ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑ.Γ.Ν.Η.

Διευθύντρια: Αναπλ. Καθ. Μ. Μπάστα

Η σχέση των διαταραχών του ύπνου, της διάθεσης και του άγχους και των δεικτών στρες και φλεγμονής, με την ήπια γνωσιακή διαταραχή (MCI) και την ήπιας-μέτριας βαρύτητας άνοια.

Ειρήνη Εμμ. Κουτεντάκη

Ψυχίατρος

Διδακτορική Διατριβή

Ηράκλειο, Ιούλιος 2023

*Creative****CommonsΑναφορά Παρόμοια Διανομή (CC BY-SA):*Η άδεια αυτή επιτρέπει στον χρήστη να χρησιμοποιεί, μοιράζεται και δημιουργεί παράγωγα έργα επί του αδειοδοτούμενου περιεχομένου και να το διαμοιράζεται με την προϋπόθεση να κάνει αναφορά στο δημιουργό, ή το δικαιούχο ή/και το φορέα που κάνει το περιεχόμενο διαθέσιμο καθώς επίσης και να μοιράζεται οποιοδήποτε νέο περιεχόμενο δημιουργεί με βάση το αδειοδοτημένο περιεχόμενο (π.χ. μια διασκευή ή μια μετάφραση) με την ίδια άδεια που έλαβε το αρχικό περιεχόμενο (δηλαδή τηνCreativeCommonsΑναφορά Παρόμοια Διανομή.

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

- Αναπλ. Καθ. Μαρία Μπάστα (επιβλέπουσα),
- Ομότ. Καθ. Αλέξανδρος Βγόντζας,
- Επίκ. Καθ. Ιωάννης Ζαγανάς

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

- Μαρία Μπάστα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ψυχιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
- Αλέξανδρος Βγόντζας, Ομότιμος Καθηγητής Ψυχιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
- Ιωάννης Ζαγανάς, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
- Παναγιώτης Σίμος, Καθηγητής Εξελικτικής Νευροψυχολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης
- Σχίζα Σοφία, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης
- Σκαρμέας Νικόλαος, Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
- Αλεξόπουλος Παναγιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ
ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ
Κατάλογος Πινάκων
Κατάλογος Εικόνων και Διαγραμμάτων

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΑΝΟΙΑ
1.1. Εισαγωγή
1.2. Ορισμός- Ιστορική αναδρομή
1.3. Επιδημιολογία
1.4. Νευροβιολογία της άνοιας
1.5. Γενετικές αιτίες νόσου Alzheimer
1.5.1. Γενετικοί κίνδυνοι για σποραδική ή όψιμης έναρξης νόσο Alzheimer
1.5.2.Γενετικές αιτίες πρώιμης έναρξης νόσου Alzheimer
1.5.3. Αιτιολογία της νόσου Alzheimer
1.6. Διαγνωστικά κριτήρια
1.7. Θεραπεία
1.8. Επιπτώσεις της άνοιας
1.9. Παράγοντες κινδύνου
1.9.1. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου
1.9.2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

2. ΗΠΙΑ ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ (Mild Cognitive Impairment)
2.1. Ορισμός-Διαγνωστικά κριτήρια
2.2. Επιδημιολογία
2.3. Κατηγορίες
2.4. Παράγοντες κινδύνου-Γενικά στοιχεία
2.4.1. Παράγοντες κινδύνου για Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή
2.4.2. Προστατευτικοί παράγοντες
2.5. Διάγνωση

3. ΕΠΙΤΕΛΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ
4.2. Αϋπνία
4.2.1. Αϋπνία-Κακός ύπνος σε ηλικιωμένους χωρίς γνωσιακά προβλήματα
4.2.2. Αϋπνία-Γνωστικές λειτουργίες σε ηλικιωμένους χωρίς γνωσιακά προβλήματα
4.2.3. Αϋπνία σε ηλικιωμένους με γνωσιακά προβλήματα
4.3. Διάρκεια ύπνου και γνωστική λειτουργία
4.3.1. Υποκειμενική διάρκεια ύπνου
4.3.2. Αντικειμενική διάρκεια ύπνου

5. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ (ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ)
5.1. Κατάθλιψη σε ηλικιωμένους

5.2. Κατάθλιψη σε άτομα με γνωστικές διαταραχές

6. ΑΓΧΟΣ

7. ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ/ ΣΤΡΕΣ
7.1. Δείκτες φλεγμονής
7.2. Δείκτες στρες
7.3. Σχέση ορμονών στρες και δεικτών φλεγμονής

Β. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ
2.1 ΚΟΟΡΤΗ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΤΗΣ ΚΡΗΤΗΣ
2.2. ΦΑΣΗ 1 ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
2.2.1. Συμμετέχοντες
2.2.2. Διαδικασία και εργαλεία μέτρησης
2.3. ΦΑΣΗ 2 ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
2.3.1. Συμμετέχοντες
2.3.2. Διαδικασία και εργαλεία μέτρησης
2.3.3. Κλινική διάγνωση

3.1. Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ
3.1.1. Συμπτώματα αϋπνίας και γνωστική λειτουργικότητα στην κοορτή γήρανσης Κρήτης
3.1.1.1. Ειδική μεθοδολογία
3.1.1.2. Αποτελέσματα
3.1.1.3. Συζήτηση
3.1.2. Αντικειμενική και υποκειμενική διάρκεια και ποιότητα ύπνου και γνωστική λειτουργικότητα σε άτομα με ΗΓΔ και άνοια
3.1.2.1. Ειδική μεθοδολογία
3.1.2.2. Αποτελέσματα
3.1.2.3. Συζήτηση

3.2. ΥΠΝΟΣ, ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ
3.2.1. Ειδική μεθοδολογία
3.2.2. Αποτελέσματα
3.2.3. Συζήτηση

3.3. ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ
3.3.1. Ειδική μεθοδολογία
3.3.2. Αποτελέσματα
3.3.3. Συζήτηση

3.4. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ

3.4.1. Ειδική μεθοδολογία
3.4.2. Αποτελέσματα
3.4.3. Συζήτηση

ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής, αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου σε όλους εκείνους που συνέβαλαν στην τελική διαμόρφωσή της.

Κατ'αρχάς, θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην επιβλέπουσα τη διατριβή μου, αναπλ.καθηγήτρια κ.Μπάστα, που με το προσωπικό ενδιαφέρον, τη συνεχή ενθάρρυνση και επιμονή, την καθοδήγηση, τις καίριες συμβουλές, παρατηρήσεις και υποδείξεις, την παροχή κάθε δυνατής βοήθειας και την επιστημονική και όχι μόνο συμπαράστασή της, μου έδωσε τη χαρά να ολοκληρώσω αυτό το έργο.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον ομότιμο καθηγητή κ.Βγόντζα, εξαίρετο επιστήμονα, που αποτέλεσε θεμέλιο λίθο στην εκπόνηση της διατριβής μου, με την επί πολλά έτη καθοδήγησή του, τις γνώσεις του, την εργατικότητά του, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και ιδιαίτερα με την ικανότητά του να μεταδίδει στους συνεργάτες του την αγάπη του για έρευνα, έως και σήμερα.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον επίκουρο καθηγητή κ.Ζαγανά για την ειλικρινή στήριξη και συμβολή του στην προσπάθειά μου, την εποικοδομητική συνεργασία, καθώς και για τη βοήθειά του σε θεματα που άπτονται της ειδικότητάς του.

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή εξελικτικής νευροψυχολογίας κ.Σίμο, ο οποίος μου παρείχε την χωρίς ανταλλάγματα βοήθειά του, με την πρακτικότητα και την αποτελεσματικότητα που τον χαρακτηρίζουν, καθώς συνέβαλε ιδιαίτερα στο να ξεπεράσω τις δυσκολίες κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής μου.

Τέλος, ευχαριστίες αυτοδίκαια, και στους δικούς μου ανθρώπους, το σύζυγό μου Βαγγέλη, τα παιδιά μου Γιώργο και Μανώλη, τους γονείς μου και τον αδελφό μου Παναγιώτη, για τη στήριξη και την υπομονή τους όλα αυτά τα χρόνια.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γήρανση του πληθυσμού είναι χαρακτηριστικό των σύγχρονων δυτικών κοινωνιών και σχετίζεται με γνωστική εξασθένηση, με αποτέλεσμα αυξημένη νοσηρότητα και ιδρυματοποίηση και αυξημένο κοινωνικό αντίκτυπο που εκφράζεται από χρόνια αναπηρίας και υψηλό κόστος υγειονομικής περίθαλψης σε ευρωπαϊκές χώρες συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας. Καθώς η άνοια είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος όπου η ανάρρωση είναι συνήθως ανέφικτη, η ανάδειξη και πρώιμη αναγνώριση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να εξετάσει τη σχέση των διαταραχών του ύπνου, της διάθεσης και του άγχους, και των δεικτών στρες και φλεγμονής, με τη γνωστική λειτουργικότητα (προσδιορισμένη είτε αδρά μέσω του κριτηρίου διαλογής MMSE είτε μέσω ενδελεχούς νευροψυχολογικής αξιολόγησης που υποστηρίζει διάγνωση ήπιας γνωσιακής διαταραχής -ΗΓΔ- ή άνοιας) σε μια μεγάλη πολιτισμικά ομοιογενή κοορτή ηλικιωμένου πληθυσμού (n=3140), που κατοικούσε κυρίως σε αγροτικές περιοχές της Περιφερειακής Ενότητας Ηρακλείου Κρήτης.

Επιμέρους στόχοι της εργασίας ήταν να διερευνήσει:

1. Την πιθανή σχέση του ύπνου και των διαταραχών του με τη γνωστική λειτουργικότητα, και συγκεκριμένα: (α) τον επιπολασμό και τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με συμπτώματα τύπου αϋπνίας στο γενικό πληθυσμό, (β) τη συσχέτιση συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας με τη γνωστική εξασθένηση (βάσει της επίδοσης στο MMSE), και (γ) τη σχέση μεταξύ ειδικών δεικτών γνωστικής λειτουργικότητας με τη διάρκεια και την ποιότητα του ύπνου (τόσο υποκειμενική όσο και αντικειμενικά προσδιοριζόμενη) σε ηλικιωμένους με ΗΓΔ και άνοια.

2. Την πιθανή σχέση μεταξύ του ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας με τις γνωσιακές επιδόσεις και τα επίπεδα δεικτών φλεγμονής.

3. Την πιθανή συνεργιστική επίδραση των επιπέδων κορτιζόλης και φλεγμονής στη γνωσιακή απόδοση ηλικιωμένων χωρίς άνοια.

4. Τη συχνότητα κατάθλιψης μεταξύ ηλικιωμένων ατόμων που διαβιούν στην κοινότητα και τη συννοσηρότητά της με τη γνωσιακή έκπτωση.

Η παρούσα εργασία χρησιμοποιεί δεδομένα από εκτενή βάση κοινωνικοδημογραφικών, νευροψυχιατρικών, νευροψυχολογικών, και ακτιγραφικών δεδομένων καθώς και μετρήσεων δεικτών φλεγμονής στο αίμα τα οποία αντλήθηκαν από την Κοορτή Ηλικιωμένων της Κρήτης (Cretan Aging Cohort), μια μεγάλη πολιτισμικά ομογενή κοορτή ηλικιωμένου πληθυσμού, που κατοικούσε κυρίως σε αγροτικές περιοχές του νομού Ηρακλείου, Κρήτης. Αναπτύχθηκε ως μέρος μίας διεπιστημονικής μελέτης («Thales: Multidisciplinary Network for the Study of Alzheimer's Disease») από μια ομάδα ειδικών, συμπεριλαμβανομένων ιατρών πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (ΠΦΥ), νευρολόγων, ψυχιάτρων, νευροψυχολόγων, γηριάτρων, γενετιστών και άλλων επαγγελματιών υγείας. Η ευρύτερη μελέτη διεξήχθη σε 2 φάσεις.

Στην 1η φάση εξετάστηκαν 3140 ηλικιωμένοι ηλικίας 60-100 ετών, και ολοκλήρωσαν μία δομημένη συνέντευξη με κοινωνικοδημογραφικές πληροφορίες, ανθρωπομετρικά στοιχεία, συνοσηρότητες, συνήθειες ζωής .

Οι συμμετέχοντες που είχαν πιθανή γνωστική εξασθένηση (MMSE<24, n=636) παραπέμφθηκαν για διεξοδική νευροψυχιατρική και νευροψυχολογική αξιολόγηση στη Φάση 2 της μελέτης, ενώ παράλληλα έγιναν μετρήσεις μετά από αιμοληψία των επιπέδων δεικτών φλεγμονής (IL-6, TNFα) και κορτιζόλης. Επίσης, πραγματοποιήθηκε αντικειμενική μέτρηση του ύπνου με ακτιγραφία τριών 24ώρων

(καθημερινές) με χρήση ακτιγράφου. Όλες οι πληροφορίες που ελήφθησαν μέσω του ιστορικού, της νευροψυχιατρικής και νευροψυχολογικής αξιολόγησης, επανεξετάστηκαν και τέθηκαν διαγνώσεις.

Για τη διερεύνηση των ερευνητικών ερωτημάτων της εργασίας, χρησιμοποιήθηκαν υπο-δείγματα του παραπάνω πληθυσμού και έγιναν αντίστοιχες στατιστικές αναλύσεις.

Από τις επιμέρους αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν καταλήξαμε στα εξής:

1. Τα συμπτώματα τύπου αϋπνίας είναι πολύ συχνά στους ηλικιωμένους και σχετίζονται με το γυναικείο φύλο, την ηλικία, το άγχος, τη χηρεία και τις συνυπάρχουσες σωματικές καταστάσεις. Επιπλέον, τα συμπτώματα αϋπνίας (και κυρίως ο κατακερματισμένος ύπνος) συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για γνωστική εξασθένηση.
2. Ο αντικειμενικός ύπνος μεγάλης διάρκειας σε ασθενείς με ΗΓΔ πολλαπλών τομέων και AD (νόσος Alzheimer) σχετίζεται με μειωμένη απόδοση σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες.
3. Η αντικειμενική διάρκεια ύπνου είναι αυξημένη στην ήπια/μέτρια AD σε σχέση με ΗΓΔ/ CNI, ενώ ο αντικειμενικός μεσημεριανός ύπνος σε ασθενείς με ήπια/μέτρια AD, σχετίζεται με χειρότερη γνωστική απόδοση.

Επίσης, ο μεγάλης διάρκειας αντικειμενικός ημερήσιος ύπνος σχετίζεται με χειρότερη γνωστική απόδοση και υψηλότερα επίπεδα φλεγμονής σε ασθενείς με άνοια.

4. Βρέθηκε συνεργιστική δράση στρες και φλεγμονής στην γνωστική λειτουργικότητα ηλικιωμένων χωρίς άνοια. Το υψηλότερο χρόνιο στρες, όπως αντικατοπτρίζεται στα υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα, σε

συνδυασμό με την υψηλότερη συστημική φλεγμονή, όπως εκφράζεται από τα επίπεδα IL-6, σχετίζονται αντιστρόφως με τις επιτελικές λειτουργίες των ηλικιωμένων χωρίς άνοια, και αυτό το αποτέλεσμα είναι πιο εμφανές μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών με ΗΓΔ σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους χωρίς γνωστική εξασθένηση (CNI).

5. Η γνωστική λειτουργικότητα στους ηλικιωμένους του νομού Ηρακλείου σχετίζεται αρνητικά με την ύπαρξη ιστορικού κατάθλιψης και άγχους καθώς και με τη λήψη αγχολυτικών φαρμάκων. Επιπλέον, τα ηλικιωμένα άτομα με διάγνωση ΗΓΔ έχουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά κλινικής κατάθλιψης σε σχέση τόσο με τα άτομα με άνοια όσο και με τους γνωστικά υγιείς μάρτυρες.

Με βάση τα ευρήματά μας, προτείνουμε ότι η θεραπεία της αϋπνίας μπορεί να βελτιώσει τη γνωστική λειτουργία σε ηλικιωμένα άτομα. Επίσης, προτείνουμε ότι από τους ασθενείς με ΗΓΔ εκείνοι που κοιμούνται περισσότερο έχουν πιο σοβαρή γνωστική έκπτωση και η έγκαιρη παρέμβαση για την αντιμετώπιση τροποποιήσιμων παραγόντων μπορεί να βελτιώσει ή να καθυστερήσει τη γνωστική τους έκπτωση. Επιπλέον φαίνεται, ότι ο ημερήσιος ύπνος σε ασθενείς με άνοια μπορεί να είναι ένας δείκτης της βαρύτητας της νόσου και σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα φλεγμονής. Μελλοντικές μελέτες που θα επικεντρώνονται στην πρόληψη ή την αναστροφή της φλεγμονής σε πρώιμα στάδια μεταξύ ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο για άνοια, μπορεί να είναι χρήσιμες στη βελτίωση της γνωστικής λειτουργικότητας ή την επιβράδυνση της γνωστικής έκπτωσης σε ηλικιωμένους με ή χωρίς γνωστικά προβλήματα. Τέλος, με βάση το εύρημα της συνεργιστικής δράσης κορτιζόλης και φλεγμονής στους ηλικιωμένους, η θεραπεία καταστάσεων που σχετίζονται με την υπερκορτιζολαιμία (όπως η κατάθλιψη, το άγχος και η αϋπνία) σε συνδυασμό με τη

μείωση επιπέδων φλεγμονής μπορεί να είναι μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για την πορεία της γνωσιακής επίδοσης στους ηλικιωμένους.

ENGLISH SUMMARY

Population aging is a feature of modern Western societies and is associated with cognitive decline, resulting in increased morbidity and institutionalization and an increased social impact expressed by years of disability and high health care costs in European countries including Greece. As dementia is a progressive neurodegenerative disease where recovery is usually unattainable, the identification and early intervention on modifiable risk factors is of particular importance.

The purpose of this study was to examine the relationship of sleep, mood and anxiety disorders, and markers of stress and inflammation, with cognitive functioning (determined either coarsely based on the MMSE or through a thorough neuropsychological/neuropsychiatric assessment supporting a diagnosis of mild cognitive impairment disorder (MCI) or dementia in a large culturally homogenous cohort of elderly population (n=3140), residing mainly in rural areas of the Heraklion Regional Unit of Crete.

Individual objectives of this study were to investigate:

1. The possible relationship of sleep and its disorders with cognitive functioning, namely: (a) the prevalence and risk factors associated with insomnia-like symptoms in the general population, (b) the association of insomnia-like symptoms with cognitive impairment (based on MMSE), and (c) the relationship between specific indices of

cognitive functioning and sleep duration and quality (both subjective and objectively determined) in older adults with MCI and dementia.

2. The possible relationship between objective daytime sleep and cognitive performance and levels of inflammatory markers.

3. The possible synergistic effect of cortisol levels and inflammation on the cognitive performance of elderly people without dementia.

4. The incidence of depression among community-dwelling elderly and its comorbidity with cognitive decline.

This study uses data from an extensive database of sociodemographic, neuropsychiatric, neuropsychological, and actigraphic data as well as blood inflammatory marker measurements drawn from the Cretan Aging Cohort, a large culturally homogenous cohort of an elderly population, residing primarily in rural areas of the prefecture of Heraklion, Crete, Greece. It was developed as part of a multidisciplinary study ("Thales: Multidisciplinary Network for the Study of Alzheimer's Disease") by a team of experts, including primary care physicians (PHC), neurologists, psychiatrists, neuropsychologists, geriatricians, geneticists and other health professionals. The larger study was conducted in 2 phases.

In phase 1, 3140 elderly people aged 60-100 years were examined, and they completed a structured interview where sociodemographic information, anthropometric measurements, current physical and mental health were collected. Participants with possible cognitive impairment (MMSE<24, n=636) were referred for a thorough neuropsychiatric and neuropsychological evaluation in Phase 2 of the study, while plasma levels of inflammatory markers (IL-6, TNFα) and cortisol were also measured. Also, an objective measurement of sleep was performed with three 24-hour actigraphy. All information obtained through history, neuropsychiatric and

neuropsychological examination, was reviewed and consensus diagnoses were reached.

To investigate the research questions of the study, sub-samples of the above population were used and corresponding statistical analyses were performed.

From the individual analyses carried out we came to the following conclusions:

1. Insomnia-type symptoms are highly prevalent in community-dwelling elderly in Crete, and are associated with female gender, age, stress, widowhood, and co-existing physical conditions. In addition, insomnia symptoms (and mainly fragmented sleep) are associated with an increased risk for cognitive impairment.
2. Long- objective sleep duration in multidomain MCI/Alzheimer's Disease (AD) patients is associated with impaired performance on neuropsychological tests.
3. Objective sleep duration is increased in mild/moderate AD relative to MCI/CNI, while objective napping in patients with mild/moderate dementia is associated with worse cognitive performance. The current results indicate that long objective daytime sleepiness is associated with worse cognitive performance and higher levels of inflammation, as measured by IL-6 levels, in patients with dementia. Increased nap duration is associated with increased levels of inflammation in AD subjects.
4. A synergistic effect of stress and inflammation on cognitive functioning of non-demented elderly is demonstrated. Higher chronic stress, as reflected by higher plasma cortisol levels, combined with higher systemic inflammation, as expressed by IL-6 levels, are inversely related to executive functions in non-

demented older adults, and this effect is more pronounced among elderly patients with MCI compared to elderly without cognitive impairment (CNI).

5. Cognitive functioning in the elderly of the prefecture of Heraklion is negatively related to the existence of a history of depression and anxiety as well as to receiving anxiolytic drugs. In addition, elderly individuals with a diagnosis of MCI have significantly higher rates of clinical depression than both individuals with dementia and cognitively healthy controls.

In conclusion, we suggest that treating insomnia may improve cognitive performance in older individuals. We also suggest that among patients with MCI, those who sleep longer have more severe cognitive decline, and early intervention to address modifiable factors may ameliorate or delay their cognitive decline.

Also, it seems that daytime sleep in dementia patients may be an indicator of disease severity related to higher inflammation levels.

Future studies focusing on preventing or reversing inflammation at early stages among patients at risk for dementia may be useful in improving cognitive functioning or delaying the progress of cognitive decline in older adults with or without cognitive impairment. Finally, based on the synergistic effect of cortisol and inflammation levels in elderly, treating conditions associated with hypercortisolemia (such as depression, anxiety, and insomnia) in combination with targeting inflammation may be a promising strategy to improve/delay the course of cognitive decline.

ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Koutentaki E, Basta M, Antypa D, Zaganas I, Panagiotakis S, Simos P, Vgontzas AN. IL-6 Enhances the Negative Impact of Cortisol on Cognition among Community-Dwelling Older People without Dementia. Healthcare (Basel) 2023 Mar 25;11(7):951.
- Zaganas I, Simos P, Basta M, Kapetanaki S, Panagiotakis S, Koutentaki I, Fountoulakis N, Bertsias A, Duijker G, Tziraki C, Scarmeas N, Plaitakis A, Boumpas D, Lionis C, Vgontzas A (2018) The Cretan Aging Cohort: Cohort description and burden of dementia and mild cognitive impairment. Am J Alzheimers Dis Other Demen 34, 23-33.
- Basta M, Simos P, Bertsias A, Duijker G, Zaganas I, & Koutentaki E, … Lionis C. (2018). Association between insomnia symptoms and cognitive impairment in the Cretan Aging Cohort. European Geriatric Medicine, 9(5), 697–706.
- Basta M, Simos P, Vgontzas A, Koutentaki E, Tziraki S, Zaganas I, Panagiotakis S, Kapetanaki S, Fountoulakis N, Lionis C (2019) Associations between sleep duration and cognitive impairment in mild cognitive impairment. J Sleep Res 28, e12864.
- Basta M, Koutentaki E, Vgontzas A, Zaganas I, Vogiatzi E, Gouna G, Bourbouli M, Panagiotakis S, Kapetanaki S, Fernandez-Mendoza J, et al. Objective Daytime Napping is Associated with Disease Severity and Inflammation in Patients with Mild to Moderate Dementia1. J. Alzheimers Dis. 2020, 74, 803–815.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ

1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος ανάλογα με τη βαθμολογία στην κλίμακα MMSE

2. Σύγκριση ασθενών με άνοια και ΗΓΔ με γνωστικά φυσιολογικούς συμμετέχοντες (CNI) για κοινωνικοδημογραφικά, ανθρωπομετρικά στοιχεία, υγεία και τρόπο ζωής.

3. Συσχετίσεις (Pearson r or Spearman ρ) μεταξύ βαθμολογίας MMSE, συμπτωμάτων αϋπνίας και μεταβλητών ελέγχου στο συνολικό δείγμα

4. Παράγοντες που σχετίζονται με την παρουσία οποιουδήποτε συμπτώματος αϋπνίας στο συνολικό δείγμα με βάση την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης

5. Προγνωστικοί παράγοντες της βαθμολογίας στο MMSE στο συνολικό δείγμα με βάση την ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

6. Δημογραφικές και κλινικές πληροφορίες ανά διαγνωστική ομάδα
7. Αντικειμενικά (mean [SD]) και υποκειμενικά χαρακτηριστικά του ύπνου (% συμμετεχόντων που αναφέρουν προβλήματα ύπνου) ανά διαγνωστική ομάδα.
8. Αντικειμενικά (mean [SD]) και υποκειμενικά χαρακτηριστικά ύπνου (% συμμετεχόντων που αναφέρει προβλήματα ύπνου) ανά υπο-τύπο ΗΓΔ.

9. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ανά διαγνωστική ομάδα

10. Υποκειμενικά και αντικειμενικά χαρακτηριστικά ύπνου και δεικτών φλεγμονής ανά διαγνωστική ομάδα.

11. Τυποποιημένοι συντελεστές παλινδρόμησης για τις τυπικές επιδόσεις σε δοκιμασίες μνήμης και την κλίμακα καθημερινής λειτουργικότητας σε σχέση με δείκτες φλεγμονής, αντικειμενικό ύπνο, ανά διαγνωστική ομάδα.

12. Βαθμολογίες τεστ μνήμης ως συνάρτηση των συνηθειών του ημερήσιου ύπνου σε ασθενείς με άνοια.

13. Χαρακτηριστικά δείγματος.

14. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ανά διαγνωστική ομάδα

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

ΕΙΚΟΝΑ

1. Διάγραμμα ροής της μελέτης.
2. Διάγραμμα ροής για τα υποδείγματα της Φάσης 2 που χρησιμοποιούνται στις αναλύσεις του κεφ 4.1.2.
3. Διαγράμματα διασποράς που απεικονίζουν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των βαθμολογιών των γνωστικών τεστ και του 24ωρου TST (διάρκεια 24ωρου νυκτερινού και ημερήσιου ύπνου).
4. Διάγραμμα ροής για τα υποδείγματα της Φάσης 2 που χρησιμοποιούνται στις αναλύσεις του Κεφ 3.2.
5. Διάγραμμα διασποράς των τυπικών βαθμολογιών στο δείκτη μακρόχρονης διατήρησης λεκτικού υλικού (δοκιμασία AVLT) σε σχέση με το δείκτη 24ωρης TST για ασθενείς με άνοια.
6. Διάγραμμα ροής για το υποδείγμα της Φάσης 2 που χρησιμοποιούνται στις αναλύσεις του κεφ 3.3.

7. Μη τυποποιημένοι συντελεστές παλινδρόμησης μεταξύ επιπέδων κορτιζόλης και επιτελικής λειτουργικότητας με ρυθμιστική μεταβλητή τα επίπεδα IL-6 στο συνολικό δείγμα.

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΑΝΟΙΑ

1.1. Εισαγωγή

Η νόσος Alzheimer είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχές μνήμης και άλλα γνωσιακά ελλείμματα, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν και πολλαπλά νευροψυχιατρικά και συμπεριφορικά συμπτώματα. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε προοδευτική έκπτωση λειτουργικότητας. Η πιο συχνή μορφή άνοιας, η νόσος Alzheimer, αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας, καθώς συσχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.(Mitchell et al, 2009). Η πρώιμη αναγνώριση και αντιμετώπιση αυτής της νόσου, είναι ιδιαίτερης σημασίας, τόσο για την ποιότητα ζωής των πασχόντων, της οικογένειάς τους, όσο και για τη μείωση του οικονομικού κόστους στο σύστημα υγείας.

Η γήρανση του πληθυσμού είναι χαρακτηριστικό των σύγχρονων δυτικών κοινωνιών και εκτιμάται ότι έως το 2050, πάνω από το 20% του πληθυσμού θα είναι άνω των 65 ετών (Merilno et al, 2010). Με βάση στοιχεία από 196 χώρες διαφορετικού γεωγραφικού και κοινωνικοοικονομικού υπόβαθρου, η Ελλάδα έχει τον 6ο υψηλότερο επιπολασμό (26,9% του γενικού πληθυσμού) ατόμων ηλικίας 60 ετών και άνω (World Population Ageing, 2013). Η γήρανση σχετίζεται με γνωστική εξασθένηση, με αποτέλεσμα αυξημένη νοσηρότητα και ιδρυματοποίηση (Foley et al, 1995, Foley et al 1999) και υψηλό κοινωνικό αντίκτυπο που εκφράζεται από χρόνια αναπηρίας και υψηλό κόστος υγειονομικής περίθαλψης σε ευρωπαϊκές χώρες συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας (Raggi et al, 2015).

Με το δεδομένο ότι ως τώρα δεν ουσιαστικά υπάρχει θεραπεία για την άνοια, και οι υπάρχουσες θεραπείες επιτυχγάνουν είτε μικρή παροδική βελτίωση της νόσου

ή καθυστερούν την εξέλιξή της, η ανάδειξη και πρώιμη αναγνώριση παραγόντων κινδύνου αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα.

1.2. Ορισμός- Ιστορική αναδρομή

Η άνοια χαρακτηρίζεται από μια χρόνια, προοδευτική έκπτωση φλοιωδών και υποφλοιωδών εγκεφαλικών λειτουργιών που έχει ως αποτέλεσμα την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών (Ritchie και Lovestone, 2002). Ένας άλλος χαρακτηρισμός της άνοιας την περιγράφει ως μια εμμένουσα έκπτωση των διανοητικών ικανοτήτων, που επηρεάζει πολλαπλά γνωστικά πεδία, με αποτέλεσμα να δημιουργείται έκπτωση στην επαγγελματική και κοινωνική ζωή του ατόμου (Rudrauf et al, 2004). Γενικότερα, στην άνοια εμφανίζονται διαταραχές δύο ή περισσοτέρων γνωστικών λειτουργιών, σε αντίθεση με εστιακές ή ειδικές δυσλειτουργίες, όπως η αφασία και η αμνησίες. Επίσης η άνοια διακρίνεται από το οργανικό ψυχοσύνδρομο, γιατί εκτός των άλλων, ενώ στη δεύτερη οντότητα υπάρχει διακύμανση του επιπέδου συνείδησης, η άνοια δεν εμφανίζει κάτι τέτοιο και τα συμπτώματα παραμένουν σταθερά και εμμένοντα. Απλούστερα, η άνοια αφορά στην έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών με έκπτωση της λειτουργικότητας του ασθενή, όπως αυτή συνάγεται από το ιστορικό επιδείνωσης των επιδόσεών του σε διάφορους τομείς λειτουργικότητας, και από τις διαταραχές που παρατηρούνται κατά την κλινική εξέταση και με την εφαρμογή νευροψυχιατρικών δοκιμασιών (McKhann et al, 1984).

Οι πρώτες αναφορές για την άνοια εμφανίζονται το 2000 π.Χ.. Πρώτοι οι Αιγύπτιοι παρατήρησαν διαταραχές στη μνήμη ηλικιωμένων ατόμων. Ο Σόλωνας αναφέρεται σε ηλικιωμένους με επηρεασμένη κριτική ικανότητα, ως απόρροια της γήρανσης, ενώ και ο Ιπποκράτης κάνει αναφορά στις χρόνιες γνωστικές διαταραχές που μπορεί να οφείλονται σε εγκεφαλική δυσλειτουργία ή σε διαταραχές άλλων

οργάνων του σώματος (Boller et al, 1998). Η λέξη dementia χρησιμοποιείται στη Ρωμαϊκή εποχή, αποδίδοντάς της διαφορετικό νόημα, καθώς θεωρείται συνώνυμο της τρέλας. Η λέξη demented με την έννοια του ανοϊκού εμφανίζεται πρώτη φορά στο αγγλικό λεξικό της Οξφόρδης και, επίσης, η λέξη dementia (άνοια) στο λεξικό του Blancard το 1726 . Ένας ιατρικός ορισμός της άνοιας βρίσκεται καταγεγραμμένος το 1765 στην γαλλική εγκυκλοπαίδεια των Diderot και d'Albert. Στην ουσία, όμως, ο όρος «dementia» χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει την παρανοϊκότητα και τη γνωσιακή έκπτωση που οφείλεται στον υπολειμματικό χαρακτήρα της ψύχωσης, σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Πρώτος ο Alois Alzheimer, ένας Βαυαρός νευρολόγος/ψυχίατρος, ο οποίος εργαζόταν σε ένα άσυλο για ψυχικά ασθενείς στη Φρανκφούρτη, το 1907 δημοσιεύει το περιστατικό μιας γυναίκας με ψυχιατρικά συμπτώματα και σταδιακή έκπτωση μνήμης, και περιέγραψε τα βασικά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της άνοιας, δηλαδή τα νευροϊνιδιακά τολύπια και τις αμυλοειδικές πλάκες. Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι εκείνη την εποχή οι ιατρικές ειδικότητες δεν είχαν διαχωριστεί πλήρως και αρκετές νόσοι που σήμερα θεωρούμε νευρολογικές, δηλαδή αποτέλεσμα συγκεκριμένης βλάβης στον εγκέφαλο, τότε θεωρούνταν ψυχικές. Ο Alzheimer όμως, μελέτησε διεξοδικά κάποιους ασθενείς που μετά τη μέση ηλικία παρουσίαζαν προοδευτικά νοητική έκπτωση. Η πρώτη ασθενής του ήταν μια γυναίκα 51 ετών, ονόματι Αυγούστα, με απώλεια μνήμης, δυσκολία κατανόησης του λόγου, αποπροσανατολισμό, ψευδαισθήσεις, μελαγχολία, παρανοϊκή και απρόβλεπτη συμπεριφορά. Όταν η Αυγούστα πέθανε μετά από τεσσεράμισι χρόνια στο άσυλο, ο Alzheimer μελέτησε τον εγκέφαλό της και ανακάλυψε τις χαρακτηριστικές βλάβες της νόσου που έκτοτε φέρει το όνομά του. Το 1910 ο Kraepelin εισήγαγε τον όρο «νόσος του Alzheimer» στο εγχειρίδιό του (Berrios 2005, Burns 2002, Reisberg

2006). Η σταδιακή αλλαγή σε αυτό έρχεται κατά τη διάρκεια του 19ου αιώνα. Με την πρόοδο της βιοχημείας, τις απεικονιστικές μεθόδους και τη χρήση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου από τα μέσα του 20ου αιώνα και μετά, η νόσος Alzheimer αναγνωρίζεται ως μία ξεχωριστή νόσος (Hachinski et al, 1974). Η λέξη «άνοια» χρησιμοποιείται σταδιακά όλο και περισσότερο για να περιγράψει μη αναστρέψιμες καταστάσεις γνωσιακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους. Καθώς στην άνοια συνυπάρχουν και ψυχιατρικά συμπτώματα, γίνεται πλέον ο διαχωρισμός τους από τις ψυχικές νόσους και αυτά τα συμπτώματα στους ηλικιωμένους ασθενείς θεωρούνται τελικά αποτέλεσμα της γνωσιακής έκπτωσης. Έτσι, πλέον, ξεκινούν οι πρώτες προσπάθειες για την κατηγοριοποίηση της άνοιας (Berrios, 2005). Το 1977 επιβεβαιώνεται το χολινεργικό έλλειμμα στη νόσο το οποίο και εντοπίζεται σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου (Whitehouse et al, 1982). Η άνοια με σωμάτια Lewy και οι μετωποκροταφικές άνοιες ανακαλύφθηκαν αρκετά πρόσφατα, το 1984 και το 1992 αντίστοιχα (Kosaka et al, 1984, Gustafson et al, 1992).

1.3.Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της άνοιας αυξάνεται με την ηλικία και υπολογίστηκε από 2,6% στην Αφρική σε 6,2% στην Ευρώπη και 6,5% στην Αμερική (Sosa-Ortiz et al, 2012, Prince et al, 2013) για άτομα άνω των 60 ετών το 2010. Ο καλύτερος τρόπος μελέτης του επιπολασμού της άνοιας είναι από μεγάλες μελέτες μετα-ανάλυσης, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μεγάλες διαφορές όσον αφορά στα αποτελέσματα των μελετών που περιλαμβάνει η κάθε μετα-ανάλυση, αλλά εμφανίζουν σχετικά παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ μετα-αναλύσεων. Έτσι λοιπόν φαίνεται πως ο επιπολασμός της άνοιας μετά τα 60 διπλασιάζεται ανά πενταετία περίπου (Jorm et al., 2002).

Οι Wimo et al, (Wimo et al, 2006), υπολόγισαν το συνολικό αριθμό ατόμων με άνοια στα 25 εκατομμύρια (11.87 εκατομμύρια στην Ασία, 7.43 στην Ευρώπη και 3.08 στην Αμερική). Ενώ ο αριθμός ασθενών με άνοια στην Ευρώπη το 2006, εκτιμήθηκε να ανέρχεται στα 7,43 εκατομμύρια (Wimo et al, 2006, Bacigalupo et al., 2018), έως το 2050 αναμένεται να τετραπλασιαστεί (Brookmeyer et al, 2007). Στις ΗΠΑ υπολογίζεται πως 1 στους 10 άνω των 65 και σχεδόν οι μισοί άνω των 85 ετών πάσχουν από άνοια, συνολικά δηλαδή 4.5 εκατομμύρια άτομα. Ο αριθμός αυτός υπολογίζεται πως το 2050 και θα φτάσει τα 13.2 εκατομμύρια ασθενείς. Στις ΗΠΑ 1 στους 10 Αμερικάνους έχει κάποιον στην οικογένεια να πάσχει από νόσο Alzheimer και 1 στους 3 γνωρίζει κάποιον με τη νόσο (Beier, 2005).

Σε μία μελέτη μετα-ανάλυσης, που αφορούσε την άνοια με νεαρή ηλικία έναρξης (young-onset dementia –YOD-) στην οποία τα συμπτώματα ξεκινούν πριν την ηλικία των 65 ετών, αναδείχτηκε μία παγκόσμια επικράτηση 119,0 ανά 100.000 άτομα ηλικίας 30 έως 64 ετών, που αντιστοιχεί σε 3,9 εκατομμύρια άτομα ηλικίας 30 έως 64 ετών με YOD στον κόσμο (Hendriks et al, 2022).

Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η συχνότητα της άνοιας μειώνεται στις δυτικές κοινωνίες, αν και, λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, ο πραγματικός αριθμός των ασθενών με άνοια αυξάνεται (Larson et al, 2013, Satizabal et al, 2016). Οι λόγοι που οδηγούν στη μείωση της συχνότητας της άνοιας δεν είναι καλά κατανοητοί, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτό θα μπορούσε να σχετίζεται με καλύτερο έλεγχο των αγγειακών παραγόντων κινδύνου καθώς και το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης του σημερινού γηράσκοντος πληθυσμού σε σχέση με παλιότερα (Jones et al, 2016).

Στην Ελλάδα δεν έχουμε επαρκή δεδομένα για το ακριβές ποσοστό επίπτωσης και επιπολασμού της νόσου Alzheimer (περίπου 160,000 άτομα, νοσούν, σύμφωνα με

την Eurodem, διαθέσιμα στην ιστοσελίδα: www.dementia-in-europe.eu). Μια μελέτη που έγινε πριν από 17 χρόνια στη Βόρεια Ελλάδα (Tsolaki et al, 1999) με τη χρήση μη τυχαιοποιημένης από πόρτα σε πόρτα προσέγγισης, εκτίμησε τον επιπολασμό της άνοιας σε 5,5% άνω των 70 ετών. Ο επιπολασμός της άνοιας πρόσφατα ερευνήθηκε για τον πληθυσμό μιας μικρής αγροτικής περιοχής στο νησί της Κρήτης (Μυλοπόταμος) χρησιμοποιώντας και πάλι προσέγγιση από πόρτα σε πόρτα (Tsolaki et al, 2017) και βρέθηκε ότι κυμαίνεται μεταξύ 9,2% και 24,9% για άτομα άνω των 60 ετών, ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για την επίτευξη της διάγνωσης. Μια άλλη μελέτη εντόπισε την οικογενειακή κατάσταση, το ιστορικό κατάθλιψης και το οικογενειακό ιστορικό άνοιας ως παράγοντες κινδύνου για τη νόσο Alzheimer στον Ελληνικό πληθυσμό (Tsolaki et al, 1997). Η συνεχιζόμενη Ελληνική Διαχρονική Διερεύνηση της Γήρανσης και της Διατροφής (HELIAD) (Dardiotis et al, 2014) σχεδιάστηκε για την εκτίμηση του επιπολασμού της άνοιας σε 2 κυρίως αστικές ομάδες, μία στη Λάρισα και μία στο Μαρούσι. Από τη μελέτη αυτή, φάνηκε ότι στην Ελλάδα περίπου το 5% των ατόμων άνω των 65 ετών πάσχει από Άνοια, ενώ το 13% αντιμετωπίζει Ήπια Νοητική Έκπτωση. Αυτή η μελέτη επικεντρώθηκε επίσης στην αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών (Anastasiou et al, 2017) αφού προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η τήρηση της μεσογειακής διατροφής συνδέθηκε με χαμηλότερη επίπτωση άνοιας (Scarmeas et al, 2006). Αντίστοιχα, η μελέτη Επτά Χωρών, η οποία περιελάμβανε την Ελλάδα και την Κρήτη ειδικότερα, έδειξε την ευεργετική επίδραση της μεσογειακής διατροφής στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα καθώς και στη θνησιμότητα σχετιζόμενη με την άνοια (Keys et al, 1986, Alonso et al, 2009, Hatzis et al, 2013, Hatzis et al, 2015).

Όσον αφορά το προσδόκιμο ζωής στα άτομα που πάσχουν από άνοια, γνωρίζουμε ότι η άνοια είναι η 4η πιο συχνή αιτία θανάτου των ηλικιωμένων και

αποτελεί την 8η αιτία θανάτου στις ΗΠΑ (Beier, 2005). Το μέσο χρονικό διάστημα από την εκδήλωση των συμπτωμάτων έως το θάνατο κυμαίνεται από 3.3 έτη (Sadik and Wilcock, 2013) ως 9.3 έτη (Beier, 2005) ανάλογα με τη μελέτη . Στις ΗΠΑ το συνολικό κόστος της άνοιας ξεπερνάει τα 100 δισεκατομμύρια δολάρια και είναι, μετά τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον καρκίνο, η τρίτη πιο δαπανηρή νόσος (Sadik and Wilcock, 2013). Η αύξηση του προσδόκιμου ζωής στις Δυτικές χώρες, όπως και στην Ελλάδα, αναμένεται να αυξήσει δραματικά το οικονομικό και κοινωνικό κόστος, της φροντίδας αυτών των ασθενών στο άμεσο μέλλον (Wimo et al, 2007). Σύμφωνα με μία ελληνική μελέτη, το μηνιαίο κόστος για έναν ασθενή με νόσο Alzheimer κυμαίνεται από 341 ευρώ στα αρχικά στάδια, σε 957 ευρώ στο στάδιο εξάρτησης και σε 1267 ευρώ για ασθενείς σε ίδρυμα (Κυριακόπουλος και συν., 2005).

1.4.Νευροβιολογία της άνοιας

Σε μικροσκοπικό επίπεδο, τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της άνοιας τύπου Alzheimer είναι η εξωκυτταρική εναπόθεση β-αμυλοειδούς (πλάκες) στο εγκεφαλικό παρέγχυμα με τη μορφή πλακών, και η ενδοκυτταρική συσσώρευση υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης tau (p-tau) (νευροϊνιδιακά τολύπια) (Mattson, 2004). Τα παραπάνω έχουν ως συνέπεια τη νευροεκφύλιση, η οποία χαρακτηρίζεται από συναπτική δυσλειτουργία, αυξημένη νευρωνική ευαλωτότητα, προοδευτική νευρωνική απώλεια (Hou et al., 2019; Mattson and Magnus, 2006), και ατροφία.

Ειδικότερα, οι γεροντικές πλάκες είναι ανώμαλα συσσωματώματα εκφυλισμένων νευραξόνων και δενδριτών (νευροπιληματικές ίνες) που περιβάλουν έναν κεντρικό πυρήνα αποθέσεων μίας ανώμαλης πρωτεΐνης, του β-αμυλοειδούς (βΑΡ) και τα νευροϊνιδιακά τολύπια ή δεμάτια ή συμπλέγματα αποτελούν ενδοκυττάριες μάζες από ανώμαλα συσσωματώματα κυτταροσκελετικών ινιδίων που

περιέχουν μια υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη, την “ταυ”. Το β-αμυλοειδές παράγεται από ένα πρόδρομο μόριο την «πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς» (APP). Φαίνεται ότι σε υγιείς νευρώνες από το πρόδρομο μόριο απελευθερώνεται σχετικά μικρή ποσότητα της επικίνδυνης βΑΡ. Στην νόσο Alzheimer όμως απελευθερώνονται μεγάλα ποσά της βΑΡ τα οποία με κάποιο τρόπο οδηγούν στον σχηματισμό των πλακών. Συνακόλουθα σχηματίζονται τα τολύπια που περιέχουν την «ταυ» και φαινομενικά η συσσώρευση αυτή των τοξικών υλικών οδηγεί αρχικά σε βλάβες των νευρωνικών συνάψεων και στον θάνατο των νευρικών κυττάρων. Όσον αφορά τις μακροσκοπικές αλλοιώσεις, αυτές συνοψίζονται στα ακόλουθα: απώλεια εγκεφαλικού ιστού, συρρίκνωση ελίκων, διεύρυνση κοιλιών και διάχυτη απώλεια νευρώνων. Η εκτεταμένη απώλεια νευρώνων φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της συσσώρευσης πλακών (Αβ) και τολυπίων (ταυ) καθώς και της ανάπτυξης άλλων παθολογικών καταστάσεων. Η απώλεια συναπτικών επαφών προηγείται της απώλειας νευρώνων . Η συναπτική δυσλειτουργία και ο κυτταρικός θάνατος φαίνεται από την προοδευτική απώλεια του μεταβολικού ρυθμού της γλυκόζης στο εγκέφαλο και την προοδευτική ατροφία του εγκεφάλου. Σε όλες τις μορφές της νόσου Alzheimer οι γεροντικές πλάκες και τα τολύπια αναπτύσσονται κυρίως σε εγκεφαλικές περιοχές οι οποίες είναι σημαντικές στις μνημονικές και άλλες νοητικές λειτουργίες, όπως είναι ο ιππόκαμπος και ο φλοιός. Το σύμπτωμα της εξασθένισης της βιωματικής μνήμης στα αρχικά στάδια της νόσου αποδίδεται στην καταστροφή των αμοιβαίων συνδέσεων του ιπποκάμπου με τον ενδορινικό φλοιό. Το πιο συνεπές εύρημα στους ασθενείς με νόσο Alzheimer είναι η παρουσία μεγάλου αριθμού νευροϊνιδιακών τολυπίων στις στιβάδες II & IV του ενδορινικού φλοιού που συσχετίζεται με καταστροφή των νευρώνων.

Συνοψίζοντας, υπάρχουν 3 παθογνωμονικοί τύποι παθολογικών αλλαγών που μπορούν να ανιχνευθούν στον εγκέφαλο – οι πλάκες που περιέχουν βήτα αμυλοειδές (Αβ), τα νευροϊνιδιακά τολύπια που περιέχουν ταυ και η ατροφία.

1.5.*Γενετικές αιτίες νόσου Alzheimer*

1.5.1. Γενετικοί κίνδυνοι για σποραδική ή όψιμης έναρξης νόσο Alzheimer

Τα πιο κοινά γονίδια κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη της νόσου Alzheimer σχετίζονται με την επεξεργασία των λιπιδίων, τη λειτουργία του ανοσοποιητικού, την ενδοκυττάρωση ή τη συναπτική ακεραιότητα. Πολλοί γενετικοί παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με την όψιμη έναρξη της νόσου Alzheimer (μετά την ηλικία των 65 ετών ή μεγαλύτερη). Η απολιποπρωτεΐνη Ε (APOE) είναι το πιο γνωστό γονίδιο που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για άνοια. Το APOE εμπλέκεται στη μεταφορά χοληστερόλης στο ΕΝΥ και στη δέσμευση και κάθαρση του βήτα-αμυλοειδούς (Αβ) στον εγκέφαλο (Martins et al, 2009). Από τα 3 κύρια αλληλόμορφά του (ε2, ε3 και ε4), το αλληλόμορφο APOE ε4 ενέχει τον μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη όψιμης έναρξης οικογενούς και σποραδικής νόσου Alzheimer, πιθανότατα μειώνοντας την εκροή χοληστερόλης από νευρωνικά κύτταρα και αστροκύτταρα και δεσμεύοντας και εναποθέτοντας Αβ. Ο επιπολασμός αυτού του αλληλόμορφου είναι περίπου 15% στο γενικό πληθυσμό και περίπου 40% σε ασθενείς με νόσο Alzheimer (Heffernan et al, 2016). Αντίθετα, το αλληλόμορφο ε2 φαίνεται να παίζει προστατευτικό ρόλο έναντι της νόσου Alzheimer (Bendlin et al, 2010).

1.5.2. Γενετικές αιτίες πρώιμης έναρξης νόσου Alzheimer

Τα επικρατή οικογενή γονίδια που σχετίζονται με την επεξεργασία του Αβ είναι γενετικά αίτια της πρώιμης έναρξης νόσου Alzheimer. Η πρεσενιλίνη 1 (PSEN1)

και η πρεσενιλίνη 2 (PSEN2) είναι συστατικά της γ-εκκριτάσης (γ-secretase). Αυτό το πολυπρωτεϊνικό σύμπλεγμα που απαιτείται για την παραγωγή Αβ αποτελείται από 4 βασικές υπομονάδες. Το γονίδιο APP κωδικοποιεί το πεπτίδιο APP. Οι μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο έχουν ως αποτέλεσμα την επεξεργασία μέσω της αμυλοειδογόνου οδού (Ballard et al, 2011). Αυτά τα γονίδια αντιπροσωπεύουν ένα μικρό ποσοστό των περιπτώσεων νόσου Alzheimer και τυπικά εμφανίζονται σε ασθενείς με έναρξη κλινικών συμπτωμάτων στη μέση ηλικία.

1.5.3. Αιτιολογία της νόσου Alzheimer

Υπάρχει στενή σχέση μεταξύ των αλλαγών στο χολινεργικό σύστημα και της άνοιας τύπου Alzheimer. Η δραστηριότητα της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης (CAT) και της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) μειώνεται προοδευτικά σε ασθενείς με νόσο Alzheimer (Perry et al, 1978). Η «χολινεργική υπόθεση» υποστηρίζει ότι οι λειτουργικές ανωμαλίες σχετίζονται με ελαττωματική χολινεργική νευροδιαβίβαση. Πιστεύεται ότι βλάβη αυτών των νευρωνικών συστημάτων, τα οποία εμπλέκονται στις διαδικασίες προσοχής, μνήμης, μάθησης και ανώτερων γνωσιακών ικανοτήτων προκαλεί τα κλινικά συμπτώματα της νόσου.

Πιο συγκεκριμένα, στη νόσο Alzheimer υφίσταται σοβαρή βλάβη του χολινεργικού συστήματος της βασικής μοίρας του πρόσθιου εγκεφάλου που προβάλλει στον φλοιό και τον ιππόκαμπο (βασικός πυρήνας Meynert). Θεωρείται έτσι ότι τα ελλείμματα της χολινεργικής διαβίβασης παίζουν σοβαρό ρόλο στα νοητικά συμπτώματα της νόσου. Ενίσχυση της χολινεργικής διαβίβασης βελτιώνει κάποια από τα νοητικά συμπτώματα των αρχικών σταδίων της νόσου Alzheimer σε κάποιους ασθενείς. Όμως η αγωγή με χολινεργικά φάρμακα δεν επηρεάζει ούτε

επιβραδύνει την υποκείμενη παθογένεση. Η συνήθης φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει αναστολείς της AchE.

1.6.Διαγνωστικά κριτήρια

Η νόσος Alzheimer αποτελεί τη συχνότερη μορφή άνοιας και είναι υπεύθυνη για περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις άνοιας (O'Connor, 2005). Η πορεία της νόσου μπορεί να περιγραφεί σε 3 φάσεις (Dubois et al, 2010, Jack et al, 2013). Η πρώτη είναι μια προσυμπτωματική φάση κατά την οποία οι άνθρωποι είναι γνωστικά φυσιολογικοί αλλά με ενδείξεις εναπόθεσης αμυλοειδούς με ή χωρίς άλλες νευροπαθολογικές αλλαγές. Η δεύτερη είναι μια συμπτωματική πρόδρομη φάση που χαρακτηρίζεται από ήπια γνωστική εξασθένηση (Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή [ΗΓΔ/MCI]) με εναπόθεση αμυλοειδούς και πιο ποικίλες ενδείξεις νευροεκφυλισμού. Τα άτομα με ΗΓΔ στα πλαίσια πρόδρομης νόσου Alzheimer παρουσιάζουν προοδευτική γνωστική έκπτωση μεγαλύτερη από την αναμενόμενη για την ηλικία και το μορφωτικό τους επίπεδο, αλλά χωρίς εμφανή σημάδια μειωμένης λειτουργικότητας. Η τρίτη φάση εμφανίζεται όταν η γνωστική εξασθένηση επιδεινώνεται και εμφανίζεται έκπτωση στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Στη συνέχεια ο ασθενής διαγιγνώσκεται με άνοια συνέπεια μοριακών και νευροεκφυλιστικών αλλαγών. Τα διαγνωστικά κριτήρια της άνοιας τύπου Alzheimer κατά DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) είναι τα παρακάτω:

A. Εμφάνιση πολλαπλών νοητικών ελλειμμάτων που εκδηλώνονται με δύο από τα παρακάτω:
A1. Διαταραχή της μνήμης (ανικανότητα εκμάθησης νέων πληροφοριών ή αδυναμία ανάκλησης νέων πληροφοριών).
A2. Ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω:
α. Αφασία (διαταραχές του λόγου).
β. Απραξία (διαταραχή της ικανότητας κινητικών δραστηριοτήτων παρά την ακέραιη κινητική λειτουργία).

γ. Αγνωσία (αδυναμία αναγνώρισης ή ταυτοποίησης αντικειμένων παρά την ακέραιη αισθητική ικανότητα).
δ. Διαταραχή στην εκτελεστική λειτουργία (πχ, σχεδιασμός, οργάνωση, συνέπεια, αφαιρετική ικανότητα).
Β. Τα γνωστικά ελλείμματα στα κριτήρια Α1 και Α2 προκαλούν σημαντική διαταραχή στις κοινωνικές και επαγγελματικές δραστηριότητες και αντιπροσωπεύουν σημαντική έκπτωση από το προηγούμενο επίπεδο λειτουργίας.
Γ. Η πορεία χαρακτηρίζεται από βαθμιαία έναρξη και συνεχιζόμενη νοητική έκπτωση.
Δ. Οι γνωστικές διαταραχές στα κριτήρια Α1 και Α2 δεν πρέπει να οφείλονται στα κατωτέρω:
1. Άλλες καταστάσεις του νευρικού συστήματος που προκαλούν προοδευτικά προβλήματα στη μνήμη και στις άλλες γνωστικές λειτουργίες.
2. Συστηματικές διαταραχές που είναι γνωστό ότι προκαλούν άνοια.
3. Καταστάσεις που προκαλούν διάφορες ουσίες.
Ε. Οι διαταραχές δεν παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της πορείας ενός παραληρήματος (delirium).
ΣΤ. Η διαταραχή δεν ταιριάζει περισσότερο σε άλλη σημαντική διαταραχή (πχ, μείζων καταθλιπτική διαταραχή, σχιζοφρένεια).

Η διάγνωση της άνοιας είναι μία σύνθετη διαδικασία. Συνήθως απαιτεί το συνδυασμό κλινικών, νευροψυχολογικών, αιματολογικών και απεικονιστικών ευρημάτων. Κυρίως, τίθεται με βάση τις αλλαγές στη συμπεριφορά, με την εμφάνιση ψυχιατρικών συμπτωμάτων και νοητική έκπτωση, και όχι με βάση απεικονιστικά ή εργαστηριακά ευρήματα, αν και με τον εργαστηριακό έλεγχο μπορούν να αναδειχθούν συγκεκριμένες αιτίες άνοιας (McKhann et al, 1984). Οι δυσκολίες στην εκμάθηση και αποτύπωση νέων πληροφοριών είναι τα πρώτα συμπτώματα που εμφανίζουν οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο Alzheimer. Σπανιότερα στην πρώιμη φάση της νόσου προεξάρχουν γλωσσικές και χωροκατασκευαστικές ή συμπεριφορικές διαταραχές. Στην έναρξη της νόσου, η σταδιακή έκπτωση της μνήμης και άλλες διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών (συγκέντρωση, κρίση, προσοχή, οργάνωση, σχεδιασμός) αρχίζουν να επηρεάζουν τις καθημερινές δραστηριότητες των ατόμων. Σε κάποιες περιπτώσεις, μη γνωσιακά συμπτώματα,

κυρίως κατάθλιψη, μπορεί να αποτελούν το βασικό σύμπτωμα στην έναρξη της άνοιας.

Η πρώιμη διάγνωση της νόσου θεωρείται σημαντική για πολλούς λόγους. Δίνει τη δυνατότητα στον ασθενή και στους οικείους του για καλύτερο προγραμματισμό όσον αφορά τη μελλοντική του φροντίδα, παρέχει τη δυνατότητα για πιο αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση και δίνει χρόνο στην οικογένεια να ενημερωθεί και να προσαρμοστεί στη διάγνωση. Σήμερα η έγκαιρη διάγνωση της νόσου είναι εφικτή, λόγω της χρήσης των βιολογικών δεικτών. Έτσι γίνεται πρώιμη ανίχνευση νοητικά υγιών ατόμων με κίνδυνο για νόσο Alzheimer με βάση την μέτρηση (χαμηλών) επιπέδων Αβ1-42 στο ΕΝΥ (παρακέντηση) και της εγκεφαλικής ατροφίας (MRI)(Scott et al, 2010).

