



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Προοπτική μελέτη για την αλληλεπίδραση γενετικών παραγόντων
και τρόπου ζωής ως προς την εμφάνιση της νευροεκφυλιστικής
νόσου Alzheimer στον πληθυσμό της μελέτης HELIC-MANOLIS»**

Πυργαρούση Κωνσταντίνα
Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

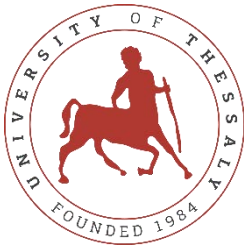
ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δεδούσης, Γεώργιος, Καθηγητής Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής-Διατροφογενετικής,
Τμήμα Επιστήμης Διατροφής και Διαιτολογίας Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, Επιβλέπων
Καθηγητής

Καψωριτάκης, Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Δαρδιώτης, Ευθύμιος, Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2024



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

**“Perspective study on the interaction of genetic and lifestyle factors
in the occurrence of Alzheimer neurodegenerative disease in the
study population HELIC-MANOLIS”**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ.....	11
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ	11
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	12
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	12
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	13
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	16
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER	16
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER	16
1.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΑΝΑ ΤΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER.....	17
1.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	19
1.5 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ALZHEIMER	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ-ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ALZHEIMER.....	39
3.1 ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΣΚΟΡ	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	43
4.1 ΣΚΟΠΟΣ.....	43
4.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	43
4.2.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	43
4.2.2 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	44
4.2.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ	45
4.2.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	46
4.2.5 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	46
4.2.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER.....	47

4.2.7 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ	47
4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	49
4.3.1 ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	49
4.3.2 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΚΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	64
4.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	68
4.4.1 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	71
4.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	72
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	73
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	88
A. Ερωτηματολόγιο Mediterranean Diet Score (MeDiet score)	88
B. Ερωτηματολόγιο Athens Physical Activity Questionnaire (APAQ)	89
Γ. Ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής SF-12.....	90
Δ. Telephone interview for cognitive status (TICS).....	91
Ε. Αλληλεπιδράσεις του τρόπου ζωής και της γενετικής προδιάθεσης ως προς την εμφάνιση Alzheimer/Άνοιας	94
ΣΤ. Συχνότητες των SNPs με το μεγαλύτερο μέγεθος επίδρασης για το PGS002249 και το PGS004062.....	98

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της προσπάθειας μου.

Πρώτα απ' όλα στον επιβλέποντα καθηγητή κ. Δεδούση για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και τη βοήθεια που μου παρείχε κατά την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Ευχαριστώ, επίσης, θερμά την Δέσποινα Μπρέκου και όλη την ομάδα του Χαροκοπείου πανεπιστημίου για τη καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας καθώς και για την άψογη συνεργασία που είχαμε μέχρι τη διεκπεραίωση της.

Τέλος θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, τους φίλους μου και τον Μάριο. Σε αυτούς, που με την καθημερινή τους υποστήριξη, συμπαράσταση και υπομονή, συνέβαλαν στην τόνωση της αυτοπεποίθησης και του ηθικού μου, ούτως ώστε να πετύχω το στόχο μου.

Η διπλωματική αυτή αποτέλεσε σημαντικό αλλά και καίριο μάθημα για το πως να προσπερνάω τις δυσκολίες που μου παρουσιάζονται.

«ΟΣΟ ΠΙΟ ΠΟΛΛΑ ΜΑΘΑΙΝΩ, ΤΟΣΟ ΠΙΟ ΠΟΛΥ ΚΑΤΑΛΑΒΑΙΝΩ ΠΟΣΟ ΛΙΓΑ ΞΕΡΩ»

ΣΩΚΡΑΤΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η νόσος Alzheimer είναι μια προοδευτική, μη αναστρέψιμη νευροεκφυλιστική νόσος που επηρεάζει τη γνωστική λειτουργία, τη λειτουργικότητα και τη συμπεριφορά. Περισσότεροι από τους μισούς ηλικιωμένους με άνοια, παγκοσμίως, πάσχουν από αυτήν τη νόσο. Αποτελεί μια από τις πιο θανατηφόρες και επιβαρυντικές ασθένειες αυτού του αιώνα και εξελίσσεται σε μια παγκόσμια πρόκληση για τη δημόσια υγεία. Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξή της διαδραματίζουν ο τρόπος ζωής, όπως επίσης και το γενετικό υπόβαθρο.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι: i) η διερεύνηση των παραγόντων του τρόπου ζωής που επηρεάζουν τη γνωστική έκπτωση και την εμφάνιση ΝΑ, ii) η διερεύνηση της γενετικής προδιάθεσης της εμφάνισης ΝΑ και της έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας και iii) τέλος οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών παραγόντων και παραγόντων του τρόπου ζωής ως προς την εμφάνιση ΝΑ, σε ελληνικό γενετικά απομονωμένο πληθυσμό.

Μεθοδολογία: Διεξήχθη επανέλεγχος σε 260 εθελοντές από τη μελέτη HELIC-MANOLIS. Χρησιμοποιήθηκαν ανθρωπομετρικά δεδομένα, δεδομένα σχετικά με τον τρόπο ζωής και την ποιότητα ζωής τα οποία λήφθηκαν τηλεφωνικά και γενετικά δεδομένα τα οποία προήλθαν από την μελέτη HELIC-MANOLIS. Ερευνήθηκε η συσχέτιση του δείκτη γνωστικής έκπτωσης TICS με δείκτες του τρόπου και της ποιότητας ζωής [προσκόλληση στην μεσογειακή διατροφή, PAL, ΔΜΣ, ώρες ύπνου, κατανάλωση καφέ, σωματική υγεία (PCS) και ψυχική υγεία (MCS)]. Με τη μέθοδο της γραμμικής απλής και πολλαπλής παλινδρόμησης εντοπίστηκαν οι παράγοντες του τρόπου ζωής που σχετίζονται με τον δείκτη TICS. Διερευνήθηκε επίσης και η αλληλεπίδραση των παραγόντων τρόπου ζωής με τη γενετική προδιάθεση για ΝΑ, η οποία εκτιμήθηκε με δύο PRS, το PGS002249 και το PGS004062.

Αποτελέσματα: Ο δείκτης TICS φάνηκε ότι σχετίζεται με την ηλικία ($p < 0,001$), το φύλο ($p = 0,003$) το PAL ($\beta = 8,889$, $p < 0,001$), τα PY ($\beta_{\text{follow-up}} = 0,052$, $p_{\text{follow-up}} = 0,004$) και ($\beta_{\text{baseline}} = 0,080$, $p_{\text{baseline}} = 0,001$), το PCS ($\beta = 0,206$, $p < 0,001$), το MCS ($\beta = 0,088$, $p = 0,038$), την κατανάλωση καφέ ($\beta = 0,215$, $p < 0,001$), το ΔΜΣ ($\beta_{\text{baseline}} = -0,203$, $p_{\text{baseline}} = 0,019$) και τις ώρες του ύπνου ($\beta = -0,546$, $p = 0,049$). Ωστόσο, δεν βρέθηκε συσχέτιση με το MedDiet score ($p = 0,052$).

Τα δύο PRSs δεν είχαν θετική συσχέτιση με την εμφάνιση Alzheimer/άνοιας ($\beta_{\text{PGS002249}} = -2,655$, $p_{\text{PGS002249}} < 0,001$), ($\beta_{\text{PGS004062}} = -203,991$, $p_{\text{PGS004062}} < 0,001$), ούτε αρνητική συσχέτιση με το TICS ($\beta_{\text{PGS002249}} = 0,267$, $p_{\text{PGS002249}} < 0,001$), ($\beta_{\text{PGS004062}} = -213,5$, $p_{\text{PGS004062}} = 0,162$). Επομένως, δεν ήταν εφικτό να διερευνηθούν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης και του τρόπου ζωής στο δείγμα μας.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας υποστηρίζουν πως ένας υγιεινός τρόπος ζωής, που περιλαμβάνει αυξημένη ΦΔ, μέτρια διάρκεια ύπνου και κατανάλωση καφέ συμβάλλει στην επιβράδυνση ή πρόληψη της γνωστικής έκπτωσης. Επιπλέον προστατευτικοί παράγοντες έναντι της εμφάνισης Alzheimer ή άνοιας είναι η καλή σωματική και ψυχική υγεία.

Λέξεις κλειδιά: νόσος Alzheimer, άνοια, αλληλεπιδράσεις γονιδίων-τρόπου ζωής, γενετική προδιάθεση, γνωστική έκπτωση, TICS

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is a progressive, non-reversible neurodegenerative disease, that affects the cognitive function, functionality and behavior in patients. More than half of elderly people with dementia worldwide suffer from this disease. Its one of the deadliest and most aggravating diseases of this century and is developing into a worldwide challenge for public health. Lifestyle and genetics play an important role in the disease's expression.

Purpose: The purpose of the study is: i) the investigation of the lifestyle factors that affect the cognitive decline and the emergence of Alzheimer's disease, ii) the investigation of genetic predisposition of developing Alzheimer's disease and cognitive decline, iii) the interaction between genetic and lifestyle factors in the emergence of Alzheimer's disease, in a Greek isolated population.

Methodology: A follow-up study was conducted on 260 volunteers from the HELIC-MANOLIS study. This study has utilized anthropometric indicators, lifestyle and quality of life-measure data, which were taken via phone interviews with the volunteers. Genetic data deriving from the HELIC-MANOLIS study were also utilized. The correlation between the cognitive status index TICS and lifestyle (adherence to the Mediterranean diet, PAL, hours of sleep, coffee consumption), body mass index and quality of life-measure index [physical (PCS) and mental (MCS) score] was investigated. Utilizing the linear simple and multiple regression methods, correlation between the TICS index and lifestyle, body mass and quality of life-measure indexes were detected. The interaction between lifestyle factors and the genetic predisposition for developing Alzheimer's disease (which was evaluated using two PRSs: PGS002249 and PGS004062) was also investigated.

Results: The TICS score appears to correlate with age ($p < 0,001$), gender ($p = 0,003$), PAL ($\beta = 8,889$, $p < 0,001$), pack-years (PY) ($\beta_{\text{follow-up}} = 0,052$, $p_{\text{follow-up}} = 0,004$) and ($\beta_{\text{baseline}} = 0,080$, $p_{\text{baseline}} = 0,001$), PCS ($\beta = 0,206$, $p < 0,001$), MCS ($\beta = 0,088$, $p = 0,038$), coffee consumption ($\beta = 0,215$, $p < 0,001$), Body Mass Index ($\beta_{\text{baseline}} = -0,203$, $p_{\text{baseline}} = 0,019$) and hours of sleep ($\beta = -0,546$, $p = 0,049$). However, no correlation was found with the MedDiet score ($p = 0,052$).

The two PRSs did not show positive correlation with the occurrence of Alzheimer's disease/dementia ($\beta_{\text{PGS002249}} = -2,655$, $p_{\text{PGS002249}} < 0,001$), ($\beta_{\text{PGS004062}} = -203,991$, $p_{\text{PGS004062}} < 0,001$), nor negative correlation with TICS ($\beta_{\text{PGS002249}} = 0,267$, $p_{\text{PGS002249}} < 0,001$), ($\beta_{\text{PGS004062}} = -213,5$, $p_{\text{PGS004062}} = 0,162$). Therefore, it was not possible to investigate the interactions between genetic predisposition and lifestyle.

