



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μεταβολικοί παράγοντες και ήπια ελλειμματικότητα των γνωστικών λειτουργιών σε υπερήλικες άνδρες

Βασάλου Μαρία
Διοίκηση Μονάδων Υγείας και Πρόνοιας, ΑΤΕΙ Αθήνας

Επιβλέποντες:

κ Μοσχανδρέα Ιωάννα, Επίκουρη Καθηγήτρια Βιοστατιστικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

κ Μαρκάκη Αντα, Ε.Ε.ΔΙ.Π. Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

κ Βασιλάκη Μαρία, Λέκτορας (υπό διορισμό) Κοινωνικής Ιατρικής, Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ηράκλειο, Ιούνιος 2014

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	7
Abstract	9
1.Εισαγωγή	11
1.1 Το Μεταβολικό Σύνδρομο και οι παράγοντες του	11
1.2 Γνωστική ελλειμματικότητα σε ηλικιωμένους και η εξέταση MMSE	12
1.3 Γνωστική ελλειμματικότητα, μεταβολικοί παράγοντες και επιβίωση	14
1.3 Η μελέτη των 7 χωρών	16
1.3.1 Γενικά	16
1.3.2 Κοορτή των Κρητικών	17
1.4 Ελλείπουσες τιμές	18
1.5 Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα της μελέτης	19
2.Μεθοδολογία.....	21
2.1.1 Πληθυσμός μελέτης	21
2.1.2 Σωματομετρήσεις και Αιματολογικές εξετάσεις.....	21
2.1.3 Ερωτηματολόγια	22
2.2 Δημιουργία νέων μεταβλητών	23
2.3 Στατιστική ανάλυση.....	25
2.3.1 Περιγραφική ανάλυση.....	25
2.3.2 Συγχρονικές αναλύσεις	25
2.3.4 Χειρισμός των ελλειπουσών δεδομένων.....	27
3. Αποτελέσματα	28
3.1 Ανάλυση σε πλήρη δεδομένα	28
3.1.1 Περιγραφική ανάλυση.....	28
3.1.2 Συγχρονική ανάλυση.....	28
3.1.3 Ανάλυση επιβίωσης	29
3.2 Ανάλυση διαθέσιμων δεδομένων και αντικατάσταση με τον μέσο (availablecaseanalysis&meanimputation)	31
4. Συζήτηση	33
4.1. Ευρήματα υπό το φώς βιβλιογραφίας	33
4.2. Περιορισμοί μελέτης	38
4.3. Συνέπειες ευρημάτων ως προς τη Δημόσια Υγεία	39
5. Συμπεράσματα.....	40

6.Βιβλιογραφία	42
7. Πίνακες.....	49
8. Γραφήματα.....	56
9. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1 Συντομογραφίες.....	68
10. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2 Ερωτηματολόγιο MMSE.....	70
11. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3 Δημιουργία z-score τιμών.....	71

Ευχαριστίες,

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την κ Ιωάννα Μοσχανδρέα, η παρούσα μελέτη δεν θα είχε ολοκληρωθεί, χωρίς την πολύτιμη και καθοριστική συμβολή της στην μεταπτυχιακή μου εργασία. Επίσης για την υπομονή, την κατανόηση και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη την διάρκεια της επίβλεψης της. Ακόμα θα ήθελα να την ευχαριστήσω για την ουσιαστική βοήθεια σε επίπεδο γνώσεων, αλλά και για την ηθική συμπαράσταση που μου έδειξε, σε όλα τα προβλήματα που προέκυψαν κατά την διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας μελέτης. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ακόμη, τις συνεπιβλέπουσες κ Βασιλάκη Μαρία και κ Άντα Μαρκάκη για τις συμβουλές και την καθοδήγηση τους. Ακόμα, τους καθηγητές του προγράμματος της Δημόσιας Υγείας και Διοίκηση Μονάδων Υγείας για την ευκαιρία που μου έδωσαν να συμμετέχω στο πρόγραμμα και να αποκτήσω τις γνώσεις και εμπειρίες που έχω σήμερα. Ένα ευχαριστώ οφείλω και στον καθηγητή μου κ Αντώνη Κούτη που με στήριξε στα πρώτα μου βήματα. Τέλος, την οικογένεια μου για την συμπαράσταση τους.

Η παρούσα μελέτη αφιερώνετε στην κ Ιωάννα Μοσχανδρέα για τις ώρες που μου αφιέρωσε από τον πολύτιμο χρόνο της για να δουλέψουμε μαζί, καθώς και για τις όποιες γνώσεις έχω αποκτήσει στην Βιοστατιστική μέχρι σήμερα της οφείλω σε εκείνη..

Περίληψη

Τίτλος: Μεταβολικοί παράγοντες και ήπια ελλειμματικότητα των γνωστικών λειτουργιών σε υπερήλικες άνδρες

Εισαγωγή: Το Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ) είναι ένα σύμπλεγμα πέντε μεταβολικών παραγόντων (ΜΠ): κοιλιακή παχυσαρκία, υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλά επίπεδα HDL-C χοληστερόλης, υπέρταση και υπεργλυκαιμία. Σε μεσήλικα άτομα, η ύπαρξη των ΜΠ σχετίζεται με την μειωμένη γνωστική λειτουργία αλλά οι μελέτες σε γηριατρικό πληθυσμό είναι λίγες και έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Σκοπός και αντικειμενικοί στόχοι: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει εάν υπάρχει σχέση μεταξύ των ΜΠ και της ήπιας γνωστικής ελλειμματικότητας (ΗΓΕ) σε υπερήλικο ανδρικό αγροτικό πληθυσμό. Θα διερευνηθούν επίσης οι πιθανές σχέσεις της ΗΓΕ και των ΜΠ με την επιβίωση στους υπερήλικες. Ακόμα θα εξεταστεί εάν τα αποτελέσματα επηρεάζονται από τον στατιστικό χειρισμό των ελλειπουσών τιμών.

Μεθοδολογία: Το δείγμα περιλάμβανε 131απο 138 άνδρες ηλικίας 80-89 ετών (7 άτομα δεν δέχτηκαν να εξεταστούν), μέλη της Κρητικής κοορτής της Μελέτης των Επτά Χωρών (ρυθμός ανταπόκρισης 94,9%), που εξετάστηκαν το 2000 και στη συνέχεια παρακολούθηθηκαν για 10 χρόνια. Η γνωστική λειτουργία των ανδρών αξιολογήθηκε από το ερωτηματολόγιο Mini Mental State Examination (MMSE) και βαθμολογία ≤ 23 χρησιμοποιήθηκε ως ενδεικτική της ΗΓΕ. Έγιναν συσχετίσεις των ΜΠ και του συνολικού z-score με τη ΗΓΕ συγχρονικά (μοντέλα παλινδρόμησης) και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές ανάλυσης επιβίωσης για να εξεταστούν οι σχέσεις προοπτικά. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση στα πλήρη δεδομένα (88 άνδρες) και συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα μ' αυτά από την ανάλυση στα διαθέσιμα δεδομένα, με και χωρίς αντικατάσταση.

Αποτελέσματα: Οι άνδρες που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν μέση ηλικία 84 έτη (ΤΑ 2,6). Το 40% (35 άτομα) του δείγματος είχε ΗΓΕ. Το 36% (32 άτομα) είχε ≥ 3 ΜΠ. Πολλοί άνδρες είχαν αυξημένη αρτηριακή πίεση (89%) και αυξημένο περίμετρο μέσης (57%). Στη συγχρονική ανάλυση δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των ΜΠ (ή του z-score) και την ΗΓΕ. Μόνο η αυξημένη γλυκόζη είχε Odds Ration (OR) >1 (1,2 με 95% Δ.Ε. 0,4-1,3). Οι άλλοι 4 από τους 5 ΜΠ είχαν ORμεταξύ 0,6 και 0,8. Η ανάλυση επιβίωσης ανέδειξε τον δυνητικά προστατευτικό

ρόλο της αυξημένης περιμέτρος μέσης ($\Sigma K=0,5$, $p=0,001$) και πιθανά της μειωμένης HDL ($\Sigma K=0,5$, $p=0,062$) στην επιβίωση. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα καθώς και η ύπαρξη της ΗΓΕ φάνηκε να αυξάνουν τον κίνδυνο για θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία κατά 1,7 (95% Δ.Ε. 1,02-3,03, $p=0,04$) και 2(95% Δ.Ε. 1,2-3,0 $p=0,003$) φορές αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά τον χειρισμό των ελλειπουσών τιμών.

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε ούτε οι μεμονωμένοι ΜΠ ούτε το σύνολο των ΜΠ να σχετίζονται με την ύπαρξη της ΗΓΕ στους ηλικιωμένους. Όμως η επιβίωση φάνηκε να επηρεάζεται από την ύπαρξη της ΗΓΕ, την αυξημένη περιμέτρο μέσης και την συγκέντρωση γλυκόζης. Χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα, προκειμένου να γενικευτούν τα ευρήματα αυτής της έρευνας, συνεισφέροντας στην ανάπτυξη μέτρων σχετικά με την πρόληψη της ΗΓΕ σε υπερήλικους πληθυσμούς.

Λέξεις κλειδιά: Μεταβολικοί παράγοντες (ΜΠ), Ήπια γνωστική ελλειμματικότητα (ΗΓΕ), Μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ), Mini mental State Examination (MMSE), Γνωστική λειτουργία (ΓΛ), Ηλικιωμένοι.

Abstract

Title: Metabolic factors and Mild Cognitive Impairment in elderly men

Background: The Metabolic Syndrome (MetS) is the clustering of five metabolic factors (abdominal obesity, hypertriglyceridaemia, reduced HDL cholesterol, hypertension and hyperglycemia). The presence of metabolic factors in middle-age persons is associated with cognitive impairment, but studies in the elderly population have reported conflicting results.

Aims and objectives: The aim of the present study is to examine whether there is a link between metabolic factors and Mild Cognitive Impairment (MCI) in rural elderly men. The potential correlations between MCI and metabolic factors with survival in the oldest old people will also be explored. In addition, we will investigate whether the results will be affected by the statistical manipulation of missing data.

Methodology: The sample included 131 men, 80-89 years old, who were members of the Cretan cohort of the Seven Countries Study (response rate 94,9%), were examined in 2000 and observed during the 10 years follow-up. Their cognitive function was assessed via Mini Mental State Examination (MMSE) questionnaire and the score of (≤ 23) was used as representative for the presence of MCI. There were correlations between the Metabolic factors, the total z-score and the MCI via cross-sectional (regression models) and then survival analysis techniques were used to examine the correlations prospectively. A full case analysis was performed (88 men) and the outcomes were compared to those in the available case analysis, with and without mean imputation.

Results: The median age of the enrolled men who in the study was 84 years. (SD 2, 6). Forty percent (35 subjects) of the sample had MCI, 36% (32 subjects) had ≥ 3 metabolic factors. Many men had elevated blood pressure (89%) and increased waist circumference (57%). In the cross-sectional analysis, we did not find any statistically significant relationship between Metabolic factors (or z-score) and MCI. Only

elevated glucose levels had $OR > 1$ (1,2, 95% CI= 0,4-1,3). The remaining 4 Metabolic factors had OR between 0,6 and 0,8. Survival analysis demonstrated the potential protective role of increased waist circumference ($OR = 0,5$, $p = 0,001$) and decreased HDL ($OR = 0,5$, $p = 0,062$) to survival. Elevated blood glucose levels and the presence of MCI seemed to increase the risk for all-cause mortality by 1,7 (95% CI= 1,02-3,03, $p = 0,04$) and 2 (95% CI= 1,2-3,0, $p = 0,003$)² ($p = 0,003$) and 1,7 (0,04), respectively. No differences were observed regarding the handling of missing data.

Conclusions: In the present study, neither the individual metabolic factors, nor the metabolic factor as a whole was found to be correlated with the presence of MCI in the elderly. Nevertheless, survival seemed to be have been affected by the presence of MCI, the increased waist circumference and the glucose concentration. Larger studies are needed within this age group. If findings of this study are confirmed and generalized, this could direct towards public health policy responses for the prevention of MCI in elderly populations.

Keywords: Metabolic Factors , Mild Cognitive Impairment (MCI), Metabolic Syndrome (MetS), Mini mental State Examination (MMSE), Cognitive Function , Elderly.

1.Εισαγωγή

1.1 Το Μεταβολικό Σύνδρομο και οι παράγοντες του

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) είναι ένα σύμπλεγμα κοινά εμφανιζόμενων διαταραχών, που περιλαμβάνουν την συνύπαρξη τουλάχιστον τριών από τους παρακάτω πέντε μεταβολικούς παράγοντες (ΜΠ): 1) υπεργλυκαιμία, 2) κοιλιακή παχυσαρκία, 3) χαμηλά επίπεδα HDL-C χοληστερόλης, 4) υπερτριγλυκεριδαιμία, 5) υπέρταση (Yaffe et al, 2004). Το ΜΣ αρχικά είχε περιγραφεί ως σύνδρομο X από τον Reaven (1988). Κατά τον Haffner και τους συνεργάτες του (1992), επειδή η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται η κύρια συνθήκη στο σύνδρομο, χρησιμοποιήθηκε, και ο όρος «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη» (Haffner et al, 1992). Η έμφαση στους συσχετισμούς ανάμεσα στην αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νόσων οδήγησε στην δημιουργία κλινικών ορισμών αναφορικά με το μεταβολικό σύνδρομο (Yates et al, 2012).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) το 1998 καθιέρωσε το πρώτο διαγνωστικό κριτήριο αναφορικά με το ΜΣ, θεωρώντας την υπεργλυκαιμία τον πιο σημαντικό μεταβολικό παράγοντα. Το 2001 το διεθνές εκπαιδευτικό πρόγραμμα θεραπείας ενηλίκων για την χοληστερόλη (NCEP-ATPIII) πρότεινε ότι η παρουσία τουλάχιστον τριών από τα πέντε χαρακτηριστικά του ΜΣ συνιστά τη διάγνωση του. Η Διεθνής Ένωση Διαβήτη (IDF), το 2005, πρότεινε ένα νέο ορισμό λαμβάνοντας υπόψη την κοιλιακή παχυσαρκία μέσω της περιφέρειας μέσης. (Saad et al, 2013). Το 2009, ο Alberti και οι συνεργάτες του παρουσίασαν ένα συναινετικό κριτήριο για τη διάγνωση του ΜΣ. Στην κοινή ενδιάμεση δήλωση (Joint Interim Statement, JIS) των International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society και International Association for the Study of Obesity. Στην οποία συμφωνήθηκε η μη υποχρεωτική μέτρηση της περιφέρειας μέσης αλλά η ύπαρξη οποιοδήποτε τρεις από τους πέντε ΜΠ, συνιστά την διάγνωση του ΜΣ (Alberti et al, 2009).

Ο παγκόσμιος επιπολασμός του ΜΣ έχει μεγάλη διακύμανση, από 10% έως 50%. Το ΜΣ επηρεάζει περίπου 47 εκατομμύρια ενήλικες και 2 εκατομμύρια εφήβους στις Η.Π.Α. (Sathyanaarayana & Subbalakshmi, 2012). Το ΜΣ απασχολεί πολύ συχνά και

τη γηριατρική επιστήμη (Laudisio et al, 2008) αφού έχει βρεθεί ότι ο επιπολασμός του αυξάνει με την ηλικία, προσεγγίζοντας το 47% και το 58% για άνδρες και γυναίκες άνω των 70 ετών στις Η.Π.Α αντίστοιχα (Wang, et al, 2011). Σε άλλη μελέτη, περίπου το 50% των ατόμων ηλικίας 60 και άνω στις ΗΠΑ, βρέθηκε να έχει το σύνδρομο (Blumenthal, 2005). Σε πρόσφατη μελέτη σε ηλικιωμένους στη Βραζιλία, ο επιπολασμός του ΜΣ εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τα JIS κριτήρια να είναι 69% (Saad et al, 2013). Όμως σε συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ινδία σε άτομα ηλικίας 50-75 ετών, ο μεγαλύτερος επιπολασμός παρατηρήθηκε σε άτομα ηλικίας 55-60 ετών και μειώθηκε κατά 42% σε υποκείμενα ηλικίας 70-75 ετών (Sathyanarayana & Subbalakshmi, 2012). Η αύξηση του ΜΣ συμπίπτει με αύξηση στην εμφάνιση της παχυσαρκίας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες στην ΗΠΑ (Blumenthal, 2005). Ο πρώιμος εντοπισμός και η διαχείριση των ΜΠ θεωρούνται απαραίτητες ενέργειες για την πρόληψη ή την καθυστέρηση της ανάπτυξης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, της καρδιακής νόσου και άλλων καρδιαγγειακών και μεταβολικών επιπλοκών (Blumenthal, 2005).

1.2 Γνωστική ελλειμματικότητα σε ηλικιωμένους και η εξέταση MMSE

Διάφοροι ορισμοί χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν διαφορετικά στάδια της γνωστικής έκπτωσης στους ηλικιωμένους, συμπεριλαμβανομένης της άνοιας, της ήπιας γνωστικής βλάβης και της γνωστικής έκπτωσης που σχετίζονται με την ηλικία. Τα όρια ανάμεσα σε αυτά τα διαφορετικά στάδια είναι ασαφή και ποικίλουν ανάλογα με τους ορισμούς στους οποίους αναφέρονται (Stott, 2006). Νόηση είναι η διαδικασία κατά την οποία οι πληροφορίες οργανώνονται και επαναδομούνται. Η άνοια είναι ένα σύνδρομο επίκτητης γνωστικής απώλειας που παρεμβαίνει στις δραστηριότητες του ατόμου και δεν αφορά μόνο το πλαίσιο της θολής συνείδησης (Patterson, Gass, 2001). Η ήπια γνωστική ελλειμματικότητα (HGE, mild cognitive impairment), είναι ένα σύνδρομο που ορίζεται ως γνωστική έκπτωση μεγαλύτερη από το αναμενόμενο για την ηλικία ενός ατόμου και το εκπαιδευτικό του επίπεδο, χωρίς να επηρεάζει αξιοσημείωτα τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Μερικοί άνθρωποι με ήπια γνωστική βλάβη φαίνεται να παραμένουν σταθεροί ή να επιστρέφουν στην κανονική κατάσταση με την πάροδο των χρόνων, αλλά περισσότεροι από τους μισούς προχωρούν προς την άνοια μέσα σε 5 χρόνια

(Balesteros et al, 2012). Επομένως, η ήπια γνωστική βλάβη μπορεί να θεωρηθεί ως μια επικίνδυνη κατάσταση, ύποπτη για άνοια (Gauthier et al, 2006).

Η ΗΓΕ είναι ένα σύνδρομο που έχει περιγραφεί τα τελευταία χρόνια και θεωρείται ως το μεταβατικό στάδιο ανάμεσα στα γνωστικά υγιή γηρατειά και την άνοια (De carli et al, 2003). Παγκοσμίως, ο επιπολασμός της ΗΓΕ σε ηλικιωμένους έχει βρεθεί να είναι μεγαλύτερος από τον επιπολασμό της άνοιιας (De carli et al, 2003). Οι άνθρωποι με ΗΓΕ αναπτύσσουν άνοια σε ένα ποσοστό 10-15% ανά έτος, ενώ το ποσοστό για υγιή πληθυσμό, κυμαίνεται στο 1-2% ανά έτος (Busse et al, 2003). Επίσης, έχει βρεθεί μια αύξηση στον επιπολασμό της ΗΓΕ μετά την ηλικία των 65 ετών και μια διακοπή της συνεχιζόμενης αύξησης σε ηλικιωμένους 85 ετών και άνω, σε αντίθεση με τη γενική έκπτωση που επέρχεται με την ηλικία (Bischkopf et al, 2002). Υπάρχουν αναφορές υψηλότερου επιπολασμού ΗΓΕ σε άνδρες (Bischkopf et al, 2002), καθώς και στους υπερήλικες άνδρες (Exel et al, 2001). Σύμφωνα με ευρήματα, υψηλότερος επιπολασμός υπάρχει σε ιδρυματοποιημένα άτομα, συγκριτικά με αυτούς που ζουν σε κοινότητες και σε άτομα που ζουν σε αγροτικές έναντι αστικών περιοχών (Bischkopf et al, 2002). Ο επιπολασμός ΗΓΕ κυμαίνεται από 3% έως 19% σε ενήλικες άνω το 65 ετών (Gauthier et al, 2006). Μια άλλη μελέτη βασισμένη σε πληθυσμό ηλικίας 60 έως 76 ετών αναφέρει επιπολασμό 5,3% της ΗΓΕ, ενώ περισσότερα άτομα με ΗΓΕ βρέθηκαν σε ομάδες ηλικιωμένων απ'ότι σε ομάδες νεώτερων ατόμων καθώς και σε άτομα με χαμηλή εκπαίδευση (Hanninen et al, 2002).

Η εξέταση Mini Mental State Examination (MMSE), η οποία αναπτύχθηκε από τον Folstein και τους συνεργάτες του το 1975, είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο για τον έλεγχο της γνωστικής λειτουργίας (<http://www.patient.co.uk>). Το MMSE εξετάζει ένα αριθμό διαφορετικών νοητικών ικανοτήτων όπως είναι η μνήμη, η προσοχή και η γλώσσα (<http://alzheimers.org.uk>). Αυτή καθ' αυτή η εξέταση δεν έχει σχεδιαστεί για να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό εργαλείο αλλά ως εργαλείο ανίχνευσης (screening tool) για την άνοια ή για άλλες εκπτώσεις της γνωστικής λειτουργίας. Το γεγονός ότι αυτό το εργαλείο είναι τόσο δημοφιλές οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην υψηλή εγκυρότητα και αξιοπιστία του (<http://faculty.pepperdine.edu>). Το MMSE αποτελείται από μια σειρά ερωτήσεων και εξετάσεων που κάθε μια βαθμολογείται με 1 μονάδα. Εάν κάθε απάντηση είναι σωστή είναι πιθανή μια μέγιστη βαθμολογία 30 μονάδων (<http://alzheimers.org.uk>). Έχει αναφερθεί ότι η βαθμολογία ενός ατόμου στο MMSE μπορεί να επηρεαστεί από

το εκπαιδευτικό του επίπεδο μια και οι άνθρωποι με υψηλή εκπαίδευση μπορούν να θεωρήσουν πολύ εύκολες τις ερωτήσεις και να πετύχουν βαθμολογίες φυσιολογικής κλίμακας ενώ μπορεί να υφίσταται μια ήπιας μορφής άνοια(<http://alzheimers.org.uk>). Η πιο ευρέως αποδεκτή και συχνά χρησιμοποιούμενη κατώτερη (cutoff) βαθμολογία για το MMSE είναι το 23, με βαθμολογίες του 23 ή χαμηλότερες να είναι ενδεικτικές για την παρουσία γνωστικής βλάβης. Επειδή το MMSE δημιουργήθηκε ως εργαλείο ανίχνευσης για τη γνωστική βλάβη, μια βαθμολογία ≤ 23 είναι ενδεικτική τόσο της πιθανότητας για γνωστική βλάβη, όσο και της ανάγκης για περαιτέρω αξιολόγηση. Από μελέτες έχει αναφερθεί για το όριο 23 ευαισθησία 87% και μια θετική προγνωστική αξία τουλάχιστον 79% (<http://faculty.pepperdine.edu>).