1.7.Θεραπεία

Η φαρμακευτική αγωγή που συνιστάται στους ασθενείς με άνοια δε θεραπεύει τη νόσο. Αυτή συνίσταται στους αναστολείς της χολινεστεράσης και στη μεμαντίνη. Το 1993 εγκρίθηκε και χρησιμοποιήθηκε η τακρίνη, ο πρώτος αναστολέας χολινεστερασών, η οποία όμως, λόγω ηπατικής τοξικότητας δε χρησιμοποιείται πλέον. Οι αναστολείς της χολινεστεράσης έχουν ένδειξη για την ήπια-μέτρια νόσο Alzheimer, ενώ η μεμαντίνη έχει λάβει έγκριση στην Ευρώπη για τη θεραπεία των ασθενών με μέτρια-σοβαρή άνοια. Ευρέως χρησιμοποιούνται οι παρακάτω ουσίες: η δονεπεζίλη, που είναι εκλεκτικός αναστρέψιμος αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE), η ριβαστιγμίνη, που αναστέλλει και την AChE και τη βουτυρυλοχολινεστεράση (BuChE) και η γαλανταμίνη που αναστέλλει την AChE και τροποποιεί τους νικοτινικούς υποδοχείς (Evans et al, 2004). Η μεμαντίνη ανταγωνίζεται τους NMDA υποδοχείς, αναστέλλοντας την παθολογική ενεργοποίηση

των υποδοχέων NMDA λόγω αυξημένων επιπέδων γλουταμινικού στη συναπτική σχισμή.

Όσον αφορά, όμως, τη χρήση φαρμακευτικών θεραπειών στην άνοια, οι μελέτες διίστανται. Κάποιες έχουν δείξει πως μειώνουν την έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών και μάλιστα τους πρώτους μήνες τη βελτιώνουν, βελτιώνουν την λειτουργικότητα των ασθενών και μειώνουν τις διαταραχές συμπεριφοράς και παρατείνουν το χρόνο που οι ασθενείς δε χρήζουν εισαγωγής σε ιδρύματα (Evans et al, 2004, Τσολάκη, 2005). Όμως, άλλες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι λιγότερο από το 20% των ασθενών με νόσο Alzheimer παρουσιάζουν μέτρια αποτελεσματικότητα στη θεραπεία (Cacabelos 2007, Loveman et al, 2006), και σε μία ανασκόπηση 22 διπλά- τυφλών κλινικών δοκιμών των αναστολέων της χολινεστεράσης , αμφισβητείται η μεθοδολογία και το αποτέλεσμα των κλινικών μελετών και αναφέρεται πως λόγω του μικρού κλινικού αποτελέσματος, η χρήση των αναστολέων πρέπει να επαναπροσδιοριστεί (Kaduszkiewicz et al, 2005). Νέες θεραπείες έχουν εμφανιστεί τα τελευταία έτη, κυρίως αυτές που χρησιμοποιούν τα μονοκλωνικά αντισώματα. Μία από αυτές αφορά το aducanumab το οποίο είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που κατευθύνεται στο Ν-άκρο του αμυλοειδούς βήτα πεπτιδίου (Αβ). Ενδείκνυται για τη θεραπεία της νόσου του Alzheimer, ενώ θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή ή ήπιας βαρύτητας άνοια τύπου Alzheimer (FDA, 2021, Day et al, 2022).

1.8.Επιπτώσεις της άνοιας

Για κάθε κράτος η άνοια έχει ως αντίκτυπο τεράστιο κοινωνικό και οικονομικό κόστος, όπως είδαμε παραπάνω. Πιο συγκεκριμένα στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός της άνοιας το 2030 θα φτάσει τα 276.000 άτομα και το 2050 τα 365.000

άτομα (ADI, 2012). Με την εξέλιξη της νόσου από το στάδιο της αυτονομίας στο στάδιο της εξάρτησης, αναφέρεται μία σταδιακή αύξηση του κόστους που αφορά κυρίως την ιατρική φροντίδα και τη μείωση της παραγωγικότητας, καθώς η οικογενειακή δέσμευση μεγαλώνει και οι ώρες ενασχόλησης των φροντιστών με τους ασθενείς αυξάνει (Κυριόπουλος και συν, 2005, Καιτελίδου και συν.2013). Εκτός το οικονομικό κόστος που αναφέρθηκε παραπάνω, τη μεγαλύτερη επιβάρυνση, οικονομική και ψυχολογική έχουν οι φροντιστές των ασθενών με άνοια, η οποία επίσης αυξάνει με τη σταδιακή επιδείνωση των γνωσιακών λειτουργιών και τις αλλαγές στη συμπεριφορά των πασχόντων από άνοια. Για αυτό το λόγο οι έρευνες έχουν στραφεί σε παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν την ανάπτυξη ή την εξέλιξη της νόσου.

1.9.Παράγοντες κινδύνου

1.9.1. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει διάφορους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι σχετίζονται με την ανάπτυξη της νόσου Alzheimer, όπως η ηλικία, τα γενετικά χαρακτηριστικά, όπως το αλληλόμορφο ApoE ε4 και το οικογενειακό ιστορικό. Όμως, κανένας από αυτούς τους παράγοντες δε μπορεί να τροποποιηθεί με ιατρικές παρεμβάσεις ή με ατομική προσπάθεια.

Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Ηλικία
Γενετικά χαρακτηριστικά (αλληλόμορφο ApoE ε4)
Οικογενειακό ιστορικό
Χαμηλό μορφωτικό επίπεδο
Διαταραχές Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

1.9.2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Άλλοι παράγοντες κινδύνου, θα μπορούσαν με διάφορες παρεμβάσεις να τροποποιηθούν, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης γνωσιακής έκπτωσης, όπως, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, οι διαταραχές ύπνου, η κατάθλιψη κλπ. (Ballard et al, 2011). Μια ελληνική μελέτη εντόπισε την οικογενειακή κατάσταση, το ιστορικό κατάθλιψης και το οικογενειακό ιστορικό άνοιας, ως παράγοντες κινδύνου για τη νόσο Alzheimer (Tsolaki et al, 1997). Πιο αναλυτικά*, τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου*, μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής:

Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

1.Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου	*2.Τρόπος ζωής*	*3.Άλλοι παράγοντες κινδύνου*
Διαβήτης	Κάπνισμα	Ύπνος
Παχυσαρκία μέσης ηλικίας	Φυσική δραστηριότητα	Κατάθλιψη
Υπέρταση μέσης ηλικίας	Διατροφή	
Υπερλιπιδαιμία	Αλκοόλ	
	Γνωστική εξάσκηση	
	Κοινωνικές επαφές	

2. ΗΠΙΑ ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

2.1. Ορισμός-Διαγνωστικά κριτήρια

Η Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή χαρακτηρίζεται από γνωσιακά ελλείμματα που δεν επηρεάζουν σημαντικά τη διεξαγωγή δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής. Συχνά συνυπάρχουν υποκειμενικά γνωσιακά ενοχλήματα αλλά δεν είναι απαραίτητη ή ικανή η παρουσία τους για τη διάγνωση. Ειδικότερα απαιτείται η παρουσία αντικειμενικά προσδιορισμένων ελλειμμάτων με βάση ειδικές γνωσιακές δοκιμασίες για την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο του ατόμου. Τα παραπάνω ελλείμματα δεν είναι σφαιρικά αλλά αφορούν ένα ή το πολύ τρεις τομείς γνωσιακής λειτουργικότητας (επιτελικές λειτουργίες, προσοχή/ταχύτητα επεξεργασίας, γλωσσικές λειτουργίες, μάθηση και μνήμη) (Petersen et al., 2009). Επομένως, δεν θα πρέπει να πληρούνται τα κριτήρια του DSM-IV για την παρουσία άνοιας. Η διαφοροδιάγνωση ΗΓΔ και άνοιας βασίζεται κυρίως στη διατήρηση της ικανότητας εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων διαβίωσης αν και ενίοτε αναφέρεται ήπια έκπτωση στην ικανότητα ανταπόκρισης σε πιο απαιτητικές δραστηριότητες, κυρίως στον επαγγελματικό τομέα.

2.2. Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της ΗΓΔ εκτιμάται να είναι μεταξύ 16 και 20% μεταξύ των ατόμων ηλικίας άνω των 60 ετών και συνδέεται με υψηλό κίνδυνο άνοιας, με ποσοστά εξέλιξης μεταξύ 8 και 15% ετησίως (Roberts & Knopman, 2013; Petersen, 2011). Το 2002, εκτιμήθηκε ότι 5,4 εκατομμύρια άνθρωποι (22,2%) στις Ηνωμένες Πολιτείες ηλικίας 71 ετών και άνω, είχαν γνωστική έκπτωση χωρίς άνοια. Οι κύριοι υποτύποι περιλάμβαναν την πρόδρομη νόσο Alzheimer (8,2%) και την αγγειακή νόσο (5,7%). Κατά τη διαχρονική παρακολούθηση ασθενών με ΗΓΔ καταγράφηκε ετήσιο ποσοστό εμφάνισης άνοιας 11,7%. Το αντίστοιχο ποσοστό μεταξύ ασθενών με πρόδρομη νόσο Alzheimer ή μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 17-20%. Το ετήσιο ποσοστό θνησιμότητας ήταν 8% μεταξύ εκείνων με Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή χωρίς

άνοια και σχεδόν 15% μεταξύ εκείνων με γνωσιακή έκπτωση λόγω ιατρικών παθήσεων (Plassman et al, 2008).

Δυσχέρεια στην μελέτη αυτής της οντότητας προκαλεί και το γεγονός ότι παρουσιάζει κοινή συμπτωματολογία και κλινική επικάλυψη με διάφορα άλλα χρόνια νοσήματα. Αρκετά συχνά μάλιστα, όπως τονίστηκε εισαγωγικά, η συνύπαρξη με άλλα νοσήματα, μπορεί να καθυστερήσει ακόμη περισσότερο τη διάγνωση, γιατί η έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας μπορεί να αποδοθεί σε αυτές τις καταστάσεις, όπως: υποθυρεοειδισμός, νόσος Addison, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, χρόνια αναιμία, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, κατάθλιψη, νόσος Parkinson's, χρόνια εγκεφαλική λοίμωξη, όπως AIDS, μεταβολικές διαταραχές, ανεπάρκεια βιταμινών του συμπλέγματος Β, όπως Β12, συγγενείς ανωμαλίες Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), υδροκέφαλος, όγκοι, τραύματα, παρενέργειες και συνέργιες φαρμάκων και ουσιών με τοξική δράση κ.α. (Hamer et al., 2009, Papadopoulos et al., 2005).

Ο επιπολασμός της ΗΓΔ είναι υψηλότερος σε άτομα με πολύ χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, αν και δεν είναι σαφές αν αυτό οφείλεται στην χαμηλή εξοικείωσή τους με τυποποιημένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Έχει υπολογιστεί ότι τουλάχιστον 20% των Αμερικάνων άνω των 65 ετών έπασχαν από κάποιο είδος ψυχικής/νοητικής διαταραχής τουλάχιστον πριν από μία δεκαετία περίπου, η δε πρόβλεψη ότι το ποσοστό αυτό θα διπλασιαστεί μέσα στα επόμενα 30 χρόνια (Bachman et al., 1992), φαίνεται να επιβεβαιώνεται και να ξεπερνάει τα αναμενόμενα ποσοστά, αφού ο αριθμός των ηλικιωμένων αυτών ατόμων, υπολογίζεται ότι θα αυξηθεί κατά 70% μέχρι το 2050, παγκόσμια (Anderson-Hanley et al., 2012).

2.3. Κατηγορίες

Η ΗΓΔ μπορεί να διακριθεί σε:

[α] την αμνησική και

[β] τη μη αμνησική.

Η αμνησική ΗΓΔ έχει ως χαρακτηριστικό την κλινικά σημαντική εξασθένηση της μνήμης και θεωρείται πρόδρομη φάση για εμφάνιση άνοιας τύπου Alzheimer, χωρίς αυτό να αποτελεί κανόνα. Η μη αμνησική ΗΓΔ χαρακτηρίζεται από εξασθένηση άλλων γνωσιακών λειτουργιών (γλωσσικές, επιτελικές, ταχύτητα επεξεργασίας/προσοχή, οπτικοχωρική επεξεργασία και χωροκατασκευαστική ικανότητα).

Επίσης, η ΗΓΔ μπορεί να επηρεάσει έναν ή περισσότερους τομείς. Έτσι, ανάλογα με τα επίπεδα που επηρεάζονται μπορεί να ταξινομηθεί διαφορετικά σε 3 υποτύπους:

(1) Αμιγώς Αμνησική (pure amnestic),

(2) πολλαπλών τομέων αμνησική (amnestic multdomain), και

(3) μη αμνησική (non-amnestic) (Saunders et al, 2011).

Στην αμιγώς αμνησική ΗΓΔ τα αντικειμενικά ελλείμματα περιορίζονται σε δοκιμασίες που εκτιμούν την λεκτική ή/και οπτικοχωρική μνήμη επεισοδίων. Ενώ στην αμνησική πολλαπλών τομέων παρατηρούνται επιπρόσθετα ελλείμματα σε τουλάχιστον ένα άλλο τομέα πλην της μνήμης. Τέλος στην μη αμνησική ΗΓΔ παρατηρούνται ελλείμματα σε ένα ή περισσότερους γνωσιακούς τομείς ενώ η μνημονική ικανότητα διατηρείται σχετικά ανέπαφη. Αν και η αμιγώς αμνησική θεωρήθηκε αρχικά ότι σχετίζεται με το υψηλότερο ποσοστό μετατροπής σε νόσο Alzheimer, πρόσφατα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι πρώιμες βλάβες στην οπτική επεισοδιακή μνήμη, την εκτελεστική λειτουργία, τη σημασιολογική μνήμη, την προσοχή και τη μνήμη εργασίας είναι επίσης ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες της

εξέλιξης της ΗΓΔ σε νόσο Alzheimer (Saunders et al, 2011, Brandt et al, 2009, Klekociuk et al, 2014).

2.4. Παράγοντες κινδύνου - Γενικά στοιχεία

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ένα σχετικά μικρό ποσοστό ατόμων που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για ΗΓΔ σε κάποια στιγμή της ζωής τους, εμφανίζουν βελτιωμένες επιδόσεις στα απαιτούμενα νευροψυχολογικά τεστ όταν επανεξετάζονται. Ακόμα και αυτοί όμως εμφανίζουν υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης άνοιας σε σχέση μα άτομα που δεν πληρούσαν τα κριτήρια για ΗΓΔ κατά την αρχική εξέταση. Μελέτες που σχετίζονται με την ΗΓΔ επικεντρώνονται σε μηχανισμούς που αφορούν πρόδρομα στάδια της νόσου. Λόγω έλλειψης αποτελεσματικών θεραπειών για την άνοια, οι έρευνες έχουν επικεντρωθεί σε πιθανά τροποποιήσιμους παράγοντες που θα μπορούσαν να αποτρέψουν την εμφάνιση ΗΓΔ ή την εξέλιξη αυτής σε άνοια.

Έχουν εντοπιστεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΗΓΔ, οι περισσότεροι από τους οποίους είναι όμοιοι με της άνοιας. Αυτοί περιλαμβάνουν μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, όπως ηλικία, φύλο, γενετικοί παράγοντες (παρουσία του γονοτύπου της APOE-ε4), χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, ή διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού συστήματος (τραυματισμοί, ΚΕΚ, ισχαιμικό εγκεφαλικό). Στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβάνονται η γνωστική ενδυνάμωση, οι παράγοντες αγγειακού κινδύνου, οι καρδιαγγειακές νόσοι, οι νευροψυχιατρικές διαταραχές, η φυσική άσκηση κλπ. Αρκετοί τροποποιήσιμοι παράγοντες, όπως η παχυσαρκία, ο ύπνος, η σωματική δραστηριότητα, η δίαιτα, οι κοινωνικές επαφές και οι σωματικές και ψυχικές διαταραχές έχουν αναφερθεί ότι

σχετίζονται με γνωστική έκπτωση σε μελέτες στον ελληνικό πληθυσμό (Yannakoulia et al, 2015).

2.4.1. Παράγοντες κινδύνου για ΗΓΔ

Μεγαλύτερη ηλικία
-Αλληλόμορφο απολιποπρωτεΐνης ε4
-Φύλο: υψηλότερη στους άνδρες
-Χαμηλό μορφωτικό επίπεδο (λίγα έτη εκπαίδευσης)
-Παράγοντες αγγειακού κινδύνου: διαβήτης τύπου 2, υπέρταση, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα
-Καρδιαγγειακές νόσοι: στεφανιαία νόσος, κολπική μαρμαρυγή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλοπάθεια
-Συστηματική φλεγμονή: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
-Νευροψυχιατρικές διαταραχές: κατάθλιψη, άγχος, απάθεια

2.4.2. Προστατευτικοί παράγοντες

Ανώτερη εκπαίδευση
Γνωσιακές δραστηριότητες
Σωματική άσκηση
Διατροφικοί παράγοντες: μόνο και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA)
Μεσογειακή διατροφή

Ωστόσο, οι μελέτες που εξετάζουν παράγοντες που σχετίζονται με την εξέλιξη της ΗΓΔ σε άνοια είναι περιορισμένες. (Di Carlo et al., 2007; DeCarli et al., 2004; Farias, Mungas, Reed, Harvey, & DeCarli, 2009; Palmer et al., 2007; Xu et al., 2010).

2.5. Διάγνωση

Η διάγνωση της ΗΓΔ γίνεται αρχικά κλινικά λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό του ασθενούς, και κυρίως τις γνωσιακές αλλαγές (προσοχή, συγκέντρωση) ή τις αλλαγές στη μνήμη που επισημαίνει ο ίδιος ή κάποιος οικείος του, καθώς και τη λειτουργικότητά του. Η αρχική εκτίμηση μπορεί να γίνει με εργαλεία διαλογής όπως το Mini Mental State Examination (MMSE), και το Montreal Cognitive Assessment (MoCA), όμως ένας πλήρης νευροψυχολογικός έλεγχος, σε συνδυασμό με την κλινική εκτίμηση, θα δώσει μία τελική σαφή διάγνωση. Ο νευροψυχολογικός έλεγχος περιλαμβάνει αξιολόγηση των βασικών γνωστικών τομέων (μάθηση και μνήμη επεισοδίων, ταχύτητα επεξεργασίας/προσοχή, γλωσσική επεξεργασία και γνώση, επιτελικές λειτουργίες, οπτικοχωρική επεξεργασία και χωροκατασκευαστική ικανότητα) και την ύπαρξη συναισθηματικών διαταραχών (κατάθλιψη, άγχος). Ιδιαίτερη μνεία τις επιτελικές λειτουργίες γίνεται στο Κεφ. 3 καθώς αποτελούν αντικείμενο μελέτης της παρούσας εργασίας.

Θεραπεία

Στην παρούσα φάση, φαρμακολογικές θεραπείες για την ΗΓΔ δεν υπάρχουν ή δεν έχουν λάβει επίσημη έγκριση. Οι φαρμακολογικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται στην νόσο Alzheimer έχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Έχουν προταθεί άλλες μη φαρμακολογικές θεραπείες, όπως αλλαγές στον τρόπο ζωής και μείωση των πιθανών παραγόντων κινδύνου που θα μπορούσαν να επιβραδύνουν την

εξέλιξη της νόσου, όπως την εκμάθηση δεξιοτήτων για τη βελτίωση της μνήμης και της σκέψης (Rodda and Fryer, 2015).

3. ΕΠΙΤΕΛΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Οι επιτελικές λειτουργίες (Executive Functions) είναι απαραίτητες για τον έλεγχο της συμπεριφοράς και περιλαμβάνουν τις ακόλουθες μνήμη εργασίας, ανασταλτικός έλεγχος, γνωστική ευελιξία, έλεγχος της προσοχής, προγραμματισμός, συλλογισμός και επίλυση προβλημάτων. Σε αυτές περιλαμβάνονται επιπλέον, λειτουργίες που αφορούν τον έλεγχο των παρορμήσεων και τη ρύθμιση του συναισθήματος. Οι επιτελικές λειτουργίες επιτρέπουν στους ανθρώπους να επιτύχουν στόχους, να προσαρμοστούν σε νέες καθημερινές καταστάσεις και να διαχειρίζονται τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις.

Η αποτελεσματική εκτέλεση των περισσότερων επιτελικών λειτουργιών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από περιοχές της πλαγιοραχιαίας μοίρας του προμετωπιαίου φλοιού ενώ η εμπλοκή κροταφικών, ινιακών και βρεγματικών περιοχών φαίνεται να εξασφαλίζει την ενσωμάτωση αισθητηριακών πληροφοριών από τον εξωτερικό και εσωτερικό κόσμο (συγκινήσεις). Ιδιαίτερα η μνήμη εργασίας με διεργασίες παρακολούθησης και ελέγχου εσωτερικών και εξωτερικών ερεθισμάτων παίζει αποφασιστικό ρόλο στη διαχείριση των γνωστικών πόρων κατά την εκτέλεση άλλων γνωστικών λειτουργιών, όπως η μάθηση και η προσοχή. Η μνήμη εργασίας, και κατ’ επέκταση η προσοχή και η ταχύτητα επεξεργασίας εμφανίζουν ελλείμματα σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΗΓΔ. Όμως, ελλείμματα στη μνήμη εργασίας εμφανίζονται και σε ηλικιωμένους με νόσο Alzheimer, αλλά και σε μία πληθώρα άλλων γνωσιακών διαταραχών (νόσος Huntington, άνοια με σωμάτια

Lewy, μετωποκροταφική άνοια, αγγειακή άνοια). Γενικότερα, φαίνεται πως διαταραχές των επιτελικών λειτουργιών υπάρχουν σε πολλά σύνδρομα που οδηγούν σε άνοια (νόσος Parkinson, νόσος Huntington) (Woods and Troster, 2003). Για αυτό το λόγο είναι σημαντική η χρήση νευροψυχολογικών τεστ, ώστε να είναι σαφής η διάκριση μεταξύ φυσιολογικής γήρανσης, ΗΓΔ και νόσου Alzheimer.

4. Ο ΥΠΝΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΧΩΡΙΣ ΚΑΙ ΜΕ ΓΝΩΣΙΑΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

4.1. Γενικά

Πρόσφατα, έχει υπάρξει ενδιαφέρον για τη σχέση του ύπνου και των διαταραχών του με τη νοητική έκπτωση στους ηλικιωμένους. Ο ύπνος αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για τη ζωή. Αποτελεί την κατάσταση κατά την οποία γίνεται αποκατάσταση των λειτουργιών του οργανισμού. Χαρακτηρίζεται από περιόδους μειωμένου επιπέδου συνείδησης, μειωμένου τόνου των σκελετικών μυών και επιβράδυνση του μεταβολισμού. Επιπλέον, ο ύπνος παίζει σημαντικό ρόλο στις εγκεφαλικές μεταβολές που συντελούν στις διεργασίες της μάθησης και της σταθεροποίησης της μνήμης. Οι άνθρωποι έχουν ανάγκη για μια σταθερή περίοδο ύπνου περίπου 7-8 ωρών, κυρίως κατά τη διάρκεια της νύκτας, αυτή όμως ποικίλει ανάλογα με την ηλικία. Διαταραχές που αφορούν την ποσότητα ή/και την ποιότητα του ύπνου, μπορεί να επιφέρουν σωματικά και ψυχιατρικής φύσεως προβλήματα. Διακρίνονται δύο τύποι ύπνου:

- ο ύπνος τύπου REM, ο οποίος χαρακτηρίζεται από ταχείες οφθαλμικές κινήσεις, και
- ο ύπνος μη REM (non-REM)

Η σταδιοποίηση του ύπνου (Carley et al, 2016) γίνεται με την χρήση ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ, στα πλαίσια πολυυπνογραφίας).

- Στάδιο 1 Σχετίζεται με την έναρξη του ύπνου και υπάρχει μείωση στη δραστηριότητα κυμάτων α στο ΗΕΓ σε σχέση με το ΗΕΓ σε εγρήγορση με ανοιχτά μάτια, και παρουσία κυμάτων θ με συχνότητα 4-7 Hz.
- Στάδιο 2 Παρουσία υπνικών ατράκτων (spindles) 12–16 Hz και συμπλεγμάτων K (K-complexes) στο ΗΕΓ.
- Στάδιο 3 ή ύπνος βραδέων κυμάτων. Κυρίως κύματα Δέλτα (0,5-3 Hz) στο 20-50% του χρόνου. Στην αρχή του ύπνου, η παραμονή στο Στάδιο 3 διαρκεί περισσότερο σε σχέση με τα άλλα στάδια. Καθώς προχωρά η διάρκεια του ύπνου, η επιστροφή σε αυτό το στάδιο ελαττώνεται και αργότερα παραλείπεται εντελώς.
- Στάδιο REM (Rapid Eye Movement) με οξύαιχμα κύματα θ (sawtooth waves) ή με μοτίβα στο ΗΕΓ που προσομοιάζουν με αυτά της εγρήγορσης. Το στάδιο αυτό είναι σχετιζόμενο με τα όνειρα.

4.2.Αϋπνία

4.2.1. Αϋπνία –Κακός Ύπνος σε ηλικιωμένους χωρίς γνωσιακά προβλήματα

Η αϋπνία είναι το πιο συνηθισμένο πρόβλημα ύπνου, με πολλούς ενήλικες να αναφέρουν περιστασιακή αϋπνία και 10-15% να αναφέρουν χρόνια πάθηση (Buman et al, 2010). Η αϋπνία ορίζεται με βάση το ICSD (International Classification of Sleep Disorders) ως μία επίμονη δυσκολία με την επέλευση, τη διάρκεια και τη διατήρηση του ύπνου, που συμβαίνει παρά τις κατάλληλες συνθήκες και ευκαιρίες για ύπνο. Παράλληλα, προκαλεί ημερήσια συμπτώματα με κόπωση, μειωμένη διάθεση ή ευερεθιστότητα, γενική αδιαθεσία ή γνωσιακή έκπτωση κατά τη διάρκεια της μέρας (Sateia, 2014). Όταν αναφερόμαστε σε συμπτώματα αϋπνίας εννοούμε δυσκολία επέλευσης και διατήρησης του ύπνου και πρώιμη πρωινή αφύπνιση. Κακής ποιότητας ονομάζεται ο ύπνος όταν ο εξεταζόμενος αναφέρει μη αναζωογονητικό (non-

refreshing), ανήσυχο (restless) ή «φτωχό» (poor) ύπνο. Ο κακής ποιότητας ύπνος συχνά συνοδεύεται από ημερήσια συμπτώματα όπως αυτά αναφέρονται παραπάνω.

Η γήρανση γενικά, συσχετίζεται με αλλαγές στη φυσιολογία και την παθοφυσιολογία του ύπνου. Οι διαταραχές του ύπνου είναι συχνές στους ηλικιωμένους με το 50% των ατόμων άνω των 65 ετών να αναφέρουν χρόνια προβλήματα ύπνου (Neikrug et al, 2010). Πιο συγκεκριμένα, η φυσιολογική γήρανση οδηγεί σε κατακερματισμό του ύπνου και μείωση του ύπνου βραδέων κυμάτων (SWS) και REM (Vgontzas et al, 2003) καθώς επίσης, σχετίζεται με μειωμένη ικανότητα διατήρησης του ύπνου (αυξημένος αριθμός αφυπνίσεων και παρατεταμένες νυχτερινές αφυπνίσεις), μειωμένη διάρκεια νυχτερινού ύπνου και μειωμένης διάρκειας βαθύ ύπνο (ύπνος βραδέων κυμάτων).

Σύμφωνα με τα ευρήματα μιας μεγάλης κλίμακας μελέτης σε ηλικιωμένους στο γενικό πληθυσμό που διεξήχθη σε τρεις πολιτείες των ΗΠΑ (Foley et al, 1995), αναφέρεται επικράτηση μεταξύ 57 και 62% τουλάχιστον μίας αναφοράς προβλήματος ύπνου, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας έναρξης και διατήρησης του ύπνου, της πρώιμης πρωινής αφύπνισης, της υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας και του αισθήματος κούρασης κατά το ξύπνημα.

Μια άλλη πιο πρόσφατη μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη επίσης από τις ΗΠΑ επιβεβαίωσε το προηγούμενο εύρημα, αναφέροντας ότι το 55% των ηλικιωμένων εμφάνισε τουλάχιστον ένα σύμπτωμα αϋπνίας (Spira et al, 2014). Άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη Βόρεια Ιταλία (Merlino et al, 2010) και το Χονγκ Κονγκ (Chiu et al, 1999) βρήκαν συμπτώματα αϋπνίας στο 85 και 75% των ηλικιωμένων, αντίστοιχα, ενώ μια μελέτη στη Βραζιλία (Monteiro et al, 2014) διαπίστωσε ότι το 49,5% των συμμετεχόντων ανέφερε οποιοδήποτε σύμπτωμα αϋπνίας συμπεριλαμβανομένου του μη αναζωογονητικού ύπνου. Συνολικά, αυτά τα

αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι τα συμπτώματα αϋπνίας είναι πολύ διαδεδομένα σε κοορτές ηλικιωμένων που ποικίλλουν σε κοινωνικοοικονομικό και πολιτισμικό υπόβαθρο. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες σε ηλικιωμένους έχουν αναφέρει ότι η διατήρηση του ύπνου είναι το πιο κοινό σύμπτωμα τύπου αϋπνίας (Foley et al, 1995, Merlino et al, 2010, Chiu et al, 1999, Jaussent et al, 2012). Αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενα ευρήματα που αναφέρουν ότι η γήρανση σχετίζεται με αυξημένο κατακερματισμό του νυχτερινού ύπνου, που συχνά σχετίζεται με νυκτουρία (Merlino et al, 2010), ενώ η καθυστερημένη έλευση ύπνου δε φαίνεται να επηρεάζεται (Kales et al, 1984, Hirshkowitz et al, 1992).

Συμπερασματικά, ο αναφερόμενος επιπολασμός των διαταραχών ύπνου στους ηλικιωμένους κυμαίνεται, όπως είδαμε, μεταξύ 21 και 81% σύμφωνα με διάφορες μελέτες (Foley et al, 1995, Yannakoulia et al, 2014, Patel et al, 2018, Merlino et al, 2010). Μεταξύ των συμπτωμάτων της αϋπνίας, η δυσκολία διατήρησης του ύπνου είναι το πιο συχνό, ακολουθούμενο από δυσκολία έναρξης του ύπνου, ενώ η πρώιμη πρωινή αφύπνιση είναι το λιγότερο συχνό παράπονο (Byusse,2013).

4.2.2. Αϋπνία–Γνωστικές λειτουργίες σε ηλικιωμένους χωρίς γνωσιακά προβλήματα

Κάποιες συγχρονικές και προοπτικές μελέτες έχουν εξετάσει τη συσχέτιση μεταξύ συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας/κακού ύπνου και γνωστικής λειτουργίας και κατέληξαν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα. Μερικές από αυτές τις μελέτες προτείνουν ότι τα συμπτώματα αϋπνίας και ο κακός ύπνος συνδέονται με τη γνωστική έκπτωση (Jelicic et al, 2002, Potvin et al, 2012, Cricco et al, 2001, Jaussent et al, 2012), ενώ άλλοι καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι μόνο η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και όχι η αϋπνία, σχετίζεται με γνωστικές διαταραχές (Keage et al, 2012, Foley et al, 2001, Ohayon et al, 2010, Goveas et al, 2016). Είναι σημαντικό να

σημειωθεί ότι, ορισμένες από αυτές τις μελέτες δεν έχουν ελέγξει για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στη γνωστική έκπτωση, όπως σωματικές και ψυχικές διαταραχές, δημογραφικά στοιχεία και συνήθειες τρόπου ζωής. Επίσης, καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει το ρόλο των συμπτωμάτων αϋπνίας/κακού ύπνου σε ηλικιωμένους που κατοικούν στην κοινότητα σε περιοχές της νότιας Ευρώπης, όπως η Ελλάδα, μια περιοχή με διακριτά κοινωνικο-οικονομικά και πολιτιστικά χαρακτηριστικά.

4.2.3. Αϋπνία σε ηλικιωμένους με γνωστικά προβλήματα

Πρόσφατα, έχει υπάρξει ενδιαφέρον για τη σχέση του ύπνου και των διαταραχών του με τη νοητική έκπτωση στους ηλικιωμένους, καθώς το ένα τέταρτο των ηλικιωμένων με άνοια υποφέρει από σοβαρή νυχτερινή αϋπνία σε κάποιο στάδιο της νόσου. Η νυχτερινή ανησυχία στους ηλικιωμένους με γνωστικά προβλήματα προδιαθέτει σε γρηγορότερη γνωσιακή και λειτουργική έκπτωση και αποτελεί τις κύριες αιτίες ιδρυματοποίησης των πασχόντων με συνέπεια τη σοβαρή κλινική και κοινωνικο-οικονομική επιβάρυνση ασθενών και οικογενειών/ συστήματος Υγείας (Moe et al, 1995). Η νόσος Alzheimer, πιο συγκεκριμένα, συνοδεύεται από διαταραχές του ύπνου, όπως δυσκολία επέλευσης και διατήρησης του ύπνου, πρώιμη πρωινή αφύπνιση και διαταραχές του κιρκάδιου ρυθμού του ύπνου (sun-downing syndrome και ημερήσια υπνηλία) (Ancoli-Israel, 2005).

Λίγες μελέτες στο παρελθόν έχουν εξετάσει συχρονικά τη συσχέτιση μεταξύ γνωστικών επιδόσεων και συμπτωμάτων αϋπνίας σε ηλικιωμένους της κοινότητας με γνωστικά προβλήματα χρησιμοποιώντας αξιόπιστες κλίμακες όπως το MMSE (Auyeung et al, 2013) ή την πιστοποιημένη κλινική διάγνωση (Merlino et al, 2010) για να τεκμηριώσουν την γνωστική διαταραχή. Οι μελέτες αυτές κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα αφού η μία βρήκε ότι η εκσεσημασμένη υπνηλία και

όχι η αϋπνία σχετίζεται με την άνοια (Merlino et al, 2010), ενώ η άλλη βρήκε θετική συσχέτιση μεταξύ MMSE και συμπτωμάτων αϋπνίας (Auyeung et al, 2013). Επίσης, κάποιες μελέτες δε βρήκαν συσχυετίσεις μεταξύ αϋπνίας και γνωστικής έκπτωσης ή άνοιας (Chen et al, 2012, Cricco et al, 2001). Επιπλέον, μια συγχρονική προσέγγιση με ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας με άνοια σε εγκαταστάσεις υποβοηθούμενης διαβίωσης, έδειξε ότι τα άτομα με συμπτώματα αϋπνίας είχαν σημαντικά καλύτερες επιδόσεις στο MMSE σε σύγκριση με εκείνα χωρίς συμπτώματα αϋπνίας (Rao et al, 2008). Αξίζει να σημειωθεί ότι καμία από αυτές τις μελέτες δεν αξιολόγησε τη διάρκεια της αναφερόμενης αϋπνίας.

Υπάρχουν λίγες προοπτικές μελέτες που εξετάζουν αν τα υποκειμενικά συμπτώματα αϋπνίας και ο φτωχός ύπνος μπορούν να προβλέψουν τη γνωστική έκπτωση σε ηλικιωμένους και τα ευρήματά τους είναι επίσης αντικρουόμενα. Πιο συγκεκριμένα, κάποιες έδειξαν ότι συμπτώματα αϋπνίας ή αϋπνία κατά την αρχική εκτίμηση προέβλεψαν γνωστική έκπτωση κατά την επανεκτίμηση (Jelicic et al, 2002, Cricco et al, 2001, Jaussent et al, 2012). Μία άλλη μελέτη ανέδειξε ότι οι ηλικιωμένοι με μακροχρόνια αϋπνία και μακροχρόνια χρήση υπνωτικών είχαν διπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν άνοια κατά τη διάρκεια μιας τριετίας στο follow-up σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (Chen et al, 2012). Ελέγχοντας για τη χρήση υπνωτικών, τα αποτελέσματα παρέμειναν τα ίδια, και οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η μακροχρόνια αϋπνία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για γνωστική έκπτωση σε διάστημα τριετίας. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν τη σημασία της εξέτασης της διάρκειας της αϋπνίας ως προγνωστικού παράγοντα της γνωστικής λειτουργίας. Αντίθετα, δύο άλλες μελέτες διαπίστωσαν ότι το EDS (Excessive Daytime Sleepiness), αλλά όχι τα συμπτώματα αϋπνίας προέβλεπαν γνωστική έκπτωση κατά την παρακολούθηση (Keage et al, 2012, Foley et al, 2001). Υπάρχουν όμως και προοπτικές μελέτες με

αντίθετη συσχέτιση αϋπνίας-γνωστικής επιδείνωσης. Χρησιμοποιώντας έναν προοπτικό σχεδιασμό, οι Jaussent et al. (2012) διαπίστωσαν ότι τα παράπονα για αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας και ο συνολικός αριθμός παραπόνων αϋπνίας κατά την έναρξη, προέβλεπαν μειωμένο κίνδυνο για γνωστική έκπτωση κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 8 ετών (Jaussent et al, 2012).

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η υπάρχουσα βιβλιογραφία έχει αντικρουόμενα ευρήματα ως προς την συσχέτιση της αϋπνίας με την γνωστική λειτουργικότητα σε ηλικιωμένους με γνωστικά προβλήματα που διαβιούν στη κοινότητα, πιθανά και λόγω μεθοδολογικών προβλημάτων όπως η επαρκής διόρθωση συγχυτικών παραγόντων, η αξιόπιστη εκτίμηση της γνωσιακής κατάστασης των συμμετεχόντων κ.α., ενώ δεν υπάρχουν καθόλου μελέτες προερχόμενες από περιοχές της νότιας Ευρώπης με τα ιδιαίτερα γεωγραφικά, κοινωνικά και πολιτισμικά χαρακτηριστικά που έχουν.

4.3.Διάρκεια ύπνου και γνωστική λειτουργία

Με βάση τις διαφορές στον ύπνο σε ηλικιωμένα άτομα, η έρευνα έχει προσανατολιστεί και σε διερεύνηση της διάρκειας –εκτός από την ποιότητα- του ύπνου. Η διάρκεια του ύπνου μπορεί να προσδιοριστεί είτε υποκειμενικά με βάση τις αυτοαναφορές των εξεταζόμενων, είτε αντικειμενικά με την καταγραφή του ύπνου με χρήση ακτιγραφίας ή/και πολυυπνογραφίας.

4.3.1. Υποκειμενική Διάρκεια Ύπνου

Μελέτες στο παρελθόν έχουν εξετάσει πιθανές συσχετίσεις μεταξύ του υποκειμενικής διάρκειας ύπνου και την γνωστικής λειτουργικότητας σε μέσης/ μεγαλύτερης ηλικίας άτομα. Προοπτικές μελέτες που εξέτασαν τη αυτή έδωσαν μικτά αποτελέσματα: ορισμένες αναφέρουν ότι είτε ο μικρής διάρκειας ύπνος, είτε ο

μεγάλης διάρκειας ύπνος ή και τα δύο σχετίζονται με γνωστική εξασθένηση, ενώ άλλες μελέτες απέτυχαν να τεκμηριώσουν οποιαδήποτε τέτοια συσχέτιση (Chen et al, 2016, Virta et al, 2013, Benito-Leon et al, 2009, Keage et al, 2012, Niu et al, 2016, Potvin et al, 2012, Blackwell et al, 2014, Diem et al , 2016, Yaffe et al, 2011, Wu et al, 2017). Ειδικότερα, σε ένα δείγμα ηλικιωμένων γυναικών που κατοικούν στην κοινότητα, ο ύπνος λιγότερο από 5 ώρες τη νύχτα συσχετίστηκε με φτωχότερη συνολική γνωσιακή κατάσταση και χαμηλότερη απόδοση σε πολλούς από τους επιμέρους δείκτες της γνωστικής λειτουργίας (δηλ. λεκτική μνήμη, λεκτική ευχέρεια, μνήμη εργασίας) σε σύγκριση με γυναίκες που κοιμούνται 7 ώρες ή περισσότερες τη νύχτα (Tworoger et al, 2006). Είναι πιθανό οι διαφορές αυτές στα ευρήματα να είναι αποτέλεσμα των εγγενών περιορισμών του αυτοαναφερόμενου ύπνου, ειδικά μεταξύ ηλικιωμένων ατόμων με κάποια μορφή γνωστικής έκπτωσης, όπως η ΗΓΔ και η νόσος Alzheimer (Most et al, 2012, Hita-Yanez et al, 2013) .

4.3.2.Αντικειμενική διάρκεια ύπνου

Λίγες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί που να εξετάζουν συγχρονικά ή προοπτικά τη σχέση του αντικειμενικά μετρούμενου ύπνου με τη γνωστική λειτουργικότητα σε ηλικιωμένους χωρίς ή με γνωστικές διαταραχές. Οι μελέτες αυτές έχουν χρησιμοποιήσει βασικά δύο μεθόδους αντικειμενικής καταγραφής της διάρκειας του ύπνου : την ακτιγραφία και την πολυυπνογραφία (PSG).

Πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη σχεδόν 3000 ηλικιωμένων γυναικών που κατοικούν στην κοινότητα (γενικός πληθυσμός) (Blackwell et al, 2006), ο ύπνος μετρήθηκε με ακτιγραφία και δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του συνολικού χρόνου ύπνου (TST) και της γνωστικής λειτουργίας. Αντίθετα, βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ της αντικειμενικά μετρούμενης ποιότητας ύπνου και της γνωστικής έκπτωσης

γεγονός που οδήγησε τους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι «είναι η διαταραχή του ύπνου και όχι η ποσότητα που επηρεάζει τη γνωστική λειτουργία».

Σε ασθενείς με ΗΓΔ μέχρι τώρα, πολύ λίγες μελέτες και σε μικρά δείγματα έχουν εξετάσει συσχετίσεις μεταξύ των μετρήσεων του αντικειμενικού ύπνου και της γνωστικής απόδοσης. Οι μελέτες πολυυπνογραφίας (PSG) έχουν τυπικά συμπεριλάβει μικρό αριθμό ασθενών και οι συσχετίσεις μεταξύ μετρήσεων ύπνου και βαθμολογιών νευροψυχολογικών τεστ ήταν είτε αντικρουόμενες είτε μη ειδικές για την ΗΓΔ (Hita-Yanez et al, 2013, Maestri et al, 2015, Kim et al, 2011). Μια μεγαλύτερης κλίμακας μελέτη ακτιγραφίας σε ηλικιωμένες γυναίκες, που περιελάμβανε τόσο άτομα χωρίς γνωστική έκπτωση, όσο και ασθενείς με ΗΓΔ ή άνοια, ανέφερε σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ πολλών νευρογνωστικών βαθμολογιών και του συνολικού χρόνου ύπνου ή/και του χρόνου εγρήγορσης μετά την έναρξη του ύπνου (WASO), παράμετρος που αξιολογεί την ποιότητα του ύπνου (Spira et al, 2017) στο συνολικό δείγμα. Ωστόσο, αυτή η μελέτη δεν εξέτασε αυτές τις συσχετίσεις στην ομάδα ΗΓΔ ξεχωριστά. Άλλες μικρής κλίμακας μελέτες ακτιγραφίας σε ασθενείς με ΗΓΔ απέτυχαν να τεκμηριώσουν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των αντικειμενικών μετρήσεων του ύπνου, όπως η διάρκεια του ύπνου και της γνωστικής απόδοσης, ενώ ανέφεραν θετικές συσχετίσεις μεταξύ των διαταραχών του κιρκάδιου ρυθμού και της γνωστικής απόδοσης (Hayes et al, 2014, Westerberg et al, 2010, Naismith et al. 2014). Προηγούμενες συγχρονικές μελέτες σε μικρά δείγματα ασθενών με ΗΓΔ έχουν αντικρουόμενα ευρήματα σχετικά με τη διάρκεια ύπνου: ορισμένοι αναφέρουν μεγάλη διάρκεια ύπνου σε ασθενείς με ΗΓΔ, ενώ άλλοι δεν βρήκαν διαφορά μεταξύ ΗΓΔ και ομάδας ελέγχου (Westerberg et al, 2010, Naismith, et al, 2014, Hayes et al, 2014).

Σε ασθενείς με νόσο Alzheimer, προηγούμενες μελέτες ανέφεραν παρατεταμένο (μεγάλης διάρκειας) ύπνο, που τείνει να παρατείνεται περισσότερα καθώς η νόσος εξελίσσεται (Vitiello et al, 1990, Prinz et al, 1982). Σημειωτέον, οι Spira et al έχουν επίσης βρει σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της μεγάλης διάρκειας ύπνου και της έκπτωσης στη γνωστική απόδοση σε αυτά τα άτομα (Spira et al, 2017). Τέλος, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν και μεγαλύτερο χρόνο παραμονής στο κρεβάτι στη νόσο Alzheimer, η οποία αυξάνεται περαιτέρω καθώς η νόσος εξελίσσεται (Vitiello et al, 1990). Αυτό το εύρημα είναι αναμενόμενο δεδομένου ότι οι ασθενείς με μέτρια και βαριά νόσο Alzheimer παρουσιάζουν σημαντική λειτουργική έκπτωση, καθιστώντας τους λιγότερο δραστήριους και πιο απομακρυσμένους από κοινωνικές επαφές. Συμπερασματικά, με βάση τα παραπάνω φαίνεται η μέχρι τώρα βιβλιογραφία δε συμφωνεί ως προς τη σχέση μεταξύ διάρκειας ύπνου και γνωστικών επιδόσεων σε ασθενείς με ΗΓΔ και νόσο Alzheimer, ενώ οι μελέτες που διερευνούν την αντικειμενική διάρκεια του ύπνου είναι ελάχιστες και σε πολύ μικρά δείγματα.

5. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

5.1.Κατάθλιψη σε ηλικιωμένους

Η κατάθλιψη εμφανίζεται πολύ συχνά στους ηλικιωμένους. Το 3.0-4.5% των ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω που ζουν στην κοινότητα πάσχει από κατάθλιψη (Valkanova et al, 2017). Ο επιπολασμός της όμως αυξάνεται πολύ, όταν αυτή μελετάται σε ηλικιωμένους, που δέχονται φροντίδα σε ιδρύματα και μπορεί να πλησιάσει το 50%. Ηλικιωμένοι με παρουσία μετρίων συμπτωμάτων κατάθλιψης παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα επισκέψεων σε γιατρούς, αναφέροντας όμως περισσότερο σωματικές διαταραχές, σε σύγκριση με ηλικιωμένους χωρίς τέτοια

συμπτώματα (Cooper et al, 2015). Επίσης, η συχνότητα κλινικά σημαντικής καταθλιπτικής συμπτωματολογίας αυξάνεται δραματικά μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο (30-60% , Elie, 1998) , και σοβαρή χρόνια νόσο όπως καρκίνος 1,5-50% (Robinson, 1998).

Μελέτες που εξέτασαν την κατάθλιψη ή συμπτώματα κατάθλιψης στην Ελλάδα μεταξύ ηλικιωμένων ανέφεραν επιπολασμό που κυμαίνεται μεταξύ 8,6 και 60% (Argyriadou et al., 2001, Papadopoulos et al., 2005, Stylianopoulou et al., 2010, Mamplekou et al., 2010; Arvaniti et al. 2005, Argyropoulos et al., 2015). Αυτές οι μεγάλες διαφορές στον επιπολασμό της κατάθλιψης/ καταθλιπτικών συμπτωμάτων μεταξύ των μελετών, θα μπορούσαν να αποδοθούν στον τρόπο που ορίστηκε η κατάθλιψη/ καταθλιπτικά συμπτώματα, στο διαφορετικό μεθοδολογικό σχεδιασμό τους, και στα μικρά δείγματα που εξετάστηκαν.

5.2.Κατάθλιψη σε άτομα με γνωστικές διαταραχές

Η κατάθλιψη παρουσιάζεται συχνά και σε ασθενείς με γνωσιακές διαταραχές. Σε ασθενείς με νόσο Alzheimer, υπολογίζεται σε ποσοστό 20% και με αγγειακή άνοια σε ποσοστό 34% (Valkanova et al, 2017). Κατάθλιψη και άνοια είναι συχνές στους ηλικιωμένους και πολλές φορές συνυπάρχουν ενώ έχει τεκμηριωθεί τουλάχιστον μέτριου βαθμού συσχέτιση μεταξύ γνωστικής απόδοσης και καταθλιπτικών συμπτωμάτων στους ηλικιωμένους (Blazer, 2003, Psaltopoulou et al., 2008, Djernes 2006, Pellegrino et al., 2013). Αυτή η συννοσηρότητα προκαλεί στρες, μειώνει τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής, επιδεινώνει τη γνωσιακή έκπτωση και αυξάνει την επιβάρυνση των φροντιστών (Gutzmann et al, 2015). Η εμφάνιση κατάθλιψης σε μεγάλη ηλικία μπορεί να θεωρηθεί πρόδρομη συμπτωματολογία, παράγοντας κινδύνου ή προγνωστικός δείκτης για εμφάνιση

άνοιας (Bennett et al, 2014). Πιο συγκεκριμένα, οι ηλικιωμένοι με ιστορικό κατάθλιψης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας (Devi Bastida et al, 2016) και ειδικά, οι ασθενείς με ιστορικό επαναλαμβανόμενων καταθλιπτικών επεισοδίων είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν γνωστικές διαταραχές σε μεγαλύτερη ηλικία (Olaya et al., 2019, Ezzati et al., 2019, Ownby et al., 2006, Saczynski et al., 2010, Diniz et al., 2013, Richard et al., 2013, Chen et al., 2013, Chen et al., 2008, Andersen et al., 2005).

Ειδικότερα, κάποιες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει αύξηση κινδύνου εμφάνισης άνοιας μετά από πρώιμη εμφάνιση κατάθλιψης (Saczynski et al, 2010, Deví Bastida et al, 2016, Borza et al, 2019) , ή ακόμα και όψιμης εμφάνισής της, με τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας σε υγιή ηλικιωμένο πληθυσμό (Oh et al, 2021). Παρόλα η διεθνής βιβλιογραφία δε συμφωνεί με το εύρημα αυτό μια και άλλες μελέτες , δεν αποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων (Becker et al, 2009). Τέλος, σε μία άλλη μελέτη σε ηλικιωμένους στην Ελλάδα βρέθηκε ότι ασθενείς με κατάθλιψη και οικογενειακό ιστορικό άνοιας είχαν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου Alzheimer σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (Tsolaki et al, 1997), όπως αυτό επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες (Diniz et al, 2013, Ownby et al., 2006) που ανέφεραν ότι ασθενείς με κατάθλιψη είχαν, προοπτικά, σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας τύπου Alzheimer (OR=1.65, $p<0.001$) (Butters et al ,2008).

Σε ασθενείς με ΗΓΔ ο επιπολασμός της κατάθλιψης είναι ιδιαίτερα υψηλός και κυμαίνεται σε 20%-32% ανάλογα με τη μελέτη (Polyakova et al, 2013, Ismail et al, 2017). Επίσης, στους ασθενείς αυτούς όταν υπάρχει συννοσηρότητα με κατάθλιψη, ο κίνδυνος εμφάνισης άνοιας προοπτικά ήταν 2,5 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με αυτούς που δεν έπασχαν από κατάθλιψη (Modrego et al, 2004, Barnes et al, 2006).

Άλλες μελέτες, όμως, δεν κατέληξαν στη συσχέτιση κατάθλιψης, ως παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση άνοιας, σε άτομα με ΗΓΔ (Panza et al, 2008).

6. ΑΓΧΟΣ

Το άγχος είναι μία συχνή εκδήλωση στους ηλικιωμένους και μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής στα άτομα που πάσχουν από άνοια (Hoe, Cooper, & Livingston, 2013). Το 25%-71% των ηλικιωμένων με άνοια, βιώνει άγχος κατά τη διάρκεια της νόσου (Mintzer et al., 2005), ενώ ηλικιωμένοι που πάσχουν από άνοια και εμφανίζουν άγχος ως συννοσηρότητα, παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα ψυχολογικής δυσφορίας (Voyer, Verreault, Cappeliez, Holmes, & Mengue, 2005) και μεγαλύτερη δυσκολία στις καθημερινές δραστηριότητες σε σχέση με αυτούς που πάσχουν μόνο από άνοια και δεν εμφανίζουν άγχος (Wancata, Benda, Meise, & Windhaber, 2003) . Το άγχος έχει, επίσης, θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση άνοιας, ειδικότερα όταν πρωτοεμφανίζεται σε μεσήλικες (Gimson et al., 2018). Σε άτομα με ΗΓΔ ο επιπολασμός του άγχους κυμαίνεται από 9.9%-52% (Lyketsos et al., 2002, Palmer et al., 2007, Chan et al., 2011, Gallagher et al., 2011) και θα μπορούσε να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση νόσου Alzheimer σε άτομα με ΗΓΔ (Palmer et al, 2007), καθώς, επιπλέον, το άγχος μοιράζεται ορισμένους υποκείμενους αιτιολογικούς μηχανισμούς με την νόσο Alzheimer, όπως η φλεγμονή και η οξειδωτική βλάβη. Λόγω της αλληλοεπικάλυψης των συμπτωμάτων του άγχους με διάφορες σωματικές νόσους, τις παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής, και διαταραχές της διάθεσης, όπως η κατάθλιψη, το άγχος μπορεί να είναι δύσκολο να εκτιμηθεί σε ηλικιωμένα άτομα (Beattie, Pachana, & Franklin, 2010). Η αναγνώριση

της προέλευσης και της εξέλιξης αυτών των διαταραχών θα βοηθούσε στην ανάπτυξη θεραπειών και αποτελεσματικών στρατηγικών μεθόδων σχετικών με την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου. Δε γνωρίζουμε εάν αυτές οι διαταραχές είναι συμπτώματα της ίδιας της νόσου ή εάν αυτές αποτελούν δευτερογενείς εκδηλώσεις της κατάθλιψης και του στρες, τα οποία συχνά είναι παρόντα στα πρώιμα στάδια της νόσου.

7. ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΡΕΣ-ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

7.1.Δείκτες Φλεγμονής

Η ανίχνευση παραγόντων που σχετίζονται με τη γνωστική δυσλειτουργία είναι ένα πεδίο αυξημένου ενδιαφέροντος τόσο για τη θεραπεία ευάλωτων ατόμων όσο και για την εφαρμογή στρατηγικών για την επιβράδυνση της γνωστικής έκπτωσης που σχετίζεται με την ηλικία (Dominguez et al,2021, Dintica et al, 2022). Σε ηλικιωμένα άτομα χωρίς άνοια, είναι γνωστό ότι τα υψηλά επίπεδα βασικής (basal) κορτιζόλης και η συστηματική φλεγμονή συμβάλλουν ανεξάρτητα στη γνωστική έκπτωση . Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η παθογένεια της νόσου Alzheimer σχετίζεται όχι μόνο με μη φυσιολογική εγκεφαλική λειτουργία αλλά και με αλλαγές στο κεντρικό και περιφερικό ανοσοποιητικό σύστημα (Heneka, Carson, El Khoury et al., 2015).

Πρόσφατα, μελέτες έχουν δείξει ότι η παθολογία του εγκεφάλου στην άνοια μπορεί να σχετίζεται με την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών οδών (Regen et al, 2017, Casoli et al., 2010, Grammas et al, 2011). Επιπλέον, τα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών [όπως η ιντερλευκίνη (IL)-6 και το Tumor Necrosis Factor (TNF) α] έχουν βρεθεί αυξημένα σε ασθενείς με άνοια (Bagyinsky et al, 2017, Kaplin et al, 2009, Yang et al, 2009). Ωστόσο, πολλές αναφορές για τα επίπεδα

κυτοκίνης σε ασθενείς με ΗΓΔ ή νόσο Alzheimer είναι αμφιλεγόμενες ή ασαφείς, ιδιαίτερα εκείνες που παρέχουν δεδομένα για συχνά διερευνούμενες κυτοκίνες όπως ο TNF-α ή η IL-6 (Yamada et al, 1995, Richartz et al, 2005, Yasutake et al ,2006, Tarkowski et al, 2003).

Σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σε ηλικιωμένους με κατάθλιψη και νόσο Alzheimer διαπιστώθηκε ότι η IL-1β ήταν σημαντικά αυξημένη στη νόσο Alzheimer, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στην IL-6, στον TNF-α και στη CRP μεταξύ των ηλικιωμένων με νόσο Alzheimer και των υγειών μαρτύρων. Μόνο η IL-6 παρέμεινε σημαντικά υψηλότερη στους ηλικιωμένους που έπασχαν από κατάθλιψη (Ada et al, 2018). Μία άλλη ενδιαφέρουσα ανασκόπηση συνδέει την αύξηση στις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες με την κατάθλιψη, την ΗΓΔ και πιθανά την εξέλιξη σε άνοια, καθώς το χρόνιο στρες και η φλεγμονή μπορούν να αυξήσουν τη διαπερατότητα του εγκεφάλου και την παραγωγή κυτοκινών. Αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση της μικρογλοίας, αλλοιώσεις στη λευκή ουσία, απώλεια νευρωνικών και νευρογλοιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση καταθλιπτικών ή/και γνωσιακών συμπτωμάτων (Hayley et al, 2021). Λαμβάνοντας υπόψη τις ενδείξεις ότι τα επίπεδα της κυτοκίνης (π.χ. IL-6) φαίνεται να συσχετίζονται αντιστρόφως με τον όγκο του ιππόκαμπου (Geerlings et al, 2015, Yeram et al, 2021), έχει υποτεθεί ότι η IL-6 μπορεί να ενισχύσει την εξασθένηση της μνήμης, παίζοντας έναν πιθανό παθογόνο ρόλο στη νόσο Alzheimer, την αγγειακή άνοια και τη σχετιζόμενη με την ηλικία γνωστική έκπτωση (Seeman et al, 1997, Tanabe et al, 1997). Αντίθετα, σε μία προοπτική μελέτη ηλικιωμένων στους οποίους μετρήθηκαν τα επίπεδα κυτοκίνης [ιντερλευκίνης (IL)-1α, IL-1β, IL-6, IL-8 και παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)-α] κατά την έναρξη και την παρακολούθηση (2,5 έτη περίπου), φάνηκε ότι η άνοια μπορεί να προηγείται των αλλαγών στα επίπεδα των κυτοκινών στον ορό και στις

φλεγμονώδεις διεργασίες, αντί να προκύπτει από αυξημένες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (Ju-Wan Kim et al, 2018).