Conclusion: The results of this study support that a healthy way of life, that includes increased physical activity, moderate sleep duration and coffee consumption contributes in delaying or

preventing cognitive decline. Furthermore, protective factors against emergence of Alzheimer's disease or dementia are good physical and mental health.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, genes-lifestyle interactions, genetic predisposition, cognitive decline, TICS

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Στάδια, χαρακτηριστικά και κλινική εικόνα της νόσου Alzheimer	18
Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την νόσο Alzheimer	25
Πίνακας 3: Συμβολή των μακροθρεπτικών συστατικών στην νόσο Alzheimer	28
Πίνακας 4: Μηχανισμοί και επιδράσεις των βασικών βιοδραστικών συστατικών που σχετίζονται με τρόφιμα που μειώνουν τον κίνδυνο για την νόσο Alzheimer.....	29
Πίνακας 5: Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και την παρουσία Alzheimer/άνοιας	49
Πίνακας 6: Περιγραφικά χαρακτηριστικά των συνεχών μεταβλητών του δείγματος ως προς τους παράγοντες του τρόπου ζωής την ηλικία, τους δείκτες σωματικής και ψυχικής υγείας και το ΔΜΣ και σύγκριση μεταξύ του baseline και του follow-up	49
Πίνακας 7: Αναλύσεις συσχέτισης του δείκτη TICS με τους δείκτες του τρόπου ζωής, την ηλικία, την ποιότητα ζωής και το ΔΜΣ, στο baseline και στο follow-up	52
Πίνακας 8: Σύγκριση των μεταβλητών του τρόπου ζωής, της ηλικίας, και του ΔΜΣ μεταξύ των κατηγοριών του TICS Score στο baseline.....	58
Πίνακας 9: Σύγκριση των μεταβλητών του τρόπου ζωής, της ηλικίας, των δεικτών σωματικής και ψυχικής υγείας και του ΔΜΣ μεταξύ των κατηγοριών του TICS Score στο follow-up.....	59
Πίνακας 10: Σύγκριση των μεταβλητών του τρόπου ζωής και του ΔΜΣ του baseline μεταξύ των πασχόντων με Alzheimer/άνοια και μη πασχόντων στο follow-up.....	60
Πίνακας 11: Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης των μεταβλητών του τρόπου ζωής, της ποιότητα ζωής και του ΔΜΣ στο baseline με το TICS στο follow-up	61
Πίνακας 12: Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης των μεταβλητών του τρόπου ζωής, της ποιότητα ζωής και του ΔΜΣ με το TICS στο follow-up	62
Πίνακας 13: Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης των μεταβλητών του TICS και του Lifestyle score στο follow-up	63
Πίνακας 14: Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος ως προς το PGS002249 και το PGS004062	64
Πίνακας 15: Σύγκριση των PGS002249 και PGS004062 μεταξύ των κατηγοριών του TICS Score στο follow-up	64
Πίνακας 16: Ανάλυση συσχέτισης των PGS002249 και PGS004062 με το TICS, στο follow-up	65
Πίνακας 17: Σύγκριση των PGS002249 και PGS004062 μεταξύ των πασχόντων με νόσο Alzheimer ή άνοια στο follow-up και των μη πασχόντων	65
Πίνακας 18: Μοντέλα απλής και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης των PGS002249 και PGS004062 με το TICS στο follow-up.....	66
Πίνακας 19: Μοντέλα απλής και πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης των PGS002249 και PGS004062 με την εμφάνιση νόσου Alzheimer/άνοιας στο follow-up.....	66

Πίνακας 20: Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης για τον έλεγχο συσχέτισης των αλληλεπιδράσεων του PGS002249 με τους δείκτες του τρόπου ζωής στο baseline ως προς το TICS Score.....	94
Πίνακας 21: Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης για τον έλεγχο συσχέτισης των αλληλεπιδράσεων του PGS002249 με τους δείκτες του τρόπου ζωής στο follow-up ως προς το TICS Score.....	95
Πίνακας 22: Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης για τον έλεγχο συσχέτισης των αλληλεπιδράσεων του PGS002249 με τους δείκτες του τρόπου ζωής στο baseline ως προς την εμφάνιση Alzheimer ή άνοιας	96
Πίνακας 23: Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης για τον έλεγχο συσχέτισης των αλληλεπιδράσεων του PGS004062 με τους δείκτες του τρόπου ζωής στο baseline ως προς την εμφάνιση Alzheimer ή άνοιας	97
Πίνακας 24: Συχνότητα των SNPs με το μεγαλύτερο μέγεθος επίδρασης για το PGS002249.....	98
Πίνακας 25: Συχνότητα των SNPs με το μεγαλύτερο μέγεθος επίδρασης για το PGS004062.....	98

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 1: Κατηγορίες του TICS score στο follow-up	50
Γράφημα 2: Mann-Whitney U test για την σύγκριση του TICS score μεταξύ των δύο φύλων	51

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1: Συσχέτιση του TICS score με την ηλικία στο baseline	53
Διάγραμμα 2: Συσχέτιση του TICS score με το Δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) στο baseline	53
Διάγραμμα 3: Συσχέτιση του TICS score με τα πακετοέτη (PY) στο baseline.....	54
Διάγραμμα 4: Συσχέτιση του TICS Score με την ηλικία στο follow-up.....	54
Διάγραμμα 5: Συσχέτιση του TICS score με το PAL στο follow-up.....	55
Διάγραμμα 6: Συσχέτιση του TICS score με τα πακετοέτη στο follow-up.....	55
Διάγραμμα 7: Συσχέτιση του TICS score με τον ύπνο στο follow-up	56
Διάγραμμα 8: Συσχέτιση του TICS score και της κατανάλωσης καφέ στο follow-up	56
Διάγραμμα 9: Συσχέτιση του TICS score και του δείκτη σωματικής υγείας PCS στο follow-up	57

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου του Alzheimer (α) NFTS (β) Πλάκα β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης (Andrade-Guerrero, et al., 2023)	21
Εικόνα 2: Μεσογειακή διατροφή και Alzheimer	31
Εικόνα 3: Το γενετικό τοπίο της νόσου Alzheimer (Scheltens, 2021).....	33
Εικόνα 4: Manhattan plot, GWAS AD-metanalysis (Bellenguez, et al., 2022)	33
Εικόνα 5: Γονίδια και νευρολογικά συμβάντα στην νόσο Alzheimer (Andrade-Guerrero, et al., 2023)	36
Εικόνα 6: Η λειτουργία του εγκεφάλου στη φυσιολογική γήρανση και τη νόσο Alzheimer, που επηρεάζεται από παράγοντες του τρόπου ζωής (De la Rosa et al., 2020).....	38
Εικόνα 7: Επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων στο επιγονιδίωμα (Migliore, L. and Coppedè, F. 2022).....	40
Εικόνα 8: Διαιτητικές ενώσεις με αντιοξειδωτικές και δράση τους στους επιγενετικούς μηχανισμούς (Migliore, L. and Coppedè, F. 2022).....	41

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Τα στάδια και χαρακτηριστικά στο συνεχές φάσμα της νόσου Alzheimer (Porteinsson, et al., 2021).....	19
Σχήμα 2: Συμπτώματα που σχετίζονται με τα αρχικά στάδια της νόσου Alzheimer (Porteinsson, et al., 2021).....	20
Σχήμα 3: Διάγνωση της νόσου Alzheimer (Porteinsson, et al., 2021)	21
Σχήμα 4: Το μη-αμυλογόνο και το αμυλογόνο μονοπάτι (Monteiro et al., 2023)	22
Σχήμα 5: Οι συνέπειες της υπερφωσφορυλίωσης της T-πρωτεΐνης στην παθολογία της νόσου Alzheimer (García-Morales et al., 2021).....	23

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

NN: Νευροεκφυλιστικό νόσημα

ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα

ΠΝΣ: Περιφερικό νευρικό σύστημα

NA: Νόσος Alzheimer

ΠΟΥ: Παγκόσμιος οργανισμός υγείας

Aβ: β-αμυλοειδές

ΜΔ: Μεσογειακή διατροφή

PET: positron emission tomography

EOAD: Early-Onset Alzheimer Disease

LOAD: Late-Onset Alzheimer Disease

APP: Amyloid precursor protein

CTF-α, CTF-β: C-terminal fragment α/β

NFTs: neurofibrillary tangles

GWAS: Genome-wide association study

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

HELIC: Hellenic Isolated Cohorts

HELIC-MANOLIS: πληθυσμός της μελέτης HELIC, του Ορεινού Μυλοπόταμου της Κρήτης

PAL: Physical Activity Level

MedDiet score: Mediterranean Diet Score

Pack-years: PY

TICS: Telephone interview for cognitive status

SF12: Short Form 12

APAQ: Athens Physical Activity Questionnaire

ΦΔ: Φυσική δραστηριότητα

PCS: Physical Component Summary

MCS: Mental Component Summary

SNP: Single nucleotide polymorphisms

PRS: Polygenic Risk Score

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα (NN) είναι μια ομάδα πολυπαραγοντικών ασθενειών που επηρεάζουν το κεντρικό (ΚΝΣ) και το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) (Agnello and Ciacchi, 2022). Χαρακτηρίζονται από απώλεια της λειτουργίας των νευρώνων και προοδευτικό εκφυλισμό διαφορετικών περιοχών του νευρικού συστήματος. Ο νευροεκφυλισμός είναι η βασική παθοφυσιολογική αλλαγή στις περισσότερες διαταραχές που σχετίζονται με τον εγκέφαλο, ουσιαστικά, αποτελεί μία περίπλοκη έννοια που χρησιμοποιείται για να περιγράψει νοσήματα του νευρικού συστήματος, στα οποία παρουσιάζεται προοδευτική απώλεια ή λειτουργία των κυττάρων του νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου και του κυτταρικού θανάτου (Dugger, B. and Dickson, D. 2017). Δεδομένου ότι ο εγκέφαλος ελέγχει πολλές πτυχές της λειτουργίας του σώματος, τα NN επηρεάζουν κατά συνέπεια πολλές πτυχές της ανθρώπινης λειτουργικότητας και περιορίζουν την ικανότητα να εκτελούνται τόσο βασικές (π.χ. ομιλία, κίνηση, σταθερότητα, ισορροπία) όσο και σύνθετες εργασίες (π.χ. λειτουργίες της ουροδόχου κύστης, εντέρου και γνωστικές ικανότητες) (Lamprey, et al., 2022). Τα πιο κύρια NN περιλαμβάνουν τη νόσο Alzheimer (NA), τη νόσο του Parkinson, τη νόσο Huntington, την μυοτροφική πλευρική σκλήρυνση, τη σκλήρυνση κατά πλάκας, την άνοια με σωμάτια Lewy κ.α (Tong, et al., 2017). Η NA είναι η κύρια αιτία της άνοιας και αποτελεί μια από τις πιο θανατηφόρες και επιβαρυντικές ασθένειες αυτού του αιώνα (Hashemi, et al., 2023). Περισσότεροι από τους μισούς ηλικιωμένους με άνοια, παγκοσμίως, πάσχουν από NA. Σύμφωνα με έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Alzheimer το 2020, 55 εκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο εκτιμάται ότι ζουν με άνοια και κάθε 3 δευτερόλεπτα εμφανίζεται μια νέα περίπτωση. Έτσι, προβλέπεται ότι έως το 2050, ο αριθμός των πασχόντων θα φτάσει τα 139 εκατομμύρια. Η NA αποτελεί μια παγκόσμια ιατρική πρόκληση που επιβάλλει μεγάλη οικονομική επιβάρυνση στον ασθενή και στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Συνεπώς, εκτός από τις φαρμακευτικές και μη φαρμακολογικές θεραπείες, οι ερευνητές δίνουν ιδιαίτερη προσοχή στην κατανόησή της και στους τρόπους πρόληψης ή επιβράδυνσης της εξέλιξης της ασθένειας στην αρχή της.

