

YAŞLANAN BÖBREK: YAŞLANMA MI, HASTALIK MI?

Meltem Gürsu,¹ Rümeyza Kazancıoğlu,² Savaş Öztürk¹

¹ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul

² Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

İnsanlarda yaşam beklentisinin artmasıyla beraber, hekimler daha fazla yaşlı hastayla karşılaşmaktadır. Böbrekler yaşla beraber hem yapısal, hem de fonksiyonel olarak değişirler. Skleroza neden olan arteriollerde hyalinoz ve arterlerde fibröz intimal kalınlaşma; nefron sayısında azalma; sklerotik glomerül sayısında artma; ilerleyici interstisyel fibroz, renal vasküler dirençte artma; glomerüler filtrasyon hızında azalma; filtrasyon basıncında artma; podosit hasarı; konsantrasyon yeteneği azalması ve hiporeninemik hypoaldosteronizm bu değişiklikler arasındadır. Bu değişikliklerin başlıca klinik yansımaları ise genel olarak azalmış böbrek fonksiyonları, hafif proteinüri ile hafif poliüri, hiponatremi ve hiperkalemi şeklindeki sıvı-elektrolit dengesi bozukluğudur. Yaşla birlikte görülen

böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın sadece yaşlanma yüzünden mi, yoksa bu popülasyonda sıkça görülen komorbiditeler yüzünden mi olduğu net değildir. Böbrek fonksiyonlarındaki yaşla ilişkili değişikliklerin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak genetik faktörler, tekrarlayan akut böbrek hasarı atakları, kan basıncını düşürmeye yönelik agresif yaklaşımlar, ileri glikozilasyon son ürünlerinin birikimi, azalmış PPAR- γ ekspresyonu, artmış endotelin-1 ekspresyonu, azalmış nitrik oksit üretimi ve asimetrik dimetil arginin birikiminin rolü olduğu bildirilmiştir. Mekanizma ne olursa olsun, yaşlı hastaları böbrek fonksiyonlarında zamanla gelişebilecek bu muhtemel değişiklikleri bilerek tedavi etmek çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, disfonksiyon, yaşlanma
Nobel Med 2013; 9(2): 10-14

AGING KIDNEY: SENESCENCE OR DISEASE?

ABSTRACT

With the increased life expectancy of humans, the physicians are faced to more and more elderly patients. Kidneys change both structurally and functionally with age. Hyalinosis of arterioles and fibrous intimal thickening of the arteries leading to sclerosis, decreased number of nephrons, increased percentage of sclerotic glomeruli, progressive interstitial fibrosis, increased renal vascular resistance, decreased glomerular filtration rate, increased filtration pressure, podocyte damage, decreased concentration ability and hyporeninemic hypoaldosteronism are among these changes. The major clinical reflections of these changes are globally decreased renal function, mild proteinuria, distorted fluid and electrolyte balance with mild polyuria, hyponatremia

and hyperkalemia. It is still unclear whether aging alone is responsible for decline in renal function in elderly; or this deterioration is due to comorbidities common in this population. Pathogenesis of aging-related changes in renal function is not fully elucidated; but genetic factors, recurrent attacks of acute kidney injury, aggressive strategies to lower blood pressure, accumulation of advanced glycosylation end products, decreased PPAR- γ expression, increased endothelin-1 expression, reduced nitric oxide generation and accumulation of asymmetric dimethylarginine were reported to have a role in the mechanism. Whatever this mechanism is; it is vital to treat elderly patients with great caution knowing that overtime these possible changes might occur with kidney functions.

Key Words: Kidney, dysfunction, senescence
Nobel Med 2013; 9(2): 10-14

GİRİŞ

İnsanlarda yaşam beklentisinin artmasıyla beraber, hekimler daha fazla yaşlı hastayla karşılaşmaktadır. Vücuttaki pek çok organ ve organ sistemi gibi, yaşlanma ile beraber böbreklerde de hem yapısal hem de fonksiyonel değişiklikler olur. Albüminüri yaş ile artar ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile beraber kardiyovasküler hastalık oluşumuna katkıda bulunur.¹ Yaşlı hasta prevalansının artması ve eşlik eden artmış mortalite oranları bu olguların doğru değerlendirilmesini ve tedavi edilmesini gerekli kılmaktadır.

