίωση, εξατομίκευση και ηθική στάθμιση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα εργασία επιχείρησε να αναδείξει την έννοια της ομοιόστασης ως κεντρικό ερμηνευτικό άξονα της γήρανσης. Η συνολική ανάλυση των προηγούμενων κεφαλαίων υποστηρίζει ότι η γήρανση δεν μπορεί να κατανοηθεί επαρκώς ως απλή χρονική συσσώρευση φθορών σε κύτταρα, ιστούς και όργανα. Αντίθετα, αναδύεται ως προοδευτική αποδυνάμωση της ικανότητας του οργανισμού να διατηρεί δυναμική σταθερότητα, να προσαρμόζεται σε μεταβαλλόμενες απαιτήσεις και να επανέρχεται μετά από βιολογικά ή περιβαλλοντικά στρεσογόνα ερεθίσματα.

Σε σχέση με τον σκοπό της εργασίας, η βασική θέση που προκύπτει είναι ότι η γήρανση αποτελεί κυρίως απώλεια ομοιοστατικής προσαρμοστικότητας. Η μοριακή βλάβη, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η απώλεια πρωτεόστασης, η κυτταρική γήρανση, η φλεγμονογήρανση, η αλλοστατική επιβάρυνση και η μείωση της φυσιολογικής εφεδρείας δεν συνιστούν απομονωμένα φαινόμενα. Αποτελούν αλληλένδετες εκφράσεις μιας ευρύτερης συστημικής απορρύθμισης, η οποία τελικά μεταφράζεται σε ευθραυστότητα, πολυνοσηρότητα, γηριατρικά σύνδρομα και λειτουργική έκπτωση.

Η συμβολή της παρούσας εργασίας έγκειται στην ενοποίηση τριών επιπέδων ανάλυσης. Το πρώτο επίπεδο αφορά τους μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς της γήρανσης, όπως η γονιδιωματική αστάθεια, η διαταραχή των μηχανισμών επιδιόρθωσης, η μιτοχονδριακή έκπτωση και η κυτταρική γήρανση. Το δεύτερο επίπεδο αφορά τη συστημική μετάφραση αυτών των μηχανισμών μέσω της χρόνιας φλεγμονής, της νευροενδοκρινικής απορρύθμισης, της αυτόνομης ανισορροπίας και της αλλοστατικής επιβάρυνσης. Το τρίτο επίπεδο αφορά την κλινική και λειτουργική έκφραση της γήρανσης, δηλαδή την απώλεια ανθεκτικότητας, την ευθραυστότητα και τη μείωση της ανθρώπινης λειτουργικότητας. Με αυτόν τον τρόπο, η ομοιόσταση δεν αντιμετωπίζεται μόνο ως κυτταρικός ή φυσιολογικός μηχανισμός, αλλά ως θεμέλιο της λειτουργικής ακεραιότητας του ηλικιωμένου οργανισμού.

7.1 Η γήρανση ως αποτυχία συστημικού συντονισμού

Η ομοιόσταση αποτελεί τη βάση της φυσιολογικής σταθερότητας, αλλά η σταθερότητα αυτή δεν είναι στατική. Ο οργανισμός διατηρεί την εσωτερική του συνοχή μέσω συνεχών μεταβολών, αναπροσαρμογών και μηχανισμών ανάδρασης. Η αλλόσταση συμπληρώνει την έννοια της ομοιόστασης, επειδή περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο η σταθερότητα

επιτυγχάνεται μέσα από δυναμική προσαρμογή και όχι μέσα από ακινησία. Στη νεότητα, τα επιμέρους συστήματα μπορούν να ανταποκρίνονται γρήγορα, συντονισμένα και με επαρκές λειτουργικό απόθεμα. Κατά τη γήρανση, η ικανότητα αυτή περιορίζεται, γίνεται λιγότερο ακριβής και απαιτεί μεγαλύτερο ενεργειακό και βιολογικό κόστος.

Η γήρανση, επομένως, δεν είναι μόνο αποτέλεσμα βλάβης επιμέρους δομών. Είναι κυρίως αποτυχία συντονισμού μεταξύ αλληλεξαρτώμενων βιολογικών δικτύων. Το νευρικό, ενδοκρινικό, ανοσοποιητικό, καρδιαγγειακό, μυοσκελετικό, μεταβολικό και γαστρεντερικό σύστημα δεν γερνούν ανεξάρτητα. Αντίθετα, επηρεάζουν το ένα το άλλο μέσω ορμονικών, νευρικών, ανοσολογικών, μεταβολικών και μικροβιακών σημάτων. Όταν η επικοινωνία αυτή αποδυναμώνεται, η βλάβη ενός συστήματος μπορεί να μεταδοθεί ή να ενισχυθεί σε άλλα συστήματα.

Η απώλεια φυσιολογικής πολυπλοκότητας αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα αυτής της διαδικασίας. Ένας νεότερος οργανισμός έχει μεγαλύτερη δυνατότητα μεταβολής, προσαρμογής και ανάκαμψης. Αντίθετα, ο ηλικιωμένος οργανισμός συχνά εμφανίζει περιορισμένο εύρος απαντήσεων, μικρότερη μεταβλητότητα και μειωμένη ικανότητα επιστροφής στην προηγούμενη λειτουργική κατάσταση μετά από στρες. Έτσι, ένα γεγονός που θα ήταν παροδικό σε έναν οργανισμό με επαρκή εφεδρεία, όπως μια λοίμωξη, μια πτώση, ένα χειρουργείο ή μια φαρμακευτική επιβάρυνση, μπορεί να οδηγήσει σε δυσανάλογη και παρατεταμένη απορρύθμιση σε έναν ευάλωτο ηλικιωμένο οργανισμό.

Υπό αυτή την οπτική, η γήρανση μπορεί να περιγραφεί ως προοδευτική αποτυχία δικτυακού συντονισμού. Η κρίσιμη μετάβαση δεν είναι η ύπαρξη μιας μεμονωμένης βλάβης, αλλά η μείωση της ικανότητας του οργανισμού να αναγνωρίζει, να περιορίζει, να επιδιορθώνει και να αντιρροπεί τη βλάβη. Η ομοιοστένωση, δηλαδή η στένωση των φυσιολογικών ορίων προσαρμογής, αποτυπώνει ακριβώς αυτή τη μετάβαση από την ευέλικτη ρύθμιση στην εύθραυστη ισορροπία. Επομένως, η γήρανση δεν είναι απλώς απώλεια λειτουργίας, αλλά απώλεια ρυθμιστικής ευελιξίας.

7.2 Η φλεγμονογήρανση ως κοινός παθοφυσιολογικός πυρήνας

Η φλεγμονογήρανση αναδεικνύεται ως ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς που συνδέουν τη μοριακή βλάβη με τη συστημική απορρύθμιση. Δεν πρόκειται απλώς για αύξηση φλεγμονωδών δεικτών με την ηλικία, αλλά για χρόνια, χαμηλού βαθμού και

συστηματική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η κατάσταση αυτή επηρεάζει ταυτόχρονα πολλούς ιστούς και μεταβάλλει το μικροπεριβάλλον μέσα στο οποίο λειτουργούν τα κύτταρα.

Η κυτταρική γήρανση, ο εκκριτικός φαινότυπος των γηρασμένων κυττάρων, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, τα μοριακά πρότυπα κυτταρικής βλάβης, η ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3, η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος και η αυξημένη εντερική διαπερατότητα μπορούν να τροφοδοτήσουν έναν φαύλο κύκλο προφλεγμονώδους σηματοδότησης. Ο κύκλος αυτός δεν παραμένει περιορισμένος σε ένα όργανο. Αντίθετα, μπορεί να συμβάλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, στην αγγειακή σκληρία, στη νευροφλεγμονή, στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στον μυϊκό καταβολισμό και στη μείωση της αναγεννητικής ικανότητας των ιστών.