Νευροπαθολογικά, η NA χαρακτηρίζεται από ατροφία ιππόκαμπου, ατροφία φλοιού, συσσώρευση πεπτιδίων β-αμυλοειδούς δημιουργώντας αμυλοειδές πλάκες και συσσώρευση T-πρωτεϊνών δημιουργώντας νευροϊνιδικά δεμάτια/τοπύλια (Dunn et al., 2019). Δυστυχώς, δεν έχει βρεθεί ακόμη καμία θεραπεία που να αποτρέπει ή να επιβραδύνει την εξέλιξή της. Αναμφισβήτητα υπάρχει επιτακτική ανάγκη για πληρέστερη κατανόηση των μηχανισμών της νόσου. Μολονότι η NA είναι κληρονομήσιμη, περίπου <2% των περιπτώσεων είναι οικογενής και μπορούν να αποδοθούν σε αιτιολογικές γενετικές παραλλαγές στο γονίδιο APP που κωδικοποιεί την πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς και τα γονίδια της πρεσενιλίνης (PSEN1/PSEN2). Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων

ΝΑ είναι σποραδικές, όψιμης έναρξης. Το γονίδιο APOE είναι ο ισχυρότερος γενετικός καθοριστικός παράγοντας του κινδύνου όψιμης έναρξης, με το APOE2 να προσδίδει προστατευτική δράση στην ΝΑ και τους ομοζυγώτες APOE4 να έχουν 4 έως 10 φορές αυξημένο κίνδυνο για ΝΑ. Οι γνωστές γενετικές παραλλαγές κινδύνου για την σποραδική ΝΑ αντιπροσωπεύουν μόνο το 25-30% περίπου της διακύμανσης του κινδύνου, υποδεικνύοντας ότι υπάρχει σημαντικός αριθμός παραγόντων «ελλείπουσας κληρονομικότητας» που δεν έχει ακόμη εντοπιστεί. Μια εξήγηση αυτής της έλλειψης μπορεί να ερμηνεύεται από τις αλληλεπιδράσεις γονιδίου-τρόπου ζωής, όπου συγκεκριμένες συνθήκες του τρόπου ζωής μπορεί να ενισχύσουν τις επιπτώσεις της ή αντίστροφα. Οι μεταanalύσεις έχουν βρει ότι έως και το ένα τρίτο των περιπτώσεων άνοιας και ΝΑ μπορεί να αποδοθεί σε τροποποιήσιμους παράγοντες καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου. Από αυτούς, οι παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η εκπαίδευση, η διατροφή, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η σωματική δραστηριότητα και οι λοιπές συννοσηρότητες (καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτης κ.α) έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο για ΝΑ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER

Η άνοια είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από προοδευτική έκπτωση σε δύο ή περισσότερους γνωστικούς τομείς, συμπεριλαμβανομένης της μνήμης, της γλώσσας (ομιλίας), της εκτελεστικής και οπτικοχωρικής δεξιότητας, της προσωπικότητας και της συμπεριφοράς, που προκαλεί απώλεια της ικανότητας να εκτελεστούν οργανικές και/ή βασικές δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (Weller, J. and Budson, A. 2018). *Αξίζει να επισημανθεί ότι η ΝΑ είναι η πιο κοινή αιτία άνοιας και ευθύνεται για το 60-80% των περιπτώσεων.* Η ΝΑ είναι μια προοδευτική, μη αναστρέψιμη νευροεκφυλιστική ασθένεια που επηρεάζει τη γνωστική λειτουργία, τη λειτουργικότητα και τη συμπεριφορά. Είναι ένας γενικός όρος για την έναρξη και την πορεία της γνωστικής και της λειτουργικής έκπτωσης που σχετίζεται με την ηλικία, η οποία τελικά παρεμβαίνει αρνητικά στην ποιότητα ζωής των ατόμων και οδηγεί ακόμη και σε θάνατο (Alzheimer's Association, 2023). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ορίζει τη ΝΑ ως μια ΝΝ αγνώστου αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από προοδευτική εξασθένηση της μνήμης και της γνωστικής λειτουργίας. Πήρε το όνομά της από τον γιατρό Alois Alzheimer, που ανέφερε το πρώτο κρούσμα στον ακαδημαϊκό χώρο το 1906 όταν περιέγραψε την περίπτωση της ασθενούς Auguste Deter, μιας 51χρονης γυναίκας με γνωστικές διαταραχές, αποπροσανατολισμό, αυταπάτες και άλλες αλλαγές συμπεριφοράς, την οποία είδε για πρώτη φορά το 1901 (Yang, et al., 2016). Η κ. Deter πέθανε 4,5 χρόνια αργότερα το 1906. Ο Alzheimer διέγινωσε το περιστατικό ως «προγεροντική άνοια» και περιέγραψε τα συμπτώματά της ως προοδευτική γνωστική διαταραχή, με νευρολογικά συμπτώματα, ψευδαισθήσεις, αυταπάτες, ψυχολογική και κοινωνική δυσλειτουργία. Η νευροπαθολογική αξιολόγηση του Alzheimer, έδειξε διάχυτη ατροφία του εγκεφάλου και «αδιαίτερες αλλαγές στα κύτταρα του εγκεφαλικού φλοιού». Ο Kraepelin έδωσε το όνομα της νόσου του Alzheimer ως αναγνώριση της σημασίας της ανακάλυψής της στην περίπτωση της Auguste Deter.

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, κάθε χώρα στον κόσμο παρουσιάζει αύξηση στο ποσοστό των ηλικιωμένων στον γενικό πληθυσμό (Li, et al., 2022). Ο πληθυσμός άνω των 60 ετών πρόκειται να διπλασιαστεί μέχρι το 2050 και ο αριθμός των ατόμων ηλικίας 80 ετών και άνω αναμένεται να φτάσει τα 426 εκατομμύρια. Πιο συγκεκριμένα, καθώς ο πληθυσμός των ηλικιωμένων αυξάνεται παγκοσμίως, ο αριθμός των ασθενών με ΝΑ αυξάνεται προοδευτικά, λόγω του ότι συνδέεται στενά με την αύξηση της ηλικίας. Περίπου 1 στα 9 άτομα (10,8%) ηλικίας 65 ετών, 5,0% των ατόμων ηλικίας 65 έως 74 ετών, 13, 1% των ατόμων ηλικίας 75 έως 84 ετών και 33,3% των ατόμων ηλικίας 85 ετών και άνω έχουν ΝΑ. Πιο συγκεκριμένα, σε παγκόσμιο επίπεδο, η συχνότητα εμφάνισης της ΝΑ και άλλων μορφών άνοιας αυξήθηκε κατά 147,95% από το 1990 έως το 2019, με 2,92 εκατομμύρια περιπτώσεις

το 1990 και 7,24 εκατομμύρια περιπτώσεις αντίστοιχα. Η επίπτωση, ο επιπολασμός, η θνησιμότητα και τα DALYs (disability-adjusted life-years) της άνοιας αυξάνονται με την ηλικία και πιο συγκεκριμένα παρατηρήθηκε στην ηλικιακή ομάδα 70⁺. Σύμφωνα με ανασκόπηση του 2023, ο παγκόσμιος αριθμός των ατόμων με όψιμο, πρώιμο και μέτριο στάδιο NA, υπολογίστηκε σε 32 εκατομμύρια, 69 εκατομμύρια και 315 εκατομμύρια, αντίστοιχα (Grant, W.B. and Blake, S.M. 2023). Η μετανάλυση των Niu, et al., (2017), έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης της NA στην Ευρώπη ήταν 11,08 ανά 1000 ανθρωποέτη, κατανεμημένη ανά φύλο, 7,02 ανά 1000 ανθρωποέτη στους άνδρες και 13,25 ανά 1000 ανθρωποέτη στις γυναίκες. Η NA ήταν η πέμπτη κύρια αιτία θανάτου ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω το 2019, και μπορεί να επιφέρει ακόμη περισσότερους θανάτους με το πέρασμα των ετών από ότι επισημαίνεται από επίσημους φορείς. Ακόμη, είναι μια από τις κυριότερες αιτίες αναπηρίας και νοσηρότητας σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας. Το 2019 κάποια μορφή άνοιας ήταν η επίσημα καταγεγραμμένη υποκείμενη αιτία θανάτου για 271.872 άτομα (σε αυτά περιλαμβάνονται τα 121.499 από τη NA). Η μελέτη των Liang, et al, (2021) διαπίστωσε ότι οι άνθρωποι που ζουν με τη NA είχαν 3,70 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε σύγκριση με άτομα χωρίς άνοια, γεγονός που δείχνει ότι η NA συνέβαλε στη μείωση του προσδόκιμου ζωής.

1.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΑΝΑ ΤΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER

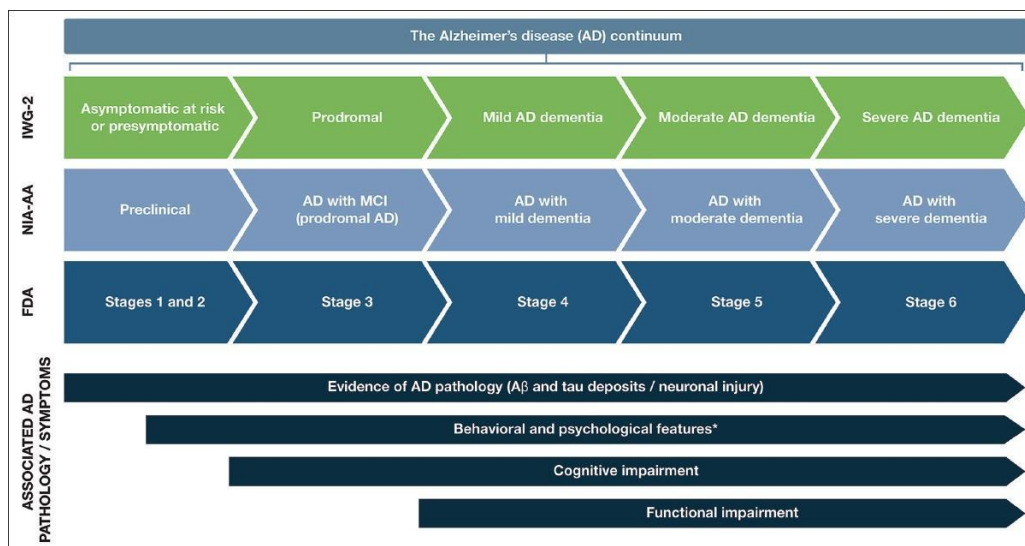
Η NA είναι μια συνεχής, προοδευτική ασθένεια και ταξινομείται σε διαφορετικά στάδια από την προκλινική NA έως τη σοβαρή NA (Sheppard, et al.,2020). Η ονοματολογία που δίνεται σε κάθε στάδιο ποικίλλει μεταξύ των διαφορετικών κλινικών και ερευνητικών ταξινομήσεων. Εξελίσσεται σε τρία κλινικά στάδια: ήπιο (πρώιμο), μεσαίο και σοβαρό (όψιμο), τα οποία συνυπάρχουν μαζί με τις συνήθεις διαδικασίες γήρανσης, με διαφορετικά χαρακτηριστικά και κλινική εικόνα όπως φαίνεται στον Πίνακα 1. Η NA είναι μια χρόνια ασθένεια που εκδηλώνεται με απώλεια μνήμης και γνωστικής δυσλειτουργίας, αλλαγές στη συμπεριφορά, αφασία κ.α. και τελικά μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Ενώ τα κύρια σημεία είναι η απώλεια μνήμης και η εκτελεστική δυσλειτουργία, συχνά προηγούνται αλλαγές στη ομιλία και την όραση. Ο ιππόκαμπος επηρεάζεται νωρίς στη NA από τον σχηματισμό NFTs και την συσσώρευση Αβ , που οδηγεί στο τυπικό πρώιμο σύμπτωμα που είναι η απομνημόνευση νέων πληροφοριών

Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν επηρεάζονται εξίσου όλοι οι τύποι μνήμης, τα άτομα με NA έχουν σοβαρά εξασθενημένη επεισοδιακή, σημασιολογική και εργαζόμενη μνήμη, ωστόσο η μακροπρόθεσμη μνήμη, όπως για παράδειγμα η διαδικαστική μνήμη, τείνει να παραμένει ανεπηρέαστη.