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι παρόλο που διαφαίνονται να υπάρχουν συσχετίσεις μεταξύ φλεγμονής και γνωστικών διαταραχών , περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη προκειμένου να επιβεβαιωθούν οι συσχετίσεις αυτές με καλά χαρακτηρισμένους και επαρκείς σε αριθμό πληθυσμούς ηλικιωμένων με γνωστικές διαταραχές με τις γνωστικές επιδόσεις, καθώς και προσδιοριστούν οι αλληλεπιδράσεις τους με άλλους παράγοντες που πιθανά σχετίζονται με το γνωστικό προφίλ της ομάδας αυτής ασθενών.

7.2.Δείκτες Στρες

Είναι γνωστό, όπως ήδη αναφέρθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης και η συστηματική φλεγμονή συμβάλλουν ανεξάρτητα στη γνωστική έκπτωση μεταξύ των ηλικιωμένων χωρίς άνοια. Μέτριου βαθμού συσχετίσεις μεταξύ επιπέδων κορτιζόλης και επίδοσης σε δοκιμασίες μνήμης επεισοδίων έχουν αναφερθεί από πολλές μελέτες (Roozendaal et al, 2011, Het et al, 2005, Shields et al, 2015, 2017). Επίσης, η απορρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) μπορεί να συνδέεται με παράγοντες που σχετίζονται με το στρες και να σχετίζεται με γνωστική έκπτωση στους ηλικιωμένους (Segerstrom et al, 2016, Crosswell et al, 2021, Peavy et al, 2013). Πολλές μελέτες έχουν προτείνει ότι τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης αναστέλλουν τη νευρογένεση, οδηγούν σε μειωμένο όγκο του προμετωπιαίου φλοιού και του ιππόκαμπου και έχουν αρνητικό αντίκτυπο στη λειτουργία της μνήμης (Karlamangla et al, 2005, Comijs et al, 2010), καθώς τόσο ο ιππόκαμπος όσο και ο προμετωπιαίος φλοιός είναι βασικές δομές για τη γνωστική λειτουργία και επομένως οι διαταραχές στη λειτουργία και/ή στη δομή τους μπορεί να έχουν μακροπρόθεσμες συνέπειες στη γνωστική ικανότητα (Cabeza & Nyberg, 2000; Lupien et al., 1998;

Stomby et al., 2016). Επιπλέον, άλλες μελέτες σε ηλικιωμένους έχουν δείξει αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βασικής κορτιζόλης και της γνωστικής απόδοσης (Sudheimer et al, 2014), ενώ οι αυξήσεις της κορτιζόλης φαίνεται να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για μεγαλύτερη γνωστική έκπτωση στη συνολική γνωστική λειτουργία, τη λεκτική μνήμη και τις επιτελικές λειτουργίες (Lee et al, 2007, Li et al, 2006, Marsland et al, 2008,) σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα με ή χωρίς γνωσιακή έκπτωση.

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι εκτός από τις γνωστικές διαταραχές , τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης μπορεί να αποδοθούν σε έκθεση σε διάφορους στρεσογόνους παράγοντες, όπως χρόνια φλεγμονή, υποσιτισμός ή τραυματικές εμπειρίες (Lupien et al, 1998, Sapolsky et al, 1986, Vgontzas et al, 2003). Διαπιστώνεται λοιπόν η έλλειψη μελετών που να εξετάζουν τα επίπεδα της κορτιζόλης σε μεγαλύτερα δείγματα ηλικιωμένων με καλά προσδιορισμένη διάγνωση ΗΓΔ / άνοιας και πλήρη νευροψυχολογικό έλεγχο καθώς και την αλληλεπίδραση με άλλους κλινικούς παραμέτρους και βιοδείκτες.

7.3.Σχέση ορμονών στρες και δεικτών φλεγμονής

Οι ορμόνες του στρες και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες φαίνεται να σχετίζονται μεταξύ τους με πολλαπλούς άμεσους και έμμεσους τρόπους (Elenkov et al, ,2002). Η κορτιζόλη φαίνεται να αναστέλλει τόσο τη μεταγραφή όσο και τη δράση των προφλεγμονωδών κυτοκινών (Marques-Deak et al, 2005, Hermann et al, 2006). Από την άλλη πλευρά, οι κυτοκίνες οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, είτε άμεσα επάγοντας την απελευθέρωση κορτιζόλης (Chapman et al, 1987, Spath-Schwalbe et al, 1998) είτε έμμεσα αναστέλλοντας τη μετατόπιση και τη σηματοδότηση του υποδοχέα γλυκοστεροειδών (Jonat et al, 1990, Pariante et al,

1999, Pace et al, 2007). Αναφέρθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια ότι τόσο η φλεγμονή, όσο και οι ορμόνες του στρες πιθανά αυξάνονται σε ηλικιωμένα άτομα με γνωσιακές διαταραχές, και ότι οι γνωστικές επιδόσεις σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα των παραγόντων αυτών , δηλ. αύξηση φλεγμονής/ ορμονών στρες σχετίζονται με χειρότερες επιδόσεις στις γνωστικές δοκιμασίες σε ηλικιωμένους με ή χωρίς γνωστικά προβλήματα. Ωστόσο, η βιβλιογραφία που εξετάζει τη συνδυασμένη επίδραση των υψηλών επιπέδων κορτιζόλης και της φλεγμονής είναι περιορισμένη. Σε μια προηγούμενη πιλοτική μελέτη που διεξήχθη σε ηλικιωμένους χωρίς γνωσιακή έκπτωση, οι συγγραφείς έδειξαν ότι η υψηλότερη κορτιζόλη, σε συνδυασμό με υψηλότερη IL-6 και TNF-α, σχετίζεται με μικρότερο όγκο ιππόκαμπου (Weaver et al, 2002), μια περιοχή κρίσιμη για τη γνωστική λειτουργία και τη γνωστική έκπτωση εάν η δομή ή η λειτουργία διαταραχθεί (Cabeza et al, 2000, Lupien et al, 1998, Stomby et al, 2016). Η κορτιζόλη, επιπλέον, έχει συσχετιστεί αρνητικά με τις επιδόσεις στις διάφορες επιτελικές λειτουργίες σε ηλικιωμένους (μνήμη εργασίας, γνωστική ευελιξία) και επομένως στη μνήμη (Lee et al., 2007; Comijs et al., 2010; Geerlings et al. , 2015).

Ο ιππόκαμπος και ο προμετωπιαίος φλοιός συσχετίζονται όχι μόνο με τη μνήμη, αλλά και με τις επιτελικές λειτουργίες, όπως π.χ. τη μνήμη εργασίας, ενώ και οι δύο αυτές περιοχές επηρεάζονται από τα επίπεδα της κορτιζόλης, καθώς συνδέεται άμεσα με τους υποδοχείς της σε αυτές τις εγκεφαλικές δομές (Lara & Wallis, 2015; Libby et al., 2014; Preston & Eichenbaum, 2013). Ωστόσο, μέχρι τώρα, από ό,τι γνωρίζουμε, καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει τη συνεργική επίδραση τόσο των βασικών επιπέδων της ορμόνης του στρες όσο και των επιπέδων φλεγμονής σε νευρογνωστικούς δείκτες, όπως η απόδοση σε τεστ επιτελικών λειτουργιών, είτε σε ηλικιωμένους με γνωσιακή εξασθένηση είτε σε υγιής ηλικιωμένους.

Β. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να εξετάσει τη σχέση των διαταραχών του ύπνου, της διάθεσης και του άγχους, και των δεικτών στρες και φλεγμονής, με τη γνωστική λειτουργικότητα (προσδιορισμένη είτε αδρά μέσω του κριτηρίου διαλογής MMSE είτε μέσω ενδελεχούς νευροψυχολογικής αξιολόγησης που υποστηρίζει διάγνωση ΗΓΔ ή άνοιας) σε μια μεγάλη πολιτισμικά ομοιογενή κοορτή ηλικιωμένου πληθυσμού (n=3140), που κατοικούσε κυρίως σε αγροτικές περιοχές της Περιφερειακής Ενότητας Ηρακλείου Κρήτης.

Επιμέρους στόχοι της εργασίας ήταν να διερευνήσει:

1. Την πιθανή σχέση του ύπνου και των διαταραχών του με τη γνωστική λειτουργικότητα, και συγκεκριμένα: (α) τον επιπολασμό και τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με συμπτώματα τύπου αϋπνίας στο γενικό πληθυσμό (βλ. Κεφ. 3.1.1), (β) τη συσχέτιση συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας με τη γνωστική εξασθένηση (βάσει της επίδοσης στο MMSE, βλ. Κεφ. 3.1.1), και (γ) τη σχέση μεταξύ ειδικών δεικτών γνωστικής λειτουργικότητας με τη διάρκεια και την ποιότητα του ύπνου (τόσο υποκειμενική όσο και αντικειμενικά προσδιοριζόμενη) σε ηλικιωμένους με ΗΓΔ και άνοια (βλ. Κεφ. 3.1.2).

2. Την πιθανή σχέση μεταξύ του ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας με τις γνωσιακές επιδόσεις και τα επίπεδα δεικτών φλεγμονής (βλ. Κεφ. 3.2).

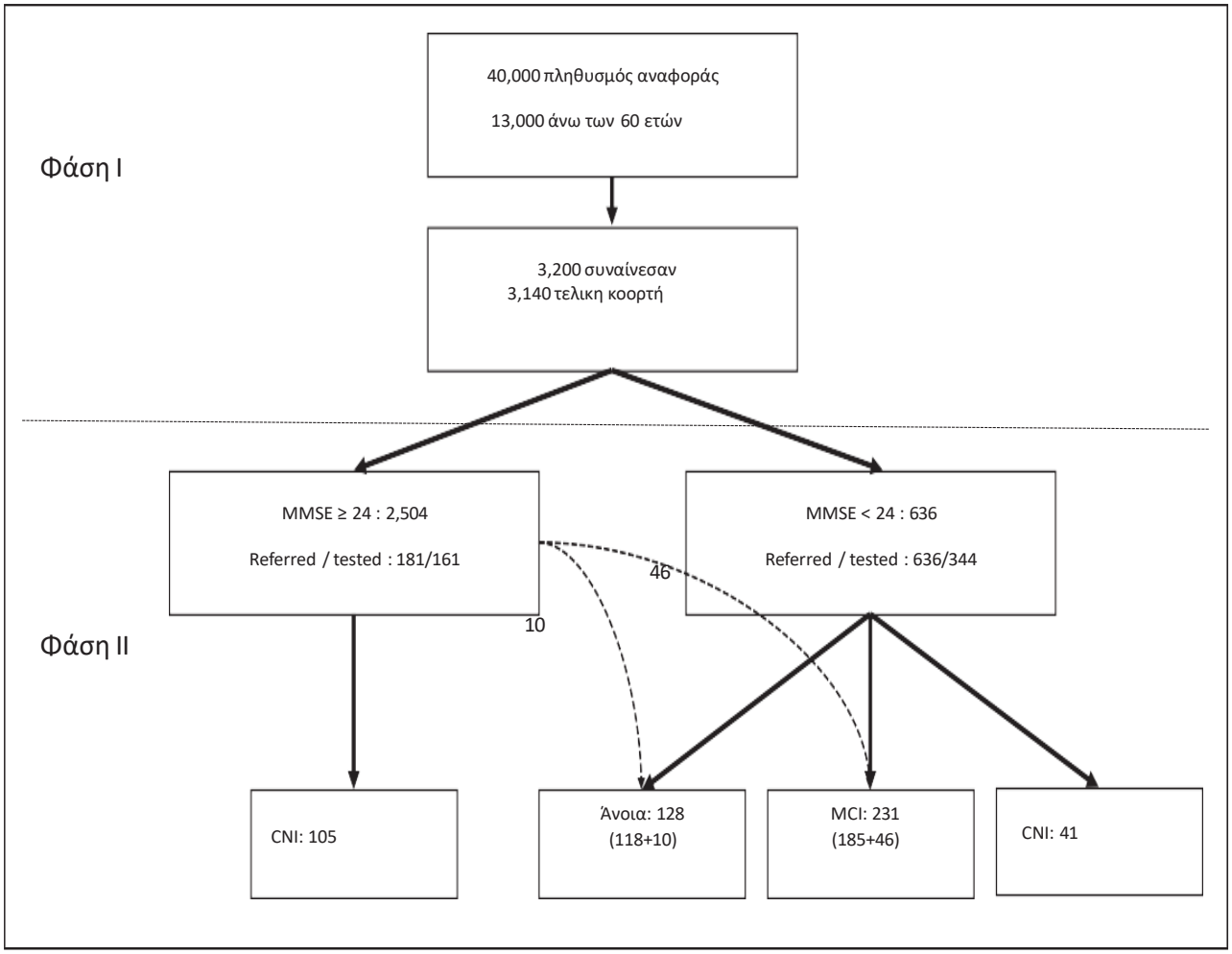
3. Την πιθανή συνεργιστική επίδραση των επιπέδων κορτιζόλης και φλεγμονής στη γνωσιακή απόδοση ηλικιωμένων χωρίς άνοια (βλ. Κεφ. 3.3).

4. Τη συχνότητα κατάθλιψης μεταξύ ηλικιωμένων ατόμων που διαβιούν στην κοινότητα και τη συννοσηρότητά της με τη γνωσιακή έκπτωση.(βλ. Κεφ 3.4)

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 ΚΟΟΡΤΗ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΤΗΣ ΚΡΗΤΗΣ

Η παρούσα εργασία χρησιμοποιεί δεδομένα από εκτενή βάση κοινωνικοδημογραφικών, νευροψυχιατρικών, νευροψυχολογικών, και ακτιγραφικών δεδομένων καθώς και μετρήσεων δεικτών φλεγμονής στο αίμα τα οποία αντλήθηκαν από την Κοορτή Ηλικιωμένων της Κρήτης (Cretan Aging Cohort), μια μεγάλη πολιτισμικά ομοιογενή κοορτή ηλικιωμένου πληθυσμού, που κατοικούσε κυρίως σε αγροτικές περιοχές του νομού Ηρακλείου, Κρήτης. Αναπτύχθηκε ως μέρος μίας διεπιστημονικής μελέτης («Thales: Multidisciplinary Network for the Study of Alzheimer's Disease») από μια ομάδα ειδικών, συμπεριλαμβανομένων ιατρών πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (ΠΦΥ), νευρολόγων, ψυχιάτρων, νευροψυχολόγων, γηριάτρων, γενετιστών και άλλων επαγγελματιών υγείας. Όπως περιγράφεται στο διάγραμμα ροής της Εικόνας 1 η ευρύτερη μελέτη διεξήχθη σε 2 φάσεις.



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής της μελέτης. CNI: Χωρίς Γνωσιακή Έκπτωση (Cognitively Non-impaired).

2.2. ΦΑΣΗ 1 ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.2.1. Συμμετέχοντες

Στην 1η φάση εξετάστηκαν 3140 ηλικιωμένοι ηλικίας 60-100 ετών, από ένα συνολικό πληθυσμό 3384 που προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν από τον γενικό γιατρό της πρωτοβάθμιας περίθαλψής τους (ΠΦΥ, ποσοστό ανταπόκρισης 92,8%). Τον παραπάνω πληθυσμό αποτελούσαν ηλικιωμένοι που επισκέφθηκαν για οποιονδήποτε λόγο (πλην επειγόντων και οξέων περιστατικών) 11 προεπιλεγμένες δομές ΠΦΥ (δύο κέντρα υγείας και εννέα περιφερειακά ιατρεία από τις 52 της περιφερειακής ενότητας Ηρακλείου). Σημειώνεται ότι περιφερειακή ενότητα

Ηρακλείου διαμένει περίπου ο μισός (305.490) πληθυσμός της Κρήτης (623.065, εθνική απογραφή 2011). Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης (αριθμός πρωτοκόλλου: 13541, 20/11/2010).

Μετά τον αποκλεισμό συμμετεχόντων με ελλιπή βασικά στοιχεία (MMSE και ηλικία), το τελικό δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από 3140 άτομα (56,8% γυναίκες), με μέση ηλικία 73,7 (SD=7,8, εύρος: 60-100) έτη, που είχαν συμπληρώσει κατά μέσο όρο 5,8 έτη τυπικής εκπαίδευσης (SD=3,3, εύρος: 0-18 έτη, βλ. Πίνακα 1). Στη μεγάλη τους πλειοψηφία είχαν συμπληρώσει 6 έτη επίσημης εκπαίδευσης (82,7%) και ζούσαν κυρίως σε αγροτικές περιοχές (86,2%). Σε σύγκριση με τον κρητικό πληθυσμό παρόμοιας ηλικίας (Εθνική απογραφή 2011) το δείγμα μας περιελάμβανε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό κατοίκων της υπαίθρου (86,2% έναντι 44,4% για τον κρητικό πληθυσμό, $p < .001$), ατόμων με ≤6 έτη τυπικής εκπαίδευσης (82,7% έναντι 71,5%, $p < .001$), γυναικών (56,8% έναντι 53,8%, $p = .002$) και ατόμων άνω των 80 ετών (24,6% έναντι 21,3%, $p < .001$). Παρόμοιες τάσεις καταγράφηκαν κατά τη σύγκριση του δείγματός μας με τον ελληνικό πληθυσμό (Συμπλ.πίνακας 1a -Suppl.Table S1a-).

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος ανάλογα με τη βαθμολογία στην κλίμακα MMSE

	Συνολικό δείγμα (n=3066)	MMSE ≤ 23 n = 604 (19.6%)	MMSE ≥ 24 n = 2462 (80.4%)	P
Ηλικία (έτη)[1]	73.5±7.8	78.1 ± 7.2	72.3 ±7.4	<0.0001[2]
Εκπαίδευση (έτη) [1]	5.8±3.3	3.9±2.8	6.3±3.2	<0.0001[2]
Φύλο (γυναίκες)	1755 (57.2%)	442 (73.2%)	1313 (53.3%)	<0.0001
Αγροτική κατοικία	2650 (86.4%)	510 (84.4%)	2140 (86.9%)	0.06
Οικογενειακή κατάσταση				
Άγαμος	86 (2.8%)	18 (3.0%)	68 (2.8%)	0.80
Έγγαμος	2173 (70.9%)	343 (56.8%)	1830 (74.3%)	0.0001
Διαζευγμένος/χήρος	807 (26.3%)	243 (40.2%)	564 (22.9%)	0.0001
Ζει μόνος	678 (22.1%)	203 (33.6%)	475 (19.3%)	0.0001
Δυσκολία έλευσης ύπνου	1336 (43.6%)	318 (52.6%)	1018 (41.3%)	<0.0001
Δυσκολία διατήρησης ύπνου	1658 (54.1%)	382 (63.2%)	1276 (51.8%)	<0.0001
Ξύπνημα νωρίτερα του επιθυμητού	1074 (35.0%)	224 (37.1%)	850 (34.5%)	0.11

Δυσκολία έλευσης ή διατήρησης ύπνου	1882 (61.4%)	437 (72.4%)	1445 (58.7%)	<0.0001
Ένα ή περισσότερα ενοχλήματα ύπνου	1980 (64.6%)	457 (75.7%)	1523 (61.9%)	<0.0001
Κατάθλιψη	375 (12.2%)	110 (18.2%)	265 (10.8%)	0.0001
Άγχος	127 (4.1%)	34 (5.6%)	93 (3.8%)	0.044
Ψυχική νόσος	476 (15.5%)	132 (21.9%)	334 (13.6%)	<0.0001
Χρήση βενζοδιαζεπινών	180 (5.9%)	47 (7.8%)	133 (5.4%)	0.03
Σωματική ασθένεια (αριθμός)	2.3±1.4	2.4±1.4	2.2±1.3	0.04[3]
Λειτουργικά ανεξάρτητος[4]	2622 (85.5%)	440 (72.8%)	2182 (88.6%)	0.0001
Μερικώς εξαρτημένος[4]	443 (14.4%)	164 (27.2%)	279 (11.3%)	0.0001
Κάπνισμα (τρέχον)	390 (12.7)	44 (7.3%)	346 (14.1%)	0.0001
Κατανάλωση αλκοόλ[5]	817 (26.6%)	114 (18.9%)	703 (28.6%)	0.0001
Φυσική δραστηριότητα[6]	1516 (49.4%)	280 (46.4%)	1236 (50.2%)	0.11
Βαθμολογία MMSE[1]	26.0±3.4	20.1±3.6	27.5±1.8	<0.0001[2]
ΔΜΣ[1]	29.9±4.9	30.0±5.0	29.9±4.9	0.68[2]
Περίμετρος μέσης (cm)[1]	103.0±12.3	102.3±12.4	103.2±12.3	0.14[2]

[1] Mean±SD, [2] t-test, [3] Mann-Whitney test, [4] Katz δείκτης ημερήσιας λειτουργικότητας, [5] >3 ποτά/εβδομάδα (τρέχον), [6]Περπάτημα κάθε ημέρα για τουλάχιστον 10 λεπτά. Οι υπόλοιπες τιμές p αφορούν κριτήρια z για διαφορές μεταξύ ποσοστών. ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος (Kg/m^2).

2.2.2. Διαδικασία και εργαλεία μέτρησης

Τα άτομα που συναίνεσαν ολοκλήρωσαν μία δομημένη συνέντευξη πρόσωπο με πρόσωπο από μία ειδικά εκπαιδευμένη νοσηλεύτρια. Χρησιμοποιήθηκε ένα δομημένο ερωτηματολόγιο για την καταγραφή κοινωνικοδημογραφικών πληροφοριών, ανθρωπομετρικών μετρήσεων, τα τρέχοντα προβλήματα σωματικής και ψυχικής υγείας με βάση το ιστορικό που αναφέρθηκε από ασθενείς και/ή φροντιστές καθώς και τα συνταγογραφούμενα φάρμακα, όπως αυτό επαληθεύτηκε από τους θεράποντες ιατρούς της ΠΦΥ. Οι κύριες ασθένειες που καταγράφηκαν ήταν καρδιομεταβολικές (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, περιφερική αγγειακή νόσος, δυσλιπιδαιμία), αναπνευστικό σύστημα (βρογχικό άσθμα), ορμονικό (υπερθυρεοειδισμός και υποθυρεοειδισμός), γαστρεντερικό σύστημα (πεπτικό έλκος, ηπατική νόσος και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου), μυοσκελετικό (αρθρίτιδα και οστεοπόρωση), νεφρική νόσος (νεφρική ανεπάρκεια), νευρολογικές νόσοι (εγκεφαλικό επεισόδιο, νόσος του Πάρκινσον, σκλήρυνση κατά πλάκας, και

επιληψία), ουροποιητικό σύστημα (καλοήθης υπερπλασία προστάτη), αιματολογικές νόσοι (αναιμία) και κακοήθεια οποιασδήποτε αιτιολογίας.

Επίσης, καθώς θα υπήρχαν διαφορές στη γνωστική απόδοση των ατόμων που πάσχουν από αϋπνία (Vignola et al, 2000) και χρησιμοποιούν βενζοδιαζεπίνες και των ατόμων που πάσχουν από αϋπνία και δε λαμβάνει φάρμακα, καταγράφηκε οποιοδήποτε φάρμακο βενζοδιαζεπίνης ή/και παρόμοιο με βενζοδιαζεπίνη (Z-drugs) που ελάμβαναν οι συμμετέχοντες κατά τις τελευταίες 2 εβδομάδες ως κατηγορική μεταβλητή. Υπολογίστηκε ο δείκτης Katz of Independence in Activities of Daily Living κατά τη διάρκεια της κλινικής συνέντευξης και χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση των συμμετεχόντων ως πλήρως ανεξάρτητοι (Βαθμολογία Katz ≥ 5) ή μερικώς εξαρτώμενοι για τη φροντίδα τους από άλλους (Βαθμολογία Katz≤4).

Συνήθειες διαβίωσης. Οι καθημερινές συνήθειες που καταγράφηκαν ήταν το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η σωματική δραστηριότητα. Πιο συγκεκριμένα, ορίστηκαν ως εξής: (1) τρέχον κάπνισμα (με βάση την ερώτηση «καπνίζεις αυτήν τη στιγμή»), (2) συχνότητα τρέχουσας κατανάλωσης αλκοόλ (με βάση την ερώτηση «πόσο συχνά πίνετε αλκοόλ»), και (3) σωματική δραστηριότητα (με βάση την ερώτηση «πόσες ημέρες περπατήσατε για περισσότερα από 10 λεπτά στη σειρά κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας"). Η κατανάλωση αλκοόλ και η σωματική δραστηριότητα κατηγοριοποιήθηκαν με την τιμή 1 για κατανάλωση του τριών ή περισσότερων αλκοολούχων ποτών/εβδομάδα και περπάτημα διάρκειας τουλάχιστον 10 λεπτών κάθε μέρα της εβδομάδας, αντίστοιχα. Όλες οι άλλες απαντήσεις κωδικοποιήθηκαν με 0. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν επίσης σε μέτρηση ύψους και βάρους για τον υπολογισμό του δείκτης μάζας (ΔΜΣ) σώματος.

Αδρή εκτίμηση γνωστικών λειτουργιών. Η συνολική γνωστική λειτουργία αξιολογήθηκε με χρήση της ελληνικής έκδοσης του τεστ Mini Mental State

Examination (MMSE) (Fountoulakis et al, 2000) για αξιολόγηση προσανατολισμού, εγγραφής, προσοχής, υπολογισμού, επεισοδιακής μνήμης και γλώσσας. Στην παρούσα κοορτή, το MMSE έδειξε επαρκή αξιοπιστία δοκιμής-επανεξέτασης ενός έτους (r=0,721, n=375). Το cut-off στο MMSE ορίστηκε σε 23/24 βαθμούς δεδομένου ότι η συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων (83%) είχε≤6 χρόνια βασικής εκπαίδευσης. Το παραπάνω κριτήριο είχε 92% ευαισθησία και 40% ειδικότητα για την ανίχνευση άνοιας στην υπο-ομάδα των 504 συμμετεχόντων που έλαβαν λεπτομερή νευροψυχιατρικό και νευροψυχολογικό έλεγχο. Βασιζόμενοι σε αυτό το cut-off, η κοορτή χωρίστηκε σε δύο ομάδες: την ομάδα με κίνδυνο για γνωστική εξασθένηση (n=604) και στην ομάδα χωρίς κίνδυνο (n=2462).

Συμπτώματα τύπου αϋπνίας. Τα συμπτώματα τύπου αϋπνίας που αξιολογήθηκαν ήταν: (1) δυσκολία έναρξης ύπνου (DIS), (2) δυσκολία διατήρησης του ύπνου (DMS) και (3) πρώιμη πρωινή αφύπνιση (EMA). Κάθε συμμετέχοντας έδινε την απάντηση «ναι – όχι» στις ακόλουθες ερωτήσεις: «έχεις δυσκολία να αποκοιμηθείς», «Δυσκολεύεσαι να κοιμηθείς» και "ξυπνάς το πρωί νωρίτερα από το επιθυμητό", αντίστοιχα, και οι απαντήσεις χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή τριών κατηγορικών μεταβλητών ως μεμονωμένα συμπτώματα. Η παρουσία οποιωνδήποτε εγκεκριμένων συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας καταγράφηκε σε μια επιπλέον κατηγορία με μεταβλητή 0 για απουσία συμπτωμάτων και 1 για παρουσία τουλάχιστον ενός συμπτώματος.

Κατάθλιψη. Τέλος, η πιθανή παρουσία κλινικής κατάθλιψης βασίστηκε σε αυτοαναφερόμενο ιστορικό τρέχουσας καταθλιπτικής διαταραχής ή σε συστηματική χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, που επιβεβαιώθηκε από τον θεράποντα ιατρό πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας.

2.3. ΦΑΣΗ 2 ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.3.1. Συμμετέχοντες

Οι συμμετέχοντες που είχαν πιθανή γνωστική εξασθένηση (MMSE<24, n=636) παραπέμφθηκαν για διεξοδική νευροψυχιατρική και νευροψυχολογική αξιολόγηση στη Φάση 2 της μελέτης. Ωστόσο, 344 συμμετέχοντες τελικά αξιολογήθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης: 54,1%). Μια ομάδα σύγκρισης, το μέγεθος της οποίας ορίστηκε περίπου στο 30% της ομάδας χαμηλού MMSE, σχηματίστηκε μέσω διαδικασίας αναλογικής διαστρωμάτωσης χρησιμοποιώντας την κατοικία (γεωγραφική περιοχή εντός του νομού Ηρακλείου), την ηλικία και το φύλο ως μεταβλητές διαστρωμάτωσης στα υπόλοιπα 2504 άτομα που σημείωσαν ≥24 βαθμούς στο MMSE. Όταν ο αριθμός των επιλέξιμων συμμετεχόντων υπερέβη το στοχευόμενο ποσοστό (δηλαδή, το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα χαμηλού MMSE), εφαρμόστηκε τυχαία επιλογή για τη συμπλήρωση μιας τελικής λίστας 181 ατόμων που κλήθηκαν να συμμετάσχουν στη Φάση ΙΙ της μελέτης. Από αυτούς οι 161 συμφώνησαν να συμμετάσχουν (ποσοστό ανταπόκρισης 88,9%, ποσοστό απώλειας 11,1%) και τους χορηγήθηκε νευροψυχιατρική και νευροψυχολογική αξιολόγηση. Συμμετέχοντες με χαμηλή βαθμολογία στο MMSE που δεν συμμετείχαν στη φάση ΙΙ για κάποιους λόγους (n = 292 αρνήθηκαν, δεν μπόρεσαν να εντοπιστούν ή απεβίωσαν) είχαν παρόμοια κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά με αυτών που τελικά αξιολογήθηκαν (n=344, Συμπληρωματικός Πίνακας 1 -Suppl. Table S1-). Το ίδιο ίσχυσε και για τους συμμετέχοντες με υψηλό MMSE που αξιολογήθηκαν στη Φάση 2 (n= 161) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με υψηλό MMSE που δεν αξιολογήθηκαν (n = 2,343, Συμπληρωματικός Πίνακας 2 -Suppl.Table S2-).

Μεταξύ των 344 ατόμων με χαμηλό MMSE (<24), οι 185 (53,8%) διαγνώστηκαν με ΗΓΔ και οι 118 (34,3%) με άνοια οποιουδήποτε τύπου, ενώ η

λεπτομερής νευροψυχολογική αξιολόγηση δεν εντόπισε σημαντικά γνωστικά ελλείμματα σε 41 (11,9%) συμμετέχοντες (ομάδα CNI, Εικόνα 1). Ανάμεσα στους 161 συμμετέχοντες με MMSE >24, οι 10 (6,2%) και οι 46 (28,6%) διαγνώστηκαν με άνοια και ΗΓΔ, αντίστοιχα και οι υπόλοιποι δεν είχαν γνωστικά ελλείματα (Εικόνα 1). Ο επιπολασμός άνοιας οποιουδήποτε τύπου ή ΗΓΔ, με αναγωγή στο δείγμα των 3140 συμμετεχόντων, ήταν 10,8% (9,7-11,9) και 32,4% (30,8-34,0), αντίστοιχα. Είναι αξιοσημείωτο ότι στο δείγμα της Φάσης 1 το ποσοστό ατόμων με γνωστή διάγνωση άνοιας δεν υπερέβη το 4,0%, υποδηλώνοντας ότι στη δική μας κοορτή περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με άνοια δεν είχε διαγνωστεί ότι πάσχει από άνοια μέχρι να εξεταστεί από ειδικούς. Η πιο συχνή αιτία άνοιας ήταν πιθανή AD (n =107, 83,5%). Άλλες διαταραχές που προσδιορίστηκαν ως αιτίες της άνοιας ήταν FTD (n = 6, 4,7%), LBD (n = 4, 3,1%), VaD (n = 5, 3,9%) και μικτή άνοια (n = 6, 4,7%, Συμπληρωματικός Πίνακας 3 -Suppl.Table S3-).

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει κοινωνικοδημογραφικά, ανθρωπομετρικά στοιχεία, παραμέτρους υγείας και τρόπο ζωής των τριών διαγνωστικών ομάδων, οι οποίες ήταν συγκρίσιμες στο φύλο, το δείκτη μάζας σώματος, το επάγγελμα, την οικογενειακή κατάσταση, τη διαβίωση σε αγροτική περιοχή, το τρέχον κάπνισμα, καθώς και την διάγνωση υπέρτασης, διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας και υποθυρεοειδισμού, αν και η γνωστική εξασθένηση (ΗΓΔ και άνοια) συσχετίστηκε με την προχωρημένη ηλικία. Επίσης, όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς με άνοια σκόραραν χειρότερα στο MMSE (ΜΟ: 17,8, SD= 5,3 μονάδες) σε σύγκριση με εκείνους με ΗΓΔ (ΜΟ: 22,1, SD=2,7 μονάδες, p<.001), οι οποίοι με τη σειρά τους σημείωσαν χαμηλότερη βαθμολογία από τα άτομα χωρίς γνωσιακή έκπτωση (ΜΟ: 26,1, SD= 3,1, p <.001). Σε σχέση με τα έτη εκπαίδευσης, ασθενείς με άνοια είχαν χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο (ΜΟ: 4,3, SD=3,1 έτη) από εκείνους χωρίς γνωσιακή έκπτωση

συμμετέχοντες (ΜΟ: 5,2, SD=3,1 έτη, p = 0,05) με τη διαφορά μεταξύ της πρώτης και της ομάδας ασθενών με ΗΓΔ να μην είναι στατιστικά σημαντική (ΜΟ: 4,5, SD= 3,0 έτη, p=0,3). Επιπλέον, το ποσοστό των ατόμων με 4 έτη εκπαίδευσης ήταν σημαντικά υψηλότερο μεταξύ των ασθενών με άνοια (42,5%) και ΗΓΔ (42,0%) από τα άτομα χωρίς ελλείμματα (26,7%, p = .005 και p = .003, αντίστοιχα).

Πίνακας 2. Σύγκριση ασθενών με άνοια και ΗΓΔ με γνωστικά φυσιολογικούς συμμετέχοντες (CNI) για κοινωνικοδημογραφικά, ανθρωπομετρικά στοιχεία, υγεία και τρόπο ζωής.

	A. CNI	B. ΗΓΔ	C. Dementia	A vs. B	A vs. C	B vs. C
N	146	231	128			
Γυναίκες, %	63.7	72.7	61.7	0.09	0.9	0.06
Ηλικία, έτη, mean (SD)	73.4 (7.2)	76.8 (7.0)	79.9 (6.0)	0.0001	0.0001	0.0001
MMSE, mean (SD)	26.1 (3.1)	22.1 (2.7)	17.8 (5.3)	0.0001	0.0001	0.0001
Εκπαίδευση, έτη, mean (SD)	5.2 (3.1)	4.5 (3.0)	4.3 (3.1)	0.1	0.05	0.3
Εκπαίδευση, 0-4 έτη, %	26.7	42.0	42.5	0.003	0.005	0.8
Αστική κατοικία, %	19.9	17.3	14.1	0.6	0.4	0.8
Οικογενειακή κατάσταση, %						
Έγγαμος	71.2	63.6	64.3	0.3	0.3	0.9
Άγαμος	2.7	4.8	3.9	0.5	0.5	0.8
Διαζευγμένος/χήρος	26.0	31.6	31.8	0.6	0.6	0.9
Επάγγελμα, %						
Οικιακά	23.6	35.4	28.6	0.3	0.3	0.2
Αγρότης	48.2	43.5	48.0	0.1	0.9	0.3
Εργάτης	5.5	6.2	5.1	0.5	0.9	0.8
Τεχνικός	5.5	1.9	5.1	0.1	0.9	0.2
Έμπορος	5.5	6.2	8.2	0.7	0.4	0.5
Κληρικός	10.9	6.2	4.1	0.2	0.1	0.7
Παιδαγωγός	0.9	0.6	1.0	0.8	0.9	0.7
Τρέχον κάπνισμα, %	9.6	5.6	9.4	0.16	0.9	0.2
Παλιός καπνιστής, %	33.6	20.0	25.0	0.002	0.1	0.3
Υπέρταση, %	67.8	72.7	62.5	0.4	0.4	0.06
Διαβήτης, %	29.5	24.2	22.7	0.3	0.2	0.8
Δυσλιπιδαιμία, %	47.9	43.7	39.8	0.4	0.2	0.5
Υποθυρεοειδισμός, %	15.1	12.1	7.1	0.4	0.06	0.2
ΔΜΣ, mean (SD)	30.5 (4.7)	29.9 (4.6)	29.3 (4.4)	0.6	0.09	0.8

Συντομεύσεις, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος; ΗΓΔ΄Ήπια Γνωσιακή ΔιαταραχήMMSE, Mini-Mental State Examination.

Η κατανομή των υποτύπων ΗΓΔ ήταν 22,9% καθαρά αμνησικός τύπος, 51,9% αμνησικός multi domain, και 23,8% μη αμνησικός (Συμπληρωματικός Πίνακας 3 -

Suppl.Table S3-). Οι υποτύποι ΗΓΔ δε διέφεραν σημαντικά στο φύλο, την οικογενειακή κατάσταση, ή τη γεωγραφική προέλευση (αγροτική/ αστική).

2.3.2. Διαδικασία και εργαλεία μέτρησης

Νευροψυχιατρική εξέταση. Στη φάση ΙΙ όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε ημιδομημένη συνέντευξη διάρκειας περίπου 2 ωρών σύμφωνα με ειδικό ερωτηματολόγιο, βασισμένο σε εκείνο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη HELIAD (Dardiotis et al, 2014). Το ερωτηματολόγιο αξιολόγησε, μέσω προσαρμοσμένων κλιμάκων, καθοριστικούς παράγοντες της υγείας των ατόμων, συμπεριλαμβανομένων των κοινωνικοδημογραφικών πληροφοριών, ιατρικό και οικογενειακό ιστορικό, δραστηριότητες αναψυχής, υποκειμενική λειτουργική αξιολόγηση, καθημερινές δραστηριότητες και συνήθειες αυτοφροντίδας, βασικές σωματικές ικανότητες, συνήθειες ύπνου, μνήμη/γνωστικά ελλείμματα, κατάθλιψη, άγχος και νευροψυχιατρικά συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένων των ψυχωτικών και συμπεριφορικών). Τα διατροφικά πρότυπα αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας μια ημι-ποιοτική κλίμακα συχνότητας τροφίμων. Πραγματοποιήθηκε επίσης αδρή νευρολογική εξέταση. Η νευροψυχιατρική αξιολόγηση έλαβε χώρα, σύμφωνα με την επιθυμία των συμμετεχόντων, στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, στις εγκαταστάσεις της Ιατρικής Σχολής στο Ηράκλειο, στα τοπικά Κέντρα Υγείας ή στο σπίτι του συμμετέχοντος. Πιστοποιημένοι νευρολόγοι, ψυχίατροι και παθολόγοι ολοκλήρωσαν αυτές τις αξιολογήσεις με τη βοήθεια εκπαιδευμένων βοηθών ερευνητών. Οι κλινικοί γιατροί που διεξήγαγαν τη συνέντευξη, συνέταξαν για κάθε ένα συμμετέχοντα μία έκθεση 2-3 σελίδων που περιλάμβανε πληροφορίες για το ιατρικό και το οικογενειακό ιστορικό τους, τις καθημερινές του και άλλες

δραστηριότητες, τα αποτελέσματα της νευροψυχιατρικής αξιολόγησης καθώς και η διαγνωστική εντύπωση του ιατρού.

Νευροψυχολογική αξιολόγηση. Νευροψυχολογική αξιολόγηση διάρκειας περίπου 2,5 ωρών πραγματοποιήθηκε από εκπαιδευμένους νευροψυχολόγους για την εκτίμηση μεγάλου εύρους γνωστικών τομέων. Συνολικά 14 γνωστικοί δείκτες που αξιολογούν την άμεση λεκτική μνήμη και μνήμη εργασίας, τη λεκτική και οπτικοχωρική επεισοδιακή μνήμη (μάθηση και καθυστερημένη ανάκληση), τις επιτελικές δεξιότητες (νοητική ευελιξία, ικανότητα επίλυσης προβλημάτων), τον έλεγχο της προσοχής (σε εργασίες διαρκούς απόδοσης και διάρκειας μνήμης) και την ταχύτητα επεξεργασίας, το λεξιλόγιο και τη σημασιολογική γνώση και ευχέρεια. Το χρονικό διάστημα μεταξύ του νευροψυχολογικού ελέγχου και της ακτιγραφίας ήταν ένας έως τρεις μήνες.

Η λεκτική βραχυπρόθεσμη μνήμη και μνήμη εργασίας καθώς και η λεκτική επεισοδιακή μνήμη σύντομων ιστοριών αξιολογήθηκαν με τη χρήση αντίστοιχων τεστ από την Greek Memory Scale (Simos, et al, 2011). Η επεισοδιακή μνήμη για αδόμητο λεκτικό υλικό (λίστα λέξεων) εκτιμήθηκε επιπρόσθετα με την ελληνική διασκευή του Rey Auditory Verbal Learning Test (Constantinidou et al, 2014, Geffen & Geffen, 2000). Η οπτικοκατασκευαστική ικανότητα και η οπτικοχωρική επεισοδιακή μνήμη αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το Taylor Complex Figure (Hubley et al, 2002). Οι γλωσσικές λειτουργίες (ικανότητα κατονομασίας και λεξιλογική γνώση, αντίστοιχα) εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας τις σύντομες φόρμες των ελληνικών προσαρμογών του Boston Naming και Peabody Picture Vocabulary tests (Simos et al, 2011) και δοκιμασία λεκτικής ευχέρειας (Semantic Verbal Fluency Test, Kosmidis et al, 2004). Η ταχύτητα οπτικοκινητικού συντονισμού και η γραφοκινητική ταχύτητα επεξεργασίας και παρατεταμένη προσοχή αξιολογήθηκαν

μέσω του Trail Making Test (TMT) Part A (Zalonis et al, 2008) και του Symbol Digit Modality Test (Constantinidou et al, 2012). Η επιτελικές ικανότητες εκτιμήθηκαν με το TMT Part B, την υποκλίμακα Initiation/Perseveration από τη συστοιχία Mattis Dementia Rating Scale (Katsarou et al, 2010), και την πειραματική μορφή της δοκιμασίας General Ability Measure for Adults (Naglieri & Bardos, 1997). Τέλος, η καθημερινή λειτουργική ικανότητα αξιολογήθηκε με την Ελληνική Κλίμακα Καθημερινής Λειτουργικότητας που εκτιμά 13 επιμέρους τομείς (Simos et al, 2011), και χορηγείται με τη μορφή δομημένης συνέντευξης με τον πλησιέστερο συγγενή ή φροντιστή. Οι αρχικές, μη προσαρμοσμένες βαθμολογίες σε όλα τα νευροψυχολογικά τεστ μετατράπηκαν σε τυπικές βαθμολογίες προσαρμοσμένες για την ηλικία και την εκπαίδευση χρησιμοποιώντας δημοσιευμένα πρότυπα που αναπτύχθηκαν για τον ελληνικό πληθυσμό (Simos et al, 2011).

Δείκτες φλεγμονής (IL-6, TNFa) και κορτιζόλη. Μεμονωμένα, πρωινά, δείγματα αίματος συλλέχθηκαν μεταξύ 10:00 π.μ. και 12:00 μ.μ., μεταφέρθηκαν σε φιαλίδια που περιείχαν EDTA (3 ανά ασθενή) και ψύχθηκαν μέχρι τη φυγοκέντρηση (εντός 3 ωρών) για την απομόνωση πλάσματος που διατηρήθηκε σε βαθιά κατάψυξη (-80 C). Ο TNFa και η IL-6 του πλάσματος μετρήθηκαν με την τεχνική ELISA (Human TNF-alpha Quantikine HS ELISA και Human IL-6 Quantikine HS ELISA κιτ αντίστοιχα, R&D Systems Europe, Abington, UK). Οι συντελεστές διακύμανσης μεταξύ των προσδιορισμών ήταν 12,74% για τον TNFa και 13,09% για την IL-6. Οι αντίστοιχοι συντελεστές διακύμανσης εντός της ανάλυσης ήταν 19,04% και 11,09% με κατώτερα όρια ανίχνευσης 0,209 και 0,133 pgr/ml. Η κορτιζόλη του πλάσματος μετρήθηκε με την τεχνική ELISA (κιτ Cusabio Human cortisol ELISA, cfb-e05111h, Cusabio Technology LLD, Texas, USA) με συντελεστές διακύμανσης μεταξύ και

εντός ανάλυσης 23,1% και 16,1%, αντίστοιχα και κατώτερο όριο ανίχνευσης 0,02 ngr/ml.

Υποκειμενικός ύπνος. Η παρουσία συμπτωμάτων που συνάδουν με την υπνική άπνοια ορίστηκε ως θετική απάντηση σε τουλάχιστον μία από τις παρακάτω ερωτήσεις: (α) «Γνωρίζετε/ Σας έχουν πει ότι σταματάτε να αναπνέετε ή έχετε ακανόνιστη αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου» (περιστασιακά, συχνά ή πάντα) και (β) «Ξέρετε/Σας έχουν πει ότι ροχαλίζετε κατά τη διάρκεια του ύπνου» (τουλάχιστον σε μέτριο βαθμό). Η παρουσία εκσεσημασμένης υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (EDS) ορίστηκε ως θετική απάντηση σε τουλάχιστον μία από τις παρακάτω ερωτήσεις: (α) «Νιώθετε ατονία ή υπνηλία κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας αλλά καταφέρνετε να μείνετε ξύπνιοι», και (β) «Έχετε κρίσεις ύπνου» ως «ναι» συχνά ή πάντα. Οι περιοδικές κινήσεις των ποδιών ορίστηκαν με βάση οποιαδήποτε θετική απάντηση στην ερώτηση: « Γνωρίζετε ή σας είπαν ότι κινείστε υπερβολικά στον ύπνο;». Τέλος, η υποκειμενική διάρκεια του συνήθους νυχτερινού ύπνου βασίστηκε στην ερώτηση "Πόσες ώρες κοιμάστε συνήθως τη νύχτα;"

Αντικειμενικός ύπνος. Η αντικειμενική μέτρηση του ύπνου πραγματοποιήθηκε με ακτιγραφία τριών 24ώρων (καθημερινές) με χρήση ακτιγράφου Actilife v6.9.5 (μοντέλο GT3XP, Pensacola, FL, USA) στο μη επικρατές χέρι σε συνδυασμό με ημερολόγια ύπνου που τηρούσε ο συμμετέχων (ή ο φροντιστής για αυτούς που είχαν διαγνωστεί με άνοια) αναφέροντας την «ώρα ύπνου» και «εκτός ύπνου» σε καθημερινή βάση και τις φορές που αφαιρέθηκε ο ακτιγράφος. Η νυχτερινή περίοδος ύπνου ορίστηκε με βάση τις ερωτήσεις «τι ώρα πήγες για ύπνο» και «τι ώρα σηκώθηκες από το κρεβάτι» στο ημερολόγιο ύπνου. Οι μεσημεριανοί ύπνοι τεκμηριώθηκαν με βάση την ακτιγραφία και το ημερολόγιο ύπνου. Ο μεσημεριανός ύπνος ορίστηκε ως ύπνος κατά τη διάρκεια της ημέρας διάρκειας

τουλάχιστον 20 λεπτών. Οι συμμετέχοντες με τουλάχιστον έναν μεσημεριανό ύπνο κατά τη διάρκεια των τριών 24ωρων ακτιγραφιών ταξινομήθηκαν ως «nappers», ενώ όσοι δεν είχαν κανέναν μεσημεριανό ύπνο, ταξινομήθηκαν ως «non-nappers».

Τα δεδομένα της ακτιγραφίας εξήχθησαν σε καθορισμένο υπολογιστή για ανάλυση. Αρχικά αφαιρέθηκαν από την ανάλυση περίοδοι χωρίς ακτιγραφική δραστηριότητα που με βάση τα ημερολόγια ύπνου δεν προσδιορίστηκαν ως ύπνος και στη συνέχεια υπολογίστηκαν μέσες τιμές για 3 συνεχόμενα 24 ώρα (με ώρα έναρξης στις 11.00 π.μ.) για τις παρακάτω παραμέτρους: (i) αποτελεσματικότητα νυχτερινού ύπνου (night sleep efficiency), χρόνος επέλευσης νυκτερινού ύπνου (night sleep latency), συνολικός χρόνος νυχτερινού ύπνου (night total sleep time), χρόνος παραμονής στο κρεβάτι τη νύκτα (night time in bed), χρόνος αφυπνίσεων μετά την έναρξη του νυκτερινού ύπνου (WASO), αριθμός αφυπνίσεων κατά τη διάρκεια της νύχτας, μέση διάρκεια αφυπνίσεων νυκτερινού ύπνου, διάρκεια 24ωρου (νυχτερινού και ημερήσιου) ύπνου (24-h TST) και 24ωρος χρόνος (νυχτερινός και ημερήσιος) παραμονής στο κρεβάτι (24h TiB). Στον υπολογισμό των παραπάνω τιμών δεν περιλήφθηκαν διαστήματα νυχτερινού ύπνου ≤ 3 ωρών.

2.3.3. Κλινική διάγνωση

Όλες οι πληροφορίες που ελήφθησαν μέσω του ιστορικού, της νευροψυχιατρικής και νευροψυχολογικής εξέτασης, ερωτηματολόγια και κάθε άλλο πρόσθετο διαθέσιμο δεδομένο (απεικονιστικές μελέτες και εργαστηριακά αποτελέσματα), εξετάστηκαν από πιστοποιημένο νευρολόγο και νευροψυχολόγο και επετεύχθησαν συναινετικές διαγνώσεις.

Η διάγνωση οποιουδήποτε τύπου ΗΓΔ (pure amnestic, amnestic multidomain, non-amnestic) βασίστηκε στα τροποποιημένα κριτήρια του Petersen (IWG-1)

(Winblad et al, 2004) έχοντας αποκλείσει ότι τα γνωστικά ελλείμματα οφείλονται σε σημαντική διαταραχή διάθεσης ή άγχους. Για να συμπεριληφθούν στην ομάδα ΗΓΔ οι ασθενείς έπρεπε να έχουν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και την εκπαίδευση τυπικές βαθμολογίες z < -1,5 σε δείκτες που προέρχονται από τουλάχιστον δύο τεστ εντός ενός δεδομένου γνωστικού τομέα (επεισοδιακή μνήμη, γλώσσα, προσοχή/εκτελεστικό) και να επιδεικνύουν ακέραια επίπεδα καθημερινής λειτουργικότητας σύμφωνα στην Ελληνική Κλίμακα Καθημερινής Λειτουργικότητας.

Η διάγνωση άνοιας βασίστηκε στα κριτήρια της τέταρτης έκδοσης του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (American Psychiatric Association, 1996) και τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (Winblad et al, 2004), αντίστοιχα. Πιθανή AD, αγγειακή άνοια (VaD), άνοια με σωμάτια Lewy (LBD), μεταβολές συμπεριφοράς στη μετωποκροταφική άνοια (bvFTD), και άλλοι τύποι FTD διαγνώστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984), NINDS-AIREN (Roman et al., 1993), DLB Consortium (McKeith et al., 2005), International Consortium για το bvFTD, Rascovsky et al., 2011), και τους Neary et al (1998), αντίστοιχα. Μικτή άνοια διαγνώστηκε σε περιπτώσεις συνύπαρξης τόσο πιθανής AD όσο και αγγειακής άνοιας στον ίδιο ασθενή (Roman et al., 1993). Η διάγνωση της άνοιας κοινοποιήθηκε στους συμμετέχοντες με αναλυτική επιστολή προς τον Ιατρό Πρωτοβάθμιας Φροντίδας με οδηγίες για την παρακολούθηση και την πιθανή θεραπεία.

Η διάγνωση πιθανής κλινικής κατάθλιψης βασίστηκε στα κριτήρια DSM-IV με βάση την κλινική εξέταση, λαμβάνοντας υπόψη τη βαρύτητα αυτοαναφερόμενων καταθλιπτικών συμπτωμάτων από την Κλίμακα Γηριατρική Κατάθλιψη (GDS-15) που μεταφράστηκε και επικυρώθηκε στα ελληνικά (Foundoulakis et al., 1999). Η κλίμακα GDS-15 περιλαμβάνει 15 ερωτήσεις που αποδέχονται απάντηση ναι/όχι και

έχει σχεδιαστεί ειδικά για την αξιολόγηση της κατάθλιψης σε γηριατρικούς πληθυσμούς.

Στα επόμενα κεφάλαια περιγράφονται τα χαρακτηριστικά των υπο-δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν για τη διερεύνηση των ερευνητικών ερωτημάτων της εργασίας, και οι αντίστοιχες στατιστικές αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν, παρατίθενται τα σχετικά αποτελέσματα και επιχειρείται συζήτηση των αποτελεσμάτων.

3.1 Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ

Το παρόν κεφάλαιο αφορά τη διερεύνηση του πρώτου κύριου ερευνητικού στόχου της εργασίας δηλαδή τη διευρέυνηση της πιθανής σχέσης μεταξύ συμπτωμάτων αϋπνίας και γενικότερα της ποιότητας του ύπνου, με τη γνωσιακή λειτουργικότητα ηλικιωμένων που διαβιούν στην κοινότητα.

Στα πλαίσια της επίτευξης αυτού του στόχου αρχικά εκτιμήθηκε η συχνότητα συμπτωμάτων αϋπνίας στο γενικό πληθυσμό (δεδομένα Φάσης Ι της Μελέτης Γήρανσης Κρήτης), καθώς και η σχέση μεταξύ συμπτωμάτων αϋπνίας και αδρής εκτίμησης της νοητικής λειτουργικότητας μέσω της κλίμακας MMSE (βλ. Κεφ. 3.1.1). Υποθέσαμε ότι άτομα που ανέφεραν τουλάχιστον ένα σύμπτωμα ενδεικτικό αϋπνίας θα σημείωναν χαμηλότερη επίδοση στην κλίμακα MMSE, ελέγχοντας για δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες.

Στο Κεφ. 3.1.2 εξετάζουμε τη σχέση μεταξύ της διάρκειας του ύπνου (τόσο με βάση την υποκειμενική εκτίμηση των συμμετεχόντων όσο και με βάση δεδομένα ακτιγραφίας) και ειδικών δεικτών γνωστικής λειτουργικότητας όπως προέκυψαν από τη Φάση 2 της Μελέτης Γήρανσης Κρήτης. Επιμέρους αναλύσεις επικεντρώθηκαν σε

κλινικές υπο-ομάδες και ιδιαίτερα σε άτομα με συγκεκριμένους υπο-τύπους ΗΓΔ αλλά και σε ασθενείς με πιθανή άνοια τύπου Alzheimer. Υποθέτουμε ότι (1) τα συμπτώματα αϋπνίας (υποκειμενικά/ αντικειμενικά) και η κακή ποιότητα ύπνου, τόσο υποκειμενική όσο και αντικειμενική (σύμφωνα με τον ακτιγραφικό δείκτη αποτελεσματικότητας ύπνου) θα σχετίζονται με χειρότερες επιδόσεις σε γνωστικές δοκιμασίες, σε άτομα με ΗΓΔ και πιθανή AD. Επίσης, (2) υποθέτουμε ότι ο μικρής διάρκειας και ο μεγάλης διάρκειας (υποκειμενικά/αντικειμενικά μετρούμενος) ύπνος σχετίζονται με χειρότερη επίδοση στις γνωστικές λειτουργίες σε άτομα με ΗΓΔ/AD.

3.1.1. Συμπτώματα αϋπνίας και γνωστική λειτουργικότητα στην κοορτή γήρανσης Κρήτης

Οι διαταραχές ύπνου είναι κοινές μεταξύ των ηλικιωμένων και ο αναφερόμενος επιπολασμός κυμαίνεται μεταξύ 21 και 81% χρησιμοποιώντας διαφορετικά κριτήρια και μεθοδολογία (Foley et al, 1995, Merlino et al, 2010, Auyeung et al, 2013, Monteiro et al, 2014, Chiu et al, 1999, Patel et al, 2018). Όπως αναφέρεται στο Κεφ. 4.2.2.του γενικού μέρους, καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει το ρόλο των συμπτωμάτων αϋπνίας/κακού ύπνου σε ηλικιωμένους που κατοικούν στην κοινότητα σε περιοχές της νότιας Ευρώπης, όπως η Ελλάδα, μια περιοχή με ξεχωριστά κοινωνικοοικονομικά και πολιτισμικά χαρακτηριστικά. Ο πληθυσμός του νησιού θεωρείται ότι μοιράζεται κοινό τρόπο ζωής, διατροφή και πολιτιστικά χαρακτηριστικά, όπως το δίκτυο διευρυμένης οικογένειας, τους στενούς δεσμούς της κοινότητας και τη μεσογειακή διατροφή. Ειδικοί στόχοι των αναλύσεων που περιγράφονται στο τρέχον υποκεφάλαιο είναι (α) η εκτίμηση της συχνότητας και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με συμπτώματα τύπου αϋπνίας και (β) η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας με τη γνωστική

λειτουργικότητα στο συνολικό δείγμα της μελέτης γήρανσης Κρήτης ελέγχοντας για την παράλληλη επίδραση σωματικών διαταραχών, συμπτωμάτων κατάθλιψης, κοινωνικοδημογραφικών χαρακτηριστικών και χαρακτηριστικών τρόπου ζωής.

3.1.1.1. Ειδική μεθοδολογία

Συμμετέχοντες

Οι αναλύσεις του Κεφ 3.1.1 πραγματοποιήθηκαν στο συνολικό δείγμα της Μελέτης Γήρανσης Κρήτης (δεδομένα Φάσης Ι) και τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Στατιστικές αναλύσεις

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με συμπτώματα αϋπνίας. Πραγματοποιήθηκαν μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ των συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας (παρουσία οποιουδήποτε συμπτώματος τύπου αϋπνίας) και των παρακάτω ανεξάρτητων (κατηγορικών) μεταβλητών: κατάθλιψη, άγχος, παρουσία >3 συννοσηρών σωματικών νοσημάτων, χηρεία, χρήση βενζοδιαζεπινών, σωματική δραστηριότητα, κάπνισμα και συχνή κατανάλωση αλκοόλ. Οι βενζοδιαζεπίνες έχουν ένδειξη κυρίως για αγχώδεις διαταραχές, και ως εκ τούτου, άγχος και χρήση βενζοδιαζεπινών μπορεί να επικαλύπτονται. Έτσι, για να εξετάσουμε το άγχος ως παράγοντα συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας, τρέξαμε το ίδιο μοντέλο, εξαιρουμένης της χρήσης βενζοδιαζεπινών. Δεδομένης της σημαντικής συσχέτισης μεταξύ πολλών ανεξάρτητων μεταβλητών και ΔΜΣ (βλ. Πίνακα 3), ο τελευταίος συμπεριλήφθηκε επίσης στο μοντέλο ως συνεχής συμμεταβλητή.