Η σημασία της φλεγμονογήρανσης έγκειται στο ότι προσφέρει ερμηνευτική γέφυρα ανάμεσα σε φαινομενικά διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις της τρίτης ηλικίας. Η καρδιαγγειακή νόσος, η σαρκοπενία, η γνωστική έκπτωση, η μεταβολική δυσλειτουργία, η ευθραυστότητα και η πολυνοσηρότητα δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται πάντοτε ως πλήρως ανεξάρτητα φαινόμενα. Σε πολλές περιπτώσεις αποτελούν διαφορετικές κλινικές εκφράσεις κοινών φλεγμονωδών, μεταβολικών και κυτταρικών μηχανισμών.

Ωστόσο, η φλεγμονογήρανση δεν πρέπει να ερμηνευθεί ως μοναδική ή αυτόνομη αιτία της γήρανσης. Η αξία της βρίσκεται κυρίως στο ότι λειτουργεί ως κόμβος ενίσχυσης. Μέσω αυτής, η κυτταρική βλάβη, η ανοσολογική απορρύθμιση, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και οι μεταβολικές διαταραχές αποκτούν συστηματική επίδραση. Με άλλα λόγια, η φλεγμονογήρανση δεν εξηγεί από μόνη της όλη τη βιολογία της γήρανσης, αλλά αποτελεί έναν από τους βασικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων η τοπική βλάβη μετατρέπεται σε χρόνια πολυσυστημική επιβάρυνση.

7.3 Η αλλοστατική επιβάρυνση ως μηχανισμός επιτάχυνσης της γήρανσης

Η αλλοστατική επιβάρυνση εκφράζει το σωρευτικό βιολογικό κόστος της επαναλαμβανόμενης ή παρατεταμένης ενεργοποίησης των μηχανισμών προσαρμογής. Σε βραχυπρόθεσμο επίπεδο, η ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και των μεταβολικών μηχανισμών είναι απαραίτητη για την επιβίωση. Η αύξηση της κορτιζόλης, η κινητοποίηση ενέργειας, η

αύξηση του καρδιαγγειακού τόνου και η ενίσχυση της εγρήγορσης επιτρέπουν στον οργανισμό να ανταποκριθεί σε οξεία απειλή.

Όταν όμως η ενεργοποίηση αυτή γίνεται χρόνια ή επαναλαμβανόμενη χωρίς επαρκή περίοδο ανάκαμψης, οι ίδιοι μηχανισμοί μετατρέπονται σε πηγή βλάβης. Η παρατεταμένη έκθεση σε κορτιζόλη, η συμπαθητική υπερδραστηριότητα, η διαταραχή του ύπνου, η μεταβολική κινητοποίηση και η επίμονη φλεγμονώδης δραστηριότητα επιβαρύνουν τα συστήματα που αρχικά είχαν ενεργοποιηθεί για προστασία. Έτσι, η αλλοσταση από μηχανισμό προσαρμογής μετατρέπεται σε μηχανισμό φθοράς.

Η αλλοστατική επιβάρυνση έχει ιδιαίτερη σημασία για τη γήρανση, επειδή συνδέει το βιολογικό σώμα με το περιβάλλον και τον τρόπο ζωής. Η χρόνια ψυχολογική καταπόνηση, η κοινωνική απομόνωση, η φτώχεια, η κακή ποιότητα ύπνου, η καθιστική ζωή, η κακή διατροφή και η πολυφαρμακία μπορούν να ενσωματωθούν βιολογικά μέσω νευροενδοκρινικών, ανοσολογικών και μεταβολικών μηχανισμών. Με τον τρόπο αυτό, η γήρανση δεν διαμορφώνεται μόνο από εσωτερικά κυτταρικά γεγονότα, αλλά και από τη μακροχρόνια έκθεση του οργανισμού σε στρεσογόνες συνθήκες.

Η έννοια αυτή εξηγεί γιατί δύο άτομα ίδιας χρονολογικής ηλικίας μπορεί να έχουν διαφορετική βιολογική ηλικία και διαφορετικό επίπεδο λειτουργικότητας. Η διαφορά δεν βρίσκεται μόνο στον αριθμό των νοσημάτων, αλλά στην ικανότητα του οργανισμού να επανέρχεται μετά από επιβάρυνση. Ένας οργανισμός με χαμηλή αλλοστατική επιβάρυνση και επαρκή εφεδρεία μπορεί να διατηρεί μεγαλύτερη ανθεκτικότητα, ενώ ένας οργανισμός με χρόνια ενεργοποίηση των μηχανισμών στρες μπορεί να οδηγηθεί ταχύτερα σε ομοιοστένωση και ευθραυστότητα.

7.4 Η ευθραυστότητα ως τελικός κοινός φαινότυπος

Η ευθραυστότητα αποτελεί μία από τις πιο χαρακτηριστικές κλινικές εκφράσεις της απώλειας ομοιοστατικής επάρκειας. Δεν ταυτίζεται με τη χρονολογική ηλικία, ούτε με την απλή παρουσία χρόνιων νοσημάτων. Αντίθετα, εκφράζει τη μείωση της φυσιολογικής εφεδρείας και την αδυναμία του οργανισμού να διατηρεί σταθερότητα όταν εκτίθεται σε στρεσογόνα ερεθίσματα. Πρόκειται για κατάσταση αυξημένης βιολογικής ευαλωτότητας, στην οποία μικρές διαταραχές μπορούν να προκαλέσουν μεγάλη λειτουργική έκπτωση.

Τα δύο βασικά μοντέλα αξιολόγησης της ευθραυστότητας φωτίζουν διαφορετικές πλευρές του ίδιου φαινομένου. Το φαινοτυπικό μοντέλο της Fried δίνει έμφαση σε συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως η απώλεια βάρους, η εξάντληση, η μειωμένη μυϊκή δύναμη, η βραδύτητα και η χαμηλή φυσική δραστηριότητα. Αντίθετα, ο Δείκτης Ευθραυστότητας των Rockwood και Mitnitski προσεγγίζει την ευθραυστότητα ως αποτέλεσμα συσσώρευσης ελλειμμάτων σε πολλαπλά οργανικά και λειτουργικά επίπεδα. Οι δύο προσεγγίσεις δεν είναι ανταγωνιστικές, αλλά συμπληρωματικές. Η πρώτη αποτυπώνει έναν συγκεκριμένο κλινικό φαινότυπο, ενώ η δεύτερη αποτυπώνει το εύρος και το βάθος της συνολικής βιολογικής επιβάρυνσης.

Η ευθραυστότητα μπορεί να θεωρηθεί τελικός κοινός φαινότυπος πολλών υποκείμενων μηχανισμών. Η χρόνια φλεγμονή, η σαρκοπενία, η νευροενδοκρινική απορρύθμιση, η αυτόνομη ανισορροπία, η αγγειακή δυσλειτουργία, η μειωμένη ενεργειακή παραγωγή, η πολυνοσηρότητα και η φαρμακευτική επιβάρυνση συγκλίνουν σε μείωση της λειτουργικής εφεδρείας. Έτσι, η ευθραυστότητα δεν αποτελεί απλώς κλινική ετικέτα, αλλά λειτουργικό δείκτη της συνολικής κατάστασης του οργανισμού.

Η αναγνώριση της ευθραυστότητας έχει σημαντική κλινική αξία. Επιτρέπει την εκτίμηση κινδύνου πέρα από τις παραδοσιακές διαγνώσεις, επειδή αποκαλύπτει πόσο ικανός είναι ο οργανισμός να αντέξει μια νέα επιβάρυνση. Για τον λόγο αυτό, η ευθραυστότητα πρέπει να αντιμετωπίζεται όχι μόνο ως αποτέλεσμα της γήρανσης, αλλά και ως προειδοποιητικό σημείο επικείμενης λειτουργικής αποσταθεροποίησης.