Yıllar öncesinde yaşlanmanın böbrek damarlarında, nefronda ve interstisyumda değişiklikler ile beraber olduğu öne sürülmüştür.² Ancak kronolojik yaş, böbreğin yaşlanması ile paralel olmayıp komorbiditeler süreci etkilemektedir. Yaşlanma ile beraber böbrek yapısı ve fonksiyonunda meydana gelen değişiklikler ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır; fakat çalışmalarda bireylerin çoğunda böbrek fonksiyonlarını etkileyebilecek komorbiditeler olduğu için bu çalışmaların sonuçları net değildir. Sonuç olarak yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki azalmadan sadece yaşlanmanın mı sorumlu olduğu konusu açıklık kazanmamıştır.

YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER

Makroskopik değişiklikler: McLachlan ve ark. sağlıklı bireylerle çalışmışlar ve 50 yaş üzerinde yaş ile böbrek uzunluğu arasında negatif korelasyon bulmuşlardır; ancak Kaplan ve ark. travma nedeniyle ölen yaşlı bireylerde böbrek boyutlarında anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır.^{3,4}

Mikroskopik değişiklikler: Yaşlanma ile beraber arterlerde hiyalinozis ve intimada kalınlaşma geliştiği; skleroza neden olan arteriollerde hiyalinozisin arttığı, nefron sayısının azaldığı ve sklerotik glomerül oranının arttığı bildirilmiştir.^{5,6} İnterstiyel fibrosisin yaşla birlikte arttığı bildirilmiş olup rat modelinde araştırmacılar interstisyumda artmış kollajen I ve III birikimi olduğunu göstermişlerdir.^{5,7} Daha yeni bir çalışmada yaşlanan ratlarda kollajen I, III ve IV birikiminin arttığı ve bunun artan proteinüri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar ayrıca ratlara kaptopril veya lisinopril verildiğinde 'transforming growth factor- β ' (TGF- β) dahil olmak üzere ekstraselüler matriks bileşenlerinin düzeylerinin daha az olduğunu bildirmişlerdir.⁸ Yaşlanmaya eşlik eden yapısal değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

RENAL YAŞLANMANIN PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALARI

Genetik faktörler: Yaş ile ilişkili böbrek hastalıklarında rolü olabilecek somatik mutasyonlar böbrek epite-

linde sıklık ve bu sıklık yaşla beraber artar.⁹ Hücresel yaşlanma ile ilgili olarak telomer kısalması ve p16INK4a sunumunda artma yaşlı insanların böbreklerinde gözlenmiştir.^{10,11} Diğer yandan, epigenetik mekanizmalar ve öncü hücrelerin çoğalma kapasitesindeki değişiklikler de yaşlı böbrekte görülen fonksiyon bozukluklarından sorumlu olabilir.¹² Yaşlanan böbrek matriks metalloproteinaz 20 sunumunda artış ile ilişkilendirilmiştir.¹³ Hücresel yaşlanmanın kansere karşı koruyucu bir mekanizma olduğu düşünülmekle beraber aynı zamanda genomik instabiliteye de neden olabilir. Ayrıca, yaşlı hücreler biriktiklerinde parenkim ve matriks mimarisini bozabilirler.¹⁴ Yaşlanmaya eşlik eden vasküler değişikliklerin artmış reaktif oksijen ürünlerinden, azalmış telomeraz revers transkriptaz aktivitesinden, artmış C-reaktif protein ve okside LDL düzeylerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁵

Klinik faktörler: Akut böbrek hasarı hecmelerinin yaşlanma sürecinde rolü olduğu düşünülmektedir. Yaşlanma ile böbreğin vasküler yoğunluğu azalır ve bu da böbreklerin akut olaylardan sonra rejenerasyon kapasitesini azaltır.^{16,17} Yaşlılarda hipotansiyon sık olduğu için kan basıncını düşürmeye yönelik agresif stratejiler böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine neden olabilir.¹⁸

Diğer öne sürülen mekanizmalar:

Yaşlanmada kronik inflamasyon ve inflamasyonla ilişkili hastalıklar sık görülür. Hem immün hücrelerin düzenlenmesindeki bozukluklar, hem de parenkimal hücrelerdeki fenotipik değişiklikler yaşlanmadaki kronik inflamasyona katkıda bulunurlar. Ayrıca, yaşlı hücreler önemli bir inflamatuvar faktör kaynağıdır.¹⁹