1.3 Γνωστική ελλειμματικότητα, μεταβολικοί παράγοντες και επιβίωση

Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι το ΜΣ και οι ΜΠ έχουν αρνητική επίδραση στη νόσηση. Συγκεκριμένα, το ΜΣ έχει συνδεθεί με ελλείψεις στη μνήμη στις οπτικο - χωρικές ικανότητες, στην εκτελεστική λειτουργία, στην ταχύτητα επεξεργασίας και στη συνολική διανοητική λειτουργία. Ωστόσο τα ευρήματα ποικίλουν ανάλογα με το φύλο, με κάποιες αναφορές να εμφανίζουν τους άνδρες πιο επηρεασμένους και με άλλες τις γυναίκες (Yates et al, 2012). Επίσης, ποικίλα χαρακτηριστικά τρόπων ζωής, συμπεριλαμβανομένης της υψηλής σε κορεσμένο λίπος διατροφής, συμβάλλουν στον κίνδυνο για γνωστική βλάβη και άνοια με την πάροδο των χρόνων. Ένας μηχανισμός που πιθανόν συνδέει τις πλούσιες σε λίπος διατροφές με τη γνωστική ανεπάρκεια είναι η ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και/ή του διαβήτη τύπου II (Greenwood, Winocur, 2005). Τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης που παρακολούθησε για πέντε έτη ένα δείγμα 2,613 ανδρών και γυναικών ηλικίας 43-70 ετών, φαίνεται να αποδεικνύουν ότι η υπεργλυκαιμία επηρεάζει διαφορετικούς τομείς της γνωστικής λειτουργίας, σε διαφορετικά στάδια της ασθένειας. Η μνήμη φαίνεται να επηρεάζεται συνεχόμενα, ενώ η ταχύτητα των γνωστικών διαδικασιών σταδιακά με την πάροδο του χρόνου (Nooyens et al, 2010). Μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία υποστηρίζει μια διαφορετική άποψη: ότι το ΜΣ συσχετίζεται με καλύτερη γνωστική λειτουργία ενώ αυτή η τάση εμφανίζεται περισσότερο στις γυναίκες άνω των 80 ετών. Η προχωρημένη ηλικία έχει βρεθεί να συγκαλύπτει το συσχετισμό των παραγόντων κινδύνου που περιλαμβάνονται στο ΜΣ (Laudisio et al, 2008). Παρ όλο που αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι το ΜΣ ορίζεται ως ένα σύμπλεγμα παραγόντων κινδύνου ΠΚ καρδιαγγειακής νόσου και έχει συσχετιστεί με

αυξημένο κίνδυνο για γνωστική βλάβη, ο συσχετισμός φαίνεται να εξαρτάται από την ηλικία. Το ΜΣ αυξάνει τον κίνδυνο για γνωστική έκπτωση σε νεότερους ηλικιωμένους (π.χ. 65-74 ετών), αλλά καθώς η ηλικία μεγαλώνει ο συσχετισμός αρχίζει να μειώνεται. Ανάμεσα σε άτομα ηλικίας ογδόντα ετών και άνω ο συσχετισμός μπορεί να εξαφανιστεί ή μπορεί να υπάρχει θετική συσχέτιση (Katsumata et al, 2011). Επίσης από άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ταϊβάν σε άνδρες άνω των 75 ετών το ΜΣ βρέθηκε να αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για γνωστική έκπτωση (Liu et al, 2013).

Επειδή το ΜΣ αποτελεί πολυπαραγοντική νόσο, παραμένει ασαφές εάν ο συσχετισμός ανάμεσα στο ΜΣ και στην θνησιμότητα στους ηλικιωμένους αποδίδεται στο ΜΣ ως σύνολο ή καθοδηγείται από συγκεκριμένους ΜΠ του συνδρόμου. Αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης σε άτομα άνω των 65 ετών έδειξαν ένα 50% αυξανόμενο κίνδυνο για θνησιμότητα από όλα τα αίτια στους συμμετέχοντες με το ΜΣ, συγκριτικά με αυτούς χωρίς το σύνδρομο. Αυξημένη γλυκόζη αίματος, υψηλά τριγλυκερίδια, χαμηλή πυκνότητα λιποπρωτεΐνης HDL ήταν οι κύριοι παράγοντες που συνέβαλαν σε αυτό τον συσχετισμό δρώντας συνεργατικά στον κίνδυνο θνησιμότητας (Akbaraly et al, 2010). Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με αυτά μιας άλλης μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω, και ειδικότερα με την παρουσία υψηλής γλυκόζης αίματος, όπου το μεταβολικό σύνδρομο είχε αρνητική επίδραση στην επιβίωση (Khanam et al, 2011). Διαφορετικά αποτελέσματα δίνει μια προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένους άνδρες στην Ταϊβάν (Chiang et al, 2012). Η προχωρημένη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χαμηλή χοληστερόλη ορού αλλά και τα χαμηλά τριγλυκερίδια αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για θνησιμότητα. Ωστόσο το μεταβολικό σύνδρομο -από μόνο του - δεν αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου για θνησιμότητα κατά την διάρκεια παρακολούθησης των 3 χρόνων. Αντιθέτως η ύπαρξη του ΜΣ έδειξε πιθανά οφέλη στην επιβίωση σε αυτή την μελέτη. Πιθανοί λόγοι που εξηγούν τον προστατευτικό ρόλο του ΜΣ στους ηλικιωμένους είναι αδυναμία και το εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (Chiang et al, 2012). Με την πάροδο του χρόνου, τόσο οι φυσιολογικές αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία, όσο και οι ασθένειες που εμφανίζονται αργότερα στην ζωή μπορούν να επηρεάσουν τον εγκέφαλο, μειώνοντας την απόδοση και οδηγώντας σε ήπια ή σοβαρή γνωστική ελλειμματικότητα (Maier et al, 2002). Ακόμα και μια ελάχιστη βλάβη στη γνωστική λειτουργία έχει επιβλαβή

αποτελέσματα στην επιβίωση (Neale et al, 2001). Προοπτικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ηλικιωμένους φαίνεται να επιβεβαιώνουν την παραπάνω άποψη. Όπως μια μελέτη που εξέτασε προοπτικά άτομα ηλικίας 75 και άνω όπου βρέθηκε ότι η γνωστική βλάβη ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για εξαετή θνησιμότητα ελέγχοντας την ηλικία, το φύλο, το κοινωνικο-οικονομικό στάτους και την κατάσταση υγείας (Maier et al, 2002). Οι αρνητικές επιδράσεις φαίνεται να είναι παρόμοιες σε άνδρες και γυναίκες καθώς και για ηλικίες 75-84 και 85 και άνω. Μια άλλη προοπτική μελέτη που εξέτασε ηλικιωμένα άτομα άνω των 75 ετών υποστήριξε την άποψη ότι η πιθανότητα επιβίωσης μειώνεται όσο αυξάνεται το επίπεδο της γνωστικής ελλειμματικότητας ακόμα και σε αυτούς με ΗΓΕ (Sampson et al, 2009).

1.3 Η μελέτη των 7 χωρών

1.3.1 Γενικά

Η Μελέτη των Επτά Χωρών - ΗΠΑ, Ολλανδία, Ιταλία, Ελλάδα, πρώην Γιουγκοσλαβία, Φινλανδία και Ιαπωνία- βασίστηκε σε πληθυσμούς με 16 κοορτές ανδρών και ήταν πρωτοβουλία του Δόκτορα Ancel Keys από το Πανεπιστήμιο της Μινεσότα στις ΗΠΑ. Ανάμεσα στο 1958 και στο 1964, 12.673 άνδρες ηλικίας 40-59 ετών εντάχθηκαν στη μελέτη. Οι κοορτές στη μελέτη των επτά χωρών επιλέχθηκαν ως πολιτισμοί εμφανώς διαφορετικοί ως προς τον τρόπο ζωής, τις διατροφικές συνήθειες, τα επίπεδα των παραγόντων κινδύνου, την επίπτωση της θνησιμότητας και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο. Υπήρχαν 2 κοορτές από την Ελλάδα: 1) Η κοορτή της Κρήτης απαρτίστηκε από άνδρες κατοίκους αγροτικών χωριών, που βρίσκονταν εσωτερικά της βόρειας ακτής, ανατολικά της πρωτεύουσας του Ηρακλείου, στο νησί της Κρήτης. Η βασική απασχόληση των ανδρών ήταν αγρότες πλήρους απασχόλησης σε ποσοστό 75%. Η διατροφή τους χαρακτηριζόταν από μία πολύ υψηλή πρόσληψη σε ελαιόλαδο, 2) Η κοορτή της Κέρκυρας απαρτίστηκε από άνδρες κατοίκους επτά αγροτικών χωριών, που βρίσκονταν στο βόρειο τμήμα του νησιού της Κέρκυρας. Αν και το 55% ήταν αγρότες, περίπου το ένα τρίτο απασχολούνταν με ελαφριές δραστηριότητες και ένας αυξανόμενος αριθμός ατόμων δραστηριοποιούνταν στο τουριστικό εμπόριο. Ήταν επίσης ανάμεσα στις χώρες με την υψηλότερη κατανάλωση ελαιολάδου. Στόχος της διαχρονικής αυτής μελέτης ήταν να διερευνήσει παράγοντες κινδύνου για συνοσηρότητα και θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο. Επίσης να διεξαχθούν με λεπτομέρεια οι συσχετισμοί ανάμεσα στη

διατροφή και άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε σταθερούς πληθυσμούς με την χρήση διαφορετικών πολιτισμικών πλαισίων.

Τα 25ετή αποτελέσματα της Μελέτης των Επτά Χωρών εδειξαν ότι η χοληστερόλη ορού, η πίεση αίματος, ο διαβήτης και το κάπνισμα είναι καθολικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Ο Ancel Keys, ο Ιταλός συνεργάτης του Flaminio Fidanza και οι συνεργάτες του στη Μελέτη των Επτά Χωρών ήταν κεντρικοί στη σύγχρονη αναγνώριση, τον ορισμό και την προώθηση των διατροφικών προτύπων που εντόπισαν στην Ιταλία και την Ελλάδα το 1950 και 60', που αποκαλούνται τώρα με έναν όρο «Μεσογειακή διατροφή». Έδειξαν ότι τα διατροφικά πρότυπα στη Μεσόγειο και στην Ιαπωνία το 1960 συσχετίζονταν με χαμηλά ποσοστά καρδιαγγειακών νόσων και θνησιμότητας από όλα τα αίτια (<http://sevencountriesstudy.com>).

1.3.2 Κοορτή των Κρητικών

Το καλοκαίρι του 1960, όλοι οι άνδρες κάτοικοι 11 αγροτικών χωριών της κεντρικής περιφέρειας της Κρήτης (Αγία Παρασκευή, Άγιες Παρασκευές, Αποστόλοι, Αρχάγγελος, Βόνη, Θραψανό, Καρουζανό, Καστέλι, Λιλιανό, Λιττός, Ξιδάς) γεννημένοι μεταξύ του 1900-1919 (40-59 ετών), προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν στην μελέτη των επτά χωρών. Κατά την έναρξη, 686 Κρητικοί (98% ποσοστό ανταποκρίσεις) ανταποκρίθηκαν. Κατά μέσο όρο ο Δείκτης Μάζας Σώματος των ανδρών ήταν $22,9\text{kg/m}^2$, η μέση συστολική και διαστολική τους πίεση ήταν 137 mmHg και 81 mmHg αντίστοιχα. Είχαν υψηλή κατανάλωση σε ελαιόλαδο και η εκτιμώμενη πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων ήταν λιγότερη από 10%. Το 57% του δείγματος ήταν καπνιστές, ενώ το 62% είχε έντονη σωματική δραστηριότητα, από την επαγγελματική τους απασχόληση. Το 75% των ανδρών ήταν αγρότες, 5% ήταν διαχειριστές τροφίμων, 4% επαγγελματίες και σε ποσοστά μικρότερα του 3% τεχνίτες, εργάτες μεταφοράς, εργάτες μετάλλου, άνεργοι και άλλα. Εξετάσεις παρακολούθησης των Κρητικών έλαβαν χώρα 5 και 10 χρόνια ύστερα από την έναρξη, με την χρήση ταυτόσημων πρωτόκολλων με αυτά που χρησιμοποιήθηκαν κατά την έναρξη. Επανεξετάσεις διεξήχθησαν ύστερα από 31 χρόνια (1991), 37 χρόνια (1997-'98) και 40 χρόνια (2000). Σε όλες τις εξετάσεις λήφθηκε ενήμερη συγκατάθεση. Στην 25ετή παρακολούθηση θνησιμότητας των 16 κοορτών που συμμετείχαν στην μελέτη των 7 χωρών, η Κρήτη βρέθηκε να έχει τα χαμηλότερα

ποσοστά θανάτου από όλα τα αίτια και από στεφανιαία νόσο, τυποποιημένα κατά ηλικία (Moschandreas, et al 2005). Βρέθηκε επίσης, ένα μεσαίο ποσοστό θανάτου από εγκεφαλικό τυποποιημένο κατά ηλικία (Moschandreas, et al 2005). Η διαιτητική χοληστερόλη και τα διαιτητικά κορεσμένα λιπαρά οξέα ήταν καθοριστικοί παράγοντες στις διαφορές κοορτών ανάμεσα στα ποσοστά καρδιοαγγειακής θνησιμότητας. Αποτελέσματα από την 40ετή παρακολούθηση της μελέτης των επτά χωρών έδειξαν ότι επιβίωσε: το 23% της αρχικής κοορτής από την Κρήτη (159 από τους 686 άνδρες, 26 επεισόδια ανά 100 άτομα-έτη), συγκριτικά με 16% (426 από 2671 άνδρες) της κοορτής των ΗΠΑ, το 13% (68 από 529 άνδρες, 33 επεισόδια ανά 1000 άτομα-έτη) της κοορτής της Κέρκυρας, και 11% (95 από 878 άνδρες) της κοορτής του Zutphen, Ολλανδία. Η κατανομή των κύριων αιτιών θανάτου μέσα στις δύο Ελληνικές κοορτές παρουσιάζεται παρόμοια, με ποσοστά θανάτου εξαιτίας στεφανιαίας νόσου να αποτελούν το 23% και 26%, ενώ ποσοστά θανάτου εξαιτίας εγκεφαλικού να αποτελούν το 14% και 17% στις κοορτές της Κέρκυρας και της Κρήτης αντίστοιχα (Moschandreas, et al 2005).

1.4 Ελλείπουσες τιμές

Τα ελλιπή δεδομένα είναι απλώς παρατηρήσεις που «λείπουν» από την βάση δεδομένων. Αυτό συμβαίνει επειδή ένα άτομο μπορεί να μην απάντησε σε συγκεκριμένες ερωτήσεις ή μπορεί να μην απάντησε καθόλου σε ένα συγκεκριμένο τμήμα μιας έρευνας. Τα προβλήματα που δημιουργούνται από τα ελλιπή δεδομένα είναι η μειωμένη ισχύ (loss of power) καθώς και η μεροληψία στις εκτιμήσεις (<http://missingdata.lshtm.ac.uk/>). Ο μηχανισμός των ελλειπουσών τιμών είναι αυτό που μας οδηγεί στην κατάλληλη διαδικασία αντιμετώπισης τους. Η διαδικασία κατάταξης των ελλειπουσών τιμών ξεκίνησε το 1976 από τον Rubin με τους πρώτους χαρακτηρισμούς: «πλήρως τυχαία ελλείπουσες τιμές» (Missing Completely At Random), «τυχαία ελλείπουσες τιμές» (Missing At Random) και μη «τυχαία ελλείπουσες τιμές» (Missing Not At Random). Ένας αρχικός διαχωρισμός των μεθόδων αντιμετώπισης των ελλειπουσών τιμών είναι μεταξύ παραδοσιακών μεθόδων. Ξεκινώντας από τις πιο παραδοσιακές μεθόδους, έχουμε την «ανάλυση σε πλήρη δεδομένα» (complete case analysis ή List wise deletion), όπου αναλύουμε μόνο τις περιπτώσεις που δεν παρουσιάζουν ελλιπή δεδομένα (τα άτομα με ασυμπλήρωτα δεδομένα δεν συμπεριλαμβάνονται). Ο συγκεκριμένος χειρισμός των δεδομένων θεωρείται από τους πιο κατάλληλους διότι αποφεύγουμε το λάθος τύπου

1(Allison, 2009). Στην ίδια αυτή κατηγορία εντάσσονται και οι μέθοδοι «ανάλυσης σε διαθέσιμα δεδομένα» (available case analysis, ή Pair wise deletion). Σ'αυτήν την περίπτωση χρησιμοποιούνται όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για κάθε μεταβλητή ή ζεύγος μεταβλητών. Τα προβλήματα που μπορεί να προκύψουν από αυτή την μέθοδο είναι ότι, εάν τα ελλιπή δεδομένα δεν συνιστούν μια απολύτως τυχαία επιλογή δεδομένων, η ανάλυση πιθανός να παράγει μεροληπτικές εκτιμήσεις. Επίσης οι εκτιμήσεις του Τυπικού Σφάλματος (SE) δεν είναι ακριβής και συχνά υποεκτιμώνται. Άλλος τρόπος αντιμετώπισης των ελλειπουσών τιμών ονομάζεται «αντικατάσταση με τον μέσο» (mean imputation). Σ'αυτήν την περίπτωση κάθε μεταβλητή εξετάζεται χωριστά και υπολογίζεται ο αριθμητικός μέσος έτσι ώστε να συμπληρωθούν οι κενές παρατηρήσεις. Τα προβλήματα που μπορούν να προκύψουν με την αντικατάσταση από το μέσο είναι ότι: η διακύμανση υποεκτιμάται, έχουμε μικρότερους συντελεστές παλινδρόμησης και είναι ακατάλληλος τρόπος για κατηγορικές μεταβλητές. (<http://missingdata.lshtm.ac.uk/>).

1.5 Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα της μελέτης

Σε προηγούμενες μελέτες έχει βρεθεί ότι η ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου σχετίζεται αρνητικά με τη νόσηση στη μέση ηλικία. Μια ομάδα πληθυσμού στην οποία η σχέση αυτή δεν έχει ερευνηθεί ευρέως είναι οι υπερήλικες. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει εάν υπάρχει σχέση μεταξύ των κλασικών παραγόντων κινδύνου για το ΜΣ και της ήπιας γνωστικής ελλειμματικότητας σε υπερήλικες άνδρες, αναλύοντας δεδομένα της προοπτικής Κρητικής κοορτής της Μελέτης των Επτά Χωρών. Θα διερευνηθούν επίσης οι πιθανές σχέσεις της ΗΓΕ και των ΜΠ με την επιβίωση στους υπερήλικες.

Τα ερευνητικά ερωτήματα είναι λοιπόν τα εξής:

- 1.Σχετίζονται οι κλασικοί μεταβολικοί παράγοντες (ΜΠ) με την γνωστική λειτουργία (ΓΛ) και την ύπαρξη ΗΓΕ σε υπερήλικες άνδρες;
- 2.Σχετίζεται ο αριθμός των ΜΠ με την ΓΛ και την ΗΓΕ σε υπερήλικες άνδρες;
- 3.Σχετίζονται οι ΜΠ και η ΗΓΕ με την επιβίωση σε υπερήλικες άνδρες ;
4. Κατά πόσο τα αποτελέσματα μπορούν να επηρεαστούν από τον στατιστικό χειρισμό των ελλειπουσών τιμών; Η κύρια ανάλυση θα γίνει χρησιμοποιώντας τα

δεδομένα όλων των ανδρών που δεν έχουν ελλειπούσες τιμές, δηλαδή θα χρησιμοποιηθεί ανάλυση σε πλήρη δεδομένα (complete case analysis). Τα αποτελέσματα θα συγκριθούν με αυτά από τις αναλύσεις α) σε διαθέσιμες τιμές και β) με αντικατάσταση των ελλειπουσών τιμών από το μέσο.

2.Μεθοδολογία

2.1.1 Πληθυσμός μελέτης

Την περίοδο Ιούνιος-Αύγουστος του 2000 εξετάστηκαν οι επιζώντες της αρχικής Κοορτής (των Κρητικών) της μελέτης των Επτά Χωρών. Το 1960 συμμετείχαν 686 άνδρες ηλικίας 40 έως 59 ετών στην αρχική εξέταση (ρυθμός ανταπόκρισης περίπου 99%). Από τα 686 άτομα, τα 160 ζούσαν το 2000 και τα 138 από αυτά ήταν από 80 έως 89 ετών. Από τα 138 άτομα, τα 131 δέχθηκαν να εξεταστούν το 2000 (ρυθμός ανταπόκρισης 94,9%) και αποτελούν την κοορτή της παρούσας έρευνας. Η επιβίωση της κοορτής παρακολούθηθηκε από την περίοδο της εξέτασης του 2000 έως το Δεκέμβριο του 2010. Από τα 131 άτομα που ζούσαν το 2000, τα 27 (20,6%) ζούσαν το Δεκέμβριο του 2010.

2.1.2 Σωματομετρήσεις και Αιματολογικές εξετάσεις

Το 2000 που πραγματοποιήθηκε η εξέταση των συμμετεχόντων στην μελέτη, συμπληρώθηκε ένα γενικό ερωτηματολόγιο από την ερευνητική ομάδα της Κλινικής Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής και ακολουθήθηκε το πρωτόκολλο της Μελέτης 7 Χωρών για τις σωματομετρήσεις και αιματολογικές εξετάσεις. Οι σωματομετρήσεις που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα έρευνα ήταν οι εξής: βάρος(kgs), ύψος(cm), συστολική πίεση αίματος (mm Hg) και διαστολική πίεση αίματος (mm Hg).Το σωματικό βάρος μετρήθηκε το πρωί με τα υποκείμενα να φοράνε ελαφρύ ρουχισμό και χωρίς υποδήματα σε μια ψηφιακή κλίμακα (SECA) με με ακρίβεια 0,1 Kg.Το ύψος μετρήθηκε όπως είχε μετρηθεί το 1991: με αναστημόμετρο με ακρίβεια 0, 1 cm σε άτομα χωρίς παπούτσια, με τους ώμους χαλαρούς, με τους βραχίονες να κρέμονται ελεύθερα, και με τις φτέρνες να εφάπτονται στον τοίχο (Kafatos et al, 1997).Η πίεση του αίματος μετρήθηκε από το δεξί χέρι σε καθιστή θέση από ένα γιατρό, με τη χρήση σφυγμομανομέτρου που του ασκήθηκε πίεση μέχρι περίπου 200mmHg. Μετρήθηκαν η συστολική και η 5^ηφάση της διαστολικής πίεσης αίματος. Η μέτρηση της πίεσης επαναλήφθηκε ύστερα από 1 λεπτό. Η περίμετρος μέσης (cm) μετρήθηκε στο μέσο ανάμεσα στο δωδέκατο πλευρό και στη λαγόνια ακρολοφία, στο ύψος του ομφαλού και της περιφέρειας γοφού στο υψηλότερο σημείο γύρω από τους γλουτούς. Στις αιματολογικές εξετάσεις όπως όριζε το πρωτόκολλο της μελέτης των επτά χωρών, υπολογίσθηκαν οι εξής συγκεντρώσεις: ορός γλυκόζης, συνολικός ορός χοληστερόλης, ορός τριγλυκεριδίων, υψηλή πυκνότητα λιποπρωτεϊνών, χαμηλή πυκνότητα λιποπρωτεϊνών. Για τις αιματολογικές

εξετάσεις αντλήθηκαν από τους συμμετέχοντες 25 ml αίματος μέσω φλεβοκέντησης, ύστερα από νηστεία κατά τη διάρκεια μίας νύχτας. Το αίμα έπρεπε να μείνει 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και να περάσει από φυγοκέντηση για 10 λεπτά. Τα δείγματα στάλθηκαν για ανάλυση στο Εργαστήριο Αναφοράς Λιπιδίων του Ρόττερνταμ (Τμήμα Κλινικής Χημείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο στο Ρόττερνταμ Dijkzigt), - που τώρα ονομάζεται ιατρικό κέντρο Εράσμους. Τα δείγματα από την Κρήτη μεταφέρθηκαν στην Ολλανδία σε ξηρό πάγο με αεροπλάνο. Ύστερα από την άφιξη τους στο ινστιτούτο όλα τα δείγματα αποθηκεύτηκαν στους -80°C (Buijsseetal, 2007).