7.5 Η βιολογική ανθεκτικότητα ως αντίρροπος μηχανισμός

Η βιολογική ανθεκτικότητα αποτελεί το αντίβαρο της ευθραυστότητας. Εκφράζει την ικανότητα του οργανισμού να αντιστέκεται, να αντιρροπεί και να ανακάμπτει μετά από οξεία ή χρόνια επιβάρυνση. Σε αντίθεση με τη στατική καταγραφή νόσων ή βιοδεικτών, η ανθεκτικότητα είναι δυναμική έννοια. Δεν απαντά μόνο στο ερώτημα «τι βλάβες υπάρχουν», αλλά κυρίως στο ερώτημα «πόσο καλά μπορεί ο οργανισμός να επανέλθει μετά τη βλάβη».

Η διατήρηση της ανθεκτικότητας προϋποθέτει επαρκή λειτουργία πολλών επιπέδων. Σε κυτταρικό επίπεδο απαιτείται αποτελεσματική επιδιόρθωση βλαβών, επαρκής αυτοφαγία, διατήρηση πρωτεόστασης και λειτουργικά μιτοχόνδρια. Σε ιστικό επίπεδο απαιτείται

ικανότητα αναγέννησης, περιορισμός της χρόνιας φλεγμονής και διατήρηση της αγγειακής επάρκειας. Σε συστημικό επίπεδο απαιτείται νευροενδοκρινικός συντονισμός, μεταβολική ευελιξία, μυϊκή ισχύς, επαρκής ανοσολογική απάντηση και λειτουργική αυτονομία.

Η έννοια της ανθεκτικότητας μετατοπίζει το ενδιαφέρον της γηριατρικής από την απλή καταγραφή της παθολογίας προς την αξιολόγηση της δυνατότητας ανάκαμψης. Δύο ηλικιωμένοι με παρόμοια νοσήματα μπορεί να έχουν διαφορετική πρόγνωση, εάν ο ένας διαθέτει μεγαλύτερη μυϊκή δύναμη, καλύτερη θρέψη, χαμηλότερη φλεγμονώδη επιβάρυνση, καλύτερη γνωστική κατάσταση και ισχυρότερη κοινωνική υποστήριξη. Επομένως, η πρόγνωση δεν καθορίζεται μόνο από τη διάγνωση, αλλά και από το υπόλοιπο λειτουργικό απόθεμα.

Η προσέγγιση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία για τις παρεμβάσεις της γεροεπιστήμης. Οι παρεμβάσεις δεν πρέπει να αξιολογούνται μόνο με βάση τη μείωση ενός μεμονωμένου δείκτη, αλλά με βάση το αν βελτιώνουν τη συνολική προσαρμοστική ικανότητα του οργανισμού. Η άσκηση, η διατροφή, η ρύθμιση του ύπνου, η αποσυνταγογράφηση, η αντιμετώπιση της φλεγμονής και οι μελλοντικές σενοθεραπευτικές στρατηγικές αποκτούν μεγαλύτερη αξία όταν συμβάλλουν στη διατήρηση λειτουργικότητας, κινητικότητας, αυτονομίας και ικανότητας ανάκαμψης.

7.6 Ενοποιημένο μοντέλο γήρανσης

Η σύνθεση των προηγούμενων κεφαλαίων οδηγεί σε ένα πολυεπίπεδο μοντέλο γήρανσης. Στο μοριακό επίπεδο, η γήρανση συνδέεται με γονιδιωματική αστάθεια, βράχυνση τελομερών, επιγενετικές μεταβολές, οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Οι μηχανισμοί αυτοί δεν αποτελούν ανεξάρτητα συμβάντα, αλλά αλληλεπιδρούν και ενισχύουν ο ένας τον άλλο. Για παράδειγμα, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μπορεί να αυξήσει την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, οι οποίες με τη σειρά τους επιβαρύνουν το DNA, τις πρωτεΐνες και τις κυτταρικές μεμβράνες.

Στο κυτταρικό επίπεδο, η συσσώρευση βλαβών οδηγεί σε απώλεια πρωτεόστασης, μείωση της αυτοφαγίας, ενεργοποίηση αποκρίσεων στρες και κυτταρική γήρανση. Τα γηρασμένα κύτταρα, μέσω του εκκριτικού φαινοτύπου τους, μπορούν να μεταβάλλουν το ιστικό μικροπεριβάλλον και να μεταδώσουν σήματα φλεγμονής σε γειτονικά κύτταρα. Έτσι, η

κυτταρική γήρανση δεν είναι μόνο κυτταρικό τέλος πολλαπλασιασμού, αλλά ενεργός παράγοντας ιστικής και συστημικής απορρύθμισης.

Στο ιστικό επίπεδο, οι παραπάνω μηχανισμοί μεταφράζονται σε χρόνια φλεγμονώδη δραστηριότητα, ίνωση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μείωση αναγεννητικής ικανότητας και διαταραχή της επικοινωνίας μεταξύ κυττάρων. Στο οργανικό επίπεδο, οι μεταβολές αυτές εμφανίζονται ως αγγειακή σκληρία, καρδιακή αναδιαμόρφωση, ανοσολογική έκπτωση, νευροενδοκρινική αστάθεια, σαρκοπενία, γνωστική ευαλωτότητα και εντερική δυσβίωση.

Στο συστημικό επίπεδο, οι επιμέρους οργανικές αλλαγές συγκλίνουν σε απώλεια ομοιοστατικού συντονισμού. Η πολυνοσηρότητα, τα γηριατρικά σύνδρομα, η λειτουργική έκπτωση και η ευθραυστότητα αποτελούν την κλινική έκφραση αυτής της σύγκλισης. Το προτεινόμενο μοντέλο μπορεί να αποδοθεί ως συνεχές μετάβασης: μοριακή βλάβη, κυτταρική δυσλειτουργία, ιστική απορρύθμιση, οργανική έκπτωση, συστημική απώλεια εφεδρείας και τελικά ευθραυστότητα ή λειτουργική απώλεια.

Το μοντέλο αυτό αναδεικνύει ότι η γήρανση δεν είναι γραμμική διαδικασία. Είναι δικτυακή, πολυπαραγοντική και δυναμική. Μικρές μεταβολές σε έναν κόμβο του συστήματος μπορούν να ενισχυθούν από άλλους κόμβους, ενώ η απώλεια αντιρροπιστικών μηχανισμών μπορεί να οδηγήσει σε απότομη λειτουργική επιδείνωση. Η κατανόηση της γήρανσης ως δικτυακής απορρύθμισης εξηγεί γιατί η αντιμετώπισή της απαιτεί πολυεπίπεδες και όχι μονοδιάστατες παρεμβάσεις.

7.7 Κλινικές και θεωρητικές προεκτάσεις

Η ερμηνεία της γήρανσης ως αποτυχίας ομοιοστατικής προσαρμογής έχει σημαντικές συνέπειες για την κλινική πράξη. Η παραδοσιακή ιατρική προσέγγιση, η οποία αντιμετωπίζει κάθε νόσο ως ανεξάρτητη διαγνωστική οντότητα, είναι συχνά ανεπαρκής για τον ηλικιωμένο ασθενή. Η πολυνοσηρότητα, η πολυφαρμακία, η σαρκοπενία, η γνωστική έκπτωση, οι πτώσεις και το παραλήρημα δεν μπορούν να ερμηνευθούν πλήρως μέσα από μεμονωμένα οργανικά συστήματα. Απαιτούν συστημική αξιολόγηση της εφεδρείας, της ανθεκτικότητας και της λειτουργικότητας.

Η κλινική αξιολόγηση του ηλικιωμένου οργανισμού δεν πρέπει επομένως να περιορίζεται στη στατική καταγραφή νοσημάτων, εργαστηριακών τιμών ή απεικονιστικών ευρημάτων. Ιδιαίτερη σημασία έχει η δυναμική αξιολόγηση της ικανότητας ανάκαμψης μετά από στρες.

Η ανάρρωση μετά από λοίμωξη, χειρουργείο, κάταγμα, φαρμακευτική αλλαγή ή νοσηλεία αποκαλύπτει συχνά περισσότερα για τη βιολογική κατάσταση του ατόμου από όσα αποκαλύπτει μια μεμονωμένη μέτρηση σε κατάσταση ηρεμίας.