Yaşlanmaya bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında görülen fonksiyon bozukluğu ile ilişkili faktörlerden biri de ileri glikozilasyon yıkım ürünlerinin (advanced glycosylation end products: AGEs) birikimi ve sonuçta büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımında değişiklikler ile oksidan maddeler ve lipidlerin birikimidir.²⁰ AGEs ilerleyen yaş, diabetes mellitus ve böbrek yetersizliği ile plazma ve dokularda biriken heterojen bir grup moleküldür. AGEs'in potansiyel üremik toksinler olduğuna; diyabet ve yaşlanma ile ilişkili vasküler ve renal komplikasyonların patogenezinde rolü olabileceğine dair kanıtlar çoğalmaktadır.²⁰

Anjiyotensin II yaşlanmayla ilişkili vasküler inflamasyonun bir proinflamatuvar mediatörü olarak tanınmaktadır ve en önemli oksidatif stres uyarıcısıdır. Ayrıca redoks-hassas transkripsiyon faktörü ile nükleer faktör kappa-B'yi aktive eder.²¹ Bu yüzden, renin-anjiyotensin aldosteron sistem (RAAS) blokerleri bu değişiklikleri geciktirmede başarı ile kullanılmıştır. Ayrıca, Öztürk ve ark. RAAS blokerlerinin hem geriatrik hem de nongeriatrik popülasyonda diyabetik nefropati →

Tablo 1: Yaşlanma ile ilişkili yapısal değişiklikler

Total nefron sayısında azalma ve sklerotik glomerül oranında artma
Arteriolde hiyalinozis ve arterlerde fibröz intimal kalınlaşma
İnterstisyel fibrozisde artma
İnterstisyumda kollajen tip I ve III'ün artmış birikimi
Ekstraselüler matris içeriklerinde azalma
Podosit hasarı

ilerlemesini önlemede etkin olduğunu bildirmişlerdir.²² 'Peroxisome proliferator-activated receptor gamma' böbreklerde distal tubulusda, kolektör kanallarda ve damar düz kas hücrelerinde eksprese olur ve ekspresyonu yaşlanma ile azalır.²³ Pioglitazonun yaşlı ratlarda proteinüriyi azalttığı, kreatinin klirensini artırdığı, glomeruloskleroz ve oksidatif stresi düzelttiği, TGF- β (transforming growth factor- β) ekspresyonunu azalttığı, Klotho'yu artırdığı ve makrofaj infiltrasyonunu azalttığı bildirilmiştir.²⁴

Yüksek oranda böbrekte eksprese olan ve yaşlanma ile kronik böbrek hastalığı (KBH) varlığında azalan bir protein olan Klotho, damar kalsifikasyonuna karşı koruyan önemli bir yaşlanma karşıtı proteindir. Klotho, bir fosfatonin olan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23)'ün kofaktörüdür. Herhangi birindeki bir bozukluk hiperfosfatemi, hiperkalsemi ve D hipervitaminozuna yol açar ki bu olaylar vasküler kalsifikasyon ve artmış kardiyovasküler riske neden olur.²⁵

İyi bilinen bir fibrotik ajan olan TGF- β aynı zamanda böbrek fibrozisine de neden olur. TGF- β 'nin KBH progresyonundan sorumlu olduğu bilinmektedir. RAAS aktivasyonu TGF- β 'yi daha da aktif hale getirir.²⁶

Yaşlanma podosit hasarına neden olur ve bu da ileri yaş ile ilişkili proteinürinin sebebi olabilir. Rat çalışmalarında podosit hasarının endojen endotelin ile ilişkili olduğu görülmüştür. Endotelin-1 (ET-1) ekspresyonu hasta glomerüllerde artar ve ET-1 reseptör inhibisyonunun glomerulosklerozu geri döndürdüğü düşünülmektedir.²⁷ Ortmann ve ark. ratlarda ET-1 inhibisyonunun hasar sonrası podositlerin iyileşmesini sağlayarak yaşlanma ile ilişkili glomerulosklerozu geri döndürdüğü bildirilmiştir; bu nedenle endotelinin yaşlanma ile ilişkili spontan glomerül hasarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.²⁸ Vasküler değişikliklerin patogenezinde azalmış nitrik oksit üretiminin ve asimetric dimetil arginin birikiminin de rolü olduğu bildirilmiştir.^{29,30}