Η σχέση μεταξύ συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας με τη γνωστική λειτουργικότητα. Δύο σετ προκαταρκτικών μονοπαραγοντικών αναλύσεων διενεργήθηκαν, μία χρησιμοποιώντας τη βαθμολογία MMSE ως κατηγορηματική

μεταβλητή (με την τιμή 0 για την ομάδα με MMSE ≥ 24 και την τιμή 1 για την ομάδα με MMSE ≤ 23), και η δεύτερη χρησιμοποιώντας τη βαθμολογία MMSE ως συνεχή μεταβλητή.

Το πρώτο σετ μονοπαραγοντικών αναλύσεων συνέκρινε την ομάδα χαμηλού και την ομάδα με υψηλό MMSE στην συχνότητα των αναφερόμενων παραπόνων ύπνου, καθώς και σε αρκετές πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Το κριτήριο z για αναλογίες (ποσοστά) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων ομάδες στις κατηγορικές μεταβλητές (δηλαδή, σε καθένα από τα τρία συμπτώματα τύπου αϋπνίας ή την παρουσία τουλάχιστον ενός από τα τρία συμπτώματα αϋπνίας, φύλο, οικογενειακή κατάσταση, μόνος/χηρεία, κατάθλιψη, άγχος, ψυχική ασθένεια, λειτουργική ανεξαρτησία, μερική λειτουργική εξάρτηση, χρήση βενζοδιαζεπινών, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ και σωματική δραστηριότητα). Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων γνωστικής λειτουργικότητας στις συνεχείς μεταβλητές (ηλικία και εκπαίδευση σε έτη, ΔΜΣ, περίμετρος μέσης) αξιολογήθηκαν μέσω t-test, ενώ για τη σύγκριση των ομάδων στον αριθμό των φυσικών συννοσηροτήτων χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο Mann–Whitney U.

Στο δεύτερο σετ μονοπαραγοντικών αναλύσεων εξετάσαμε τη συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας στο MMSE (ως συνεχή μεταβλητή) με την παρουσία τουλάχιστον ενός από τα τρία καταγεγραμμένα συμπτώματα τύπου αϋπνίας. Ελέγχθηκε επίσης η συσχέτιση της βαθμολογίας στο MMSE με σειρά πιθανών συγχυτικών παραγόντων (φύλο, αγροτική κατοικία, οικογενειακή κατάσταση, μόνος/χηρεία, κατάθλιψη, άγχος, λειτουργική ανεξαρτησία, κάπνισμα, χρήση βενζοδιαζεπίνης, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική δραστηριότητα, ηλικία και εκπαίδευση σε χρόνια, ΔΜΣ και περίμετρος μέσης). Οι συσχετισμοί εξετάστηκαν

μέσω του συντελεστή ρ του Spearman για κατηγορικές μεταβλητές και το δείκτη Pearson r για συνεχείς μεταβλητές.

Τέλος, με βάση τα αποτελέσματα των μονοπαραγοντικών αναλύσεων, η συμβολή της παρουσίας τουλάχιστον ενός συμπτώματος τύπου αϋπνίας στις βαθμολογίες MMSE αξιολογήθηκε μέσω πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Οι παρακάτω μεταβλητές ελέγχου συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο καθώς ο βαθμός συσχέτισής τους με τη βαθμολογία MMSE ήταν r/ρ>0,029 (p<0,1): Φύλο, ηλικία, χρόνια εκπαίδευσης, κατάθλιψη, άγχος, χηρεία (ή μόνος), κάπνισμα, χρήση βενζοδιαζεπινών, κατανάλωση αλκοόλ και ΔΜΣ. Οι όροι αλληλεπίδρασης κάθε πιθανού συγχυτικού παράγοντα με καθένα από τα τρία συμπτώματα αϋπνίας εισήχθησαν επίσης, ένας κάθε φορά σε ξεχωριστά μοντέλα. Όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές εισήχθησαν μαζί σε κάθε μοντέλο. Δεδομένου ότι η χηρεία και το να ζει κανείς μόνος είχαν ισχυρή συσχέτιση (ρ=0,74), αναλύθηκαν σε ξεχωριστά μοντέλα. Η γενίκευση των αποτελεσμάτων όταν αντιμετωπίζεται το MMSE ως κατηγορική μεταβλητή ελέγχθηκε μέσω μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιώντας τις ίδιες ανεξάρτητες και συγχυτικές μεταβλητές όπως αυτές που χρησιμοποιούνται στα μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης.

Συμπληρωματικές αναλύσεις αξιολόγησαν τις συσχετίσεις της βαθμολογίας στο MMSE στα ακόλουθα υποδείγματα: (1) Συμμετέχοντες που σημείωσαν > 24 βαθμούς στο MMSE, (2) Συμμετέχοντες που σημείωσαν > 24 βαθμούς στο MMSE με 6 ή περισσότερα έτη εκπαίδευσης, και (3) Συμμετέχοντες που σημείωσαν > 23 βαθμούς στο MMSE έχοντας λιγότερα από 6 χρόνια εκπαίδευσης.

Πίνακας 3. Συσχετίσεις (Pearson r or Spearman ρ) μεταξύ βαθμολογίας MMSE, συμπτωμάτων αυπνίας και μεταβλητών ελέγχου στο συνολικό δείγμα

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1.MMSE	1															
2.Ηλικία (έτη)	-.405‡	1														
3.Εκπαίδευση (έτη)	.418‡	-.327‡	1													
4.Φύλο (άνδρας)	.193‡	.092‡	.159‡	1												
5.Αυπνία [i]	-.156‡	.041†	-.129‡	-.153‡	1											
6.Κατάθλιψη[ii]	-.103‡	.019	-.035	-.121‡	.056†	1										
7.Άγχος[ii]	-.053†	.025	-.024	-.044	.067‡	.105‡	1									
8.Χηρεία	-.208‡	.266‡	-.201‡	-.290‡	.111‡	.105‡	.019	1								
9. Ζει μόνος	-.169‡	.222‡	-.159‡	-.247‡	.102‡	.085‡	.023	.74‡	1							
10. Κατανάλωση αλκοόλ[iii]	.093‡	.077‡	.047†	.447‡	-.093‡	-.070‡	-.009	-.159‡	-.142‡	1						
11. Κάπνισμα[iv]	.094‡	-.149‡	.085‡	.182‡	-.068‡	.037	.022	-.070‡	-.069‡	.092‡	1					
12. Ημερήσια άσκηση[v]	.062†	-.144‡	.081	.199‡	-.012	-.057†	.008	-.108‡	-.097‡	.088‡	.061†	1				
13. >3 σωματικές ασθένειες[ii]	-.26	.058‡	-.057†	-.098‡	.064‡	.049†	.068‡	.044	.005	-.032	-.055†	-.103‡	1			
14. ΔΜΣ	-.029	-.076‡	-.076‡	-.184‡	.065‡	.034	-.008	.067‡	.051†	-.114‡	-.166‡	-.176‡	.064‡	1		
15. Περίμετρος μέσης (cm)	-.016	.026	-.072‡	.086‡	-.006	.001	-.036	.014	.005	.013	-.101‡	-.146‡	.028	.704‡	1	
16. Λειτουργικά ανεξάρτητος[vi]	-.199‡	.201‡	-.129‡	-.079‡	.038	.119‡	.052†	.106‡	.063‡	-.047	-.054†	-.132‡	.064‡	.072‡	.090‡	1
17. Χρήση βενζοδιαζεπινών	-.056†	.042	-.032	-.079‡	.098‡	.256‡	.439‡	.056†	.062‡	-.063‡	.027	-.046	.027	.030	-.005	.031

Σημειώσεις: [i]Παρουσία τουλάχιστον μίας ενόχλησης ύπνου, [ii]Βασισμένο στην αναφορά ασθενή/φροντιστή και επαληθευμένο από το Γενικό Ιατρό, [iii]Κατανάλωση ≥ 3 αλκοολούχων ποτών/εβδομάδα, [iv]Τρέχον κάπνισμα, [v]Περπάτημα ≥ 10 min, 7 ημέρες/εβδομάδα, [vi]Katz Index of Independence in Activities of Daily Living score ≥5. Συντομεύσεις, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος (Kg/m^2), †p<.01, ‡p < .001

3.1.1.2. Αποτελέσματα

Συχνότητα και παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με συμπτώματα τύπου αϋπνίας

Η συχνότητα ενός ή περισσότερων συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας σε ολόκληρο το δείγμα ήταν 64,6% (Πίνακας 1). Πιο συγκεκριμένα, η συχνότητα της δυσκολίας έναρξης ύπνου, δυσκολία διατήρησης του ύπνου και η πρώιμη πρωινή αφύπνιση ήταν 43,6, 54,1 και 35,0%, αντίστοιχα. Οι μονοπαραγοντικές αναλύσεις ανέδειξαν ασθενείς αλλά στατιστικά σημαντικές, θετικές συσχετίσεις μεταξύ της παρουσίας τουλάχιστον ενός συμπτώματος τύπου αϋπνίας με κατάθλιψη, άγχος, χηρεία και με το να ζει κάποιος μόνος και αρνητικές συσχετίσεις με το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ (Πίνακας 3). Η αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας με το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ, μας οδήγησαν σε περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ στρωματοποιώντας το δείγμα κατά φύλο και ηλικία (χρησιμοποιώντας τη διάμεση ηλικία των 74 ετών ως όριο για την ομαδοποίηση). Διαπιστώσαμε ότι η κατανάλωση αλκοόλ ήταν εμφανώς σημαντικά πιο διαδεδομένη μεταξύ των ανδρών σε σύγκριση με τις γυναίκες και στις δύο ηλικιακές ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα 60-74 ετών η κατανάλωση αλκοόλ ήταν 47,4% στους άνδρες έναντι 8,3% στις γυναίκες (p=0,0001), ενώ σε άτομα άνω των 74 ετών ήταν 50,8% στους άνδρες έναντι 10,9% στις γυναίκες (p =0,0001). Ομοίως, το κάπνισμα ήταν σημαντικά πιο συχνό στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, αλλά και μεταξύ των νεότερων σε σύγκριση με τους μεγαλύτερους συμμετέχοντες, και στα δύο φύλα. Συγκεκριμένα, στην ηλικιακή ομάδα 60-74 ετών το κάπνισμα ήταν 23,9% στους άνδρες έναντι 11,2% στις γυναίκες (p=0,0001). Αντίστοιχα ποσοστά μεταξύ των συμμετεχόντων άνω των 74 ετών ήταν 14,8 και 1,7% (p=0,0001).

Στις αναλύσεις πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης που εξετάζουν τη συσχέτιση των συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας με πολλαπλές μεταβλητές, το πλήρες μοντέλο

συσχετίστηκε σημαντικά καλύτερα από το βασικό μοντέλο [X^2 (11)=96,019, p=0,0001]. Ο Πίνακας 4 δείχνει ότι ελέγχοντας για την ηλικία, η πιθανότητα αναφοράς οποιουδήποτε συμπτώματος αϋπνίας αυξήθηκε σημαντικά από τη χρήση βενζοδιαζεπινών, τις πολλαπλές συννοσηρότητες, το ΔΜΣ, τη χηρεία και τη μοναχική διαβίωση. Όταν η χρήση βενζοδιαζεπινών αποκλείστηκε από το μοντέλο, η πιθανότητα αναφοράς συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας αυξήθηκε σημαντικά από το άγχος (p=0,02), τις πολλαπλές συννοσηρότητες, το ΔΜΣ, χηρεία και τη μοναχική διαβίωση. Στο υποδείγμα των ηλικιωμένων που σημείωσαν >24 βαθμούς στο MMSE, οι σημαντικές συσχετίσεις των συμπτωμάτων αϋπνίας ήταν, και πάλι, οι πολλαπλές συννοσηρότητες (p=0,032), η χηρεία/μοναχική διαβίωση (p=0,007/0,01), και η χρήση βενζοδιαζεπινών (p=0,008).

Πίνακας 4. Παράγοντες που σχετίζονται με την παρουσία οποιουδήποτε συμπτώματος αυπνίας στο συνολικό δείγμα με βάση την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης

	Odds Ratio	Διάστημα εμπιστοσύνης 95%		P
Constant	.293			.033
Ηλικία	1.010	.998	1.023	.09
Φύλο (άνδρας)	.614	.499	.743	.0001
Κάπνισμα	.913	.705	1.183	.49
Αλκοόλ	.946	.775	1.170	.64
Χηρεία	1.326	1.058	1.665	.014
Ημερήσια άσκηση	1.146	.981	1.397	.08
Κατάθλιψη	1.227	.827	1.482	.49
Άγχος	1.745	.764	2.158	.35
>σωματικές ασθένειες	1.573	1.039	2.343	.032
ΔΜΣ	1.021	1.003	1.041	.021
Χρήση βενζοδιαζεπινών	1.969	1.190	3.257	.008

Pseudo R^2 = .052, Hosmer and Lemeshow X^2 = 11.937, p = .15. Σημείωση: Σε ξεχωριστό μοντέλο στο οποίο η μεταβλητή χηρεία αντικαταστάθηκε με τη μεταβλητή μοναχική διαβίωση οι αντίστοιχοι δείκτες ήταν: OR = 1.320, 95% CI: 1.053 to 1.654, p = .016.

Η σχέση μεταξύ συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας και γνωστικής λειτουργικότητας

Στο δείγμα μας, οι 604 (19,6%) ηλικιωμένοι είχαν πιθανή γνωστική εξασθένηση με βάση τις βαθμολογίες τους MMSE. Παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα αναφερόμενης δυσκολίας διατήρησης του ύπνου και/ή έλευσης ύπνου στα άτομα με χαμηλή βαθμολογία στο MMSE, με παρόμοια τάση για τη σχέση μεταξύ πιθανής γνωστικής εξασθένησης και πρώιμης πρωινής αφύπνισης (p=0,1, Πίνακας 1). Οι συμμετέχοντες με κίνδυνο για γνωστική εξασθένηση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτεροι σε ηλικία (ΜΟ: 78,1, SD=7,2 έναντι 72,3, SD=7,4 ετών), ήταν πιο πιθανό να είναι γυναίκες αντί άνδρες (ποσοστά 73,2 έναντι 53,3%, αντίστοιχα), είχαν λάβει λιγότερα χρόνια τυπικής εκπαίδευσης (ΜΟ: 3,9, SD=2,8 έναντι 6,3, SD=3,2 έτη), ανέφεραν κατάθλιψη περισσότερο συχνά (18,2 έναντι 10,8%), είχαν πιο συχνά συνταγογραφημένες βενζοδιαζεπίνες (7,9 έναντι 5,4%) και ήταν πιο πιθανό να είναι χήροι και να μένουν μόνοι (40,2/33,6 έναντι 22,9/19,3%, αντίστοιχα).

Αντίστοιχα βρέθηκαν μέτριου ύψους μονοπαραγοντικές συσχετίσεις μεταξύ της βαθμολογίας στο MMSE με την ηλικία (αρνητική) και την εκπαίδευση (θετική, Πίνακας 3). Η βαθμολογία στο MMSE συσχετίστηκε αρνητικά με τα συμπτώματα τύπου αϋπνίας, χηρεία/διαβίωση μόνος, κατάθλιψη, άγχος, και χρήση βενζοδιαζεπινών, και θετικά με την κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και τη συχνή ήπια σωματική δραστηριότητα.

Το μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης που εξέτασε τη συμβολή συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας στη βαθμολογία στο MMSE ελέγχοντας για το φύλο, την ηλικία, τα έτη εκπαίδευσης, κατάθλιψη, άγχος, χρήση βενζοδιαζεπινών, χηρεία/διαβίωση μόνος, ΔΜΣ, κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ ήταν στατιστικά σημαντικό [R^2=0,299, SE=2,89, F(11, 3013)=115,55, p=0,0001]. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 5, τα συμπτώματα τύπου αϋπνίας ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες των βαθμολογιών MMSE. Οι συντελεστές παλινδρόμησης για τους όρους αλληλεπίδρασης που εντάχθηκαν σε ξεχωριστά μοντέλα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (p>0,1) σε καμία περίπτωση.

Πίνακας 5. Προγνωστικοί παράγοντες της βαθμολογίας στο MMSE στο συνολικό δείγμα με βάση την ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

	SE	p	95% CI		B
Constant	.729	.0001	32.853	35.710	
Ηλικία	.008	.0001	-.157	-.126	-.318
Εκπαίδευση	.018	.0001	.268	.338	.285
Φύλο (άνδρας)	.130	.0001	.785	1.293	.150
Κατάθλιψη	.169	.0001	-.968	-.305	-.060
Άγχος	.298	.11	-1.066	.101	-.028
Χηρεία	.136	.95	-.275	.258	-.001
Κατανάλωση αλκοόλ	.134	.06	-.014	.510	.032
Κάπνισμα	.167	.69	-.393	.261	-.006
BMI	.011	.18	-.007	.037	.021
Χρήση βενζοδιαζεπινών	.258	.51	-.335	.676	.012
Αυπνία	.113	.0001	-.774	-.331	-.077

Σημείωση: Σε ξεχωριστό μοντέλο στο οποίο η μεταβλητή χηρεία αντικαταστάθηκε με τη μεταβλητή μοναχική διαβίωση οι αντίστοιχοι δείκτες ήταν: B = .071, SE = .132, p = .6, β = .009. CI: Confidence interval.

Για να εξασφαλιστεί ότι η σοβαρή γνωστική έκπτωση (που πιθανώς σχετίζεται με άνοια) δεν επηρέασε αυτά τα αποτελέσματα, επαναλάβαμε τις αναλύσεις σε ένα υποδείγμα ηλικιωμένων με βαθμολογία >24 βαθμούς στην κλίμακα MMSE (n=2462). Τα αποτελέσματα επαλήθευσαν τη σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ συμπτωμάτων αϋπνίας και βαθμολογίας MMSE, ελέγχοντας για κοινωνικοδημογραφικές μεταβλητές, ψυχική υγεία και χαρακτηριστικά τρόπου ζωής (R^2=0,185, SE=1,42, F[11,2452]=46,04, p = 0,0001). Σε αυτό το υποδείγμα το άγχος ήταν επίσης ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας χαμηλότερων βαθμολογιών MMSE (B= - 0,597, SE=0,182, CI=− 0,954 έως − 0,241, p=0,001) επιπλέον της παρουσίας συμπτωμάτων αϋπνίας (B = − 0,196, SE=0,062, CI=− 0,320 έως − 0,072, p=0,002). Τα αποτελέσματα ήταν πανομοιότυπα όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε άτομα με βαθμολογία >24 πόντους στο MMSE και που είχαν ολοκληρώσει 6 ή περισσότερα έτη χρόνια βασικής εκπαίδευσης (n=1821). Σε αυτήν την

υποομάδα, σημαντικές συσχετίσεις της βαθμολογίας MMSE ήταν, και πάλι, η παρουσία συμπτωμάτων αϋπνίας (B=− 0,292, SE=0,078, CI=− 0,445 έως − 0,140, p = 0,0001) και μόνο οριακά το άγχος (B=− 0,427, SE=0,228, CI=− 0,874 έως − 0,019, p=0,06). Ωστόσο, όταν οι αναλύσεις περιορίστηκαν σε άτομα που σημείωσαν >23 βαθμούς στο MMSE και που είχαν συμπληρώσει λιγότερα από 6 έτη βασικής εκπαίδευσης (n=694), η μόνη σημαντική συσχέτιση του MMSE ήταν η παρουσία συμπτωμάτων αϋπνίας (B=− 0,684, SE=0,204 CI=− 1,086 έως − 0,283, p=0,001).

Οι αναλύσεις λογιστικής παλινδρόμησης που διεξήχθησαν για να εξεταστούν οι μεταβλητές που σχετίζονται με την πιθανότητα βαθμολογίας <24 μονάδες στο MMSE είχε παρόμοια αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, η παρουσία τουλάχιστον ενός συμπτώματος αϋπνίας αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο πιθανής γνωστικής έκπτωσης σε ολόκληρο το δείγμα (OR=1.483, CI=1.180 έως 1.864, p = 0,001) μαζί με την κατάθλιψη (OR = 1,663, CI=1,248 έως 2,216, p=0,001).

3.1.1.3. Συζήτηση

Αυτή είναι η πρώτη μεγάλης κλίμακας μελέτη σε ηλικιωμένους που κατοικούν στην κοινότητα και που επισκέπτονται Μονάδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας στην Κρήτη, που εξετάζει τον επιπολασμό των συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας και τη συσχέτισή τους με τη γνωστική εξασθένηση σε αυτό το μέρος της νότιας Ευρώπης. Τα κύρια ευρήματα αυτής της μελέτης είναι: (α) Τα συμπτώματα τύπου αϋπνίας είναι διαδεδομένα και σχετίζονται με το γυναικείο φύλο, την ηλικία, τη χηρεία, τη χρήση βενζοδιαζεπινών /άγχος και πολλαπλές συνυπάρχουσες σωματικές ασθένειες και (β) τα συμπτώματα τύπου αϋπνίας συνδέονται έντονα με τη γνωστική εξασθένηση, όπως αυτή αξιολογείται από τη βαθμολογία στην κλίμακα MMSE.

Ο επιπολασμός ενός ή περισσότερων συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας στην κοόρτη μας ήταν 64,6%. Αυτό το ποσοστό είναι παρόμοιο με τα ευρήματα μιας μεγάλης πληθυσμιακής μελέτης που διεξήχθη σε τρεις πολιτείες των ΗΠΑ (Foley et al, 1995), η οποία ανέφερε επικράτηση μεταξύ 57 και 62% τουλάχιστον μίας αναφοράς για τον ύπνο, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας έναρξης και διατήρησης του ύπνου, της πρώιμης πρωινής αφύπνισης, της υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας και του αισθήματος κούρασης κατά το ξύπνημα. Μια άλλη πιο πρόσφατη μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη επίσης από τις ΗΠΑ επιβεβαίωσε το προηγούμενο εύρημα, αναφέροντας ότι το 55% των ηλικιωμένων εμφάνισε τουλάχιστον ένα σύμπτωμα αϋπνίας (Spira et al, 2014). Άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη Βόρεια Ιταλία (Merlino et al, 2010) και το Χονγκ Κονγκ (Chiu et al, 1999) βρήκαν συμπτώματα αϋπνίας στο 85 και 75% των ατόμων, αντίστοιχα, ενώ μια μελέτη στη Βραζιλία (Monteiro et al, 2014) διαπίστωσε ότι το 49,5% των ηλικιωμένων ανέφερε οποιοδήποτε σύμπτωμα αϋπνίας συμπεριλαμβανομένου του μη αναζωογονητικού ύπνου. Συνολικά, αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι τα συμπτώματα αϋπνίας είναι πολύ διαδεδομένα σε κοορτές που ποικίλλουν σε κοινωνικοοικονομικό και πολιτισμικό υπόβαθρο.

Η μελέτη μας πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα, κατά την περίοδο της οικονομικής κρίσης, και με βάση τα αυξημένα αναφερόμενα ποσοστά συναισθηματικών συμπτωμάτων, όπως δυσφορία και άγχος (Economou et al, 2016), περιμέναμε επίσης υψηλότερα ποσοστά αϋπνίας. Μία πιθανή εξήγηση για την έλλειψη του αυξημένου επιπολασμού συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας σε αυτόν τον πληθυσμό, είναι το ότι τα μεγαλύτερης ηλικίας άτομα και οι συνταξιούχοι επηρεάζονται λιγότερο από την οικονομική κρίση σε σύγκριση με τους νεότερους και τους ανέργους (Economou et al, 2016). Μια άλλη εξήγηση περιλαμβάνει ένα φαινόμενο «οροφής», δεδομένου του ότι τα συμπτώματα τύπου αϋπνίας είναι ήδη πολύ διαδεδομένα σε αυτό το ηλικιακό εύρος.

Το πιο συνηθισμένο παράπονο αϋπνίας ήταν η δυσκολία διατήρησης του ύπνου (54,1% του δείγματός μας), ενώ η δυσκολία έλευσης του ύπνου και η πρώιμη πρωινή αφύπνιση βρέθηκε στο 43,6 και 35,0% των συμμετεχόντων, αντίστοιχα. Ομοίως, οι περισσότερες μελέτες σε ηλικιωμένους έχουν αναφέρει ότι η διατήρηση του ύπνου είναι το πιο κοινό σύμπτωμα τύπου αϋπνίας (Foley et al, 1995, Merlino et al, 2010, Chiu et al, 1999, Jaussent et al, 2012). Αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενα ευρήματα που αναφέρουν ότι η γήρανση σχετίζεται με αυξημένο κατακερματισμό του νυχτερινού ύπνου, που συχνά σχετίζεται με νυκτουρία (Merlino et al, 2010), ενώ η καθυστερημένη έλευση ύπνου δεν επηρεάζεται (Kales et al, 1984, Hirshkowitz et al, 1992).

Οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες των συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας στο δικό μας δείγμα ήταν: γυναικείο φύλο, ηλικία, χηρεία/μόνος, χρήση βενζοδιαζεπινών/άγχος και πολλαπλές συνυπάρχουσες σωματικές ασθένειες. Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες σε ηλικιωμένους, που δείχνουν ότι η προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η ψυχική υγεία, ο αριθμός των συνοδών νοσημάτων και η φτωχότερη αντίληψη της υγείας του εαυτού, μπορεί να προβλέψει συμπτώματα αϋπνίας (Foley et al, 1995, Chiu et al, 1999, Bakr et al, 2012). Επιπλέον, μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που διεξήχθησαν σε δείγματα του γενικού πληθυσμού με μεγαλύτερο ηλικιακό εύρος, έχουν δείξει ότι η κατάθλιψη είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της αϋπνίας (Ohayon et al, 2010, Kales et al, 1984, Bixler et al, 2002, Mallon et al, 2014). Στο δείγμα μας, η χρήση βενζοδιαζεπινών, η οποία υποκαθιστά ως δείκτης το άγχος, συσχετίστηκε σημαντικά με συμπτώματα αϋπνίας, ενώ η συνύπαρξη κατάθλιψης και άγχους ήταν μάλλον χαμηλή (r=0,15). Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από τον υψηλό επιπολασμό των αγχωδών διαταραχών στον πληθυσμό των ηλικιωμένων στην Ελλάδα. Πιο συγκεκριμένα, με βάση πρόσφατη μελέτη στην Ελλάδα, οι αγχώδεις διαταραχές είναι παρούσες στο 6,5% του γενικού πληθυσμού (Skapinakis et al, 2013). Επιπλέον, μελέτες που συγκρίνουν τον

επιπολασμό των αγχωδών διαταραχών στην Ελλάδα με άλλες ευρωπαϊκές χώρες, ή με χώρες από άλλες ηπείρους, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η Ελλάδα βρίσκεται στην υψηλότερη θέση (Kessler et al, 2009, Wittchen et al, 2005). Είναι ενδιαφέρον ότι, ενώ σε άλλες χώρες, ο επιπολασμός των αγχωδών διαταραχών μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας (Kessler et al, 2005) η μελέτη των Skapinakis et al. (2013) τεκμηριώνει την αντίθετη τάση μεταξύ των ηλικιωμένων Ελλήνων. Με βάση αυτές τις αναφορές, μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι στους Έλληνες ηλικιωμένους, η συναισθηματική δυσφορία εκφράζεται περισσότερο με τη μορφή άγχους παρά με την κατάθλιψη σε σύγκριση με άλλες χώρες. Αυτή η εικασία υποστηρίζεται περαιτέρω από το πολύ υψηλό ποσοστό στη χρήση βενζοδιαζεπινών (5,9%) σε σύγκριση με, για παράδειγμα, το 0,9% σε άλλες χώρες (Foley et al, 2001). Επιπλέον, η μελέτη μας έδειξε ότι η χηρεία/η μοναχική ζωή είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας αϋπνίας στον πληθυσμό μας. Αυτό είναι σύμφωνο με τα ευρήματα από άλλες χώρες, που αναφέρουν ότι η μοναχική ζωή συνδέεται με την αϋπνία (Livingston et al, 1993). Μεταξύ των ηλικιωμένων Ελλήνων η χηρεία, κυρίως στις γυναίκες, συνδέεται με τη μοναξιά και την έλλειψη συντρόφου.

Το άλλο σημαντικό εύρημα της μελέτης μας είναι ότι τα συμπτώματα της αϋπνίας συνδέονται στενά με τη γνωσιακή έκπτωση, μετά από έλεγχο για την ηλικία, την εκπαίδευση, το ΔΜΣ, το φύλο, τη χηρεία, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, τη χρήση βενζοδιαζεπινών, την κατάθλιψη και το άγχος. Υπάρχουν μόνο λίγες συγχρονικές, πληθυσμιακές μελέτες που εξετάζουν την συσχέτιση μεταξύ συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας και γνωστικής δυσλειτουργίας χρησιμοποιώντας MMSE (Auyeung et al, 2013) ή την κλινική διάγνωση ως μεθόδους για την τεκμηρίωση της παρουσίας άνοιας (Merlino et al, 2010). Σε παλαιότερη μελέτη, η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (EDS), αλλά όχι η αϋπνία συσχετίστηκε με κλινικά διαγνωσμένη άνοια (Merlino et al, 2010), ενώ συμπτώματα τύπου αϋπνίας αναφέρθηκαν περισσότερο συχνά σε υγιείς σε σύγκριση με

ενήλικες με άνοια. Μια πιθανή εξήγηση για αυτήν την απόκλιση είναι ότι στην προηγούμενη μελέτη (Merlino et al, 2010) οι συμμετέχοντες είχαν πιο σοβαρή έκπτωση όσον αφορά τη γνωστική λειτουργία, σε σύγκριση με τους δικούς μας. Σε συμφωνία με τη μελέτη μας, οι Auyeung et al. (2013) ανέφεραν ότι η βαθμολογία MMSE συσχετίστηκε σημαντικά με την αϋπνία στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις τους. Υπάρχουν λίγες προοπτικές μελέτες που εξετάζουν αν τα υποκειμενικά συμπτώματα αϋπνίας και ο φτωχός ύπνος μπορούν να προβλέψουν τη γνωστική έκπτωση και τα ευρήματά τους είναι ασυνεπή. Πιο συγκεκριμένα, κάποιες έδειξαν ότι συμπτώματα αϋπνίας/αϋπνία κατά την έναρξη προέβλεψαν γνωστική έκπτωση κατά την παρακολούθηση (Jelicic et al, 2002, Cricco et al, 2001, Jaussent et al, 2012). Αντίθετα, δύο άλλες μελέτες διαπίστωσαν ότι το EDS, αλλά όχι τα συμπτώματα αϋπνίας προέβλεπαν γνωστική έκπτωση κατά την παρακολούθηση (Keage et al, 2012, Foley et al, 2001). Μια πιθανή εξήγηση αυτών των φαινομενικά αντικρουόμενων αποτελεσμάτων μπορεί να είναι ότι τα συμπτώματα αϋπνίας είναι περισσότερο επικρατή σε μικρότερες ηλικίες και στα αρχικά στάδια της γνωστικής έκπτωσης (όπως σε άτομα με ήπια γνωστική έκπτωση), ενώ το EDS είναι πιο διαδεδομένο σε πιο προχωρημένες ηλικίες και σε πιο σοβαρές μορφές γνωστικής έκπτωσης (δηλαδή, άνοια). Βεβαίως, χρειάζονται περισσότερες προοπτικές μελέτες για την αποσαφήνιση της συσχέτισης μεταξύ αϋπνίας και γνωστικής έκπτωσης. Εν τέλει, τα ευρήματά μας με βάση τις μονοπαραγοντικές αναλύσεις, ότι το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκαν αρνητικά με συμπτώματα αϋπνίας και θετικά με MMSE, εξηγήθηκαν λόγω επίδρασης ηλικίας και φύλου (για το κάπνισμα) και επίδρασης ηλικίας (για κατανάλωση αλκοόλ). Με άλλα λόγια, το κάπνισμα και το αλκοόλ δεν συνδέονται με τον καλύτερο ύπνο και τη γνωστική λειτουργία, αλλά με το αρσενικό φύλο και τη μικρότερη ηλικία.

Πλεονεκτήματα και περιορισμοί

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη μεγάλης κλίμακας έρευνα σχετικά με αυτό το θέμα και αναφέρεται σε ευρήματα από έναν μάλλον ομοιογενή πληθυσμό ηλικιωμένων από τη νοτιοανατολική Ευρώπη με πολύ υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης συμμετεχόντων.

Ένα άλλο πλεονέκτημα της μελέτης είναι ότι η πλειοψηφία των συμμετεχόντων παρουσίασε επαρκή επίπεδα ανεξάρτητης διαβίωσης και γνωστικής λειτουργίας, που επέτρεψε την έγκαιρη ανίχνευση για πιθανώς τροποποιήσιμους παράγοντες γνωστικής εξασθένησης. Η μελέτη μας εξέτασε τη συσχέτιση του ύπνου με τη γνωστική έκπτωση με συνολικό τρόπο, ελέγχοντας για πολλές συγχυτικές μεταβλητές, όπως σωματικές και ψυχικές διαταραχές, δημογραφικά στοιχεία και συνήθειες τρόπου ζωής.

Τα παρόντα αποτελέσματα θα πρέπει να θεωρηθούν ως προκαταρκτικά υπό το πρίσμα ορισμένων περιορισμών της μελέτης, μεταξύ των οποίων ο κυριότερος είναι τα υποκειμενικά και όχι αντικειμενικά δεδομένα ύπνου. Επιπλέον, η συλλογή των συμπτωμάτων αϋπνίας δεν περιελάμβανε πληροφορίες σχετικά με τη σοβαρότητα ή τη χρονιότητα αυτών. Επιπλέον, ερωτήσεις που εντοπίζουν άλλες συχνές διαταραχές ύπνου, όπως η υπνική άπνοια, οι οποίες δυνητικά συνδέονται με τη γνωστική λειτουργία, δεν συμπεριλήφθηκαν. Επιπλέον, η αξιολόγηση της γνωστικής ικανότητας βασίστηκε σε ένα εργαλείο σύντομης αξιολόγησης (MMSE) το οποίο, αν και ευρέως χρησιμοποιούμενο ως αξιόπιστο και ευαίσθητο όργανο διαλογής, σχετίζεται με σχετικά χαμηλή ειδικότητα στο παρόν δείγμα των ηλικιωμένων. Επίσης, ο υψηλός επιπολασμός των συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικός του επιπολασμού τους στο γενικό πληθυσμό των ηλικιωμένων, αφού το δείγμα μας στρατολογήθηκε μεταξύ εκείνων που επισκέπτονταν τις μονάδες πρωτοβάθμιας περίθαλψης, εξαιρουμένων των υγιών ατόμων που δεν επισκέφτηκε αυτές τις μονάδες. Τέλος, η συγχρονική φύση της μελέτης δεν επιτρέπει συμπεράσματα σχετικά με την αιτιότητα μεταξύ ύπνου και γνωσιακής λειτουργίας.

3.1.2. Αντικειμενική και υποκειμενική διάρκεια και ποιότητα ύπνου και γνωστική λειτουργικότητα σε άτομα με ΗΓΔ και άνοια

Όπως αναφέρθηκε στο Κεφ. 4.2.1. του γενικού μέρους, οι διαταραχές του ύπνου είναι συχνές στους ηλικιωμένους με το 50% των ατόμων άνω των 65 ετών να αναφέρουν χρόνια προβλήματα ύπνου (Neikrug et al, 2010). Όμως, καθώς οι περισσότερες προοπτικές μελέτες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της υποκειμενικής διάρκειας ύπνου και της γνωστικής απόδοσης, στη δική μας μελέτη θελήσαμε να εξετάσουμε τη συσχέτιση της γνωστικής απόδοσης με τις αντικειμενικές μετρήσεις ύπνου στον ηλικιωμένο πληθυσμό της Κρήτης.

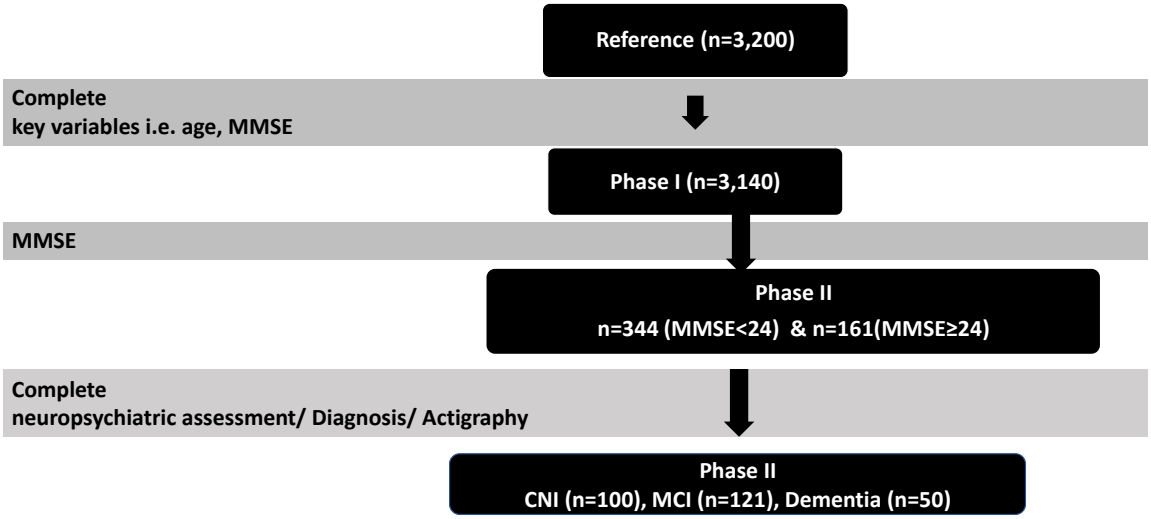
Οι στόχοι των αναλύσεων που παρουσιάζονται στο Κεφ. 3.1.2 ήταν να εξεταστούν: (1) πιθανές διαφορές μεταξύ ατόμων χωρίς γνωσιακές διαταραχές, ασθενών με ΗΓΔ (συμπεριλαμβανομένων των τριών πιο συνηθισμένων υποτύπων δηλ. αμνησικού ενός τομέα, αμνησικού πολλαπλών τομέων και μη αμνησικού) και ατόμων που έχουν διαγνωστεί με πιθανή νόσο AD, τόσο σε υποκειμενικές όσο και σε αντικειμενικές μετρήσεις διάρκειας και ποιότητας ύπνου και (2) Την πιθανή σχέση μεταξύ αντικειμενικής διάρκειας ύπνου με χαμηλότερες επιδόσεις σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Υποθέσαμε ότι η σχέση αυτή θα ήταν πιο εμφανής σε δοκιμασίες που απαιτούν μεγαλύτερο έλεγχο της προσοχής και ταχύτητα επεξεργασίας ιδιαίτερα δε σε συγκεκριμένους υποτύπους ΗΓΔ.

3.1.2.1. Ειδική μεθοδολογία

Συμμετέχοντες

Οι τρέχουσες αναλύσεις περιελάμβαναν ένα υποδείγμα συμμετεχόντων με διάγνωση ΗΓΔ (n=121) ή AD (n=50) και άτομα χωρίς γνωσιακή έκπτωση (CNI) (n=100), τα οποία είχαν έγκυρα δεδομένα ύπνου, είτε αντικειμενικά (ακτιγραφία) ή/και υποκειμενικά (βλ. Εικόνα 2). Οι ασθενείς με σοβαρή AD (όπως υποδεικνύεται από τη

βαθμολογία MMSE < 12) αποκλείστηκαν από αυτή την ανάλυση. Πλήρεις νευροψυχολογικές αξιολογήσεις ήταν διαθέσιμες σε 257 συμμετέχοντες (100 CNI, 111 ασθενείς με ΗΓΔ και 46 με AD). Το χρονικό διάστημα μεταξύ του νευροψυχολογικού ελέγχου και της ακτιγραφίας ήταν ένας έως τρεις μήνες.



Εικόνα 2. Διάγραμμα ροής για τα υποδείγματα της Φάσης 2 που χρησιμοποιούνται στις αναλύσεις του κεφ 3.1.2.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 6, οι τρεις ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς το φύλο, τον ΔΜΣ, τη χρήση βενζοδιαζεπινών και το αυτοαναφερόμενο άγχος. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς με AD ήταν ηλικιακά σημαντικά μεγαλύτεροι από τους ασθενείς με ΗΓΔ που ήταν, με τη σειρά τους, μεγαλύτεροι από τους ηλικιωμένους στην ομάδα CNI. Επίσης, οι ηλικιωμένοι στην ομάδα CNI είχαν σημαντικά περισσότερα χρόνια επίσημης εκπαίδευσης από τα άτομα σε οποιαδήποτε από τις δύο άλλες ομάδες.

Πίνακας 6. Δημογραφικές και κλινικές πληροφορίες ανά διαγνωστική ομάδα

	CNI (n=100)	ΗΓΔ (n=121)	AD (n=50)
Ηλικία (έτη)	72.9 (7.2)[a,b]	76.0 (6.9)[a,c]	81.2 (6.0)[b,c]
Εκπαίδευση (έτη)	5.8 (2.8)[a,b]	4.7 (3.0)[a]	4.3 (3.0)[b]
Φύλο (%)			
Άνδρες	39.0	29.5	36.8
Γυναίκες	61.0	70.5	63.2
Συνταξιούχος (%)	91.2	96.5	100.0
CDR impairment class (%)			
Χωρίς ελλείμματα	82.4[a,c]	49.1[a,c]	-- [b,c]
Ελαφριά/Αμφισβητήσιμη	17.6[a,b]	50.9[a,c]	84.4[b,c]
Μέτρια/Σοβαρή	--	--	15.6
MMSE[2]	26.6 (2.7)[a,b]	22.7 (2.8)[a,c]	19.3 (3.1)[b,c]
Lawton ADL[1]	1.2 (0.3)[b]	1.2 (0.4)[c]	2.0 (0.9)[b,c]
GDS[1]	3.5 (3.5)[a]	4.5 (3.4)[a]	4.4 (3.8)
HADS[1]	2.9 (3.6)	3.0 (3.1)	3.0 (3.2)
Κατάθλιψη (%)	20.0[a]	41.1[ac]	17.5[c]
Τύπος ΗΓΔ	--	28.1	--
Pure Amnestic	--	42.2	--
Amnestic Multi domain	--	29.8	--
Non-amnestic Multi domain			
Ψυχοτρόπα φάρμακα	27.0[a,b]	39.5[a,c]	61.5[b,c]
Χρήση βενζοδιαζεπινών	10.0	9.3	10.5
ΔΜΣ[1]	29.9 (4.9)	29.8 (4.6)	30.4 (4.3)

Σημαντικές διαφορές ($p < .05$): [a]CNI vs. ΗΓΔ, [b]CNI vs. AD, [c]ΗΓΔ vs. AD. Συντομογραφίες; CDR: Clinical Dementia Rating; GDS: Geriatric Depression Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (Anxiety subscale); ADL: Activities of Daily Living; [1]Age-adjusted values; [2]Age- and education-adjusted values.

Επιπλέον, η διάγνωση της κατάθλιψης όψιμης έναρξης ήταν πιο συχνή μεταξύ των ατόμων με ΗΓΔ από τα άτομα στις ομάδες CNI και AD. Επιπλέον, υψηλότερο ποσοστό ασθενών με AD χρησιμοποιούσε ψυχοτρόπα φάρμακα σε σύγκριση με τις δύο άλλες ομάδες, ενώ οι ασθενείς με ΗΓΔ ήταν πιο πιθανό να χρησιμοποιήσουν ψυχοτρόπα φάρμακα σε σύγκριση με την ομάδα CNI. Τέλος, εντός της ομάδας ΗΓΔ, 34 (28,0%) συμμετέχοντες παρουσίασαν γνωστικά προφίλ ενδεικτικά του αμνησικού υποτύπου ενός τομέα, 51 (42,2%) είχαν προφίλ αμνησικού τύπου πολλαπλών τομέων και 36 (29,8 %) του μη αμνησικού υποτύπου (με ελλείμματα σε τουλάχιστον δύο από τους ακόλουθους τομείς: προσοχή, εκτελεστική λειτουργία και γλωσσικές λειτουργίες).

Διαδικασία και Μετρήσεις

Ο τρόπος καταγραφής συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας στη Φάση ΙΙ της Μελέτης Γήρανσης Κρήτης, η ακτιγραφία, καθώς και η διαδικασία νευροψυχολογικής αξιολόγησης περιγράφονται λεπτομερώς στο κεφάλαιο 2.3.2.

Μεταβλητές ελέγχου

Δημογραφικές μεταβλητές (φύλο, ηλικία, έτη επίσημης εκπαίδευσης), δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), πιθανή διάγνωση κατάθλιψης όψιμης έναρξης και συνταγογράφηση βενζοδιαζεπινών ή οποιουδήποτε τύπου των ψυχοτρόπων φαρμάκων χρησίμευσαν ως μεταβλητές ελέγχου στις αναλύσεις.

Στατιστικές αναλύσεις

Οι διαφορές των διαγνωστικών ομάδων (CNI, ΗΓΔ, AD) σε υποκειμενικά χαρακτηριστικά του ύπνου και σε βασικές μεταβλητές ακτιγραφίας (συνολικός χρόνος ύπνου, αποτελεσματικότητα ύπνου, χρόνος επέλευσης νυχτερινού ύπνου, ύπνος κατά τη διάρκεια της ημέρας κατά την καταγεγραμμένη περίοδο 3 ημερών) αξιολογήθηκαν μέσω ANCOVA που ελέγχουν τους συγχυτικούς παράγοντες που αναφέρονται παρακάτω. Με παρόμοιο τρόπο εξετάστηκαν διαφορές μεταξύ των υποτύπων ΗΓΔ.

Οι συσχετίσεις της αντικειμενικής διάρκειας ύπνου (διάρκεια 24ωρου νυχτερινού και ημερήσιου ύπνου) (TST 24 ωρών) και των βαθμολογιών στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες εξετάστηκαν μέσω δεικτών μερικής συσχέτισης, στο συνολικό δείγμα και σε κάθε ομάδα χωριστά. Οι αναλύσεις επικεντρώθηκαν σε τεστ που θεωρείται ότι θέτουν μεγαλύτερες απαιτήσεις στον επιτελικό έλεγχο της προσοχής και στην ταχύτητα επεξεργασίας και ήταν λιγότερο πιθανό να περιλαμβάνουν μηδενικές βαθμολογίες στην ομάδα με πιθανή AD (Digits Forward, Trail Making Test-PartA, Semantic Verbal Fluency Test, Symbol Digit Modality Test). Για την ομάδα CNI χρησιμοποιήθηκαν οι βαθμολογίες στην πιο απαιτητική δοκιμασία TMT-B. Σε αυτές τις αναλύσεις, το φύλο, η ηλικία, τα έτη

επίσημης εκπαίδευσης, ο ΔΜΣ, η κατάθλιψη, η υπνική άπνοια και η συνταγογράφηση βενζοδιαζεπινών χρησίμευσαν ως συμμεταβλητές. Το ονομαστικό επίπεδο σημαντικότητας προσαρμόστηκε για τον έλεγχο του συνολικού σφάλματος Τύπου Ι ανά ομάδα συγκρίσεων και ορίστηκε σε a = 0,05/4 = ,0125.

3.1.2.2. Αποτελέσματα

Αυτοαναφερόμενος ύπνος και διάγνωση

Τα αυτοαναφερόμενα δεδομένα ύπνου φαίνονται στον Πίνακα 7. Η αυτοαναφερόμενη εκσεσημασμένη ημερήσια υπνηλία (EDS) σε ασθενείς με ΗΓΔ ήταν σημαντικά πιο συχνή σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους με CNI (9,7% έναντι 2,2%, αντίστοιχα, p=,017). Οι τρεις ομάδες δε διέφεραν ως προς τη διάρκεια του ύπνου που αναφέρθηκε από τους ίδιους ή τη συχνότητα, τα συμπτώματα αϋπνίας, τα συμπτώματα της υπνικής άπνοιας, τις κινήσεις των ποδιών και τον μη αναζωογονητικό ύπνο. Στον Πίνακα 8 φαίνεται επίσης ότι η αυτοαναφερόμενη εκσεσημασμένη ημερήσια υπνηλία (EDS) είναι σημαντικά πιο συχνή στις ομάδες μη αμνησικής ΗΓΔ (18.9%) σε σύγκριση με την ομάδα CNI (2,2%; p=.05), με παρόμοια τάση μεταξύ amnestic multidomain ΗΓΔ (8.0%) και CNI.

Πίνακας 7. Αντικειμενικά (mean [SD]) και υποκειμενικά χαρακτηριστικά του ύπνου (% συμμετεχόντων που αναφέρουν προβλήματα ύπνου) ανά διαγνωστική ομάδα.

	CNI (n=100)	ΗΓΔ (n=121)	AD (n=50)
Αντικειμενικές μετρήσεις ύπνου			
Νυχτερινός συνολικός χρόνος ύπνου TST (min)	419.7 (76.3)	398.6 (76.6)[c]	450.5 (84.6)[c]
24-h συνολικός χρόνος ύπνου TST (min)	447.0 (84.9)[b]	436.9 (85.3)[c]	493.5 (98.7)[b,c]
Νυχτερινός χρόνος παραμονής στο κρεβάτι TiB (min)	516.4 (88.1)[b]	499.9 (89.3)[c]	560.8 (87.4)[b,c]
24-h χρόνος παραμονής στο κρεβάτι TiB (min)	563.4 (107.0)[b]	558.9 (109.9)[c]	633.6 (124.7)[b,c]
Αποτελεσματικότητα νυχτερινού ύπνου (%)	81.5 (8.0)	79.8 (9.1)	80.2 (10.5)
Χρόνος αφύπνισης μετά την επέλευση ύπνου WASO (min)	83.7 (46.1)	85.4 (45.6)	95.6 (57.5)
Χρόνος επέλευσης νυχτερινού ύπνου (min)	11.7 (8.0)	15.3 (13.0)	14.4 (15.1)
Αριθμός αφυπνίσεων	16.4 (6.4)	16.1 (6.2)	14.7 (6.7)
Μέση διάρκεια αφυπνίσεων) (min)	6.2 (2.6)[b]	6.7 (2.9)[c]	8.2 (5.6)[b,c]

Υποκειμενικοί δείκτες ύπνου			
Διάρκεια ύπνου (min)	407.5 (114.1)	390.2 (108.6)	439.5 (147.2)
Μη αναζωογονητικός ύπνος (%)	12.0	12.4	10.6
Κίνηση ποδιών (%)	3.3	2.6	8.5
EDS εκσεσημασμένη ημερήσια υπνηλία (%)	2.2[a,b]	9.7[a]	14.9[b]
Συμπτώματα υπνικής άπνοιας (%)	19.6	22.1	21.3
Συμπτώματα αυπνίας (%)	29.3	36.6	40.0

Σημειώσεις: Όλες οι τιμές προσαρμόστηκαν για την ηλικία, την εκπαίδευση, το φύλο, τον Δείκτη Μάζας Σώματος, τη διάγνωση κατάθλιψης και τη συνταγογράφηση βενζοδιαζεπινών. Τα υπερκείμενα γράμματα υποδεικνύουν σημαντικές διαφορές ανά ζεύγη ($p < .05/3 = .017$. [a]CNI vs. ΗΓΔ, [b]CNI vs. AD, [c]ΗΓΔ vs. AD
Συντομογραφίες: TST: Total Sleep Time (συνολικός χρόνος ύπνου), TiB: Time in Bed (χρόνος στο κρεβάτι), WASO: Wake Time After Sleep Onset (Χρόνος αφυπνίσεων μετά την έναρξη νυχτερινού ύπνου), EDS: Excessive Daytime Sleepiness (εκσεσημασμένη ημερήσια υπνηλία).

Αντικειμενικός ύπνος και διάγνωση

Η ανάλυση των αντικειμενικών παραμέτρων ύπνου δεν έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ΗΓΔ και CNI. Αντίθετα, σε ασθενείς με πιθανή AD ο 24ωρος συνολικός χρόνος ύπνου ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες (Πίνακας 7), όπως φαίνεται από την κύρια επίδραση της διαγνωστικής ομάδας (CNI, ΗΓΔ, AD) στον 24ωρο συνολικό χρόνο νυχτερινού ύπνου (24hTST), $F(2,276) = 7,51$, $p = ,001$. Οι συγκρίσεις ομάδων κατά ζεύγη έδειξαν ότι οι ασθενείς με AD είχαν σημαντικά μεγαλύτερες τιμές σε καθεμία από τις παρακάτω παραμέτρους σε σύγκριση με τις ομάδες ΗΓΔ και CNI, οι οποίες δεν διέφεραν μεταξύ τους.

Πιο συγκεκριμένα, παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν για το δείκτη νυχτερινού χρόνου παραμονής στο κρεβάτι (TiB), $F(2.276) = 8,41$, $p = 0,0001$, τον 24ωρο χρόνο (νυκτερινό και ημερήσιο) στο κρεβάτι (24-h TiB), $F(2,276) = 8,39$, $p = 0,0001$ και τη μέση διάρκεια αφυπνίσεων, $F (2.276) = 5,31$, $p = ,005$. Υπήρχε επίσης μια κύρια επίδραση της διαγνωστικής ομάδας στο δείκτη συνολικού χρόνου νυχτερινού ύπνου (nightTST), $F(2.276) = 8,18$, $p = 0,0001$, υποδεικνύοντας μεγαλύτερη διάρκεια νυχτερινού ύπνου στην AD, σε σύγκριση με την ομάδα ΗΓΔ. Οι παράμετροι ύπνου δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ υποτύπων ΗΓΔ ($p > .1$, Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Αντικειμενικά (mean [SD]) και υποκειμενικά χαρακτηριστικά ύπνου (% συμμετεχόντων που αναφέρει προβλήματα ύπνου) ανά υπο-τύπο ΗΓΔ.

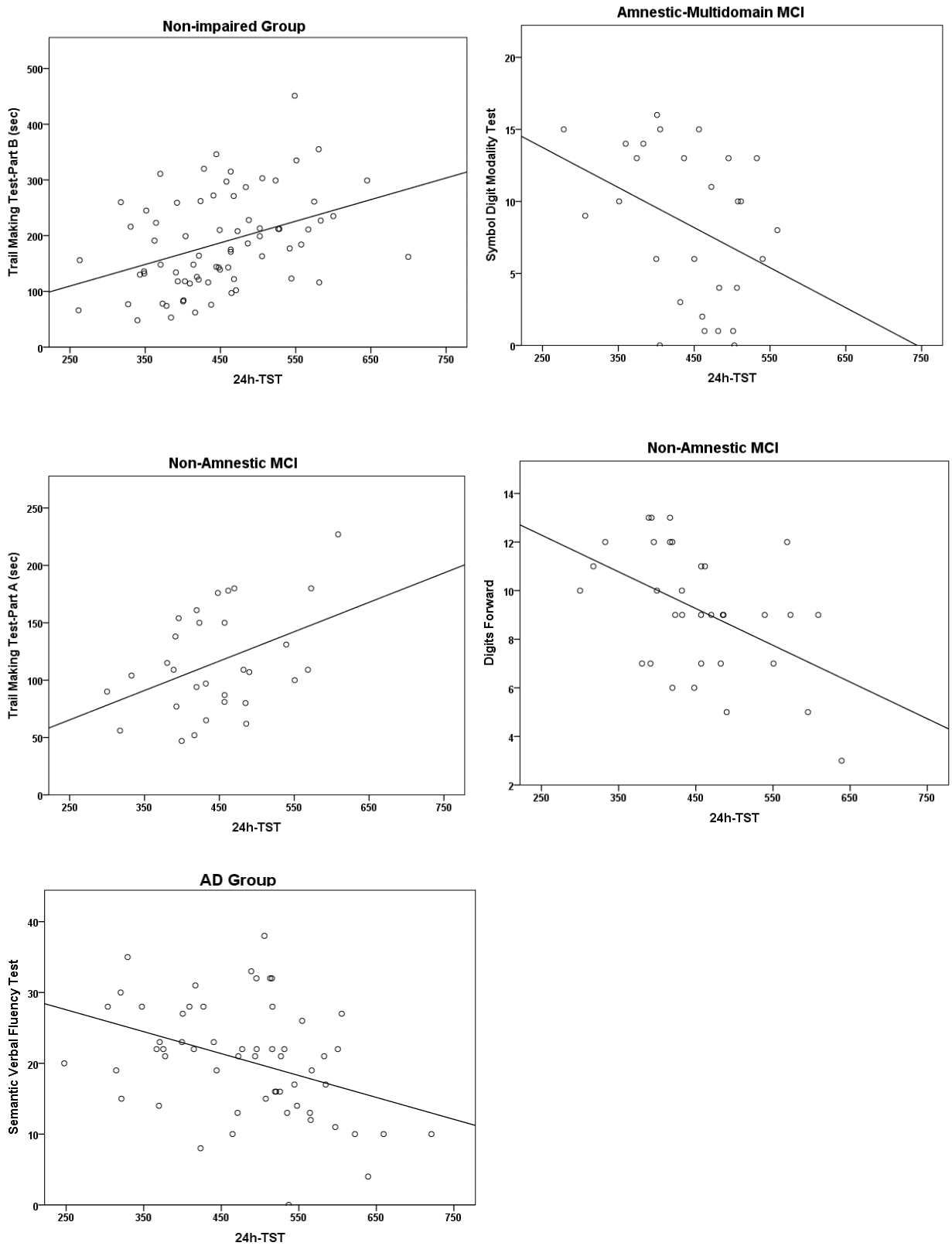
	CNI (n=100)	Single-Domain Amnestic ΗΓΔ (n=34)	Amnestic-Multidomain ΗΓΔ (n=51)	Non-Amnestic ΗΓΔ (36)	AD (n=50)
Αντικειμενικές μετρήσεις ύπνου					
Συνολικός χρόνος νυκτερινού ύπνουTST (min)	418.8 (75.3)[a]	413.0 (66.3)	403.7 (70.5)[b]	395.6 (92.7)[c]	459.5 (84.6)[b,c]
Διάρκεια 24ωρου νυχτερινού και ημερήσιου ύπνου 24-h TST (min)	446.0 (84.9)[a]	449.7 (73.5)	434.1 (74.9)[b]	444.4 (96.9)[c]	503.5 (98.7)[a,b,c]
Χρόνος παραμονής στο κρεβάτι τη νύκτα Night TiB (min)	509.4 (87.1)[a]	527.4 (83.6)	499.6 (82.7)[b]	488.3 (96.7)[c]	570.8 (88.4)[a,b,c]
24ωρος χρόνος (νυκτερινός και ημερήσιος) στο κρεβάτι 24-h TiB (min)	557.4 (113.0)[a]	582.4 (101.2)	546.6 (102.4)[b]	560.2 (105.2)[c]	648.6 (120.7)[a,b,c]
Αποτελεσματικότητα νυκτερινού ύπνου Night Sleep Efficiency (%)	82.0 (7.6)	78.6 (7.6)	81.0 (9.0)	80.6 (10.2)	79.9 (10.8)
Χρόνος αφυπνίσεων μετά την έναρξη νυκτερινού ύπνουNight WASO (min)	80.7 (44.1)	101.6 (50.5)	78.4 (44.5)	76.3 (39.9)	98.9 (59.5)
Χρόνος επέλευσης νυκτερινού ύπνου Night Sleep onset latency(min)	11.2 (7.2)	12.6 (9.7)	16.9 (15.4)	15.6 (15.1)	14.7 (14.1)
Αριθμός αφυπνίσεων No of Awakenings	16.4 (6.4)	17.1 (6.7)	15.6 (6.0)	15.6 (6.1)	14.5 (5.9)
Μέση διάρκεια αφυπνίσεων (min)	5.9 (2.2)[a]	6.8 (2.1)	6.7 (3.8)	6.3 (3.1)[c]	8.8 (5.6)[a,c]
Υποκειμενικοί δείκτες ύπνου					
Διάρκεια ύπνου (min)	407.5 (114.1)	377.5 (120.7)	388.4 (111.8)	381.2 (115.6)	439.5 (147.2)
Μη αναζωογονητικός ύπνους (%)	11.1	8.8	14.0	18.9	10.6
Κίνηση ποδιών (%)	4.0	--	3.9	2.7	8.5
Εκσεσημασμένη ημερήσια υπνηλία EDS (%)	2.0[a,d]	2.9	8.0	18.9[d]	14.9[a]
Συμπτώματα υπνικής άπνοιας (%)	18.2	17.6	25.5	22.2	21.3
Συμπτώματα αυπνίας (%)	29.3	29.4	42.0	43.2	40.0

Σημειώσεις: Όλες οι τιμές προσαρμόστηκαν για την ηλικία, την εκπαίδευση, το φύλο, τον ΔΜΣ, τη διάγνωση κατάθλιψης, την υπνική άπνοια και τη συνταγογράφηση βενζοδιαζεπινών. Τα υπερκείμενα γράμματα υποδεικνύουν σημαντικές διαφορές σε ομάδες κατά ζεύγη σε p = .05/6 (συγκρίσεις ανά ζεύγη)= .008. [a]CNI vs. AD, [b]Amnestic-Multidomain ΗΓΔ vs. AD, [c]Non-Amnestic ΗΓΔ vs. AD, [d]CNI vs. Non-Amnestic ΗΓΔ.