2.1.3 Ερωτηματολόγια

Το ιατρικό ιστορικό των συμμετεχόντων καταγράφηκε από το γιατρό της ερευνητικής ομάδας με τη συμπλήρωση ερωτηματολογίου τον Ιούνιο- Ιούλιο του 2000. Η γνωστική λειτουργία των ανδρών εκτιμήθηκε με τη χρήση του Mini Mental State Examination (MMSE), έγινε μετάφραση στα Ελληνικά από την αγγλική έκδοση του ερωτηματολογίου των Folstein και συνεργάτες, οι οποίοι είναι οι αρχικοί κατασκευαστές του εργαλείου το 1975 (Folstein et al, 1975). Το Ελληνικό ερωτηματολόγιο δίνεται στο **(Παράρτημα 2)**. Το ίδιο ερωτηματολόγιο χρησιμοποιήθηκε από την μελέτη των επτά χωρών για τις κοορτές (Φιλανδίας, Ολλανδίας, Ιταλίας) το 1998 για να εξετάσει την γνωστική λειτουργία ατόμων ηλικίας 70-91 ετών. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης MMSE οι συμμετέχοντες απαντούν σε 30 ερωτήσεις σχετικές με τον προσανατολισμό στο χρόνο και στον τόπο, τη μνήμη και την προσοχή. Ζητείται από τους συμμετέχοντες να ονομάσουν αντικείμενα, να διεξάγουν μια προφορική και γραπτή εργασία, να γράψουν μια πρόταση και να σχεδιάσουν ένα περίπλοκο πολύγωνο. Η βαθμολογία στο $\text{MMSE} \leq 23$ χρησιμοποιήθηκε ως ενδεικτική της ΗΓΕ με βάση την ελληνική στάθμιση του εργαλείου (Fountoulakis et al, 2000). Στη μελέτη για την στάθμιση του ερωτηματολογίου στην Ελλάδα συμμετείχαν 151 άτομα (68 χωρίς άνοια και 87 με άνοια) με μέση ηλικία (68 ± 11) έτη και εκπαίδευση περίπου (6 ± 3) έτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσαν ότι το κατώτερο όριο 23/24 δίνει ευαισθησία 90,8 και ειδικότητα 90,62 με θετική προγνωστική αξία (PPV) 92,94 όσον αφορά τον εντοπισμό της άνοιας (Fountoulakis et al, 2000). Επίσης το όριο ≤ 23 είχε χρησιμοποιηθεί από την μελέτη των επτά χωρών που προαναφέραμε, για τις κοορτές της Φιλανδίας, Ολλανδίας και Ιταλίας ως ενδεικτική κατώτερη βαθμολογία για την

παρουσία της γνωστικής ελλειμματικότητας (Huijbregts et al, 1998). Το όριο ≤ 23 έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλες μελέτες για την ανίχνευση της γνωστικής ελλειμματικότητας (Hassing et al, 2004; Sampson et al, 2009). Με βάση αυτή την εμπειρία ορίστηκε η βαθμολογία στο MMSE ≤ 23 ως ενδεικτική της ΗΓΕ. Η κατάσταση καπνίσματος (καπνιστής – μη καπνιστής) συμπληρώθηκε από την ερευνητική ομάδα ως ερώτηση του γενικού ερωτηματολογίου. Το εργαλείο MMSE έχει μεταφραστεί σε 100 γλώσσες και έχει σταθμισθεί σε ένα μεγάλο αριθμό πληθυσμών. Επίσης έχει εξετάσει την επίδραση (στις βαθμολογίες MMSE όσον αφορά την ΗΓΕ χωρίς άνοια) της ηλικίας και των χρόνων εκπαίδευσης, εξετάζοντας ένα μεγάλο δείγμα από τον ελληνικό πληθυσμό ηλικίας 7-15 και 49-90 ετών (Τσαντάλης και άλλοι, 2012). Σύμφωνα με το Διεθνές Ινστιτούτο για την Βέλτιστη Υγεία και Φροντίδα (NICE) οι βαθμολογίες 25-30 θεωρούνται φυσιολογικές, 21-24 ως ήπια γνωστική ελλειμματικότητα, 10-20 μέτρια δυσλειτουργία και < 10 σοβαρή δυσλειτουργία. (<http://www.patient.co.uk>)

Η κατανομή των επαγγελματιών των ανδρών πάρθηκε από την κατάταξή τους το 1960, όταν ήταν 40-49 ετών (Keys et al, 1967) Η λίστα με τα επαγγέλματα φαίνεται στον **Πίνακα 1**. Οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες σε ποσοστό (71,6%) ασχολούνταν με επαγγέλματα που είχαν σχέση με την φύση όπως η γεωργία, αλιεία κλπ. Αυτό το σύστημα κωδικοποίησης στοχεύει στο γενικό χαρακτήρα απασχόλησης και στην πιθανή σωματική δραστηριότητα, σχετιζόμενη με την εργασία, καθώς και στην κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, όπως αυτή υποδηλώνεται από το επάγγελμα (Keys et al, 1967).

2.2 Δημιουργία νέων μεταβλητών

Χρησιμοποιώντας τον ορισμό του ΜΣ από τη Διεθνή Ένωση Διαβήτη (IDF), τον Αμερικανικό Σύλλογο για την Καρδιά (AHA), και το Διεθνές Ινστιτούτο Καρδιάς Πνευμόνων και Αίματος (NIH), οι 5 ΜΠ είναι οι εξής:

1) Για τον **παράγοντα 1** (περίμετρο μέσης) δίνονται οδηγίες από τη Διεθνή Ένωση Διαβήτη (IDF) ανάλογα με την εθνικότητα των συμμετεχόντων στην μελέτη. Για τους Ευρωπαίους άνδρες το όριο για την περιφέρεια μέσης είναι ≥ 94 cm.

2) Για τον **παράγοντα 2** τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού είναι ≥ 1.7 mmol/L ή φαρμακευτική αγωγή για ανεβασμένα τριγλυκερίδια.

3) Για τον **παράγοντα 3** η χαμηλή “καλή” χοληστερόλη HDL-C < 1.00 mmol/L ή φαρμακευτική αγωγή για χαμηλή χοληστερόλη.

4) Για τον **παράγοντα 4** η συστολική πίεση ≥ 130 mmHg και/ή διαστολική πίεση ≥ 85 mmHg ή φαρμακευτική αγωγή για την υπέρταση.

5) Για τον **παράγοντα 5** τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης $\geq 5,6$ mmol/L ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένη γλυκόζη (Alberti et al, 2009). Οποιος έχει 3 από τους 5 ΜΠ έχει το ΜΣ.

Δημιουργήθηκε η μεταβλητή “Sumfactors” που συνοψίζει όλους τους παράγοντες σε πέντε κατηγορίες από 0-4 -δεν υπήρχε κάποιο άτομο και με τους 5 παράγοντες. Χρειάστηκε να συγχωνευθούν σε τρεις κατηγορίες γιατί ο αριθμός των ατόμων ανά κατηγορία ήταν αρκετά μικρός. Έτσι δημιουργήθηκε η μεταβλητή “Sumfactors3cat” η οποία έπαιρνε τιμές από 0-1= κανένα έως ένα παράγοντα, 1= δυο παράγοντες, 3-4= τρεις έως τέσσερις παράγοντες. Η μεταβλητή “chronic number” δείχνει τον αριθμό των χρόνιων νοσημάτων που συγκεντρώνουν οι συμμετέχοντες. Η μεταβλητή λαμβάνει τιμές από 0-4 - τέσσερις ήταν οι περισσότερες χρόνιες ασθένειες που συγκεντρώνε κάποιος στο δείγμα.

Δημιουργήθηκε επίσης μια «τυποποιημένη» μεταβλητή που περιλάμβανε και τους πέντε παράγοντες. Υπολογίστηκε για κάθε έναν από τους πέντε παράγοντες μια z-τιμή (επίπεδο έκθεσης- Μέση τιμή/Τυπική Απόκλιση). Έπειτα υπολογίστηκε το άθροισμα των 5 μεμονωμένων εκθέσεων του μεταβολικού συνδρόμου (5 z-τιμές με αρνητικό πρόσημο για το HDL) για τη δημιουργία της z-total τιμής (Almquist et al, 2011; De Oliveira silva et al, 2013). Η γλυκόζη και τα τριγλυκερίδια παρουσίαζαν μια θετική λοξότητα με ακραίες τιμές. Για τον λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε λογαριθμικός μετασχηματισμός πριν την τυποποίηση τους. Για τον παράγοντα 4 υπολογίστηκε η μέση πίεση ως εξής:

$$\text{midbp} = (1/3) * \text{Syst} + (2/3) * \text{Diast}$$

Περισσότερες πληροφορίες υπάρχουν στο **Παράρτημα 3**.

Η μεταβλητή MMSE χρησιμοποιήθηκε ως ποσοτική αλλά και ως ποιοτική μεταβλητή. Στην ποιοτική (δυναδική) μεταβλητή χρησιμοποιήθηκε ως όριο το 23 για την ΗΓΕ (Huijbregts et al, 1998 ; Fountoulakis et al, 2000). Κανένας από τους

συμμετέχοντες δεν είχε άνοια καθώς και σοβαρή γνωστική ελλειμματικότητα, το κατώτερο όριο στην βαθμολογία MMSE που είχαν οι συμμετέχοντες ήταν το 14 (<http://www.patient.co.uk>).

2.3 Στατιστική ανάλυση

2.3.1 Περιγραφική ανάλυση

Η κύρια ανάλυση είναι η complete case ανάλυση γνωστή και ως list wise deletion όπου συγκρίνονται τα χαρακτηριστικά των ανδρών με πλήρη δεδομένα (σε όλες τις κύριες μεταβλητές), με το πλήθος του δείγματος να αποτελείται από 88 άτομα (67%). Αρχικά, έγινε περιγραφική στατιστική ανάλυση για τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων όπως: ηλικία, βάρος, ύψος, Δείκτης Μάζας Σώματος, περίμετρος μέσης, επίπεδο τριγλυκεριδίων, επίπεδα HDL-C χοληστερόλης, συστολική και διαστολική πίεση αίματος, επίπεδα γλυκόζης, MMSE βαθμολογία, ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων, αριθμός χρόνιων νοσημάτων, κατάσταση καπνίσματος. Για την καλύτερη περιγραφή των παραπάνω δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν μέτρα θέσης, όπως η μέση τιμή και η διάμεσος τιμή και μέτρα διασποράς όπως η τυπική απόκλιση, η μέγιστη και ελάχιστη τιμή αντίστοιχα. Για να διαπιστώσουμε εάν τα δεδομένα ακολουθούσαν κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε ένα διάγραμμα πλαισίου για την ηλικία (**Γράφημα 1**), καθώς επίσης και για τα τριγλυκερίδια, τη γλυκόζη και την MMSE βαθμολογία. Η κατανομή της γλυκόζης και των τριγλυκεριδίων παρουσίασε μια θετική λοξότητα, με ακραίες και απομακρυσμένες τιμές και για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε λογαριθμικός μετασχηματισμός. Ενώ η κατανομή της βαθμολογίας MMSE παρουσίασε μια αρνητική λοξότητα και έτσι χρησιμοποιήθηκε το τετράγωνο της μεταβλητής. Τα διαγράμματα πλαισίου παραθέτονται στα **Γραφήματα 2-4**, πριν και μετά τον μετασχηματισμό.

2.3.2 Συγχρονικές αναλύσεις

Ελέγχθηκε εάν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στους παράγοντες του ΜΣ (ως ποσοτικές μεταβλητές) και της μεταβλητής MMSE, χρησιμοποιώντας τον μη-παραμετρικό έλεγχο συσχέτισης του Spearman. Πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 για να ερευνηθεί η πιθανή σχέση της ύπαρξης ή μη της ΗΓΕ με τις ακόλουθες ποιοτικές μεταβλητές: τους πέντε παράγοντες του ΜΣ, το σύνολο παραγόντων σε τρεις κατηγορίες, με την κατάσταση καπνίσματος και την ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων. Ακόμα

πραγματοποιήθηκαν μοντέλα μονο-παραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης ανάμεσα στους παράγοντες (ως ποσοτικές μεταβλητές), το συνολικό zscore, τους παράγοντες σε 3 κατηγορίες με την μεταβλητή MMSE, καθώς και πολύ-παραγοντική ανάλυση με προσαρμογή για ηλικία και ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων. Έπειτα έγινε μονο-παραγοντική λογιστική παλινδρόμηση ανάμεσα στους παράγοντες του ΜΣ, τους παράγοντες σε 3 κατηγορίες με την ΗΓΕ και πολύ-παραγοντική ανάλυση με προσαρμογή για ηλικία και ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων. Είναι γνωστό ότι για να είναι έγκυρο ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, η εξαρτημένη μεταβλητή πρέπει να περιέχει τουλάχιστον 10 «ναι» και 10 «όχι» για κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή που προστίθεται (Peduzzi et al, 1996). Οπότε στα πολυπαραγοντικά μοντέλα της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκαν μόνο 3 ανεξάρτητες μεταβλητές/ Για να διαπιστώσουμε εάν τα μοντέλα της γραμμικής παλινδρόμησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν κατάλληλα, δημιουργήθηκε η κατανομή των υπολοίπων (residuals) ώστε να διαπιστώσουμε εάν τηρούνται οι προϋποθέσεις του κάθε μοντέλου, οπότε τα υπόλοιπα θα έχουν περίπου κανονική κατανομή. Ενδεικτικά παρουσιάζονται οι κατανομές των υπολοίπων σε ιστόγραμμα και το διάγραμμα διασποράς για το μοντέλο που ερευνούσε την πιθανή επίδραση της συστολικής πίεσης στην ΗΓΕ στα **Γραφήματα 5 και 6** αντίστοιχα. Για κάθε μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης, υπολογίστηκε το R^2 του Nagelkerke (η αναλογία της διακύμανσης που εξηγείται από το μοντέλο) και εφαρμόστηκε ο έλεγχος καλής εφαρμογής των Hosmer και Lemeshow ο οποίος έχει μηδενική υπόθεση ότι η εφαρμογή του μοντέλου είναι καλή (Hosmer & Lemeshow, 1980). Υπολογίστηκαν τα υπόλοιπα του Pearson (Pearson residuals) για να επιβεβαιωθεί ότι ήταν όλα <2 σε απόλυτη τιμή (Vittinghoff et al, 2010).

2.3.3 Ανάλυση επιβίωσης

Χρησιμοποιήθηκαν μονοπαραγοντικές τεχνικές ανάλυσης επιβίωσης (Kaplan-Meier survival curves, log rank test) ώστε να εκτιμηθεί ο μέσος χρόνος επιβίωσης (διάμεσος) ανάλογα με την ύπαρξη ή μη των ΜΠ και της ΗΓΕ. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα αναλογικού κινδύνου του Cox, κάνοντας τροποποίηση για την πιθανή επίδραση της ηλικίας και της ύπαρξης χρόνιων νοσημάτων ώστε να εκτιμηθούν οι πιθανές επιδράσεις των ΜΠ και της ΗΓΕ στον κίνδυνο θανάτου.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος Statistical Program for Social Sciences (SPSS) 21.0 και τη βοήθεια του office excel 2007. Χρησιμοποιήθηκε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,05\%$ για τον έλεγχο υποθέσεων.

2.3.4 Χειρισμός των ελλειπουσών δεδομένων

Στον **Πίνακα 2** φαίνεται το ποσοστό των ελλειπουσών τιμών της κάθε μεταβλητής. Το ποσοστό κυμαίνεται από 4% έως 27%. Στον **Πίνακα 3** συγκρίθηκαν τα χαρακτηριστικά των ατόμων που δεν είχαν ελλείπουσες τιμές σε καμία μεταβλητή με τα άτομα που είχαν ελλείπουσες τιμές σε τουλάχιστον μία μεταβλητή. Εφαρμόστηκε ο έλεγχος Little's MCAR test (Little, 1998) με μηδενική υπόθεση ότι τα δεδομένα λείπουν εντελώς τυχαία (Missing Completely At Random).

Στην παρούσα μελέτη, η κύρια ανάλυση είναι η ανάλυση σε πλήρη δεδομένα (complete case analysis). Όμως επαναλήφθηκαν οι συγκρίσεις χρησιμοποιώντας άλλους δύο τρόπους: πραγματοποιήθηκε ανάλυση σε διαθέσιμα δεδομένα (available case analysis) και αντικατάσταση με τον μέσο (mean imputation) Συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της δεύτερης και της τρίτης (κατηγορίας) με τα πλήρη δεδομένα.

3. Αποτελέσματα

3.1 Ανάλυση σε πλήρη δεδομένα

3.1.1 Περιγραφική ανάλυση

Στον **Πίνακα 4** εμφανίζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στην μελέτη. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων είναι 83,9 έτη με τυπική απόκλιση 2,6. Το 70% του δείγματος είχε κάποιο χρόνιο νόσημα το 2000. Το 36% (32 άτομα) από τους συμμετέχοντες είχε το ΜΣ (τουλάχιστον 3 ΜΠ). Όσον αφορά την γνωστική λειτουργία των συμμετεχόντων από την εξέταση MMSE το 60% (53 άτομα) είχαν φυσιολογική ΓΛ, το 40% (35 άτομα) είχε βαθμολογίες κάτω από 23 (με το 17% να έχει ΗΓΕ και το 22,7% μέτρια ΓΕ), ενώ κανείς από τους συμμετέχοντες δεν είχε σοβαρή δυσλειτουργία μιας και η χαμηλότερη βαθμολογία ήταν 14. Το ποσοστό των ανδρών που είχαν τον κάθε ένα από τους πέντε ΜΠ παρουσιάζεται στον επίσης στον **Πίνακα 4**. Το 20% (18 άτομα) έπαιρναν φάρμακα για την πίεση και το 2% (2 άτομα) για το διαβήτη, ενώ κανείς από τους συμμετέχοντες δεν έπαιρνε φαρμακευτική αγωγή για τη χοληστερίνη. Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 4** τα μεγαλύτερα ποσοστά συγκεντρώνονται στους παράγοντες 4 (αυξημένη πίεση) και 1 (περίμετρο μέσης), με ποσοστά 89% και 57% αντίστοιχα.

Στο **Γράφημα 7** παρουσιάζεται η κατανομή των μεταβολικών παραγόντων, χωρισμένη σε δυο κατηγορίες ανάλογα με την ύπαρξη ή μη της ήπιας γνωστικής ελλειμματικότητας. Όπως παρατηρείται ο μεγαλύτερος αριθμός ατόμων συγκεντρώνεται σε δύο παράγοντες, και στις δύο ομάδες.

3.1.2 Συγχρονική ανάλυση

Στον **Πίνακα 5** φαίνονται τα αποτελέσματα από τη συσχέτιση της μεταβλητής MMSE με τους ΜΠ ως ποσοτικές μεταβλητές. Όπως παρατηρείται, οι συσχετίσεις ήταν όλες ασθενείς. Η μόνη στατιστικά σημαντική σχέση ήταν ανάμεσα στην ηλικία και το MMSE score όπου υπάρχει μια μικρή αρνητική συσχέτιση.

Στον **Πίνακα 6** φαίνεται η κατανομή των ΜΠ σε άτομα με και χωρίς ΗΓΕ καθώς και οι ΜΠ (ως ποσοτικές μεταβλητές) με την βαθμολογία MMSE. Δεν παρατηρούνται ιδιαίτερες διαφορές ανάμεσα στα ποσοστά και τις μέσες τιμές στις ομάδες με την ΗΓΕ και χωρίς. Επίσης δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική σχέση.

Όσον αφορά την συγχρονική ανάλυση της απλής και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές σχέσεις ανάμεσα στους ΜΠ (ως

ποσοτικές μεταβλητές) και τη μεταβλητή MMSE, ούτε πριν ούτε μετά τον έλεγχο για ηλικία και ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων. Η μόνη μεταβλητή που βρέθηκε να έχει σχέση με την μεταβλητή MMSE ήταν η ηλικία, δίνοντας στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε κάποια από τα μοντέλα. (**Πίνακας 7**) Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα από την συγχρονική ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης αναφορικά με τη στατιστική σημαντικότητα. Η ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων έδωσε ένα OR πάνω από 2 σε όλα τα μοντέλα της πολύ-παραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα. Παρατηρούμε ότι οι ΜΠ, περίμετρος μέσης, τριγλυκερίδια, HDL-C χοληστερόλη και αρτηριακή πίεση εμφανίζουν έναν $OR < 1$ (0,6 - 0,8) σε όλες τις περιπτώσεις μετά την προσαρμογή για ηλικία και χρόνια νοσήματα, η εκτίμηση είναι συμβατή με αρνητική συσχέτιση (δηλαδή δυνητικά ρόλο προστατευτικό) αλλά τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά ($p_value 0,509-0,754$) μετά την προσαρμογή για ηλικία και χρόνια νοσήματα. Ενώ ο σχετικός λόγος της γλυκόζης ήταν 1.2 (95% Δ.Ε. 0,4-1,3), μετά την προσαρμογή για ηλικία και χρόνια νοσήματα. Αναλυτικότερα αποτελέσματα φαίνονται στους **Πίνακα 8**.

3.1.3 Ανάλυση επιβίωσης

Τον Δεκέμβριο του 2010 είχαν πεθάνει 66 άτομα από τα 88 (75%). Η διάμεσος του χρόνου επιβίωσής τους ήταν 6,6 (95% ΔΕ 4,9 έως 8,3) έτη. Όπως προκύπτει από το **Γράφημα 8**, οι άνδρες με ελλειμματικότητα των γνωστικών λειτουργιών τείνουν να έχουν χειρότερη επιβίωση. Η διάμεσος για τα άτομα χωρίς γνωστική βλάβη είναι 7,7 έτη (95% Δ.Ε. 5,1-10,3), ενώ για τα άτομα με γνωστική δυσλειτουργία η διάμεσος είναι 4,9 έτη (95% Δ.Ε. 2,6-7,1). Στην παλινδρόμηση Cox, βρέθηκε ότι άτομα με ΗΓΕ έχουν 2,2 φορές τον κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τα άτομα που έχουν φυσιολογικά επίπεδα γνωστικής λειτουργίας (95% Δ.Ε. 1,4 έως 3,5, $p=0.002$). Η εκτίμηση του ΣΚ κινδύνου δεν αλλάζει όταν γίνεται τροποποίηση για την ηλικία και την ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων (ΣΚ 2,2 με 95% Δ.Ε. 1,3-3,6 και $p=0,002$).

Όπως φαίνεται στο **Γράφημα 9** η αυξημένη περίμετρος μέσης εμφανίζεται ως προστατευτικός παράγοντας σε σχέση με την επιβίωση (log rank $\chi^2=6,5$ με 1βε, $p=0.01$). Ο ΣΚ για τα άτομα με αυξημένη περίμετρο μέσης είναι 0,5 (95% Δ.Ε. 0,3-0,8, $p=0,012$), και η εκτίμηση του κινδύνου δεν αλλάζει όταν γίνεται τροποποίηση για την ηλικία και την ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων ΣΚ 0,5 (95% Δ.Ε. 0,2-0,8, $p=0,011$). Η διάμεσος για τα άτομα που έχουν περίμετρο μέσης κάτω από 94cm είναι 5,9 έτη με

(95% Δ.Ε. 4,5-7,3) ενώ η διάμεσος για εκείνους που έχουν περίμετρο μέσης πάνω από 94 cm είναι 7,6 έτη με (95% Δ.Ε. 3,1-12,1).

Καλύτερη επιβίωση επίσης φαίνεται να έχουν τα άτομα με αυξημένο επίπεδο τριγλυκεριδίων (**Γράφημα10**). Η διάμεσος για τα άτομα με φυσιολογικό επίπεδο τριγλυκεριδίων είναι 6,1 έτη(95% Δ.Ε. 4,5-7,6), ενώ για εκείνους με αυξημένο είναι 8,8 έτη(95% Δ.Ε. 3,9-13,8). Προστατευτικός φαίνεται να είναι ο παράγοντας 2 του μεταβολικού συνδρόμου, με εκείνους που έχουν αυξημένα τριγλυκερίδια να έχουν ένα σχετικό κίνδυνο 0,6 (95% Δ.Ε. 0,3-1,2, $p=0,170$). Τα αποτελέσματα δεν αλλάζουν ιδιαίτερα όταν γίνεται τροποποίηση για ηλικία και χρόνια νοσήματα ΣΚ 0,6 (95% Δ.Ε. 0,3-1,3, $p=0,259$), χωρίς να είναι όμως στατιστικά σημαντικά.

Όπως προκύπτει από το **Γράφημα11** τα άτομα με HDL-C κάτω από 1 mmol/L είχαν καλύτερη επιβίωση. Η διάμεσος για αυτούς με υψηλά επίπεδα HDL-C χοληστερόλης είναι 5,8 έτη (95% Δ.Ε. 4,4-7,3), ενώ για εκείνους που είχαν κάτω από 1 mmol/L είναι 8,9 έτη(95% Δ.Ε. 6,1-11,8). Προστατευτικός φαίνεται να είναι ο παράγοντας 3 του μεταβολικού συνδρόμου με ένα σχετικό κίνδυνο 0,5 (95% Δ.Ε. 0,3-1,02, $p=0,062$). Τα αποτελέσματα δεν αλλάζουν ιδιαίτερα όταν γίνεται τροποποίηση για ηλικία και ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων ΣΚ 0,6 (95% Δ.Ε. 0,3-1,1, $p=0,156$).