Yaşlanma sürecinde rolü olduğu düşünülen bir başka faktör de vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor-VEGF)'dür. Yaşlanma ile renal tübüllerde VEGF ekspresyonunun azalmasının renal mikrodamarlanmada progresif bir azalmaya ne-

den olduğu düşünülmektedir. Yaşlanan rat böbreğinde mitokondri fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı olarak VEGF regülasyonunun bozulması anjiyogenezde aksama ve böbrekte hasarlanmaya neden olur.³¹

FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE KLİNİK SONUÇLAR

Yaşlanma ile ilişkili renal fizyolojik değişiklikler (Tablo 2) renal vasküler dirençte artma, damarların asetilkolin infüzyonu ve tuz yüklemesi sonrasında genişleme kapasitesinde azalma, GFH'de azalma ve filtrasyon basıncında artmadır.³² Yaşlanma podosit hasarına neden olur ve bu da proteinüri ile ilişkili olabilir. Ancak tanımlanabilir bir böbrek hastalığı olmadığı müddetçe yaşlı bir bireyde ağır proteinüri, son dönem böbrek yetersizliği ve hematüri beklenmez.

Şimdiye kadar GFH'deki düşüşün yaşlanmanın normal bir parçası mı yoksa patolojik mi olduğu netlik kazanmamıştır. Toplum kaynaklı bir çalışmada laboratuvar veri tabanı araştırılarak o zamana kadar en az bir kez kreatinin düzeyi ölçülmüş 10.184 birey seçilmiştir. Yazarlar 65 yaş üstü bireylerde hesaplanan GFH'de yıllık 0,8-1,4 ml/dak/m² azalma olduğunu; azalmanın diyabetik bireylerde en hızlı olduğunu; diğer yandan katılımcıların %41'inde iki yıllık çalışma süresi boyunca hesaplanan GFH değerinin yükseldiğini bildirmişlerdir.³³ Daha düşük hesaplanan GFH değeri olan bireylerde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokleri, beta bloker, lipit düşürücü ajan, diüretik veya non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanım öyküsü mevcuttu.³³ Çalışmada RAAS blokerlerinin daha sık kullanımı ile çalışma grubunun %41'inde hesaplanan GFH değerindeki artış konusunda daha fazla açıklama yapılmamıştır. Bu bulgular çalışmanın dizaynı ile ilgili olabilir. Lindeman ve ark. çalışma gruplarında bireylerin 1/3'ünün GFH değerinin 10 yıl boyunca istikrarlı seyrettiğini, düşük GFH değeri olanlarda hipertansiyon veya kalp yetersizliği olduğunu bildirmişlerdir.³⁴ GFH'de azalmaya neden olan başlıca faktör glomerulosklerozdur. Darmady ve ark. yaşamları boyunca hipertansiyon veya böbrek hastalıkları olmadığı bilinen ve böbrekleri makroskopik olarak normal olan kadavralar ile yaptıkları çalışmada, yaşlı bireylerde glomerüllerin %30'unda hiyalinizasyon veya skleroz tespit etmişlerdir.⁵ Fakat glomeruloskleroz aynı zamanda aterosklerozla da bağlı olabilir.³⁵ Yamagata ve ark. 70 yaş üzeri 18.000'in üzerinde bireyle yaptıkları toplum çalışmalarında iki yıl boyunca "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) formülü ile hesaplanan GFH değerinde anlamlı bir değişiklik bildirmemişlerdir.³⁶ GFH değeri azalan bireylerde hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite ve sigara içiciliği gibi komorbiditelerin olduğu görülmüştür.³⁶ Dolayısıyla, yaşlanmanın her zaman →

GFH'de azalma ile birlikte olmadığı; hipertansiyon, kalp yetersizliği ve ateroskleroz gibi komorbiditelerin azalmayı daha kuvvetli olarak belirlediği söylenebilir.