Συσχετίσεις μεταξύ υποκειμενικού και αντικειμενικού ύπνου και νευροψυχολογικών επιδόσεων

Οι δείκτες μερικής συσχέτισης δεν έδειξαν σημαντικές σχέσεις μεταξύ της αυτοαναφερόμενης διάρκειας ύπνου και τις νευροψυχολογικές επιδόσεις σε καμία από τις διαγνωστικές ομάδες. Προέκυψαν όμως αξιοσημείωτες συσχετίσεις μεταξύ της αντικειμενικής διάρκειας ύπνου και των νευροψυχολογικών επιδόσεων (βλ Εικόνα 3). Συγκεκριμένα, μεταξύ των ασθενών με πιθανή AD, ο δείκτης 24ωρου συνολικού χρόνου ύπνου (24h-TST) δηλ. νυκτερινού και ημερήσιου ύπνου μαζί συσχετίστηκε *αρνητικά* με τη Δοκιμασία Σημασιολογικής Λεκτικής Ευχέρειας ($r = -.481$, $p < .001$) και θετικά με το χρόνο για την ολοκλήρωση της Δοκιμασίας Trail Making Test Part A- ($r = 0,350$, $p = 0,01$).

Αν και αντίστοιχες συσχετίσεις σε ολόκληρη την ομάδα ασθενών με ΗΓΔ δεν ήταν σημαντικές ($p > 0,0125$), βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις σε επιμέρους υποτύπους ΗΓΔ. Στην μη αμνησική υποομάδα, η μεγάλη διάρκεια ύπνου συσχετίστηκε αντιστρόφως με το εύρος λεκτικής προσοχής (Digits Forward; $r = -.401$, $p = 0.01$) και θετικά με το χρόνο για την ολοκλήρωση της δοκιμασίας TMT Part A ($r = .399$, $p = 0,01$). Στην αμνησική υποομάδα πολλαπλών τομέων, η μεγάλη διάρκεια ύπνου συσχετίστηκε αντιστρόφως με την απόδοση στη δοκιμασία Symbol Digit Modality ($r = -.388$, $p = .01$). Τέλος, στην ομάδα CNI, ο δείκτης TST 24ώρου (διάρκεια 24ωρου νυκτερινού και ημερήσιου ύπνου) συσχετίστηκε θετικά με το χρόνο για την ολοκλήρωση της πιο απαιτητικής δοκιμασίας Trail Making Test Part B ($r = 0,492$, $p < 0,001$). (Βλ.συμπλ.πίνακες S4a,S4b).



Εικόνα 3. Διαγράμματα διασποράς που απεικονίζουν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των βαθμολογιών των γνωστικών τεστ και του 24ωρου TST (διάρκεια 24ωρου νυκτερινού και ημερήσιου ύπνου).

3.1.2.3. Συζήτηση

Τα κύρια ευρήματα είναι ότι (1) οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΗΓΔ έχουν παρόμοια αντικειμενική διάρκεια ύπνου με τους φυσιολογικούς μάρτυρες, ενώ οι ασθενείς με πιθανή AD κοιμούνται περισσότερο και (2) ότι ο μεγάλης διάρκειας ύπνος σε ασθενείς με ΗΓΔ και AD σχετίζεται με μειωμένη απόδοση σε αρκετά νευρογνωστικά τεστ. Αυτές οι συσχετίσεις βρέθηκαν σε δύο υποτύπους ΗΓΔ που χαρακτηρίζονται από ελλείμματα σε πλέον του ενός γνωστικού τομέα. Συγκεκριμένα, η αυξημένη αντικειμενική διάρκεια ύπνου συσχετίστηκε με μειωμένη απόδοση σε μια δοκιμασία παρατεταμένης προσοχής μεταξύ ασθενών με amnestic multi-domain ΗΓΔ. Σε ασθενείς που πάσχουν από μη αμνησική multi-domain ΗΓΔ, η αυξημένη αντικειμενική διάρκεια ύπνου συσχετίστηκε με χειρότερη λεκτική βραχυπρόθεσμη μνήμη και ταχύτητα οπτικοκινητικής επεξεργασίας.

Το πρώτο εύρημα αφορούσε αυξημένη αντικειμενική διάρκεια ύπνου μεταξύ ασθενών που κατοικούν στην κοινότητα με ήπια έως μέτρια AD σε σύγκριση με ασθενείς με ΗΓΔ και γνωστικά φυσιολογικούς ηλικιωμένους. Αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες που ανέφεραν παρατεταμένο ύπνο σε ασθενείς με AD, μια συσχέτιση που επιδεινώνεται καθώς η νόσος εξελίσσεται (Vitiello et al, 1990, Prinz et al, 1982, Prinz et al, 1982). Σημειωτέον, οι Spira et al έχουν βρει σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της μεγάλης διάρκειας ύπνου και της έκπτωσης στη γνωστική απόδοση σε αυτά τα άτομα (Spira et al, 2017). Επιπλέον, σε αντίθεση με τη μελέτη μας, ορισμένες προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει υψηλό κατακερματισμό του ύπνου σε ασθενείς με AD (Vitiello et al, 1990, Prinz et al, 1982). Ίσως, άλλες μεταβλητές κατακερματισμού του ύπνου, όπως το ποσοστό του σταδίου 1 ή του ύπνου REM που λαμβάνονται μέσω πολυυπνογραφίας που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες αυτές θα μπορούσαν να εξηγήσουν αυτό το εύρημα. Στη μελέτη μας, ο δείκτης 24ωρου TST (διάρκεια 24ωρου νυκτερινού και ημερήσιου ύπνου)

ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ της AD και των άλλων δύο ομάδων, ενώ η αποτελεσματικότητα του ύπνου δεν ήταν, υποδεικνύοντας ότι αυτό το εύρημα μπορεί απλώς να είναι προϊόν παρατεταμένου χρόνου στο κρεβάτι στην ομάδα AD έναντι των ομάδων ΗΓΔ και CNI. Παρόμοια αποτελεσματικότητα ύπνου μεταξύ των τριών ομάδων σε συνδυασμό με αυξημένο TST (συνολικός χρόνος ύπνου) στην ομάδα AD, υποδηλώνει αυξημένη ομοιοστατική τάση για ύπνο ή μείωση στο σύστημα εγρήγορσης σε αυτήν την ομάδα. Τέλος, όπως βρήκαμε και εμείς, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν μεγαλύτερο χρόνο παραμονής στο κρεβάτι (TiB) σε ασθενείς με AD, η οποία αυξάνεται περαιτέρω καθώς η νόσος εξελίσσεται (Vitiello et al, 1990). Αυτό το εύρημα είναι αναμενόμενο δεδομένου ότι οι ασθενείς με μέτρια και βαριά νόσο παρουσιάζουν σημαντική λειτουργική έκπτωση, καθιστώντας τους λιγότερο δραστήριους και κοινωνικά αποσυρμένους. Ωστόσο, σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, δεδομένων των χαμηλότερων επιπέδων δραστηριότητας σε ασθενείς με AD, η ακτιγραφία θα μπορούσε να υπερεκτιμήσει τον χρόνο στο κρεβάτι, συμπεριλαμβάνοντας ανενεργές περιόδους των ατόμων σε ώρες που δε βρίσκονται στο κρεβάτι (Blackwell et al, 2008).

Στη μελέτη μας, η διάρκεια ύπνου σε ασθενείς με ΗΓΔ ήταν παρόμοια με την ομάδα CNI. Προηγούμενες μελέτες σε μικρά δείγματα ασθενών με ΗΓΔ έχουν αντικρουόμενα ευρήματα σχετικά με τη διάρκεια ύπνου: ορισμένοι αναφέρουν μεγάλη διάρκεια ύπνου, ενώ άλλοι δε βρήκαν διαφορά μεταξύ ΗΓΔ και ελέγχου (Westerberg et al, 2010, Naismith, et al, 2014, Hayes et al, 2014). Στη μελέτη μας οι τρεις ομάδες διαφέρουν σημαντικά στην ηλικία: Η ομάδα AD είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε ηλικία από την ΗΓΔ και την CNI και η ΗΓΔ είναι σημαντικά μεγαλύτερη από την ομάδα CNI. Αν και η ηλικία ελέγχθηκε στατιστικά, με βάση την προηγούμενη βιβλιογραφία (Ohayon, 2004) θα περίμενε κανείς ότι ο συνολικός χρόνος ύπνου (TST) θα μειωνόταν με την ηλικία. Σε αντίθεση με ότι θα αναμενόταν από τη φυσιολογική γήρανση, ο συνολικός χρόνος ύπνου

(TST) αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα AD, υποδηλώνοντας αυξημένη ανάγκη ύπνου ή/και μειωμένους μηχανισμούς διέγερσης. Επιπλέον, η έλλειψη διαφοράς στο συνολικό χρόνο ύπνου (TST) μεταξύ ΗΓΔ και CNI μπορεί να υπερκαλύπτεται από την αντίστροφη επίδραση της ηλικίας. Επομένως, το σχετικό εύρημα απαιτεί επαλήθευση σε μελλοντικές μελέτες.

Το δεύτερο σημαντικό και πρωτότυπο εύρημα της μελέτης μας αφορά τη σημαντική σχέση μεταξύ του μεγάλης διάρκειας ύπνου και της γνωστικής έκπτωσης. Μέχρι τώρα, μόνο μια πολύ μικρή μελέτη που περιελάμβανε μόνο ασθενείς με ΗΓΔ (N=16), στην οποία ο ύπνος μετρήθηκε με τεχνική παρόμοια με την ακτιγραφία, ανέφερε ότι ο ύπνος σε ασθενείς με αμνησική ΗΓΔ ήταν λιγότερο κατακερματισμένος σε σύγκριση με τη μη αμνησική ομάδα (Hayes et al, 2014). Λαμβάνοντας υπόψη το βασικό ρόλο λειτουργιών, όπως ο επιτελικός έλεγχος της προσοχής και η ταχύτητα επεξεργασίας στις ατομικές επιδόσεις όλων σχεδόν των νευροψυχολογικών τεστ, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις στις διαγνωστικές ομάδες που εμφανίζουν περισσότερο τέτοια ελλείμματα (ΗΓΔ πολλαπλών τομέων και πιθανή AD), με τη μεγάλη διάρκεια ύπνου.

Ένα άλλο αξιοσημείωτο εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν ότι η συσχέτιση της μειωμένης απόδοσης σε ένα τεστ οπτικοκινητικής επεξεργασίας με την αυξημένη διάρκεια ύπνου δεν περιορίστηκε στους ασθενείς με ΗΓΔ, καθώς βρέθηκε επίσης στην ομάδα με πιθανή AD. Αυτό το εύρημα συνάδει με την ιδέα ότι η ΗΓΔ μπορεί να θεωρηθεί ως ένα πρόδρομο στάδιο της άνοιας, τουλάχιστον για ένα μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων. Αντίθετα, οι συσχετίσεις μεταξύ της αντικειμενικής διάρκειας ύπνου και των βαθμολογιών των νευρογνωστικών τεστ στην ομάδα CNI περιορίστηκαν στο πολύ πιο απαιτητικό Trail Making Test Part B. Αυτή η δοκιμασία δεν μπορούσε να ολοκληρωθεί από την πλειονότητα των ασθενών με ΗΓΔ και AD και δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα σε αυτές οι

ομάδες να εξετάσουν συσχετίσεις με αντικειμενικές παραμέτρους ύπνου. Στις ομάδες αυτές βρέθηκε όμως σημαντική συσχέτιση μεταξύ του λιγότερου απαιτητικού Μέρους Α του Trail Making Test και της αντικειμενικής διάρκειας ύπνου. Τέλος, η προσέγγισή μας στην εξέταση της συσχέτισης μεταξύ ύπνου και γνωστικής απόδοσης σε επιμέρους υποτύπους ΗΓΔ αντί για ολόκληρη την ομάδα μπορεί να εξηγήσει την έλλειψη θετικών ευρημάτων στις περισσότερες προηγούμενες μελέτες (Hita-Yanez et al, 2013, Meastri et al, 2015, Kim et al. al, 2011, Hayes et al, 2014, Westerberg et al, 2010, Naismith et al, 2014).

Οι συσχετίσεις μεταξύ της διάρκειας του ύπνου και της γνωστικής επίδοσης που βρέθηκαν στη μελέτη μας, επιβεβαιώνουν πρόσφατες μελέτες για βιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν επίσης τον ύπνο με τη γνωστική λειτουργικότητα. Η αμφίδρομη σχέση μεταξύ ύπνου και αμυλοειδούς β είναι καλά τεκμηριωμένη. Η συσσώρευση του αμυλοειδούς β, που είναι παθολογικό χαρακτηριστικό της AD, σχετίζεται με διαταραγμένο κύκλο ύπνου/εγρήγορσης. Αντίθετα, η εναπόθεση αμυλοειδούς β ενισχύεται κατά τη διάρκεια του διαταραγμένου ύπνου (Holth et al, 2017). Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η μη φυσιολογική ταυ είναι η πιο πρώιμη παρατηρήσιμη παθολογία που σχετίζεται με την AD σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου που ρυθμίζουν τον ύπνο, υποδηλώνοντας ότι η παθολογία ταυ μπορεί να προκαλέσει διαταραχές ύπνου και μπορεί να παίξει μεγάλο ρόλο στα προβλήματα ύπνου που εντοπίζονται σε ασθενείς με AD (Holth et al, 2017).

Επιπλέον, παρόμοια με τη μελέτη μας, σε μια μεγάλη διαχρονική μελέτη ηλικιωμένων γυναικών, συσχετίστηκε η μεγάλη διάρκεια ύπνου (Spira et al, 2017) και η μεγαλύτερη καθημερινή μεταβλητότητα του συνολικού χρόνου ύπνου (TST) (Dowling et al, 2008) κατά την έναρξη της μελέτης, με επακόλουθη μείωση της γνωστικών επιδόσεων, αν και άλλες μελέτες απέτυχαν να αποκαλύψουν τέτοιες συσχετίσεις (Diem et al, 2016, Blackwell et al, 2014). Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να εξεταστεί εάν η μεγάλη

διάρκεια ύπνου είναι ένας δείκτης γνωστικής βραδύτητας σε κατά τα άλλα υγιή ηλικιωμένα άτομα.

Σε αντίθεση με τα ευρήματά μας που βασίζονται στην αντικειμενική διάρκεια ύπνου που μετρήθηκε με ακτιγραφία σε συνδυασμό με ημερολόγια ύπνου, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στον υποκειμενικό χρόνο ύπνου και δεν υπήρχαν συσχετίσεις με τη γνωστική απόδοση. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι εκτιμήσεις της διάρκειας του ύπνου από απλές ερωτήσεις είναι συχνά ανακριβείς και οι Miller et al. έχουν δείξει ότι οι εκτιμήσεις απαντήσεων σε ερωτήσεις συμφωνούν μόνο με τις εκτιμήσεις του ημερολογίου ύπνου εντός 2,5-3 ωρών (Miller et al, 2015). Επομένως, φαίνεται ότι η αυτοαναφερόμενη διάρκεια ύπνου δεν σχετίζεται με πιο σοβαρή γνωστική εξασθένηση σε ασθενείς με γνωστική έκπτωση.

Κλινικές Εφαρμογές

Τα ευρήματά μας έχουν πολλές κλινικές εφαρμογές. Φαίνεται ότι η μεγάλη διάρκεια ύπνου σχετίζεται με χαμηλότερες γνωστικές επιδόσεις σε ασθενείς με ΗΓΔ πολλαπλών τομέων. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει θεραπεία για την άνοια και οι εκτεταμένες προσπάθειες επικεντρώνονται στην πρόληψη της νόσου (Prince et al, 2014). Η πιο σημαντική προσέγγιση για την πρόληψη της άνοιας ή την καθυστέρηση της εξέλιξής της, είναι η έγκαιρη αναγνώριση των ατόμων «σε κίνδυνο» (Norton et al, 2014). Από όσο γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν μετρήσιμοι δείκτες που να σχετίζονται με τη σοβαρότητα της ΗΓΔ. Η μελέτη μας προτείνει ότι σε ασθενείς με ΗΓΔ πολλαπλών τομέων, η αντικειμενικά μεγάλη διάρκεια ύπνου σχετίζεται με πιο σοβαρή γνωστική εξασθένηση. Η αντιμετώπιση τροποποιήσιμων παραγόντων που εμπλέκονται στη γνωστική έκπτωση σε αυτή τη συγκεκριμένη ομάδα, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του ποσοστού μετάβασης στην άνοια. Περίπου το ένα τρίτο των περιπτώσεων νόσου Alzheimer παγκοσμίως εκτιμάται ότι αποδίδεται σε επτά τροποποιήσιμους παράγοντες, δηλαδή χαμηλή εκπαίδευση, υπέρταση

στη μέση ηλικία, παχυσαρκία στη μέση ηλικία, διαβήτη, σωματική αδράνεια, κάπνισμα και κατάθλιψη (Norton et al, 2014). Ενώ οι προηγούμενες δοκιμές πρόληψης ενός τομέα για τη γνωστική εξασθένηση και την άνοια ανέφεραν κυρίως αρνητικά αποτελέσματα (Williams et al, 2010), δύο πρόσφατες μελέτες μεγάλης κλίμακας, συμπεριλαμβανομένων παρεμβάσεων σε πολλούς τομείς σε ηλικιωμένους, βρήκαν μείωση της συχνότητας εμφάνισης άνοιας (Ngandu et al, 2015, Vellas et al, 2014). Συγκεκριμένα, στις μελέτες της Φινλανδικής Γηριατρικής Παρέμβασης για την Πρόληψη Γνωσιακής Εξασθένησης και Αναπηρίας [FINGER] και της Πολυτομικής Προσέγγισης για την Πρόληψη της Νόσου Alzheimer [MAPT], οι συγγραφείς ανέφεραν ότι ο συνδυασμός παρεμβάσεων στη διατροφή και τη σωματική δραστηριότητα, ο περιορισμός παραγόντων αγγειακού κινδύνου (αρτηριακή πίεση και διαχείριση βάρους) καθώς και ασκήσεις γνωστικής ενδυνάμωσης και υποστήριξης της καθημερινής λειτουργικότητας μέσω στρατηγικών) μπορούν να βελτιώσουν ή να διατηρήσουν τη γνωστική λειτουργία ή να καθυστερήσουν τη γνωστική έκπτωση στους ηλικιωμένους που διατρέχουν κίνδυνο άνοιας. Όλες αυτές οι παρεμβάσεις που έχουν αντίκτυπο στην ποσότητα και την ποιότητα του ύπνου, όπως η αποτελεσματικότητα του ύπνου, μπορεί να είναι πολύ χρήσιμες για τη μη αμνησική ομάδα ΗΓΔ ασθενών που παρουσιάζουν μεγάλη διάρκεια ύπνου (Bixler et al, 2009, Matthews et al, 2011).

Πλεονεκτήματα και Περιορισμοί

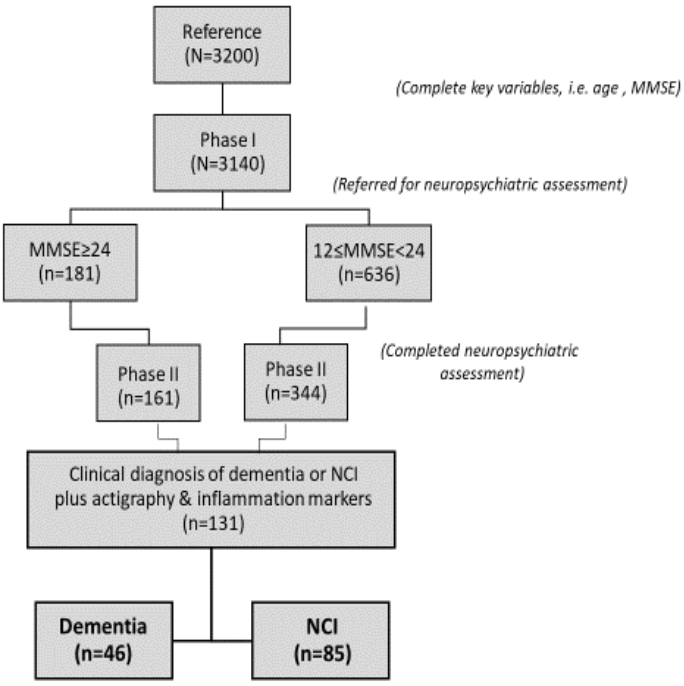
Αυτή η μελέτη έχει πολλά δυνατά σημεία, συμπεριλαμβανομένου ενός σχετικά μεγάλου δείγματος, λεπτομερούς νευροψυχολογικής αξιολόγησης και αντικειμενικών μετρήσεων ύπνου. Επίσης, αυτή η μελέτη περιελάμβανε αμνησικούς (μονούς και πολλαπλούς τομείς) και μη αμνησικούς ΗΓΔ τύπους, σε αντίθεση με άλλες μελέτες που επικεντρώθηκαν σε έναν μόνο υποτύπο. Επιπλέον, το δείγμα αυτής της μελέτης είναι νατουραλιστικό, αντιπροσωπεύοντας ασθενείς με ΗΓΔ και AD που κατοικούν στην

κοινότητα χωρίς κριτήρια αποκλεισμού που μπορεί να οδηγήσει σε μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών με γνωστική έκπτωση. Τέλος, η συμπερίληψη τόσο των ήπιων έως μέτριων ασθενών με AD και ΗΓΔ, επέτρεψε τη σύγκριση του αντικειμενικού ύπνου σε ένα ευρύ φάσμα γνωστικών διαταραχών.

Η μελέτη μας έχει επίσης ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, η καταγραφή ύπνου βασίστηκε στην ακτιγραφία και όχι στην πολύ-υπνογραφία (PSG) που είναι η εξέταση επιλογής (gold standard) για τον ύπνο. Δεύτερον, δεδομένου του περιορισμού της ακτιγραφίας για τη διαφοροποίηση μεταξύ ύπνου και καθιστικού χρόνου στο κρεβάτι, ειδικά σε ασθενείς με AD με χαμηλότερα επίπεδα δραστηριότητας, η διάρκεια του ύπνου σε αυτήν την ομάδα μπορεί να έχει υπερεκτιμηθεί. Τρίτον, η αξιολόγηση της υπνικής άπνοιας βασίστηκε σε δεδομένα που αναφέρθηκαν από τους ίδιους τους ασθενείς. Είναι γνωστό ότι η αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA) είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στους ηλικιωμένους (Bixler, et al, 1998) και τα γνωστικά ελλείμματα στη διαρκή προσοχή και στην εκτελεστική λειτουργία που παρατηρήθηκαν σε αυτή τη μελέτη συνδέονται επίσης συχνά με την OSA. Επιπλέον, η ακτιγραφία διεξήχθη μόνο για 3 -24ωρα, ενώ σε άλλες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν καταγραφές ακτιγραφίας 1 έως 2 εβδομάδων. Επιπλέον, οι ομάδες σύγκρισης μας έχουν άνισες ηλικίες που μπορεί να επηρεάσουν τη διάρκεια του ύπνου. Τέλος, η συγχρονική φύση της μελέτης δεν επιτρέπει συμπεράσματα σχετικά με την αιτιότητα μεταξύ ύπνου και γνωστικής λειτουργίας.

3.2. ΥΠΝΟΣ, ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι στις νευροεκφυλιστικές άνοιες, η παθολογία του εγκεφάλου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του φλεγμονώδους καταρράκτη (Regen et al, 2017, Casoli et al, 2010, Grammas et al, 2011). Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τις αλλαγές των δεικτών φλεγμονής και τον επιπολασμό των διαταραχών του ύπνου και της υπνηλίας σε ασθενείς με άνοια. Ωστόσο, οι μελέτες που έχουν εστιάσει στη συσχέτιση μεταξύ φλεγμονής και ύπνου είναι περιορισμένες (Chen et al, 2012). Ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να ελεγχθεί η υπόθεση ότι ο αντικειμενικός ύπνος κατά τη διάρκεια της ημέρας σχετίζεται με χειρότερες επιδόσεις σε δοκιμασίες μνήμης και ημερήσια λειτουργικότητα, καθώς και με αυξημένες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-6 και TNFα σε ασθενείς με ήπια/μέτρια άνοια. Όσον αφορά τους δείκτες φλεγμονής, υποθέσαμε ότι όσο πιο αυξημένοι είναι οι δείκτες φλεγμονής τόσο πιο υπνηλικοί και με χειρότερες γνωσιακές επιδόσεις θα είναι οι ασθενείς με άνοια.



Εικόνα 4. Διάγραμμα ροής για τα υποδείγματα της Φάσης 2 που χρησιμοποιούνται στις αναλύσεις του Κεφ 3.2.

3.2.1. Ειδική μεθοδολογία

Συμμετέχοντες

Οι τρέχουσες αναλύσεις περιελάμβαναν δεδομένα από ένα υποδείγμα συμμετεχόντων από τη Φάση 2 (n=505) της Μελέτης Γήρανσης Κρήτης με διάγνωση άνοιας (n=46) ή CNI (n=85), οι οποίοι είχαν επίσης έγκυρη ακτιγραφία, υποκειμενικά δεδομένα ύπνου και μέτρηση προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-6 και TNFa) (Εικόνα 4). Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία, το φύλο και τον ΔΜΣ σε σύγκριση με τη συνολική ομάδα CNI και άνοιας της Φάσης 2, αντίστοιχα. Η πλειονότητα των ασθενών με άνοια διαγνώστηκε με πιθανή AD (n=43) και οι υπόλοιποι 3 ασθενείς με μικτή άνοια (τόσο τα χαρακτηριστικά AD όσο και τα χαρακτηριστικά αγγειακής άνοιας).

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 9, οι δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς το φύλο, το ποσοστό των ατόμων που έκαναν χρήση βενζοδιαζεπινών, το ΔΜΣ, την αυτοαναφερόμενη συμπτωματολογία άγχους και τη συχνότητα διάγνωσης της κατάθλιψης όψιμης έναρξης (αν και υπήρχε μια τάση προς πιο σοβαρά αυτοαναφερόμενα συμπτώματα κατάθλιψης σε άτομα με άνοια). Όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς με άνοια ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι σε ηλικία από τους ηλικιωμένους NCI. Επιπλέον, οι ασθενείς με άνοια είχαν σημαντικά λιγότερα χρόνια επίσημης εκπαίδευσης από τους ηλικιωμένους NCI. Επιπλέον, υψηλότερο ποσοστό ασθενών με άνοια χρησιμοποιούσε ψυχοτρόπα φάρμακα σε σύγκριση με την ομάδα NCI. Οι επιδόσεις των συμμετεχόντων στις δοκιμασίες μνήμης και η βαθμολογία στην κλίμακα λειτουργικότητας για κάθε ομάδα παρουσιάζονται στο Συμπλ. Πίνακα S5a, S5b.

Πίνακας 9. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ανά διαγνωστική ομάδα

	Άνοια (n=46)	CNI (n=85)	**P**
Ηλικία (έτη)	80.3±5.6	73.0±7.4	<0.001
Εκπαίδευση (έτη)	4.4±3.1	5.7±3.0	0.019
Φύλο (%)			
Άνδρες	40%	37%	0.4
Γυναίκες	60%	63%	0.4
CDR κατηγορία έκπτωσης (%)			
Χωρίς ελλείμματα	5.3	85.4	<0.001
Αμφισβητήσιμη	78.9	14.6	<0.001
Μέτρια/Σοβαρή	15.8	--	<0.001
MMSE[2]	19.9±3.5	26.6±3.0	<0.001
GDS[1]	4.3±3.8	3.0±3.2	0.07
HADS[1]	3.6±3.3	2.7±3.6	0.2
Κατάθλιψη (%)	19.6	16.5	0.4
Ψυχοτρόπα φάρμακα (%)	60.9	23.5	<0.001
Βενζοδιαζεπίνες (%)	15.2	11.8	0.3
Αντικαταθλιπτικά (%)	26.0	12.9	0.09
ΔΜΣ[1]	30.0±4.7	30.2±5.2	0.8

Συντομεύσεις, CDR: Clinical Dementia Rating, MMSE: Mini Mental State Examination. GDS: Geriatric Depression Scale. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (Anxiety subscale), ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος. Συγκρίσεις με έλεγχο για [1]ηλικία, ή για [2]ηλικία και μορφωτικό επίπεδο. Οι τιμές p values αφορούν t-tests για συνεχείς μεταβλητές και chi-square tests για ποσοστά.

Διαδικασία και Μετρήσεις

Ο τρόπος καταγραφής συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας στη Φάση 2 της Μελέτης Γήρανσης Κρήτης, η ακτιγραφία, η μέτρηση δεικτών φλεγμονής, καθώς και η διαδικασία νευροψυχολογικής αξιολόγησης περιγράφονται λεπτομερώς στο Κεφ. 2.3.2..

Μεταβλητές ελέγχου

Δημογραφικές μεταβλητές (φύλο, ηλικία, έτη επίσημης εκπαίδευσης), δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), παρουσία διαταραχής αναπνοής στον ύπνο και διάγνωση κατάθλιψης όψιμης έναρξης με βάση την κλινική συνέντευξη Φάσης 2 και βαθμολογίες σε κλίμακες ψυχιατρικών συμπτωμάτων αυτοαναφοράς χρησιμοποιήθηκαν ως μεταβλητές

ελέγχου στις αναλύσεις. Επιπλέον, η συνταγογράφηση οποιουδήποτε τύπου ψυχοτρόπων φαρμάκων, δηλαδή αντιψυχωσικών, αντικαταθλιπτικών και αγχολυτικών/υπνωτικών (συμπεριλαμβανομένων των βενζοδιαζεπινών) συμπεριλήφθηκαν ως συμμεταβλητές. Ωστόσο, ειδικά η χρήση βενζοδιαζεπινών, περιλήφθηκε ως μεταβλητή ελέγχου σε ξεχωριστά μοντέλα, λόγω της διπλής επίδρασής τους στον ύπνο/υπνηλία και στη γνωστική λειτουργικότητα.

Στατιστικές Αναλύσεις

Οι διαφορές των διαγνωστικών ομάδων (άνοια, CNI) σε 4 συμπληρωματικούς αντικειμενικούς δείκτες ύπνου: διάρκεια 24ωρου νυκτερινού και ημερήσιου ύπνου (24h TST), συνολικός χρόνος ημερήσιου ύπνου (daytime TST), χρόνος επέλευσης νυκτερινού ύπνου (nSL),και χρόνος επέλευσης ημερήσιου ύπνου (dSL), αξιολογήθηκαν μέσω ANCOVA. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε σε $p<.0125$με τη μέθοδο Bonferroni. Μεταβλητές ελέγχου ήταν η ηλικία, το φύλο, ο ΔΜΣ, η διαταραχή αναπνοής στον ύπνο, η πιθανή διάγνωση κατάθλιψης και η χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων. Οι διαφορές των ομάδων στους δείκτες φλεγμονής (IL-6 και TNFa) αξιολογήθηκαν επίσης μέσω παρόμοιων μοντέλων ANCOVA (με επίπεδο σημαντικότητας $p< .025$). Επιπλέον, δεδομένης της διαφοράς στη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων μεταξύ των δύο ομάδων, εξετάσαμε την επίδραση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στον ύπνο/υπνηλία επαναλαμβάνοντας τις αναλύσεις αφού πρώτα αποκλείσαμε τους συμμετέχοντες που λάμβαναν τέτοια φάρμακα.

Τέλος, οι συσχετίσεις μεταξύ της IL-6, του TNF-a και του χρόνου επέλευσης ύπνου με τις βαθμολογίες μνήμης ή καθημερινής λειτουργικότητας προσαρμοσμένες στην ηλικία και την εκπαίδευση αξιολογήθηκαν μέσω ιεραρχικών μοντέλων παλινδρόμησης. Οι μεταβλητές ελέγχου που εισήχθηκαν στο πρώτο βήμα ήταν αυτές που βρέθηκε να σχετίζονται με την αντίστοιχη εξαρτημένη μεταβλητή σε επίπεδο $p<0.1$ (φύλο, ΔΜΣ,

κατάθλιψη, διαταραχή αναπνοής στον ύπνο και χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων). Οι τιμές IL-6, TNF-a ή ο χρόνος επέλευσης ύπνου εισήχθησαν στο το δεύτερο βήμα κάθε μοντέλου.

Λαμβάνοντας υπόψη τη βιβλιογραφία που συνιστά πιθανή μη γραμμική συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας του ύπνου και των γνωστικών επιδόσεων, τα μοντέλα ιεραρχικής παλινδρόμησης που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ διάρκειας 24ωρου ημερήσιου ύπνου (TST 24 ωρών/ημέρας) με βαθμολογίες μνήμης/καθημερινής λειτουργικότητας υπολογίστηκαν ακολουθώντας τα βήματα που περιγράφονται παραπάνω Καθένα από τα προαναφερθέντα μοντέλα υπολογίστηκε ξεχωριστά στις ομάδες άνοιας και CNI και οι σχετικοί συντελεστές παλινδρόμησης αξιολογήθηκαν σε επίπεδο $p<0.05/8=0.008$ (διορθωμένο με τη μέθοδο Bonferroni). Δεδομένου του σχετικά μικρού αριθμού συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα που κατέγραψαν μεσημεριανό ύπνο κατά την περίοδο καταγραφής, η επίδραση του ημερήσιου ύπνου στη γνωστική και ημερήσια λειτουργία αξιολογήθηκε μέσω ANCOVA προσαρμοσμένη για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, κατάθλιψη, άπνοια ύπνου και χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων που συγκρίνουν τις δύο υποομάδες ασθενών με άνοια, με ή χωρίς ημερήσιο ύπνο (nappers vs. non-nappers). Το επίπεδο σημαντικότητας σε αυτές τις συγκρίσεις ορίστηκε σε με τη μέθοδο Bonferroni σε $p< 0,013$.

3.2.2. Αποτελέσματα

Παράμετροι ύπνου

Διαφορές μεταξύ διαγνωστικών ομάδων. Τα υποκειμενικά δεδομένα ύπνου φαίνονται στον Πίνακα 10. Ημερήσια υπνηλία αναφέρθηκε πιο συχνά από ασθενείς με άνοια έναντι των συμμετεχόντων στην ομάδα CNI ($p=0,05$), αν και η συχνότητα των συμπτωμάτων διαταραχής αναπνοής στον ύπνο δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.

Πίνακας 10. Υποκειμενικά και αντικειμενικά χαρακτηριστικά ύπνου και δεικτών φλεγμονής ανά διαγνωστική ομάδα.

	Άνοια (n=46)	CNI (n=85)	p
Αντικειμενικά χαρακτηριστικά			
Συνολικός χρόνος νυκτερινού ύπνουnTST (min)	446.0±92.5	418.6±77.0	0.12
Χρόνος παραμονής στο κρεβάτι τη νύχτα nTIB (min)	564.9±87.7	516.7±88.6	0.02
Χρόνος επέλευσης νυκτερινού ύπνου nSL (min)	15.0±14.4	11.5±6.7	0.1
Συνολικός χρόνος ημερήσιου ύπνου dTST (min)	76.7±30.9	60.9±30.7	0.2
Χρόνος επέλευσης ημερήσιου ύπνου dSL (min)	13.8±9.9	10.5±9.0	0.3
Διάρκεια 24ωρου χρόνου (νυκτερινού και ημερήσιου) ύπνου 24h-TST (min)	491.2±107.1	444.6±88.5	0.027
24ωρος χρόνος (νυκτερινός και ημερήσιος) στο κρεβάτι 24h-TIB (min)	637.2±128.4	561.8±113.5	0.005
Υποκειμενικά χαρακτηριστικά			
Συμπτώματα ημερήσιας υπνηλίας (%)	8.9	1.2	0.05
Συμπτώματα διαταραχής αναπνοής στον ύπνο (%)	26.1	18.8	0.3
Δείκτες φλεγμονής			
IL-6 (pgr/ml)	1.5±1.1	1.4±0.9	0.5
TNFα (pgr/ml)	1.3±0.6	1.1±0.5	0.2

Σημειώσεις; Τα δεδομένα είναι κατά μέσο όρο ± 1 SD προσαρμοσμένα για την ηλικία, το φύλο, τον ΔΜΣ, την κατάθλιψη, τη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων, εκτός από τα δεδομένα που αναφέρθηκαν από τους ίδιους (% των συμμετεχόντων που ανέφεραν παράπονα ύπνου). Μεσημεριανός ύπνος καταγράφηκε σε 25 άτομα με άνοια και σε 39 συμμετέχοντες στην ομάδα CNI. Οι τιμές p είναι για ANCOVA (συνεχείς μεταβλητές) και για το τεστ Fisher (ποσοστά). Συντομογραφίες; TST: Total Sleep Time, SL: sleep Latency, TIB: Total Time in Bed, IL-6: interleukin 6, TNFα: Tumor Necrosis Factor α.

Η ανάλυση των αντικειμενικών παραμέτρων ύπνου έδειξε ότι σε ασθενείς με άνοια ο ύπνος και ο χρόνος στο κρεβάτι ήταν συνολικά οριακά μεγαλύτερος και χαμηλότερης ποιότητας, σε σύγκριση με την ομάδα CNI (Πίνακας 10), όπως υποδεικνύεται από σημαντικές κύριες επιδράσεις της Διαγνωστικής Ομάδας στον 24ωρο χρόνο (νυκτερινού και ημερήσιου) ύπνου, $F(1,123) = 5,026$, $p = 0,027$, το χρόνο παραμονής στο

κρεβάτι τη νύχτα, F(1,123) = 5,089, p = 0,026, και τον 24ωρο χρόνο (νυκτερινό και ημερήσιο) στο κρεβάτι, F(1,123) = 8,245, p=0,005. Όσον αφορά τη διάρκεια του ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας, οι ασθενείς με άνοια κοιμόντουσαν περισσότερο κατά τη διάρκεια της ημέρας κατά περίπου 15 λεπτά σε σύγκριση με την ομάδα CNI, αν και αυτή η διαφορά δεν ήταν σημαντική (p>0,3). Συγκρίναμε επίσης τις δύο ομάδες στον ημερήσιο συνολικό χρόνο ύπνου ελέγχοντας για την τιμή του νυχτερινού συνολικού χρόνου ύπνου (συμπεριλαμβανομένων μόνο των ατόμων με ημερήσιο ύπνο –nappers). Η διαφορά μεταξύ των ομάδων άνοιας (ΜΟ = 76,3, SE = 7,3 λεπτά) και CNI (ΜΟ= 62,0, SE = 5,2 λεπτά) απέτυχε να φτάσει τη σημαντικότητα (p>0,1).

Επιπλέον, με βάση την υψηλότερη χρήση αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς με άνοια σε σύγκριση με την ομάδα CNI, εξετάσαμε την υπόθεση ότι ο μεγαλύτερης διάρκειας ύπνος/υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ασθενείς με άνοια μπορεί να σχετίζεται με τη χρήση φαρμάκων. Επομένως, επαναλάβαμε την ανάλυση αφού αποκλείσαμε τους συμμετέχοντες που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά και από τις δύο ομάδες. Όπως φαίνεται στον συμπλ. πίνακα S5d, τα αποτελέσματα όσον αφορά τον ύπνο παρέμειναν τα ίδια (ελέγχοντας για την ηλικία και τη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων).

Τέλος, λόγω της σημαντικής διαφοράς ηλικίας μεταξύ των δύο ομάδων, που μπορεί να είχε σημαντική επίδραση στους δείκτες ύπνου και φλεγμονής, πραγματοποιήσαμε επιπλέον μια ανάλυση συγκρίνοντας τους ασθενείς με άνοια με μία υπο-ομάδα γνωστικά υγιών συμμετεχόντων εξομοιωμένη ως προς την ηλικία. Τα αποτελέσματα των διαφορών μεταξύ των ομάδων τόσο στους δείκτες αντικειμενικού όσο και υποκειμενικού ύπνου και δεικτών φλεγμονής παρέμειναν τα ίδια (συμπλ. πίνακας S5c). Οι δύο αυτές ομάδες δε διέφεραν ως προς το φύλο (p=0,2), την εκπαίδευση (p=0,3), το ΔΜΣ (p=0,8) και την κατάθλιψη (p=0,9), αν και οι ασθενείς με άνοια ήταν σημαντικά πιο πιθανό να λαμβάνουν ψυχιατρικά φάρμακα (58,5 έναντι 19,5%, p=0,001).

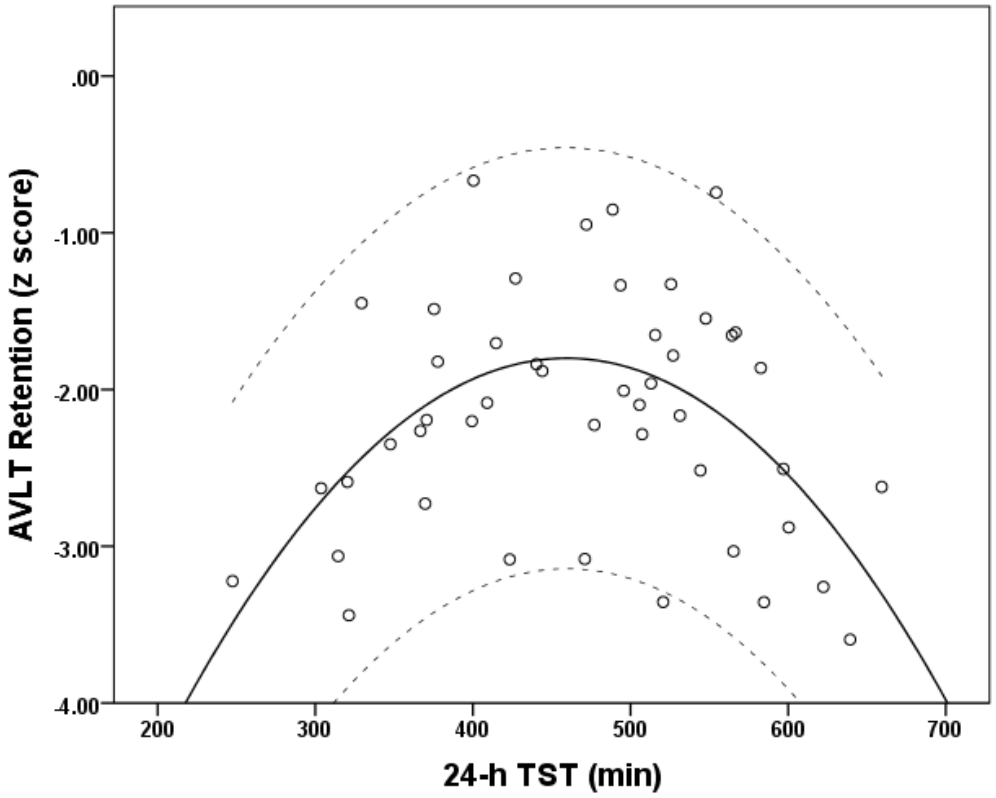
Η σχέση μεταξύ του ημερήσιου ύπνου και γνωστικής επίδοσης σε ασθενείς με άνοια. Οι τυποποιημένοι συντελεστές παλινδρόμησης (προσαρμοσμένοι για κατάλληλες συμμεταβλητές) παρατίθενται στον Πίνακα 11. Σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ των αντικειμενικών δεικτών ύπνου και των βαθμολογιών μνήμης/καθημερινής λειτουργικότητας βρέθηκαν μόνο μεταξύ ασθενών με άνοια. Γραμμική σχέση βρέθηκε κυρίως μεταξύ του 24ωρου χρόνου (νυκτερινού και ημερήσιου) στο κρεβάτι (24hTIB), του δείκτη αυτοβιογραφικής μνήμης και του δείκτη καθημερινής λειτουργικότητας. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ της διάρκειας του 24ωρου νυκτερινού και ημερήσιου ύπνου (24hTST) με δύο δείκτες μακροπρόθεσμης μνήμης (ποσοστό διατήρησης λεκτικού υλικού στην καθυστερημένη ανάκληση και αυτοβιογραφική μνήμη) ήταν προβολική καμπύλη (βλ. Εικόνα 5). Οι συντελεστές παλινδρόμησης μεταξύ των δεικτών φλεγμονής και των βαθμολογιών μνήμης/καθημερινής λειτουργικότητας δεν έφτασαν τη σημαντικότητα σε καμία από τις δύο ομάδες (p>0,2 σε όλες τις περιπτώσεις).

Πίνακας 11. Τυποποιημένοι συντελεστές παλινδρόμησης για τις τυπικές επιδόσεις σε δοκιμασίες μνήμης και την κλίμακα καθημερινής λειτουργικότητας σε σχέση με δείκτες φλεγμονής, αντικειμενικό ύπνο, ανά διαγνωστική ομάδα.

	IL-6	TNF-a	24ωρη TST[1]	24ωρη TST[2]	24ωρη TIB[1]	24ωρη TIB[2]
Τύπος σχέσης			Γραμμική	Καμπυλό-γραμμη	Γραμμική	Καμπυλό-γραμμη
			Άνοια			
Digits Reverse	-0.103 (0.3)	-0.027 (0.8)	-0.313 (0.03)	-0.035 (0.8)	-0.239 (0.084)	-0.092 (0.5)
AVLT Ποσοστό Διατήρησης	-0.187 (0.1)	-0.092 (0.4)	-0.010 (0.9)	**-0.355 (0.003)**	-0.229 (0.1)	-0.071 (0.7)
Αυτοβιογραφική μνήμη	-0.158 (0.2)	-0.095 (0.4)	**-0.371 (0.002)**	**-0.343 (0.003)**	**-0.408 (0.001)**	-0.060 (0.6)
Καθημερινή Λειτουργικότητα	-0.102 (0.3)	-0.043 (0.6)	-0.309 (0.013)	-0.287 (0.023)	**-0.537 (0.0001)**	-0.024 (0.8)
			CNI			

Digits Reverse	-0.126 (0.4)	-0.171 (0.3)	-0.021 (0.8)	0.072 (0.5)	-0.032 (0.8)	-0.052 (0.6)
AVLT Ποσοστό Διατήρησης	-0.211 (0.2)	-0.060 (0.4)	-0.183 (0.09)	0.037 (0.7)	-0.180 (0.1)	0.164 (0.1)
Αυτοβιογραφική μνήμη	-0.066 (0.6)	-0.060 (0.7)	-0.058 (0.5)	0.014 (0.8)	-0.158 (0.1)	0.123 (0.2)
Καθημερινή Λειτουργικότητα	-0.039 (0.7)	-0.058 (0.7)	-0.152 (0.1)	-0.049 (0.6)	-0.189 (0.08)	-0.035 (0.7)

Οι τιμές p εμφανίζονται σε παρένθεση ενώ όλοι οι μέσοι όροι είναι διορθωμένοι ως προς το φύλο, την ηλικία, το ΔΜΣ, τη διάγνωση πιθανής κατάθλιψης, συμπτώματα διαταραχής αναπνοής στον ύπνο, και λήψη ψυχοτρόπων φαρμάκων. Συντομεύσεις, AVLT: Auditory Verbal Learning Test, TST: Total Sleep Time, TIB: Total Time in Bed, IL-6: interleukin 6, TNFα: Tumor Necrosis Factor α.



Εικόνα 5. Διάγραμμα διασποράς των τυπικών βαθμολογιών στο δείκτη μακρόχρονης διατήρησης λεκτικού υλικού (δοκιμασία AVLT) σε σχέση με το δείκτη 24ωρης TST για ασθενείς με άνοια (R^2 = 0,166, p=0,011, με μεταβλητές ελέγχου την ηλικία, το φύλο, τον ΔΜΣ, την κατάθλιψη, τη διαταραχή αναπνοής στον ύπνο και τη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων). Οι διακεκομμένες γραμμές αντιπροσωπεύουν 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Συγκρίναμε επίσης ασθενείς με άνοια που κατέγραψαν τουλάχιστον ένα μεσημεριανό ύπνο κατά τη διάρκεια της τριήμερης καταγραφής ακτιγραφίας (n=25) και

εκείνους που δεν κατέγραψαν ύπνο κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (n=21). Η σύγκριση έγινε μέσω ANCOVA με μεταβλητές ελέγχου την ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, κατάθλιψη, διαταραχή αναπνοής στον ύπνο και χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων σε επίπεδο σημαντικότητας p <0,013. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 12, οι ασθενείς με άνοια που κατέγραψαν ημερήσιους ύπνους (nappers) είχαν σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις σε όλα τα τεστ μνήμης σε σχέση με την ομάδα χωρίς ημερήσιους ύπνους (non-nappers). Τα επίπεδα της IL-6 ή του TNF-a δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο υπο-ομάδων (p > 0,7). Ομοίως, δεν βρέθηκαν διαφορές στα επίπεδα L-6 ή TNF-a nappers (n=46) και non-nappers (n=39) στην ομάδα των γνωστικά υγιών συμμετεχόντων.

Πίνακας 12. Βαθμολογίες τεστ μνήμης ως συνάρτηση των συνηθειών του ημερήσιου ύπνου σε ασθενείς με άνοια.

	Nappers (n=25)	Non-nappers (n=21)	p
Digits Reverse (0-24)	3.33 (2.89)	5.28 (2.04)	0.007
AVLT Ποσοστό Διατήρησης (0-1.0)	0.033 (0.15)	0.16 (0.23)	0.010
Αυτοβιογραφική μνήμη (0-16)	9.47 (3.21)	11.72 (2.45)	0.002
Καθημερινή Λειτουργικότητα (0-100)	52.13 (30.20)	70.46 (22.80)	0.012

Οι μέσοι όροι προσαρμόστηκαν για την ηλικία, την εκπαίδευση, το φύλο, τον ΔΜΣ, τη διάγνωση κατάθλιψης, τη διαταραχή του ύπνου, την αναπνοή και τη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων. Το εύρος της πιθανής βαθμολογίας σε κάθε τεστ δίνεται σε παρένθεση. Συντομογραφίες; AVLT: Auditory Verbal Learning Test.

3.4 Η σχέση μεταξύ δεικτών φλεγμονής, αντικειμενικού νυχτερινού και ημερήσιου ύπνο

Δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών με άνοια και της ομάδας CNI στα επίπεδα IL-6 και TNFα (Πίνακας 10). Στο υπο-δείγμα των συμμετεχόντων που δεν λάμβαναν αντικαταθλιπτικά φάρμακα, τα αποτελέσματα όσον αφορά τους δείκτες φλεγμονής παρέμειναν τα ίδια ελέγχοντας για την ηλικία και τη χρήση λοιπών ψυχοτρόπων φαρμάκων.

Στην ομάδα ασθενών με άνοια, η IL-6 συσχετίστηκε θετικά με 24ωρο συνολικό χρόνο (νυκτερινό και ημερήσιο) ύπνου (δείκτης μερικής συσχέτισης r = 0,322, p = 0,01) και συνολικό χρόνο ημερήσιου ύπνου (δείκτης μερικής συσχέτισης r = 0,500, p = 0,01) και αρνητικά με το χρόνο επέλευσης νυκτερινού ύπνου (r = -0,399, p = 0,01), υποδεικνύοντας ότι τα αυξημένα επίπεδα IL-6 σχετίζονταν με αυξημένη αντικειμενική διάρκεια ύπνου, ειδικά κατά τη διάρκεια της ημέρας, ανεξάρτητα από την παρουσία υπνηλίας ή διαταραχής αναπνοής στον ύπνο, την ηλικία, το φύλο, τον ΔΜΣ, την κατάθλιψη και τη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων ή/και βενζοδιαζεπινών. Η συσχέτιση μεταξύ συνολικού χρόνου νυκτερινού ύπνου και IL-6 δεν ήταν στατιστικά σημαντική (r=0,11, p=0,4).

Οι συσχετίσεις μεταξύ του TNFα και του αντικειμενικού ύπνου ήταν αμελητέες σε όλες τις ομάδες (r < 0,1) όπως και όλες οι συσχετίσεις μεταξύ δεικτών φλεγμονής και οποιασδήποτε από τις αντικειμενικές μεταβλητές ύπνου/υπνηλίας στην ομάδα CNI. Τέλος, στους ασθενείς με άνοια, τα επίπεδα της IL-6 ή του TNF-a δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των nappers ασθενών και των non-nappers (p > 0,7).

3.2.3. Συζήτηση

Το κύριο εύρημα αυτής της μελέτης είναι ότι σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια άνοια, ο αντικειμενικός ύπνος κατά τη διάρκεια της ημέρας σχετίστηκε με χαμηλότερες επιδόσεις σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Επιπλέον, μεταξύ των ασθενών που κοιμόντουσαν, η διάρκεια του ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας συσχετίστηκε με υψηλότερα περιφερικά επίπεδα της προφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-6.

Ο αντικειμενικός μεσημεριανός ύπνος σχετίζεται με τη γνωστική λειτουργικότητα σε ασθενείς με άνοια

Πολύ λίγες, μικρές μελέτες στο παρελθόν εξέτασαν αντικειμενικό ύπνο/υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ασθενείς με άνοια και τα ευρήματα είχαν αντικρουόμενα ευρήματα. Δύο μελέτες που χρησιμοποιούν καταγραφή πολύ-υπνογραφίας (PSG)

διαπίστωσαν, ότι οι ασθενείς με άνοια σε σύγκριση με τους μάρτυρες ήταν πιο υπνηλικοί κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως υποδεικνύεται από μικρότερο χρόνο επέλευσης ύπνου στο τεστ Multiple Sleep Latency Test (MSLT)

ή υψηλότερα ποσοστά μεσημεριανού ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας (Bonanni et al, 2005, Prinz et al, 1982), ενώ μια άλλη μικρή μελέτη απέτυχε να βρει αυξημένη υπνηλία σε αυτή την ομάδα ασθενών (Bliwise, 1993). Μια πρόσφατη μεγάλη, διαχρονική, βασισμένη στην κοινότητα μελέτη σε ηλικιωμένους άνδρες χωρίς γνωστική εξασθένηση έδειξε ότι ο αντικειμενικά παρατεταμένος μεσημεριανός ύπνος είχε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης γνωστικής έκπτωσης κατά την επανεξέταση (Leng et al, 2019). Η μελέτη μας έδειξε ότι ο αντικειμενικός ύπνος κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι μεγαλύτερης διάρκειας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια άνοια σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους χωρίς γνωστικά προβλήματα και σχετίζεται με τη γνωστική λειτουργικότητα. Συγκεκριμένα, διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς με άνοια κοιμούνταν 15 λεπτά περισσότερο κατά τη διάρκεια της ημέρας σε σύγκριση με την ομάδα ηλικιωμένων χωρίς γνωστικά ελλείμματα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο αυξημένος μεσημεριανός ύπνος μεταξύ των ασθενών με άνοια δε συσχετίστηκε με στέρηση ύπνου, καθώς κατέγραψαν και αυξημένη νυχτερινή διάρκεια ύπνου. Τα ευρήματά μας συνάδουν με τη μελέτη των Leng et al, η οποία ανέφερε ότι η συσχέτιση μεταξύ του μεσημεριανού ύπνου και της γνωστικής εξασθένησης ήταν μεγαλύτερη μεταξύ εκείνων με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα νυκτερινού ύπνου και μεγαλύτερη διάρκεια ύπνου. Η μελέτη μας συμπληρώνει το παραπάνω εύρημα, συνδέοντας υψηλότερους δείκτες φλεγμονής με τον παρατεταμένο ύπνο κατά τη διάρκεια της ημέρας (Leng et al, 2019). Είναι ενδιαφέρον ότι μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε βλάβη στους πυρήνες που προάγουν την αφύπνιση σε ασθενείς με νόσο Alzheimer (Oh et al, 2019).