Πίνακας 1: Στάδια, χαρακτηριστικά και κλινική εικόνα της νόσου Alzheimer

ΣΤΑΔΙΟ ALZHEIMER	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ
Ήπιο (πρώιμο)	Στο ήπιο στάδιο, τα άτομα με ΝΑ έχουν πρόβλημα με πρόσφατες επεισοδιακές αναμνήσεις, και λιγότερο με αναμνήσεις από το μακρινό παρελθόν. Ένα σύνθετο πρώιμο σύμπτωμα στη ΝΑ είναι η ήπια διαταραχή στην ομιλία (γλώσσας), η μείωση των οπτικοχωρικών δεξιοτήτων και η εκτελεστική δυσλειτουργία. Αυτές οι βλάβες επιδεινώνονται καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου. Η εργασιακή και η σημασιολογική μνήμη διατηρούνται. Επιπλέον μπορεί να εντοπιστούν νευροψυχιατρικά συμπτώματα όπως άγχος, απάθεια, ευερεθιστότητα και κατάθλιψη. Η ανογνωσία εκδηλώνεται συχνά νωρίς σε αυτό το στάδιο. Η νευρολογική εξέταση είναι συνήθως φυσιολογική.	•Απώλεια μνήμης που διαταράσσει την καθημερινή ζωή •Κακή κρίση •Απώλεια αυθορμητισμού και αίσθησης πρωτοβουλίας •Όχι καλή μνήμη στο κομμάτι των ημερομηνιών ή της τρέχουσας τοποθεσίας • Χρειάζεται περισσότερος χρόνος για να ολοκληρώσουν τις κανονικές καθημερινές εργασίες • Επαναλαμβανόμενες ερωτήσεις ή ξεχνούν πληροφορίες που μάθανε πρόσφατα • Προβλήματα με το χειρισμό χρημάτων και την πληρωμή λογαριασμών •Δυσκολία στην επίλυση προβλημάτων •Περιπλανούνται και χάνονται •Χάνουν πράγματα ή τα τοποθετούν σε λανθασμένα σημεία •Δυσκολία στην ολοκλήρωση εργασιών όπως το μπάνιο •Αλλαγές στην διάθεση •Αυξημένο άγχος ή/και επιθετικότητα
Μεσαίο	Το μεσαίο στάδιο Alzheimer είναι συνήθως η μεγαλύτερη περίοδος της νόσου και μπορεί να διαρκέσει μέχρι και χρόνια. Οι ασθενείς έχουν προβλήματα με την επεισοδιακή μνήμη, αλλά μπορεί να θυμούνται ακόμα βασικές λεπτομέρειες για τη ζωή τους. Επηρεάζονται όλες οι πτυχές των γνωστικών λειτουργιών. Συχνά χρειάζονται περισσότερη φροντίδα. Συγγενείς μπορούν να παρατηρήσουν συμπτώματα όπως η αλλαγή της διάθεσης και οι αλλαγές συμπεριφοράς, ειδικά σε δύσκολες καταστάσεις (π.χ. άγχος, καχυποψία και αυταπάτες, ψυχαναγκαστική, επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά, περιπλάνηση. Οι φροντιστές πρέπει να τους βοηθούν με καθημερινές και προσωπικές δραστηριότητες όπως πχ η επιλογή κατάλληλου ρουχισμού, στο μπάνιο ή την προετοιμασία του γεύματος. Σε αυτό το στάδιο υπερτερούν τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα και αλλαγές στην ποιότητα ύπνου.	•Αυξημένη σύγχυση και απώλεια μνήμης, πχ ξεχνούν γεγονότα ή προσωπικά στοιχεία •Αποχώρηση από κοινωνικές δραστηριότητες •Αδυναμία μάθησης νέων πραγμάτων •Δυσκολία στη γλώσσα και προβλήματα με την ανάγνωση, τη γραφή και την διαχείριση αριθμών •Δυσκολία στην οργάνωση των σκέψεων και στη λογική σκέψη •Μειωμένη προσοχή •Προβλήματα αντιμετώπισης των νέων καταστάσεων •Αλλαγές στα πρότυπα ύπνου, όπως ο περισσότερος ύπνος κατά τη διάρκεια της ημέρας και η ανησυχία τη νύχτα •Δυσκολία στην εκτέλεση γνωστών, πολλαπλών εργασιών, όπως το ντύσιμο •Περιστασιακά προβλήματα στην αναγνώριση της οικογένειας και των φίλων •Ψευδαισθήσεις, αυταπάτες και παράνοια •Παρορμητική συμπεριφορά, όπως το γδύσιμο σε ακατάλληλες ώρες ή μέρη ή η χρήση χυδαίας γλώσσας • Συναισθηματικές εκρήξεις •Ανησυχία, ταραχή, άγχος, δακρύρροια, περιπλάνηση-ειδικά αργά το απόγευμα ή το βράδυ •Επαναλαμβανόμενες δηλώσεις ή κινήσεις και περιστασιακές μυϊκές συσπάσεις
Σοβαρό (όψιμο)	Στο όψιμο στάδιο οι ασθενείς συνήθως χρειάζονται εκτεταμένη βοήθεια με τις καθημερινές τους δραστηριότητες και την προσωπική τους φροντίδα. Όλη η προηγούμενη κλινική εικόνα επιδεινώνεται. Τα άτομα χάνουν την ικανότητα τους να διαχειρίζονται το περιβάλλον τους και την κίνηση, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας να περπατάνε και να κάθονται. Οι ασθενείς συνήθως γίνονται βουβοί, έχουν ακράτεια και είναι κλινίρης. Πολλαπλές επιπλοκές προκύπτουν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου όπως ακινησία, βαθιά φλεβική θρόμβωση, υποσιτισμός, κίνδυνος εισρόφησης γεύματος και λοιμώξεις, που συχνά αποτελούν την άμεση αιτία θανάτου. Τα παθολογικά αντανάκλαστικά επίσης εμφανίζονται σε αυτή την φάση της νόσου (π.χ., ρύγχος, πιτύλισμα κ.α).	•Αδυναμία επικοινωνίας •Καμία επίγνωση πρόσφατων εμπειριών ή του περιβάλλοντος •Απώλεια βάρους και ελάχιστο ενδιαφέρον για φαγητό •Επιληπτικές κρίσεις •Δυσκολία στην κίνηση και στην κατάποση • Εμφάνιση βογγητού •Αυξημένη διάρκεια ύπνου •Απώλεια ελέγχου του εντέρου και της ουροδόχου κύστεως
(Zvěřová, 2019 ; National Institute on Aging, 2022)		

Η ΝΑ ακολουθεί μια προοδευτική συνέχεια που εκτείνεται από μια ασυμπτωματική φάση, την προκλινική ΝΑ, μέσω γνωστικών (ήπια γνωστική εξασθένηση [MCI]) και/ή νευροσυμπεριφορικών διαταραχών (ήπια διαταραχή συμπεριφοράς [MBI]) στο τελευταίο στάδιο της νόσου. Συνεπώς, έχει αναπτυχθεί ένας αριθμός συστημάτων σταδιοποίησης για την κατηγοριοποίηση της ΝΑ σε αυτό το συνεχές, όπως φαίνεται στο Σχήμα 1 (Porsteinsson, et al., 2021).



Σχήμα 1: Τα στάδια και χαρακτηριστικά στο συνεχές φάσμα της νόσου Alzheimer (Porsteinsson, et al., 2021)

1.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι Porsteinsson, et al., (2021) στις πρόσφατες κλινικές οδηγίες-συστάσεις για την διάγνωση της πρώιμης ΝΑ, διαίρεσαν την κλινική διάγνωση στα ακόλουθα βήματα: Ανίχνευση, Αξιολόγηση/Διαφοροποίηση, Διάγνωση και Θεραπεία, όπως φαίνονται στο Σχήμα 3.

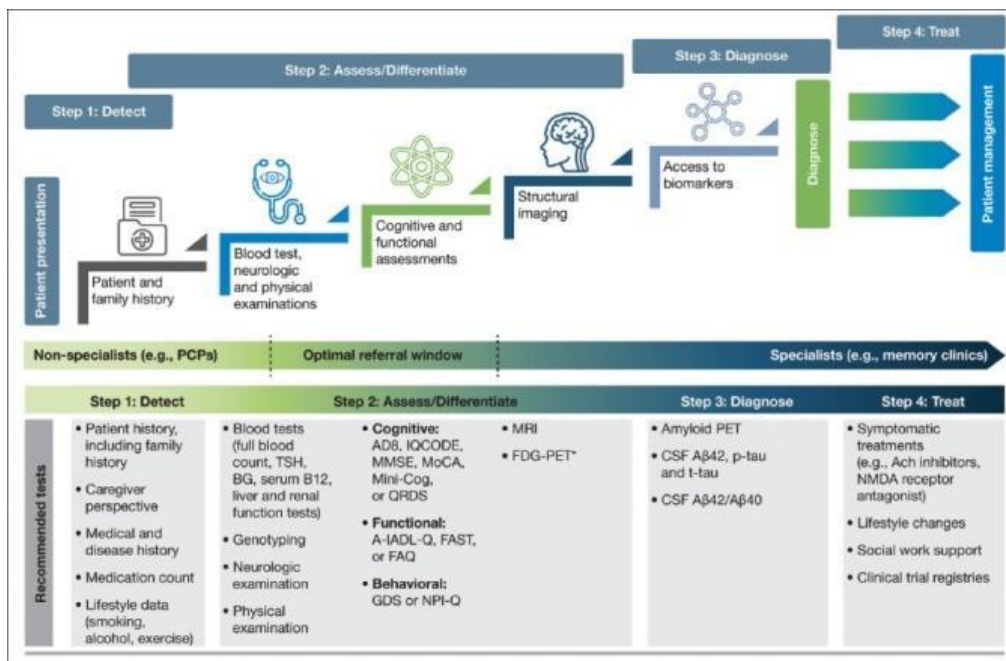
Ανίχνευση: Σε αυτό το στάδιο οι γιατροί θα πρέπει να αναγνωρίζουν γρήγορα και με ακρίβεια τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με την ΝΑ, όπως φαίνεται στο Σχήμα 2 (Porsteinsson, et al., 2021). Ακόμη, περιλαμβάνει ιστορικό από τον ίδιο ή έναν αξιόπιστο πληροφοριοδότη που περιέχει γενικό ιατρικό ιστορικό, νευρολογικό ιστορικό, ιστορικό νευροψυχιατρικών προβλημάτων και οικογενειακό ιστορικό.

Area					
	Cognition (3, 30)	Behavior (3, 30, 36)	Psychological (3, 36)	Physical (3, 36)	Other (36)
Category	• Short-term memory loss • Word-finding difficulties (anomia) or communication difficulties	• Withdrawal from social activities • Disinhibition and impulsivity	• Depression • Mood disturbances • Apathy	• Visuospatial problems • Gait impairment	• Sleep disorder
Examples	• Forgetting appointments, names, and recent events • Frequently misplacing items • Trouble finding exact words to express oneself, or loss of word meaning	• Inability to participate in meaningful social situations • Inappropriate social conduct such as eating from someone else's plate, or inappropriate language • Poor or decreased judgment	• Changes in mood or personality • Feeling of helplessness and a loss of purpose in life • Loss of initiation	• Frequent falls	• Rapid eye movement disorder, such as acting out dreams

Σχήμα 2: Συμπτώματα που σχετίζονται με τα αρχικά στάδια της νόσου Alzheimer (Porteinsson, et al., 2021)

Αξιολόγηση/Διαφοροποίηση: Όταν ένας ασθενής εμφανίζει τα αρχικά συμπτώματα που συνάδουν με τα πρώιμα στάδια της ΝΑ, ο ιατρός πρέπει πρώτα να διεξάγει μια ολοκληρωμένη κλινική αξιολόγηση, για να αποκλείσει άλλες πιθανές αιτίες γνωστικής εξασθένησης εκτός της ΝΑ (Porsteinsson, et al., 2021). Μια διαφορική διάγνωση, ξεκινά με ένα λεπτομερές ιστορικό, που περιλαμβάνει κλινικές, νευρολογικές εξετάσεις και αναλύσεις αίματος, ακολουθούμενες από γνωστικές και λειτουργικές αξιολογήσεις ακόμα, και, γονοτύπηση για τη εύρεση γονιδίου APOE.