Ayrıca, azalmış kas kitlesi, kronik inflamasyon ve diğer komorbiditeler nedeniyle GFH hesabında kullanılan kreatinin ve sistatin-C bazlı formüller yaşlılarda yanlış yönlendirebilir. Dolayısıyla KBH'nin tespiti ve uygun ilaç dozlarının belirlenebilmesi için daha ideal bir GFR ölçüm metoduna ihtiyaç vardır. Kreatinin ve sistatin-C'nin birlikte kullanımı daha doğru olabilir.³⁷ MDRD formülünün Cockcroft-Gault formülüne göre daha üstün olduğu gösterilmiştir.³⁸

Efektif böbrek plazma akımı, GFH'den daha fazla azalır, bu da filtrasyon fraksiyonunun (GFH ile efektif böbrek plazma hacmi arasındaki oran) artmasına neden olur. Artmış filtrasyon fraksiyonu aynı zamanda daha yüksek filtrasyon fraksiyonuna sahip jukstamedüller glomerüllerin daha ön planda olmasından kaynaklanabilir. Yaşlılarda renovasküler tonus artmış olup nitrik oksit, asetilkolin ve aminoasitler gibi normalde böbrek damarlarında dilatasyona neden olan maddelere karşı dilatasyon kapasitesi azalmıştır.³⁹

Yaşlanma konsantrasyon yeteneğindeki azalma nedeniyle hafif bir poliüri ile birlikte. Bu da su yoksunluğu ve/veya iatrojenik nedenlerle gelişen hastalıkları daha komplike hale getirir. Preisser ve ark. yaşlı ratlarda bu değişiklikleri çalışmışlar ve yaşlanma ile vasopresin düzeyinden bağımsız olarak kolektör kanallardaki akuaporin-2 ve 3 ekspresyonunun ve medüller tonisitenin azaldığını bulmuşlardır.⁴⁰

Yaşlılarda ayrıca hiporeninemik hipoaldosteronizm, anti diüretik hormona (ADH) azalmış yanıt, atrial natriüretik peptid düzeylerinde artma, diüretik ve diğer ilaçların sık kullanımına bağlı olarak hiponatremi daha siktir.^{41,42} ADH düzeylerinin gençlerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁴³ Sıvı dengesini daha karışık hale getiren bir başka faktör de yaşlılarda susuzluk mekanizmasındaki defektin neden olduğu azalmış su alımıdır.⁴⁴ Sonuç olarak bu faktörler azalmış arteriyel genişleme kapasitesi, baroreseptör reflekslerinde azalma ve homeostatik mekanizmalardaki küntleşme ile birlikte değerlendirildiğinde uygun sıvı tedavisi yaşlı insanlarda zordur. Yaşlılardaki bir başka sık elektrolit anormalliği de ilaçlar veya hipoaldosteronizm nedeniyle gelişebilen hiperkalemidir.⁴⁵

Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) insidansı 65 yaş üzeri erişkinlerde 100 kat daha yüksektir. Ancak

Tablo 2: Yaşlanma ile ilişkili renal fizyolojik değişiklikler
Renal vasküler dirençte artma, vazodilatatör yanıtta azalma
Azalmış glomerül filtrasyon hızı ve artmış filtrasyon basıncı
Podosit hasarı nedeniyle hafif proteinüri
Efektif böbrek plazma akımında azalma ve filtrasyon fraksiyonunda artma
Konsantrasyon yeteneğinde azalma
Kolektör kanallarda akuaporin-2 ve 3 ekspresyonunda ve medüller tonisitede azalma
Hiporeninemik hipoaldosteronizm
Artmış düzeyine rağmen antidiüretik hormona yanıtta küntleşme
Atriyal natriüretik peptid düzeylerinde artma
Hassasiyetin artmasına bağlı olarak diüretiklere hiponatremik yanıtta artma
Susuzluk hissinde bozulma
Arterlerin elastisitesinde ve baroreseptör reflekslerde azalma, homeostatik mekanizmalarda küntleşme

bunun sadece yaşlılığın kendisi nedeniyle olmadığı; bu popülasyonda SDBY'ye neden olan hastalıkların sıklığının artmasındandır.⁴⁶ Mortalite oranları KBH olan yaşlı hastalarda, daha genç eşdeğerlerine göre daha yüksektir.⁴⁷ GFH değeri düşük yaşlı bireylerde kırılabilirlik daha siktir ve kognitif fonksiyonlar daha kötüdür.⁴⁸ GFH değeri 30 ml/dk'nin altında olan bireylerde anemi daha siktir.⁴⁹