Επιπλέον, λίγες μελέτες στο παρελθόν έχουν εξετάσει συσχετίσεις μεταξύ αντικειμενικού ύπνου/υπνηλίας σε ασθενείς με άνοια. Αυτές οι μελέτες ανέφεραν ότι ο

σύντομος χρόνος επέλευσης ύπνου στο MSLT σχετίζεται αρνητικά με πολλές γνωστικές μετρήσεις (Bonanni et al, 2005) ή ότι ο χρόνος ημερήσιου ύπνου (naptime)/συνολικό χρόνο ύπνου (TST) (% του χρόνου ύπνου) αυξήθηκε με τη σοβαρότητα της νόσου (Prinz et al, 1982). Αυτά είναι συνεπή με τα ευρήματά μας που υποδηλώνουν ότι ο αντικειμενικός μεσημεριανός ύπνος σε ασθενείς με άνοια σχετίζεται με χειρότερη γνωστικές επιδόσεις. Συγκεκριμένα, παρατηρήσαμε χαμηλότερες επιδόσεις σε δοκιμασίες μακρόχρονης μνήμης καθώς και φτωχότερη καθημερινή λειτουργικότητα μεταξύ των ασθενών με άνοια που κοιμόντουσαν κατά τη διάρκεια της ημέρας, σε σύγκριση με αυτούς που δεν κοιμόταν. Είναι εύλογο ότι η αυξημένη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ασθενείς με άνοια μπορεί να σχετίζεται με εξασθενημένους μηχανισμούς εγρήγορσης που είναι εμφανής στα αρχικά στάδια της νόσου (Bonanni et al, 2005).

Ο αντικειμενικός μεσημεριανός ύπνος σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα IL-6 σε ασθενείς με άνοια

Μόνο μια προηγούμενη μελέτη σε ασθενείς με AD εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ ημερήσιου ύπνου/υπνηλίας και φλεγμονής. Αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε μόνο υποκειμενικές μετρήσεις ύπνου, δηλαδή την κλίμακα υπνηλίας Epworth (ESS) και ανέφερε συσχέτιση μεταξύ επιπέδων TNFα και βαθμολογίας στην ESS (Chen et al, 2012). Η μελέτη μας, από όσο γνωρίζουμε είναι η πρώτη που ανέφερε ότι σε ασθενείς με άνοια, ο αντικειμενικός ύπνος κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι ανάλογος με τα επίπεδα της IL-6. Δεδομένου ότι η φλεγμονή είναι προγνωστικός παράγοντας αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας, ο ημερήσιος μεσημεριανός ύπνος, μετρημένος με μια εύχρηστη, φθηνή, οικολογικά έγκυρη μέθοδο, όπως η ακτιγραφία, μπορεί να είναι μια χρήσιμη παράμετρος όσον αφορά την πρόβλεψη της σοβαρότητας της άνοιας.

Σε μοριακό επίπεδο, η AD συνδέεται στενά με τη βασική χολινεργική δυσλειτουργία του πρόσθιου εγκεφάλου, η οποία παίζει βασικό ρόλο στο κεντρικό

σύστημα εγρήγορσης, ρυθμίζοντας τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης (Wenk 2003, Sarter et al,1997). Έτσι, έχει υποτεθεί ότι ο αντικειμενικός ύπνος κατά τη διάρκεια της ημέρας μπορεί να οφείλεται σε δυσλειτουργία του χολινεργικού συστήματος που είναι εμφανής ακόμη και στα πρώιμα στάδια της AD (Bonanni et al, 2005). Η συσσώρευση Αβ σε χολινεργικές βασικές δομές του πρόσθιου εγκεφάλου (ιππόκαμπος, νεοφλοιός, μέλανας τόπος) (παθολογικό χαρακτηριστικό της AD) έχει συνδεθεί με κακής ποιότητας ύπνο σε ασθενείς με άνοια (ή άτομα που κινδυνεύουν να αναπτύξουν άνοια) (Baker-Nigh et al, 2015). Αντίθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο φυσιολογικός ύπνος μπορεί να συμβάλει στην αποβολή του Αβ του εγκεφάλου (Xie et al, 2013), ενώ ο κακής ποιότητας ύπνος ενισχύει την εναπόθεση του Αβ (Vanderheyden et al, 2018). Επίσης, ενώ το Αβ εναποτίθεται ολοένα και περισσότερο στον εγκέφαλο, τα επίπεδά του στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σταδιακά πέφτουν κατά τη μετάβαση από τη φυσιολογική γνωστική λειτουργία στην MCI και στη συνέχεια στην AD (Musiek et al, 2015). Από αυτή την άποψη, έχει αποδειχθεί ότι τα μεσήλικα άτομα με χαμηλά επίπεδα Αβ στο ΕΝΥ έχουν διαταραγμένο ύπνο, που χαρακτηρίζεται μεταξύ άλλων από περισσότερους ημερήσιους ύπνους (Ju et al, 2013). Συνολικά, όλα αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η διαταραχή του ύπνου και η νόσος Alzheimer, μπορεί να μοιράζονται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς (Ju et al, 2014).

Ο πιθανός ρόλος της φλεγμονής στην παθοφυσιολογία της άνοιας έχει προταθεί από μελέτες που έχουν δείξει ότι (1) αυξημένα επίπεδα IL-6 και TNFα σε ασθενείς με AD ακόμη και στα αρχικά στάδια της νόσου (Bagyinszky et al, 2017, Kaplin et al, 2009, Yang et al, 2009, Chen et al, 2012, McGeer et al, 2001, Kim et al, 2017, Swardfager et al, 2010, Blum-Degen et al, 1995, Engelborghs et al, 1999, Martinez et al, 2000, Schuitemaker et al, 2009, van Duijn et al, 1990), (2) οι διαλυτοί υποδοχείς IL-6 μειώνονται στους ασθενείς με AD (Angelis et al, 1998), και (3) οι μεταλλάξεις στα γονίδια της IL-6 συνδέονται με

αυξημένο κίνδυνο για άνοια (Arosio et al, 2004, Mansoori et al, 2010). Επίσης, έχει αναφερθεί ότι σε ασθενείς με γνωστική εξασθένηση, τα επίπεδα των υποδοχέων TNFα στο περιφερικό αίμα ή στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι αυξημένα σε σύγκριση με τα γνωστικά υγιή άτομα (Kim et al, 2017, Swardfager et al, 2010, Buchhave et al, 2010). Στη μελέτη μας, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-6 και TNFa δεν ήταν σημαντικά αυξημένες μεταξύ των ασθενών με άνοια σε σύγκριση με τους υγιείς. Η απουσία σημαντικής αύξησης των επιπέδων των κυτοκινών στο δείγμα μας μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι μετρήθηκαν το πρωί, όταν τα επίπεδα αυτών των κυτοκινών στο πλάσμα είναι χαμηλότερα (ναδίρ) (Nilsonne et al, 2016, Chrousos et al, 2000). Άλλες εξηγήσεις μπορεί να είναι (α) το μικρό μέγεθος δείγματος, (β) το φαινόμενο wash-out με βάση το χρόνο συλλογής σε σχέση με το βιολογικό ρολόι των ασθενών, (γ) το γεγονός ότι η επίδραση είναι παρούσα κυρίως σε άτομα με ταυτόχρονες διαταραχές ύπνου και γνωστικές διαταραχές παρά εκείνες με μόνο μία ή καμία από τις δύο.

Μερικές αλλά όχι όλες οι μελέτες αναφέρουν ότι η IL-6 και ο TNFα σχετίζονται αρνητικά με τη γνωστική απόδοση (Kim et al, 2017, Rosenberg et al, 2009, Uslu et al, 2012, Yasutake et al, 2006). Στη μελέτη μας, δεν καταφέραμε να βρούμε σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ φλεγμονωδών δεικτών και γνωστικής απόδοσης. Τέτοιες ασυνέπειες αναμένονται, δεδομένου του σχετικά χαμηλού μεγέθους επίδρασης των παρατηρούμενων συσχετισμών. Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες σε μεγαλύτερα δείγματα για να αποσαφηνιστούν οι συσχετίσεις μεταξύ φλεγμονωδών δεικτών και βαθμολογιών νευροψυχολογικών τεστ που λαμβάνουν υπόψη πρόσθετες μεταβλητές που αφορούν το άτομο, όπως το αλλήλιο ε4 του γονιδίου APOE. Το τελευταίο, εκτός από το ότι επηρεάζει την αντικειμενική ποιότητα του ύπνου (Drogos et al, 2016), είναι γνωστό ότι σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά εναπόθεσης βήτα αμυλοειδούς στον εγκέφαλο που με τη σειρά του

επηρεάζουν άμεσα τη χολινεργική λειτουργία (Darreh-Shori et al, 2011, Malmsten et al, 2014).

Στη μελέτη μας, διαπιστώσαμε επίσης, ότι η διάρκεια ύπνου 24 ωρών στους ασθενείς με άνοια είναι οριακά αυξημένη σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους που δεν έχουν γνωστικά προβλήματα. Αυτό συμφωνεί με τα ευρήματά μας σε μια μεγαλύτερη ομάδα από την ίδια κοορτή (Basta et al, 2019) και με αρκετές προηγούμενες μελέτες που ανέφεραν παρατεταμένο ύπνο στους ασθενείς με AD (Vitiello et al, 1990, Chen et al, 2012, Geffen et al, 2000, Prinz et al, 1982, Dowling et al, 2008). Προηγούμενες μελέτες καταγράφουν καμπύλη σχέσης όμοια με αντεστραμμένο U μεταξύ της υποκειμενικής διάρκειας ύπνου και της γνωστικής ικανότητας στους ηλικιωμένους (Yaffe et al, 2014). Μερικές, αλλά όχι όλες, οι μελέτες που χρησιμοποιούν αντικειμενικές μετρήσεις διάρκειας ύπνου, έχουν αναφέρει συσχετίσεις μεταξύ του μακροχρόνιου ύπνου και της γνωστικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους που διαβιούν στην κοινότητα (Yaffe et al, 2014), ενώ μόνο μία μελέτη διαπίστωσε ότι η σύντομη διάρκεια ύπνου συσχετίστηκε ασθενώς με χαμηλότερη συνολική γνωστική απόδοση (Blackwell et al, 2006). Η σχέση όμως αυτή οφείλονταν κυρίως στα δεδομένα των ηλικιωμένων με άνοια. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η μικρότερη διάρκεια ύπνου αντικατοπτρίζει τον διαταραγμένο ύπνο με αυξημένο WASO και χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ύπνου, παρά τη διάρκεια αυτή καθαυτή. Η μελέτη μας έδειξε ότι η γνωστική εξασθένηση σχετίζεται και με τα δύο άκρα της διάρκειας του ύπνου. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι ο μικρής διάρκειας ύπνος μπορεί να οδηγήσει σε γνωστική εξασθένηση, ενώ ο παρατεταμένος ύπνος μπορεί να είναι δείκτης χειρότερης γνωστικής απόδοσης μεταξύ των ασθενών με άνοια.

Υποθέτουμε ότι στην άνοια ο ύπνος και η γνωστική λειτουργία μπορεί να έχουν κοινή υποκείμενη νευροπαθολογική βάση. Στη μελέτη μας διπλάσιος αριθμός ασθενών με άνοια χρησιμοποίησαν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με τους NCI. Αυτό είναι σύμφωνο

με μελέτες που αναφέρουν ότι η συννοσηρή κατάθλιψη είναι το δεύτερο πιο συχνό νευροψυχιατρικό σύμπτωμα μεταξύ των ασθενών με νόσο AD (Burke et al, 2019). Είναι επίσης γνωστό ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της κατάθλιψης και της νευρο-φλεγμονής (Yang et al, 2019). Είναι πιθανό ότι η νευροφλεγμονή που αναφέρθηκε στους ανοϊκούς συμμετέχοντες της μελέτης μας μπορεί να είναι η κοινή υποκείμενη οδός που οδηγεί σε γνωστική εξασθένηση και υψηλότερη συχνότητα κατάθλιψης σε αυτά τα άτομα.

Κλινικές εφαρμογές

Τα ευρήματά μας έχουν πολλές κλινικές εφαρμογές. Προηγούμενες μελέτες ανέφεραν ότι η ατροφία του ιππόκαμπου που μετρήθηκε με μαγνητική τομογραφία, ο διαταραγμένος μεταβολισμός στο φλοιό που μετρήθηκε με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) φθοριοδεοξυγλυκόζης (FDG) και τα επίπεδα tau και p-tau στο ΕΝΥ είναι βιοδείκτες που σχετίζονται με τη βαρύτητα και πρόγνωση της νόσου(Cummings et al, 2017). Πλέον παρέχουμε δεδομένα ότι ο αντικειμενικός ύπνος κατά τη διάρκεια της ημέρας, με βάση μια εύχρηστη, φθηνή, οικολογικά έγκυρη μέθοδο, δηλαδή την ακτιγραφία, σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση και σοβαρότητα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια άνοια. Επί του παρόντος δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία για την άνοια και οι παρεμβάσεις που επικεντρώνονται στην καθυστέρηση της προόδου της νόσου σε μάλλον πρώιμα στάδια μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμες.

Για παράδειγμα, οι προληπτικές στρατηγικές που στοχεύουν σε τροποποιήσιμους παράγοντες μπορεί να βοηθήσουν στον περιορισμό του ποσοστού επιδείνωσης της άνοιας σε ασθενείς με αντικειμενικά μετρούμενο μακράς διάρκειας ύπνο κατά τη διάρκεια της ημέρας. Επιπλέον, δεδομένης της συσχέτισης μεταξύ της φλεγμονής και της γνωστικής λειτουργίας, μπορεί να είναι χρήσιμο να διερευνηθούν θεραπείες για την άνοια που στοχεύουν σε φλεγμονώδεις οδούς. Τέλος, δεδομένης της συσχέτισης του ημερήσιου ύπνου με τη γνωστική αλλά και καθημερινή λειτουργικότητα, η θεραπεία με υπναγωγά

ψυχοτρόπα φάρμακα θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα που πάσχουν από άνοια (Moga et al, 2017).

Δυνατά σημεία και περιορισμοί

Αυτή η μελέτη έχει αξιοσημείωτα δυνατά σημεία. Αυτά περιλαμβάνουν το καλά χαρακτηρισμένο δείγμα που βασίζεται σε μια λεπτομερή νευροψυχιατρική και νευροψυχολογική αξιολόγηση ασθενών με άνοια, στην οποία ο ύπνος αξιολογήθηκε αντικειμενικά. Επιπλέον, το δείγμα αυτής της μελέτης είναι νατουραλιστικό, συμπεριλαμβανομένων όλων των ασθενών με άνοια που κατοικούν στην κοινότητα, χωρίς να αποκλείονται διάφορες συννοσηρότητες που μπορεί να καταλήξουν σε μια επιλεγμένη εξαιρετικά υγιή ομάδα ασθενών με άνοια.

Η μελέτη μας έχει επίσης ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, το μέγεθος του δείγματος ήταν σχετικά μικρό και περιελάμβανε τρεις ασθενείς με μικτού τύπου άνοια (συνύπαρξη χαρακτηριστικών αγγειακής άνοιας και AD). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ευρήματά μας δεν άλλαξαν όταν αποκλείσαμε αυτούς τους τρεις ασθενείς. Δεύτερον, στο δείγμα μας ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών με άνοια χρησιμοποίησε ψυχοτρόπα φάρμακα, δηλαδή αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (NCI). Ωστόσο, όταν διορθώσαμε στατιστικά την πιθανή επίδραση των ψυχοτρόπων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των βενζοδιαζεπινών και των αντικαταθλιπτικών, στη γνωστική λειτουργία και την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, τα αποτελέσματα παρέμειναν τα ίδια. Τρίτον, δεδομένου ότι η διάγνωση της άνοιας βασίστηκε σε μια ενδελεχή νευροψυχιατρική αξιολόγηση και νευροψυχολογική αξιολόγηση, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν μπορούν να επεκταθούν σε έναν πληθυσμό με άνοια που έχει διαγνωστεί μόνο κλινικά. Τέταρτον, στο δείγμα μας μόνο 3 από τους 46 διαγνώστηκαν με μικτή άνοια, ενώ κανένας δεν διαγνώστηκε με αγγειακή ή άλλη νευροεκφυλιστική νόσο. Αυτό από άποψη επιπολασμού είναι εξαιρετικά απίθανο και

μπορεί να αντανακλά τη μειωμένη ικανότητα των κλινικών γιατρών να διαφοροποιούν τις άνοιες, δεδομένου επίσης ότι η νευροαπεικόνιση δεν ήταν διαθέσιμη για πολλούς από τους ασθενείς που εξετάστηκαν. Πέμπτον, ο ύπνος καταγράφηκε με ακτιγραφία και όχι με πολύ-υπνογραφία (PSG) που είναι η εξέταση επιλογής για την αντικειμενική αξιολόγηση του ύπνου, και συμπεριλαμβάνει και την αντικειμενική εξέτασην των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο. Επιπλέον, η ακτιγραφία διεξήχθη μόνο για 3 24ωρα, ενώ σε άλλες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν καταγραφές ακτιγραφίας 1 έως 2 εβδομάδων. Τέλος, η συγχρονική φύση της μελέτης δεν επιτρέπει συμπεράσματα σχετικά με την αιτιότητα της σχέσης μεταξύ ύπνου και φλεγμονής.

3.3. ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ

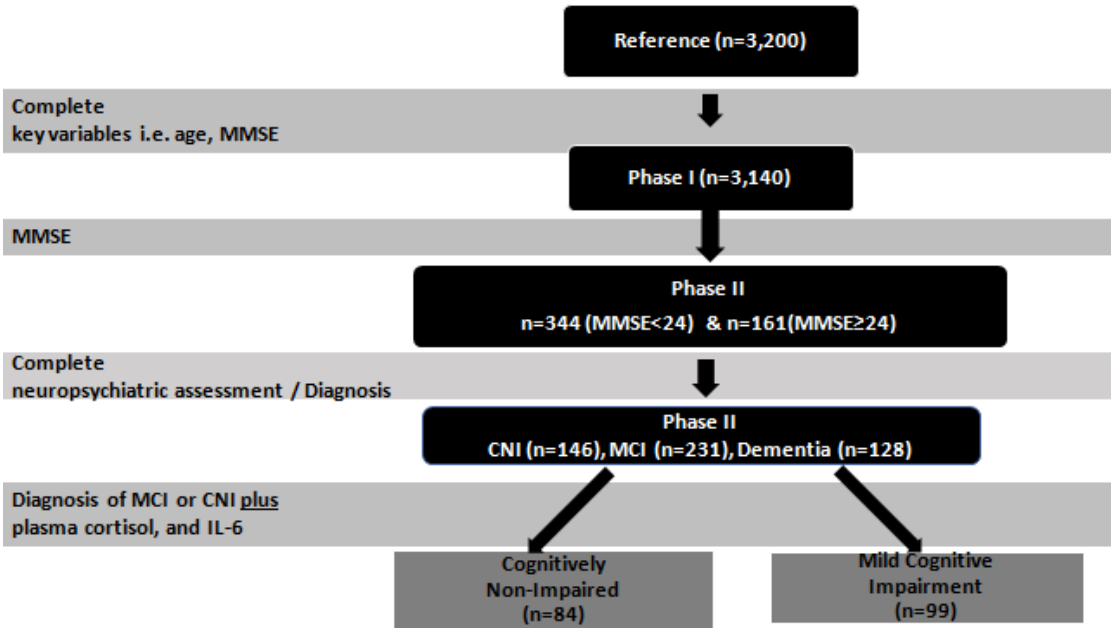
Γνωρίζουμε ότι το στρες και η φλεγμονή σχετίζονται με τη γνωσιακή έκπτωση στους ηλικιωμένους. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την αρνητική συσχέτιση της κορτιζόλης με τη γνωσιακή απόδοση, ενώ σε άλλες έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών σε ασθενείς με άνοια. Όμως οι μελέτες, ειδικά στον στον ελληνικό πληθυσμό, που αφορούν κορτιζόλη και δείκτες φλεγμονής σε ηλικιωμένους είναι ελάχιστες, ακόμη λιγότερες είναι μελέτες που εστιάζουν σε άτομα με ΗΓΔ, ενώ επίσης, δεν υπάρχουν μελέτες που εξετάζουν με άμεσο τρόπο την πιθανή συνεργιστική δράση και των δύο αυτών παραγόντων στις επιτελικές λειτουργίες. Για να καλυφθεί το κενό στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσει (α) την πιθανή συνεργιστική επίδραση των επιπέδων κορτιζόλης και της συστηματικής φλεγμονής στην εκτελεστική λειτουργία σε ηλικιωμένα άτομα χωρίς άνοια και (β) εάν αυτή η επίδραση είναι πιο εμφανής μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών με ΗΓΔ σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους χωρίς γνωσιακά προβλήματα αντλώντας το δείγμα μας από τους ηλικιωμένους της

Μελέτης Γήρανσης Κρήτης. Υποθέσαμε ότι τα υψηλότερα επίπεδα χρόνιου στρες που μετρώνται από τα βασικά επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος, σε συνδυασμό με υψηλότερη φλεγμονή σχετίζονται αντιστρόφως με τις ατομικές επιδόσεις σε δοκιμασίες που εκτιμούν επιτελικές λειτουργίες των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας και αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να είναι πιο εμφανές στους ηλικιωμένους με ΗΓΔ σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους χωρίς γνωσιακή δυσλειτουργία.

3.3.1. Ειδική μεθοδολογία

Συμμετέχοντες

Οι τρέχουσες αναλύσεις περιελάμβαναν ένα υποδείγμα 183 συμμετεχόντων της Φάσης 2 της Μελέτης Γήρανσης Κρήτης, 99 με ΗΓΔ και 84 CNI (124 γυναίκες και 59 άνδρες), ηλικίας μεταξύ 60-92 ετών, με εκπαίδευση 0-17 ετών, ΔΜΣ μεταξύ 20,2 και 45,94 kg/cm2 και περιφέρεια μέσης μεταξύ 72 και 133 cm (βλ. Πίνακα 13 και Εικόνα 6). Μεταξύ των συμμετεχόντων στην ομάδα ΗΓΔ, 28 (28,3%) παρουσίασαν νευρογνωστικό προφίλ συμβατό με τον αμιγώς αμνησικό τύπο, 41 (41,4%) με αμνησικό multidomain τύπο, και 30 (30,3%) με το αμνησικό υποτύπο.



Εικόνα 6. Διάγραμμα ροής για το υποδείγμα της Φάσης 2 που χρησιμοποιούνται στις αναλύσεις του κεφ 3.3.

Πίνακας 13. Χαρακτηριστικά δείγματος.

	Συνολικό δείγμα	CNI	ΗΓΔ	P value
N	183	84	99	
Ηλικία (έτη)	73.8±7.0	72.7±7.4	75.3±6.4	0.01
Εκπαίδευση (έτη)	5.37±3.1	5.82±2.93	4.83±3.25	0.2
Φύλο (%)				0.2
Γυναίκες	67.7	65.5	74.7	
Άνδρες	32.2	34.5	25.3	
BMI (kg/m^2)	30.0±4.79	30.32±5.06	29.59±4.44	0.4
Περίμετρος μέσης (cm)	102.8±3.5	103.4±13.2	102.3±11.3	0.6
Οικογενειακή κατάσταση (%)				0.3
Μόνος/Διαζευγμένος	5.0	3.6	7.1	
Έγγαμος	73.2	77.1	67.7	
Χήρος	21.8	21.4	25.3	
GDS	3.71±3.50	3.22 ±3.46	4.12±3.53	0.09
MMSE σκορ	24.72±3.56	26.89±2.90	22.89±3.00	<0.001
Κορτιζόλη (ng/ml)	76.4±123.6	60.5±137.6	72.7±118.2	0.024
IL6 (pg/mL)	1.31±0.81	1.28±0.91	1.34±0.71	0.4

Οι τιμές απεικονίζουν μέσο όρο± 1 τυπική απόκλιση, εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά.

Διαδικασία και μετρήσεις

Ο τρόπος καταγραφής συμπτωμάτων τύπου αϋπνίας στη Φάση 2 της Μελέτης Γήρανσης Κρήτης, η ακτιγραφία, καθώς και η διαδικασία νευροψυχολογικής αξιολόγησης και

μέτρησης συμπτωμάτων κατάθλιψης περιγράφονται λεπτομερώς στο Κεφ. 2.3.2.. Επιπλέον υπολογίστηκε ένας σύνθετος δείκτης επιτελικής ικανότητας ως ο μέσος όρος των τυπικών τιμών κάθε συμμετέχοντα στις παρακάτω δοκιμασίες (Diamond, et al, 2013, Zink et al, 2021): Digits Reverse, Δοκιμασία Σημασιολογικής Λεκτικής Ευχέρειας, Symbol Digit Modality Test, Trail Making Test-Part B.

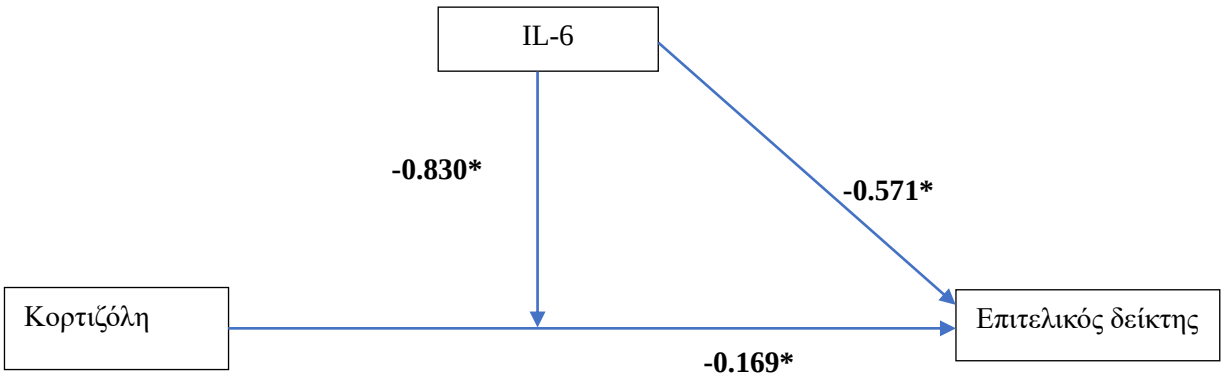
Στατιστική ανάλυση

Η πρώτη υπόθεση της παρούσας μελέτης αξιολογήθηκε μέσω μοντέλου ρυθμιστικής διαμεσολαβητικής παλινδρόμησης (moderated mediation) με εξαρτημένη μεταβλητή τον δείκτη επιτελικής λειτουργίας. Ανεξάρτητη μεταβλητή ήταν το επίπεδο κορτιζόλης και ρυθμιστική μεταβλητή το επίπεδο της IL-6 (λογαριθμικά μετασχηματισμένες τιμές). Ως μεταβλητές ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν το φύλο, η περίμετρος μέσης, η διάγνωση της κατάθλιψης και η επίδοση στη δοκιμασία προσληπτικού λεξιλογίου (PPVT-R), ως επιπλέον δείκτη μορφωτικού επιπέδου (Εικόνα 7). Η δεύτερη υπόθεση της μελέτης αξιολογήθηκε προσθέτοντας στο παραπάνω μοντέλο ως δεύτερη ρυθμιστική μεταβλητή τη διαγνωστική ομάδα (CNI vs. ΗΓΔ) (Εικόνα 8). Το επίπεδο σημαντικότητας για όλες τις παραμέτρους ορίστηκε στο 0,05 ενώ όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το πακέτο μακροεντολών PROCESS macro (processmacro.org; Hayes, 2013) στο IBM SPSS Statistics, Version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL). Τα διαδοχικά επίπεδα της ρυθμιστικής μεταβλητής (IL6) στα οποία εκτιμήθηκε ξεχωριστά η επίδραση της ανεξάρτητης στην εξαρτημένη μεταβλητή προσδιορίστηκαν από το λογισμικό αντιστοιχούν στο 25^{ο} (0.64 pg/mL), στο 50^{ο} (1.05 pg/mL), και στο 75^{ο} εκατοστημόριο (2.07 pg/mL).

3.3.2. Αποτελέσματα

3.3.2.1. Η σχέση των επιπέδων κορτιζόλης με την επιτελική ικανότητα ρυθμίζεται από τα επίπεδα της IL-6

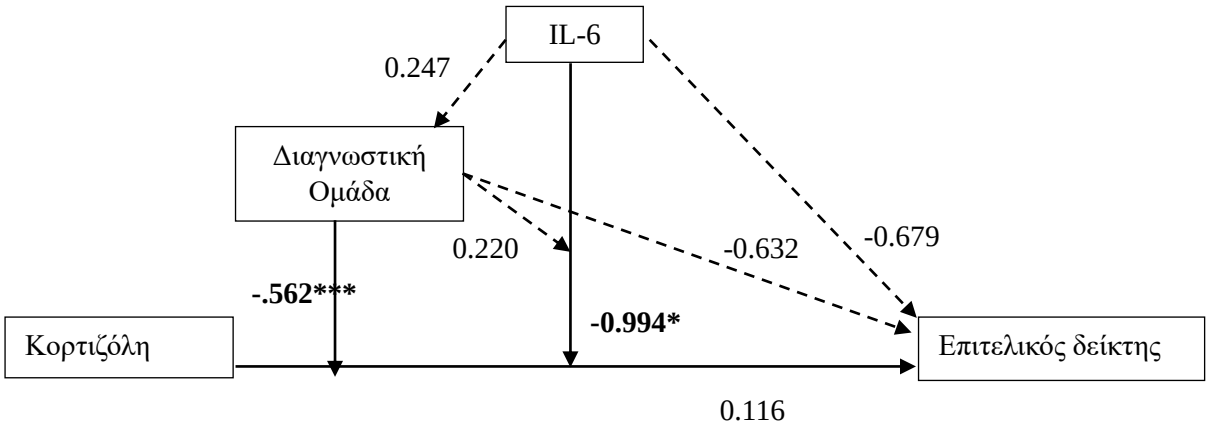
Η σχέση των επιπέδων κορτιζόλης με τον επιτελικό δείκτη μετριάστηκε από τα επίπεδα IL-6 στο συνολικό δείγμα [b=-0.830, 95% CI [-1.505, -0.155], t(171) =-2.428, p=0.016]. Έτσι, η (αρνητική) επίδραση της κορτιζόλης ήταν στατιστικά σημαντική μόνο μεταξύ των συμμετεχόντων με υψηλότερα επίπεδα IL-6 [b=0.229, 95% CI [-0.599, -0.120], t(171) =-2.960, p=0.004], αλλά όχι σε εκείνους με μέτρια ή χαμηλότερα επίπεδα IL-6 (p > 0,138). Επιπλέον, η αρνητική σχέση μεταξύ επιπέδων της IL-6 και επιτελικού δείκτη ανεξαρτήτως του επιπέδου της κορτιζόλης ήταν στατιστικά σημαντική [b=-0.571, 95% CI [-1.105,-0.038], t(171) =-2.115, p=0.036]. Ομοίως, η αρνητική σχέση μεταξύ επιπέδων κορτιζόλης και επιτελικού δείκτη ανεξαρτήτως του επιπέδου της IL-6 ήταν στατιστικά σημαντική [b=-0.169, 95% CI [-0.330,-0.009], t(171) =-2.078, p=0.039].



Εικόνα 7. Μη τυποποιημένοι συντελεστές παλινδρόμησης μεταξύ επιπέδων κορτιζόλης και επιτελικής λειτουργικότητας με ρυθμιστική μεταβλητή τα επίπεδα IL-6 στο συνολικό δείγμα. Μεταβλητές ελέγχου: φύλο, περίμετρος μέσης, διάγνωση κατάθλιψης, λεξιλογική γνώση. *p ≤ 0.05.

3.3.2.2. Η σχέση επιπέδων κορτιζόλης με την επιτελική ικανότητα ρυθμίζεται από τα επίπεδα της IL-6 και διαφοροποιείται μεταξύ διαγνωστικών ομάδων (CNI vs. ΗΓΔ)

Στο συνολικό δείγμα, η σχέση των επιπέδων κορτιζόλης με την επιτελική λειτουργικότητα μετριάστηκε από τα επίπεδα IL-6 [b=-0.994, 95% CI [-1.961, -0.027], t(167) =-2.029, p= 0.044], αλλά και από τη διαγνωστική ομάδα [b=-0.632s, 95% CI [-0.901, -0.363], t(167) =-4.643, p<0.001]. Επιπλέον, υπήρξε αλληλεπίδραση των επιπέδων κορτιζόλης και της διαγνωστικής ομάδας στην επιτελική λειτουργικότητα [b=-0.562, 95% CI [-0.872, -0.253], t(167) =-3.590, p<0.001]. Αντίθετα, η αλληλεπίδραση μεταξύ επιπέδων IL-6 και διαγνωστικής ομάδας, και μεταξύ επιπέδων κορτιζόλης, IL-6 και διαγνωστικής ομάδας στον επιτελικό δείκτη δεν ήταν σημαντική στο συνολικό δείγμα (όλα p>0.644). Ομοίως, δεν βρέθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ κορτιζόλης και της IL-6 ομάδα CNI (p<0.157). Αντίθετα, στην ομάδα ΗΓΔ η αλληλεπίδραση μεταξύ των επιπέδων κορτιζόλης και IL-6 ήταν στατιστικά σημαντική [b=-0.420, 95% CI [- .640, - .200], t(88) =-3.795, p< .001].



Εικόνα 8. Μη τυποποιημένοι συντελεστές παλινδρόμησης για τη σχέση μεταξύ των επιπέδων κορτιζόλης και επιτελικής λειτουργικότητας με ρυθμιστικές μεταβλητές τα επίπεδα IL-6 και τη

διαγνωστική ομάδα (CNI έναντι ΗΓΔ) στο συνολικό δείγμα. Μεταβλητές ελέγχου: φύλο, περίμετρος μέσης, διάγνωση κατάθλιψης, λεξιλογική γνώση. *p ≤ 0 .05; ***p ≤ 0 .001.

3.3.3. Συζήτηση

Τα κύρια ευρήματα αυτής της μελέτης είναι ότι τα υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα σε συνδυασμό με τα υψηλότερα επίπεδα φλεγμονής σχετίζονται αντιστρόφως με την επιτελική λειτουργικότητα των ηλικιωμένων και αυτή η επίδραση φαίνεται να είναι πιο εμφανής στους ηλικιωμένους με ΗΓΔ σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους χωρίς γνωσιακή έκπτωση.

Το πρώτο βασικό εύρημα αυτής της μελέτης είναι η συνεργιστική αρνητική επίδραση των επιπέδων κορτιζόλης (πιθανώς αντανακλώντας τη συσσωρευμένη επίδραση του χρόνιου στρες) και των προφλεγμονωδών κυτοκινών στην εκτελεστική λειτουργία σε ηλικιωμένους. Είναι γνωστό ότι η κορτιζόλη και οι κυτοκίνες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με διάφορους μηχανισμούς. Το άγχος δεν ενεργοποιεί μόνο το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα και τον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (HPA), αλλά και τμήματα του ανοσοποιητικού συστήματος. Έτσι, η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών αυξάνεται ως απόκριση στο οξύ ψυχολογικό στρες στους ανθρώπους (Steptoe et al, 2002) και το χρόνιο στρες μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτοκινών στο πλάσμα (Tian et al, 2014). Αντίθετα, η απελευθέρωση κορτιζόλης μπορεί να αυξηθεί από τις υπάρχουσες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, ενώ η IL-1Beta και η IL-6 μπορούν να ενεργοποιήσουν τον άξονα HPA (Mastorakos et al, 1993, Besedovsky et al, 2000).

Προηγούμενες μελέτες υποδηλώνουν ότι η χρόνια αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης σχετίζεται με εγκεφαλική ατροφία (Lra et al, 2013). Πρόσφατα, συνήχθη το συμπέρασμα ότι η κορτιζόλη και οι κυτοκίνες αλληλεπιδρούν και επηρεάζουν τον όγκο και τη φυσιολογία του ιππόκαμπου, σε ένα ηλικιωμένο πληθυσμό χωρίς γνωστική έκπτωση

(Sudheimer et al, 2014). Η κορτιζόλη αναστέλλει τη νευρογένεση και αυξάνει τον κίνδυνο κυτταρικού θανάτου (Hsu et al, 2002). Επιπλέον, η χρόνια ενεργοποίηση του άξονα HPA και τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης μπορεί να οδηγήσουν σε ατροφία του ιππόκαμπου, νευρωνική βλάβη, νευροφλεγμονή και γνωστική εξασθένηση (Yeram et al, 2021, Lara et al, 2013). Η IL-6 έχει αρνητική επίδραση στον όγκο του ιππόκαμπου (Marsland et al, 2008) ενώ η IL-1 και ο TNF-Alpha φαίνεται ότι αναστέλλουν τη συναπτική πλαστικότητα στον ιππόκαμπο και συμβάλλουν στη νευροτοξικότητα (Marques-Deak et al, 2005, Pickering et al, 2007, Baune et al, 2012). Η αναφερόμενη ατροφία του ιππόκαμπου στις προαναφερθείσες μελέτες βασίστηκε σε μετρήσεις όγκων ιππόκαμπου με μαγνητική τομογραφία, ενώ καμία από αυτές τις μελέτες δεν επικεντρώθηκε στη συνδυασμένη επίδραση του στρες και της φλεγμονής στην εκτελεστική λειτουργία σε πληθυσμό με γνωσιακή και χωρίς γνωσιακή έκπτωση.

Στη μελέτη μας έχουμε επικεντρωθεί στη συνδυασμένη επίδραση της κορτιζόλης και των κυτοκινών στις επιτελικές ικανότητες σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας, διαπιστώνοντας ότι η επίδρασή τους μπορεί να είναι πολλαπλασιαστική (και όχι απλά αθροιστική). Είναι γνωστό ότι το χρόνιο στρες πυροδοτεί μια ανοσολογική απόκριση σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας (Kunz-Ebrecht et al, 2003, Kiecolt-Glaser et al, 2003), ενώ από την άλλη, μελέτες έχουν δείξει ότι η μεγάλη ηλικία σχετίζεται με αυξημένη έκκριση IL-6 που προκαλεί αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης (Vgontzas et al, 2003). Μια πρόσφατη μελέτη σε ηλικιωμένους χωρίς γνωστική εξασθένηση έδειξε ότι το υψηλό, υποκειμενικά αντιληπτό, στρες κατά την αρχική μέτρηση, επιτάχυνε το ρυθμό αύξησης των κυτοκινών που σχετίζονται με την ηλικία και τη μείωση της επιτελικής ικανότητας με την πάροδο του χρόνου. Είναι σημαντικό ότι αυτές οι κυτοκίνες που παράγονται από μονοκύτταρα/μακροφάγα, διαμεσολάβησαν εν μέρει τη σχέση μεταξύ ηλικίας και επιτελικής ικανότητας σε αυτήν την ομάδα (Casaletto et al, 2018). Ωστόσο, αυτή η μελέτη

δεν περιελάμβανε ηλικιωμένους με γνωστική εξασθένηση και, επιπλέον, τα επίπεδα στρες αξιολογήθηκαν υποκειμενικά και μετρήθηκαν μέσω της Κλίμακας Αντιλαμβανόμενου Στρες και όχι με χρήση βιοδεικτών.

Το δεύτερο σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι η συνεργιστική επίδραση της κορτιζόλης με τα επίπεδα φλεγμονής είναι εμφανής σε ηλικιωμένους συμμετέχοντες με ήπια γνωστική έκπτωση αλλά όχι σε ηλικιωμένους χωρίς γνωστική έκπτωση. Έτσι, τα άτομα που εμφανίζουν ήδη σημεία νευρογνωστικής έκπτωσης φαίνεται να είναι πιο ευάλωτα στη συνδυασμένη επίδραση της υπερκορτιζολαιμίας με αυξημένη φλεγμονή, σε σύγκριση με τα ηλικιωμένα άτομα με φυσιολογική γνωστική λειτουργία. Από ό,τι γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν μελέτες που να εξετάζουν την πιθανή διαφορική επίδραση των επιπέδων στρες και φλεγμονής στην εκτελεστική λειτουργία τόσο σε ηλικιωμένους με ΗΓΔ όσο και σε γνωστικά υγιείς ηλικιωμένους. Προηγούμενες μελέτες έχουν τεκμηριώσει τη συσχέτιση της κορτιζόλης (Segerstrom et al, 2016, Crosswell et al, 2021, Antypa et al, 2022, Basta et al, 2022) ή των κυτοκινών (Regen et al, 2017, Bagyinszky et al, 2017, Basta et al, 2020) με τη γνωστική εξασθένηση, ξεχωριστά. Έτσι, τα τρέχοντα αποτελέσματα συμπληρώνουν τα ευρήματα των Casaletto et al. (Casaletto et al, 2018) συμπεριλαμβάνοντας μια αντικειμενική μέτρηση του συσσωρευμένου, χρόνιου στρες (δηλαδή, βασική κορτιζόλη) και επεκτείνοντάς τα σε ηλικιωμένους με ΗΓΔ. Υποθέτουμε ότι σε ασθενείς με ήπια γνωστική εξασθένηση υπάρχουν υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης και κυτοκινών λόγω μεγαλύτερου συναισθηματικού στρες και υποκείμενων μηχανισμών που αυξάνουν τη φλεγμονή, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Η αυξημένη ευαλωτότητα των ασθενών με ΗΓΔ σε σύγκριση με την ομάδα CNI, θα μπορούσε να συσχετιστεί με την προϋπάρχουσα νευροφλεγμονή και τη γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος (Franceschi et al, 2000, Gomez et al, 2005), καθώς και με το χρόνιο στρες και τα υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης σε αυτούς ασθενείς (Franz et al ,2011,

Lupien et al, 2009), αντίθετα με εκείνους που δεν εκδηλώνουν γνωστικά ελλείμματα. Αυτό επιβεβαιώνει τη σχέση μεταξύ του στρες, της φλεγμονής και της γνωσιακής εξασθένησης στους ηλικιωμένους ενήλικες.

Ισχυρά σημεία και περιορισμοί της μελέτης

Αυτή η μελέτη έχει σημαντικά πλεονεκτήματα. Πρώτον, περιελάμβανε ένα σχετικά μεγάλο, νατουραλιστικό δείγμα ηλικιωμένων που κατοικούν στην κοινότητα χωρίς άνοια, σε έναν καλά καθορισμένο πληθυσμό που αξιολογήθηκε με εκτενή νευροψυχιατρική και νευροψυχολογική αξιολόγηση. Επιπλέον, δεν εφαρμόστηκαν κριτήρια αποκλεισμού κατά την έναρξη, οδηγώντας σε ένα τελικό δείγμα αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού των ηλικιωμένων σε μια αγροτική περιοχή της Νότιας Ευρώπης. Τέλος, οι συσχετίσεις που εξετάστηκαν ελέγχονταν για συναισθηματικές μεταβλητές (δηλαδή αυτοαναφερόμενα συμπτώματα κατάθλιψης με βάση την ελληνική έκδοση της Κλίμακας Γηριατρικής Κατάθλιψης).

Ωστόσο, η μελέτη μας έχει και ορισμένους περιορισμούς. Ο συγχρονικός σχεδιασμός της μελέτης δεν επιτρέπει την αξιολόγηση των αιτιολογικών επιδράσεων μεταξύ των επιπέδων κορτιζόλης, των δεικτών φλεγμονής και της επιτελικής λειτουργίας. Επιπλέον, τα επίπεδα κορτιζόλης και φλεγμονής δεν αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια του 24ώρου, αλλά βασίστηκαν σε μία μόνο πρωινή μέτρηση. Επιπλέον, δεν συμπεριλήφθηκε καμία δομική ή λειτουργική απεικόνιση του εγκεφάλου. Ως εκ τούτου, δεν θα μπορούσαν να παρασχεθούν πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση των επιπέδων κορτιζόλης στις δομές του εγκεφάλου, όπως του ιπποκάμπου. Τέλος, το μέγεθος του δείγματος δεν επέτρεψε στρωματοποιημένη ανάλυση ανά υποομάδες ΗΓΔ (αμνησική, μη αμνησική, κ.λπ.).

Κλινικές Εφαρμογές

Τα ευρήματά μας έχουν πολλές κλινικές εφαρμογές. Η υπερκορτιζολαιμία φαίνεται να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για πιο σοβαρά γνωστικά ελλείμματα σε ηλικιωμένους με ΗΓΔ. Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, όπως η κατάθλιψη, το άγχος και οι διαταραχές ύπνου σε αυτόν τον πληθυσμό, θα πρέπει να ελέγχονται διεξοδικά και να αντιμετωπίζονται. Η υπερδραστηριότητα του άξονα HPA θα μπορούσε να αντιστραφεί με αντικαταθλιπτική θεραπεία (Nikisch et al, 2009, Budziszewska et al, 2002) και, επιπλέον, η παρουσία άγχους και διαταραχών της διάθεσης θα μπορούσε να αμβλυνθεί με φαρμακευτική αγωγή με αγχολυτικό αποτέλεσμα, όπως οι βενζοδιαζεπίνες και η εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή άλλα αντικαταθλιπτικά (Tafet et al, 2020, Vgontzas et al, 2020). Επίσης, δεδομένου ότι η φλεγμονή έχει μια συνεργιστική επίδραση στη γνωστική λειτουργία, μια πιθανή θεραπευτική προσέγγιση θα μπορούσε να είναι η χρήση αντιφλεγμονωδών παραγόντων για ασθενείς με ΗΓΔ που μπορεί να βοηθήσουν στην αναστροφή ή την επιβράδυνση της γνωστικής έκπτωσης. Σε αυτό το πεδίο, υπάρχουν προκαταρκτικά στοιχεία για τη θετική επίδραση της ιβουπροφαίνης στη νευρογένεση του ιππόκαμπου και τη μνήμη (Oberman et al, 2021, Rogers et al, 2017). Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να εξεταστεί η πιθανή νευροπροστατευτική δράση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων καθώς μπορεί να μετριάσουν τις επιδράσεις των ρυθμιστών της φλεγμονής που έχουν εμπλακεί στην παθογένεση της γνωστικής εξασθένησης.

3.4. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ

Η κατάθλιψη στους ηλικιωμένους εμφανίζεται πολύ συχνά σε ποσοστό 3.0-4.5% σε άτομα ηλικίας 65 ετών και πάνω (Valkanova et al, 2017). Αρκετές μελέτες έχουν γίνει για

να προσδιοριστεί εάν η κατάθλιψη αποτελεί πρόδρομη φάση, παράγοντα κινδύνου, ή συνέπεια άνοιας, και εάν η κατάθλιψη στην ΗΓΔ αυξάνει τον κίνδυνο μετάπτωσης σε άνοια (Byers et al, 2011, Bennett et al, 2014). Στην Ελλάδα, οι μελέτες που έχουν αξιολογήσει την κατάθλιψη και τη σχέση της με τη γνωσιακή έκπτωση, είναι ελάχιστες (Tsolaki et al; 1997). Υποθέσαμε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς της κοορτής μας με διάγνωση άνοιας AD θα είχαν μεγαλύτερα ποσοστά συννοσηρότητας με κατάθλιψη. Επίσης, θέλαμε να αξιολογήσουμε το ποσοστό κατάθλιψης στους ασθενείς με ΗΓΔ σε σχέση με ηλικιωμένους χωρίς γνωστικές δυσκολίες.

3.4.1. Ειδική μεθοδολογία

Συμμετέχοντες

Οι αναλύσεις του Κεφ 3.4.1 πραγματοποιήθηκαν (i) στο συνολικό δείγμα της Μελέτης Γήρανσης Κρήτης (δεδομένα Φάσης Ι, βλ. Πίνακα 1) καθώς και στο σύνολο του δείγματος της Φάσης 2 (βλ. Πίνακα 2).

Διαδικασία και μετρήσεις

Στη Φάση 1 η πιθανή παρουσία κλινικής κατάθλιψης βασίστηκε σε αυτοαναφερόμενο ιστορικό τρέχουσας καταθλιπτικής διαταραχής ή σε συστηματική χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, που επιβεβαιώθηκε από τον θεράποντα ιατρό πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Στη Φάση 2 η διάγνωση πιθανής κλινικής κατάθλιψης βασίστηκε στα κριτήρια DSM-IV λαμβάνοντας υπόψη τη βαρύτητα αυτοαναφερόμενων καταθλιπτικών συμπτωμάτων από την Κλίμακα Γηριατρικής Κατάθλιψης (GDS-15, Foundoulakis et al., 1999). Καταγράφηκε επίσης η παρουσία τουλάχιστον ενός συμπτώματος αϋπνίας (αυτοαναφορά).

Στατιστικές αναλύσεις

Δεδομένα Φάσης 1: Η σχέση κατάθλιψης με τον αδρό δείκτη γνωστικής λειτουργικότητας (βαθμολογία στη δοκιμασία MMSE) εκτιμήθηκε με τρεις τρόπους: (α)

Σύγκριση της ομάδας ατόμων με χαμηλή βαθμολογία (MMSE ≤ 23) με την ομάδα ατόμων με υψηλότερη βαθμολογία (MMSE > 24) στη συχνότητα πιθανής κατάθλιψης μέσω του δείκτη z για ποσοστά, (β) Υπολογισμό δείκτη συνάφειας Spearman ρ μεταξύ της βαθμολογίας στη δοκιμασία MMSE και την πιθανή διάγνωση κατάθλιψης στο συνολικό δείγμα, (γ) Ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη βαθμολογία στη δοκιμασία MMSE και ανεξάρτητες μεταβλητές όσες σχετίζονταν με την εξαρτημένη σε επίπεδο p<.1 στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις.

Δεδομένα Φάσης 2: Διαφορές μεταξύ των τριών κλινικών ομάδων (CNI, ΗΓΔ, άνοια) ελέγχθηκαν μέσω one-way ANOVAs με τρία επίπεδα για συνεχείς μεταβλητές και X^2 για κατηγορικές μεταβλητές (αξιολογήθηκαν σε επίπεδο p<.05). Σημαντικές κύριες επιδράσεις διερευνήθηκαν περαιτέρω με αντίστοιχες συγκρίσεις κατά ζεύγη (αξιολογήθηκαν σε επίπεδο p<.017). Σε πολυπαραγοντικό πλαίσιο η συμβολή της διάγνωσης κατάθλιψης στο διαχωρισμό μεταξύ των ομάδων CNI και ΗΓΔ εξετάστηκε μέσω μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την ομάδα (CNI vs ΗΓΔ) και ανεξάρτητες μεταβλητές τις παρακάτω: ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, αϋπνία, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, βαθμολογία στην κλίμακα HADS, διάγνωση κατάθλιψης (ή βαθμολογία στην κλίμακα GDS).

3.4.2. Αποτελέσματα

Συνολικό δείγμα (Φάση 1). Οι συμμετέχοντες σε κίνδυνο για γνωστική εξασθένηση (MMSE ≤ 23) ανέφεραν κατάθλιψη περισσότερο συχνά από αυτούς με MMSE > 24 (18,2 έναντι 10,8%, p=0.0001) και είχαν συνταγογραφημένες βενζοδιαζεπίνες πιο συχνά (7,9 έναντι 5,4%, p=0.003). Η βαθμολογία στην MMSE εμφάνισε στατιστικά σημαντική, αν και ασθενή συσχέτιση, συσχετίστηκαν αρνητικά με κατάθλιψη και τη χρήση βενζοδιαζεπινών (Πίνακας 4). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης ανέδειξε την παρουσία πιθανής διάγνωσης κατάθλιψης ως ανεξάρτητο παράγοντα σχετιζόμενο με τη βαθμολογία στην

MMSE ελέγχοντας για πιθανή αγχώδη διαταραχή, συμπτώματα τύπου αϋπνίας, χρήση βενζοδιαζεπινών, ΔΜΣ και περιφέρεια μέσης, καθώς και κοινωνικοδημογραφικούς παράγοντες (Πίνακας 5).

Φάση 2. Η κλινική διάγνωση κατάθλιψης ήταν πιο συχνή στην ομάδα ηλικιωμένων με ΗΓΔ σε σχέση με την ομάδα με άνοια (p=0.001) ενώ μια παρόμοια τάση σε σχέση με την ομάδα CNI ήταν οριακά σημαντική (p=0.09). Στην ίδια κατεύθυνση ήταν οι διαφορές μεταξύ των ομάδων στη βαθμολογία στην κλίμακα GDS (CNI<ΗΓΔ: p=0.09, CNI<άνοια: p=0.01). Στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις οι μεταβλητές που αφορούν την κατάθλιψη δεν αναδείχθηκαν ως σημαντικοί παράγοντες διάκρισης μεταξύ ατόμων με CNI και ΗΓΔ (p>0.15).

Πίνακας 14. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ανά διαγνωστική ομάδα

				P		
	Α. Χωρίς γνωσιακή έκπτωση (n=146)	**Β. ΗΓΔ (n=234)**	**Γ. Άνοια (n=131)**	**Α vs Β**	**Α vs Γ**	**Β vs Γ**
Ηλικία (έτη)	73.4±7.2	76.7±7.1	79.6±5.8	<0.001	<0.001	<0.001
Εκπαίδευση (έτη)	5.2±3.9	4.5±3.1	4.4±3.1	0.043	0.02	0.6
Άνδρες (%)	36.3	27.8	37.4	0.09	0.9	0.06
MMSE[2]	26.1±3.1	22.2±2.6	18.0±5.3	<0.001	<0.001	<0.001
GDS[1]	3.6±3.6	4.3±3.6	4.8±3.9	0.09	0.01	0.2
HADS[1]	3.3±3.6	3.2±3.3	3.4±3.6	0.9	0.7	0.6
Κατάθλιψη (%)	27.6	35.5	19.1	0.09	0.1	0.001
Ψυχοτρόπα φάρμακα (%)	30.1	35.0	65.6	0.4	<0.001	<0.001
Βενζοδιαζεπίνες (%)	11.6	9.4	9.2	0.5	0.5	0.9
ΔΜΣ[1]	30.6±4.8	29.9±4.7	29.3±4.4	0.2	0.03	0.3
Περιφέρεια μέσης (cm)	103.9±12.7	101.9±11.9	102.7±12.3	0.1	0.4	0.5
Αϋπνία (%)	35.9	36.3	38.0	0.9	0.8	0.8

Συντομεύσεις, MMSE: Mini Mental State Examination, GDS: Geriatric Depression Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (Anxiety subscale), ΗΓΔ: Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος. Οι τιμές P είναι για τεστ t για συνεχείς μεταβλητές και κριτήριο z για ποσοστά.

3.4.3. Συζήτηση

Το πρώτο σημαντικό εύρημα της μελέτης μας είναι ότι η γνωστική λειτουργικότητα στους ηλικιωμένους σχετίζεται με την ύπαρξη ιστορικού κατάθλιψης και άγχους καθώς και με τη λήψη αγχολυτικών φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, με βάση τα δεδομένα της Φάσης Ι της μελέτης μας βρήκαμε ότι, οι συμμετέχοντες σε κίνδυνο για γνωστική εξασθένηση (MMSE ≤ 23) ανέφεραν γνωστή διάγνωση κατάθλιψης περισσότερο συχνά (18,2% έναντι 10,8%) και είχαν συνταγογραφημένες βενζοδιαζεπίνες πιο συχνά (7,9% έναντι 5,4%) σε σχέση με αυτούς χωρίς γνωσιακά ελλείματα με βάση το MMSE (Πίνακας 1, Basta et al, 2018).Επίσης, το σκορ του MMSE συσχετίστηκε αρνητικά με κατάθλιψη, άγχος, και χρήση βενζοδιαζεπινών στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις της φάσης αυτής. Επιπλέον, η κατάθλιψη αποτελεί δείκτη συσχετιζόμενο με τη γνωσιακή έκπτωση, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της γραμμικής ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης. Τα παραπάνω αποτελέσματα έρχονται σε συμφωνία με αποτελέσματα προηγούμενων μελετών που υποστηρίζουν ότι η κατάθλιψη και η γνωστική λειτουργικότητα σχετίζονται αρνητικά στους ηλικιωμένους (Devanand et al, 1996).

Το δεύτερο σημαντικό εύρημα της μελέτης μας είναι ότι στην Ελλάδα τα ηλικιωμένα άτομα με διάγνωση ΗΓΔ έχουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά κλινικής κατάθλιψης σε σχέση τόσο με τα άτομα με άνοια όσο και με τους γνωσιακά υγιείς μάρτυρες. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη μας (Πίνακας 15), βρέθηκε αυξημένη συχνότητα κατάθλιψης στα άτομα με ΗΓΔ σε σχέση με αυτά με διάγνωση άνοιας (35,5 % έναντι 19%). Επίσης, οι ηλικιωμένοι με ΗΓΔ είχαν τάση για στατιστικά υψηλότερη συχνότητα κατάθλιψης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (CNI) (δηλ. 35,5% έναντι 27.6%). Αυτό σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, στις οποίες έχει αναφερθεί η συσχέτιση ΗΓΔ με καταθλιπτική συμπτωματολογία σε ποσοστά μέχρι και 86% (Devanand et al, 1996; Steinberg et al, 2008; Blazer 2003; Djernes 2006; Pellegrino et al, 2013; Hidaka et al,

2012). Παρόλα αυτά, στην ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης σε άτομα με ΗΓΔ και CNI η κατάθλιψη βρέθηκε οριακά σημαντικός προγνωστικός δείκτης (p=0.1) ελέγχοντας για ηλικία, εκπαίδευση και φύλο. Ευρήματα από προηγούμενες προδρομικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η κατάθλιψη είναι παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη άνοιας και ΗΓΔ (Gao Yuan et al, 2017). Πιο συγκεκριμένα, οι Barnes και Yaffe υπολόγισαν ότι μια μείωση κατά 10% στον επιπολασμό της κατάθλιψης θα μπορούσε να οδηγήσει σε 68.000 λιγότερες περιπτώσεις νόσου Alzheimer στις ΗΠΑ και 326.000 λιγότερες περιπτώσεις παγκοσμίως (Barnes et al, 2011). Ειδικότερα, έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με ιστορικό επαναλαμβανόμενων καταθλιπτικών επεισοδίων είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν γνωστικές διαταραχές σε μεγαλύτερη ηλικία, και μάλιστα η κατάθλιψη μπορεί να διπλασιάσει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer (Olaya et al., 2019; Ezzati et al., 2019; Ownby et al., 2006; Saczynski et al., 2010; Diniz et al., 2013; Richard et al., 2013; Chen et al., 2013; Chen et al., 2008. Andersen et al., 2005), και η χρήση αντικαταθλιπτικών να οδηγεί σε μείωση της εμφάνισης άνοιας προοπτικά, (Kessing et al, 2011). Επιπλέον, η κατάθλιψη σε άτομα χωρίς γνωσιακή έκπτωση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση μέχρι και 70% εμφάνισης ΗΓΔ (Goveas et al, 2012),), ενώ σε ασθενείς με ΗΓΔ σε συννοσηρότητα με κατάθλιψη, ο κίνδυνος εμφάνισης άνοιας προοπτικά ήταν 2,5 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με αυτούς που δεν έπασχαν από κατάθλιψη (Modrego et al,2004). Η δική μας μελέτη πιθανά δεν κατέληξε σε ισχυρότερα στατιστικά ευρήματα συγχρονικής συσχέτισης μεταξύ κατάθλιψης και γνωσιακών διαταραχών λόγω του ιδιαίτερα υψηλού επιπολασμού της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους χωρίς γνωσιακά ελλείματα του δείγματος που είχαμε.