Η γεροεπιστήμη εισάγει μια διαφορετική θεραπευτική λογική. Αντί να στοχεύει αποκλειστικά στις τελικές νόσους, επιχειρεί να τροποποιήσει τους κοινούς βιολογικούς μηχανισμούς που αυξάνουν τον κίνδυνο πολλών νοσημάτων ταυτόχρονα. Η άσκηση, η διατροφή, η ορμητική προσαρμογή, η ρύθμιση των μονοπατιών mTOR και AMPK, η αποσυνταγογράφηση, οι παρεμβάσεις στο μικροβίωμα, οι βιοδείκτες βιολογικής ηλικίας και οι σενοθεραπευτικές στρατηγικές εντάσσονται σε αυτή τη λογική.

Παράλληλα, η έννοια της ανθρώπινης λειτουργικότητας προσφέρει ένα απαραίτητο κλινικό και ανθρωποκεντρικό συμπλήρωμα στη βιολογική ανάλυση. Η υγεία στην τρίτη ηλικία δεν μπορεί να αξιολογείται μόνο με βάση την απουσία νόσου ή τη βελτίωση βιοδεικτών. Πρέπει να αξιολογείται με βάση την ικανότητα του ατόμου να κινείται, να σκέφτεται, να αυτοεξυπηρετείται, να επικοινωνεί, να συμμετέχει κοινωνικά και να διατηρεί προσωπικούς στόχους. Επομένως, η επιτυχής γήρανση δεν είναι απλώς παράταση ζωής, αλλά διατήρηση νοήματος, αυτονομίας και λειτουργικής συμμετοχής.

7.8 Περιορισμοί της εργασίας

Η παρούσα εργασία παρουσιάζει ορισμένους μεθοδολογικούς και ερμηνευτικούς περιορισμούς, οι οποίοι πρέπει να ληφθούν υπόψη. Πρώτον, πρόκειται για κριτική αφηγηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση και όχι για συστηματική ανασκόπηση. Επομένως, δεν εφαρμόστηκε πλήρες πρωτόκολλο PRISMA, δεν πραγματοποιήθηκε προεγγραφή ερευνητικού πρωτοκόλλου και δεν έγινε συστηματική αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας για κάθε επιμέρους μελέτη. Η επιλογή της βιβλιογραφίας βασίστηκε στη θεματική συνάφεια, στην επιστημονική βαρύτητα των πηγών και στη συμβολή τους στη μηχανιστική και εννοιολογική κατανόηση της γήρανσης.

Δεύτερον, η εργασία δεν περιλαμβάνει μετα-ανάλυση ή ποσοτική σύνθεση αποτελεσμάτων. Συνεπώς, τα συμπεράσματα δεν πρέπει να ερμηνεύονται ως στατιστική εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης συγκεκριμένων μηχανισμών ή παρεμβάσεων. Αντίθετα, αποτελούν θεωρητική σύνθεση δεδομένων από διαφορετικά επιστημονικά πεδία, όπως η φυσιολογία, η μοριακή βιολογία, η ανοσολογία, η γηριατρική και η γεροεπιστήμη. Η διεπιστημονική

αυτή προσέγγιση ενισχύει την ερμηνευτική αξία της εργασίας, αλλά ταυτόχρονα περιορίζει τη δυνατότητα άμεσης σύγκρισης όλων των επιμέρους ευρημάτων.

Τρίτον, αρκετοί από τους μηχανισμούς που εξετάστηκαν αλληλεπιδρούν δυναμικά και αμφίδρομα. Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η φλεγμονογήρανση, η κυτταρική γήρανση, η αλλοστατική επιβάρυνση και η απώλεια φυσιολογικής εφεδρείας μπορούν να λειτουργούν ταυτόχρονα ως αίτια, συνέπειες και ενισχυτές της γήρανσης. Για τον λόγο αυτό, η αιτιακή τους ιεράρχηση δεν είναι πάντοτε σαφής. Η γήρανση δεν ακολουθεί απλή γραμμική πορεία, αλλά χαρακτηρίζεται από ανατροφοδοτούμενους κύκλους βλάβης και προσαρμογής.

Τέταρτον, ορισμένες παρεμβάσεις της γεροεπιστήμης βρίσκονται ακόμη σε διαφορετικά στάδια μεταφραστικής και κλινικής τεκμηρίωσης. Οι σενολυτικές και σενομορφικές στρατηγικές, οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις στα μονοπάτια ανίχνευσης θρεπτικών σημάτων και οι νεότεροι βιοδείκτες βιολογικής ηλικίας παρουσιάζουν σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον, αλλά δεν έχουν όλες καθιερωθεί ως ευρέως εφαρμόσιμες κλινικές πρακτικές. Επομένως, η παρουσίασή τους στην παρούσα εργασία έχει κυρίως ερμηνευτικό, προοπτικό και επιστημονικά διερευνητικό χαρακτήρα.

Παρά τους περιορισμούς αυτούς, η αφηγηματική και συνθετική προσέγγιση είναι κατάλληλη για τον σκοπό της εργασίας. Η γήρανση αποτελεί πολυσύνθετο βιολογικό και λειτουργικό φαινόμενο, το οποίο δύσκολα ερμηνεύεται μέσα από ένα μόνο ερευνητικό ερώτημα ή μία μόνο μεθοδολογική παράδοση. Η αξία της παρούσας εργασίας δεν βρίσκεται στην ποσοτική απάντηση ενός περιορισμένου ερωτήματος, αλλά στη συγκρότηση ενός ενιαίου φυσιολογικού πλαισίου, σύμφωνα με το οποίο η γήρανση μπορεί να κατανοηθεί ως προοδευτική απώλεια ομοιοστατικής προσαρμοστικότητας, συστημικής ανθεκτικότητας και λειτουργικής επάρκειας.

7.9 Ερευνητικά κενά και κατευθύνσεις μελλοντικής έρευνας

Παρά τη σημαντική πρόοδο της γεροεπιστήμης, εξακολουθούν να υπάρχουν ουσιώδη ερευνητικά κενά. Ένα πρώτο ζήτημα αφορά τη διάκριση ανάμεσα σε μηχανισμούς που προκαλούν τη γήρανση και σε μηχανισμούς που αποτελούν συνέπειες ή δείκτες της. Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η φλεγμονογήρανση, η κυτταρική γήρανση και η αλλοστατική επιβάρυνση αλληλοενισχύονται, αλλά η χρονική και αιτιακή τους αλληλουχία δεν είναι πάντοτε σαφής. Η μελλοντική έρευνα χρειάζεται να διευκρινίσει ποιοι μηχανισμοί

είναι πρωτογενείς οδηγοί της γήρανσης και ποιοι λειτουργούν κυρίως ως ενισχυτές ή δείκτες της.

Δεύτερο σημαντικό κενό αφορά την τυποποίηση και την κλινική επικύρωση των βιοδεικτών γήρανσης. Τα επιγενετικά ρολόγια, οι φλεγμονώδεις δείκτες, οι μεταβολικές υπογραφές, οι δείκτες ευθραυστότητας και οι μετρήσεις φυσιολογικής εφεδρείας μπορούν να προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες. Ωστόσο, η πραγματική τους αξία εξαρτάται από το κατά πόσο συνδέονται με ουσιαστικές λειτουργικές εκβάσεις, όπως η κινητικότητα, η γνωστική κατάσταση, η ανάρρωση μετά από οξεία νόσο, η ανάγκη νοσηλείας, η αυτονομία και η ποιότητα ζωής. Χωρίς τέτοια σύνδεση, υπάρχει κίνδυνος οι βιοδείκτες να χρησιμοποιούνται ως εντυπωσιακά αλλά ανεπαρκώς ερμηνευμένα υποκατάστατα της κλινικής ωφέλειας.