Όπως προκύπτει από την καμπύλη επιβίωσης (**Γράφημα12**) τα άτομα με αυξημένη αρτηριακή πίεση φαίνεται να είχαν καλύτερη επιβίωση. Η διάμεσος για τα άτομα με χαμηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης είναι 4,3 έτη(95% Δ.Ε.0,0-9,5) και για τα άτομα με αυξημένη πίεση η διάμεσος είναι 6,7 έτη(95% Δ.Ε. 4,9-8,6). Η ύπαρξη του παράγοντα 4 φαίνεται να είναι προστατευτική - σχετικός κίνδυνος 0,7 (95% Δ.Ε. 0,3-1,6, $p=0,493$). Τα αποτελέσματα δεν άλλαξαν ιδιαίτερα όταν έγινε τροποποίηση για ηλικία και χρόνια νοσήματα ΣΚ 0,9 (95% Δ.Ε. 0,4-2,0, $p=0,894$).

Όπως προκύπτει από το **Γράφημα13** τα άτομα με αυξημένη γλυκόζη στο αίμα είχαν χειρότερη επιβίωση. Η διάμεσος για τα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης είναι 7,5 έτη (95% Δ.Ε. 6,09-9,08) και για εκείνους με αυξημένα 3,6 έτη (95% Δ.Ε. 0,7-6,5). Τα άτομα με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης έχουν 1,9 φορές κίνδυνο να πεθάνουν σε σχέση με τα άτομα που έχουν φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης (95% Δ.Ε. 1,01-3,08, $p=0,018$). Η εκτίμηση του κινδύνου δεν αλλάζει όταν γίνεται τροποποίηση για την ηλικία και την ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων ΣΚ 1,8(95%Δ.Ε. 1,08-3,2, $p=0,024$).

Όπως προκύπτει από το **Γράφημα14** τα άτομα με χρόνια νοσήματα έχουν χειρότερη επιβίωση. Η διάμεσος για άτομα χωρίς χρόνια νοσήματα είναι 9,5 έτη (95% Δ.Ε. 7,4-11,4) ενώ για τα άτομα με χρόνια νοσήματα είναι 5,4 έτη (95% Δ.Ε.4,5-6,3). Τα άτομα που έχουν χρόνια νοσήματα έχουν 1,7 φορές τον κίνδυνο να πεθάνουν σε σχέση με τα άτομα που δεν έχουν χρόνια νοσήματα(95% Δ.Ε. 1,01-3,08, $p=0,04$). Η εκτίμηση του κινδύνου δεν αλλάζει ιδιαίτερα όταν γίνεται τροποποίηση για την ηλικία ΣΚ 1,6(95% Δ.Ε. 0,9-2,8, $p=0,09$).

Όπως προκύπτει και από το **Γράφημα15** καλύτερη επιβίωση φαίνεται να έχουν τα άτομα με περισσότερους παράγοντες ΜΣ. Η διάμεσος για κανένα έως ένα παράγοντα είναι 6,0 έτη (95% Δ.Ε. 4,5-7,6). Για δυο παράγοντες είναι 5,3 έτη (95% Δ.Ε. 2,8-7,8) και για τρεις έως τέσσερις παράγοντες 8,2 έτη (95% Δ.Ε. 3,5-12,9). Τα άτομα με δυο παράγοντες ΜΣ έχουν σχετικό κίνδυνο 0,9 (95% Δ.Ε.0,5-1,6, $p=0,721$), ενώ αυτά με τρεις έως τέσσερις παράγοντες έχουν ΣΚ 0,5 (95% Δ.Ε. 0,3- 1,09, $p=0,097$). Τα αποτελέσματα δεν αλλάζουν όταν γίνεται τροποποίηση για ηλικία και ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων. Ο ΣΚ για άτομα με δυο παράγοντες είναι 0,9 (95% Δ.Ε. 0,5-1,8, $p=0,959$) και για τρεις έως τέσσερις ΣΚ 0,7 (95% Δ.Ε. 0,3-1,3 , $p=0,320$).

Αποτελέσματα από τα μοντέλα Cox regression έδειξαν ότι τα άτομα με ήπια γνωστική ελλειμματικότητα έχουν δυο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν από όλα τα αίτια, σε σχέση με αυτούς χωρίς ελλειμματικότητα (95% Δ.Ε. 1,2-3,03, $p=0,003$). Τα άτομα που έχουν αυξημένη γλυκόζη έχουν 1,7 (95% Δ.Ε. 1,02-3,03, $p=0,04$) φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν, σε σχέση με αυτούς που η γλυκόζη κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Η εκτίμηση κινδύνου δεν άλλαξε ιδιαίτερα όταν προστέθηκε η ηλικία στο μοντέλο. Ο ΣΚ για εκείνους που είχαν ΗΓΕ σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν είναι 2,1 (95% Δ.Ε. 1,3-3,5, $p=0,003$). Ο ΣΚ για εκείνους που είχαν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν είναι 1,6 (95% Δ.Ε. 0,9-2,7, $p=0,086$).

3.2 Ανάλυση διαθέσιμων δεδομένων και αντικατάσταση με τον μέσο (available case analysis & mean imputation)

Στον **Πίνακα 2** απεικονίζονται τα ποσοστά των ελλειπουσών τιμών της κάθε μεταβλητής. Τα μεγαλύτερα ποσοστά των ελλειπουσών τιμών σε κάποια μέτρηση είχαν: ο παράγοντας 5 του ΜΣ, η αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης αίματος 25%, η

ύπαρξη ή μη χρόνιων νοσημάτων 21% και ο παράγοντας 4 του ΜΣ η αυξημένη αρτηριακή πίεση 21%, ενώ οι υπόλοιπες μεταβλητές είχαν ποσοστά κάτω του 16%.

Όπως παρατηρείτε στον **Πίνακα 3** δεν υπάρχουν ιδιαίτερες διαφορές ανάμεσα στα χαρακτηριστικά των ατόμων με πλήρη και ελλιπή δεδομένα μιας και οι μέσες τιμές των μεταβλητών ανάμεσα στις 2 κατηγορίες ατόμων είναι περίπου η ίδιας. Το αποτέλεσμα του ελέγχου Little's MCAR test δεν ήταν στατιστικά σημαντικό ($\chi^2 = 56,7$, βε = 44, $p = 0,10$) οπότε δεν υπήρχαν ενδείξεις για την απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης ότι τα δεδομένα λείπουν εντελώς τυχαία (Missing Completely At Random).

Πραγματοποιήθηκε συγχρονική ανάλυση στα διαθέσιμα δεδομένα 131 ατόμων (με ελλιπείς παρατηρήσεις) καθώς και ανάλυση των δεδομένων με την αντικατάσταση των ελλιπών παρατηρήσεων από τον μέσο (131 άτομα). Δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες διαφορές στον συντελεστή της παλινδρόμησης ούτε στον OR στην πρώτη και δεύτερη περίπτωση συγκρίνοντας, με τα πλήρη δεδομένα. Στα διαθέσιμα δεδομένα καθώς και στα δεδομένα με την αντικατάσταση του μέσου, σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρήθηκαν μικρότερα p-value από ότι στα πλήρη δεδομένα.

4. Συζήτηση

4.1. Ευρήματα υπό το φώς βιβλιογραφίας

Στην παρούσα μελέτη τέσσερις παράγοντες του ΜΣ βρέθηκαν να έχουν αρνητική συσχέτιση (δηλαδή δυνητικά προστατευτικό ρόλο) ως προς την ΗΓΕ των ανδρών ηλικίας 80-89 ετών και μόνο η αυξημένη γλυκόζη είχε δυνητικά επιβαρυντικό ρόλο στην ΗΓΕ. Καμία σχέση δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική. Η ηλικία βρέθηκε να σχετίζεται αρνητικά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την βαθμολογία MMSE σχεδόν σε όλα τα μοντέλα της πολύπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης. Επίσης σε όλα τα μοντέλα της πολύ-παραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης η ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων είχε ένα σχετικό λόγο πάνω από ένα, χωρίς όμως να αποτελεί ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Ο αριθμός των ΜΠ δεν φάνηκε να επηρεάζει την ΓΛ των ηλικιωμένων μιας και ο σχετικός λόγος ήταν κάτω από ένα (χωρίς στατιστική σημαντικότητα) στην παρουσία 2 ή και περισσότερων παραγόντων του ΜΣ. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση επιβίωσης συμφωνούν με αυτά της συγχρονικής ανάλυσης δίνοντας όμως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στον προστατευτικό ρόλο της αυξημένης περιμέτρου μέσης στην επιβίωση αλλά και στον επιβαρυντικό ρόλο της γλυκόζης και της ΗΓΕ (στην επιβίωση), ακόμη και μετά τον έλεγχο για ηλικία και ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων.

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει το συσχετισμό ανάμεσα στο ΜΣ και/ή τους πέντε παράγοντες που χρησιμοποιούνται για να το ορίσουν, καθώς και τη σχέση με την ΗΓΕ ή την άνοια στην προχωρημένη ηλικία. Τα αποτελέσματα τείνουν να διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία του πληθυσμού μελέτης. Το μεταβολικό σύνδρομο στη μέση ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο α) για ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία στην μετέπειτα ζωή, β) για σωματική και γνωστική έκπτωση που είναι σημαντικοί παράγοντες για υγιή γηρατειά. Πιο συγκριμένα, διαχρονικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία στην μέση ηλικία, η υπέρταση, η αυξημένη συνολική χοληστερόλη και ο σακχαρώδης διαβήτης συσχετίζονται με μειωμένη γνωστική λειτουργία στην μετέπειτα ζωή (Katsumata et al, 2011). Έχει αναφερθεί ότι το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία στη μέση ηλικία ήταν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για γνωστική έκπτωση στους ηλικιωμένους (Liu et al, 2013). Όσο ο πληθυσμός γηράσκει εντείνεται η ανάγκη για διαλεύκανση της ύπαρξης ή μη αυτής της σχέσης. Αρκετές μελέτες έδειξαν έναν αυξανόμενο κίνδυνο για άνοια ή γνωστική βλάβη σε ενήλικες στα

πρώιμα γηρατειά που είχαν ΜΣ σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν (Katsumata et al,2011). Παρόλο που ο συσχετισμός ανάμεσα στο ΜΣ και ΓΛ ήταν έντονος στην μέση ηλικία, δεν συνέβαινε το ίδιο στην προχωρημένη ηλικία (Liu et al,2013). Μια πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση σ' ένα μεγάλο δείγμα ατόμων ηλικίας 59-85 ετών από 13 διαχρονικές μελέτες βασισμένες σε πληθυσμό, βρήκε μια οριακή συσχέτιση μεταξύ του ΜΣ και της ΓΛ στους νεότερους ηλικιωμένους, ενώ αυτός ο συσχετισμός δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα των πιο ηλικιωμένων >70 ετών (Frizardi et al, 2014).

Οι ακόλουθες μελέτες επιβεβαιώνουν την σχέση του ΜΣ και της ΗΓΕ στην μέση ηλικία- στα πρώιμα γηρατειά. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης ασθενών μαρτύρων στην Ισπανία (με μέση ηλικία 63.8 και 61.6 αντίστοιχα), έδειξαν ότι το ΜΣ προκαλεί μείωση στη γνωστική απόδοση. Πιο συγκεκριμένα, το νεύρο-ψυχολογικό προφίλ των ασθενών χαρακτηρίστηκε από επιβράδυνση στην νοητική επεξεργασία και στις εκτελεστικές λειτουργίες (Segura et al, 2009). Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με μελέτη στην Ιαπωνία που πραγματοποιήθηκε σε άτομα ηλικίας ≥ 60 ετών όπου το ΜΣ συσχετίστηκε με χαμηλότερη γνωστική, εκτελεστική και νευρολογική λειτουργία, συμπτώματα κατάθλιψης και φοβίας (Roriz-Cruz et al, 2007). Επιπρόσθετα, αποτελέσματα προοπτικής μελέτης για 10 χρόνια έδειξαν ότι οι συμμετέχοντες με μακροπρόθεσμη έκθεση στο ΜΣ είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες στα διαγνωστικά τεστ αναφορικά με την λογική, λεξιλόγιο, επάρκεια σημειολογίας και μνήμη, συγκριτικά με τους συμμετέχοντες που δεν είχαν το σύνδρομο. Ενώ ύστερα από προσαρμογή για διάφορους δημογραφικούς παράγοντες φάνηκε το επάγγελμα να έχει μεγαλύτερη επίδραση από την εκπαίδευση (Akbaraly & Virtaven et al, 2010). Μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Κορέα σε ηλικιωμένους ($64 \pm 11,1$) βρήκε μια σημαντική σχέση ανάμεσα στο ΜΣ και τη γνωστική λειτουργία, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι το ανώτερο εκπαιδευτικό επίπεδο καθυστερεί την εμφάνιση άνοιας ενισχύοντας την γνωστική λειτουργία (Mi Oh et al, 2011). Επίσης τα αποτελέσματα μιας διαχρονικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία σε υποκείμενα 64-84 ετών, έδειξαν ότι η παρουσία του ΜΣ αποτελεί ΠΚ για εκδήλωση άνοιας στους ασθενείς με ΗΓΕ. Ανάμεσα στους πέντε παράγοντες του ΜΣ η υπερτριγλυκεριδαιμία, η κοιλιακή παχυσαρκία και η υπέρταση είχαν το υψηλότερο ποσοστό κινδύνου για εξέλιξη σε άνοια στους ασθενείς με ΗΓΕ (Solfrizzi et al, 2011).

Από την άλλη δεν υπάρχουν συναφή ευρήματα μέχρι πρόσφατα, που να υποδεικνύουν ότι ο επιπολασμός του ΜΣ ή των περισσότερων από τους βασικούς του παράγοντες στην προχωρημένη ηλικία (>80 ετών), συσχετίζεται με γνωστική έκπτωση (Katsumata et al,2011). Ωστόσο παρόμοια ευρήματα με την παρούσα μελέτη είχαν δυο προοπτικές έρευνες με μεγάλους αριθμούς υπερηλίκων. Η πρώτη αφορούσε άτομα 85- 90 ετών στην Ολλανδία, η οποία δεν ανέδειξε συσχέτισμό ανάμεσα στο ΜΣ και τη γνωστική έκπτωση στα 85 έτη. Το ΜΣ συσχετίστηκε με φθίνουσα ΓΕ στις ηλικίες 85-90 στην εξέταση MMSE.Αυτό το αποτέλεσμα αποδόθηκε στην γλυκόζη, το Δείκτη Μάζας Σώματος και σε ένα μικρότερο βαθμό στην πίεση(Van den Berg , 2007).Η δεύτερη εξέτασε μια πολυεθνική κοορτή στις ΗΠΑ με μέση ηλικία των συμμετεχόντων 75 έτη και άνω. Το μεταβολικό σύνδρομο δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για άνοια παρά μόνο ο διαβήτης και η υπερινσουλιναιμία (Muller et al, 2007). Ο Shigaefft και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια μελέτη ασθενών- μαρτύρων στην Βραζιλία το 2013 με μέση ηλικία των συμμετεχόντων (73,9 έτη \pm 5,9). Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι το ΜΣ δεν συσχετίστηκε με γνωστική ελλειμματικότητα σε αυτό τον πληθυσμό. Μια σημαντική διαφορά διαπιστώθηκε ανάμεσα στους ασθενείς και στους μάρτυρες αναφορικά με τους ΜΠ (περίμετρο μέσης, γλυκόζη, HDL-Χοληστερόλη) (Shigaefft et al,2013). Ακόμα αποτελέσματα από μια διαχρονική μελέτη στην Σουηδία σε ηλικιωμένους (μέση ηλικία 83 έτη) ανέδειξαν ότι τα άτομα με διαβήτη εμφάνισαν μεγαλύτερη γνωστική αλλαγή μέσα στο διάστημα των 6 ετών, συγκριτικά με τα άτομα που δεν έπασχαν από διαβήτη (στην συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το MMSE με όριο \leq 23όπως και στην δική μας) (Hassing et al,2004).

Διάφορες μελέτες ανέδειξαν ένα αντίστροφο συσχέτισμό ανάμεσα στους ΜΠ και την άνοια ή την γνωστική έκπτωση όπως: α) Έναν υψηλότερο κίνδυνο για άνοια σε άτομα 75 ετών και άνω με χαμηλή διαστολική πίεση αίματος. Ο ρόλος της πίεσης ως παράγοντας κινδύνου για άνοια είναι περίπλοκος και μπορεί να εξαρτάται από την ηλικία. Στους πολύ ηλικιωμένους, η χαμηλή πίεση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για άνοια ίσως επειδή μειώνεται η πίεση της εγκεφαλικής αιμάτωσης (Verghese et al, 2003).β) Ένα χαμηλότερο κίνδυνο για άνοια σε άτομα ηλικίας 70 και άνω με υψηλότερη συνολική χοληστερόλη. Αναφερόμενη υπερχοληστερολαιμία διαπιστώθηκε ότι δρά προστατευτικά ως προς την ανάπτυξη άνοιας, εκδήλωση γνωστικής έκπτωσης και θάνατο κατά την διάρκεια των 6 ετών παρακολούθησης

(Piguet et al,2003).γ) Ένα μειωμένο κίνδυνο για άνοια σε ενήλικες (μέση ηλικία 71,8 έτη) με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (Hughes et al,2009).Τα παραπάνω αποτελέσματα συμφωνούν με την κατεύθυνση των ευρημάτων από την παρούσα μελέτη, αν και στην παρούσα μελέτη συσχετίστηκαν οι ΜΠ με την ΗΓΕ και όχι με την άνοια. Σημειώνεται ότι στην συγχρονική ανάλυση τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά.

Οι μεταβολικοί παράγοντες έδειξαν πιθανά οφέλη στην επιβίωση των συμμετεχόντων σε αυτή την μελέτη, αποτελέσματα που ήταν παρόμοια και με άλλες έρευνες (Chiang et al, 2012).Η αυξημένη περίμετρος μέσης, τα υψηλά τριγλυκερίδια, η αυξημένη πίεση αίματος, χάριζαν περισσότερα έτη ζωής στους ηλικιωμένους της παρούσας μελέτης. Κάποιοι λόγοι που πιθανώς να εξηγούν τον προστατευτικό ρόλο του ΜΣ στους ηλικιωμένους είναι: 1)η απώλεια βάρους μπορεί να αποτελεί ένα υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας σε ηλικιωμένους. Σε αυτή την μελέτη το ΜΣ ήταν ευαίσθητο στην αλλαγή βάρους, υποδηλώνοντας ότι τα άτομα χωρίς ΜΣ μπορεί να είχαν βιώσει ορισμένη απώλεια βάρους η οποία να τους οδήγησε σε υψηλά ποσοστά θνησιμότητας (Chiang et al, 2012).Αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης σε μεγάλο δείγμα ατόμων ηλικίας 17-85 ετών υποστηρίζουν ότι η περίμετρος μέσης τροποποιημένη για το ΔΜΣ είναι ένας ισχυρός και ανεξάρτητος συσχετισμός για θνησιμότητα από όλα τα αίτια πριν την ηλικία των 65.Αυτή όμως η σχέση εξαφανίζεται σε άτομα άνω των 65 ετών, υποδεικνύοντας μια διαφορετική επίδραση του σπλαχνικού λίπους ανάλογα με την ηλικία (Thomas et al,2013). 2)Το «αντίστροφο ΜΣ» ο χαμηλός ΔΜΣ, η χαμηλή διαστολική πίεση αίματος, η χαμηλή συνολική και HDL-Χοληστερόλη και η υψηλή ευαισθησία στην ινσουλίνη μπορεί να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας στους ηλικιωμένους (Vischer et al 2009). 3) Ηχαμηλή πίεση αίματος, τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης ορού και ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος συσχετίστηκαν με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση σε ηλικιωμένους και υπερήλικες. Το εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα λόγω της κακής διατροφής ενισχύει την πιθανότητα μολυσματικών νόσων στους ηλικιωμένους και αύξηση της πιθανότητας θνησιμότητας λόγω κατεστραμμένης ομοιόστασης και λειτουργικής ανεπάρκειας (Chiang et al, 2012).

Οι μηχανισμοί που συνδέουν το ΜΣ με την ΓΕ δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοήσιμοι. Η πιο απλή εξήγηση για τον συσχετισμό ανάμεσα στο ΜΣ και την ΓΕ είναι ότι και τα δύο προκύπτουν από την διαμεσολάβηση της καρδιοαγγειακής

νόσου. Η υπεργλυκαιμία, η οποία αποτελεί ένδειξη για αντίσταση στην ινσουλίνη και το κύριο στοιχείο του ΜΣ, μπορεί να έχει άμεσα αρνητικά αποτελέσματα στην γνωστική λειτουργία ή έμμεσα μέσω του διαβήτη (Liu et al, 2009). Σε ασθενείς με διαβήτη η επίπτωση της άνοιας αυξάνει κατά 50-100%. (Xu et al, 2010). Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να εξηγήσουν αυτούς τους μηχανισμούς που παρεμβάλλονται μεταξύ του ΜΣ, του διαβήτη και της ΗΓΕ σε ηλικιωμένα άτομα. Η παρουσία της αυξημένης γλυκόζης αίματος στην παρούσα μελέτη καθώς και σε άλλες έρευνες είχε επιβαρυντικό ρόλο όσον αφορά την επιβίωση. Τα άτομα με αυξημένη γλυκόζη αίματος είχαν 1,2 φορές (95%Δ.Ε.0,4-1,3) μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΗΓΕ σε σχέση με άτομα που δεν είχαν αυξημένη γλυκόζη. Τα αποτελέσματα μίας συγχρονικής μελέτης με μέση ηλικία συμμετεχόντων 69.4έτη έδειξαν ότι οι συμμετέχοντες με γνωστική δυσλειτουργία είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος και ο διαβήτης συσχετίστηκε σημαντικά με την γνωστική ελλειμματικότητα. Κατά συνέπεια η υπεργλυκαιμία θα μπορούσε να είναι ο κύριος παράγοντας που οδηγεί σε ένα συσχετισμό του ΜΣ με την ΓΕ (Liu et al,2009). Μια μελέτη ασθενών -μαρτύρων στην Βραζιλία με μέση ηλικία των συμμετεχόντων (73,9±5,9 έτη) διαπίστωσε ότι ο διαβήτης και ο προ-διαβήτης επιταχύνουν καθοριστικά την εξέλιξη της ΗΓΕ σε άνοια και προβλέπουν την εμφάνιση άνοιας σε περισσότερο από 3 έτη σε ανθρώπους με ΗΓΕ. Ο συσχετισμός του διαβήτη με την ΗΓΕ είναι λιγότερο έκδηλος στους ηλικιωμένους (Xu et al, 2010).

Αποτελέσματα από την παρούσα μελέτη έδειξαν ότι η ύπαρξη του διαβήτη σε υψηλά επίπεδα, σε συνδυασμό με την ΗΓΕ αυξάνει τον κίνδυνο για θνησιμότητα από κάθε αιτία 1,7 φορές και 2,1 φορές αντίστοιχα. Η αρνητική επίδραση της αυξημένης γλυκόζης στην επιβίωση επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες προοπτικής. Με την παρουσία υψηλής τυχαίας γλυκόζης αίματος το ΜΣ έχει ένα σημαντικό αρνητικό αποτέλεσμα στην επιβίωση (64,4% vs 95,2%, logrank p=0,02) (Khanam et al, 2011). Οι άνδρες με ΗΓΕ της παρούσας μελέτης είχαν 2,8έτη λιγότερο μέσο χρόνο ζωής. Ακόμα η ύπαρξη της ΗΓΕ αυξάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας κατά 2,2φορές(95%Δ.Ε.1,3-3,6 ,p=0,002) περισσότερο και μετά την τροποποίηση για ηλικία και ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων. Παρόμοια αποτελέσματα με τα δικά μας παρουσιάζει μια προοπτική μελέτη που εξέτασε άτομα ηλικίας 65-79, 80-89, 90-99. Η ΗΓΕ αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για θάνατο ανάμεσα σε

ηλικιωμένους άνδρες (80-89 ετών) με ένα ΣΚ 2,7 (95%Δ.Ε 1,19-3,17, $p=0,0006$) ύστερα από έλεγχο για συμμεταβλητές (Perls et al, 1993).