Diyaliz tedavisi gören yaşlı hastaların ortalama sağkalımları aynı yaş grubundaki genel popülasyona göre azalmıştır ve immobilité, hipoalbuminemi, kalp yetersizliği, düşük kilolu olmak ve komorbidite sayısı bu sağkalım dezavantajının sebepleri olarak bulunmuştur.⁵⁰ Yaşlı hastalarda diyaliz tedavisinin sağkalım avantajı sağlayıp sağlamadığı ile ilgili şüpheli yayınlar vardır. Jassal ve ark. 65 yaş üzeri hastalarda diyaliz tedavisinin sağkalım avantajı sağladığını; ancak mortalitenin çok yaşlı hastalarda çok yüksek olduğunu bildirmişlerdir.⁵¹

Bir başka çalışmada Murtagh ve ark. 75 yaş üzeri evre-5 KBH olan hastalar arasında diyaliz tedavisi gören hastaların sağkalımının konservatif yöntemlerle tedavi edilenlerden daha uzun olduğunu göstermişlerdir.⁵² Ancak çeşitli komorbiditesi olan hastalar tedavi şekline bağımsız olarak benzer sağkalıma sahip bulundu.⁵²

Sonuç olarak yaşlanma ile birlikte gelişen böbrek fonksiyon değişikliklerinin normal yaşlanma sürecine bağlı olup olmadığı şüphelidir. Her ne kadar normal yaşlanma sürecinde böbrekte fonksiyonel ve histopatolojik değişiklikler gelişse de alta yatan bir sistemik hastalığın varlığı akıld tutulmalı ve araştırılmalıdır. Yaşlı hastaların herhangi bir hastalık için tedavisi böbreklerdeki bu değişiklikler göz önüne alınarak yönetilmelidir.



 İLETİŞİM İÇİN: Meltem Gürsu Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, Millet Caddesi, Aksaray, Fatih, İstanbul meltem1401@yahoo.com
 GÖNDERİĞİ TARİH: 07 / 02 / 2012 • KABUL TARİHİ: 09 / 11 / 2012

