

Συσχέτιση των παραγόντων κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου με τη μακροβιότητα

Μ. Κουρής, Α. Κωνσταντίνου,
Μ. Κουρή, Α. Σταύρου,
Ε. Μπιλιανού, Σ. Φούσας

Καρδιολογική κλινική, «Τζάνειο»
Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Πειραιάς

Cardiovascular risk factors and longevity

M. Kouris, A. Konstantinou,
M. Kouri, A. Stavrou,
E. Bilianou, S. Fousas

Cardiology Clinic, "Tzaneio"
General Hospital of Piraeus, Piraeus, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Τον τελευταίο αιώνα σημειώθηκε σημαντική αύξηση του μέσου όρου ζωής, με τάση να αυξηθεί περαιτέρω στις επόμενες δεκαετίες. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί μηχανισμοί έχουν διερευνηθεί και συσχετισθεί με τη μακροβιότητα. Η πρόληψη και η θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όντας η πρώτη αίτια θανάτου τα τελευταία χρόνια, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής. Στην παρούσα ανασκόπηση θα διερευνηθεί ο συσχετισμός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου με τη μακροζωία και οι ενδεδειγμένες παρεμβάσεις για την επίτευξή της.

Λέξεις ευρητηρίου: Υπερήλικες, μακροζωία, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης.

1. Εισαγωγή

Η αθηρωματική νόσος σημείωσε βαθμιαία σημαντική άνοδο από τις αρχές του περασμένου αιώνα, με αποτέλεσμα να αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου κατά τις τελευταίες δεκαετίες.¹ Παρόλ' αυτά, σε μερικές χώρες παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση της

ABSTRACT: During the last century there has been noted an increase in life expectancy tending to increase further in the next decades. Genetics and environmental mechanisms have been found to correlate with longevity. Prevention and treatment of cardiovascular diseases, being the first cause of death in recent years, constitute a priority for increasing life expectancy. In this review we will investigate the relationship between cardiovascular risk factors and longevity and the appropriate measures to achieve it.

Key words: Centenarians, longevity, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus.

νοσηρότητας και της θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα. Το γεγονός αυτό φαίνεται να οφείλεται:

1. Στην έκδοση και εφαρμογή των οδηγιών για την πρόληψη της αθηρωματικής νόσου από επιστημονικές εταιρείες όπως η Ευρωπαϊκή και η Αμερικανική Καρδιολογική, η Αθηροσκλήρωσης, Υπέρτασης.

Μ. Κουρής
Κυπρίων Ηρώων 87, 163 41 Ηλιούπολη
Τηλ: 210-99 16 908, 6948 367 571
e-mail: mkouris2@gmail.com

M. Kouris
87 Kiprion Iroon street, GR-163 41 Ilioupoli,
Athens, Greece
Tel: (+30) 210-99 16 908, (+30) 6948 367 571
e-mail: mkouris2@gmail.com

2. Στη χρήση φαρμάκων όπως β-αναστολείς, ασπιρίνη, στατίνες και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου.
3. Στην ανάπτυξη των μονάδων εντατικής θεραπείας.

Παράλληλα, ο μέσος όρος ζωής τον τελευταίο αιώνα αυξήθηκε κατά 33 χρόνια και τείνει να αυξηθεί ακόμα στις επόμενες δεκαετίες. Υπολογίζεται ότι το 2050 τα άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών θα αποτελούν το 9,5% του Ευρωπαϊκού πληθυσμού.

Σύμφωνα με το Αμερικάνικο Ινστιτούτο Απογραφής σήμερα οι υπερήλικες (>90 ετών) υπολογίζονται περίπου στα 15 εκατομμύρια παγκοσμίως. Στην Ελλάδα τα άτομα άνω των 90 ετών είναι περίπου 37.000. Στην πλειοψηφία τους είναι γυναίκες όπως εξάλλου καταγράφεται και παγκοσμίως (γυναίκες/άνδρες 3/1).