Όσον αφορά τις ελλείπουσες τιμές δεν έχουμε ενδείξεις ότι τα δεδομένα δεν λείπουν εντελώς τυχαία. Αυτό φαίνεται από το αποτέλεσμα του ελέγχου Little's MCAR test καθώς και από τον **Πίνακα 3**. Όποτε η ανάλυση που έγινε στα πλήρη δεδομένα μπορούμε να θεωρήσουμε ότι δίνει έγκυρα αποτελέσματα. Ούτως η άλλως, ένας από τους καταλληλότερους τρόπους διαχείρισης των ελλειπουσών τιμών και από την βιβλιογραφία είναι η ανάλυση στα πλήρη δεδομένα σε σύγκριση με την ανάλυση στα διαθέσιμα δεδομένα και με την αντικατάσταση των ελλειπουσών τιμών από τον μέσο. Μια σύγχρονη μέθοδος διαχείρισης των ελλειπουσών τιμών, που είναι πιο αποτελεσματική από τους παραδοσιακούς τρόπους (που προαναφέρθηκαν) και παρουσιάζει υπολογιστικές δυσκολίες, είναι η μέθοδος «πολλαπλής αντικατάστασης» (multiple imputation method-IM). Ειδικά η μέθοδος IM, είναι σημαντικό ότι παράγει ένα σύνολο δεδομένων που διατηρούν τόσο τη συνολική μεταβλητότητα του πληθυσμού όσο και τις σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών (Carpenter & Kenward, 2013). Ως συνέχεια αυτής της μελέτης καθώς και για να επιβεβαιωθεί ποια είναι η κατεύθυνση της σχέσης ΜΣ-ΗΓΕ θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος πολλαπλής αντικατάστασης για την ανάλυση των δεδομένων.

4.2. Περιορισμοί μελέτης

Ένας από τους βασικούς περιορισμούς της μελέτης είναι το μικρό δείγμα (88 άτομα με πλήρη δεδομένα), γεγονός που καθιστά δύσκολο να πετύχουμε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Όμως, αν και δεν έχουμε στατιστική σημαντικότητα, το δείγμα είναι αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού μελέτης εφόσον η επιλογή των χωριών της Κρήτης που έγινε η δειγματοληψία, ήταν τυχαία. Οπότε θα μπορούσαμε να γενικεύσουμε τα αποτελέσματα μας στον ηλικιωμένο ανδρικό πληθυσμό, που είναι κάτοικοι σε αγροτικές περιοχές της Κρήτης. Μέρος της παρούσας μελέτη συμπεριελάμβανε την προοπτική παρακολούθηση των ανδρών (με μεγάλο ποσοστό να φτάνει στο τελικό σημείο) οπότε έχει αρκετά μεγάλη ισχύ. Η παρούσα μελέτη είναι από τις ελάχιστες που εξετάζουν την σχέση των ΜΠ με την ΗΓΕ (χωρίς άνοια) και την επιβίωση σε υπερήλικο πληθυσμό. Ο επιπολασμός της ΗΓΕ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα διαγνωστικά κριτήρια και τις διαδικασίες αξιολόγησης που

εφαρμόζονται στην κάθε μελέτη (Bischkopf et al, 2002). Στην παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκε μόνο το ερωτηματολόγιο MMSE για να εκτιμήσουμε την ύπαρξη της ΗΓΕ. Για την καλύτερη εκτίμηση θα μπορούσε να είχε συνδυαστεί και με άλλα εργαλεία όπως το ερωτηματολόγιο ADL και το επίπεδο εκπαίδευσης (δεν υπάρχουν δεδομένα για το επίπεδο εκπαίδευσης των συμμετεχόντων). Τρίτος περιορισμός είναι ότι το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη ήταν από την μετάφραση στα ελληνικά της πρώτης αγγλικής έκδοσης του ερωτηματολογίου MMSE το 1975 χωρίς να έχει γίνει πολιτισμική προσαρμογή και στάθμιση του ερωτηματολογίου σε υπερήλικο αγροτικό πληθυσμό. Έχει υποστηριχθεί ότι το MMSE ίσως να μην είναι το πιο κατάλληλο εργαλείο για την ανίχνευση της ΓΕ σε άτομα με φτωχή εκπαίδευση γιατί σε αυτήν την ομάδα ατόμων μπορεί να υποδηλώσει μια έκπτωση στις γνωστικές λειτουργίες που στην πραγματικότητα να μην υπάρχει (<http://alzheimers.org.uk>). Οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες ήταν αγρότες με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης, οπότε ίσως να υπήρχε υπερεκτίμηση της ΗΓΕ. Παρόλα αυτά, από την βιβλιογραφία παρατηρείται ότι το όριο που χρησιμοποιήθηκε (23) καθώς και το εργαλείο MMSE είναι το πλέον κατάλληλο για την ανίχνευση της ΗΓΕ στα αρχικά στάδια ήπια και μέτρια ελλειμματικότητα (Tombaugh et al, 1992). Εκτός αυτού ο όρος ΗΓΕ (ήπια-μέτρια-σοβαρή) δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα (Burns & Zaudig, 2002). Τέταρτος περιορισμός είναι ότι οι πληροφορίες που συλλέχτηκαν από αυτό-αναφορά όπως το ιατρικό ιστορικό και συγκεκριμένα η ύπαρξη χρόνιων ασθενειών, μπορεί να κρύβει κάποιο λάθος πληροφορίας (information bias).

4.3. Συνέπειες ευρημάτων ως προς τη Δημόσια Υγεία

Μετά την εξέταση των δεδομένων μας αλλά και από την βιβλιογραφία, διαπιστώσαμε ότι οι σχέσεις μεταξύ των ΜΠ και της ΗΓΕ δεν είναι τόσο ξεκάθαρες στα ηλικιωμένα άτομα. Ίσως οι ΜΠ έχουν ένα δυνητικά προστατευτικό ρόλο στην ΗΓΕ των ηλικιωμένων αλλά και στην επιβίωση τους (εκτός από τα αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης). Παρόλο που η προγνωστική σημασία του ΜΣ στους ηλικιωμένους μπορεί να μην είναι τόσο σημαντική, όσο είναι στους μεσήλικες, ο ισχυρός συσχετισμός του ΜΣ και των γηριατρικών συνδρόμων όπως είναι η έκπτωση λειτουργικότητας, η περιορισμένη κινητικότητα, η κατάθλιψη, το σύνδρομο αδυναμίας (ΣΑ) και η γνωστική ελλειμματικότητα αξίζει εκτεταμένης προσοχής από τους ειδικούς (Chiang et al, 2012). Η ύπαρξη της ΗΓΕ είχε αρνητική επίδραση στην επιβίωση των ατόμων της μελέτης μας. Η ΗΓΕ είναι ένας όρος υπό εξέλιξη για τον οποίο αν και δεν υπάρχει

ακριβής νοσολογικός ορισμός, ο ίδιος ο όρος αντανακλά μια σημαντική κλινική οντότητα. Η ΗΓΕ έχει κλινική και νοσολογική χρησιμότητα, οπότε θα πρέπει να συλλάβουμε το νόημα της έννοιας όχι μόνο για να παρέχουμε βοήθεια και συμβουλευτική σε μεμονωμένους ασθενείς αλλά και για να είναι εφικτή η πρόληψη της άνοιας γενικά, και ειδικά της νόσου Alzheimer's. Από την στιγμή που υπάρχουν πολλές σχετικές έννοιες της ΗΓΕ, είναι απαραίτητο να καταλήξουμε σε συμφωνία για μια μεμονωμένη αλλά αυστηρά καθορισμένη κατηγορία ΗΓΕ, η οποία θα δράσει ως πλατφόρμα για παρεμβάσεις. Είκοσι πέντε εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως έχουν άνοια. Η καλύτερη κατανόηση και παρέμβαση ως προς την ΗΓΕ θα βοηθούσε στην πρόληψη της άνοιας. Καθώς όλο και περισσότερες πληροφορίες είναι διαθέσιμες σχετικά με την αιτία της νόσου, ο εντοπισμός των προ-ανοικών σταδίων συμβάλει σημαντικά στην μείωση του ατομικού και κοινωνικού κόστους της νόσου (Burns & Zaudig, 2002).

Αναφορικά με το σύνδρομο αδυναμίας (ΣΑ), έχει αναγνωριστεί ευρέως ως ένας μεγάλος προγνωστικός παράγοντας για συνοσηρότητα και θνησιμότητα σε ηλικιωμένα άτομα (Cherniack et al, 2007), συχνά συνυπάρχοντας με ΜΣ. Παρόλο που ποικίλουν οι ορισμοί του, οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι χαρακτηρίζεται από μια μειωμένη λειτουργική ικανότητα και προσαρμοστική ικανότητα. Οι εν λόγω μειώσεις απορρέουν από μια σωρευτική έκπτωση πολλαπλών υποσυστημάτων και καθιστούν το άτομο περισσότερο ευάλωτο.. Τα πιο ευρέως αποδεκτά κριτήρια είναι αυτά που προτείνουν ο Fried και οι συνεργάτες του, οι οποίοι ορίζουν το ΣΑ ως σύνδρομο που περιλαμβάνει τρία ή περισσότερα από τα ακόλουθα: αδυναμία, μειωμένη ταχύτητα βαδίσματος, αυτό-αναφερόμενη εξάντληση, χαμηλή σωματική δραστηριότητα και ακούσια απώλεια βάρους. Η παρουσία του ΣΑ αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για νοσηλεία, ανικανότητα, μειωμένη κινητικότητα, πτώση, ακόμα και θάνατο (Cherniack et al, 2007). Ο επιπολασμός και το κόστος του ΜΣ και του ΣΑ θα αυξηθεί δραματικά εξαιτίας της πανδημίας παχυσαρκίας και του ολοένα και αυξανόμενου γηράσκοντος πληθυσμού. Η εξάσκηση με αντιστάσεις είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο ενάντια σε αυτά τα σύνδρομα. Η εξάσκηση αυτή έχει ευεργετικό αποτέλεσμα στην σύνθεση του σώματος, καθώς μειώνει το κοιλιακό λίπος, επίσης βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη την ανοχή στην γλυκόζη και μειώνει της τιμές πίεσης αίματος. Επιπροσθέτως, η εξάσκηση αυτή μπορεί να διατηρήσει ή ακόμα και να αυξήσει την πυκνότητα των οστών. Επομένως, η

εξάσκηση με αντιστάσεις αλλά και η αερόβια εξάσκηση θα πρέπει να αποτελέσει κεντρικό συστατικό των προγραμμάτων για την προώθηση της Δημόσιας Υγείας (Sundell et al, 2011).

5. Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι σχέσεις μεταξύ των ΜΠ και της ΗΓΕ δεν είναι ξεκάθαρες στα ηλικιωμένα άτομα. Ίσως κάποιοι ΜΠ να έχουν ένα δυνητικά προστατευτικό ρόλο στην ΗΓΕ των ηλικιωμένων αλλά και στην επιβίωση τους. Δεν φαίνεται να έχουν όλοι οι μεταβολικοί παράγοντες την ίδια σχέση με την ΗΓΕ και την επιβίωση σε άνδρες ηλικίας 80-89 ετών. Η αυξημένη γλυκόζη αίματος στην μελέτη μας αλλά και στην πλειοψηφία άλλων μελετών, είχε αρνητική επίδραση στην νόσηση στα ηλικιωμένα άτομα. Ο αριθμός των ΜΠ δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την ΓΛ και την ΗΓΕ σε υπερήλικες άνδρες. Δεν συνιστάται λοιπόν να εξετάζεται μόνο η ύπαρξη του ΜΣ αλλά και οι επιμέρους παράγοντες. Όσον αφορά τον χειρισμό των ελλειπουσών τιμών, βρέθηκε ότι η αντικατάσταση από το μέσο είχε μικρότερα (λανθασμένα) p-values ως αποτέλεσμα, όπως αναμενόταν. Περισσότερες προοπτικές μελέτες χρειάζονται σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα για να επιβεβαιωθεί η κατεύθυνση της σχέσης των ΜΠ ως προς την ύπαρξη της ΗΓΕ.

6.Βιβλιογραφία

Akbaraly T. N., Kivimaki M., Ancelin M .L., Barberger-Gateau P., Mura T, Tzourio C., TouchonJ., RitchieK., BerrC. (2010) *Metabolic Syndrome, Its Components, and Mortality in the Elderly*, JClin Endocrinol Metab. 95:E327-E332

Akbaraly T. N., Virtaven M. , Kivimaki M., Marmot M. G., Shipley M. J., Ferrie J. E., Tabak A. G., Singh-Manoux A., Jokela M. (2010) *Metabolic Syndrome Over 10 Years and Cognitive Functioning in Late Midlife* ,Diabetes Care.33:84-9

AlbertiK. G .M. M., Eckel R. H., Grundy S.M., Zimmet P. Z., Cleeman J. I., Donato K. A., Fruchart C. J., James W. P. T., Loria C. M., Smith S. C. (2009) *Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*,Circulation.120:1640-1645

Allison PD (2009) Chapter 4 *Missing Data* in RE Millsap & A Maydeu-Olivares *The SAGE Handbook of Quantitative Methods in Psychology*

Almquist M, Johansen D., Bjorge T., Ulmer H., Lindkvist B. , Stocks T., Hallmans G., Engeland A., Rapp K., Jonsson H., Selmer R., Diem G., Haggstrom C. ,Tretli S., Stattin P. , Manjer J. (2011) *Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can)*,Cancer Causes Control.22:743–751

Ballesteros S., Mayas J., Manuel J.R. (2012) *Cognitive function in normal aging and in older adults with mild cognitive impairment*, Psicothema.25:18-24

Bischkopf J., Busse A., Angermeyer M.C. (2002) *Mild cognitive impairment – a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches*, Acta Psychiatr Scand.106:403–14

Blumenthal R.S (2005) *The metabolic syndrome as a risk factor for type 2 Diabetes and Cardiovascular disease*, Adv Stud Med. 5: 496-502

Buijsse B., Feskens E.J., Moschandreas J., Jansen E.H., Jacobs D.R., Kafatos A., Kok F.J., Kromhout D. (2007) *Oxidative stress, and iron antioxidant status in elderly men: differences between the Mediterranean south (Grete) and northern Europe (Zutphen)*, The European Society of Cardiology.14:495-500

Burns A , Zaudig M. (2002) *Mild cognitive impairment in older people*,Lancet.360: 1963–65

Busse A., Bischkopf J., Heller- Riedel S.G., Angermeyer M.C. (2003) *Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria*, British Journal of Psychiatry.182:449-454

Carpenter J., Kenward M. (2013) *Multiple imputation and its Application*, Wiley

Cherniack E.P., Florez H.J., Troen R.B. (2007) *Emerging therapies to treat frailty syndrome in the elderly*, Alternative Medicine Review.12:246-258

Chiang P.H., Liu C.L., Lin M.H., Peng L.N., CHen L.K., CHen J.D., Hou S.M. (2012) *Survival benefits of metabolic syndrome among older men 75 years and over in Taiwan*, The Journal of Nutrition, Health & Aging.16: 520-4

De Carli C. (2003) *Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment*, Lancet Neurology. 2:15-21

De Oliveira Silva A., Tibana R.A., Oliveira Karnikowski M.G. ,Funghetto S.S., Prestes J. (2013) *Inflammatory status in older women with and without metabolic syndrome: is there a correlation with risk factors?*, Clinical Interventions in Aging.8:361–367

Exel E., Gussekloo J., de Craen A.J.M., van der Wiel B.A., Houx P., Knook D.L., Westendorp R.G.J. (2001) *Cognitive function in the oldest old: women perform better than men*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 71:29–32

Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.(1975)*Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*, J Psychiatric Res.12:189–98

- Fountoulakis K., Tsolaki M., Chantzi H., Kazis A. (2000) *Mini Mental State Examination (MMSE): A validation study in Greece*, American journal of Alzheimer's disease and Other Dementias.15:342-5
- Frizardi V. (2014) *Impact of metabolic Syndrome on Cognitive Decline in Older Age: Protective or Harmful, Where is the Pitfall?*, Journal of Alzheimer's.41:163-167
- Gauthier S., Reisberg B., Zaudig M., Petersen R.C., Ritchie K., Broich K., Belleville S., Brodaty H., Bennett D., Chertkow H., Cummings J.L., Leon M., Feldman H., Ganguli M., Hampel H., Scheltens P., Tierney M.C., Whitehouse P., Winblad B. (2006) *Mild Cognitive Impairment*, Lancet: 367:1267-70
- Greenwood C. E., Winocur G. (2005) *High-fat diets, insulin resistance and declining cognitive function*, Neurobiology of Aging 26:42–5
- Hanninen T., Hallikainen M., Tuomainen S., Vanhanen M., Soininen H. (2002) *Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects*, Acta Neurol Scan.106: 148–154
- Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P., Mitchell B.D., Morales P.A., Stern M.P. (1992) *Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X)*. Diabetes.41:715-722
- Hassing L.B., Hofer S.M., Nilsson S. E., Berg S., Petersen N.L., McClearn G., Johansson B. (2004) *Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study*, Age and Ageing.33: 355–361
- Hosmer D.W. and Lemeshow S. (1980) "A goodness-of-fit test for the multiple logistic regression model." Communications in Statistics.A10:1043-1069
- Hughes T.F., Borenstein A.R., Schofield E., Wu Y., Larson E.B. (2009) *Association between late-life body mass index and dementia*, Neurology.72:1741–1746
- Huijbregts P.P., Feskens E.J., Räsänen L., Fidanza F., Alberti-Fidanza A., Nissinen A., Giampaoli S., Kromhout D. (1998) *Dietary patterns and cognitive function in elderly men in Finland, Italy and the Netherlands*, European Journal of Clinical Nutrition (EJCN).52:826-31

Kafatos A, Diacatou A. (1997) *Heart disease risk-factor status and dietary changes in the Cretan population over the past 30y, the Seven Countries Study.*65:1882-6

Katsumata Y., Todoriki H., Higashiuesato Y., Yasura S., Willcox D.S., Ohya Y., Willcox B.J., Dodge H.H. (2011)*Metabolic Syndrome and Cognitive Decline Among the Oldest Old in Okinawa: In Search of a Mechanism. The KOCO Project, Journal of Gerontology: Biological Sciences.* 26:126-134

Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, Van Buchem FS, Buzina R, Djordjević BD, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, et al. (1967) *Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries, Acta Med Scand Suppl.*460:1–392.

Khanam M.A., Qiu C., Lindeboom W., Streatfield P.K., Kabir Z.N., Wahlin A (2011) *The Metabolic Syndrome: Prevalence, Associated Factors, and Impact on Survival among Older Persons in Rural Bangladesh, PLoS ONE.*6:1-7

Laudisio A., Marzetti E., Pagano F., Cocchi A., Franceschi C., Bernabei R., Zuccala G. (2008) *Association of metabolic syndrome with cognitive function, the role of sex and age, Clinical Nutrition.* 27:747-754

Little, R. J. A. (1998) *A test of missing completely at random for multivariate data with missing values, Journal of the American Statistical Association.*83:1198 – 1202

Liu C.Y., Zhou H.D., Xu Z.Q., Zhang W.W., Li X.Y., Zhao J. (2009)*Metabolic syndrome and cognitive impairment amongst elderly people in Chinese population: a cross-sectional study, European Journal of Neurology.*16: 1022–1027

Liu C-L., Lin M.H., Peng L.N., Chen L.K., Su C.T., Liu L.K., L.-Y. Chen L.Y. (2013) *Late- Life metabolic syndrome prevents cognitive decline among older men aged 75 years and over: one-year prospective Cohort study, The Journal of Nutrition, Health & Aging.*17:523-526

Maier H., McGue M., Vaupel J.W., Christensen K. (2002) *Cognitive Impairment and Survival at Older Ages, Brain and longevity Springer.*131-144

- Mi Oh H., Hong Kim S., Kang S.G., Park S. J., Song S.W.(2011) *The Relationship between Metabolic Syndrome and Cognitive, Function* Korean J Fam. Med,32:358-366
- Moschandreas J. ,Kafatos A., Aravanis C., Dontasc A., Menottid A., Kromhoute D. (2005) *Long-term predictors of survival for the Seven Countries Study cohort from Crete: From 1960 to 2000*,International Journal of Cardiology.100:85– 91
- Muller M., Tang M.X., Schupf N., Manly J., Mayeux R., Luchsinger A.J. (2007) *Metabolic Syndrome and Dementia Risk in a Multiethnic Elderly Cohort, Dementia, Geriatric Cognitive Disorders*.24:185-192
- Neale R., Brayne C., Johnson A.L. (2001) *Cognition and survival: an exploration in a large multicentre study of the population aged 65 years and over*, Journal of Epidemiology. 30:1383-88
- Nooyens A.C.J., Spijkerman A.M.W., Baan C.A., Verschuren W.M.M. (2010) *Type 2 Diabetes and Cognitive Decline in Middle-Aged Men and Women*, Diabetes Care: Dutch
- Patterson J.S.C., Gass A.D. (2001) *Screening for Cognitive Impairment and Dementia in the Elderly*,The Canadian Journal of neurological Sciences 26:42-51
- Perls T.T., Morris J.N., Ooi W.L., Lipsitz L. (1993) *The relationship between age, gender and cognitive performance in the very old: the effect of selective survival*, J Am Geriatr Soc.41:1193-201.
- Peruzzi P., Concato J., Kemper E., Holford T.R., Feinstein A.R. (1996) *A Simulation Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis*, J Epidemiol.49:1373-1379
- Piguet O., Grayson D.A., Creasey H., Bennett H.P., Brooks W.S. ,Waite L.M, Broe G.A. (2003) *Vascular Risk Factors, Cognition and Dementia Incidence over 6 Years in the Sydney Older Persons Study*,Neuroepidemiology.22:165–17
- Roriz-Cruz M., Rosset I., Wada T., Sakagami T., Ishine M., Roriz-Filho J., Cruz T.R.S., Hosseinkhani M., Rodrigues R.P., Sudoh S., Arai H., Wakatsuki Y., Souza A.C., Nakagawa M., Kita T., Matsubayashi K. (2007) *Cognitive impairment and*

frontal-subcortical geriatric syndrome are associated with metabolic syndrome in a stroke-free population , *Neurobiology of Aging*. 28:1723-1736

Saad M.A.N., Cardoso G. P., Martins W.A., Luis Guillermo Coca Velarde L. G.C. , Filho R.A.C. (2013) *Prevalence of Metabolic Syndrome in Elderly and Agreement among Four Diagnostic Criteria*, *Arq Bras Cardiol*.102:263-269

Sampson E.L., Bulpitt C. J., Fletcher A. (2009) *Survival of Community-Dwelling Older People: The Effect of Cognitive Impairment and Social Engagement*, *The American Geriatrics Society (JAGS)*. 57:985–991

Sathyanarayana Rao K.N., Subbalakshmi N.K. (2012) *Prevalence of metabolic syndrome and comorbid conditions in inmates of old age homes*, *Nitte University Journal of Health Science (NUJHS)*. 2:22-7

Seguraa B., Jurado M. A., Freixenet N., Albuinc C., Muniesad J., Junquía C. (2009) *Mental slowness and executive dysfunctions in patients with metabolic syndrome*, *Neuroscience letters*. 462:49-5

Shigaeffl N., Jacinto A.F., Mello Franco F.G., Chiochetta G., Cendoroglo M.S., Albuquerque Citero V. (2013) *Cognitive assessment in an elderly population with metabolic syndrome in Brazil*, *Dement Neuropsychol*.7:206-209

Solfrizzi V., Scafato E. , Capurso C., D’Introno A., Colacicco A., Frisardi V., Vendemiaie G. ,Baldereschi M., Crepaldi G., Carlo A., Galluzzo L., Gandin C., Inzitari D., Maggif S., Capurso A., Panza F. (2011) *Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia. The Italian Longitudinal Study on Aging*, *Neurobiology of Aging*. 32:1932-1941

Stott D.J. (2006) *Cognitive decline in ageing*, *Asian J Gerontology Geriatric*.1:21–5

Sundell J. (2011) *Resistance training Is an effective tool against metabolic and frailty syndromes*, *Advances in Preventive Medicine*.1-7

Thomas F., Pannier B. ,Benetos A., Vischer U. M. (2013) *Visceral obesity is not an independent risk factor of mortality in subjects over 65 years*, *Vascular Health and Risk Management*. 9:739–745

Thomas T.N, MacIntyre N.J. (1992) *The Mini –Mental State Examination: A Comprehensive Review*, JAGS:40.922-35

Van den Berg E., Biessels G.J., de Craen A.J.M., Gussekloo J., R.G.J. Westendorp R.G.J. (2007) *The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old*, Neurology.69:979-98