Τρίτο πεδίο μελλοντικής έρευνας είναι η κατανόηση των παραθύρων αναστρεψιμότητας. Δεν είναι ακόμη πλήρως σαφές σε ποιο στάδιο η φυσιολογική απορρύθμιση μπορεί να ανακοπεί ή να αντιστραφεί και σε ποιο στάδιο μετατρέπεται σε εγκατεστημένη απώλεια εφεδρείας. Η μετάβαση από την ανθεκτικότητα στην προεuthραυστότητα και από την προεuthραυστότητα στην ευθραυστότητα αποτελεί κρίσιμο πεδίο για μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες. Η αναγνώριση αυτού του μεταβατικού σταδίου θα μπορούσε να επιτρέψει πιο έγκαιρες και πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις.

Τέταρτο κενό αφορά τον σχεδιασμό παρεμβατικών μελετών. Πολλές παρεμβάσεις αξιολογούνται μεμονωμένα, ενώ η γήρανση αποτελεί δικτυακό και πολυσυστημικό φαινόμενο. Απαιτούνται μελέτες που να εξετάζουν συνδυαστικά την άσκηση, τη διατροφή, τον ύπνο, τη διαχείριση στρες, την αποσυνταγογράφηση, τις παρεμβάσεις στο μικροβίωμα και πιθανές φαρμακολογικές στρατηγικές ως ενιαίο πρόγραμμα ενίσχυσης της ομοιοστατικής επάρκειας. Ιδιαίτερη σημασία έχει η διαστρωμάτωση των συμμετεχόντων με βάση τη βιολογική ηλικία, την ευθραυστότητα, τη φυσιολογική εφεδρεία και το επίπεδο λειτουργικότητας.

Τέλος, χρειάζεται μεγαλύτερη ενσωμάτωση κοινωνικών, περιβαλλοντικών και συμπεριφορικών παραγόντων στα βιολογικά μοντέλα γήρανσης. Η αλλοστατική επιβάρυνση δείχνει ότι η χρόνια ψυχολογική καταπόνηση, η μοναξιά, η φτώχεια, η διατροφική ανασφάλεια, η χαμηλή πρόσβαση σε φροντίδα και η περιβαλλοντική επιβάρυνση μπορούν να εγγραφούν βιολογικά στους ιστούς και να επιταχύνουν τη λειτουργική έκπτωση. Η μελλοντική έρευνα οφείλει να συνδέσει τη μοριακή γεροεπιστήμη

με τη δημόσια υγεία και την κοινωνική ιατρική, ώστε η υγιής γήρανση να μην αποτελεί μόνο βιολογικό ιδανικό, αλλά ρεαλιστικό και ισότιμο στόχο.

Τα ερευνητικά αυτά κενά δεν αναιρούν το βασικό συμπέρασμα της εργασίας. Αντίθετα, το ενισχύουν. Δείχνουν ότι η γήρανση δεν μπορεί να κατανοηθεί ούτε να αντιμετωπιστεί μέσα από έναν μόνο μηχανισμό, έναν μόνο βιοδείκτη ή μία μόνο παρέμβαση. Η πρόοδος του πεδίου προϋποθέτει πολυεπίπεδη, μακροχρόνια και μεταφραστική έρευνα, η οποία θα συνδέει τη μοριακή βλάβη με τη λειτουργική ανθεκτικότητα, την κλινική αυτονομία και την ποιότητα ζωής.

7.10 Τελική εννοιολογική σύνθεση

Η γήρανση μπορεί τελικά να οριστεί ως προοδευτική μείωση της ικανότητας του οργανισμού να διατηρεί δυναμική ισορροπία μέσα σε συνθήκες συνεχούς εσωτερικού και εξωτερικού στρες. Η ομοιόσταση, η αλλόσταση, η ομοιοστένωση, η φλεγμονογήρανση, η ανοσογήρανση, η αλλοστατική επιβάρυνση, η ευθραυστότητα και η βιολογική ανθεκτικότητα δεν είναι ανεξάρτητες έννοιες. Αποτελούν διαφορετικά επίπεδα περιγραφής της ίδιας βασικής διεργασίας: της σταδιακής απώλειας προσαρμοστικής ικανότητας.

Η σημαντικότερη συνέπεια αυτής της θεώρησης είναι ότι η γήρανση δεν παρουσιάζεται μόνο ως παθητικό αποτέλεσμα του χρόνου. Εμφανίζεται ως δυναμική διαδικασία, η οποία επηρεάζεται από γενετικούς, κυτταρικούς, μεταβολικούς, ανοσολογικούς, νευροενδοκρινικούς, συμπεριφορικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αυτό δεν σημαίνει ότι η γήρανση μπορεί να εξαλειφθεί, αλλά ότι η πορεία και η λειτουργική της έκφραση μπορούν σε κάποιον βαθμό να τροποποιηθούν.

Στο πλαίσιο αυτό, ο στόχος της σύγχρονης γηριατρικής και της γεροεπιστήμης δεν είναι απλώς η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Είναι η διατήρηση της βιολογικής ανθεκτικότητας, της κινητικής αυτονομίας, της γνωστικής επάρκειας, της κοινωνικής συμμετοχής και της λειτουργικής ανεξαρτησίας. Η επιμήκυνση της ζωής αποκτά ουσιαστικό νόημα μόνο όταν συνοδεύεται από διατήρηση της δυνατότητας του ατόμου να δρα, να επιλέγει, να συμμετέχει και να ανακάμπτει.

Ο τελικός στόχος των παρεμβάσεων που στοχεύουν στην ομοιοστατική επάρκεια δεν είναι η πλήρης αναστολή της γήρανσης ούτε η απλή αριθμητική παράταση της επιβίωσης. Είναι η παράταση της υγιούς διάρκειας ζωής με διατήρηση της ανθρώπινης λειτουργικότητας.

Με άλλα λόγια, το ζητούμενο είναι περισσότερα χρόνια κατά τα οποία το άτομο μπορεί να κινείται, να σκέφτεται, να αυτοεξυπηρετείται, να αναρρώνει, να συμμετέχει κοινωνικά και να διατηρεί προσωπικούς στόχους.

Με αυτή την έννοια, η ομοιόσταση αποτελεί το βιολογικό θεμέλιο της επιτυχούς γήρανσης, ενώ η λειτουργικότητα αποτελεί την ανθρώπινη και κλινική της έκφραση. Η γήρανση, επομένως, δεν πρέπει να αξιολογείται μόνο με βάση το πέρασμα του χρόνου ή την παρουσία νόσων, αλλά με βάση την ικανότητα του οργανισμού και του προσώπου να διατηρούν ισορροπία, προσαρμογή, αυτονομία και νόημα μέσα στον χρόνο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Alhazzaa, O. A., Abahussin, H. M., Majrashi, M. A., Alotaibi, M. S., Alkhayef, M. N., Alhamdan, Z. A., & Alawad, A. O. (2026). Molecular pathways linking chronic psychological stress to accelerated aging: Mechanisms and interventions. *Frontiers in Aging*, 7, 1743142. <https://doi.org/10.3389/fragi.2026.1743142>

Amer, M., Farid, T., Farid, H., Saber, H., & Mabrouk, R. (2014). Relationship between bone mineral density, coronary risk factors, C-reactive protein, and Insulin growth factor in frail elderly. *Advances in Aging Research*, 03, 43–47. <https://doi.org/10.4236/aar.2014.31008>

Aranda, J. F., Ramírez, C. M., & Mittelbrunn, M. (2024). Inflammageing, a targetable pathway for preventing cardiovascular diseases. *Cardiovascular Research*, 121(10), 1537–1550. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae240>

Bernard, C. (1865). *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Paris : J.-B. Baillière. http://archive.org/details/BIUSante_31054

Bickenbach, J., Rubinelli, S., Baffone, C., & Stucki, G. (2023). The human functioning revolution: Implications for health systems and sciences. *Frontiers in Science*, 1. <https://doi.org/10.3389/fsci.2023.1118512>

Billman, G. E. (2020). Homeostasis: The Underappreciated and Far Too Often Ignored Central Organizing Principle of Physiology. *Frontiers in Physiology*, 11, 200. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00200>