Η μακροβιότητα έχει αποδοθεί σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς μηχανισμούς.²⁻⁴ Είναι γνωστό ότι ορισμένες οικογένειες έχουν το χαρακτηριστικό της μακροζωίας ανεξαρτήτως παθήσεων. Επίσης έχει αναφερθεί ότι ορισμένοι πληθυσμοί ζουν περισσότερο από άλλους.^{5,6} Δεκάδες γονίδια έχουν ελεγχθεί για τη συμμετοχή τους στον καθορισμό της διάρκειας της ζωής. Υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι η μακροβιότητα συνδέεται με την παρουσία ορισμένων γονιδιακών πολυμορφισμών που συμμετέχουν κατά 50% στο ζήτημα της διάρκειας της ζωής. Έχουν αναφερθεί τα Klotho (KL), Paraoxonase 1 (PON1), Superoxide dismutase2 (SOD2), Forkhead box protein 01AB (FOXO1A).^{7,8} Εξάλλου επιγενετικές μεταλλάξεις που σχετίζονται με τη διατροφή, την άσκηση, το κάπνισμα και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες επηρεάζουν τη διάρκεια της ζωής.⁸ Αξίζει η αναφορά στα τελομερή και τη συσχέτισή τους με τη μακροζωία. Συγκεκριμένα η σμίκρυνση των τελομερών συνοδεύει τη γήρανση των ιστών, και ενδεχομένως το μήκος των τελομερών στα διάφορα κύτταρα εκφράζει την ηλικία τους.

Έχει επίσης καταγραφεί ότι ο τρόπος ζωής συμμετέχει σημαντικά και καθοριστικά στη διάρκεια της ζωής.^{9,10} Οι διατροφικές συνήθειες, η άσκηση και το είδος της εργασίας, το κάπνισμα, η μεσημβρινή διακοπή – ύπνος, η κοινωνικότητα¹¹ και η συμμετοχή σε ομαδικές δραστηριότητες, η χρήση αλκοόλ, η προσωπικότητα και άλλα χαρακτηριστικά έχουν αναφερθεί στις μελέτες¹² ως παράγοντες που συμβάλλουν σημαντικά στη διάρκεια της ζωής.

Οι παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι εξέχουσας σημασίας στην ενήλικη ζωή. Φαίνεται ότι στους υπερήλικες η ίδια η μεγάλη

ηλικία αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα, ενώ η υπέρταση μαζί με την προχωρημένη ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο επέλευσης εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι δυσλιπιδαιμίες, στα άτομα ηλικίας άνω των 90 ετών, εξασθενούν ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Εξάλλου, τα επίπεδα πλάσματος των λιπιδίων μειώνονται στις πολύ μεγάλες ηλικίες.

2. Τρόπος ζωής

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η γήρανση είναι το αποτέλεσμα του συνόλου των κυτταρικών βλαβών στη διάρκεια της ζωής, προκαλώντας δυσλειτουργίες στον οργανισμό υπεύθυνες για την εμφάνιση παθήσεων όπως οι καρδιαγγειακές, αυξάνοντας μ' αυτόν τον τρόπο τη θνητότητα. Μερικοί απλοί κανόνες στον τρόπο ζωής συμβάλλουν στη μείωση της καρδιαγγειακής γήρανσης και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Οι περισσότεροι υπερήλικες ακολουθούν έναν «υγιή» τρόπο ζωής όσον αφορά το κάπνισμα, τη διαίτα και τις φυσικές δραστηριότητες.

Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα σχετίζεται με τις πιο συχνές αιτίες θανάτου συμπεριλαμβανομένων και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.¹³ Το κάπνισμα παίζει ρόλο στην παθογένεση των δυσλειτουργιών του ενδοθηλίου και της αθηρωμάτωσης. Συνεπώς είναι ασύμβατο με τη μακροβιότητα. Πράγματι, στους υπερήλικες το κάπνισμα είναι εξαιρετικά σπάνιο και στους ελάχιστους καπνιστές έχει επιδεινώσει την ποιότητα ζωής τους και την υγεία τους.

Πολλές μελέτες¹⁴⁻¹⁸ έχουν διεξαχθεί για να εκτιμήσουν τη συμβολή της διαίτας στη μακροβιότητα. Η διαίτα των υπερηλικών είναι χαμηλή σε θερμίδες, πλούσια σε φυτικές ίνες και σε αντιοξειδωτικές ουσίες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα διαίτας που προάγει τη μακροβιότητα είναι η μεσογειακή που αποτελείται από τροφές πολύ πλούσιες σε αντιοξειδωτικές ουσίες. Όπως δείχνουν μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες¹⁹⁻²² τα υψηλά επίπεδα πλάσματος των αντιοξειδωτικών ουσιών σχετίζονται με μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής θνητότητας στους υπερήλικες, κυρίως σε εκείνους με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (BMI<25 kg/m²).²³

Η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας²⁴ είναι επιβλαβής για τους υπερήλικες. Μελέτες απέδειξαν ότι η ήπια καθημερινή φυσική δραστηριότητα στα άτομα αυτής της ηλικίας είναι σημαντική για την αυτονομία και την πνευματική τους υγεία.