Ένα ακόμη σημαντικό εύρημα της μελέτης μας είναι ο υψηλός επιπολασμός της κατάθλιψης στο γενικό πληθυσμό των ηλικιωμένων της κοορτής μας. Ειδικά στους ηλικιωμένους χωρίς γνωσιακά ελλείματα βρήκαμε ότι το ποσοστό κλινικής κατάθλιψης (μετά από ενδελεχή νευροψυχιατρική/ νευροψυχολογική εκτίμηση) ανέρχεται στο 27,6%.

Η κατάθλιψη στους ηλικιωμένους με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία είναι συχνή στις ανεπτυγμένες χώρες (Castro-Costa et al, 2007) με ποσοστά που κυμαίνονται από 1% μέχρι 25% (Skoog, 2011, Blazer, 2003, Djernes, 2006, Andreas et al, 2017, Sjoeberga et al, 2017). Μελέτες στην Ελλάδα έχουν δείξει ότι η εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων ή κατάθλιψης στους ηλικιωμένους κυμαίνεται μεταξύ 8,6% και 60% και η μεγάλη διακύμανση μεταξύ των μελετών οφείλεται στις σημαντικές διαφορές στη μεθοδολογία, όπως διαφορετικοί πληθυσμοί μελέτης, ορισμός κατάθλιψης, σχεδιασμός μελέτης κ.λ.π. (Argyriadou et al, 2001, Papadopoulos et al, 2005, Stylianopoulou et al, 2010, Mamplekou et al, 2010, Arvaniti et al, 2005, Argyropoulos et al, 2015). Τα υψηλά ποσοστά κλινικής κατάθλιψης στον πληθυσμό που εξετάστηκε σε σχέση με προηγούμενες μελέτες θεωρούμε ότι οφείλονται στον ενδελεχή κλινικό έλεγχο που έγινε. Χαμηλότερα ποσοστά κατάθλιψης προηγούμενων μελετών πιθανά σχετίζονται με υποδιάγνωση της κατάθλιψης, η οποία είναι συχνή σε αυτή την ηλικία ειδικά σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης με βάση τόσο προηγούμενες μελέτες όσο και δική μας προερχόμενη από την Κοορτή Ηλικιωμένων της Κρήτης (Basta et al, 2021, Thomson et al, 2001, Wittchen et al, 2002, Argyropoulos et al, 2015).

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη μας και αντίθετα με την αρχική μας υπόθεση, οι ασθενείς με άνοια δεν είχαν αυξημένη συχνότητα κατάθλιψης σε σχέση με τους υγιείς ηλικιωμένους της ομάδας ελέγχου. Για την ακρίβεια, όπως ήδη αναφέρθηκε παραπάνω , οι γνωσιακά υγιείς ηλικιωμένοι είχαν υψηλότερα ποσοστά κλινικής κατάθλιψης από τους ασθενείς με άνοια. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με κάποιες , αλλά όχι όλες τις προηγούμενες μελέτες που όπως αναφέρθηκε ήδη παραπάνω, περιγράφουν μεγαλύτερη συχνότητα κατάθλιψης σε άτομα με άνοια σε σχέση με ηλικιωμένους χωρίς γνωσιακά προβλήματα που όμως πρακτικά κυμαίνεται στα ποσοστά που βρήκαμε και εμείς στην παρούσα μελέτη, δηλ. περίπου 20% -30% (Enache et al, 2011,

Reinjnders et al, 2008) Αυτό το εύρημα μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει, από τα υψηλά ποσοστά κατάθλιψης στους υγιείς ηλικιωμένους του δείγματός μας, την υποδιάγνωση της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους χωρίς γνωσιακά προβλήματα από τους ιατρούς της πρωτοβάθμιας, το ότι τα υψηλά ποσοστά κατάθλιψης σε άτομα με άνοια σε άλλες μελέτες συχνά αφορούν ειδικούς πληθυσμούς , όπως άτομα που διαμένουν σε οίκους ευγηρίας, καθώς και άλλες παραμέτρους που χρήζουν περισσότερη διερεύνηση (Basta et al, 2021).

ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Μεγάλη συχνότητα αϋπνίας στους ηλικιωμένους της Μελέτης Γήρανσης Κρήτης

Τα συμπτώματα τύπου αϋπνίας είναι πολύ διαδεδομένα σε αυτή τη μεγάλη ομάδα ηλικιωμένων που κατοικούν στην κοινότητα στην Κρήτη, και σχετίζονται με το γυναικείο φύλο, την ηλικία, το άγχος, τη χηρεία και τις συνυπάρχουσες σωματικές καταστάσεις. Επιπλέον, τα συμπτώματα αϋπνίας (και κυρίως ο κατακερματισμένος ύπνος) συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για γνωστική εξασθένηση. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να αξιολογήσουν εάν η θεραπεία των διαταραχών του ύπνου μπορεί να βελτιώνει ή να καθυστερεί την επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας σε ηλικιωμένα άτομα.

2. Ο αντικειμενικός ύπνος μεγάλης διάρκειας σε ασθενείς με ΗΓΔ/AD σχετίζεται με μειωμένη απόδοση σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Ο μεγάλης διάρκειας ύπνος σχετίζεται με πιο σοβαρή γνωστική εξασθένηση μεταξύ ασθενών που παρουσιάζουν ΗΓΔ πολλαπλών τομέων. Προτείνουμε ότι από τους ασθενείς με ΗΓΔ εκείνοι που κοιμούνται περισσότερο έχουν πιο σοβαρή γνωστική έκπτωση και η έγκαιρη παρέμβαση για την αντιμετώπιση τροποποιήσιμων παραγόντων μπορεί να βελτιώσει ή να καθυστερήσει τη γνωστική τους έκπτωση.

3. Η αντικειμενική διάρκεια ύπνου είναι αυξημένη στην ήπια/μέτρια AD σε σχέση με ΗΓΔ/ CNI, ενώ ο αντικειμενικός μεσημεριανός ύπνος σε ασθενείς με ήπια/μέτρια άνοια, σχετίζεται με χειρότερη γνωσιακή απόδοση.

Τα τρέχοντα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι ο μεγάλης διάρκειας αντικειμενικός ύπνος κατά τη διάρκεια της ημέρας σχετίζεται με χειρότερη γνωστική απόδοση και υψηλότερα επίπεδα φλεγμονής, όπως μετράται με τα επίπεδα IL-6, σε ασθενείς με άνοια. Προτείνουμε ότι ο ημερήσιος ύπνος σε ασθενείς με άνοια μπορεί να είναι ένας δείκτης της βαρύτητας της νόσου. Μελλοντικές μελέτες που θα επικεντρώνονται στην πρόληψη ή την αναστροφή της φλεγμονής σε πρώιμα στάδια μεταξύ ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο για άνοια, μπορεί να είναι χρήσιμες στη βελτίωση της γνωστικής λειτουργικότητας ή την επιβράδυνση της γνωστικής έκπτωσης σε ηλικιωμένους με ή χωρίς γνωστικά προβλήματα.

4. Η αυξημένη διάρκεια του μεσημεριανού ύπνου σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα φλεγμονής σε άτομα με AD.

Μόνο μια προηγούμενη μελέτη σε ασθενείς με AD εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ ημερήσιου ύπνου/υπνηλίας και φλεγμονής. Αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε μόνο υποκειμενικές μετρήσεις ύπνου, δηλαδή την κλίμακα υπνηλίας Epworth (ESS) και ανέφερε συσχέτιση μεταξύ TNFα και ESS (Chen et al, 2012). Η μελέτη μας, από όσο γνωρίζουμε είναι η πρώτη που ανέφερε ότι σε ασθενείς με άνοια, ο αντικειμενικός ύπνος κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι ανάλογος με τα επίπεδα της IL-6. Δεδομένου ότι η φλεγμονή είναι προγνωστικός παράγοντας αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας, ο ημερήσιος μεσημεριανός ύπνος, μετρημένος με μια βολική, φθηνή, και έγκυρη μέθοδο, όπως η ακτιγραφία, μπορεί να είναι μια χρήσιμη παράμετρος όσον αφορά την πρόβλεψη της σοβαρότητας της άνοιας.

5. Συνεργιστική δράση στρες και φλεγμονής στην γνωστική λειτουργικότητα ηλικιωμένων χωρίς άνοια

Το υψηλότερο χρόνιο στρες, όπως αντικατοπτρίζεται στα υψηλότερα βασικά επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα, σε συνδυασμό με την υψηλότερη συστημική φλεγμονή, όπως εκφράζεται από τα επίπεδα IL-6, σχετίζονται αντιστρόφως με την εκτελεστική ικανότητα των ηλικιωμένων χωρίς άνοια, και αυτό το αποτέλεσμα είναι πιο εμφανές μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών με ΗΓΔ σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους χωρίς γνωσιακή εξασθένηση (CNI). Η θεραπεία καταστάσεων που σχετίζονται με την υπερκορτιζολαιμία (όπως η κατάθλιψη, το άγχος και η αϋπνία) και η στόχευση της φλεγμονής μπορεί να είναι μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για τη βελτίωση/επιβράδυνση της πορείας της γνωσιακής έκπτωσης. Μελλοντικές διαχρονικές μελέτες μπορεί να αποσαφηνίσουν περαιτέρω τις πολύπλοκες σχέσεις μεταξύ κορτιζόλης, φλεγμονής και γνωσιακής ικανότητας, καθώς και την επίδραση θεραπευτικών παρεμβάσεων που στοχεύουν το στρες και τη φλεγμονή στην πορεία της γνωσιακής λειτουργίας σε ηλικιωμένους με γνωστικά ελλείμματα.

6. Κατάθλιψη και Γνωστική λειτουργικότητα στους ηλικιωμένους της Μελέτης Γήρανσης Κρήτης

Η γνωστική λειτουργικότητα στους ηλικιωμένους του νομού Ηρακλείου σχετίζεται αρνητικά με την ύπαρξη ιστορικού κατάθλιψης και άγχους καθώς και με τη λήψη αγχολυτικών φαρμάκων. Επιπλέον, τα ηλικιωμένα άτομα με διάγνωση ΗΓΔ έχουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά κλινικής κατάθλιψης σε σχέση τόσο με τα άτομα με άνοια όσο και με τους γνωσιακά υγιείς μάρτυρες. Για την ακρίβεια, οι γνωσιακά υγιείς ηλικιωμένοι είχαν υψηλότερα ποσοστά κλινικής κατάθλιψης από τους ασθενείς με άνοια.

Καθώς σε άτομα χωρίς γνωσιακή έκπτωση, η κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση εμφάνισης ΗΓΔ, και αντίστοιχα, ασθενείς με ΗΓΔ σε συννοσηρότητα με κατάθλιψη, ο κίνδυνος εμφάνισης άνοιας είναι προοπτικά μεγαλύτερος, θεωρούμε σημαντική την έγκαιρη διάγνωση της κατάθλιψης και τη θεραπεία της, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση της συχνότητας των γνωσιακών διαταραχών.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

Suppl. Table S1. Φάση Ι Δημογραφικά Κοορτής Ηλικιωμένων Κρήτης (Cretan Aging Cohort), σε σύγκριση με τον πληθυσμό της Κρήτης και της Ελλάδας της ίδιας ηλικίας.

	%, Cretan Aging Cohort Φάση Ι (n=3,140)	**%, Ελλάδα, 2011 Απογραφή (n=2,734,621)**	**%, Κρήτη, 2011 Απογραφή (143,507)**
Ηλικιακή ομάδα (έτη)*			
60-69	34.2	41.9	41.5
70-79	41.2	35.5	37.2
80+	24.6	22.7	21.3
Εκπαίδευση (έτη)*			
0-6	82.7	66.9	71.5
7-9	7.5	8.9	8.4
10-12	5.7	12.4	10.2
13+	4.0	11.6	9.8
Φύλο (γυναίκες)**	56.8	55.0	53.8
Αγροτική κατοικία*	86.1	23.4[1]	44.4

Σημείωση: Συγκρίσεις μεταξύ ηλικιακών ομάδων: * p<0.0001 για CAC έναντι του ελληνικούκαι του κρητικού πληθυσμού; p=0.018 για CAC έναντι ελληνικού πληθυσμού και p=0.0002 για CAC έναντι του κρητικού πληθυσμού.**

Suppl. Table S2. Σύγκριση συμμετεχόντων υποομάδων

	Υψηλό MMSE (≥24) n=2,504		**Χαμηλό MMSE (<24) n=636**	
Εκλήθησαν	-	+	+	+
Ελέγχθηκαν	-	+	-	+
n	***2,343 (A)***	***161 (B)***	***292 (C)***	***344 (D)***
Εκπαίδευση, έτη	6.34 (3.16)	6.12 (3.13)	3.71 (2.95)	3.97 (2.78)
Ηλικία, έτη	72.32 (7.58)	73.95 (7.03)	78.77 (7.11)	77.83 (7.04)
MMSE	27.55 (1.77)	27.20 (2.07)	20.18 (3.69)	19.84 (3.73)
Γυναίκες (%)	52.9	54.7	71.6	73.5
Αστική κατοικία (%)	13.0	16.1	14.4	17.7

Σημείωση: Μεταξύ των 2504 συμμετεχόντων με υψηλό MMSE (≥24), οι 181 προσκλήθηκαν να υποβληθούν σε εκτενή νευροψυχολογικό έλεγχο, και από αυτούς, οι 161 (Ομάδα Β) συμφώνησαν να ελεγχθούν. Οι συμμετέχοντες της Ομάδας Α δεν προσκλήθηκαν για έλεγχο. Όλοι οι συμμετέχοντες με χαμηλό MMSE (<24) (n=636) προσκλήθηκαν για εκτενή νευροψυχολογικό έλεγχο, και από αυτούς, οι 344 (Ομάδα D) ελέγχθησαν και οι 292 (Ομάδα C) δεν ελέγχθησαν. Οι Ομάδες A vs B και οι Ομάδες C vs D,ήταν συγκρίσιμες σε βασικούς κοινωνικοδημογραφικούς παράγοντες, καθορίζοντας την ισοδυναμία μεταξύ των υποομάδων που ελέγχθησαν και αυτών που δεν ελέγχθησαν.Πρόσθετες λεπτομέρειες σχετικά με τις υποομάδες των συμμετεχόντων, μπορείτε να βρείτε στο Σχήμα 1 στο κυρίως κείμενο.

Suppl. Table S3. Αιτίες άνοιας και κατανομή υποτύπων Ήπιας Γνωσιακής Έκπτωσης

	Άνοια	
	n	**%**
Άνοια Alzheimer's	107	83.5
Μετωποκροταφική Άνοια	6	4.7
Άνοια Lewy Body	4	3.1
Αγγειακή Άνοια	5	3.9
Μικτή Άνοια	6	4.7
Σύνολο	**128**	**100**

	Ήπια Γνωσιακή Έκπτωση	
	n	**%**
Pure Amnesic	62	26.6
Amnesic-multidomain	114	49.6
Non-amnesic	55	23.8
Σύνολο	231	100

Πίνακας S4a. Βαθμολογίες νευροψυχολογικών τεστ ανά διαγνωστική ομάδα.

(max. score)	Non-Impaired (n=100)	ΗΓΔ (n=111)	AD (n=46)
GAMA (25)	4.51 (2.27)	3.60 (2.14)	2.30 (1.59)
PPVT-R (32)	14.33 (7.55)	9.71 (6.21)	7.16 (5.41)
BNT (20)	10.11 (4.45)	6.68 (4.05)	5.35 (3.74)
COWAT	37.60 (7.31)	31.49 (6.58)	21.72 (7.68)
Digits Forward (25)	10.38 (2.88)	8.97 (2.33)	8.23 (2.71)
Digits Reverse (24)	7.73 (2.61)	6.56 (2.22)	4.44 (2.60)
SDMT (110)	16.79 (9.46)	10.89 (6.66)	7.83 (7.48)
TMT-A	77.7 (45.4)	111.5 (59.3)	174.4 (87.8)
TMT-B	187.4 (86.1)	260.9 (90.9)	--[1]
TCF Copy (18)	16.11 (1.93)	14.55 (3.50)	8.60 (5.75)
AVLT Immediate Recall (65)	33.91 (7.46)	26.04 (7.86)	15.54 (6.53)
AVLT Delayed Recall (15)	6.00 (2.93)	3.29 (2.63)	1.03 (0.98)
AVLT Retention (1.0)	0.62 (0.23)	0.44 (0.31)	0.14 (0.19)
PM Immediate Recall (24)	18.76 (6.05)	12.51 (5.65)	6.61 (4.35)
PM Delayed Recall (24)	19.09 (6.27)	10.70 (5.92)	4.29 (3.80)
PM Retention (1.0)	0.81 (0.11)	0.65 (0.23)	0.36 (0.30)
TCF Recall (18)	7.42 (3.10)	4.95 (2.70)	2.00 (1.86)

[1] Μόνο 7 ασθενείς με άνοια ολοκλήρωσαν το TMT-B.

Σημειώσεις: Όλες οι τιμές προσαρμόστηκαν επίσης για το φύλο, τον ΔΜΣ, τη διάγνωση κατάθλιψης, την άπνοια ύπνου και τη συνταγογράφηση βενζοδιαζεπινών. Όλες οι διαφορές ανά ζεύγη ήταν σημαντικές ($p < 0,001$) με εξαίρεση τη σύγκριση μεταξύ Non-Impaired and ΗΓΔ on GAMA ($p = .005$) and TCF-Copy ($p=.002$).

Συντομογραφίες; PM: Passage Memory; AVLT: Auditory Verbal Learning Test. COWAT: Controlled Oral Word Association Task (Category fluency). TCF: Taylor Complex Figure; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; TMT: Trail Making Test; BNT: Boston Naming Test; PPVT-R: Peabody Picture Vocabulary Test; GAMA: General Ability Measure for Adults.

Πίνακας S4b. Βαθμολογίες νευροψυχολογικών τεστ για υποτύπους ΗΓΔ.

(max. score)	1. Non-Impaired (n=100)	2. Amnestic ΗΓΔ (n=77)	3. Non-Amnestic ΗΓΔ (n=34)	4. AD (n=46)	1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3	2 vs. 4	3 vs. 4
GAMA (25)	4.51 (2.27)	3.99 (2.08)	2.72 (2.00)	2.30 (1.59)	.1	<.001	.005	<.001	.4
PPVT-R (32)	14.33 (7.55)	10.01 (6.42)	8.84 (5.05)	7.16 (5.41)	<.001	<.001	.3	.016	.2
BNT (20)	10.11 (4.45)	6.85 (4.04)	6.06 (3.25)	5.35 (3.74)	<.001	<.001	.2	.016	.8
COWAT	37.60 (7.31)	31.48 (6.83)	32.07 (5.71)	21.72 (7.68)	<.001	<.001	.7	<.001	<.001
Digits Forward (25)	10.38 (2.88)	8.76 (2.27)	9.53 (2.54)	8.23 (2.71)	<.001	.1	.1	.3	.032
Digits Reverse (24)	7.73 (2.61)	6.62 (2.07)	6.40 (2.55)	4.44 (2.60)	.004	.013	.7	<.001	<.001
SDMT (110)	16.79 (9.46)	10.92 (7.26)	10.79 (4.77)	7.83 (7.48)	<.001	.001	.8	.1	.2
TMT-A	77.7 (45.4)	110.5 (61.1)	111.9 (56.6)	174.4 (87.8)	<.001	.005	.8	<.001	<.001
TMT-B	187.4 (86.1)	257.7 (100.1)	273.6 (48.0)	--[1]	.001	.006	.6	--	--
TCF Copy (18)	16.11 (1.93)	14.63 (3.52)	14.31 (3.56)	8.60 (5.75)	.007	.016	.7	<.001	<.001
AVLT Immediate Recall (65)	33.91 (7.46)	24.74 (7.95)	29.54 (7.57)	15.54 (6.53)	<.001	.007	.001	<.001	<.001
AVLT Delayed Recall (15)	6.00 (2.93)	2.81 (2.52)	4.39 (2.73)	1.03 (0.98)	<.001	.005	.003	<.001	<.001
AVLT Retention (1.0)	0.62 (0.23)	0.41 (0.31)	0.52 (0.20)	0.14 (0.19)	<.001	.1	.05	<.001	<.001
PM Immediate Recall (24)	18.76 (6.05)	11.34 (5.62)	15.27 (5.23)	6.61 (4.35)	<.001	.004	.001	<.001	<.001
PM Delayed Recall (24)	19.09 (6.27)	9.56 (5.61)	13.18 (5.84)	4.29 (3.80)	<.001	<.001	.003	<.001	<.001
PM Retention (1.0)	0.81 (0.11)	0.63 (0.24)	0.71 (0.21)	0.36 (0.30)	<.001	.031	.05	<.001	<.001
TCF Recall (18)	7.42 (3.10)	4.56 (2.74)	6.00 (2.54)	2.00 (1.86)	<.001	.032	.02	<.001	<.001

[1] Μόνο 7 ασθενείς με άνοια ολοκλήρωσαν το TMT-B. Σημειώσεις: Όλες οι τιμές προσαρμόστηκαν επίσης για το φύλο, τον ΔΜΣ, τη διάγνωση κατάθλιψης, την άπνοια ύπνου και τη συνταγογράφηση βενζοδιαζεπινών. Όλες οι διαφορές ανά ζεύγη μεταξύ των μη εκπτωτικών γνωσιακά και της AD ήταν σημαντικές (p < .001). Συντομογραφίες; PM: Passage Memory; AVLT: Auditory Verbal Learning Test. COWAT: Controlled Oral Word Association Task (Category fluency). TCF: Taylor Complex Figure; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; TMT: Trail Making Test; BNT: Boston Naming Test; PPVT-R: Peabody Picture Vocabulary Test; GAMA: General Ability Measure for Adults.

Πίνακας S5a. Μέσες βαθμολογίες τεστ μνήμης (SD) για ασθενείς με άνοια και ηλικιωμένους με γνωστικά και μη γνωστικά προβλήματα (NCI).

	Άνοια (n=46)	Χωρίς γνωσιακή έκπτωση (n=85)	P
Digits Reverse (0-24)	4.50 (2.75)	8.01 (2.45)	<0.001
AVLT Retention (0-1.0)	0.13 (0.25)	0.64 (0.23)	<0.001
Autobiographic memory (0-16)	10.40 (3.12)	15.17 (1.04)	<0.001
IADL scale (0-100)	58.19 (29.05)	95.85 (8.77)	<0.001

Το εύρος της πιθανής βαθμολογίας σε κάθε τεστ δίνεται σε παρένθεση.. Συντομογραφίες; AVLT: Auditory Verbal Learning Test, IADL: Greek Independent Activities of Daily Living scale (informant).

Πίνακας S5b. Οι βαθμολογίες δημογραφικών, κλινικών και τεστ μνήμης ως συνάρτηση των συνηθειών ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ασθενείς με άνοια

	Nappers (n=25)	Non-nappers (n=21)	p value
Ηλικία (έτη)	80.62 (6.32)	82.55 (3.96)	0.2
Γυναίκες (%)	68.0	52.3	0.16
Εκπαίδευση (έτη)	4.86 (3.28)	3.64 (2.75)	0.2
BMI	29.88 (4.60)	28.99 (4.56)	0.5
Κατάθλιψη (%)	16.0	9.5	0.4
Διαταραχή Αναπνοής Ύπνου (%)	20.0	19.0	0.9
Ψυχοτρόπα φάρμακα (%)	64.0	52.3	0.3
Digits Reverse (0-24)	3.48 (2.85)	5.10(2.04)	0.032
AVLT Retention (0-1.0)	0.04 (0.16)	0.14 (0.23)	0.033
Αυτοβιογραφική μνήμη (0-16)	9.51 (3.19)	11.68 (2.46)	0.014
IADL scale (0-100)	52.42 (28.70)	71.29 (22.80)	0.019

Το εύρος της πιθανής βαθμολογίας σε κάθε τεστ δίνεται σε παρένθεση.
Abbreviations; BMI: Body Mass Index; AVLT: Auditory Verbal Learning Test, IADL: Greek Independent Activities of Daily Living scale (informant).

Πίνακας S5c. Αντικειμενικά (μέσος όρος ± SD) και υποκειμενικά χαρακτηριστικά ύπνου (% των συμμετεχόντων που ανέφεραν ενοχλήσεις ύπνου) και δείκτες φλεγμονής για ασθενείς με άνοια και μια υποομάδα συμμετεχόντων με μη γνωστική έκπτωση που ταιριάζουν με την ηλικία.

	Ανοια (n=46)	**Χωρίς γνωσιακή έκπτωση (n=46)**	P
Ηλικία	80.3±5.6	79.9±4.3	0.19
nTST (min)	446.0±92.5	428.6±83.0	0.08
Nsl	15.0±14.4	12.5±7.2	0.2
d TST (min)	76.7±7.8	66.1±11.5	0.5
dSL	13.8±9.9	7.6±6.2	0.1
24-h TST (min)	491.2±107.1	446.2±102.4	0.014
24-h TIB (min)	637.2±128.4	558.5±128.2	0.001
IL-6 (pgr/ml)	1.5±1.1	1.4±1.1	0.7
TNFα (pgr/ml)	1.3±0.6	1.1±0.6	0.1
Self-Reported EDS (%)	8.9	0.0	0.05
Sleep Disordered Breathing symptoms (%)	26.1	17.1	0.9

Σημειώσεις; Οι μέσοι όροι προσαρμόστηκαν για τη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων. Οι ημερήσιοι ύπνοι καταγράφηκαν σε 25 άτομα με άνοια και σε 18 συμμετέχοντες χωρίς γνωστικά προβλήματα.

Πίνακας S5d. Αντικειμενικά (μέσος όρος ± SD) και υποκειμενικά χαρακτηριστικά ύπνου (% των συμμετεχόντων που ανέφεραν ενοχλήσεις ύπνου) και δείκτες φλεγμονής για ασθενείς με άνοια και άτομα χωρίς γνωσιακή έκπτωση που δεν ελάμβαναν αντικαταθλιπτική αγωγή

	Άνοια (n=34)	**Χωρίς γνωσιακή έκπτωση (n=74)**	P
nTST (min)	446.8±96.6	418.2±76.6	0.2
nSL	15.6±15.2	11.2±6.5	0.08
dTST (min)	75.3±6.9	60.9±10.1	0.3
Dsl	13.8±10.2	11.5±9.2	0.5
24-h TST (min)	499.5±104.2	444.1±88.8	0.024
24-h TIB (min)	653.8±109.6	560.8±115.9	0.002
IL-6 (pgr/ml)	1.4±1.2	1.3±0.9	0.6
TNFα (pgr/ml)	1.3±0.5	1.1±0.6	0.3
Self-Reported EDS (%)	2.9	0.0	0.2
Sleep Disordered Breathing symptoms (%)	20.5	17.6	0.9

Σημειώσεις; Οι μέσοι όροι προσαρμόστηκαν για την ηλικία και τη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων. Οι ημερήσιοι ύπνοι καταγράφηκαν σε 19 άτομα με άνοια και σε 34 συμμετέχοντες CNI. Οι ασθενείς με άνοια ήταν κατά μέσο όρο μεγαλύτερης ηλικίας (p=0,001), είχαν συμπληρώσει λιγότερα χρόνια επίσημης εκπαίδευσης (p=0,013) και είχαν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να λαμβάνουν ψυχοφάρμακα (58,5 έναντι 19,5%, p=0,001). Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς το φύλο (p=0,8), το BMI (p=0,8) και την κατάθλιψη (p=0,5).

Συντομογραφίες; nTST: night Total Sleep Time, nSL: night sleep Latency, d TST: day Total Sleep Time, dSL: day sleep Latency, 24-h TST: 24 hours Total Sleep Time, 24-h TIB: 24 hours Total Time in Bed, EDS: Excessive Daytime Sleepiness, IL-6: interleukin 6, TNFα: Tumor Necrosis Factor α.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ada Ng, Wilson W Tam, Melvyn W Zhang , Cyrus S Ho , Syeda F Husain , Roger S McIntyre , Roger C Ho. IL-1β, IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis.Sci Rep. 2018 Aug 13;8(1):12050. doi: 10.1038/s41598-018-30487-6.
2. Albisseti J, Goodman J, Girls RR. Secondary Education in the Western World: From the 18th to the 20th Century (Secondary Education in a Changing World). New York: Palgrave Macmillan; 2010.
3. Alonso A, Jacobs DR Jr, Menotti A, et al. Cardiovascular risk factors and dementia mortality: 40 years of follow-up in the seven countries study. J Neurol Sci. 2009;280 (1):79-83.
4. Alzheimer’s Disease International. Η άνοια στην Ελλάδα-Μία συνοπτική έκθεση. 2012
5. American Psychiatric Association. DSM-IV Criteria. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. American Psychiatric Association; Washington, DC. 1994.[AQ5]
6. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, et al. Mediterra- nean diet and cognitive health: initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. PLoS One. 2017; 12(8):e0182048.
7. Ancoli-Israel S. Sleep and aging: prevalence of disturbed sleep and treatment considerations in older adults. J Clin Psychiatry. 2005;66 Suppl 9:24-30; quiz 42-3.
8. Andersen K, Lolk A, Nielsen H, et al. Prevalence of very mild to severe dementia in Denmark. Acta Neurol Scand. 1997;96:82-87.
9. Andersen, K., Lolk, A., Kragh-Sørensen, P., Petersen, N.E., Green, A., 2005. Depression and the risk of Alzheimer disease. Epidemiology 16, 233–238.
10. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. Nat Rev Neurol. 2011 May 3;7(6):323-31. doi: 10.1038/nrneurol.2011.60.
11. Anderson-Hanley C, Arciero PJ, Brickman AM, Nimon JP, Okuma N, Westen SC, Merz ME, Pence BD, Woods JA, Kramer AF, Zimmerman EA. Exergaming and older adult cognition: a cluster randomized clinical trial. Am J Prev Med. 2012 Feb;42(2):109-19. doi: 10.1016/j.amepre.2011.10.016.

12. Andreas, H., Schulz, H., Volkert, J., Dehoust, M., Wittchen, H.U., …Harter, M. , 2017. Prevalence of mental disorders in elderly people: the European MentDis_ICF65 + study. The British Journal of Psychiatry 210, 125–131.
13. Angelis P, Scharf S, Mander A, Vajda F, Christophidis N (1998). Serum interleukin-6 and interleukin-6 soluble receptor in Alzheimer's disease. Neurosci Lett 244, 106-108.
14. Antypa, D.; Basta, M.; Vgontzas, A.; Zaganas, I.; Panagiotakis, S.; Vogiatzi, E.; Kokosali, E.; Simos, P. The association of basal cortisol levels with episodic memory in older adults is mediated by executive function. Neurobiol. Learn Mem. 2022, 190, 107600.
15. Argyriadou, S., Melissopoulou, H., Krania, E., Karagiannidou, A., Vlachonicolis, I., Lionis., C., 2001. Dementia and depression: two frequent disorders of the aged in primary health care in Greece. Fam. Pract. 18, 87–91.
16. Argyropoulos, K., Bartsokas, C., Argyropoulou, A., Gourzis, P., Jelastopulu, E., 2015. Depressive symptoms in late life in urban and semi-urban areas of South-West Greece: an undetected disorder? Indian J. Psychiatry 57, 295–300. doi: 10.4103/0019-5545.166617 .
17. Arosio B, Trabattoni D, Galimberti L, Bucciarelli P, Fasano F, Calabresi C, Cazzullo CL, Vergani C, Annoni G, Clerici M (2004) Interleukin-10 and interleukin-6 gene polymorphisms as risk factors for Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 25, 1009-1015.
18. Arvaniti, A., Livaditis, M., Kanioti, E., Davis, E., Samakouri, M., Xenitidis, K., 2005. Mental health problems in the elderly in residential care in Greece — a pilot study. Aging Ment. Health 9, 142–145. doi: 10.1080/13607860412331336869 .
19. Auyeung TW, Lee JSW, Leung J et al (2013) Cognitive deficit is associated with phase advance of sleep-wake rhythm, daily napping, and prolonged sleep duration- a cross-sectional study in 2947 community-dwelling older adults. Age 35:479–486
20. Bachman DL, Wolf PA, Linn R, Knoefel JE, Cobb J, Belanger A, D'Agostino RB, White LR. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. Neurology. 1992 Jan;42(1):115-9.doi: 10.1212/wnl.42.1.115.
21. Bacigalupo I, Mayer F, Lacorte E, Di Pucchio A, Marzolini F, Canevelli M, Di Fiandra T, Vanacore N. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM

IV Diagnostic Criteria. . J Alzheimers Dis. 2018;66(4):1471-1481. doi: 10.3233/JAD-180416.

22. Bagyinszky E, Giau VV, Shim K, Suk K, An SSA, Kim S. Role of inflammatory molecules in the Alzheimer's disease progression and diagnosis. J Neurol Sci. 2017 May 15;376:242-254. doi: 10.1016/j.jns.2017.03.031. Epub 2017 Mar 22.
23. Baker-Nigh A, Vahedi S, Davis EG, Weintraub S, Bigio EH, Klein WL, Geula C (2015) Neuronal amyloid-beta accumulation within cholinergic basal forebrain in ageing and Alzheimer's disease. Brain 138, 1722-1737.
24. Bakr IM, Elaziz KM, Ezz NF, Fahim HI (2012) Insomnia in institutionalized older people in Cairo, Egypt: prevalence and risk factors associated. EMEG 3(2):92–96
25. Ballard C, Corbett A, Pickett J. Depression and dementia. Ment Health Today. 2011 Feb:23-5.
26. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. Lancet. 2011 19;377(9770):1019-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61349-9.
27. Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, Williamson JD, Yaffe K. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. . *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:273–279.
28. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10:819–28.
29. Basta, M., Simos, P., Bertsias, A., Duijker, G., Zaganas, I., & Koutentaki, E., … Lionis, C. (2018). Association between insomnia symptoms and cognitive impairment in the Cretan Aging Cohort. European Geriatric Medicine, 9(5), 697–706. https://doi.org/10.1007/s41999-018-0086-7
30. Basta, M.; Koutentaki, E.; Vgontzas, A.; Zaganas, I.; Vogiatzi, E.; Gouna, G.; Bourbouli, M.; Panagiotakis, S.; Kapetanaki, S.; Fernandez-Mendoza, J.; et al. Objective Daytime Napping is Associated with Disease Severity and Inflammation in Patients with Mild to Moderate Dementia1. J. Alzheimers Dis. 2020, 74, 803–815.
31. Basta, M.; Simos, P.; Vgontzas, A.; Koutentaki, E.; Tziraki, S.; Zaganas, I.; Panagiotakis, S.; Kapetanaki, S.; Fountoulakis, N.; Lionis, C. Associations between sleep duration and cognitive impairment in mild cognitive impairment. J. Sleep Res. 2019, 28, e12864.
32. Basta, M.; Vgontzas, A.N.; Fernandez-Mendoza, J.; Antypa, D.; Li, Y.; Zaganas, I.; Panagiotakis, S.; Karagkouni, E.; Simos, P. Basal Cortisol Levels Are Increased in

Patients with Mild Cognitive Impairment: Role of Insomnia and Short Sleep Duration. J. Alzheimers Dis. 2022, 87, 933–944.

33. Basta, M., Micheli K., Simos P., Zaganas I., Panagiotakis S., Koutra K., Krasanaki C., Lionis C., Vgontzas A. Frequency and risk factors associated with depression in elderly visiting Primary Health Care (PHC) settings: findings from the Cretan Aging Cohort. Journal of Affective Disorders Reports, 4, 2021,100109.
34. Bastida J.D., Pomés N.P., Font S.J., Eickhoff A.F. [Depression: A predictor of dementia] Review Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016;51(2):112-8. doi: 10.1016/j.regg.2015.10.008.
35. Baune, B.T.; Konrad, C.; Grotegerd, D.; Suslow, T.; Ohrmann, P.; Bauer, J.; Arolt, V.; Heindel, W.; Domschke, K.; Schöning, S.; et al. Tumor necrosis factor gene variation predicts hippocampus volume in healthy individuals. Biol. Psychiatry 2012, 72, 655–662.
36. Beattie E., Pachana N.A., Franklin S.J. Double jeopardy: Comorbid anxiety and depression in late life. Res Gerontol Nurs. 2010 3(3):209-20. doi: 10.3928/19404921-20100528-99.
37. Becker JT, Chang YF, Lopez OL, Dew MA, Sweet RA, Barnes D, Yaffe K, Young J, Kuller L, Reynolds CF 3rd. Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort. Am J Geriatr Psychiatry. 2009 17(8):653-63. doi: 10.1097/jgp.0b013e3181aad1fe.
38. Beier M. Alzheimer’s disease: Epidemiology and risk factors. Adv Stud Pharm, 2(4), 116-125. 2005.
39. Bendlin BB, Carlsson CM, Gleason CE, Johnson SC, Sodhi A, Gallagher CL, Puglielli L, Engelman CD, Ries ML, Xu G, Wharton W, Asthana S. Midlife predictors of Alzheimer's disease. Maturitas. 2010 65(2):131-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.12.014.
40. Benito-Leon, J., Bermejo-Pareja, F., Vega, S., & Louis, E. D. (2009). Total daily sleep duration and the risk of dementia: A prospective population-based study. European Journal of Neurology, 16(9), 990–997. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02618.x
41. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? Maturitas. 2014 Oct;79(2):184-90. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.009.

42. Berrios G. Dementia: historical overview. To Burns A., O'Brien J. and Ames D. Dementia. 2005. Hobber Arnold, 3-15.
43. Bertsias A, Tsiligianni IG, Duijker G, Siafakas NM, Lionis C (2014) Studying the burden of community-acquired pneumonia in adults aged > 50 years in primary health care: an observational study in rural Crete, Greece. NPJ Primary Care Respir Med 14:14017
44. Besedovsky, H.O.; del Rey, A. The cytokine-HPA axis feed-back circuit. Z. Für Rheumatol. 2000, 59 (Suppl. S2), II26–II30.
45. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Vela-Bueno A, Kales A (2002). Insomnia in central Pennsylvania. J Psychosom Res 53, 589-592. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00450-6
46. Bixler, E. O. (2009). Sleep and Society: An epidemiological perspective. Sleep Medicine, 10(Suppl 1), S3–S6. https://doi.org/10.1016/j. sleep.2009.07.005
47. Bixler, E. O., Vgontzas, A. N., Ten Have, T., Tyson, K., & Kales, A. (1998). Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 157(1), 144–148. https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.1.9706079
48. Blackwell T, Yaffe C, Ancoli-Israel S, Schneider J, Cauley J, Hillier T, Fink H, Stone K (2006) Poor sleep is associated with impaired cognitive function in olderwomen: The study of osteoporotic fractures. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 61, 405-410.
49. Blackwell, T., Redline, S., Ancoli-Israel, S., Schneider, J. L., Surovec, S., Johnson, N. L., … Study of Osteoporotic Fractures Research Group. (2008). Comparison of sleep parameters from actigraphy and polysomnography in older women: The SOF study. Sleep, 31(2), 283–291.
50. Blackwell, T., Yaffe, K., & Laffan, A. (2014). Associations of objectively and subjectively measured sleep quality with subsequent cognitive decline in older, community-dwelling men: The MrOS sleep study. Sleep, 37(4), 655–663.
51. Blazer D. Depression in the elderly. N Engl J Med. 1989 Jan 19;320(3):164-6. doi: 10.1056/NEJM198901193200306.
52. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003 Mar;58(3):249-65. doi: 10.1093/gerona/58.3.m249.
53. Bliwise DL (1993) Sleep in normal aging and dementia. Sleep 16, 40-81.

54. Blum-Degen D, Muller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H, Riederer P (1995) Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. Neurosci Lett 202, 17-20.
55. Boller F, Forbes MM. History of dementia and dementia in history: An overview. J Neurol Sci. 1998 Jun 30;158(2):125-33. doi: 10.1016/s0022-510x(98)00128-2.PMID: 9702682
56. Bonanni E, Maestri M, Tognoni G, Fabbrini M, Nucciarone B, Manca ML, Gori S, Iudice A, Murri L (2005) Daytime sleepiness in mild and moderate Alzheimer's disease and its relationship with cognitive impairment. J Sleep Res 14, 311-317.
57. Borson S, Scanlan JM, Watanabe J, Tu SP, Lessig M. Simplifying detection of cognitive impairment: comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample. J Am Geriatr Soc. 2005 53(5):871-4. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53269.x.
58. Borza T, Engedal K, Bergh S, Selbæk G. Older people with depression - a three-year follow-up. Tidsskr Nor Laegeforen. 2019 Nov 4;139(16). doi: 10.4045/tidsskr.18.0968. Print 2019 Nov 5.
59. Brandt J., Aretouli E., Neijstrom E., et al. Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. Neuropsychology. 2009;23(5):607–618. doi: 10.1037/a0015851.
60. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. . Alzheimers Dement. 2007 Jul;3(3):186-91. doi: 10.1016/j.jalz.2007.04.381.PMID: 19595937
61. Bruti G, Cavallucci E, Mancini M, et al. A systematic review of the quality of studies on dementia prevalence in Italy. BMC Health Serv Res. 2016;16(1):615.
62. Buchhave P, Zetterberg H, Blennow K, Minthon L, Janciauskiene S, Hansson O (2010) Soluble TNF receptors are associated with Abeta metabolism and conversion to dementia in subjects with mild cognitive impairment. Neurobiol Aging 31, 1877-1884.
63. Budziszewska, B. Effect of antidepressant drugs on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and glucocorticoid receptor function. Pol. J. Pharmacol. 2002, 54, 343–349.
64. Buman, Matthew P.; King, Abby C. (2010-07-09). «Exercise as a Treatment to Enhance Sleep». American Journal of Lifestyle Medicine 4 (6): 500–514. doi:10.1177/1559827610375532. ISSN 1559-8276.

65. Burke AD, Goldfarb D, Bollam P, Khoher S (2019) Diagnosing and treating depression in patients with Alzheimer's disease. Neurol Ther 8, 325-350.
66. Burns A. Dementia: a twentieth century historical overview. To Jacoby R. and Oppenheimer C. Psychiatry in the elderly. 2002. Oxford University Press, 501-507.
67. Butters MA, et al. Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157:1949–1954.
68. Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF, 3rd, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 345–57
69. Byusse DJ (2013) Insomnia. JAMA 309(7):706–716
70. Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Neural bases of learning and memory: Functional neuroimaging evidence: Current Opinion in Neurology, 13(4), 415–421. https://doi.org/10.1097/00019052-200008000-00008
71. Cacabelos R. Pharmacogenetic basis for therapeutic optimization in Alzheimer's disease. Mol Diagn Ther. 2007;11(6):385-405. doi: 10.1007/BF03256262.
72. Carley D.W.; Farabi S.S. Physiology of sleep. Diabetes Spectr. 2016 Feb; 29(1): 5–9. doi: 10.2337/diaspect.29.1.5
73. Casaletto, K.B.; Staffaroni, A.M.; Elahi, F.; Fox, E.; Crittenden, P.A.; You, M.; Neuhaus, J.; Glymour, M.; Bettcher, B.M.; Yaffe, K.; et al. Perceived Stress is Associated with Accelerated Monocyte/Macrophage Aging Trajectories in Clinically Normal Adults. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2018, 26, 952–963.
74. Casoli T, Di Stefano G, Balietti M, Solazzi M, Giorgetti B, Fattoretti P (2010) Peripheral inflammatory biomarkers of Alzheimer's disease: The role of platelets. Biogerontology 11, 627-633.
75. Casoli T, Di Stefano G, Balietti M, Solazzi M, Giorgetti B, Fattoretti P. Peripheral inflammatory biomarkers of Alzheimer's disease: the role of platelets. Biogerontology. 2010 Oct;11(5):627-33. doi: 10.1007/s10522-010-9281-8. Epub 2010 May 9.
76. Chan W. C., Lam L. C., Tam C. W., Lui V. W., Leung G. T., Lee A. T., et al.. (2011). Neuropsychiatric symptoms are associated with increased risks of progression to dementia: a 2-year prospective study of 321 Chinese older persons with mild cognitive impairment. *Age Ageing* 40, 30–35. 10.1093/ageing/afq151
77. Chapman, P.B.; Lester, T.J.; Casper, E.S.; Gabrilove, J.L.;Wong, G.Y.; Kempin, S.J.; Gold, P.J.;Welt, S.;Warren, R.S.; Starnes, H.F. Clinical pharmacology of recombinant

human tumor necrosis factor in patients with advanced cancer. J. Clin. Oncol. 1987, 5, 1942–1951.

78. Chen P-L, Lee W-J, Sun W-Z, Oyang Y-J, Fuh J-L. Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: A population-based retrospective cohort study. In: Forloni G, editor. PLoS ONE. 11. Vol. 7. 2012. p. e49113.
79. Chen R, Yin Y, Zhao Z, Huang L, Huang S, Zhuang J, Wu H, Peng H, Li P (2012) Elevation of serum TNF-alpha levels in mild and moderate Alzheimer patients with daytime sleepiness. J Neuroimmunol 244, 97-102.
80. Chen, J. C., Espeland, M. A., Brunner, R. L., Lovato, L. C., Wallace, R. B., Leng, X., … Manson, J. E. (2016). Sleep duration, cognitive decline, and dementia risk in older women. Alzheimer's & Dementia, 12(1), 21–33. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.03.004
81. Chen, R. , Hu, Z. , Wei, L. , Qin, X. , McCracken, C. , Copeland, J.R. , 2008. Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. Br. J. Psychiatry 193, 373–377 .
82. Chiu H, Leung T, Lam L et al (1999) Sleep problems in Chinese Elderly in Hong Kong. Sleep 22:717–726 10
83. Chrousos G, Vgontzas AN, Kritikou I (2000) HPA axis and sleep. In Endotext, Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trence DL, Vinik A, Wilson DP, editors. MDText.com, Inc., South Dartmouth, MA.
84. Coblentz J, Mattis S, Zingesser LH, Kasoff SS, Wis´niewski HM, Katzman R. Presenile dementia. Arch Neurol. 1973;29(5): 299-308.
85. Comijs, H. C., Gerritsen, L., Penninx, B. W. J. H., Bremmer, M. A., Deeg, D. J. H., & Geerlings, M. I. (2010). The Association Between Serum Cortisol and Cognitive Decline in Older Persons. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 18(1), 42–50. https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b970ae
86. Constantinidou F, Christodoulou M, Prokopiou J (2012) The effects of age and education on executive functioning and oral naming performance in Greek Cypriot adults: The Neurocognitive Study for the Aging. Folia Phoniatr Logop 64, 29-40.
87. Constantinidou F, Zaganas I, Papastefanakis E, Kasselimis D, Nidos A, Simos PG. Age-related decline in verbal learning is moderated by demographic factors, working

memory capacity, and presence of amnestic mild cognitive impairment. J Int Neuropsychol Soc. 2014; 20(8):822-835.

88. Constantinidou, F.; Wertheimer, J.C.; Tsanadis, J.; Evans, C.; Paul, D.R. Assessment of executive functioning in brain injury: Collaboration between speech-language pathology and neuropsychology for an integrative neuropsychological perspective. Brain Inj. 2012, 26, 1549–1563.
89. Cook CJ, Fletcher JM, Can education rescue genetic liability for cognitive decline? Soc Sci Med. 2015;127:159-170.
90. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry. 2015 Apr;172(4):323-34. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14070878.
91. Cricco, M., Simonisick, E. M., & Foley, D. J. (2001). The impact of insomnia on cognitive functioning in older adults. JAGS, 49, 1185–1189. https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49235.x
92. Crosswell, A.D.; Whitehurst, L.; Mendes, W.B. Effects of acute stress on cognition in older versus younger adults. Psychol. Aging 2021, 36, 241–251.
93. Cummings J, Fox N (2017) Defining disease modifying therapy for Alzheimer's disease. J Prev Alzheimers Dis 4, 109-115.
94. Dardiotis, E., Kosmidis, M. H., Yannakoulia, M., Hadjigeorgiou, G. M., & Scarmeas, N. (2014). The Hellenic longitudinal investigation of aging and diet (HELIAD): Rationale, study design, and cohort description. Neuroepidemiology, 43, 9–14. https://doi.org/10.1159/000362723
95. Darreh-Shori T, Modiri N, Blennow K, Baza S, Kamil C, Ahmed H, Andreasen N, Nordberg A (2011) The apolipoprotein E epsilon4 allele plays pathological roles in AD through high protein expression and interaction with butyrylcholinesterase. Neurobiol Aging 32, 1236-1248.
96. Day G.S., Scarmeas N., Dubinsky R., Coerver K., Mostacero A., West B., Wessels S.R., Armstrong M.J. Aducanumab Use in Symptomatic Alzheimer Disease Evidence in Focus: A Report of the AAN Guidelines Subcommittee. Neurology. 2022 12;98(15):619-631. doi: 10.1212/WNL.0000000000200176.
97. De Lepeleire J, Wind AW, Iliffe S, et al. The primary care diag- nosis of dementia in Europe: an analysis using multidisciplinary, multinational expert groups. Aging Ment Health. 2008;12(5): 568-576.

98. DeCarli, C., Mungas, D., Harvey, D., Reed, B., Weiner, M., Chui, H., & Jagust, W. (2004). Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. Neurology, 63(2), 220–227. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000130531.90205.ef
99. Devanand DP, Sano M, Tang MX, Taylor S, Gurland BJ, Wilder D, Stern Y, Mayeux R. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. Arch Gen Psychiatry. 1996 Feb;53(2):175-82. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830020093011.
100. Di Carlo, A., Lamassa, M., Baldereschi, M., Inzitari, M., Scafato, E., Farchi, G., & Inzitari, D. (2007). CIND and MCI in the Italian elderly: Frequency, vascular risk factors, progression to dementia. Neurology, 68(22), 1909–1916. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000263132.99055.0d
101. Diamond, A. Executive Functions. Annu. Rev. Psychol. 2013, 64, 135–168.
102. Diem, S. J., Blackwell, T. L., Stone, K. L., Yaffe, K., Tranah, G., Cauley, J. A., … Ensrud, K. E. (2016). Measures of sleep–wake patterns and risk of mild cognitive impairment or dementia in older women. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 24(3), 248–258. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.12.002
103. Diniz, B.S. , Butters, M.A. , Albert, S.M. , Dew, M.A. , Reynolds, C.F. , 2013. Late life depres- sion and risk of vascular dementia and Alzheimer’s disease: systematic review and meta-analysis of communitybased cohort studies. Br. J. Psychiatry 202, 329–335
104. Dintica, C.S.; Yaffe, K. Epidemiology and Risk Factors for Dementia. Psychiatry Clin. North Am. 2022, 45, 677–689.
105. Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. Acta Psychiatr Scand. 2006 May;113(5):372-87. doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00770.x.PMID: 16603029
106. Dominguez, L.J.; Veronese, N.; Vernuccio, L.; Catanese, G.; Inzerillo, F.; Salemi, G.; Barbagallo, M. Nutrition, Physical Activity,and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. Nutrients 2021, 13, 4080.
107. Dowling, G. A., Burr, R. L., Van Someren, E. J., Hubbard, E. M., Luxenberg, J. S., Mastick, J., & Cooper, B. A. (2008). Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. Journal of the American Geriatrics Society, 56(2), 239–246. https://doi.org/10.1111/(issn)1532-5415

108. Drogos LL, Gill SJ, Tyndall AV, Raneri JK, Parboosingh JS, Naef A, Guild KD, Eskes G, Hanly PJ, Poulin MJ (2016). Evidence of association between sleep quality and APOE epsilon4 in healthy older adults: A pilot study. Neurology 87, 1836-1842.
109. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Cummings J.L., Dekosky S.T., Barberger-Gateau P., Delacourte A., Frisoni G., Fox N.C., Galasko D., Gauthier S., Hampel H., Jicha G.A., Meguro K., O'Brien J., Pasquier F., Robert P., Rossor M., Salloway S., Sarazin M., de Souza L.C., Stern Y., Visser P.J., Scheltens P. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. 2010;9(11):1118–1127.
110. Economou M, Angelopoulos E, Peppou LE et al (2016) Enduring financial crisis in Greece prevalence and correlates of major depression and suicidality. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 51:1015–1024
111. Eichler T, Thyrian JR, Hertel J, et al. Rates of formal diagnosis of dementia in primary care: the effect of screening. Alzheimers Dement (Amst). 2015;1(1):87-93.
112. Elenkov, I.J.; Chrousos, G.P. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002, 966, 290–303.
113. Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. J Gen Intern Med. 199813(3):204-12. doi: 10.1046/j.1525-1497.1998.00047.x.
114. Enache D, Winblad B, Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. Curr Opin Psychiatry. 2011 Nov;24(6):461-72. doi: 10.1097/YCO.0b013e32834bb9d4.PMID: 21926624
115. Engelborghs S, De Brabander M, De Cree J, D'Hooge R, Geerts H, Verhaegen H, De Deyn PP (1999) Unchanged levels of interleukins, neopterin, interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type. Neurochem Int 34, 523- 530.
116. Evans JG, Wilcock G, Birks J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. Int J Neuropsychopharmacol. 2004 Sep;7(3):351-69. doi: 10.1017/S1461145704004444. Epub 2004 Jul 1.
117. Ezzati, A., Katz, M.J., Derby, C.A., Zimmerman, M.E., Lipton, R.B., 2019. Depressive symptoms predict incident dementia in a community sample of older adults: re- sults from the einstein aging study. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 32, 97–103. doi: 10.1177/0891988718824036 , 089198871882403.

118. Farias T.S., Mungas D., Reed B.R., Harvey D., DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. Arch Neurol. 2009 Sep;66(9):1151-7.doi: 10.1001/archneurol.2009.106
119. Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, et al. The prevalence and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. Can J Neurol Sci. 2016;43(S1):S3-S50.
120. Foley D, Monjan A, Masaki K, Ross W, Havlik R, White L, Launer L (2001) Daytime sleepiness is associated with 3-year incident dementia and cognitive decline in older Japanese-American men. JAGS 49:1628–1632 18.
121. Foley DJ, Monjan A, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG (1999) Incidence and remission of insomnia among elderly adults: An epidemiologic study of 6,800 persons over three years. Sleep 22 Suppl 2, S366-372.
122. Foley DJ, Monjan A, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG (1999) Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. Sleep 22:S366–S372
123. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM,Wallace RB, Blazer DG (1995) Sleep complaints among elderly persons: An epidemiologic study of three communities. Sleep 18, 425-432.
124. Foley, D. J., Monjan, A. A., Brown, S. L., Simonsick, E. M., Wallace, R. B., & Blazer, D. G. (1995). Sleep complaints among elderly persons: An epidemiologic study of three communities. Sleep, 18, 425–432. https://doi.org/10.1093/sleep/18.6.425
125. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. . J Psychiatr Res. 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
126. Fountoulakis KN, Tsolaki M, Chantzi H, Kazis A. Mini Mental State Examination (MMSE): a validation study in Greece. Am J Alzheimers Dis. 2000;15(6):342-345. https://doi.org/10.1177/153331750001500604
127. Fountoulakis KN, Tsolaki M, Iacovides A, Yesavage J, O'Hara R, Kazis A, Ierodiakonou C (1999) The validation of the short form of the Geriatric Depression Scale (GDS) in Greece. Aging (Milano) 11, 367-372.
128. Franceschi, C.; Bonafè, M.; Valensin, S.; Olivieri, F.; De Luca, M.; Ottaviani, E.; De Benedictis, G. Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2000, 908, 244–254.

129. Franz, C.E.; O'Brien, R.C.; Hauger, R.L.; Mendoza, S.P.; Panizzon, M.S.; Prom-Wormley, E.; Eaves, L.J.; Jacobson, K.; Lyons, M.J.; Lupien, S.; et al. Cross-sectional and 35-year longitudinal assessment of salivary cortisol and cognitive functioning: The Vietnam Era Twin Study of Aging. Psychoneuroendocrinology 2011, 36, 1040–1052.
130. Gallagher D., Coen R., Kilroy D., Belinski K., Bruce I., Coakley D., et al.. (2011). Anxiety and behavioural disturbance as markers of prodromal Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 26, 166–172. 10.1002/gps.2509
131. Ganguli M, et al. Depressive symptoms and cognitive decline in late life. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:153–160.
132. Gascon-Bayarri J, Ren˜e´ R, Del Barrio JL, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. Neuroepidemiology. 2007;28:224-234.
133. Geerlings, M. I., Sigurdsson, S., Eiriksdottir, G., Garcia, M. E., Harris, T. B., Gudnason, V., & Launer, L. J. (2015). Salivary cortisol, brain volumes, and cognition in community-dwelling elderly without dementia. Neurology, 85(11), 976–983. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001931
134. Geffen G, Geffen L (2000) Auditory Verbal Learning Test (AVLT) computerized scoring program and population norms. Australian Council for Educational Research;ACER Press, Melbourne, Australia.
135. Gimson A, Schlosser M, Huntley JD, Marchant NL. Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia: a systematic review. BMJ Open. 2018 Apr 30;8(4):e019399. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019399. PMID: 29712690
136. Gomez, C.R.; Boehmer, E.D.; Kovacs, E.J. The aging innate immune system. Curr. Opin. Immunol. 2005, 17, 457–462.
137. Gostynski M, Ajdacic-Gross V, Gutzwiller F, Michel JP, Herr- mann F. Prevalence of dementia in the City of Zurich. Soz Pra- ventivmed. 2002;47:330-335.
138. Goveas J, Rapp S, Hogan P et al (2016) Predictors of optimal cognitive aging in 80 + women : the women's health initiative memory study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 71:S62–S71
139. Goveas JS, Hogan PE, Kotchen JM, et al. Depressive symptoms, antidepressant use, and future cognitive health in postmenopausal women: The women's health initiative memory study. *Int Psychogeriatr.* 2012;24:1252–64.