Verghese J., Lipton R.B., Hall C.B., Kuslansky G., Katz M.Z. (2003) *Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals*, Neurology December. 61:1667-1672

Vischer U.M, Safar M.E., Safar H., Iaria P., Le Dudal K., Henry O., Herrmann F.R., Ducimetiere P. , Blacher J. (2009) *Cardiometabolic determinants of mortality in a geriatric population: Is there a “reverse metabolic syndrome”?*, Diabetes and Metabolism.35:108–114

Vittinghoff E., Glidden D.V., Shiboski S.C., McCulloch C.E. (2010) *Regression Methods in Biostatistics: Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models* Springer (pages 188-190)

Wang X., Hsu F.C., Isom S. ,Walkup M.P. , Kritchevsky S. , Goodpaster B.H., Church S. , Pahor M., Stafford R.C. , Nicklas B.J. (2011) *Effects of a 12-Month Physical Activity Intervention on Prevalence of Metabolic Syndrome in Elderly Men and Women*, The journal of Gerontology: Medical Sciences. 67:417-424

Xu W., Caracciolo B., Wang H.X., Winblad B., Backman L., Qiu C., Fratiglioni L. (2010) *Accelerated Progression From Mild Cognitive Impairment to Dementia in People With Diabetes*, DIABETES.59:2829-35

Yaffe K., Kanaya A., Lindquist K., Simonsick E.M., Harris T., Shorr R.I., Tylavsky F.A., Newman A.B. (2004) *The Metabolic Syndrome, Inflammation, and Risk of Cognitive Decline*, America Medical Association (JAMA). 292:2237-2242

Yates K.F., Sweat V., Lai Yau P., Turchianoa M.M., Convit A. (2012) *Impact of Metabolic Syndrome on Cognition and Brain: A selected Review of the Literature*, National institutes of health (NIH) Arterioscler Thromb Vasc Biol.32:2060-2067

Τσάνταλη Ε., Οικονομίδης Δ., Ρηγοπούλου Σ., Πόρποδας Κ. (2012) *Οι επιδόσεις Ελλήνων στο Mini Mental State Examination με βάση την ηλικία και τη νοητική κατάσταση από την παιδική στην τρίτη ηλικία*, Νευρολογία.21:25-34

<http://alzheimers.org.uk/site/scripts/documents.php?categoryID=200465> (20/5/14)

<http://www.patient.co.uk/doctor/mini-mental-state-examination-mmse> (20/5/14)

<http://faculty.pepperdine.edu/shimels/Courses/Files/MMSE.pdf> (20/5/14)

<http://sevencountriesstudy.com> (10/5/14)

<http://missingdata.lshtm.ac.uk/> (3/6/14)

7. Πίνακες

Πίνακας 1. Κατανομή των επαγγελματιών της κοορτής το 1960 (n=88)

Επαγγελματικές κατηγορίες	Συχνότητα	Ποσοστό (%)
Γεωργία, αλιεία, δασοκομία	63	71,6%
Επιστήμονας π.χ. ιατρός, δικηγόρος, ιερέας	9	10,2%
Μηχανικός ή εργάτης μετάλλου π.χ. ηλεκτροσυγκολλητής	3	3,4%
Διαχειριστής τροφίμων π.χ. φούρναρης, κρεοπώλης	3	3,4%
Προστασία πολιτών π.χ. αστυνομικός	1	1,1%
Τεχνίτης π.χ. τσαγκάρης	2	2,3%
Εργασία σε μεταφορικό μέσο π.χ. οδηγός ταξί	2	2,3%
Κατασκευαστικό επάγγελμα πχ οικοδόμος	1	1,1%
Εργάτης εργοστασίου-βιοτεχνίας	2	2,3%
Άνεργος	1	1,1%
Άλλο	1	1,1%

Πίνακας 2. Ποσοστά ελλειπουσών τιμών για κάθε μεταβλητή

Μεταβλητή	N (%)
Συστολική πίεση (mmHg)	17 (13%)
Διαστολική πίεση (mmHg)	17 (13%)
Γλυκόζη αίματος (mmol/L)	22 (17%)
Τριγλυκερίδια (mmol/L)	21 (16%)
Χοληστερόλη ορού HDL-C (mmol/L)	21 (16%)
Περίμετρο μέσης (cm)	19 (15%)
MMSE	6 (5%)
Ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων	27 (21%)
Παράγοντας 1 – Αυξημένη περίμετρο μέσης (≥ 94 cm)	19 (14%)
Παράγοντας 2 – Αυξημένα Τριγλυκερίδια ($\geq 1,7$ mmol/L) ¹	21 (16%)
Παράγοντας 3 - Χαμηλή HDL-C (< 1.00 mmol/L) ²	21 (16%)
Παράγοντας 4 - Αυξημένη αρτηριακή πίεση ³	28 (21%)
Παράγοντας 5 - Αυξημένη γλυκόζη ($\geq 5,6$ mmol/L) ⁴	33 (25%)
Σύνολο παραγόντων ΜΣ	36 (27%)
Κατάσταση καπνίσματος	5 (4%)

¹ ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένα τριγλυκερίδια, ² ή φαρμακευτική αγωγή για χαμηλή χοληστερόλη HDL-C, ³ Συστολική (≥ 130 mm Hg) και/ή Διαστολική (≥ 85 mm Hg) ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένη πίεση, ⁴ ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένη γλυκόζη

Πίνακας 3. Σύγκριση χαρακτηριστικών 131 ατόμων με πλήρεις και ελλείπουσες παρατηρήσεις

Χαρακτηριστικά	Με πλήρη δεδομένα (N=88)	Με ελλιπή δεδομένα (N=43)	95% Δ.Ε. ² για την διαφορά	P-value
Ηλικία (έτη) το 2000, <i>M.T.(T.Σ),n¹</i>	83,9(0,3)	84,1 (0,6), n=43	(-0,9 έως 1,2)	0,773
Περίμετρο μέσης, (cm), <i>M.T.(T.Σ)n,</i>	96,5(1,3)	94,6 (2,2), n=24	(-7,4 έως 3,6)	0,496
Τριγλυκαιρίδια (mmol/L), <i>M.T./T.Σ)n,</i>	0,1 (0,04)	0,1 (0,4), n=22	(-0,2 έως 0,1)	0,857
Γλυκόζη αίματος (mmol/L), <i>M.T.(T.Σ)n,</i>	1,6 (0,02)	1,5 (0,05), n=21	(-0,1 έως 0,06)	0,309
Συστολική πίεση (mmHg), <i>M.T.(T.Σ)n,</i>	151,6(2,1)	150,7(4,2) n=26	(-9,9 έως 8,3)	0,860
Διαστολική πίεση (mmHg), <i>M.T.(T.Σ)n,</i>	78,2 (1,1)	77,3 (2,1), n=26	(-5,7 έως 3,8)	0,698
Χορηστερόλη HDL-C (mmol/L), <i>M.T.(T.Σ)n,</i>	1,1 (0,02)	1,2 (0,06), n=22	(-0,06 έως 0,2)	0,295
Καπνιστής, ν (%) n,	9 (10%)	5 (13%),n=38	-9,5% έως 15,4%	0,758
Ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων, ν (%) n,	62 (70%)	12 (75%), n=16	-18,7% έως 27,8%	1,000
MMSE ³ ≤23, ν (%) n,	35 (40%)	16 (43%) n=37	-15,5% έως 22,4%	0,719

¹ Μέση Τιμή (Τυπικό Σφάλμα), n= αριθμός παρατηρήσεων

² Διάστημαεμπιστοσύνης

³ MiniMentalStateExamination

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στην μελέτη με πλήρη δεδομένα (N=88)

Ποσοτικές Μεταβλητές	Μέση Τιμή (TA)	Διάμεσος
Ηλικία(έτη)	83,9 (2,6)	84 (80-90)
Βάρος (κιλά)	68,1(12,7)	67 (30-98)
Ύψος (cm)	162(6,7)	162 (149-181)
BMI, kg/ (m) ²	26(4,5)	26,7 (12,5-4,9)
Περίμετρο μέσης(cm)	95,5(12,4)	97 (67-124)
Τριγλυκερίδια (mmol/L)	1,27(0,5)	1,13 (0,5-3,2)
HDL_C(mmol/L)	1,16(0,2)	1,14 (0,5-2,2)
Συστολική Πίεση (mm Hg)	151,61(20,5)	149 (100-198)
Διαστολική Πίεση (mm Hg)	78,25(10,7)	77,66 (50-100)
Γλυκόζη (mg/dL)	5,3(1,8)	4,9 (3,5-14,7)
MMSE	24 (4,2)	25 (14-30)
Ποιοτικές Μεταβλητές	N (%)	
Κάπνισμα	9(%)	
Χρόνια Νοσήματα	62(%)	
Περίμετρο μέσης (≥94cm) (Παράγοντας 1 μεταβολικού συνδρόμου)	50 (57%)	
Αυξημένα Τριγλυκερίδια ≥1,7 mmol/L ¹ (Παράγοντας 2 μεταβολικού συνδρόμου)	15 (17%)	
Χαμηλή HDL-C<1,00mmol/L ² (Παράγοντας 3 μεταβολικού συνδρόμου)	26 (30%)	
Αυξημένη αρτηριακή πίεση Συστολική ≥130 mmHg και/ή Διαστολική ≥85mmHg ³ (Παράγοντας 4 μεταβολικού συνδρόμου)	78 (89%)	
Αυξημένη γλυκόζη, ≥ 5,6 mmol/L ⁴ (Παράγοντας 5 μεταβολικού συνδρόμου)	23 (26%)	
Ήπια Γνωστική ελλειμματικότητα (MMSE≤23)	35(40%)	

¹ ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένα τριγλυκερίδια , ² ή φαρμακευτική αγωγή για χαμηλή χοληστερόλη HDL-C, ³ Συστολική (≥130 mm Hg) και/ή Διαστολική (≥85 mm Hg) ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένη πίεση , ⁴ ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένη γλυκόζη

Πίνακας 5. Συσχέτιση της μεταβλητής MMSE (Mini Mental State Examination, βαθμολόγηση της γνωστικής λειτουργίας) με τους παράγοντες (ως ποσοτικές μεταβλητές) του Μεταβολικού Συνδρόμου

Μεταβλητές	Συντελεστής συσχέτισης του Spearman	P-value
Ηλικία (έτη)	-0,212	0,048
Συστολική πίεση(mmHg)	0,004	0,973
Διαστολική πίεση(mmHg)	-0,02	0,837
Περίμετρο μέσης (cm)	0,009	0,933
Χοληστερόλη HDL-C (mmol/L)	-0,04	0,660
Τριγλυκερίδια(mmol/L)	-0,03	0,747
Γλυκόζη(mmol/L)	-0,05	0,585
z-total ¹	-0,006	0,955

¹Για να δημιουργηθεί η μεταβλητή z-total χρησιμοποιήθηκαν τα z-scores για κάθε ένα από τους πέντε ΜΠ (περισσότερες λεπτομέρειες στο Παράρτημα 3).

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης και ήπια γνωστική ελλειμματικότητα

Ποσοτικές μεταβλητές	Ήπια Γνωστική Ελλειμματικότητα ¹		P_value*
	Ναι	Όχι	
	ΜΤ (ΤΣ) δ	ΜΤ (ΤΣ) δ	
Ηλικία(έτη)	84,5(0,5) 85,0	83,6(0,3) 84	0,162
Βάρος (kg)	67,4(2,4) 67,0	68,6(1,6) 66	0,983
Ύψος (cm)	161,3(1,2)162	162,5(1,0)163	0,453
BMI(kg/h ²)	25,9(0,9) 27,1	26,1(0,6)26,3	0,960
Περίμετρο μέσης (cm)	96,3(2,2)95,5	96,7(1,6) 98	0,966
Τριγλυκερίδια (mmol/L)	1,2(0,08)1,1	1,2(0,08)1,06	0,418
χοληστερόλη HDL-C (mmol/L)	1,1(0,04)1,1	1,1(0,03)1,1	0,997
Συστολική πίεση (mm Hg)	152(3,6)148,0	151,3(2,7)150	0,925
Διαστολική πίεση (mm Hg)	78,2(1,9)76,6	78,2(1,4)78,0	0,986
Γλυκόζη αίματος (mmol/L)	5,5(0,3) 4,9	5,2(0,2) 4,9	0,408
Ποιοτικές μεταβλητές	N (%)	N(%)	P_value
Παράγοντας 1 περίμετρο μέσης ≥94cmWC	19 (54%)	31 (58%)	0,697 **
Παράγοντας 2 Αυξημένα Τριγλυκερίδια ≥1,7 ² mmol/L	5 (14%)	10 (19%)	0,576 **
Παράγοντας 3 Χαμηλή HDL-C<1.00mmol/L ³	9 (26%)	17 (32%)	0,522 **
Παράγοντας 4 Αυξημένη Αρτηριακή πίεση ⁴	30 (86%)	48 (90%)	0,510 ***
Παράγοντας 5 Αυξημένη γλυκόζη ≥ 5,6 mmol/L ⁵	10(29%)	12 (23%)	0,530 **
Σύνολο παραγόντων σε 3 κατηγορίες			
0-1	11(32%)	15 (28%)	0,933 **
2	12(34%)	18 (34%)	
3-4	12(34%)	20 (38%)	
Ύπαρξη Χρόνια Νοσήματα	28 (80%)	34 (64%)	0,111**
Κάπνισμα	2 (6%)	7 (13%)	0,308 ***

¹MiniMentalStateExamination ≤ 23, *Nonparametrictest- MannWhitneyU, ** PearsonChi-squareexacttest, *** Fisherexacttest, ² ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένα τριγλυκερίδια, ³ ή φαρμακευτική αγωγή για χαμηλή χοληστερόλη HDL-C,⁴ Συστολική (≥130 mm Hg) και/ή Διαστολική (≥85 mm Hg) ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένη πίεση, ⁵ ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένη γλυκόζη

Πινάκας 7. Πολυπαραγοντική συσχέτιση (γραμμική) της βαθμολόγησης της ΗΓΕ¹ με τους ΜΠ, (N=88)

Ανεξάρτητες μεταβλητές	Βαθμολόγησης της γνωστικής λειτουργίας (MMSE)					
	Μοντέλο 1			Μοντέλο 2		
	b (95% Δ.Ε.)	Τιμή p	Adjusted R ²	b (95% Δ.Ε.)	Τιμή p	Adjusted R ²
Περίμετρος μέσης	0,44 (-2,8 έως 3,7)	0,794	0,01	0,09 (-3,2 έως 3,4)	0,955	0,02
Ηλικία (έτη)	---	---	---	-14,5(-30,05 έως 0,9)	0,065	
Ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων ¹	---	---	---	-36,6 (-126,3 έως 53,1)	0,420	

Τριγλυκερίδια² (mmol/L)	-8,5 (-106,0 έως 89,0)	0,863	-0,01	-25,1 (-123,1 έως 72,9)	0,612	0,02
Ηλικία (έτη)	---	---	---	-15,4 (-31,0 έως 0,1)	0,053	
Ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων	---	---	---	-34,5 (-124,1 έως 55,1)	0,446	

Χοληστερόλη HDL-C³ (mmol/L)	-25,1 (-172,6 έως 122,3)	0,735	-0,01	-19,1 (-165,3 έως 127,1)	0,796	0,02
Ηλικία (έτη)	---	---	---	-14,4 (-29,8 έως 0,9)	0,065	
Ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων	---	---	---	-37,3 (-127,1 έως 52,3)	0,410	

Συστολική πίεση (mmHg)⁴	-0,1 (-2,1 έως 1,8)	0,866	0,01	-0,1 (-2,1 έως 1,7)	0,845	0,02
Ηλικία (έτη)	---	---	---	14,6 (-29,9 έως 0,6)		
Ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων	---	---	---	-36,3 (-125,8 έως 53,0)		

Διαστολική Πίεση (mmHg)⁴	-0,2 (-4,1 έως 3,5)	0,894	0,01	-0,05 (-3,8 έως 3,7)	0,977	0,01
Ηλικία (έτη)	---	---	---	-14,6 (-29,9 έως 0,7)	0,062	
Ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων	---	---	---	-36,3 (-125,8 έως 53,0)	0,421	

Γλυκόζη (mmol/L)⁵	-40(-202,0 έως 121,1)	0,619	-0,009	-36,4(-197,1 έως 124,3)	0,653	0,02
Ηλικία (έτη)	---	---	---	-14,7(-30,1 έως 0,5)	0,059	
Ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων	---	---	---	-33,5(-123,8 έως 56,6)	0,461	

¹ Η εξαρτημένη μεταβλητή είναι το σκορ MMSE στο τετράγωνο, ² 1=Έχει τουλάχιστον 1 χρόνο νόσημα, 0=δεν έχει χρόνια νόσημα, ³ Χρησιμοποιήθηκε η λογαριθμική μεταβλητή των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης

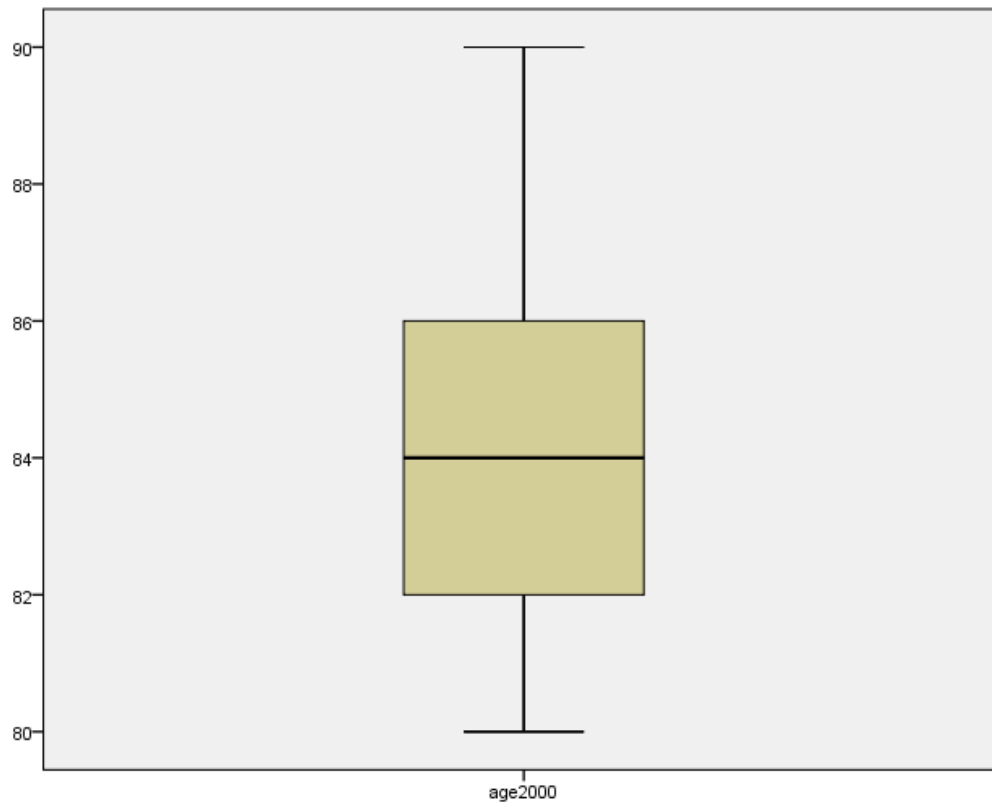
Πίνακας 8. Πολυπαραγοντική συσχέτιση (λογιστική) της βαθμολόγησης της γνωστικής λειτουργίας (MMSE) με τους μεταβολικούς παράγοντες (N= 88)

Ανεξάρτητες μεταβλητές	Βαθμολόγησης της γνωστικής λειτουργίας (MMSE)						
	Μοντέλο 1			Μοντέλο 2			
	OR(95% Δ.Ε.)	Nagelkerke R ²	Τιμή p	OR(95%Δ.Ε)	P_value	Nagelkerke R ²	Hosmer and Lemeshow test1
Παράγοντας 1, (WC≥94cm)	0,8(0,3-1,9)	0,002	0,697	0,8(0,3-1,9)	0,639	0,06	X ² =6,8(df=7), P=0,453
Ηλικία (έτη)	---		---	1,1(0,9-1,3)	0,237	---	
Υπαρξη χρόνιων νοσημάτων ¹	---		---	2,1(0,7-6,1)	0,138	---	
Παράγοντας 2, (Trig≥1,7mmol/L)²	0,7(0,2-2,3)	0,005	0,577	0,8(0,2-2,6)	0,754	0,06	X ² =3,3,(df=7), p=0,847
Ηλικία (έτη)	---		---	1,1(0,9-1,3)	0,231	---	
Υπαρξη χρόνιων νοσημάτων	---		---	2,1(0,7-5,7)	0,157	---	
Παράγοντας 3, (HDL-C 1,00 mmol/L)³	0,7(0,2-1,9)	0,006	0,523	0,8(0,3-1,3)	0,730	0,06	X ² =5,2,(df=7), p=0,634
Ηλικία (έτη)	---		---	1,1(0,9-1,3)	0,223	---	
Υπαρξη χρόνιων νοσημάτων	---		---	2,05(0,7-5,6)	0,164	---	
Παράγοντας 4, BP(≥130&≥85mm Hg)⁴	0,8(0,3-1,9)	0,007	0,687	0,6(0,1-2,4)	0,509	0,07	X ² =3,3,(df=7), p=0,855
Ηλικία (έτη)	---		---	1,1(0,9-1,3)	0,221	---	
Υπαρξη χρόνιων νοσημάτων	---		---	2,1(0,7-5,7)	0,152	---	
Παράγοντας 5, (Gluc >5,6mmol/L)⁵	1,3(0,5-3,6)	0,006	0,530	1,2(0,4-1,3)	0,621	0,06	X ² =5,1(df=7), P=0,638
Ηλικία (έτη)	---		---	1,1(0,9-1,3)	0,211	---	
Υπαρξη χρόνιων νοσημάτων	---		---	2,05(0,7-5,6)	0,165	---	

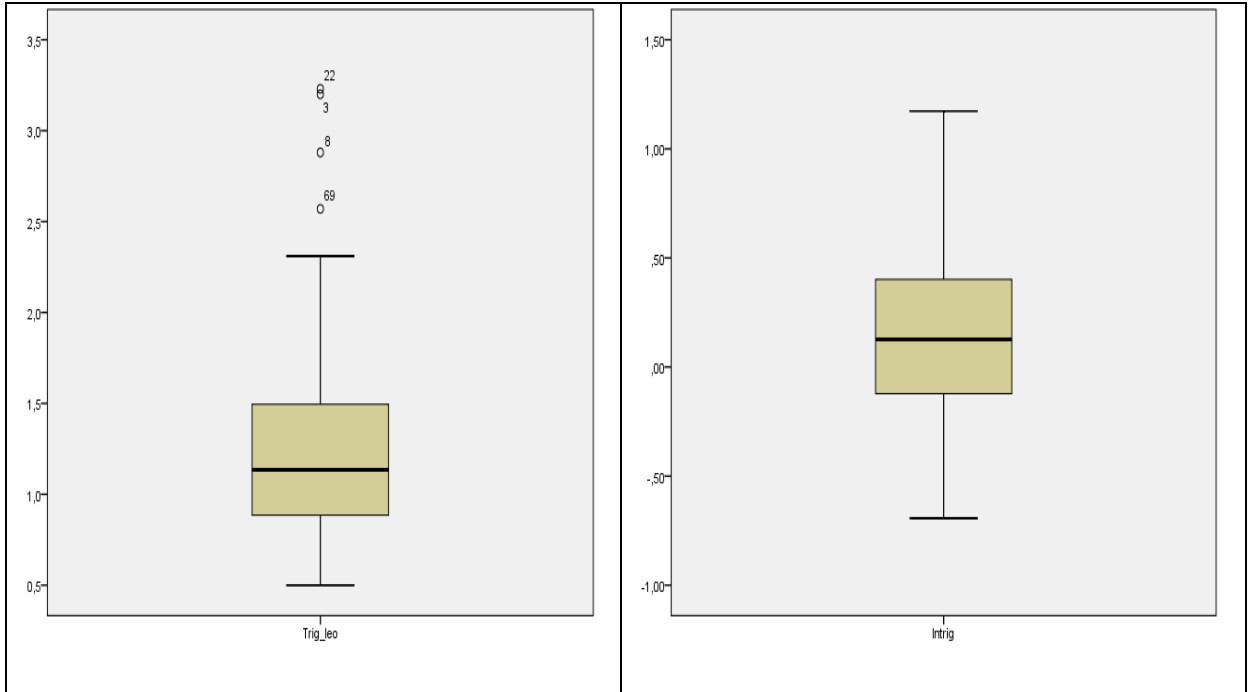
¹ 0= δεν έχει χρόνια νοσήματα, 1=έχει τουλάχιστον 1 χρόνια νόσημα, ² ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένα τριγλυκερίδια, ³ ή φαρμακευτική αγωγή για χαμηλή χοληστερόλη HDL-C, ⁴ Συστολική (≥130 mm Hg) και/ή Διαστολική (≥85 mm Hg) ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένη πίεση, ⁵ ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένη γλυκόζη