Brown, K., Theofanous, D., Britton, R. G., Aburido, G., Pepper, C., Sri Undru, S., & Howells, L. (2024). Resveratrol for the Management of Human Health: How Far Have We Come? A Systematic Review of Resveratrol Clinical Trials to Highlight Gaps and Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 747. <https://doi.org/10.3390/ijms25020747>

Calabrese, E. J. (2018). Hormesis: Path and Progression to Significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 2871. <https://doi.org/10.3390/ijms19102871>

Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (2003). Hormesis: The dose-response revolution. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 43, 175–197. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140223>

Calabrò, A., Aiello, A., Silva, P., Caruso, C., Candore, G., & Accardi, G. (2025). Geroprotective applications of oleuropein and hydroxytyrosol through the hallmarks of ageing. *GeroScience*. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01697-4>

Cannon, W. B. (1929). Organization for physiological homeostasis. *Physiological Reviews*, 9(3), 399–431. <https://doi.org/10.1152/physrev.1929.9.3.399>

Cesari, M., Azzolino, D., LeBrasseur, N. K., Whitson, H., Rooks, D., Sourdret, S., Angioni, D., Fielding, R. A., Vellas, B., Rolland, Y., Andrieu, S., Leheudre, M. A., Barcons, N., Beliën, A., de Souto Barreto, P., Delannoy, C., John, G., Robledo, L. M. G., Hwee, D., ... Waters, D. L. (2022). Resilience: Biological Basis and Clinical Significance — A Perspective Report from the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research (ICFSR) Task Force. *The Journal of Frailty & Aging*, 11(4), 342–347. <https://doi.org/10.14283/jfa.2022.62>

Chaib, S., Tchkonina, T., & Kirkland, J. L. (2022). Cellular senescence and senolytics: The path to the clinic. *Nature Medicine*, 28(8), 1556–1568. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01923-y>

Chew, J., Lee, J., Hernandez, H. H. C., Munro, Y. L., Lim, C. L., & Lim, W. S. (2025). The vitality domain of intrinsic capacity: A scoping review of conceptual frameworks and measurements. *The Journal of Frailty & Aging*, 14(4), 100058. <https://doi.org/10.1016/j.tjfa.2025.100058>

Cohen, A. A. (2016). Complex systems dynamics in aging: New evidence, continuing questions. *Biogerontology*, 17, 205–220. <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9584-x>

Cohen, A. A., Ferrucci, L., Fülöp, T., Gravel, D., Hao, N., Kriete, A., Levine, M. E., Lipsitz, L. A., Olde Rikkert, M. G. M., Rutenberg, A., Stroustrup, N., & Varadhan, R. (2022). A Complex Systems Approach to Aging Biology. *Nature Aging*, 2(7), 580–591. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00252>

Cosarderelioglu, C., Walston, J. D., & Abadir, P. M. (2025). From frailty to resilience: Exploring adaptive capacity and reserve in older adults—a narrative review. *Frontiers in Aging*, 6, 1520842. <https://doi.org/10.3389/fragi.2025.1520842>

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. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 48(1), 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>

Davies, K. J. A. (2016). Adaptive Homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine*, 49, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.04.007>

de Kloet, E. R., & Joëls, M. (2024). The cortisol switch between vulnerability and resilience. *Molecular Psychiatry*, 29(1), 20–34. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01934-8>

Di Micco, R., Krizhanovsky, V., Baker, D., & d’Adda di Fagagna, F. (2021). Cellular senescence in ageing: From mechanisms to therapeutic opportunities. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 22(2), 75–95. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00314-w>

Du, J., Pan, Y., Jiang, J., Lam, B. C. P., Thalamuthu, A., Chen, R., Tsang, I. W., Sachdev, P. S., & Wen, W. (2025). White matter brain age as a biomarker of cerebrovascular burden in the ageing brain. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 275(8), 2203–2213. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01758-3>

Epel, E. S. (2020). The geroscience agenda: Toxic stress, hormetic stress, and the rate of aging. *Ageing Research Reviews*, 63, 101167. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101167>

Fekete, M., Major, D., Feher, A., Fazekas-Pongor, V., & Lehoczki, A. (2024). Geroscience and pathology: A new frontier in understanding age-related diseases. *Pathology and Oncology Research*, 30, 1611623. <https://doi.org/10.3389/pore.2024.1611623>

Ferrucci, L., & Fabbri, E. (2018). Inflammageing: Chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews. Cardiology*, 15(9), 505–522. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>

Ferrucci, L., Gonzalez-Freire, M., Fabbri, E., Simonsick, E., Tanaka, T., Moore, Z., Salimi, S., Sierra, F., & de Cabo, R. (2020). Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell*, 19(2), e13080. <https://doi.org/10.1111/accel.13080>

Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., & De Benedictis, G. (2000). Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908, 244–254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>

Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews. Endocrinology*, 14(10), 576–590. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>

Fried, L. P., Cohen, A. A., Xue, Q.-L., Walston, J., Bandeen-Roche, K., & Varadhan, R. (2021). The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nature Aging*, 1(1), 36–46. <https://doi.org/10.1038/s43587-020-00017-z>

Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D., & Anderson, G. (2004). Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(3), 255–263. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.3.m255>

Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., McBurnie, M. A., & Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. (2001). Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146-156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>

Fried, L. P., Xue, Q.-L., Cappola, A. R., Ferrucci, L., Chaves, P., Varadhan, R., Guralnik, J. M., Leng, S. X., Semba, R. D., Walston, J. D., Blaum, C. S., & Bandeen-Roche, K. (2009). Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: Implications for etiology and treatment. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(10), 1049–1057. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp076>

Fulop, T., Larbi, A., Dupuis, G., Le Page, A., Frost, E. H., Cohen, A. A., Witkowski, J. M., & Franceschi, C. (2017). Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Frontiers in Immunology*, 8, 1960. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01960>

Fulop, T., Larbi, A., Pawelec, G., Khalil, A., Cohen, A. A., Hirokawa, K., Witkowski, J. M., & Franceschi, C. (2023). Immunology of Aging: The Birth of Inflammaging. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 64(2), 109–122. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08899-6>

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. (2019). 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>

Gao, W., Lee, H.-Y., & Min, K.-J. (2026). Aging and the microbiome: Implications for health and disease. *BMB Reports*, 59(1), 40–50. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2025-0152>

Giunta, S., Xia, S., Pelliccioni, G., & Olivieri, F. (2023). Autonomic nervous system imbalance during aging contributes to impair endogenous anti-inflammaging strategies. *GeroScience*, 46(1), 113–127. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00947-7>

Goldstein, D. S. (2019). How does homeostasis happen? Integrative physiological, systems biological, and evolutionary perspectives. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 316(4), R301–R317. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00396.2018>

Gorgoulis, V., Adams, P. D., Alimonti, A., Bennett, D. C., Bischof, O., Bishop, C., Campisi, J., Collado, M., Evangelou, K., Ferbeyre, G., Gil, J., Hara, E., Krizhanovsky, V., Jurk, D., Maier, A. B., Narita, M., Niedernhofer, L., Passos, J. F., Robbins, P. D., ... Demaria, M. (2019). Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*, 179(4), 813–827. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>

Guidi, J., Lucente, M., Sonino, N., & Fava, G. A. (2021). Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 90(1), 11–27. <https://doi.org/10.1159/000510696>

Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, 14(10), R115. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>

Horvath, S., & Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nature Reviews. Genetics*, 19(6), 371–384. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0004-3>

Howlett, S. E., Rutenberg, A. D., & Rockwood, K. (2021). The degree of frailty as a translational measure of health in aging. *Nature Aging*, 1(8), 651–665. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00099-3>

Iadecola, C., & Gottesman, R. F. (2019). Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circulation Research*, 124(7), 1025–1044. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313260>

Imai, S. (2016). The NAD World 2.0: The importance of the inter-tissue communication mediated by NAMPT/NAD⁺/SIRT1 in mammalian aging and longevity control. NPJ Systems Biology and Applications, 2, 16018. <https://doi.org/10.1038/npsba.2016.18>