3. Αρτηριακή υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν πολύ συχνό παράγοντα κινδύνου στους υπερήλικες.²⁵ Ο επιπολασμός της είναι περίπου 70% στις ηλικίες 85 ετών και άνω. Παρότι όμως το ποσοστό της υπέρτασης στους υπερήλικες είναι τόσο υψηλό, η σχέση μεταξύ υπέρτασης και καρδιαγγειακού κινδύνου είναι διφορούμενη. Πολλές μελέτες²⁶⁻²⁹ έχουν δείξει ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στους υπερήλικες είναι αντιστρόφως ανάλογος με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Πράγματι, οι υπερτασικοί υπερήλικες με αρτηριακή πίεση μικρότερη του 140/90 mmHg παρουσιάζουν συχνά επεισόδια ορθοστατικής υπότασης ή άλλα μη ειδικά συμπτώματα, όπως αδυναμία, γνωστικές δυσλειτουργίες κ.ά., που μπορεί να σχετίζονται με την αρτηριακή πίεση.³⁰ Στοιχεία από μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι σε ηλικίες 85 ετών και άνω τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης (>150/90 mmHg) παίζουν ρόλο στη διατήρηση της γνωστικής ικανότητας, πιθανά μέσω εξασφάλισης της άρδευσης των κριτικών οργάνων.³¹ Σύμφωνα και με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (2013) η έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής ενδείκνυται όταν η πίεση είναι >160/90 mmHg στους ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς, με στόχο την τιμή 140-150 mmHg.

Η έλλειψη όμως τελικών αποδεικτικών αποτελεσμάτων σχετικά με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης που πρέπει να αντιμετωπιστούν φαρμακευτικά, την κατηγορία των φαρμακευτικών σκευασμάτων και τις παρενέργειες αυτών στους υπερήλικες οφείλεται στο γεγονός ότι οι μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες συμπεριλάμβαναν ένα μικρό ποσοστό ή ακόμα και απέκλειαν τις ηλικιακές αυτές ομάδες από την έρευνα τους.

4. Δυσλιπιδαιμία

Τα άτομα ηλικίας 90 ετών και άνω έχουν στην πλειοψηφία τους χαμηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης και λιποπρωτεϊνών (LDL-C και HDL-C), πιθανώς γενετικά καθορισμένα, καθώς διάφορες μελέτες^{32,33,34} δείχνουν ότι η υπερχοληστερολαιμία ως αποτέλεσμα υποκείμενων νοσημάτων αυξάνει τη θνητότητα. Μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες^{35,36} που διεξήχθησαν στη Γαλλία, την Ιταλία και την Ιαπωνία έδειξαν ότι παρότι τα επίπεδα πλάσματος των λιπιδίων είναι μειωμένα, οι υπερήλικες παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (α) [Lp(a)], η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις στους μεσήλικες. Όμως σύμφωνα

με τις παραπάνω μελέτες στους υπερήλικες τα υψηλά επίπεδα της Lp(a) καθορίζονται από γενετικούς παράγοντες και δεν επηρεάζονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες και υποκείμενα νοσήματα, και ακόμη δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αντίθετα αποτελούν θετικό παράγοντα στην επιβίωση.

5. Σακχαρώδης διαβήτης

Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη στους υπερήλικες είναι μικρότερη σε σχέση με τα άτομα ηλικίας 65-84 ετών.³⁷ Όλοι οι διαβητικοί υπερήλικες πάσχουν από διαβήτη τύπου II. Μάλιστα παρατηρήθηκε ότι ο τύπος του σακχαρώδη διαβήτη που παρουσιάζεται σε αυτές τις ηλικίες είναι ο «γεροντικός», δηλαδή πρωτοδιαγνώστηκε μετά τα 65 έτη και συγκεκριμένα σε αυτή την ομάδα ασθενών ο μέσος όρος διάγνωσης είναι στα 88-90 έτη. Φάνηκε ότι σπάνια διαβητικοί μεσήλικες (με διαβήτη τύπου II) θα ζήσουν περισσότερο από τα 90 έτη λόγω των εκφυλιστικών αγγειακών επιπλοκών που η νόσος αυτή προκαλεί. Μελέτες³⁸⁻⁴⁰ έδειξαν ότι τα συμπτώματα των διαβητικών υπερηλικών είναι ήπια και επαρκώς ελεγχόμενα με αντιδιαβητική από του στόματος αγωγή παρά με ινσουλινοθεραπεία.