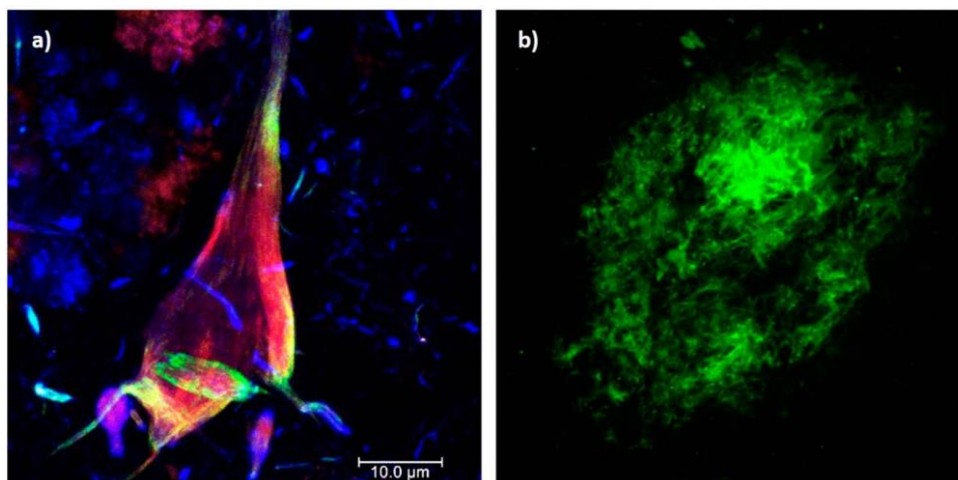
Διάγνωση και θεραπεία: Οι πρόσφατες εξελίξεις στον ιατρικό χώρο επιτρέπουν την οπτικοποίηση του β-αμυλοειδούς και της T-πρωτεΐνης, μέσω της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET | positron emission tomography) (Porsteinsson, et al., 2021). Το PET είναι, επί του παρόντος, η μόνη μέθοδος απεικόνισης που συνιστάται από την Ένωση Alzheimer και την Επιτροπή «Amyloid Imaging» για την διάγνωση της ΝΑ. Μια θετική σάρωση β-αμυλοειδούς στο PET από μόνη της, όμως, δεν διαγιγνώσκει οριστικά την ΝΑ και έτσι αυτά τα αποτελέσματα πρέπει να συνδυαστούν και με άλλες κλινικές αξιολογήσεις, όπως η γνωστική αξιολόγηση. Ο ρόλος του ιατρού μετά τη διάγνωση της ΝΑ σε πρώιμο στάδιο είναι να συζητήσει τις διαθέσιμες επιλογές διαχείρισης και θεραπείας, παρέχοντας ταυτόχρονα συναισθηματική και πρακτική υποστήριξη στον ασθενή, τον φροντιστή και την οικογένειά του. Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για την ΝΑ, περιλαμβάνουν τεχνικές για την ενίσχυση της μνήμης, την πνευματική-κοινωνική διέγερση, προγράμματα σωματικής άσκησης και διατροφής. Ορισμένες από αυτές τις στρατηγικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με πρώιμη ΝΑ, με στόχο τη διατήρηση ή ακόμα και τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας και της ικανότητάς τους να εκτελούν δραστηριότητες της καθημερινής ζωής.



Σχήμα 3: Διάγνωση της νόσου Alzheimer (Porteinsson, et al., 2021)

1.5 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER

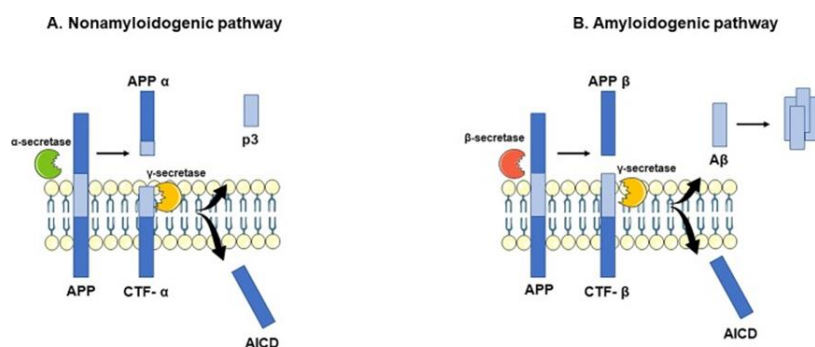
Παρά του ότι υπάρχει ολοένα και μεγαλύτερη γνώση σχετικά με τους μοριακούς, βιοχημικούς και κυτταρικούς μηχανισμούς ως προς την ανάπτυξη ΝΑ, η πραγματική αιτιολογία και παθογένεια της ΝΑ παραμένει άγνωστη (Monteiro, et al., 2023). Οι κύριες παθολογικές καταστάσεις που συνδέονται με την ΝΑ και οδηγούν σε νευρωνική απώλεια (νευροεκφυλισμό) είναι συσσώρευση του Αβ (πλάκα αμυλοειδούς) και ο σχηματισμός NFTs, όπως φαίνεται ιστοπαθολογικά στην Εικόνα 1, οι οποίες αναλύονται παρακάτω.



Εικόνα 1: Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου του Alzheimer (α) NFTs (β) Πλάκα β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης (Andrade-Guerrero, et al., 2023)

Παθολογία της νόσου Alzheimer που σχετίζεται με το β-αμυλοειδές (Αβ)

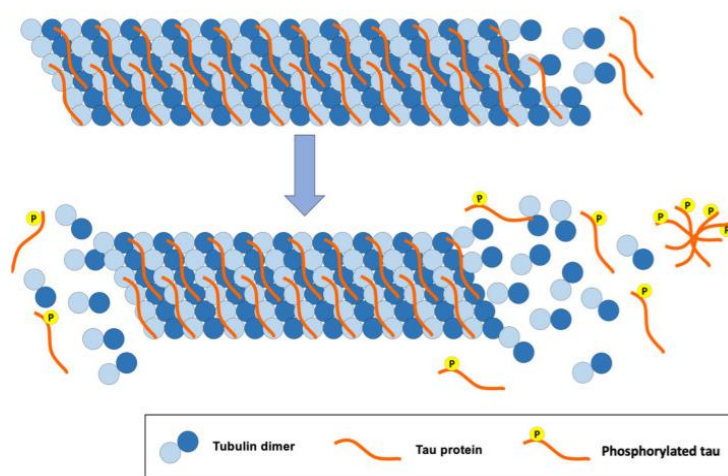
Η υπόθεση του καταρράκτη του β-αμυλοειδούς υποδεικνύει ότι η προοδευτική συσσώρευση του Αβ δημιουργεί αμυλοειδείς πλάκες στο ΚΝΣ που θεωρείται ότι είναι η κύρια αιτία της ΝΑ (Ma, et al., 2022). Πυροδοτεί έναν πολύπλοκο καταρράκτη διαδικασιών που καταλήγουν σε θάνατο νευρωνικών κυττάρων, απώλεια νευρωνικών συνάψεων και προοδευτική απώλεια νευροδιαβιβαστών και, τελικά, στην εμφάνιση των συμπτωμάτων της άνοιας. Το Αβ είναι το προϊόν διάσπασης της διαμεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης, που ονομάζεται APP (Sehar, et al., 2022). Φυσιολογικά υπάρχει στον εγκέφαλο ως μέρος της διαδικασίας μεταγωγής σήματος, νευροπροστασίας, ενίσχυση μνήμης, νευρικής ανάπτυξης και επιδιόρθωσης Η απορρύθμιση των επιπέδων του Αβ στον εγκέφαλο οδηγούν σε αμυλοείδωση, δηλαδή στον σχηματισμό αμυλοειδών πλακών, όπως φαίνεται στο Σχήμα 4. Η APP είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που διανέμεται σε τρεις τομείς: μία μέσα στο κύτταρο, μία στην κυτταρική μεμβράνη και μία που προεξέχει έξω από το κύτταρο. Οι περιοχές της APP διασπώνται από άλφα-, βήτα και γάμμα-σεκρετάσες για την παραγωγή πεπτιδίων Αβ (Sehar, et al., 2022). Φυσιολογικά, δηλαδή η μη αμυλογόνος οδός, η διάσπαση της APP διασπάται από την α-σεκρετάση ακολουθούμενη από την γ-σεκρετάση. Αρχικά με την διάσπαση της APP από την α-σεκρετάση παράγονται η διαλυτή APPα και το C-terminal fragment α (CTF-α) (R. Monteiro, et al., 2023). Στη συνέχεια, η διάσπαση του CTF-α από τη γ-σεκρετάση έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενός θραύσματος APP που ονομάζεται ρ3, το οποίο είναι μη αμυλοειδογόνο πεπτίδιο, χωρίς παθολογικά αποτελέσματα. Αντίθετα, στην αμυλογόνο οδό η διάσπαση της APP διασπάται από την β-σεκρετάση ακολουθούμενη από την γ-σεκρετάση. Η διάσπαση της APP από την β-σεκρετάση παράγει την APPβ και το C-terminal fragment β (CTF-β). Η διάσπαση του CTF-β από τη γ-σεκρετάση δημιουργεί πεπτίδια Αβ, τα οποία, λόγω της ικανότητάς τους να συσσωματώνονται, δημιουργούν τις χαρακτηριστικές αμυλοειδείς πλάκες της νόσου.



Σχήμα 4: Το μη-αμυλογόνο και το αμυλογόνο μονοπάτι (Monteiro et al., 2023)

Παθολογία της νόσου Alzheimer που σχετίζεται με τη T-πρωτεΐνη

Η T-πρωτεΐνη βρίσκεται κυρίως στο ΚΝΣ και στο ΠΝΣ. Είναι μια πρωτεΐνη που συνδέεται με μικροσωληνίσκους, προσφέροντας σταθερότητα, όταν αλληλεπιδρά μαζί τους, και βρίσκεται σε μεγάλο βαθμό στους άξονες, όπου κυριαρχούν οι μικροσωληνίσκοι. Οι μικροσωληνίσκοι διατρέχουν τους νευράξονες και είναι απαραίτητοι για την ενδοκυτταρική μεταφορά. Η διάταξη των μικροσωληνίσκων συγκρατούνται από την T-πρωτεΐνη. Αυτές οι πρωτεΐνες παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της δυναμικής των μικροσωληνίσκων, της μεταφοράς αξόνων, της ανάπτυξης των νευριτών, συμβάλλοντας στην συναπτική πλαστικότητα νευρώνων. Όλες αυτές οι λειτουργίες των T-πρωτεϊνών ρυθμίζονται από φωσφορυλίωση συγκεκριμένων θέσεων. Στην ΝΑ, λόγω της συσσώματωσης του Αβ, δημιουργείται ανισορροπία στη φωσφορυλίωση/αποφωσφορυλίωση της T-πρωτεΐνης. Η διαταραγμένη φωσφορυλίωση/υπερφωσφορυλίωση της T-πρωτεΐνης, στη συνέχεια προκαλεί το σχηματισμό συσσωματωμάτων T-πρωτεΐνης στο κυτταρικό σώμα των νευρώνων και στους εγγύς δενδρίτες. Τα συσσωματώματα της υπερφωσφορυλιωμένης T-πρωτεΐνης σχηματίζουν τις ενδονευρωνικές εναποθέσεις τα νευροϊνιδικά δεμάτια/τοπύλια (NFTs | neurofibrillary tangles), όπως φαίνεται στο Σχήμα 5, εμφανίζονται πρώτα στον ιππόκαμπο και, στη συνέχεια, μπορεί να παρατηρηθούν σε όλο τον εγκεφαλικό φλοιό. Η εμφάνιση των NFTs είναι ένα από τα παθολογικά συμβάντα που παρατηρούνται στα πιο ανεπτυγμένα στάδια της ΝΑ. Η παρουσία τους σχετίζεται στενά με την κλινική εξέλιξη του ασθενούς, αφού είναι ένα νευροπαθολογικό χαρακτηριστικό που συσχετίζεται με την γνωστική εξασθένηση (Kumar, A. and Tsao, J.W. 2022 ; García-Morales, et al., 2021).



Σχήμα 5: Οι συνέπειες της υπερφωσφορυλίωσης της T-πρωτεΐνης στην παθολογία της νόσου Alzheimer (García-Morales et al., 2021)

Τέλος, δεδομένης της πολυπλοκότητας της ΝΑ, εκτός από τα παραπάνω, έχουν επισημανθεί και άλλοι πιθανοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στην παθογένειά της. Αυτοί είναι: η χολινεργική υπόθεση, η

μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες, η συσσώρευση μεταλλικών ιόντων, η νευροφλεγμονή, η φερρόπτωση, η υπόθεση λοιμωδών νοσημάτων, η διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος, η οδός αυτοφαγίας λυσοσώματος, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η μείωση των υποδοχέων ινσουλίνης, η αγγειακή δυσλειτουργία και το σύστημα ουβικιτίνης-πρωτεασώματος (UPS) (Khan, et al., 2020 ; R. Monteiro, et al., 2023).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Η ΝΑ έχει θεωρηθεί μια πολυπαραγοντική νόσος που σχετίζεται με διάφορους παράγοντες κινδύνου, όπως η γήρανση, το οικογενειακό ιστορικό, οι γενετικοί παράγοντες, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, ο τρόπος ζωής, οι αγγειακές παθήσεις, οι λοιμώξεις κ.α., οι οποίοι συνδέονται με την παθολογία της νόσου, όπως περιγράφηκε στο Κεφάλαιο 1 (Amstrong, 2019). Πάνω από 20 διαφορετικοί παράγοντες κινδύνου αναλύθηκαν από τον Hederson ήδη από το 1988 και από τον Armstrong, το 2019. Έχουν περιγραφτεί περισσότεροι από 60 παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ΝΑ, πιο πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι από τους παράγοντες που αναλύθηκαν από τον Henderson κάποιοι έχουν αυξηθεί, άλλοι έχουν μειωθεί, ενώ έχουν εντοπιστεί και νέοι.