140. Grammas P, Martinez J, Miller B (2011) Cerebral microvascular endothelium and the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Expert Rev Mol Med 13, e19.
141. Gustafson L, Brun A, Passant U. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. Baillieres Clin Neurol. 1992 Nov;1(3):559-82.
142. Gutzmann H, Qazi A. Z Depression associated with dementia. Gerontol Geriatr. 2015 Jun;48(4):305-11. doi: 10.1007/s00391-015-0898-8. Epub 2015 May 12.
143. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. Lancet. 1974 Jul 27;2(7874):207-10. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91496-2.
144. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. . Psychol Med. 2009 Jan;39(1):3-11. doi: 10.1017/S0033291708003681. Epub 2008 Jun 23.
145. Hatzis C, Papandreou C, Patelarou E, et al. A 50-year follow-up of the Seven Countries Study: prevalence of cardiovascular risk factors, food and nutrient intakes among Cretans. Hormones (Athens). 2013;12(3):379-385.
146. Hatzis CD, Sifaki-Pistolla D, Kafatos A. History of the Cretan cohort of the Seven Countries Study. Hormones (Athens). 2015; 14(2):326-329.
147. Hayes, A.F. Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach; Guilford Press: New York, NY, USA, 2013.
148. Hayes, T., Riley, T., Matek, N., Pavel, M., & Kaye, J. (2014). Sleep habits in mild cognitive impairment. Alzheimer Disease and Associated Disorders, 28, 145–150. https://doi.org/10.1097/wad.0000000000000010
149. Hayley S, Hakim AM, Albert PR. Depression, dementia and immune dysregulation. Brain. 2021 Apr 12;144(3):746-760. doi: 10.1093/brain/awaa405.PMID: 33279966
150. Heegaard KM, Holm-Pedersen P, Bardow A, Hvidtfeldt UA, Grønbaek M, Avlund K. The Copenhagen Oral Health Senior Cohort: design, population and dental health. Gerodontology. 2011;28(3):165-176.
151. Heffernan AL, Chidgey C, Peng P, Masters CL, Roberts BR; The neurobiology and age-related prevalence of the ε4 allele of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease cohorts. J Mol Neurosci. 2016 Nov; 60(3): 316–324. doi: 10.1007/s12031-016-0804-x
152. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, van der Flier WM, Papma JM, ….Petersen MS, Ruano L. Global Prevalence of Young-Onset Dementia: A Systematic Review and

Meta-analysis. JAMA Neurol. 2021 1;78(9):1080-1090. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2161.PMID: 34279544

153. Heneka M.T., Carson M.J., Khoury J.E., Landreth G.E., Brosseron F… Neuroinflammation in Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2015 Apr;14(4):388-405. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
154. Hermann, C.; von Aulock, S.; Dehus, O.; Keller, M.; Okigami, H.; Gantner, F.; Wendel, A.; Hartung, T. Endogenous cortisol determines the circadian rhythm of lipopolysaccharide–but not lipoteichoic acid–inducible cytokine release. Eur. J. Immunol. 2006, 36, 371–379.
155. Het, S.; Ramlow, G.; Wolf, O.T. A meta-analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory. Psychoneuroendocrinology 2005, 30, 771–784.
156. Hidaka S, Ikejima C, Kodama C, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among older japanese people: Comorbidity of mild cognitive impairment and depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27:271–9.
157. Hirshkowitz M, Moore CA, Hamilton CR 3rd, Rando KC, Karacan I (1992) Polysomnography of adults and elderly: sleep architecture, respiration, and leg movement. J Clin Neurophysiol 9:56–62
158. Hita-Yanez, E., Atienza, M., & Cantero, J. (2013). Polysomnographic and subjective sleep markers of mild cognitive impairment. Sleep, 36, 1327–1334. https://doi.org/10.5665/sleep.2956
159. Hoe J, Cooper C, Livingston G. An overview of the LASER-AD study: a longitudinal epidemiological study of people with Alzheimer's disease. Int Rev Psychiatry. 2013 Dec;25(6):659-72. doi: 10.3109/09540261.2013.838152.
160. Holth, J., Patel, T., & Holtzman, D. M. (2017). Sleep in Alzheimner's disease- beyond amyloid. Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms, 2, 4–14. https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2016.08.002
161. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, Bohr VA. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. Nat Rev Neurol. 2019 Oct;15(10):565-581. doi: 10.1038/s41582-019-0244-7. Epub 2019 Sep 9.
162. Hsu, Y.Y.; Schuff, N.; Du, A.T.; Mark, K.; Zhu, X.; Hardin, D.;Weiner, M.W. Comparison of automated and manual MRI volumetry of hippocampus in normal aging and dementia. J. Magn. Reson. Imaging 2002, 16, 305–310.

163. Hu C, Yu D, Sun X, Zhang M, Wang L, Qin H. The prevalence and progression of mild cognitive impairment among clinic and community populations: a systematic review and meta-analysis. Int Psychogeriatr. 2017;29(10):1595-1608.
164. Hubley A, Tremblay D. Comparability of total score performance on the Rey-Osterrieth Complex Figure and a modified Taylor Complex Figure. J Clin Exp Neuropsychol. 2002;24(3):370-382.
165. Iatraki E, Simos PG, Lionis CIatraki E, et al. Cultural adaptation, standardization and clinical validity of the test your memory dementia screening instrument in Greek. Dement Geriatr Cogn Disord. 2014;37(3-4):163-180.
166. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, Hogan DB , Millikin CP, Schweizer T, Mortby ME, Smith EE, Patten SB, Fiest KM. Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry.2017 Jan 1;74(1):58-67. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3162.
167. Jack C.R., Jr, Knopman D.S., Jagust W.J., Petersen R.C., Weiner M.W., Aisen P.S., Shaw L.M., Vemuri P., Wiste H.J., Weigand S.D., Lesnick T.G., Pankratz V.S., Donohue M.C., Trojanowski J.Q. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol. 2013;12(2):207–216.
168. Jaussent I, Bouyer J, Ancelin ML et al (2012) Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly. Sleep 35:1201–1207
169. Jelicic, M., Bosma, H., Ponds, R. W. H., Van Boxtel, M., Houx, P. J., & Jolles, J. (2002). Subjective sleep problems in later life as predictors of cognitive decline. Report from the Maastricht Ageing Study (MAAS). International Journal of Geriatric Psychiatry, 17, 73–77. https://doi.org/10.1002/(issn)1099-1166
170. Jonat, C.; Rahmsdorf, H.J.; Park, K.K.; Cato, A.C.; Gebel, S.; Ponta, H.; Herrlich, P. Antitumor promotion and antiinflammation: Down-modulation of AP-1 (Fos/Jun) activity by glucocorticoid hormone. Cell 1990, 62, 1189–1204.
171. Jones DS, Greene JA. Is dementia in decline? Historical trends and future trajectories. N Engl J Med. 2016;374(6): 507-509.
172. Jorm AF, Griffiths KM, Christensen H, Medway J. Research priorities in mental health, part 1: an evaluation of the current research effort against the criteria of disease burden and health system costs. Aust N Z J Psychiatry. 2002 Jun;36(3):322-6. doi: 10.1046/j.1440-1614.2002.01023.x.

173. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM (2014) Sleep and Alzheimer disease pathology-a bidirectional relationship. Nat Rev Neurol 10, 115-119.
174. Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, Morris JC, Holtzman DM (2013) Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. JAMA Neurol 70, 587- 593.
175. Ju-Wan Kim , Robert Stewart , Hee-Ju Kang , Kyung-Yeol Bae , Sung-Wan Kim , Il Seon Shin , Jin-Sang Yoon , Jae-Min Kim Longitudinal Associations Between Serum Cytokine Levels and Dementia. Front Psychiatry. 2018 Nov 19;9:606. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00606. eCollection 2018.
176. Kaduszkiewicz H, Eisele M, Wiese B, et al. Prognosis of mild cognitive impairment in general practice: results of the German AgeCoDe study. Ann Fam Med. 2014;12(2):158-165.
177. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of r andomised clinical trials. BMJ. 2005 Aug 6;331(7512):321-7. doi: 10.1136/bmj.331.7512.321.
178. Kales A, Bixler EO, Vela-Bueno A, Cadieux RJ, Soldatos CR, Kales JD (1984) Biopsychobehavioral correlates of insomnia, III: polygraphic findings of sleep difficulty and their relationship to psychopathology. Int J Neurosci 23:43–55
179. Kaplin A, Carroll KA, Cheng J, Allie R, Lyketsos CG, Calabresi P, Rosenberg PB. IL-6 release by LPS-stimulated peripheral blood mononuclear cells as a potential biomarker in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2009 Apr;21(2):413-4. doi: 10.1017/S1041610208008107. Epub 2008 Dec 1. PMID: 19040786
180. Karlamangla, A.S.; Singer, B.H.; Chodosh, J.; McEwen, B.S.; Seeman, T.E. Urinary cortisol excretion as a predictor of incident cognitive impairment. Neurobiol. Aging 2005, 26 (Suppl. S1), 80–84.
181. Katsarou Z, Bostantjopoulou S, , Zikouli A, et al. Performance of Greek demented and nondemented subjects on the Greek version of the Mattis Dementia Rating Scale. A validation study. Int J Neurosci. 2010;120(11):724-730.
182. Katz S (1983) Assessing self maintenance: activities of daily living, mobility and instruments of daily living. JAGS 31:721–726
183. Kaup AR, Simonsick EM, Harris TB, et al. Older adults with limited literacy are at increased risk for likely dementia. J Ger- ontol Ser A. 2014;69(7):900-906.

184. Keage, H., Banks, S., Yang, K. L., Morgan, K., Brayne, C., & Matthews, F. E. (2012). What sleep characteristics predict cognitive decline in the elderly? Sleep Medicine, 13(7), 886–892. https://doi.org/10.1016/j. sleep.2012.02.003
185. Kern ML, Friedman HS. Early educational milestones as predic- tors of lifelong academic achievement, midlife adjustment, and longevity. J Appl Dev Psychol. 2009;30(4):419-430.
186. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Do continued antidepressants protect against dementia in patients with severe depressive disorder? *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26:316–22.
187. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J et al (2009) The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. Epidemiol Psychiatr Soc 18:23–33
188. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. Arch Gen Psychiatry 62:593–602
189. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. Am J Epidemol. 1986; 124(6):903-915.
190. Kiecolt-Glaser, J.K.; Preacher, K.J.; MacCallum, R.C.; Atkinson, C.; Malarkey, W.B.; Glaser, R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100, 9090–9095.
191. Kim YS, Lee KJ, Kim H (2017) Serum tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Psychogeriatrics 17, 224- 230.
192. Kim, S., Lee, J., Lee, D., Jhoo, J., & Woo, J. (2011). Neurocognitive dysfunction associated with sleep quality and sleep apnea in patients with mild cognitive impairment. American Journal of Geriatric Psychiatry, 19, 374–381. https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e3181e9b976
193. Klekociuk S. Z., Summers J. J., Vickers J. C., Summers M. J. Reducing false positive diagnoses in mild cognitive impairment: the importance of comprehensive neuropsychological assessment. European Journal of Neurology. 2014;21(10):1330–1336. doi: 10.1111/ene.12488.
194. Klich-Ra˛czka A, Piotrowicz K, Mossakowska M, et al. The assessment of cognitive impairment suspected of dementia in Polish elderly people: results of the population-based PolSenior Study. Exp Gerontol. 2014;57(suppl C):233-242.

195. Knopman DS, Beiser A, Machulda MM, et al. Spectrum of cognition short of dementia: Framingham Heart Study and Mayo Clinic Study Aging. Neurology. 2015;85(19):1712-1721.
196. Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impair- ment to normal or near-normal cognition: risk factors and prog- nosis. Neurology. 2012;79(15):1591-1598.
197. Kosaka K. Lewy body disease and dementia with Lewy bodies. . Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2014;90(8):301-6. doi: 10.2183/pjab.90.301.PMID: 25311140
198. Kosmidis MH, Vlahou CH, Panagiotaki P, Kiosseoglou G. The verbal fluency task in the Greek population: normative data, and clustering and switching strategies. J Int Neuropsychol Soc. 2004; 10(2):164-172.
199. Kunz-Ebrecht, S.R.; Mohamed-Ali, V.; Feldman, P.J.; Kirschbaum, C.; Steptoe, A. Cortisol responses to mild psychological stress are inversely associated with proinflammatory cytokines. Brain Behav. Immun. 2003, 17, 373–383.
200. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, et al. A comparison of the prevalence of dementia in the united states in 2000 and 2012. JAMA Intern Med. 2017;177(1):51-58.
201. Lara, A. H., & Wallis, J. D. (2015). The Role of Prefrontal Cortex in Working Memory: A Mini Review. Frontiers in Systems Neuroscience, 9. https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00173
202. Lara, V.P.; Caramelli, P.; Teixeira, A.L.; Barbosa, M.T.; Carmona, K.C.; Carvalho, M.G.; Fernandes, A.P.; Gomes, K.B. High cortisol levels are associated with cognitive impairment no-dementia (CIND) and dementia. Clin. Chim. Acta 2013, 423, 18–22.
203. Larson EB, Yaffe K, Langa KM. New insights into the dementia epidemic. N Engl J Med. 2013;369(24):2275-2277.
204. Lee, B. K., Glass, T. A., McAtee, M. J., Wand, G. S., Bandeen-Roche, K., Bolla, K. I., & Schwartz, B. S. (2007). Associations of Salivary Cortisol With Cognitive Function in the Baltimore Memory Study. Archives of General Psychiatry, 64(7), 810. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.7.810
205. Leng Y, Redline S, Stone K, Ancoli-Israel S, Yaffe C (2019) Objective napping, cognitive decline and risk of cognitive impairment in older men. Alzheimers Dement 15, 1039- 1047.

206. Leng, Y., McEnvoy, C. T., Allen, I. E., & Yaffe, K. (2017). Association of sleep-disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol., 74(10), 1237–1245. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2180
207. Li, G.; Cherrier, M.M.; Tsuang, D.W.; Petrie, E.C.; Colasurdo, E.A.; Craft, S.; Schellenberg, G.D.; Peskind, E.R.; Raskind, M.A.; Wilkinson, C.W. Salivary cortisol and memory function in human aging. Neurobiol. Aging 2006, 27, 1705–1714.
208. Libby, L. A., Hannula, D. E., & Ranganath, C. (2014). Medial Temporal Lobe Coding of Item and Spatial Information during Relational Binding in Working Memory. Journal of Neuroscience, 34(43), 14233–14242. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0655-14.2014
209. Lionis C, Tzagournissakis M, Iatraki E, Kozyraki M, Antonakis N, Plaitakis A. Are primary care physicians able to assess dementia? An estimation of their capacity after a short-term training program in rural Crete. Am J Geriatr Psychiatry. 2001;9(3):315.
210. Lionis C, Vlachonikolis J, Chatziarsenis M, et al. Managing Alzheimer's disease in primary care in Crete, Greece: room for improvement. Qual Manag Health Care. 2001;9(2):16-21.
211. Livingston G, Blizard B, Mann A (1993) Does sleep disturbance predict depression in elderly people? A study in inner London. Br J Gen Pract 43:445–448
212. Lobo ALL, Fratiglioni L, Andersen K, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology. 2000;54(11 suppl 5):S4-S9.
213. Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E, Clegg A. The clinical and costeffectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and mema ntine for Alzheimer's disease. Health Technol Assess. 2006 Jan;10(1):iii-iv, ix-xi, 1-160. doi: 10.3310/hta10010.
214. Lupien, S., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N., Thakur, M., McEwen, B. S., Hauger, R., & Meaney, M. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. Nature Neuroscience, 1(1), 69–73. https://doi.org/10.1038/271
215. Lupien, S.J.; McEwen, B.S.; Gunnar, M.R.; Heim, C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. Nat. Rev. Neurosci. 2009, 10, 434–445.

216. Lyketsos C. G., Lopez O., Jones B., Fitzpatrick A. L., Breitner J., DeKosky S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 288, 1475–1483. 10.1001/jama.288.12.1475
217. Maestri, M., Carnicelli, L., Tognoni, G., Di Coscio, E., Giorgi, F. S., Volpi, L., … Bonanni, E. (2015). Non-rapid eye movement sleep instability in mild cognitive impairment: A pilot study. Sleep Medicine, 16(9), 1139– 1145. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.04.027
218. Malek-Ahmadi M. reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: a meta-analysis. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2016;30(4):324-330.
219. Mallon L, Broman JE, Akerestedt T, Hetta J (2014) Insomnia in Sweden: a population-based survey. Sleep Disorders 2014(843126):1–7
220. Malmsten L, Vijayaraghavan S, Hovatta O, Marutle A, Darreh-Shori T (2014) Fibrillar beta-amyloid 1-42 alters cytokine secretion, cholinergic signalling and neuronal differentiation. J Cell Mol Med 18, 1874-1888.
221. Mamplekou, E., Bountziouka, V. , Psaltopoulou, T. , Zeimbekis, A. , Tsakoundakis, N. , Pa- paerakleous, N. , Gotsis, E. , Metallinos, G. , Pounis, G. , Polychronopoulos, E. , Lionis, C. , Panagiotakos, D. , 2010. Urban environment, physical inactivity and unhealthy dietary habits correlate to depression among elderly living in eastern Mediterranean islands: the MEDIS (MEDiterranean ISlands Elderly) study. J. Nutr. Health Aging. 6, 449–455 .
222. Mansoori N, Tripathi M, Alam R, Luthra K, Ramakrishnan L, Parveen S, Mukhopadhyay AK (2010) IL-6-174 G/C and ApoE gene polymorphisms in Alzheimer's and vascular dementia patients attending the cognitive disorder clinic of the All India Institute of Medical Sciences, New Delhi. Dement Geriatr Cogn Disord 30, 461-468.
223. Marques-Deak, A.; Cizza, G.; Sternberg, E. Brain-immune interactions and disease susceptibility. Mol. Psychiatry 2005, 10, 239–250.
224. Marsland, A.L.; Gianaros, P.J.; Abramowitch, S.M.; Manuck, S.B.; Hariri, A.R. Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. Biol. Psychiatry 2008, 64, 484–490.
225. Martin R, O'Neill D. Taxing your memory. Lancet. 2009 Jun 13;373(9680):2009-10. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60349-4. Epub 2009 Apr 9.

226. Martinez M, Fernandez-Vivancos E, Frank A, De la Fuente M, Hernanz A (2000) Increased cerebrospinal fluid fas (Apo-1) levels in Alzheimer's disease. Relationship with IL-6 concentrations. Brain Res 869, 216-219.
227. Mastorakos, G.; Chrousos, G.P.; Weber, J.S. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, 77, 1690–1694.
228. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, et al. A two-decade compar- ison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. Lancet. 2013; 382(9902):1405-1412.
229. Matthews, K. A., Strollo, P. J. Jr, Hall, M., Mezick, E. J., Kamarck, T. W., Owens, J. F., … Reis, S. E. (2011). Associations of Framingham risk score profile and coronary artery calcification with sleep characteristics in middle-aged men and women: Pittsburgh Sleep Score study. Sleep, 34(6), 711–716.
230. Mattson MP, Magnus T. Ageing and neuronal vulnerability. Nat Rev Neurosci. 2006 Apr;7(4):278-94. doi: 10.1038/nrn1886.
231. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. Nature. 2004 Aug 5;430(7000):631-9. doi: 10.1038/nature02621.
232. Mazower M. Inside Hitler's Greece: The Experience of Occupa- tion, 1941-44. Yale University Press; 2001.
233. McGeer PL, McGeer EG (2001) Polymorphisms in inflammatory genes and the risk of Alzheimer disease. Arch Neurol 58, 1790-1792.
234. McKeith I, Dickson DW, Lowe J, et al; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 2005;65(12): 1863-1872.
235. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 1984;34(7):939-944. https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939
236. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on

Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.

237. Meng X, D'Arcy C, Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. PLoS One. 2012;7: e38268.

238. Merlino, G., Piani, A., Gigli, G. L., Cancelli, I., Rinaldi, A., Baroselli, A., … Valente, M. (2010). Daytime sleepiness is associated with dementia and cognitive decline in older Italian adults: A population-based study. Sleep Medicine, 11(4), 372–377. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.018

239. Miller, C. B., Gordon, C. J., Toubia, L., Bartlett, D. J., Grunstein, R. R., D'Rozario, A. L., & Marshall, N. S. (2015). Agreement between simple questions about sleep duration and sleep diaries in a large online survey. Sleep Health, 1(2), 133–137. https://doi.org/10.1016/j.sleh.2015.02.007.

240. Mintzer MZ, Griffiths RR. Drugs, memory, and metamemory: a dose-effect study with lorazepam and scopolamine. Exp Clin Psychopharmacol. 2005 Nov;13(4):336-47. doi: 10.1037/1064-1297.13.4.336. PMID: 16366764 Clinical Trial.

241. Mirza SS, Portegies ML, Wolters FJ, et al. Higher education is associated with a lower risk of dementia after a stroke or TIA. The Rotterdam study. Neuroepidemiology. 2016;46(2):120-127.

242. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Shaffer ML, Jones RN, Prigerson HG, Volicer L, Givens JL, Hamel MB. The clinical course of advanced dementia. N Engl J Med. 2009 Oct 15;361(16):1529-38. doi: 10.1056/NEJMoa0902234.

243. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. Arch Neurol. 2004 Aug;61(8):1290-3. doi: 10.1001/archneur.61.8.1290.

244. Moe KE, Vitiello MV, Larsen LH, Prinz PN. Symposium: Cognitive processes and sleep disturbances: Sleep/wake patterns in Alzheimer's disease: relationships with cognition and function. J Sleep Res. 1995 Mar;4(1):15-20. doi: 10.1111/j.1365-2869.1995.tb00145.x.

245. Moga DC, Taipale H, Tolppanen AM, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S, Wu Q, Jicha GA, Gnjidic D (2017) A comparison of sex differences in psychotropic medication use in older people with Alzheimer's disease in the US and Finland. Drugs Aging 34, 55-65.

246. Moldofsky H, Lue FA, Eisen J, Keystone E, Gorczynski RM (1986) The relationship of interleukin-1 and immune functions to sleep in humans. Psychosom Med 48, 309-318.
247. Monteiro NT, Neri AL, Coelin MF (2014) Insomnia symptoms, daytime naps and physical leisure activities in the elderly: FIBRA study Campinas. Rev Esc Enferm USP 48:242–249
248. Montplaisir J, Petit D, Gauthier S, Gaudreau H, Decary A (1998) Sleep disturbances and eeg slowing in alzheimer's disease. Sleep Res Online 1, 147-151.
249. Montplaisir J, Petit D, Lorrain D, Gauthier S, Nielsen T (1995). Sleep in Alzheimer's disease: Further considerations on the role of brainstem and forebrain cholinergic populations in sleep-wake mechanisms. Sleep 18, 145-148.
250. Morris JC, Edland S, Clark C, Galasko D, Koss E, Mohs R, van Belle G, Fillenbaum G, Heyman A (1993) The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. Neurology 43, 2457-2465.
251. Most, E. I., Aboudan, S., Scheltens, P., & Van Someren, E. J. (2012). Discrepancy between subjective and objective sleep disturbance in early- and moderate-stage Alzheimer disease. American Journal of Geriatric Psychiatry, 20, 460–467. https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e318252e3ff
252. Musiek ES, Xiong DD, Holtzman DM (2015) Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. Exp Mol Med 47, e148.
253. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Katsouda E, Galanos A, Vlahos L (2004) The Hospital Anxiety and Depression Scale in Greek cancer patients: Psychometric analyses and applicability. Support Care Cancer 12, 821-825.
254. Naglieri JA, Bardos AN. *General Ability Scale for Adults (GAMA)*. N.M: National Computer Systems, Minnentonka, 1997.
255. Naismith, S. L., Hickie, I. B., Terpening, Z., Rajaratnam, S. W., Hodges, J. R., Bolitho, S., … Lewis, S. J. (2014). Circadian misalignment and sleep disruption in mild cognitive impairment. Journal of Alzheimer's Disease, 38(4), 857–866.
256. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF (1998) Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 51, 1546-1554.

257. Neikrug, A., & Ancoli-Israel, S. (2010). Sleep disorders in older adult – A minireview. Gerontology, 56, 181–189. https://doi.org/10.1159/000236900
258. Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälahti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., … Lindström, J. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. The Lancet, 385(9984), 2255–2263. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60461-5
259. Nikisch, G. Involvement and role of antidepressant drugs of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucocorticoid receptor function. Neuro. Endocrinol. Lett. 2009, 30, 11–16.
260. Nilsonne G, Lekander M, Akerstedt T, Axelsson J, Ingre M (2016) Diurnal variation of circulating interleukin-6 in humans: A meta-analysis. PLoS One 11, e0165799.
261. Niu, J., Han, H., Wang, L., Gao, X., & Liao, S. (2016). Sleep quality and cognitive decline in a community of older adults in Daquing City. China. Sleep Med., 17, 69–74. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.07.033
262. Norton, S., Mathews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. The Lancet Neurology, 13, 788–794. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70136-x
263. O'Connor D.W. Epidemiology. To Burns A., O'Brien j., and Ames D. Dementia, 2005, Hobber Arnold, 16-23.
264. O'Connor DW, Pollitt PA, Hyde JB, et al. Do general practitioners miss dementia in elderly patients? BMJ. 1988; 297(6656):1107-1110.
265. Oberman, K.; Hovens, I.; de Haan, J.; Falcao-Salles, J.; van Leeuwen, B.; Schoemaker, R. Acute pre-operative ibuprofen improves cognition in a rat model for postoperative cognitive dysfunction. J. Neuroinflammation 2021, 18, 156.
266. Oh DJ, Han JW, Bae JB, Kim TH, Kwak KP, Kim BJ, Kim SG, Kim JL, Moon SW, Park JH, Ryu SH, Youn JC, Lee DY, Lee DW, Lee SB, Lee JJ, Jhoo JH, Kim KW. Aust N Z J Chronic subsyndromal depression and risk of dementia in older adults. J Psychiatry. 2021 Aug;55(8):809-816. doi: 10.1177/0004867420972763. Epub 2020 Nov 16.
267. Oh J, Eser RA, Ehrenberg AJ, Morales D, Petersen C, Kudlacek J, Dunlop SR, Theofilas P, Resende EDPF, Cosme C, Alho EJL, Spina S, Walsh CM, Miller BL, Seeley WW, Bittencourt JC, Neylan TC, Heinsen H, Grinberg LT (2019) Profound

degeneration of wake-promoting neuron in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 15, 1253-1263.

268. Ohayon M, Bader G (2010) Prevalence and correlates of insomnia in the Swedish population aged 19–75 years. Sleep Med 11:980–986
269. Ohayon, M. M. (2004). Interactions between sleep normative data and sociocultural characteristics in the elderly. Journal of Psychosomatic Research, 56(5), 479–486. https://doi.org/10.1016/j. psychores.2004.04.365
270. Olaya, B., Moneta, M.V., Miret, M., Ayuso-Mateos, J.L., Haro, J.M., 2019. Course of depression and cognitive decline at 3-year follow-up: the role of age of onset. Psychol. Aging 34, 475–485. doi: 10.1037/pag0000354 .
271. Opp MR, Kapas L, TothLA(1992) Cytokine involvement in the regulation of sleep. Proc Soc Exp Biol Med 201, 16-27.
272. Ownby, R.L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., Loewenstein, D., 2006. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. Arch. Gen. Psychiatry 63, 530–538 .
273. P Voyer , R Verreault, P Cappeliez, D Holmes, P Nkogho Mengue. Symptoms of psychological distress among older adults in Canadian long-term care centres. Aging Ment Health. 2005 Nov;9(6):542-54. doi: 10.1080/13607860500193336.
274. Pace, T.W.W.; Hu, F.; Miller, A.H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. Brain Behav. Immun. 2007, 21, 9–19.
275. Palmer K., Berger A.K., Monastero R., Winblad B., Bäckman L., Fratiglioni L.. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. Neurology. 2007,May8;68(19):1596-602.doi: 10.1212/01.wnl.0000260968.92345.3f.
276. Panagiotakis S, Simos P, Zaganas I et al (2018) EGM. https://doi.org/10.1007/s41999-017-0020-4
277. Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Zenzola A, Menga R, Pistoia G, Santamato A, Scafato E, Gandin C, Capurso A, Solfrizzi V. Impact of depressive symptoms on the rate of progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. Int J Geriatr Psychiatry. 2008 23(7):726-34. doi: 10.1002/gps.1967.
278. Papadopoulos V, Lecanu L, Brown RC, Han Z, Yao ZX. Peripheral-type benzodiazepine receptor in neurosteroid biosynthesis, neuropathology and

neurological disorders. Neuroscience. 2006;138(3):749-56. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.05.063. Epub 2005 Dec 7.

279. Papadopoulos, F.C. , Petridou, E. , Argyropoulou, S. , Kontaxakis, V. , Dessypris, N. , Anas- tadsiou, A. , Katsiardari, K.P. , Trichopoulos, D. , Lyketsos, C. , 2005. Prevalence and correlates of depression in late life: a population based study from a rural Greek town. Int. J. Geriatr. Psychiatry 20, 350–357 .
280. Pariante, C.M.; Pearce, B.D.; Pisell, T.L.; Sanchez, C.I.; Po, C.; Su, C.; Miller, A.H. The proinflammatory cytokine, interleukin-1alpha, reduces glucocorticoid receptor translocation and function. Endocrinology 1999, 140, 4359–4366.
281. Patel D, Steinberg J, Patel P (2018) Insomnia in the elderly: a review. JCSM 14(6):1017–1024
282. Paterson NE, Pond D. The barriers to the early diagnosis of dementia and diagnostic disclosure in primary care. Alzheimer Dement J Alzheimer Assoc. 5(4):P185.[AQ6]
283. Peavy, G.M.; Santiago, D.P.; Edland, S.D. Subjective memory complaints are associated with diurnal measures of salivary cortisol in cognitively intact older adults. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2013, 21, 925–928.
284. Pellegrino LD, Peters ME, Lyketsos CG, Marano CM. Depression in cognitive impairment. Curr Psychiatry Rep. 2013 Sep;15(9):384. doi: 10.1007/s11920-013-0384-1.
285. Perry E.K., Tomlinson B.E., Blessed G., Bergmann K., Gibson P.H., Perry R.H. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. BMJ. 1978;2(6150):1457–1459.
286. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. N Engl J Med. 2011 Jun 9;364(23):2227-34. doi: 10.1056/NEJMcp0910237.
287. Petersen R.C., Roberts R.O., Knopman D.S., Boeve B.F., Geda Y.E., Ivnik R.J., Smith G.E., Clifford R. J.Jr Mild cognitive impairment: ten years later. Clifford R Jack Jr7Arch Neurol. 2009 Dec;66(12):1447-55. doi: 10.1001/archneurol.2009.266.
288. Petersen, R.C.; Smith, G.; Kokmen, E.; Ivnik, R.J.; Tangalos, E.G. Memory function in normal aging. Neurology 1992, 42, 396–401.
289. Piccinin AM, Muniz-Terrera G, Clouston S, Reynolds CA, Thorvaldsson V, Deary IJ, Deeg DJ, Johansson B, Mackinnon A, Spiro A 3rd, Starr JM, Skoog I, Hofer SM. Coordinated analysis of age, sex, and education effects on change in MMSE scores. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2013 68(3):374-90. doi: 10.1093/geronb/gbs077. .

290. Pickering, M.; O'Connor, J.J. Pro-inflammatory cytokines and their effects in the dentate gyrus. Prog. Brain Res. 2007, 163, 339–354.
291. Plassman B.L., Langa K.M., Fisher G.G., Heeringa S.G., Weir D.R., Ofstedal M.B., Burke J.R., Hurd M.D., Potter G.G., Rodgers W.L., Steffens D.C., McArdle J.J., Willis R.J., Wallace R.B. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. Ann Intern Med. 2008 Mar 18;148(6):427-34. doi: 10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005
292. Polyakova M, Sonnabend N, Sander C, Mergl R, Schroeter ML, Schroeder J, Schönknecht P. Prevalence of minor depression in elderly persons with and without mild cognitive impairment: a systematic review. J Affect Disord. 2014 Jan;152-154:28-38. doi: 10.1016/j.jad.2013.09.016.
293. Potvin, O., Lorrain, D., Forget, H., Dubé, M., Grenier, S., Préville, M., & Hudon, C. (2012). Sleep quality and 1-year incident cognitive impairment in community-dwelling older adults. Sleep, 35(4), 491–499. https://doi.org/10.5665/sleep.1732
294. Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Lattanzio MT, Fiorelli M, Culasso F. Prevalence of dementia in an elderly rural population: effects of age, sex, and education. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996;60(6):628-633.
295. Preston, A. R., & Eichenbaum, H. (2013). Interplay of Hippocampus and Prefrontal Cortex in Memory. Current Biology, 23(17), R764–R773. https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041
296. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta- analysis. Alzheimers Dement. 2013;9(1):63-75.e2.
297. Prins A, Hemke F, Pols J, Moll van Charante EP. Diagnosing dementia in Dutch general practice: a qualitative study of GPs' practices and views. Br J Gen Pract. 2016;66(647):e416-e422.
298. Prinz PN, Poceta JS, McCurry S (2002) Sleep in dementing disorders. In Sleep Medicine, Lee-Chiong TL, Sateia MJ, Caskadon MA, eds. Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia, pp. 497-507.
299. Prinz PN, Vitaliano PP, Vitiello MV, Bokan J, Raskind M, Peskind E, Gerber C (1982) Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. Neurobiol Aging 3, 361-370.

300. Prinz, P. N., Peskind, E., Raskind, M., Eisdorfer, C., Zemcuznikov, N., & Gerber, C. (1982b). Changes in the sleep and waking EEG in nondemented and demented elderly. Am J Geriatr Soc., 30, 86–93. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1982.tb01279.x
301. Prinz, P. N., Vitaliano, P. P., Vitiello, M. V., Bokan, J., Raskind, M., Peskind, E., & Gerber, C. (1982a). Sleep, EEG and mental functions changes in mild, moderate and severe senile dementia of the Alzheimer's type. Neurobiology of Aging, 3, 361–370. https://doi.org/10.1016/0197-4580(82)90024-0
302. Prokopiadou D, Papadakaki M, Roumeliotaki T, et al. Translation and validation of a questionnaire to assess the diagnosis and man- agement of dementia in Greek General Practice. Eval Health Prof. 2015;38(2):151-159.
303. Psaltopoulou T, Kyrozis A, Stathopoulos P, Trichopoulos D, Vassilopoulos D, Trichopoulou A. Diet, physical activity and cognitive impairment among elders: the EPIC-Greece cohort (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). Public Health Nutr. 2008 11(10):1054-62. doi: 10.1017/S1368980007001607.
304. Raggi, A., & Leonardi, M. (2015). Burden and cost of neurological diseases: A European North-South comparison. Acta Neurologica Scandinavica, 132, 16–22. https://doi.org/10.1111/ane.12339
305. Rao V, Spiro J, Samus QM, et al. Insomnia and daytime sleepiness in people with dementia residing in assisted living: findings from the Maryland Assisted Living Study. Int J Geriatr Psychiatry. 2008;23(2):199–206. doi: 10.1002/gps.1863.
306. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL (2011) Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain 134, 2456-2477.
307. Regen F, Hellmann-Regen J, Costantini E, Reale M. Neuroinflammation and Alzheimer's Disease: Implications for Microglial Activation. Curr Alzheimer Res. 2017;14(11):1140-1148. doi: 10.2174/1567205014666170203141717.

308. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:183-9
309. Reisberg B. Diagnostic criteria in Dementia: a comparison of current criteria, research challenges and implications for DSM-V. . J Geriatr Psychiatry Neurol. 2006 Sep;19(3):137-46. doi: 10.1177/0891988706291083.
310. Richard, E. , Reitz, C. , Honig, L.H. , et al. , 2013. Late-life depression, mild cognitive im- pairment, and dementia. JAMA Neurol. 70, 383–389 .
311. Richartz, E.; Stransky, E.; Batra, A.; Simon, P.; Lewczuk, P.; Buchkremer, G.; Bartels, M.; Schott, K. Decline of immune responsiveness: A pathogenetic factor in Alzheimer's disease? J. Psychiatry Res. 2005, 39, 535–543.
312. Ritchie K, Lovestone S. The dementias. Lancet. 2002 Nov 30;360(9347):1759-66. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11667-9.
313. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. Clin Geriatr Med. 2013 Nov;29(4):753-72. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.003.
314. Robinson RG. Treatment issues in poststroke depression Depress Anxiety. 1998;8 Suppl 1:85-90.
315. Rogers, J.T.; Liu, C.C.; Zhao, N.; Wang, J.; Putzke, T.; Yang, L.; Shinohara, M.; Fryer, J.D.; Kanekiyo, T.; Bu, G. Subacute ibuprofen treatment rescues the synaptic and cognitive deficits in advanced-aged mice. Neurobiol. Aging. 2017, 53, 112–121. Burke AD, Goldfarb D, Bollam P, Khoher S (2019) Diagnosing and treating depression in patients with Alzheimer's disease. Neurol Ther 8, 325-350.
316. Rolstad S, Nordlund A, Eckerström C, Gustavsson MH, Blennow K, Olesen PJ, Zetterberg H, Wallin A. High education may offer protection against tauopathy in patients with mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis. 2010;21(1):221-8. doi: 10.3233/JAD-2010-091012.
317. Roman GC (2002) Defining dementia: Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. Acta Neurol Scand Suppl 178, 6-9.
318. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. (1993) Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. Neurology 43, 250-260.
319. Roozendaal, B.; McGaugh, J.L. Memory modulation. Behav. Neurosci. 2011, 125, 797–824.

320. Rosenberg PB, CarrollKAL,Cheng J, Allie R,Lyketsos CG, Calabresi P, Kaplin A (2009) IL6 release by LPS-stimulated peripheral blood mononuclear cells as a potential biomarker in Alzheimer disease. Int Psychogeriatr 21, 413-414.
321. Rudrauf D, Mehta S, Bruss J, Tranel D, Damasio H, Grabowski TJ. Thresholding lesion overlap difference maps: application to category-related naming and recognition deficits. Neuroimage. 2008 Jul 1;41(3):970-84. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.12.033.
322. Russell P, Banerjee S, Watt J, et al. Improving the identification of people with dementia in primary care: evaluation of the impact of primary care dementia coding guidance on identified preva- lence. BMJ Open. 2013;3(12):e004023.
323. Saczynski, J.S. , Beiser, A. , Seshadri, S. , Auerbach, S. , Wolf, P. , Au, R. , 2010. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. Neurology 75 (1), 35–41 .
324. Sadik K., Wilcock G. The increasing burden of Alzheimer disease. Review Alzheimer Dis Assoc Disord 2003;17 Suppl 3:S75-9. doi: 10.1097/00002093-200307003-00003.
325. Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1986). The Neuroendocrinology of Stress and Aging: The Glucocorticoid Cascade Hypothesis*. Endocrine Reviews, 7(3), 284–301. https://doi.org/10.1210/edrv-7-3-284
326. Sarter M, Bruno JP (1997) Cognitive functions of cortical acetylcholine: Toward a unifying hypothesis. Brain Res Brain Res Rev 23, 28-46.
327. Sateia MJ. Inetrnational Classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014. PMID: 25367475 Review.
328. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Cheˆne G, Dufouil C, Sesha- dri S. Incidence of dementia over three decades in the Framing- ham Heart Study. N Engl J Med. 2016;374(6):523-532.
329. Saunders N. L. J., Summers M. J. Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. Neuropsychology. 2011;25(2):237–248. doi: 10.1037/a0021134.
330. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. Ann Neurol. 2006;59(6):912-921.
331. Scazufca M, Menezes PR, Vallada H, Araya R. Validity of the self reporting questionnaire-20 in epidemiological studies with older adults: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2009

Mar;44(3):247-54. doi: 10.1007/s00127-008-0425-y. Epub 2008 Sep 8. PMID: 18777144

332. Schmand B, Smit J, Lindeboom J, et al. Low education is a gen- uine risk factor for accelerated memory decline and dementia. J Clin Epidemiol. 1997;50(9):1025-1033.
333. Schuitemaker A, Dik MG, Veerhuis R, Scheltens P, Schoonenboom NS, Hack CE, Blankenstein MA, Jonker C (2009) Inflammatory markers in AD and MCI patients with different biomarker profiles. Neurobiol Aging 30, 1885-1889.
334. Skoog, I., 2011. Psychiatric disorders in the elderly. Can. J. Psychiatry 56, 387–397 .
335. Seeman, T.E.; McEwen, B.S.; Singer, B.H.; Albert, M.S.; Rowe, J.W. Increase in urinary cortisol excretion and memory declines: MacArthur studies of successful aging. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997, 82, 2458–2465.
336. Segerstrom, S.; Geiger, P.; Boggero, I.; Schmitt, F.; Sephton, S. Endogenous Cortisol Exposure and Declarative Verbal Memory a Longitudinal Study of Healthy Older Adults. Psychosom. Med. 2016, 78, 182–191.
337. Sharp ES, Gatz M. Relationship between education and dementia: an updated systematic review. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2011; 25(4):289-304.
338. Shi, L., Chen, S. J., Ma, M. Y., Bao, Y. P., Han, Y., Wang, Y. M., … Lu, L. (2018). Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews, 40, 4–16. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.010
339. Shields, G.S.; Bonner, J.C.; Moons, W.G. Does cortisol influence core executive functions? A meta-analysis of acute cortisol administration effects on working memory, inhibition, and set-shifting. Psychoneuroendocrinology 2015, 58, 91–103.
340. Shields, G.S.; Sazma, M.A.; McCullough, A.M.; Yonelinas, A.P. The effects of acute stress on episodic memory: A meta-analysis and integrative review. Psychol. Bull. 2017, 143, 636–675.
341. Shimada H, Makizako H, Doi T, Lee S, Lee S. Conversion and reversion rates in Japanese older people with mild cognitive impairment. J Am Med Directors Assoc. 2017;18(9):808. e1-808.e6.
342. Shpanskaya KS, Choudhury KR, Hostage C Jr, et al. Educational attainment and hippocampal atrophy in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative cohort. J Neuroradiol. 2014;41(5):350-357.
343. Simos P, Kasselimis D, Mouzaki A. Age, gender, and education effects on vocabulary measures in Greek. Aphasiology. 2011;25: 492-504.

344. Simos, P.; Papastefanakis, E.; Panou, T.; Kasselimis, D. The Greek Memory Scale; Laboratory of Applied Psychology, University of Crete: Rethymno, Greece, 2011. [AQ4]

345. Sjöberga, L., Karlssona, B., Attib, A.R., Skoogc, I., Fratiglionia, L., Wang, X.H., 2017. Prevalence of depression: comparisons of different depression definitions in popu- lation-based samples of older adults. J Affect. Disord. 221, 123–131 .

346. Skapinakis P, Bellos S, Koupidis S, Grammatikopoulos I, Theodorakis P, Mavreas V (2013) Prevalence and sociodemographic associations of common mental disorders in a nationally representative sample of the general population in Greece. BMC Psychiatry 13:163

347. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. Arch Med Res. 2012;43(8): 600-608.

348. Spath-Schwalbe, E.; Hansen, K.; Schmidt, F.; Schrezenmeier, H.; Marshall, L.; Burger, K.; Fehm, H.L.; Born, J. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, 83, 1573–1579.

349. Spira A, Kaufman C, Kasper J et al (2014) Association between Insomnia symptoms and functional status in US older adults. 2014. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 69(Suppl 1):S35–S41

350. Spira, A. P., Stone, K. L., Redline, S., Ensrud, K. E., Ancoli-Israel, S., Cauley, J. A., & Yaffe, K. (2017). Actigraphic sleep duration and fragmentation in older women: Associations with performance across cognitive domains. Sleep, 40(8), 1–9.

351. Steinberg M, Shao H, Zandi P, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: The cache county study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23:170–7.

352. Steptoe, A.; Owen, N.; Kunz-Ebrecht, S.; Mohamed-Ali, V. Inflammatory cytokines, socioeconomic status, and acute stress responsivity. Brain Behav. Immun. 2002, 16, 774–784.

353. Stomby, A.; Boraxbekk, C.J.; Lundquist, A.; Nordin, A.; Nilsson, L.G.; Adolfsson, R.; Nyberg, L.; Olsson, T. Higher diurnal salivary cortisol levels are related to smaller prefrontal cortex surface area in elderly men and women. Eur. J. Endocrinol. 2016, 175, 117–126. https://doi.org/10.1530/EJE-16-0352

354. Stylianopoulou, C. Koulierakis, G. Caragianni, V. Babatsikou, F. Koutis, C., 2010. Preva- lence of depression among elderly on open care centers for older people [Article in Greek]. Rostrum Asclepius 9, 490–504 .
355. Sudheimer, K.D.; O'Hara, R.; Spiegel, D.; Powers, B.; Kraemer, H.C.; Neri, E.; Weiner, M.; Hardan, A.; Hallmayer, J.; Dhabhar, F.S. Cortisol, cytokines, and hippocampal volume interactions in the elderly. Front. Aging Neurosci. 2014, 6, 153.
356. Sugarman M, Alosco ML, Tripodis Y, Steinberg EG, Stern RA. Neuropsychiatric symptoms and the diagnostic stability of mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis. 2018;62(4):1841-1855.
357. Swardfager W, Lanctot K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N (2010) A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 68, 930-941.
358. Tabert MH, Manly JJ, Liu X, et al. Neuropsychological pre- diction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(8): 916-924.
359. Tafet, G.E.; Nemeroff, C.B. Pharmacological Treatment of Anxiety Disorders: The Role of the HPA Axis. Front. Psychiatry 2020, 11, 443.
360. Tanabe, J.L.; Amend, D.; Schuff, N.; DiSclafani, V.; Ezekiel, F.; Norman, D.; Fein, G.; Weiner, M.W. Tissue segmentation of the brain in Alzheimer disease. AJNR Am. J. Neuroradiol. 1997, 18, 115–123.
361. Tarkowski, E.; Liljeroth, A.M.; Minthon, L.; Tarkowski, A.; Wallin, A.; Blennow, K. Cerebral pattern of pro-and anti-inflammatory cytokines in dementias. Brain Res. Bull. 2003, 61, 255–260.
362. Tian, R.; Hou, G.; Li, D.; Yuan, T.F. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. Sci. World J. 2014, 2014, 780616.
363. Tognoni G, Ceravolo R, Nucciarone B, et al. From mild cognitive impairment to dementia: a prevalence study in a district of Tus- cany, Italy. Acta Neurol Scand. 2005;112(2):65-71.
364. Tsolaki M, Fountoulakis C, Pavlopoulos I, Chatzi E, Kazis A. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pylea, Greece. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 1999;14(3):138-148.
365. Tsolaki M, Fountoulakis K, Chantzi E, Kazis A. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of a Greek population. Int Psychogeriatr. 1997 Sep;9(3):327-41. doi: 10.1017/s104161029700447x.

366. Tsolaki M, Gkioka M, Verykouki E, Galoutzi N, Kavalou E, Pattakou-Parasyri V. Prevalence of dementia, depression, and mild cognitive impairment in a rural area of the island of Crete, Greece. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2017;32(5): 252-264.
367. Tsolaki M, Kakoudaki T, Tsolaki A, Verykouki E, Pattakouet V. Prevalence of mild cognitive impairment in individuals aged over 65 in a rural area in North Greece. Adv Alzheimer's Dis. 2014; 3(1):11-19.
368. Tworoger SS, Lee S, Schernhammer ES, Grodstein F. The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2006;20(1):41–48.
369. U.S. Food & Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs - Aducanumab. Reference ID 4807032. 2021
370. Uslu S, Akarkarasu ZE, Ozbabalik D, Ozkan S, Colak O, Demirkan ES, Ozkiris A, Demirustu C, Alatas O (2012) Levels of amyloid beta-42, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer's disease and vascular dementia. Neurochem Res 37, 1554-1559.
371. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. Depression is linked to dementia in older adults. . Practitioner. 2017 Jan;261(1800):11-5. PMID: 29023080
372. van Duijn CM, Hofman A, Nagelkerken L (1990). Serum levels of interleukin-6 are not elevated in patients with Alzheimer's disease. Neurosci Lett 108, 350-354.
373. Vanderheyden WM, Lim MM, Musiek ES, Gerstner JR (2018) Alzheimer's disease and sleep-wake disturbances: Amyloid, astrocytes, and animal models. J Neurosci 38, 2901-2910.
374. Vellas, B., Carrie, I., Gillette-Guyonnet, S., Touchon, J., Dantoine, T., Dartigues, J. F., … Bories, L. (2014). MAPT study: A multidomain approach for preventing Alzheimer's disease: Design and baseline data. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, 1(1), 13.
375. Vgontzas AN, Mastorakos G, Bixler EO, Kales A, Gold PW, Chrousos GP. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. Clin Endocrinol (Oxf). 1999 Aug;51(2):205-15. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00763.x.
376. Vgontzas AN, PapanicolaouDA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP (1997) Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: Role of sleep disturbance and obesity. J Clin Endocrinol Metab 82, 1313- 1316.

377. Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Basta M, Fang J, Sarrigiannidis A, Chrousos GP. Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007 Jan;292(1):E253-61. doi: 10.1152/ajpendo.00651.2005. Epub 2006 Aug 29. PMID: 16940468
378. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, Chrousos GP. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. J Clin Endocrinol Metab. 2004 May;89(5):2119-26. doi: 10.1210/jc.2003-031562. PMID: 15126529
379. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP (2004) Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. J Clin Endocrinol Metab 89, 4409- 4413.
380. Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. J Clin Endocrinol Metab. 2003 May;88(5):2087-95. doi: 10.1210/jc.2002-021176. PMID: 12727959
381. Vgontzas, A.N.; Puzino, K.; Fernandez-Mendoza, J.; Krishnamurthy, V.B.; Basta, M.; Bixler, E.O. Effects of Trazodone vs. Cognitive Behavioral Therapy in the Insomnia with Short Sleep Duration Phenotype: A Preliminary Study. J. Clin. Sleep Med. 2020, 16, 2009–2019.
382. Vignola A, Lamoureux C, Bastien CH, Morin CM (2000) Effects of chronic Insomnia and use of benzodiazepines on daytime performance in older adults. J Gerontol Psychol Sci. 55B(1):54–62
383. Virta, J. J., Heikkilä, K., Perola, M., Koskenvuo, M., Räihä, I., Rinne, J. O., & Kaprio, J. (2013). Midlife sleep characteristics associated with late life cognitive function. Sleep, 36(10), 1533–1541. https://doi. org/10.5665/sleep.3052
384. Vitiello, M., Prinz, P., Williams, D., Frommlet, M., & Ries, R. (1990). Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. Journal of Gerontology, 45, 131–138. https://doi.org/10.1093/geronj/45.4.m131
385. Wancata J.,Benda N., Meise U., Windhaber J.. Non-cognitive symptoms of dementia in nursing homes: frequency, course and consequences. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2003 Nov;38(11):637-43. doi: 10.1007/s00127-003-0683-7.

386. Weaver, J.D.; Huang, M.H.; Albert, M.; Harris, T.; Rowe, J.W.; Seeman, T.E. Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. Neurology 2002, 59, 371–378.
387. Wenk GL (2003) Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. J Clin Psychiatry 64 Suppl 9, 7-10.
388. Westerberg, C. E., Lundgren, E. M., Florczak, S. M., Mesulam, M. M., Weintraub, S., Zee, P. C., & Paller, K. A. (2010). Sleep influences the severity of memory disruption in amnestic mild cognitive impairment: Results from sleep self-assessment and continuous activity monitoring. Alzheimer Disease and Associated Disorders, 24(4), 325. https://doi.org/10.1097/wad.0b013e3181e30846
389. Whitehouse, P., Price, D., Struble, R., Clarke, A., Coyle, J. and Delong, M. Alzheimer's disease in senile dementia: loss of neurones in the basal forebrain. Science (1982), 215, 1237-1239. (Burns A, Whitehouse P, Arendt T, Försti H. Int J Geriatr Psychiatry. 1997 12(1):7-10. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199701)12:1<7::aid-gps484>3.0.co;2-p.PMID: 9050416).
390. Williams, J., Plassman, B., Burke, J., Holsinger, T., & Benjamin, S. (2010). Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. Evidence report/ technology assessment No. 193 (prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. HHSA290-2007-10066-I). AHRQ Publication No. 10-E005. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
391. Wimo A, Jonsson L, Winblad B. An estimate of the worldwide prevalence and direct costs of dementia in 2003. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;21(3):175-81. doi: 10.1159/000090733.
392. Wimo A, Religa D, Spångberg K, Edlund AK, Winblad B, Eriksdotter M. Costs of diagnosing dementia: results from SveDem, the Swedish Dementia Registry. Int J Geriatr Psychiatry. 2013 Oct;28(10):1039-44. doi: 10.1002/gps.3925.
393. Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., … Arai, H. (2004). Mild cognitive impairment–beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. Journal of Internal Medicine, 256(3), 240–246. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x
394. Wittchen HU, Jacobi F (2005) Size and burden of mental disorders in Europe- a critical review and appraisal of 27 studies. Eur Neuropsychopharmacol 15:357–376

395. Woods SP, Tröster AI. Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. J Int Neuropsychol Soc. 2003 Jan;9(1):17-24. doi: 10.1017/s1355617703910022.PMID: 12570354
396. World Alzheimer's Report (2014). Dementia and risk reduction. An analysis of protective and modifiable factors. Retrieved from https://www.alz. co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf. 1–104.
397. World Health Organization (2017) Dementia. Retrieved from http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/, Accessed December 4, 2018.
398. World Population Ageing (2013). United Nations, New York. Retrieved from www.nationmaster.com/country-info
399. Wu Y, Fratiglioni L, Matthews FE, et al. Dementia in Western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. Lancet Neurol. 2016;15:116-124.
400. Wu, L., Sun, D., & Tan, Y. (2018). A systematic review and dose-response meta-analysis of sleep duration and the occurrence of cognitive disorders. Sleep Breath, 22(3), 805–814.
401. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M (2013) Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science 342, 373-377.
402. Xu W, Tan L, Wang HF, et al. Education and risk of dementia: dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. Mol Neurobiol. 2016;53(5):3113-3123.
403. Xu, W., Caracciolo, B., Wang, H. X., Winblad, B., Bäckman, L., Qiu, C., & Fratiglioni, L. (2010). Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. Diabetes, 59(11), 2928–2935. https://doi.org/10.2337/db10-0539
404. Yaffe C, Falvey C, Hoang T (2014) Connections between sleep and cognition in older adults. Lancet Neurol 13, 1017- 1028.
405. Yaffe, K., Laffan, A. M., Harrison, S. L., Redline, S., Spira, A. P., Ensrud, K. E., … Stone, K. L. (2011). Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. JAMA, 306(6), 613–619.
406. Yamada, K.; Kono, K.; Umegaki, H.; Yamada, K.; Iguchi, A.; Fukatsu, T.; Nakashima, N.; Nishiwaki, H.; Shimada, Y.; Sugita, Y.;et al. Decreased interleukin-6 level in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer-type dementia. Neurosci. Lett. 1995, 186, 219–221.

407. Yang C,Wardenaar KJ, Bosker F, Li J, SchoeversRA(2019) Inflammatory markers and treatment outcome in treatment resistant depression: A systematic review. J Affect Disord 57, 640-649.
408. Yang L, Lu R, Jiang L, Liu Z, PengY(2009) Expression and genetic analysis of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) G-308A polymorphism in sporadic Alzheimer's disease in a Southern China population. Brain Res 1247, 178-181.
409. Yannakoulia, M., Kontogianni, M., & Scarmeas, N. (2015). Cognitive health and Mediterranean diet: Just diet or lifestyle pattern? Ageing Research Reviews, 20, 74–78. https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.10.003
410. Yasutake C, Kuroda K, Yanagawa T, Okamura T, Yoneda H (2006) Serum BDNF, TNF-alpha and IL-1beta levels in dementia patients: Comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 256, 402-406.
411. Yeram, N.; Dalvi, S.; Mankeshwar, R.; Patil, V.; Kale, V.; Jagiasi, K.; Abichandani, L. Relationship between cortisol, Interleukin-6 and homocysteine in Alzheimer's disease. Qatar Med. J. 2021, 2021, 1–10.
412. Zaganas I, Simos P, Basta M, Kapetanaki S, Panagiotakis S, Koutentaki I, Fountoulakis N, Bertsias A, Duijker G, Tziraki C, Scarmeas N, Plaitakis A, Boumpas D, Lionis C, Vgontzas A (2018) The Cretan Aging Cohort: Cohort description and burden of dementia and mild cognitive impairment. Am J Alzheimers Dis Other Demen 34, 23-33. https://doi.org/10.1177/1533317518802414
413. Zalonis, I.; Kararizou, E.; Triantafyllou, N.I.; Kapaki, E.; Papageorgiou, S.; Sgouropoulos, P.; Vassilopoulos, D. A normative study of the trail making test A and B in Greek adults. Clin. Neuropsychol. 2008, 22, 842–850.
414. Zink, N.; Lenartowicz, A.; Markett, S. A new era for executive function research: On the transition from centralized to distributed executive functioning. Neurosci. Biobehav. Rev. 2021, 124, 235–244.
415. ΚαιτελίδουΔ. και συν. Κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις της νόσου Alzhei mer στην Ελλάδα: Πιλοτική μελέτη. Νοσηλεία και έρευνα. Απρ.2013
416. Κυριόπουλος Γ, Βανδώρου Χ, Ζάβρας Α, Δανιηλίδου Ν. Το κόστος της Ανοιας Τύπου Alzheimer στην Ελλάδα. Άνοια: Ιατρική και Κοινωνική πρόκληση. Τσολάκη Μ, Καζης Α (επιμ.) University studio press. Θεσσαλονίκη 2005
417. Τσολάκη Μ., Κάζης Α. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της άνοιας. (εκδ.) Άνοια, ιατρική και κοινωνική πρόκληση. 2005. University Studio Press, 405-433.