8. Γραφήματα

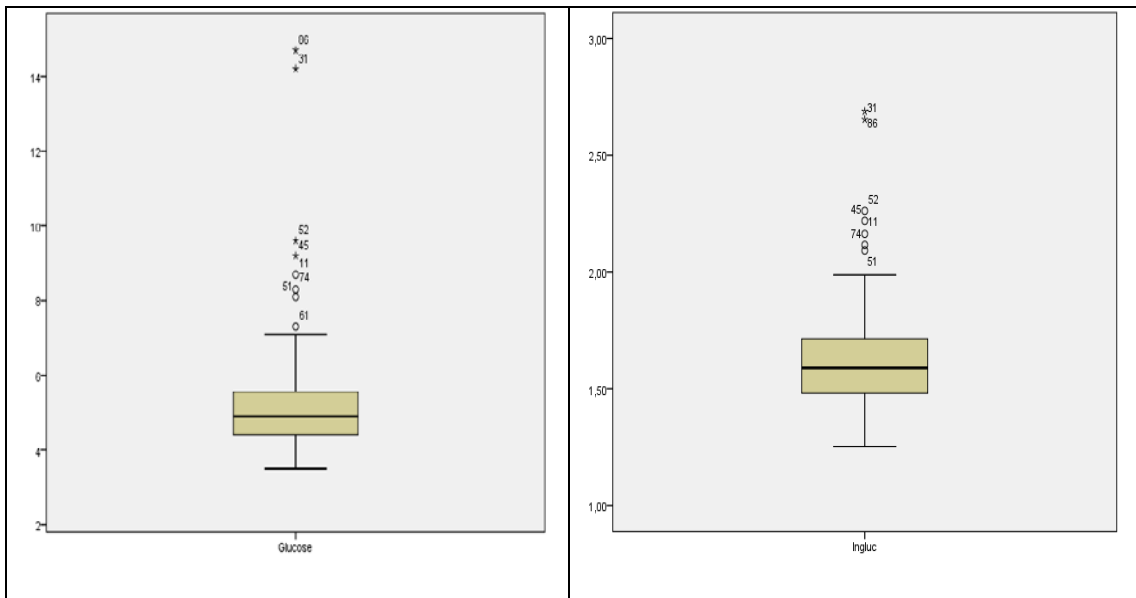
Γράφημα 1 Διάγραμμα πλαισίου (boxplot) της ηλικίας των συμμετεχόντων στην μελέτη το 2000(n=88)



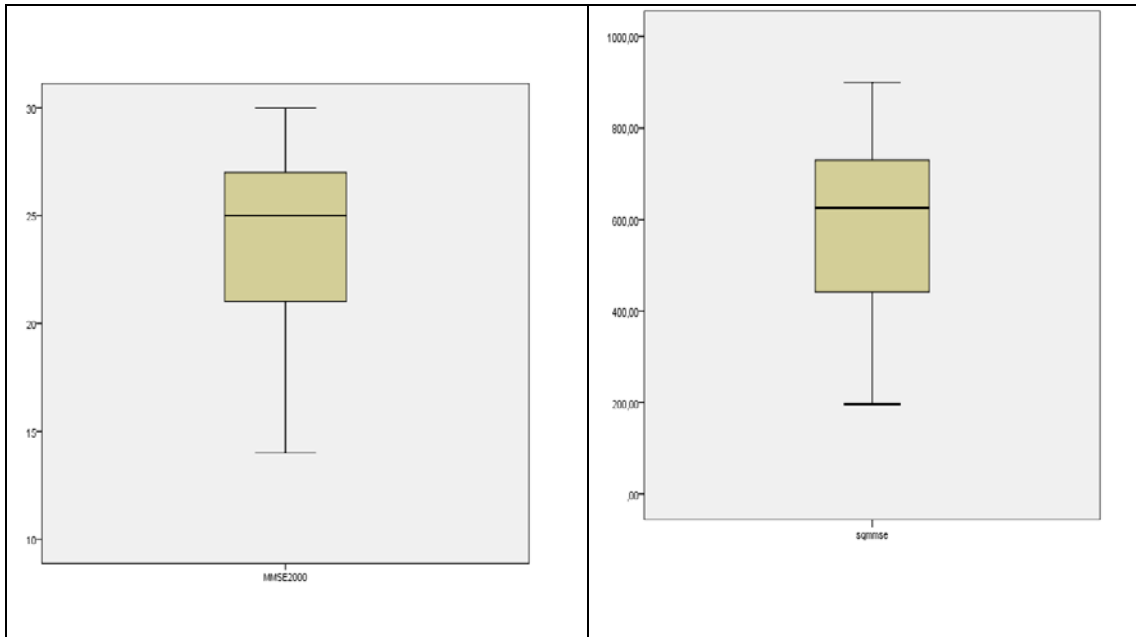
Γράφημα2 Διάγραμμα πλαισίου (boxplot) για την κατανομή των τριγλυκεριδίων πριν και μετά τον μετασχηματισμό (n=88)



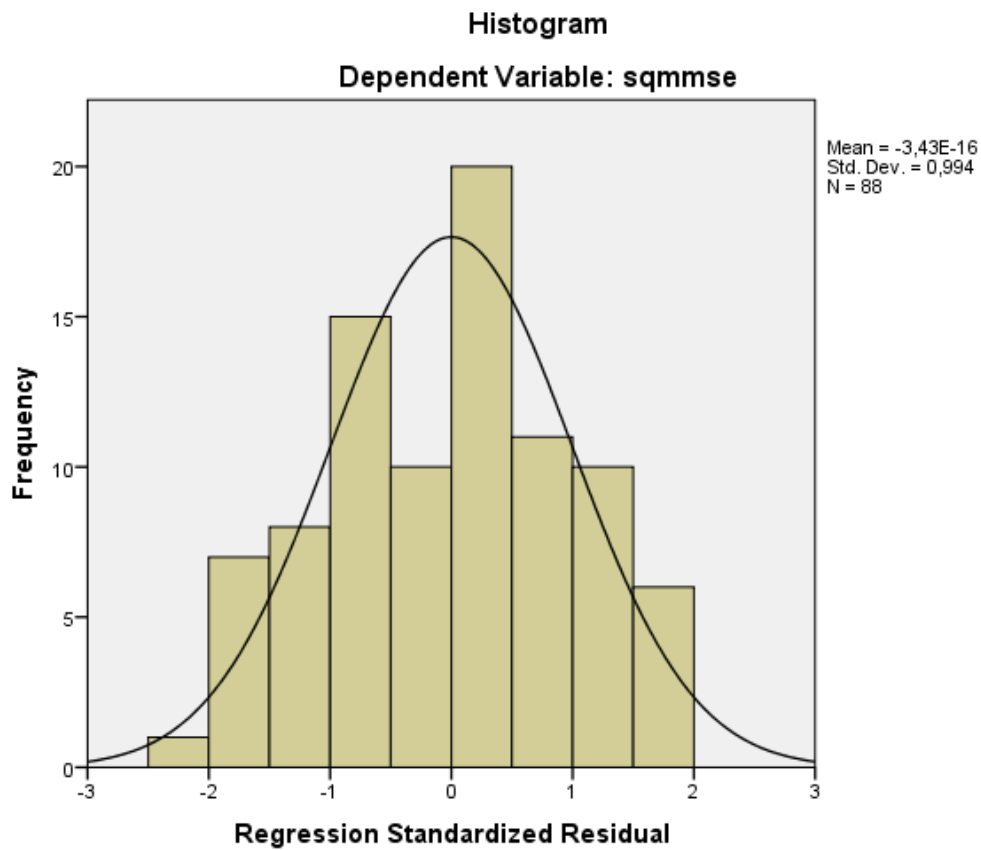
Γράφημα 3 Διάγραμμα πλαισίου (boxplot) για την κατανομή της γλυκόζης πριν και μετά τον μετασχηματισμό (n=88)



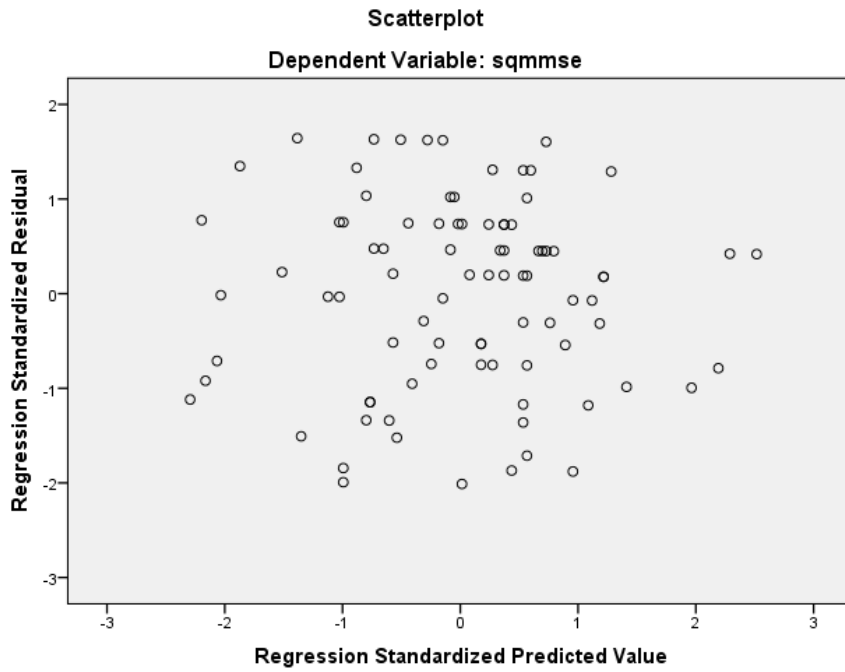
Γράφημα 4 Διάγραμμα πλαισίου (boxplot) για την κατανομή της γνωστικής λειτουργίας πριν και μετά τον μετασχηματισμό (n=88)



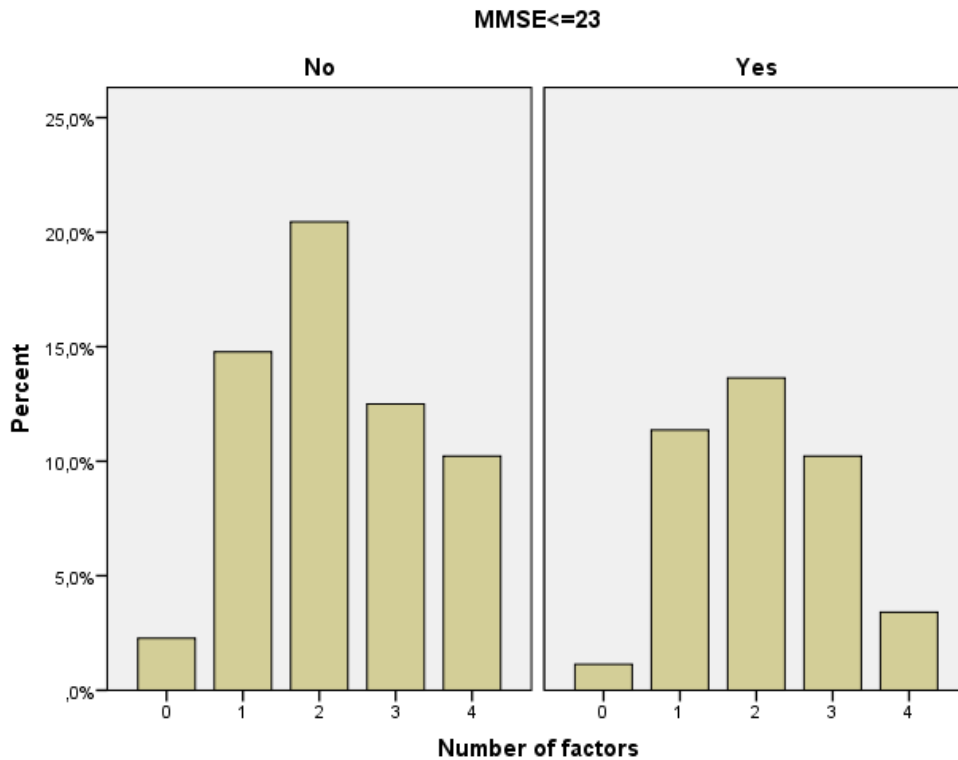
Γράφημα 5 Ιστόγραμμα για την κατανομή των υπολοίπων (residuals) της συστολικής πίεσης



Γράφημα 6 Διάγραμμα διασποράς (scatterplot) των υπολοίπων έναντι των προσαρμοσμένων τιμών της συστολικής πίεσης

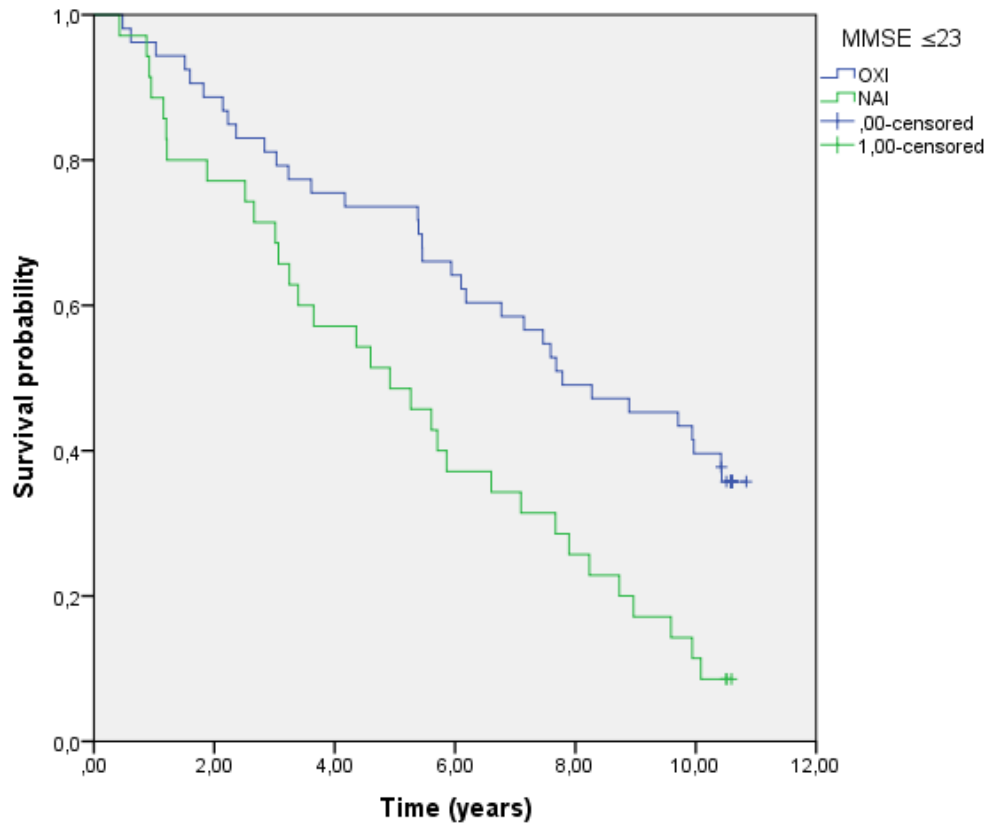


Γράφημα 7 Ραβδόγραμμα της κατανομής των αριθμών των μεταβολικών παραγόντων ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι της ΥΓΕ



Γράφημα 8

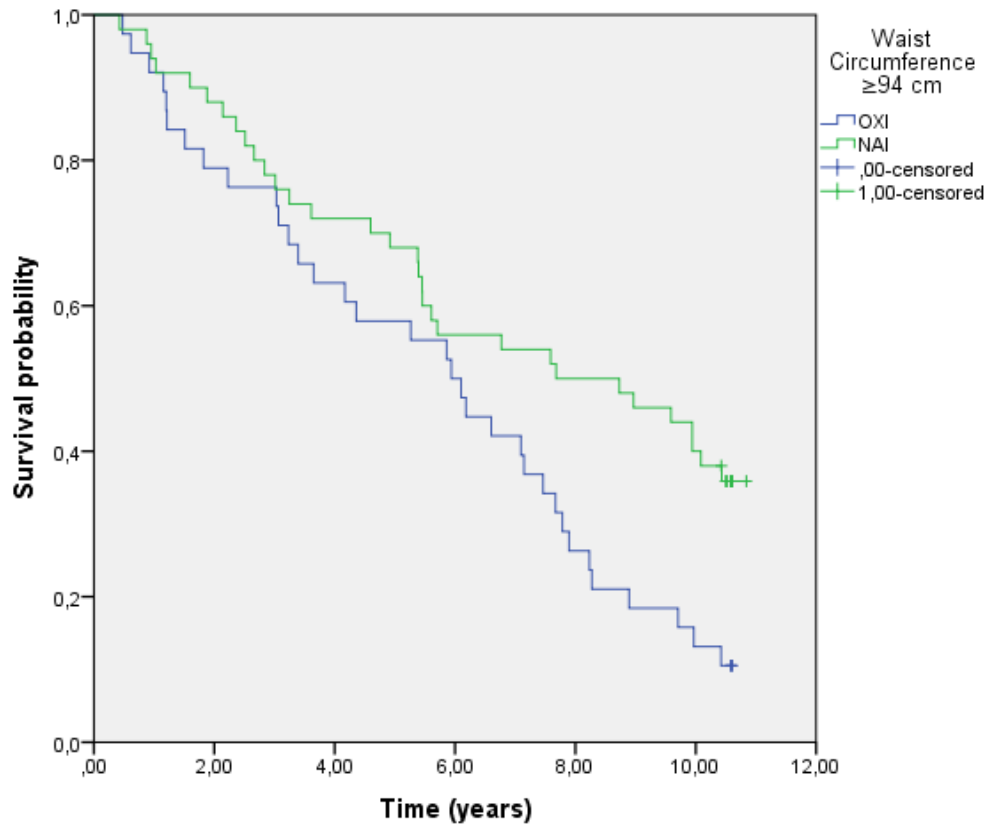
Καμπύλη επιβίωσης των ανδρών ανάλογα με το εάν είχαν $MMSE \leq 23$ ή όχι ($n=88$, 35 με $MMSE \leq 23$, 53 με $MMSE > 23$).



	Chi-Square	df	Sig.
LogRank (Mantel-Cox)	10,2	1	0,001

Γράφημα 9

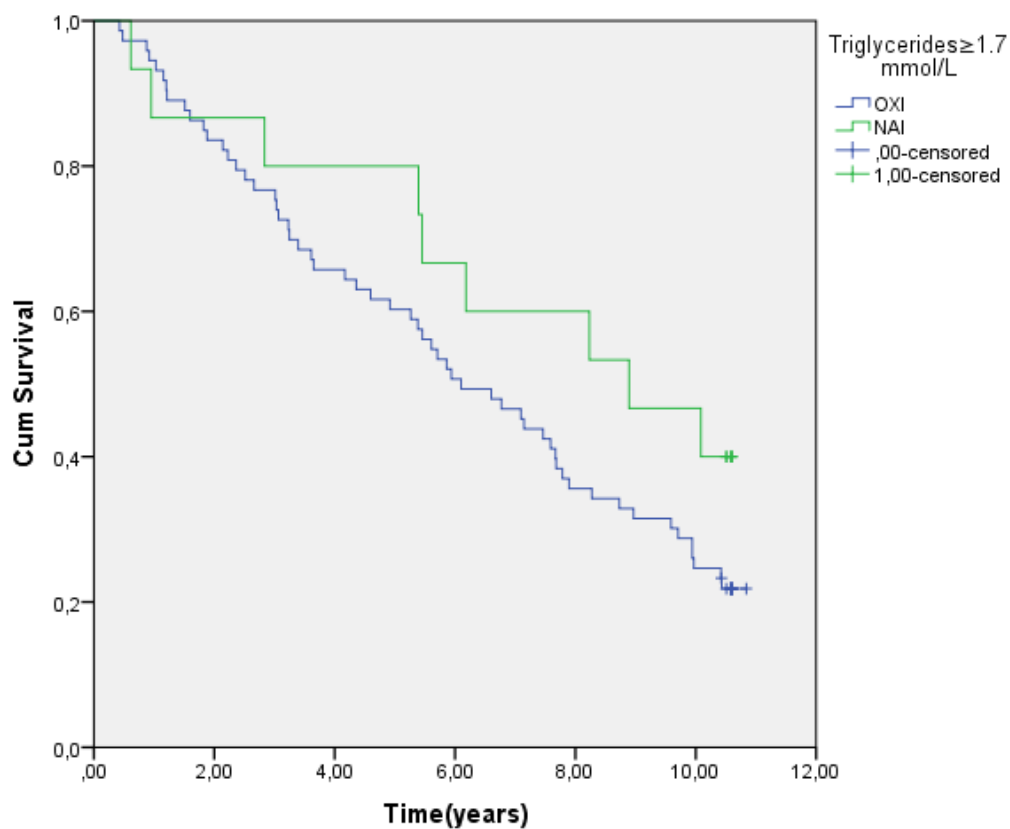
Καμπύλη επιβίωσης των ανδρών ανάλογα με το εάν είχαν τον 1^ο παράγοντα του μεταβολικού συνδρόμου, την αυξημένη περιμετρο μέσης, ή όχι (50 με WC>94εκ, 38με WC<=94εκ) .



	Chi-Square	df	Sig.
LogRank (Mantel-Cox)	6,5	1	,010

Γράφημα 10

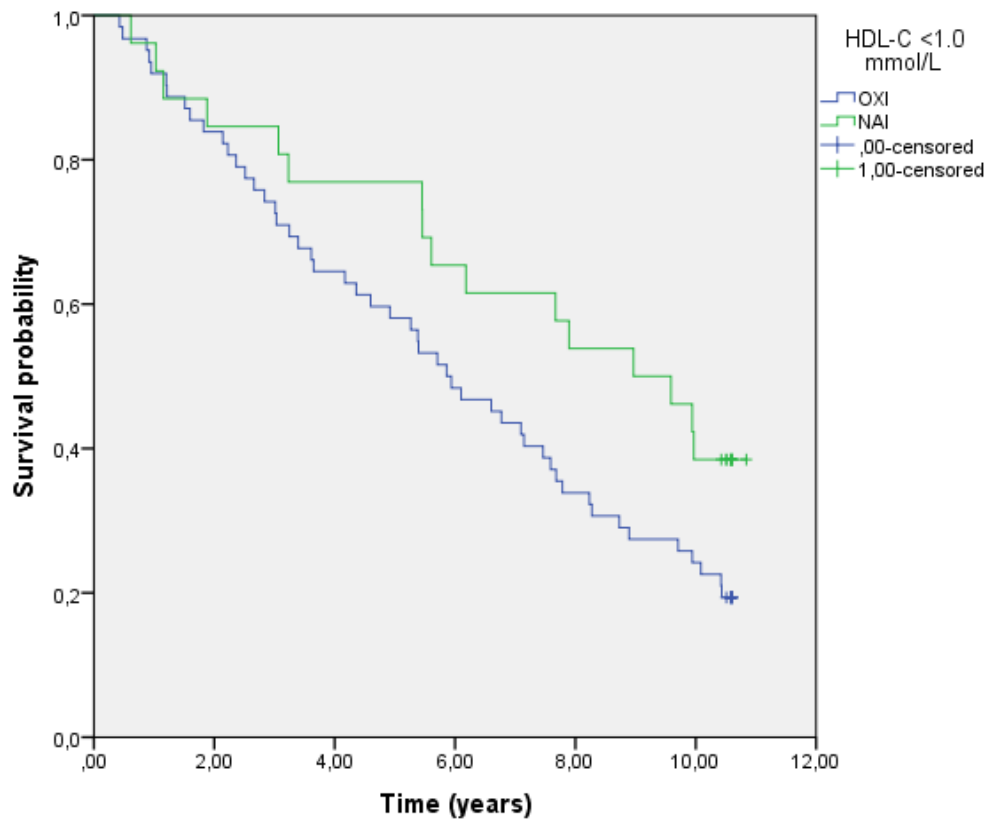
Καμπύλη επιβίωσης των ανδρών ανάλογα με το αν είχαν τον 2^ο παράγοντα του μεταβολικού συνδρόμου, τα αυξημένα τριγλυκερίδια, ή όχι (15 με $\text{trig} \geq 1,7 \text{ mmol/L}$, 73 με $\text{trig} < 1,7 \text{ mmol/L}$).