Στον Πίνακα 2 αναλύονται οι παράγοντες κινδύνου που έχουν βρεθεί να σχετίζονται με την ανάπτυξη της.

Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την νόσο Alzheimer

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ
ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	Ηλικία αυξάνεται σε περίπου 19% σε άτομα ηλικίας 75-84 ετών και σε 30-35%, πιθανώς έως και 50% για άτομα άνω των 85 ετών Φύλο: γυναίκες Μαύρη φυλή Χαμηλή εκπαίδευση Χαμηλή κοινωνική τάξη	Hung, et al., 2010, Amstrong 2019, Alzheimer's Association, 2023
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	Κατάθλιψη Χρόνιο στρες	Wallensten et al., 2023, Amstrong 2019,
ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	Υπέρταση Διαβήτης τύπου 2 Δυσλιπιδαιμία Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις Παχυσαρκία Καρκίνος Έμφραγμα Αυτοάνοσα νοσήματα Σύνδρομο Down	Amstrong 2019 Barbagallo, 2024 Reitz, 2013 Silva, 2019 Lloret, 2019
ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ	Γεωγραφική περιοχή Ατμοσφαιρική ρύπανση Φυτοφάρμακα Μέταλλα (ιδιαίτερα αλουμίνιο, χαλκός, ψευδάργυρος)	Amstrong 2019
ΜΟΛΥΝΣΕΙΣ	Βακτήρια: Treponema pallidum, περιοδοντικά βακτήρια(Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis Tannerella forsythia, Borrelia burgdorferi, ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού Ιοι: ιός απλού έρπητα 1 (HSV-1), ιός απλού έρπητα 2 (HSV-2), ιός ανεμοβλογιάς ζωστήρα (VZV), ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ιός Epstein-Barr (EBV), ανθρώπινος ερπητοϊός 6 (HHV-6), (vii) ανθρώπινος ερπητοϊός 7 (HHV -7), και (viii) ανθρώπινος ερπητοϊός 8 (HHV-8) Μύκητες: Saccharomyces cerevisiae, Malassezia globosa, Malassezia limited, Penicillium και Phoma. Candida albicans, Cladosporium, Cryptococcus, Malassezia globosa, Malassezia limited και Saccharomyces cerevisiae	Vigasova et al., 2021 Amstrong, 2019
ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ	Κάπνισμα Υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ Μεγάλης διάρκειας ύπνος Χαμηλή φυσική δραστηριότητα Κακή Διατροφή	Meng et al., 2020 Durazzo et al., 2014 Minakawa et al., 2019 Amstrong, 2019
ΓΟΝΙΔΙΑ	Amyloid precursor protein (APP) Presenilin 1 and 2 (PSEN1/2)	Amstrong, 2019

	Apolipoprotein E (APOE) ATP-binding cassette transporter A1(ABCA1) Adaptor protein evolutionarily conserved Signalling intermediate in Toll pathway (ECSIT) Clusterin gene (CLU) Estrogen receptor gene (ESR) Fermitin family homolog 2 gene (FERMT2) Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) Histocompatibility locus antigen (HLA class III) mtDNA haplotype Transferrin gene (Tf) Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM 2) Vascular protein sorting-10 domain (VpS10) genes Vitamin D receptor gene (VDR) Επιγενετικοί παράγοντες	
--	--	--

ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Ο ρόλος των θρεπτικών συστατικών στην ανάπτυξη της νόσου Alzheimer

Πολλά θρεπτικά συστατικά, όπως τα αντιοξειδωτικά, οι βιταμίνες, το λίπος, οι υδατάνθρακες και οι πρωτεΐνες, μπορούν να συμβάλλουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΝΑ. Αν και οι μηχανισμοί που επηρεάζονται στην ΝΑ μέσω αυτών των θρεπτικών συστατικών δεν είναι ακόμη ξεκάθαροι.

Αντιοξειδωτικά

Τα αντιοξειδωτικά είναι τόσο ενδογενείς όσο και εξωγενείς ενώσεις που εμποδίζουν ή επιβραδύνουν την κυτταρική βλάβη, που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες. Τα αντιοξειδωτικά μειώνουν την προκαλούμενη από το β-αμυλοειδές υπεροξειδωση λιπιδίων, το οξειδωτικό στρες και καταστέλλουν την φλεγμονή (Stefaniak et al., 2022). Τα αντιοξειδωτικά, όπως βιταμίνη Ε, βιταμίνη C, προβιταμίνη και βιταμίνη D, βιταμίνη Α, β-καροτένιο, καροτενοειδή, γλουταθειόνη, κυστεΐνη, κρεατινίνη, τοκοφερόλες, συνένζυμο Q10, χολερυθρίνη, πολυφαινόλες, ανθοκυανίνες ρεσβερατρόλη, λυκοπένιο, λουτεΐνη και μερικά απαραίτητα ιχνοστοιχεία, όπως το σελήνιο, ο ψευδάργυρος και ο χαλκός, έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν το οξειδωτικό στρες, το οποίο μεσολαβεί στην παθογένεση και την εξέλιξη της άνοιας, επομένως τα αντιοξειδωτικά είναι προστατευτικά ενάντια στον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης (Sliwiska, S. and Jeziorek, M., 2021; Xu Lou et al., 2023; Hu, et al, 2013; Amini, et al., 2020; Sinyor, et al., 2020).

Βιταμίνες του συμπλέγματος Β

Η ανεπάρκεια σε βιταμίνες του συμπλέγματος Β δηλαδή, Β6, Β12, Β9, θα μπορούσαν να αποτελέσουν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ΝΑ (Stefaniak, et al., 2022). Όταν βρίσκονται σε επαρκή επίπεδα συμβάλλουν στην μείωση εμφάνισής της αναστέλλοντας το οξειδωτικό στρες και μειώνοντας τις συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης, η οποία έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για ΝΑ μέσω οξειδωτικής βλάβης και η οποία είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με ΝΑ. Η ανεπάρκεια βιταμίνης Β12 είναι μια αρκετά συχνή κατάσταση στους ηλικιωμένους και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΝΑ και σχετίζεται με την γνωστική εξασθένηση. Αν και η σχέση μεταξύ υπερομοκυστεϊναιμίας και της ΝΑ δεν έχει πλήρως διερευνηθεί, πιστεύεται ότι αυξημένη διαιτητική πρόσληψη βιταμινών Β6, Β12 και Β9 μπορεί να έχει προστατευτική δράση στο νευρικό σύστημα, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου (Sliwiska, S. and Jeziorek, M., 2021).

Βιταμίνη D

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D, σχετίζεται σημαντικά με την ανάπτυξη άνοιας και της ΝΑ. Έρευνες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό σε ασθενείς με ΝΑ είναι χαμηλότερα απ' ό,τι σε υγιείς ανθρώπους (Stefaniak, et al., 2022). Αξίζει να σημειωθεί ότι πλέον εξετάζεται η έλλειψη βιταμίνης D ως παράγοντας κινδύνου για τη νόσο σε ασθενείς που δεν είναι φορείς του APOE4. Τέλος, όσο μεγαλύτερη είναι η ανεπάρκεια βιταμίνης D (<10 ng/ml), τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για άνοια (Xu Lou, et al., 2023). Αντίθετα, όταν οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης D στον ορό αυξάνονται, ο κίνδυνος άνοιας μειώνεται. Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και της βελτίωσης στις γνωστικές λειτουργίες.

Μακροθρεπτικά συστατικά (Πίνακας 3)

Πίνακας 3: Συμβολή των μακροθρεπτικών συστατικών στην νόσο Alzheimer

ΛΙΠΟΣ	-Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA) συσχετίστηκαν με καλύτερη γνωστική λειτουργία. -Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA) συσχετίστηκαν με έκπτωση γνωστικής λειτουργίας. -Υψηλή πρόσληψη τροφών πλούσιων σε MUFAs και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs), ειδικά των ωμέγα3, έχει βρεθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο άνοιας. -Το δοκοσαξεξανοϊκό οξύ (DHA) επιταχύνει τον σχηματισμό νέων συνάψεων και προάγει τη νευρωνική ανάπτυξη, έχει νευροπροστατευτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. -Τα trans λιπαρά μπορούν δυνητικά να αυξήσουν τον κίνδυνο για ΝΑ ή να προκαλέσουν πρόωπη έναρξη της νόσου αυξάνοντας την παραγωγή του Αβ.
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ	-Αυξημένη έκθεση στη γλυκόζη, επηρεάζει τους νευρώνες οι οποίοι είναι ευαίσθητοι στη γλυκοζυλίωση, η οποία θεωρείται ότι συμβάλλει σημαντικά στην ΝΑ. -Η κατανάλωση επεξεργασμένων υδατανθράκων ή μια διαίτα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη σχετίζεται με αυξημένη συσσώρευση Αβ στον εγκέφαλο. -Η ανεπάρκεια διαιτητικών ινών θα μπορούσε να οδηγήσει σε γνωστικές διαταραχές, που εκδηλώνονται με ελλείμματα στη μνήμη και την ικανότητα εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων. -Η ανεπάρκεια διαιτητικών ινών οδήγησε σε δομικές αλλαγές στον ιπόκαμπο και διαταραχές στη μικροχλωρίδα του εντέρου ποντικών, που οδήγησαν σε γνωστική εξασθένηση
ΠΡΩΤΕΪΝΗ	-Η επαρκής πρόσληψη πρωτεΐνης μπορεί να δράσει προληπτικά έναντι της ΝΑ. -Η κατανάλωση οσπρίων, ψαριών και το άπαχου κρέας έχουν πιο ευεργετικές επιδράσεις στη γνωστική λειτουργία σε σχέση με το κόκκινο κρέας. -Η υπερβολική πρόσληψη αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσού (BCAA) αναστέλλει τη μεταφορά άλλων αμινοξέων στον εγκέφαλο, ο οποίος μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη σύνθεση του και τους νευροδιαβιβαστές.
Hu, et al, 2013 Sliwinska, S. and Jeziorek, M., 2021, Xu Lou et al., 2023 Amini, et al., 2020 Stefaniak, et al., 2022	

Ο ρόλος των τροφίμων στην νόσο Alzheimer

Τα τρόφιμα έχουν αρκετές βιοδραστικές ενώσεις που δρουν ευεργετικά και μειώνουν τον κίνδυνο για ΝΑ (Grant, W.B. and Blake, S.M. 2023). Ο Πίνακας 4 περιγράφει τις βιοδραστικές ενώσεις σε διάφορα τρόφιμα και πώς επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισής της.