KAYNAKLAR

- Hallan S, Astor B, Romundstad S, et al. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs. younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2490-2496.
- McLachlan, MS. The ageing kidney. *Lancet* 1978; 2: 143-145.
- McLachlan M, Wasserman P. Changes in sizes and distensibility of the aging kidney. *Br J Radiol* 1981; 54: 488-491.
- Kaplan C, Pasternack B, Shah H, et al. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 1975; 80: 227-234.
- Darmady EM, Offer J, Woodhouse MA. The parameters of the ageing kidney. *J Pathol* 1973; 109: 195-207.
- McLachlan MS, Guthrie JC, Anderson CK, et al. Vascular and glomerular changes in the ageing kidney. *J Pathol* 1977; 121: 65-78.
- Abrass CK, Adeoux MJ, Raugi GJ. Aging-associated changes in renal extracellular matrix. *Am J Pathol* 1995; 146: 742-752.
- Cruz CI, Ruiz-Torrez P, del Moral RG, et al. Age-related progressive renal fibrosis in rats and its prevention with ACE inhibitors and taurine. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: 122-129.
- Martin GM, Ogburn CE, Colgin LM, et al. Somatic mutations are frequent and increase with age in human kidney epithelial cells. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 215-221.
- Melk A, Ramassar V, Helms LM, et al. Telomere shortening in kidneys with age. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 444-453.
- Melk A, Schmidt BM, Takeuchi O, et al. Expression of p16INK4a and other cell cycle regulator and senescence associated genes in aging human kidney. *Kidney Int* 2004; 65: 510-520.
- Oliver JA, Maarouf O, Cheema FH, et al. The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 795-804.
- Wheeler HE, Metter EJ, Tanaka T, et al. Sequential use of transcriptional profiling, expression quantitative trait mapping, and gene association implicates MMP20 in human kidney aging. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000685.
- Melk AM, Halloran PF. Cell senescence and its implications for nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 383-393.
- Tsirpanlis G, Chatzipanagiotou S, Boufidou F, et al. Serum oxidized low-density lipoprotein is inversely correlated to telomerase activity in peripheral blood mononuclear cells of haemodialysis patients. *Nephrology* 2006; 11: 506-509.
- Kang DH, Anderson S, Kim YG, et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 601-611.
- Schmitt R, Coca S, Kanbay M, et al. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 262-271.
- Tomsinlon LA, Holt SG, Leslie AR, et al. Prevalence of ambulatory hypotension in elderly patients with CKD stages 3 and 4. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3751-3755.
- Mei C, Zheng F. Chronic inflammation potentiates kidney aging. *Semin Nephrol* 2009; 29: 555-568.
- Raj DS, Choudhury D, Welbourne TC, et al. Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 365-380.
- Kim JM, Uehara Y, Choi YJ, et al. Mechanism of attenuation of pro-inflammatory Ang II-induced NF- κ B activation by genistein in the kidneys of male rats during aging. *Biogerontology* 2011; 12: 537-550.
- Öztürk S, Karadağ S, Bengi Bozkurt O, et al. Geriatrik ve nongeriatik popülasyonda aşikar diyabetik nefropati progresyonu üzerine Renin-Angiotensin-Aldosteron blokajının etkisi. *Geriatri ve Geriatrik Nöropsikiyatri* 2011; 2: 9-14.
- Sung B, Park S, Yu BP, et al. Modulation of PPAR in aging, inflammation, and calorie restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 997-1006.
- Yang HC, Deleuze S, Zuo Y, et al. The PPAR γ agonist pioglitazone ameliorates aging-related progressive renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2380-2388.
- Shroff R, Shanana CM. Klotho: An elixir of youth for the vasculature. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 5-7.
- Chiao-Yin Sun, Shih-Chung Chang, Mai-Szu Wu. Uremic Toxins Induce Kidney Fibrosis by Activating Intrarenal Renin-Angiotensin-Aldosterone System Associated Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *PLoS One* 2012; 7: 34026.
- Benigni A, Perico N, Remuzzi G. Research on renal endothelin in proteinuric nephropathies dictates novel strategies to prevent progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 1-6.
- Ortmann J, Amann K, Brandes RP, et al. Role of podocytes for reversal of glomerulosclerosis and proteinuria in the ageing kidney after endothelin inhibition. *Hypertension* 2004; 44: 974-981.
- Higashi Y, Oshima T, Ozono R, et al. Aging and severity of hypertension attenuate endothelin-dependent renal vascular relaxation in humans. *Hypertension* 1997; 30: 252-258.
- Kielstein JT, Bode-Böger SM, Haller H, et al. Functional changes in the ageing kidney: is there a role for asymmetric dimethylarginine? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1245-1248.
- Satoh M, Fujimoto S, Horike H, et al. Mitochondrial damage-induced impairment of angiogenesis in the aging rat kidney. *Lab Invest* 2011; 91: 190-202.
- Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS, et al. Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res* 1974; 34: 309-316.
- Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006; 69: 2155-2161.
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278-285.
- Kasiske BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 1987; 31: 1153-1159.
- Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007; 71: 159-166.
- Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 395-406.
- Froissart M, Rossert J, Jackuot C, et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763-773.
- Fuitano G, Sund S, Mazza G, et al. Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney Int* 2001; 59: 1052-1058.
- Preisser L, Teillet L, Aliotti S, et al. Downregulation of aquaporin-2 and -3 in aging kidney is independent of V(2) vasopressin receptor. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: 144-152.
- Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, et al. Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int* 1975; 8: 325-333.
- Ohashi M, Fujio N, Nawata H, et al. High plasma concentrations of human atrial natriuretic polypeptide in aged men. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 81-85.
- Miller M. Hormonal aspects of fluid and sodium balance in the elderly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 233-253.
- Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JG, et al. Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. *N Eng J Med* 1984; 311: 753-759.
- Altun B. Kidney and aging. *Turk J Geriatr* 1998; 1: 68-71.
- USRDS 2000 Annual Data Report, Minneapolis, Renal Data System, USRDS Coordinating Center, 2000.
- O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2758-2765.
- Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, et al. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 861-867.
- Ble A, Fink JC, Woodman RC, et al. Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons: The INCHIANTI study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2222-2227.
- Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, et al. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med* 2007; 146: 177-183.
- Jassal S, Trpeski L, Zhu N, et al. Changes in survival among elderly patients initiating dialysis from 1990 to 1999. *CMAJ* 2007; 177: 1033-1038.
- Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, et al. Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1955-1962.