Irwin, M. R. (2019). Sleep and inflammation: Partners in sickness and in health. Nature Reviews. Immunology, 19(11), 702–715. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0190-z>

Ivanov, P. Ch. (2021). The New Field of Network Physiology: Building the Human Physiome. Frontiers in Network Physiology, 1, 711778. <https://doi.org/10.3389/fnetp.2021.711778>

Jarczok, M. N., Weimer, K., Braun, C., Williams, D. P., Thayer, J. F., Gündel, H. O., & Balint, E. M. (2022). Heart rate variability in the prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis of healthy and patient populations. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 143, 104907. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104907>

Jeon, O. H., Kim, C., Laberge, R.-M., Demaria, M., Rathod, S., Vasserot, A. P., Chung, J. W., Kim, D. H., Poon, Y., David, N., Baker, D. J., van Deursen, J. M., Campisi, J., & Elisseeff, J. H. (2017). Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. Nature Medicine, 23(6), 775–781. <https://doi.org/10.1038/nm.4324>

Jylhävä, J., Pedersen, N. L., & Hägg, S. (2017). Biological Age Predictors. EBioMedicine, 21, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.046>

Karpuzoglu, E., Holladay, S. D., & Gogal, R. M. (2025). Inflammaging: Triggers, molecular mechanisms, immunological consequences, sex differences, and cutaneous manifestations. Frontiers in Immunology, 16, 1704203. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1704203>

Karstoft, K., Wallis, G. A., Pedersen, B. K., & Solomon, T. P. J. (2016). The effects of interval- vs. Continuous exercise on excess post-exercise oxygen consumption and substrate oxidation rates in subjects with type 2 diabetes. Metabolism: Clinical and Experimental, 65(9), 1316–1325. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.05.017>

Kaushik, S., & Cuervo, A. M. (2018). The coming of age of chaperone-mediated autophagy. Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 19(6), 365–381. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0001-6>

Keller, K., & Engelhardt, M. (2013). Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 3(4), 346–350.

Kennedy, B. K., Berger, S. L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A. M., Epel, E. S., Franceschi, C., Lithgow, G. J., Morimoto, R. I., Pessin, J. E., Rando, T. A., Richardson, A., Schadt, E. E., Wyss-Coray, T., & Sierra, F. (2014). Geroscience: Linking aging to chronic disease. *Cell*, 159(4), 709–713.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.039>

Khan, S. S., Singer, B. D., & Vaughan, D. E. (2017). Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell*, 16(4), 624–633.

<https://doi.org/10.1111/accel.12601>

Kim, D. H., & Rockwood, K. (2024). Frailty in Older Adults. *The New England Journal of Medicine*, 391(6), 538–548. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2301292>

Kirkland, J. L., & Tchkonian, T. (2020). Senolytic drugs: From discovery to translation. *Journal of Internal Medicine*, 288(5), 518–536. <https://doi.org/10.1111/joim.13141>

Kroemer, G., Maier, A. B., Cuervo, A. M., Gladyshev, V. N., Ferrucci, L., Gorbunova, V., Kennedy, B. K., Rando, T. A., Seluanov, A., Sierra, F., Verdin, E., & López-Otín, C. (2025). From geroscience to precision geromedicine: Understanding and managing aging. *Cell*, 188(8), 2043–2062. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.03.011>

Kuro-o, M. (2011). Klotho and the Aging Process. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 26(2), 113–122. <https://doi.org/10.3904/kjim.2011.26.2.113>

Liberale, L., Badimon, L., Montecucco, F., Lüscher, T. F., Libby, P., & Camici, G. G. (2022). Inflammation, Aging, and Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(8), 837–847. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.017>

Lightman, S. L., Birnie, M. T., & Conway-Campbell, B. L. (2020). Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocrine Reviews*, 41(3), bnaa002. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa002>

Lipsitz, L. A. (2002). Dynamics of stability: The physiologic basis of functional health and frailty. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(3), B115-125. <https://doi.org/10.1093/gerona/57.3.b115>

Lipsitz, L. A., & Goldberger, A. L. (1992). Loss of “complexity” and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA*, 267(13), 1806–1809.

Lomeli, N., Bota, D. A., & Davies, K. J. A. (2017). Diminished stress resistance and defective adaptive homeostasis in age-related diseases. *Clinical Science*, 131(21), 2573–2599. <https://doi.org/10.1042/CS20160982>

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-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186(2), 243–278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>

Lu, A. T., Quach, A., Wilson, J. G., Reiner, A. P., Aviv, A., Raj, K., Hou, L., Baccarelli, A. A., Li, Y., Stewart, J. D., Whitsel, E. A., Assimes, T. L., Ferrucci, L., & Horvath, S. (2019). DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*, 11(2), 303–327. <https://doi.org/10.18632/aging.101684>

Lyu, S., Zhang, R., Peng, K., Yu, G., Zhang, Z., Wang, K., & Bi, X. (2026). Brain age gap as biomarker linking cardiovascular diseases genetic susceptibility and causality. *iScience*, 29(3). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2026.114987>

Mantilla-Escalante, D. C., López de Las Hazas, M.-C., Crespo, M. C., Martín-Hernández, R., Tomé-Carneiro, J., Del Pozo-Acebo, L., Salas-Salvadó, J., Bulló, M., & Dávalos, A. (2021). Mediterranean diet enriched in extra-virgin olive oil or nuts modulates circulating exosomal non-coding RNAs. *European Journal of Nutrition*, 60(8), 4279–4293. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02594-0>

Mcavoy, E., Wilms, M., & Forkert, N. D. (2025). Biological heart and brain ageing in subjects with cardiovascular diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 12, 1569423. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1569423>

McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840, 33–44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>

McEwen, B. S., & Akil, H. (2020). Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *The Journal of Neuroscience*, 40(1), 12–21. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019>

McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine*, 153(18), 2093–2101.

Merz, K. E., & Thurmond, D. C. (2020). Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. *Comprehensive Physiology*, 10(3), 785–809. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190029>

Mira, R., Newton, J. T., & Sabbah, W. (2025). The Longitudinal Relationship Between Allostatic Load and Multimorbidity Among Older Americans. *Geriatrics*, 10(4), 84. <https://doi.org/10.3390/geriatrics10040084>

Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J., & Rockwood, K. (2001). Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *TheScientificWorldJournal*, 1, 323–336. <https://doi.org/10.1100/tsw.2001.58>

Netea, M. G., Domínguez-Andrés, J., Barreiro, L. B., Chavakis, T., Divangahi, M., Fuchs, E., Joosten, L. A. B., van der Meer, J. W. M., Mhlanga, M. M., Mulder, W. J. M., Riksen, N. P., Schlitzer, A., Schultze, J. L., Stabell Benn, C., Sun, J. C., Xavier, R. J., & Latz, E. (2020). Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews. Immunology*, 20(6), 375–388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>

Olde Rikkert, M. G. M., Rigaud, A. S., van Hoeyweghen, R. J., & de Graaf, J. (2003). Geriatric syndromes: Medical misnomer or progress in geriatrics? *The Netherlands Journal of Medicine*, 61(3), 83–87.