Πίνακας 4: Μηχανισμοί και επιδράσεις των βασικών βιοδραστικών συστατικών που σχετίζονται με τρόφιμα που μειώνουν τον κίνδυνο για την νόσο Alzheimer		
Τρόφιμα	Βασικά βιοενεργά συστατικά	Μηχανισμοί/ή και επιδράσεις
Κόκκινα σταφύλια-κρασί	Ρεσβερατρόλη	Η ρεσβερατρόλη έχει αντιοξειδωτική και κυτταροπροστατευτική δράση, προάγοντας την νευροπροστασία.
Καφές	Καφεϊκό οξύ	Το καφεϊκό οξύ βελτιώνει τις διαταραχές της μνήμης και της μάθησης, μειώνει τη δραστηριότητα των ελεύθερων ριζών, μειώνει την έκφραση της φωσφορυλιωμένης T-πρωτεΐνης και του ΑβPP και αυξάνει την έκφραση των συναπτικών πρωτεϊνών
Ψάρια	Ω3, vit D, πρωτεΐνη	Έχουν αναφερθεί παραπάνω
Φρούτα και λαχανικά (κίτρινα, πορτοκαλί, κόκκινα)	Καροτενοειδή (π.χ λουτεΐνη, ζεαξανθίνη)	Έχουν αναφερθεί παραπάνω
Φρούτα και λαχανικά (κόκκινα, μύβ, μπλέ)	Ανθοκυανίνη	Έχουν αναφερθεί παραπάνω
Λαχανικά, σταυρανθή	Ισοθειοκυανικά	Έχουν αναφερθεί παραπάνω
Λαχανικά, πράσινα φυλλώδη	B9, λουτεΐνη, βιταμίνη E	Έχουν αναφερθεί παραπάνω
Όσπρια	Πρωτεΐνη, B9, B6	Έχουν αναφερθεί παραπάνω
Δημητριακά ολικής αλέσεως	Φαινολικά οξέα, B6	Έχουν αναφερθεί παραπάνω
Ελαιόλαδο	Ελαιοκάνθη, ελευρωπαΐνη	Μείωση φλεγμονής/ μείωση συσσώρευσης Αβ
Τροποποιημένος πίνακας από Grant & Blake, 2023		

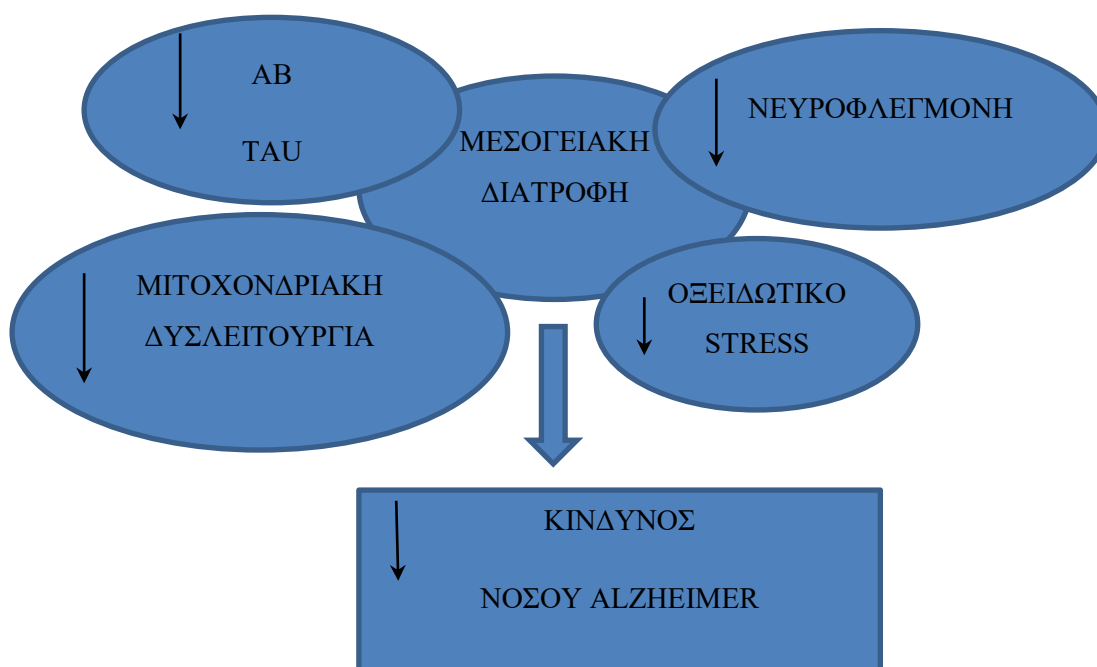
Η μείωση του κινδύνου της ΝΑ σχετίζεται με την υψηλότερη κατανάλωση φρούτων, οσπρίων, ξηρών καρπών, ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, λαχανικών και δημητριακών ολικής αλέσεως (Grant, W.B. and Blake, S.M. 2023). Έρευνες των τελευταίων τριών δεκαετιών έχουν αποφέρει ισχυρές ενδείξεις ότι οι διατροφικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ. Οι πιο σημαντικοί διατροφικοί παράγοντες κινδύνου φαίνεται να είναι το κρέας, ιδιαίτερα το κόκκινο, το επεξεργασμένο κρέας και τα υπερεπεξεργασμένα τρόφιμα.

Οι ρόλος της Μεσογειακής διατροφής στην ανάπτυξη της νόσου Alzheimer

Η σχέση μεταξύ της διατροφής και της άνοιας συμπεριλαμβάνει τον ρόλο των *θρεπτικών συστατικών, των τροφίμων και των διατροφικών προτύπων* (Grant, W.B. and Blake, S.M. 2023). Μέχρι στιγμής, έχουν διεξαχθεί διάφορες μελέτες για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των διατροφικών προτύπων με την εμφάνιση άνοιας παγκοσμίως. Οι περισσότερες μελέτες έχουν αναγνωρίσει την προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής (ΜΔ) στην άνοια και στην ΝΑ σε σχέση με άλλα διατροφικά πρότυπα, όπως η δυτικού τύπου διατροφή, η δίαιτα DASH και η δίαιτα MIND. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η διατροφή επηρεάζει τον κίνδυνο ΝΑ περιλαμβάνουν αυτούς που σχετίζονται με φλεγμονή, υπερινσουλιναιμία, οξειδωτικό στρες, την ομοκυστεΐνη, την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, τα προχωρημένα προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) και την τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος.

Η ΜΔ χαρακτηρίζεται από *υψηλή κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, ξηρών καρπών, οσπρίων, μη επεξεργασμένων δημητριακών και χαμηλή κατανάλωση κρέατος (ιδιαίτερα κόκκινου κρέατος) και γαλακτοκομικών προϊόντων* (Stefaniak, et al., 2022). Χαρακτηρίζεται από μια ευεργετική σχέση μεταξύ ακόρεστων λιπαρών οξέων και SFAs, τα οποία σχετίζονται με υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου και ψαριών και χαμηλή κατανάλωση κρέατος. Ακόμη, παρατηρείται μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού με τα γεύματα, που είναι πολύτιμη πηγή πολυφαινόλων. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της μεσογειακής διατροφής αποδίδονται στις νευροπροστατευτικές επιδράσεις των τροφίμων που περιλαμβάνει, όπως ψάρια, ξηροί καρποί, κρασί, φρούτα, λαχανικά και δημητριακά. Η ΜΔ παρέχει πολυάριθμα οφέλη για την υγεία, μειώνει το οξειδωτικό στρες και την φλεγμονή, αλλά και την συσσώρευση Αβ. Μάλιστα η μεγαλύτερη συμμόρφωση σε αυτήν έχει δείξει ότι έχει ευεργετικές ιδιότητες ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2, (Xu Lou, et al., 2023). Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι παίζει μεγάλο ρόλο στη μείωση του ποσοστού θνησιμότητας, μειώνοντας το ποσοστό καρδιαγγειακών παθήσεων, εγκεφαλικών επεισοδίων, διαταραχών ινσουλίνης, παχυσαρκίας και ΝΝ. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε με 1.574.299 συμμετέχοντες από 7 χώρες, η οποία διήρκεσε 18 χρόνια φάνηκε ότι η ΜΔ μειώνει το ποσοστό καρδιαγγειακής θνησιμότητας κατά 9%, τον καρκίνο κατά 6%, τη νόσο του Πάρκινσον και τη ΝΑ κατά 13% (Bhuiyan, et al., 2023). Πρόσφατη έρευνα των Shannon, et al., (2023), έδειξε ότι η υψηλότερη συμμόρφωση στην ΜΔ συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο άνοιας, ανεξάρτητα από τον γενετικό κίνδυνο, υπογραμμίζοντας τη σημασία της διατροφής στις παρεμβάσεις πρόληψης της άνοιας. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα επίσης προέρχονται από τη μελέτη *Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED)*, μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία η ΜΔ συσχετίστηκε τόσο με βελτιωμένη γνωστική λειτουργία όσο και με μειωμένα περιστατικά ήπιας γνωστικής εξασθένησης (Ballarini, et al., 2021). Σε επίπεδο βιοδεικτών, η ΜΔ έχει συσχετιστεί με το

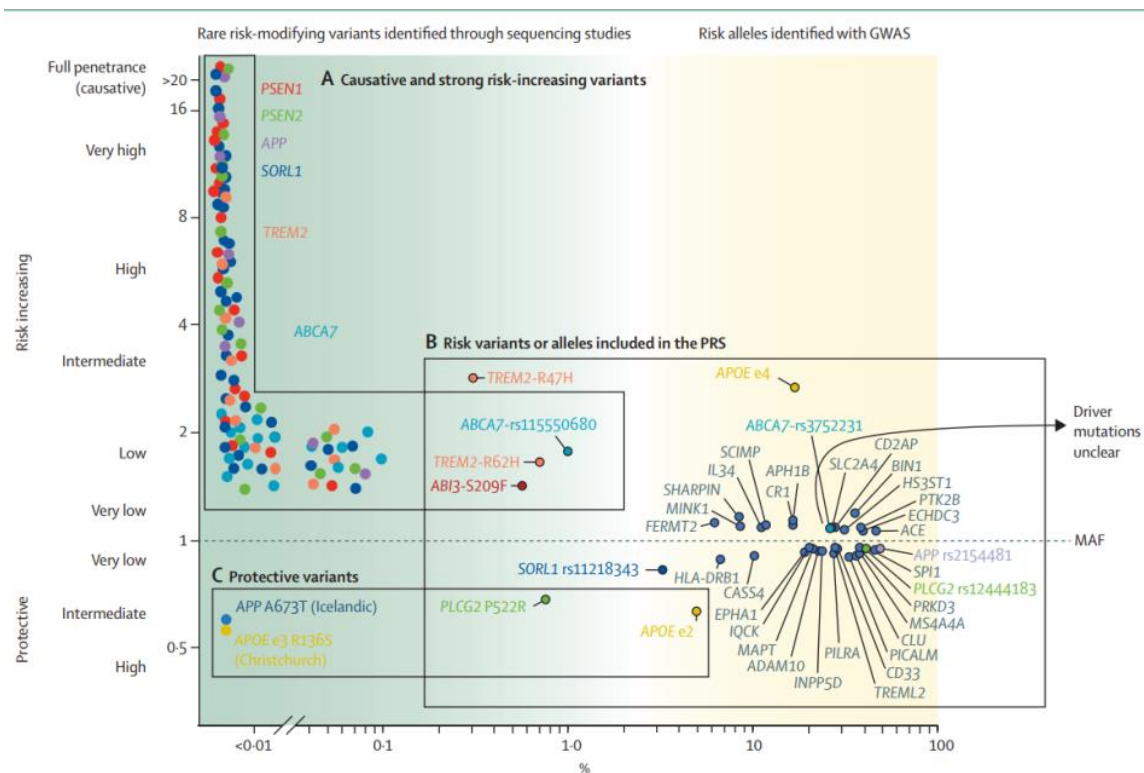
διατηρημένο πάχος του φλοιού και του όγκου του εγκεφάλου σε άτομα μέσης ηλικίας και μεγαλύτερης ηλικίας, ιδιαίτερα σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη γήρανση και τη ΝΑ. Η προσκόλληση στην ΜΔ σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα και με τους παθολογικούς βιοδείκτες για την αμυλοείδωση και την ταυτοπάθεια, που αποτελούν τη βάση της ΝΑ. Τέλος, ο πρωτεϊνικός-ενεργειακός υποσιτισμός συσχετίζεται ισχυρά με την εμφάνιση γνωστικής έκπτωσης και ΝΑ (Xu Lou, et al., 2023; Amstrong, 2019). Αναφορά θα πρέπει να γίνει, επίσης, και σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, η οποία περιλαμβάνει αρκετές άλλες μελέτες παρατήρησης, οι οποίες βρήκαν μείωση της άνοιας, όταν οι εθελοντές ακολουθούσαν ΜΔ (Grant, W.B. and Blake, S.M. 2023). Μια 20ετής μελέτη στην Ισπανία βρήκε κατά 20% μειωμένη συχνότητα εμφάνισης άνοιας ενώ, άλλες μελέτες στη Γαλλία και την Ισπανία δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προσκόλλησης στο ΜΔ και του ΝΑ και της άνοιας..