	Chi-Square	df	Sig.
LogRank (Mantel-Cox)	1,9	1	,166

Γράφημα 11

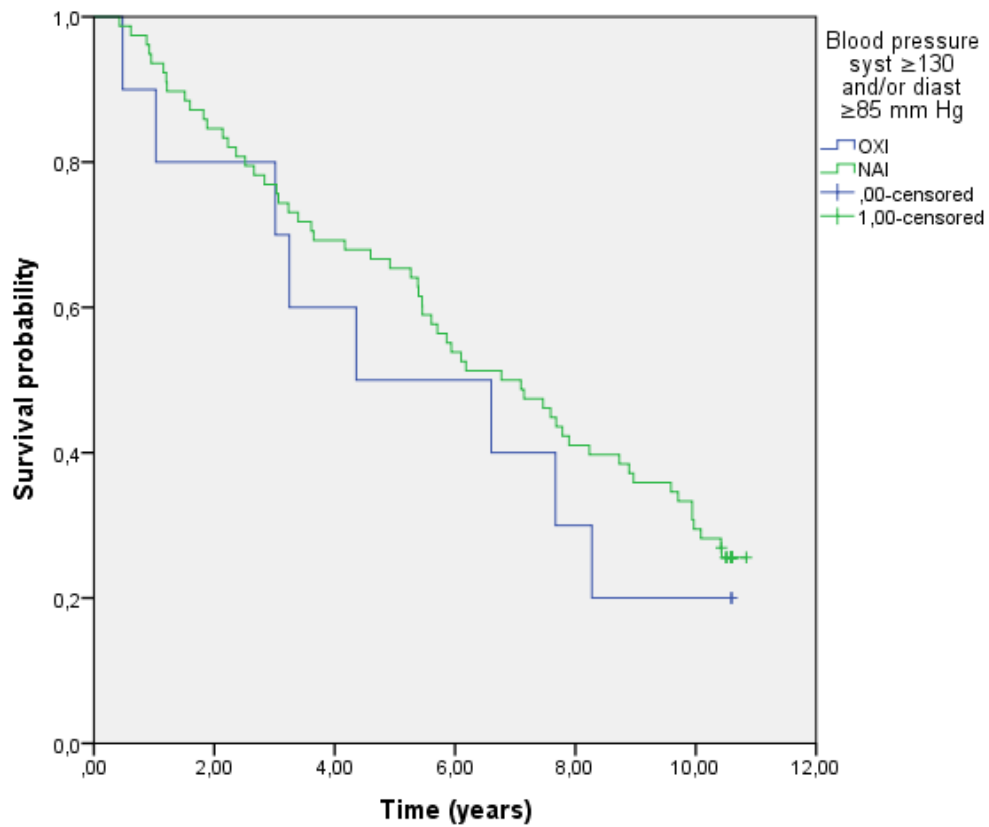
Καμπύλη επιβίωσης ανδρών ανάλογα με το εάν είχαν τον 3^ο παράγοντα του μεταβολικού συνδρόμου, χαμηλά επίπεδα καλής χοληστερόλης, ή όχι (26 με HDL-C < 1,00 mmol/L, 62 με HDL-C > 1,00 mmol/L).



	Chi-Square	df	Sig.
LogRank (Mantel-Cox)	3,577	1	,059

Γράφημα 12

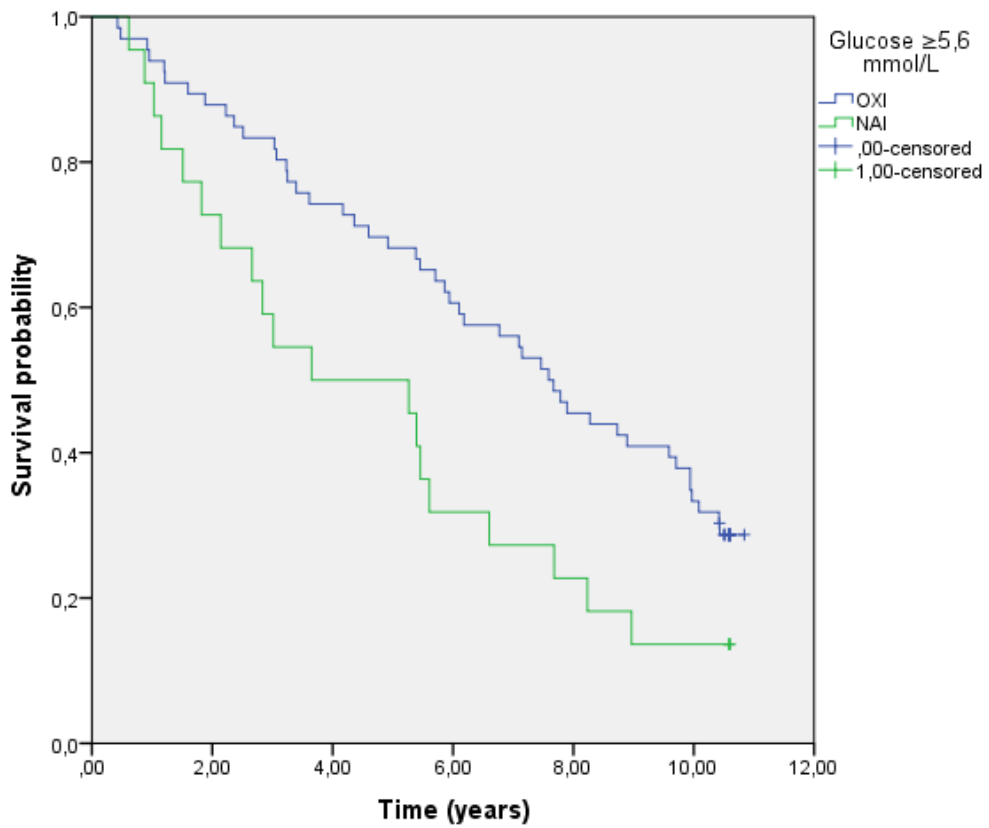
Καμπύλη επιβίωσης των ανδρών ανάλογα με το εάν είχαν τον 4^ο παράγοντα του μεταβολικού συνδρόμου, την αυξημένη αρτηριακή πίεση, ή όχι (78 με τον παράγοντα, 10 χωρίς).



	Chi-Square	df	Sig.
LogRank (Mantel-Cox)	,474	1	,491

Γράφημα13

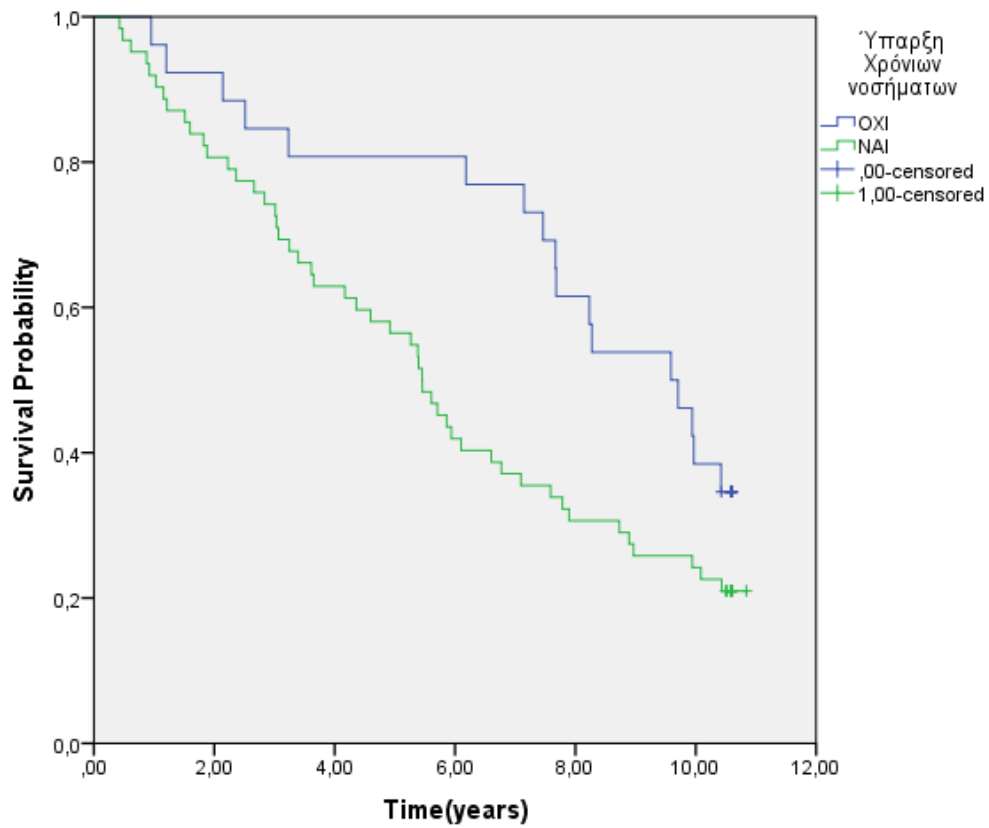
Καμπύλη επιβίωσης των ανδρών ανάλογα με το εάν είχαν τον 5^ο παράγοντα του μεταβολικού συνδρόμου, την αυξημένη γλυκόζη αίματος ή όχι (22 μεGluc $\geq 5,6$ mmol/L , 66 μεGluc $< 5,6$ mmol/L)



	Chi-Square	df	Sig.
LogRank (Mantel-Cox)	5,765	1	,016

Γράφημα14

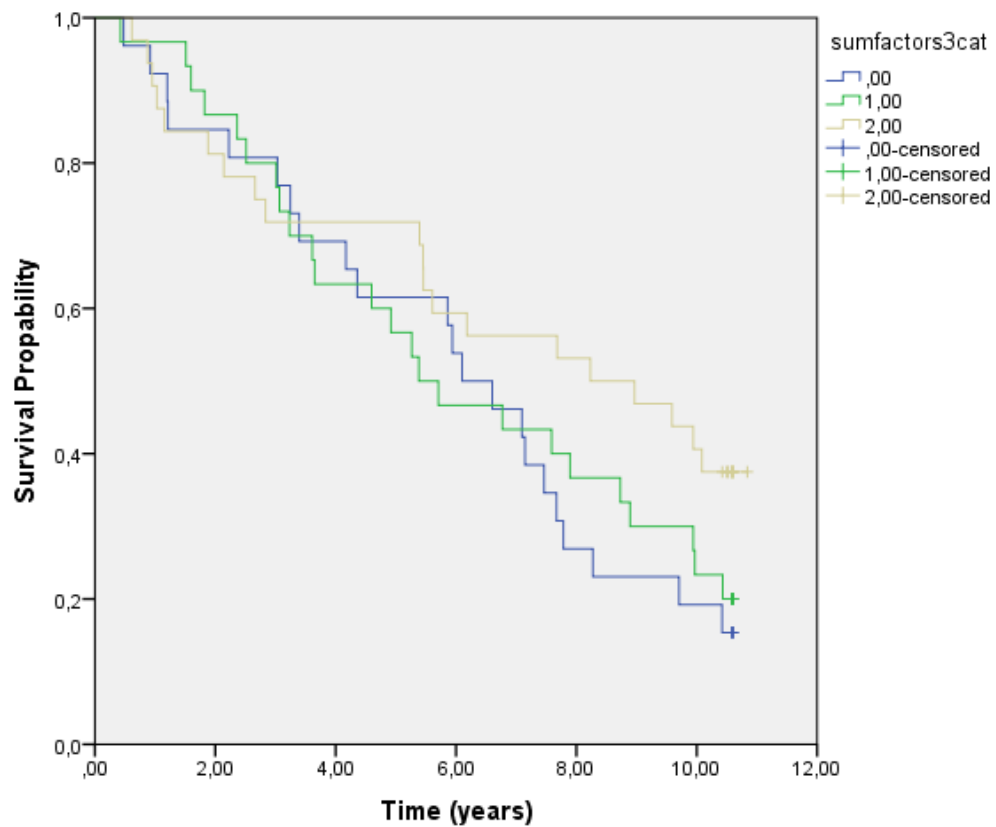
Καμπύλη επιβίωσης των ανδρών ανάλογα με το εάν είχαν την ύπαρξη ή μη χρόνιων νοσημάτων (62 άτομα με χρόνια νοσήματα και 26 άτομα χωρίς χρόνια νοσήματα).



	Chi-Square	df	Sig.
LogRank (Mantel-Cox)	4,193	1	,041

Γράφημα15

Καμπύλη επιβίωσης των ανδρών ανάλογα με το πόσους παράγοντες του Μεταβολικού Συνδρόμου είχαν σε 3 κατηγορίες (26 άτομα είχαν 0-1 παράγοντα, 30 άτομα είχαν 2 παράγοντες και 32 άτομα είχαν 3-4 παράγοντες).



	Chi-Square	df	Sig.
LogRank (Mantel-Cox)	3,115	2	,211

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Συντομογραφίες	
ΓΕ	Γνωστική ελλειμματικότητα
ΓΛ	Γνωστική λειτουργία
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΗΓΕ	Ήπια γνωστική ελλειμματικότητα
ΜΠ	Μεταβολικοί παράγοντες
ΜΣ	Μεταβολικό σύνδρομο
ΜΤ	Μέση τιμή
ΠΠ	Παράγοντας κινδύνου
ΣΑ	Σύνδρομο Αδυναμίας
ΣΚ	Σχετικός Κίνδυνος
ΤΑ	Τυπική απόκλιση
HDL	High Density Lipoprotein
MMSE	Mini Mental State Examination
OR	Odds Ratio (λόγος σχετικών πιθανοτήτων)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2
ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ MMSE

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: _____

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ 22 / 5 / 00

Θα ήθελα να σας κάνω μερικές ερωτήσεις σχετικά με τη μνήμη σας. Οι περισσότερες από αυτές θα είναι εύκολες. (ΣΗΜ: ζητήστε από τη σύζυγο ή άλλους που βρίσκονται στο δωμάτιο να μην επεμβαίνουν κατά τη διάρκεια της συνέντευξης).

ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΣ

1. (1) σωστό (0) λάθος
- Τι έτος έχουμε; (1) (0)
 - Τι εποχή έχουμε; (1) (0)
 - Τι ημερομηνία έχουμε σήμερα; (1) (0)
 - Τι ημέρα έχουμε σήμερα; (1) (0)
 - Τι μήνα έχουμε; (1) (0)

Σύνολο σωστών : 4 [5]
Ένας βαθμός για κάθε σωστή απάντηση.

2. Μπορείτε να μου πείτε πού βρισκόμαστε τώρα; (ΣΗΜ: Θα πρέπει να γνωρίζεται τη διεύθυνση και την ονομασία της περιοχής).

- Για παράδειγμα, (1) σωστό (0) λάθος
- Σε ποιο μέρος της Ελλάδος είμαστε; (1) (0)
 - Σε ποιο νομό; (1) (0)
 - Σε ποια πόλη ή χωριό; (1) (0)
 - Ποια είναι η διεύθυνση εδώ ή πώς ονομάζεται η περιοχή; (1) (0)
 - Σε ποιο όροφο (πάτωμα) μένεις; (1) (0)

Σύνολο σωστών : 5 [5]
Ένας βαθμός για κάθε σωστή απάντηση.

ΜΝΗΜΗ

3. Θα ονομάσω 3 αντικείμενα. Αφού τα ονομάσω θα ήθελα να τα επαναλάβετε.

«Δραχμή... Δένδρο... Αεροπλάνο...»
Παρακαλώ επαναλάβετε τα τρία αντικείμενα.
Προσπαθήστε να θυμάστε ποια είναι γιατί θα σας ζητήσω να μου τα πείτε ξανά σε μερικά λεπτά.

Σύνολο σωστών : 3 [3]
Βαθμολογήστε μόνο την πρώτη προσπάθεια. Δώστε 1 βαθμό για κάθε σωστή απάντηση.

(ΣΗΜ: Συνεχίστε να τα επαναλαμβάνετε μέχρι να μάθει και τα 3. Αν δεν μπορεί να μάθει και τα 3 μετά από 6 προσπάθειες τότε δεν μπορεί να ελεγχθεί αποτελεσματικά η μνήμη του).

ΠΡΟΣΟΧΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ

4. Μπορείτε να αφαιρέσετε 7 από το 100, και μετά να αφαιρέσετε πάλι 7 και να συνεχίσετε να αφαιρείτε 7 μέχρι να σας πω να σταματήσετε;

93 86 79 72 65

(ΣΗΜ: Σταματήστε μετά από 5 απαντήσεις).

Σύνολο σωστών : 4 [5]
Μετρήστε τον αριθμό των σωστών απαντήσεων.

Αν ο εξεταζόμενος δεν μπορεί ή δεν επιθυμεί να κάνει την παραπάνω άσκηση, πείτε του:

Τώρα θα σας πω μια λέξη και θέλω να μου την πείτε ανάποδα.
Η λέξη είναι η ΒΡΟΧΗ, Β-Ρ-Ο-Χ-Η.
Πείτε τα γράμματά της από το τέλος στην αρχή.

--- --- --- --- ---
H X O P B

Σύνολο σωστών : _____ [5]
Μετρήστε τα γράμματα που είναι στη σωστή θέση.

ΑΝΑΚΛΗΣΗ

5.

Ποια ήταν τα τρία αντικείμενα που σας είχα ζητήσει να θυμάστε;

Δραχμή
Δένδρο
Αεροπλάνο

Σύνολο σωστών : 1 [3].
Δώστε 1 βαθμό για κάθε σωστή απάντηση.

ΓΛΩΣΣΑ

Σύνολο σωστών : 2 [2]

6.

Δείξτε στον εξεταζόμενο: ΕΝΑ ΡΟΛΟΙ ΧΕΙΡΟΣ και ρωτήστε:

Πώς ονομάζετε αυτό;

ΣΩΣΤΟ

ΛΑΘΟΣ

Δείξτε στον εξεταζόμενο: ΕΝΑ ΜΟΛΥΒΙ και ρωτήστε:

Πώς ονομάζετε αυτό;

ΣΩΣΤΟ

ΛΑΘΟΣ

7.

Θα ήθελα να επαναλάβετε "Εν οίδα ότι ουδέν οίδα"
μετά από εμένα τη φράση: ΣΩΣΤΟ ΛΑΘΟΣ

Βαθμός : 0 [1]
Η πρόταση πρέπει να είναι ακριβής για να μετρήσει 1 βαθμός.

8.

Δώστε στον εξεταζόμενο μία λευκή σελίδα χαρτιού και πείτε του:

Σύνολο σωστών : 3 [3]

1.ΠΑΡΤΕ ΑΥΤΟ ΤΟ ΧΑΡΤΙ ΜΕ ΤΟ ΔΕΞΙ ΣΑΣ ΧΕΡΙ

ΣΩΣΤΟ

ΛΑΘΟΣ

2.ΔΙΠΛΩΣΤΕ ΤΟ ΣΤΗ ΜΕΣΗ ΚΑΙ

ΣΩΣΤΟ

ΛΑΘΟΣ

3.ΒΑΛΤΕ ΤΟ ΣΤΟ ΠΑΤΩΜΑ

ΣΩΣΤΟ

ΛΑΘΟΣ

9.

Δώστε στον εξεταζόμενο τη σελίδα με τη φράση
«ΚΛΕΙΣΕ ΤΑ ΜΑΤΙΑ ΣΟΥ» και πείτε:

Διαβάστε τη φράση που υπάρχει σ' αυτή τη σελίδα και κάντε ό,τι λέει.
(ΣΗΜ: δεν χρειάζεται να διαβάσουν τη φράση δυνατά)

Βαθμός : 1 [1]
(υπολογίζω ένα βαθμό μόνο αν πράγματι κλείσει τα μάτια του)

10.

Δώστε στον εξεταζόμενο μία λευκή σελίδα και πείτε:
Γράψτε μια οποιαδήποτε πρόταση θέλετε στο χαρτί.

Βαθμός : 1 [1]
(υπολογίζω ένα βαθμό μόνο αν η πρόταση έχει υποκείμενο και ρήμα και βγάζει νόημα).

11.

Αυτό είναι ένα σχήμα.

Θα σας παρακαλούσα να αντιγράψετε το σχήμα στο χαρτί.

(ΣΗΜ: δεν δίνεται βοήθεια αλλά μπορούν να προσπαθήσουν ξανά αν πιστεύουν ότι το ξεκίνησαν λάθος).

Βαθμός : 0 [1]
(υπολογίζω ένα βαθμό μόνο αν υπάρχουν 5 γωνίες σε κάθε σχήμα και μόνο η μία γωνία κάθε σχήματος τέμνεται με την άλλη).

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ :

24

Εκτιμήστε το επίπεδο συνείδησης του εξεταζόμενου:

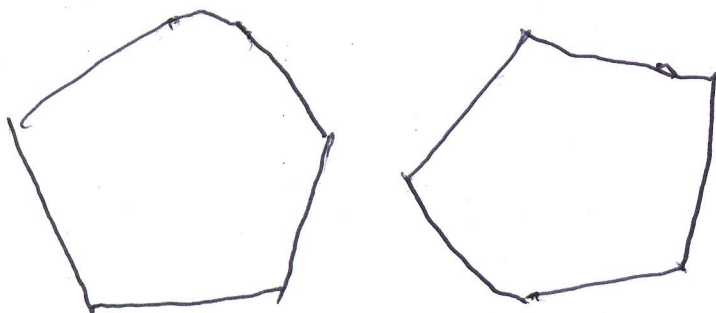
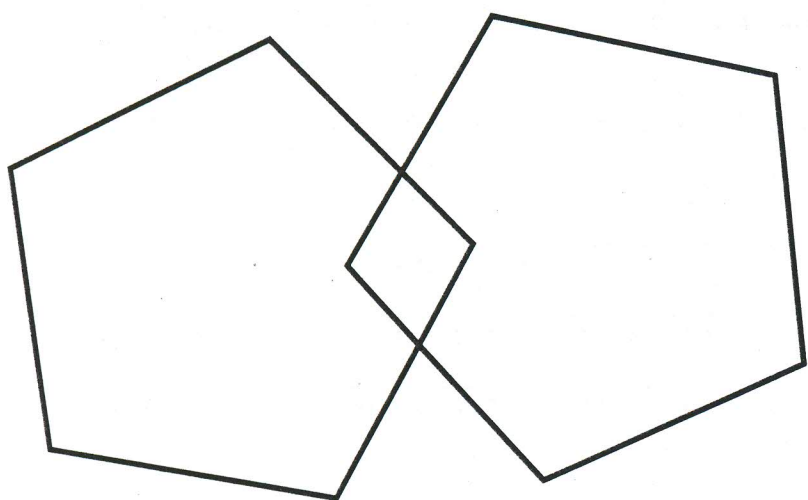
εγρήγορση υπνηλία αδιαφορία κόμα

Άλλες

παρατηρήσεις: 6νο μάτι, καρδιά, φάρμακα,

ΚΛΕΙΣΕ ΤΑ ΜΑΤΙΑ ΣΟΥ

Εύχομαι να νβ8 αγαά



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3
ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ Z-SCORE ΤΙΜΩΝ

COMPUTE midbp¹=(1 / 3) * Syst + (2 / 3) * Diast .

EXECUTE.

COMPUTE zwc²=(WC-96.46)/12.57.

EXECUTE.

COMPUTE zlntrig³=(lntrig-0.16)/0.42.

EXECUTE.

COMPUTE zHDL⁴=(HDL_Leo-1.16)/0.28.

EXECUTE.

COMPUTE zlngluc⁵=(lngluc-1.65)/0.26.

EXECUTE.

COMPUTE zmidbp⁶=(midbp-102.6)/12.9.

EXECUTE.

COMPUTE ztotal=zwc+zlntrig-zHDL+zlngluc+zmidbp.

EXECUTE.

¹ midbp =μέση αρτηριακή πίεση, ² z-τιμή για την περίμετρο μέσης, ³ lntrig=λογαριθμική μεταβλητή των τριγλυκεριδίων, ⁴ = z-τιμή για την μεταβλητή HDL-C χοληστερόλη, ⁵ lngluc= z-τιμή για την λογαριθμική μεταβλητή της γλυκόζης, ⁶ zmidbp=η z-τιμή για την μέση αρτηριακή πίεση