Γενικά η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη στους υπερήλικες εξαρτάται περισσότερο από συννοσηρότητες (χρόνιες εκφυλιστικές νόσους, υποσιτισμό, κακή φυσική κατάσταση, αντίσταση στην ινσουλίνη κ.ά.) και λιγότερο από οικογενειακούς κληρονομικούς παράγοντες.

6. Συμπέρασμα-Συζήτηση

Οι υπερήλικες ζουν στην πλειοψηφία τους υγιεινό τρόπο ζωής, διαθέτουν αυτονομία και πνευματική υγεία, και βρίσκονται σε χαμηλό κίνδυνο για τις σχετιζόμενες με την ηλικία νόσους, ιδιαίτερα τις καρδιαγγειακές, προς απόδειξη του γενετικού καθορισμού της καρδιαγγειακής μακροβιότητας.

Η μακροβιότητα καθορίζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και από την αλληλεπίδρασή τους. Πράγματι, η αύξηση της διάρκειας της ζωής δεν οφείλεται μόνο στη βελτίωση των οικονομικών και πολιτισμικών συνθηκών και της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης, αλλά και στην αλληλεπίδραση των παραγόντων με γενετικές διαφορές που υπάρχουν σε κάθε έθνος. Η περαιτέρω βελτίωση των περιβαλλοντικών παραγόντων θα αυξήσει τον μέσον όρο ζωής στο απώ-

τερο μέλλον, μέχρι να κατανοήσουμε τη γενετικά καθορισμένη μέγιστη διάρκεια ζωής.

Συμπερασματικά, η γήρανση αποτελεί μια αναπόφευκτη κατάληξη της ζωής, παρόλ' αυτά η διαρκώς αυξανόμενη γνώση των μηχανισμών που τη ρυθμίζουν μας επιτρέπει να οραματιζόμαστε νέες στρατηγικές για να την καθυστερήσουμε, ώστε να προικίσουμε τον καθένα με έναν καλό και μακρύ επίλογο ζωής.