Palix, C., Chauveau, L., Felisatti, F., Chocat, A., Coulbault, L., Hébert, O., Mézenge, F., Landeau, B., Haudry, S., Fauvel, S., Collette, F., Klimecki, O., Marchant, N. L., De La Sayette, V., Vivien, D., Chételat, G., & Poisnel, G. (2025). Allostatic load, a measure of cumulative physiological stress, impairs brain structure but not β -accumulation in older adults: An exploratory study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 17, 1508677. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1508677>

Pallapothu, S., Newman-Norlund, R. D., Riccardi, N., Pallapothu, R., Kannan, P. R., Bonilha, L., Fridriksson, J., & Rorden, C. (2025). Association between cardiovascular disease risk, regional brain age gap, and cognition in healthy adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1611847>

Panchin, A. Y., Ogmen, A., Blagodatski, A. S., Egorova, A., Batin, M., & Glinin, T. (2024). Targeting multiple hallmarks of mammalian aging with combinations of interventions. *Aging (Albany NY)*, 16(16), 12073–12100. <https://doi.org/10.18632/aging.206078>

Pietri, P., & Stefanadis, C. (2021). Cardiovascular Aging and Longevity: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(2), 189–204. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.023>

Polsky, L. R., Rentscher, K. E., & Carroll, J. E. (2022). Stress-Induced Biological Aging: A Review and Guide for Research Priorities. *Brain, Behavior, and Immunity*, 104, 97–109. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.05.016>

Pomatto, L. C. D., & Davies, K. J. A. (2017). The role of declining adaptive homeostasis in ageing. *The Journal of Physiology*, 595(24), 7275–7309. <https://doi.org/10.1113/JP275072>

Pomatto, L. C. D., Sun, P. Y., & Davies, K. J. A. (2019). To Adapt or not to Adapt: Consequences of Declining Adaptive Homeostasis and Proteostasis with Age. *Mechanisms of Ageing and Development*, 177, 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.05.006>

Pyrkov, T. V., Sokolov, I. S., & Fedichev, P. O. (2021). Deep longitudinal phenotyping of wearable sensor data reveals independent markers of longevity, stress, and resilience. *Aging (Albany NY)*, 13(6), 7900–7913. <https://doi.org/10.18632/aging.202816>

Ramsay, D. S., & Woods, S. C. (2014). Clarifying the Roles of Homeostasis and Allostasis in Physiological Regulation. *Psychological Review*, 121(2), 225–247. <https://doi.org/10.1037/a0035942>

Rivero-Segura, N. A., Zepeda-Arzate, E. A., Castillo-Vazquez, S. K., Fleischmann-delaParra, P., Hernández-Pineda, J., Flores-Soto, E., García-delaTorre, P., Estrella-Parra, E. A., & Gomez-Verjan, J. C. (2024). Exploring the Geroprotective Potential of Nutraceuticals. *Nutrients*, 16(17), 2835. <https://doi.org/10.3390/nu16172835>

Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I., & Mitnitski, A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 173(5), 489–495. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>

Santoro, A., Martucci, M., Conte, M., Capri, M., Franceschi, C., & Salvioli, S. (2020). Inflammaging, hormesis and the rationale for anti-aging strategies. *Ageing Research Reviews*, 64, 101142. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101142>

Sayed, N., Huang, Y., Nguyen, K., Krejciova-Rajaniemi, Z., Grawe, A. P., Gao, T., Tibshirani, R., Hastie, T., Alpert, A., Cui, L., Kuznetsova, T., Rosenberg-Hasson, Y., Ostan, R., Monti, D., Lehallier, B., Shen-Orr, S. S., Maecker, H. T., Dekker, C. L., Wyss-Coray, T., ... Furman, D. (2021). An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nature Aging*, 1, 598–615. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00082-y>

Seeman, T. E., McEwen, B. S., Rowe, J. W., & Singer, B. H. (2001). Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(8), 4770–4775. <https://doi.org/10.1073/pnas.081072698>

Sepúlveda, M., Arauna, D., García, F., Albala, C., Palomo, I., & Fuentes, E. (2022). Frailty in Aging and the Search for the Optimal Biomarker: A Review. *Biomedicines*, 10(6), 1426. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061426>

Sterling, P., & Eyer, J. (1988). Allostasis: A New Paradigm to Explain Arousal Pathology: In S. Fisher & J. Reason (Eds.), *Handbook of life stress, Cognition and Health* (pp. 629–649). John Wiley & Sons.

Syed, A. R., Aloti, R. A., Awad, B. J., Alghoul, W. I. I., Hassan, M. A. M. S. A., Kharoufeh, A., & Rangraze, I. (2026). Cellular senescence and metabolic aging in type 2 diabetes: Mechanistic insights and translational implications. *Frontiers in Endocrinology*, 17, 1799261. <https://doi.org/10.3389/fendo.2026.1799261>

Tartiere, A. G., Freije, J. M. P., & López-Otín, C. (2024). The hallmarks of aging as a conceptual framework for health and longevity research. *Frontiers in Aging*, 5, 1334261. <https://doi.org/10.3389/fragi.2024.1334261>

Troncale, J. A. (1996). The aging process. Physiologic changes and pharmacologic implications. *Postgraduate Medicine*, 99(5), 111–114, 120–122.

Umegaki, H. (2025). Frailty, multimorbidity, and polypharmacy: Proposal of the new concept of the geriatric triangle. *Geriatrics & Gerontology International*, 25(5), 657–662. <https://doi.org/10.1111/ggi.70046>

Varadhan, R., Chaves, P. H. M., Lipsitz, L. A., Stein, P. K., Tian, J., Windham, B. G., Berger, R. D., & Fried, L. P. (2009). Frailty and impaired cardiac autonomic control: New insights from principal components aggregation of traditional heart rate variability indices. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(6), 682–687. <https://doi.org/10.1093/gerona/qlp013>

Volarić, N., Šojat, D., Volarić, M., Včev, I., Keškić, T., & Majnarić, L. T. (2024). The gender and age perspectives of allostatic load. *Frontiers in Medicine*, 11, 1502940. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1502940>

Walston, J., Varadhan, R., Xue, Q.-L., Buta, B., Sieber, F., Oni, J., Imus, P., Crews, D. C., Artz, A., Schrack, J., Kalyani, R. R., Abadir, P., Carlson, M., Hladek, M., DeMarco, M. M., Jones, R., Johnson, A., Shafí, T., Newman, A. B., & Bandeen-Roche, K. (2023). A Study of Physical Resilience and Aging (SPRING): Conceptual Framework, Rationale, and Study Design. *Journal of the American Geriatrics Society*, 71(8), 2393–2405. <https://doi.org/10.1111/jgs.18483>

Weissig, V. (2025). Mitochondrial dysfunction as the “mother” of all hallmarks of aging. *Journal of Mitochondria, Plastids and Endosymbiosis*, 3(1), 2560191. <https://doi.org/10.1080/28347056.2025.2560191>

Woods, S. C., & Ramsay, D. S. (2007). Homeostasis: Beyond Curt Richter¹. *Appetite*, 49(2), 388–398. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2006.09.015>

World Health Organization. (2015). World report on ageing and health. <https://iris.who.int/items/5db2c88f-941a-472d-ac6e-f08a7e9ae20b>

Yamada, H. (2026). Epigenetic Clocks, Resilience, and Multi-Omics Ageing: A Review and the EpiAge-R Conceptual Framework. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(4), 1908. <https://doi.org/10.3390/ijms27041908>

Yates, F. E. (2002). Complexity of a human being: Changes with age. *Neurobiology of Aging*, 23(1), 17–19. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(01\)00261-5](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(01)00261-5)

Yousefzadeh, M., Henpita, C., Vyas, R., Soto-Palma, C., Robbins, P., & Niedernhofer, L. (2021). DNA damage-how and why we age? *eLife*, 10, e62852. <https://doi.org/10.7554/eLife.62852>

Zhang, L., Pitcher, L. E., Prahalad, V., Niedernhofer, L. J., & Robbins, P. D. (2023). Targeting cellular senescence with senotherapeutics: Senolytics and senomorphics. *The FEBS Journal*, 290(5), 1362–1383. <https://doi.org/10.1111/febs.16350>

Zhang, R., Yi, F., Mao, H., Huang, Z., Wang, K., & Zhang, J. (2025). Brain age gap as a predictive biomarker that links aging, lifestyle, and neuropsychiatric health. *Communications Medicine*, 5, 441. <https://doi.org/10.1038/s43856-025-01100-5>

Zhang, W., Xiao, D., Mao, Q., & Xia, H. (2023). Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 267. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01486-5>

Zhao, Y., Chen, P., Zhang, Y., Huo, S., Yu, D., Zeng, X., & Zhang, W. (2025). Heart rate variability and its modulation by nutrients: A narrative review on implications for cardiovascular aging. *Frontiers in Neuroscience*, 19, 1654796. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1654796>

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.