Βιβλιογραφία

1. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigator *J Clin Epidemiol* 1988, 41:105–114
2. Stefanadis CI. Seeking the secrets of longevity. *Hellen J Cardiol* 2010, 51:479–480
3. Zucchetto MM, Grigoletto F, Baldereschi M, Candelise L, Scarpini E, Scarlato G, Amaducci L. The Italian longitudinal study on aging (ILSA): design and methods. *Ageing* 1994, 6:464–472
4. Deiana L, Ferrucci L, Pes GM, Carru C, Delitala G, Ganau A et al. The Sardinia Study of Extreme Longevity. *Ageing (Milano)* 1999 Jun, 11:142–149
5. Terry DF, Pencina MJ, Vasan RS et al. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. *J Am Geriatr Soc* 2005, 53:1944–1950
6. Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Siasos G et al. Socio-demographic and lifestyle statistics of oldest old people (>80 years) living in Ikaria island: the Ikaria study. *Cardiol Res Pract* 2011, Feb 24
7. Kolovou G, Barzilay N, Caruso C, Sikora E, Capri M, Tzanetakou IP et al. The challenges in moving from ageing to successful longevity. *Curr Vasc Pharmacol* 2013, Dec 18
8. Avery P, Barzilay N, Benetos A, Bilianou H, Capri M, Caruso C et al. Ageing, Longevity, Exceptional Longevity and Related Genetic and non Genetics Markers: Panel Statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2013, Dec 18, (e-pub ahead of print)
9. Peter R, Alfredsson L, Hammar N, Siegrist J, Theorell T, Westerholm P. High effort, low reward, and cardiovascular risk factors in employed Swedish men and women: baseline results from the WOLF Study. *J Epidemiol Community Health* 1998, 52:540–547
10. Stansfeld SA, Fuhrer R, Shipley MJ, Marmot MG. Psychological distress as a risk factor for coronary heart disease in the Whitehall II Study. *Int J Epidemiol* 2002, 31:248–255
11. Steptoe A, Feldman PJ, Kunz S, Owen N, Willemsen G, Marmot M. Stress responsivity and socioeconomic status: a mechanism for increased cardiovascular disease risk? *Eur Heart J* 2002, 23:1757–1763
12. Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT, van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 1991, 7:403–422
13. Tafano L, Cicconetti P, Tedeschi G, Baratta A, Ursino R, Ettorre E et al. Smoking and longevity: an incompatible binomial? *Arch Gerontol Geriatr* 2004, 9:425–430
14. Trichopoulou A, Critselis E. Mediterranean diet and longevity. *Eur J Cancer Prev* 2004, 13:453–456
15. Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, O. Moreiras-Varela, Menotti A et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004, 292:1433–1439
16. Kok FJ, Kromhout D. Atherosclerosis – epidemiological studies on the health effects of a Mediterranean diet. *Eur J Nutr* 2004, 43(Suppl 1):2–5
17. Quin ME, Johnson MA, Poon LW, Martin P, Nickols-Richardson SM. Factors of nutritional health-seeking behaviors. Findings from the Georgia Centenarian Study. *J Aging Hlth* 1997, 9:90–104
18. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003, 348:2599–2608
19. Suzuki M, Wilcox BJ, Wilcox CD. Implications from and for food cultures for cardiovascular disease: longevity. *Asia Pac J Clin Nutr* 2001, 10:165–171
20. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction and aging. *Science* 1996, 273:59–63
21. Shepherd J. Preventing the next event in the elderly: the PROSPER perspective. *Atherosclerosis* 2003, 4:17–22
22. Selim AJ, Fincke G, Berlowitz DR, Miller DR, Qian SX, Lee A et al. Comprehensive health status assessment of centenarians: results from the 1999 large health survey of veteran enrollees. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005, 60:515–519
23. Rimm EB, Stampfer MJ. Diet, lifestyle, and longevity – the next steps? *JAMA* 2004, 292:1490–1492
24. Siasos G, Chrysohoou C, Tousoulis D et al. The impact of physical activity on endothelial function in middle-aged and elderly subjects: the Ikaria study. *Hellen J Cardiol* 2013, 54:94–100
25. Righi GA, Francescani L, Boschi S, Arrigucci S, Guerrini M, Forconi S. Valutazione dinamica della pressione arteriosa in una popolazione di ultracentenari. *Giorn Geront* 1993, 41:267–271
26. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996, 275:1571–1576
27. Goodwin JS. Embracing complexity: a consideration of hypertension in the very old. *Gerontol Med Sci* 2003, 58A:653–658
28. Lacava GR, Rossi MG, Iorio C, Galasso MA, Pansini L, Curti A et al. Hypertension in a group of centenarians. *Arch Gerontol Geriatr* 1996, 5:373–376
29. Franklin SS. Hypertension in older people. part 2. *J Clin Hypertens* 2006, 8:521–525
30. Grassi BG, Rossi P, Meloni A, Campa M, Annoni G, Vergani C et al. 24-hour blood pressure profile in centenarians. *Hypertens* 2002, 20:1765–1769
31. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Pineo A, Giordano M et al. Ipertensione arteriosa come fattore di rischio di disabilità nell'anziano. *Giorn Gerontol* 2002, 50:276–281
32. Simons LA, Friedlander Y, McCallum J, Simons J. Lipoprotein(a) is not associated with coronary heart disease in the elderly 1011 cross-sectional data from the Dubbo study. *Atherosclerosis* 1993, 99:87–95

33. Thillet J, Doucet C, Chapman J, Herbeth B, Cohen D, Faure-Delanef L. Elevated lipoprotein(a) levels and small apo(a) isoforms are compatible with longevity evidence from a large population of French centenarians. *Atherosclerosis* 1998, 136:389–394
34. Barter P. HDL a recipe for longevity. *Atherosclerosis* 2004, 5(Suppl):25–31
35. Beckett N, Nunes M, Bulpitt C. Is it advantageous to lower cholesterol in the elderly hypertensive? *Cardiovasc Drugs Ther* 2000, 14:397–405
36. Polychronopoulos E, Panagiotakos DB, Polystiopi A. Diet, lifestyle factors and hypercholesterolemia in elderly men and women from Cyprus. *Lipids Health Dis* 2005, 6:4–17
37. Wilson PW, Anderson KM, Kannel WB. Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. The Framingham study. *Am J Med* 1986, 5A:3–9
38. Uusitupa M, Louheranta A, Lindstrom J, Valle T, Sundvall J, Eriksson J et al. The finnish diabetes prevention study. *Br J Nutr* 2000, 83(Suppl 1):137–142
39. Stolk RP, Pols HA, Lamberts SW, De Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and hyperinsulinemia in an elderly population. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1997, 145:24–32
40. Meneilly GS, Tessier D. Diabetes in the elderly. *Diabet Med* 1995, 11:949–960

Ημερομηνία Υποβολής 12/08/2014

Ημερομηνία Έγκρισης 10/09/2014