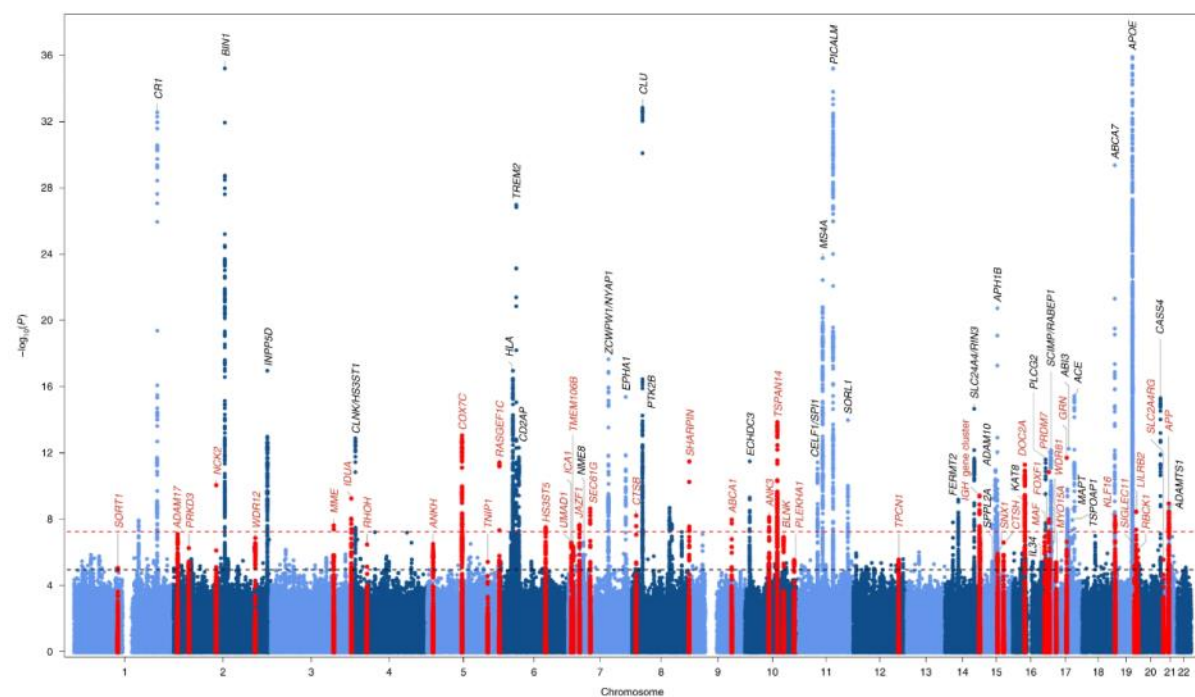
Εικόνα 2: Μεσογειακή διατροφή και Alzheimer

ΓΟΝΙΔΙΑ

Γνωρίζουμε ότι η ΝΑ είναι μια πολύπλοκη και πολυπαραγοντική ασθένεια στην οποία τόσο η γενετική προδιάθεση (65%) όσο και ο τρόπος ζωής (35%) εμπλέκονται στην παθολογία της (Ibanez, et al., 2021). Η ΝΑ μπορεί να διακριθεί σε δύο μορφές: *i) πρώιμης έναρξης ΝΑ (EOAD | Early-Onset Alzheimer Disease) η οποία είναι κληρονομική ή οικογενής (1-2% του συνόλου των περιπτώσεων άνοιας) και ii) όψιμης έναρξης ΝΑ (LOAD | Late-Onset Alzheimer Disease) η οποία είναι σποραδική (98-99% των περιπτώσεων άνοιας)* (Andrade-Guerrero, et al., 2023). Η οικογενής είναι αυτοσωματική επικρατούσα ΝΑ και εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας κάτω των 65 ετών (που αντιπροσωπεύει το 1 έως 5% των περιπτώσεων) και χαρακτηρίζεται από τις αλλαγές συγκεκριμένων γονιδίων, όπως στο γονίδιο της πρεσενιλίνης 1 (PSEN1, 14q24.2), το οποίο εντοπίστηκε σε έως και 70% των περιπτώσεων με οικογενή ΝΑ, το γονίδιο της πρεσενιλίνης 2 (PSEN2, 1q42.13) και το γονίδιο της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP, 21q21.3). Η σποραδική εμφάνιση εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Ο κύριος παράγοντας κινδύνου θεωρείται η ηλικία, αλλά στην σποραδική ΝΑ λόγω της πολυπλοκότητάς της έχουν εντοπιστεί και άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως το γυναικείο φύλο, η τραυματική εγκεφαλική βλάβη, η κατάθλιψη, η περιβαλλοντική ρύπανση, η σωματική αδράνεια, η διατροφή, η γενετική προδιάθεση και, κυρίως, οι γενετικές παραλλαγές στο αλληλόμορφο ε4 της απολιποπρωτεΐνης Ε (APOE, 19q13.32). Οι μελέτες συσχέτισης ολόκληρου γονιδιώματος (GWAS | Genome-Wide Association Study) έχουν αναδειχθεί ως ένα ισχυρό εργαλείο για τη διερεύνηση σύνθετων ασθενειών, όπως η ΝΑ, οδηγώντας στην ανακάλυψη περισσότερων από 40 αλληλομόρφων κινδύνου που σχετίζονται με την ΝΑ, μέσω μεγάλων μελετών κοορτής, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3 (Jansen, et al., 2019; Scheltens, 2021). Οι μελέτες GWAS επέτρεψαν, επίσης, να αναγνωριστούν εκείνα τα γονίδια που σχετίζονται με την ανάπτυξη τόσο της EOAD όσο και της LOAD, όπως φαίνεται στην Εικόνα 4 (Bellenguez, et al., 2022).



Εικόνα 3: Το γενετικό τοπίο της νόσου Alzheimer (Scheltens, 2021)



Εικόνα 4: Manhattan plot, GWAS AD-metanalysis (Bellenguez, et al., 2022)

Τα κύρια γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer

Η ΝΑ είναι μια πολυγονιδιακή νόσος. Η οικογενής ΝΑ η οποία σχετίζεται με τα PSEN1, PSEN2 και APP, τα οποία παρεμβαίνουν στη φυσιολογική επεξεργασία του Αβ, ενώ το κύριο γονίδιο που σχετίζεται με την σποραδική ΝΑ είναι το APOE, το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο για ΝΑ κατά τρεις έως οκτώ φορές (Raulin, et al., 2022).

LOAD: ΓΟΝΙΔΙΟ APOE

Το γονίδιο APOE κωδικοποιεί την απολιποπρωτεΐνη Ε (APOE), μια γλυκοπρωτεΐνη 299 αμινοξέων με μοριακό βάρος 34 kDa. Λειτουργεί, κυρίως, ως μεταφορέας λιπιδίων και είναι υπεύθυνο για την παράδοση χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων σε όλο το σώμα (Raulin, et al., 2022). Η APOE παράγεται, κυρίως, από τα ηπατοκύτταρα και τα μακροφάγα στο ήπαρ. Εκφράζεται επίσης στο ΚΝΣ από αστροκύτταρα, μικρογλοία, αγγειακά κύτταρα, κύτταρα χοριοειδούς πλέγματος και σε μικρότερο βαθμό στους νευρώνες. Υπάρχουν τρία κυρίαρχα αλληλόμορφα APOE στους ανθρώπους: ε2, ε3 και ε4 που προξενούν διαφορετικά επίπεδα κινδύνου για τη νόσο και διαφέρουν ως προς την παρουσία κυστίνης ή αργινίνης στις θέσεις αμινοξέων 112 και 158 (APOE2: Cys112/Cys158, APOE3: Cys112/Arg158, APOE4: Arg112/Arg158. Το αλληλόμορφο APOE4 είναι ο ισχυρότερος γενετικός παράγοντας κινδύνου για τη LOAD και οι φορείς παρουσιάζουν αυξημένες πιθανότητες για συσσώρευση Αβ και Τ-πρωτεϊνών, νευροφλεγμονή, συναπτική δυσλειτουργία και διαταραχές μιτοχονδρίων/μεταβολισμού σε σύγκριση με τους μη φορείς. Περίπου το 60%–80% των ατόμων που έχουν που πάσχουν από ΝΑ φέρουν το αλληλόμορφο ε4. Ο κίνδυνος ΝΑ μπορεί να χαρακτηριστεί ως «δοσοεξαρτώμενος», καθώς όσοι φέρουν ένα αλληλόμορφο APOE4 έχουν 2-3 φορές αυξημένο κίνδυνο, ενώ εκείνοι που φέρουν δύο αλληλόμορφα έχουν 10-15 φορές αυξημένο κίνδυνο. Τα άτομα που φέρουν αλληλόμορφα APOE2 έχουν χαμηλότερο κίνδυνο για ΝΑ και εκείνα που φέρουν αλληλόμορφα APOE3 έχουν ουδέτερο κίνδυνο (Troutwine, et al., 2022; Raulin, et al., 2022; Armstrong, 2019).

EOAD: ΓΟΝΙΔΙΑ PSEN1, PSEN2

Η πιο κοινή μορφή EOAD σχετίζεται με γενετικές παραλλαγές των γονιδίων PSEN1/2 (Armstrong, 2019). Έχουν εντοπιστεί πάνω από 300 μεταλλάξεις (221 παθολογικές) του γονιδίου PSEN1 και 80 μεταλλάξεις (19 παθολογικές) του γονιδίου PSEN2. Το φάσμα των γονιδίων PSEN περιλαμβάνει παρανοηματικές μεταλλάξεις, εισαγωγές, διαγραφές, ειδικά στο γονίδιο PSEN1. Οι παρανοηματικές μεταλλάξεις PSEN1 προκαλούν τις πιο σοβαρές μορφές ΝΑ και η εμφάνιση της νόσου μπορεί να συμβεί, ήδη, από την ηλικία των 25 ετών, ενώ οι παρανοηματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο PSEN2 μπορεί η εμφάνιση της νόσου να συμβεί σε μεγαλύτερη ηλικία (Andrade-Guerrero et al., 2023). Αυτές οι παρανοηματικές μεταλλάξεις έχουν ως αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή APP, σχηματίζοντας, έτσι,

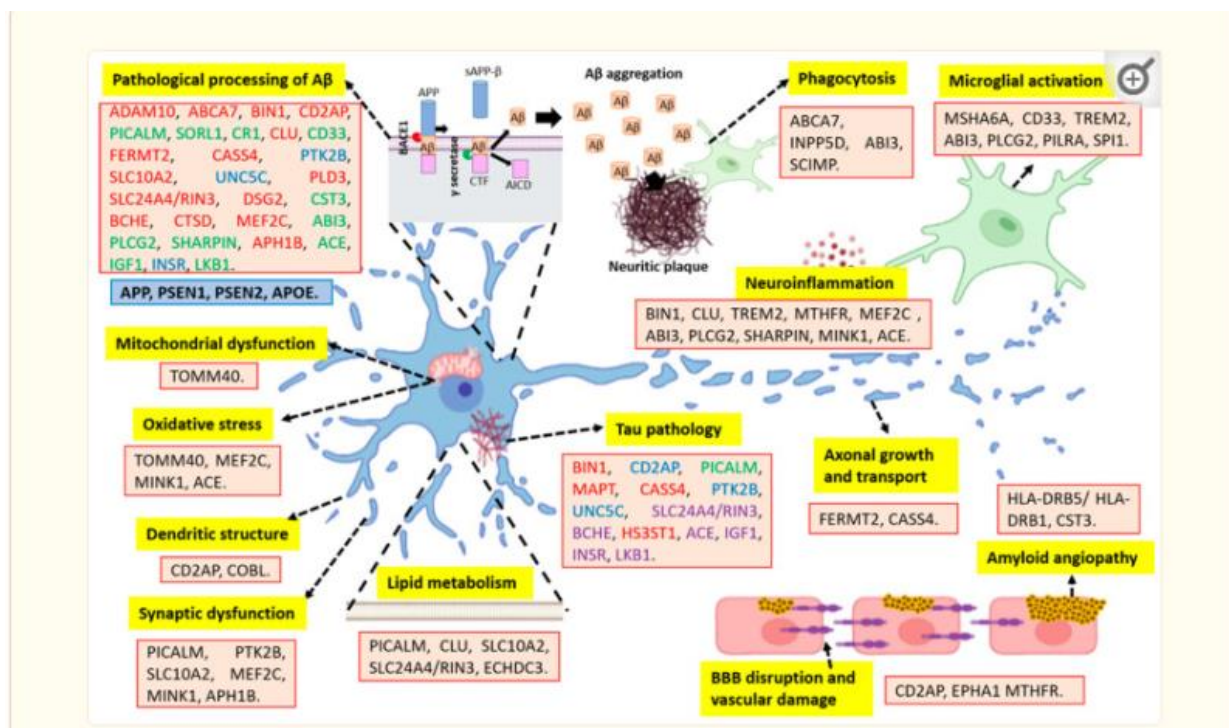
τις γεροντικές πλάκες, καθώς οι πρεσενιλίνες ελέγχουν την ποσότητα της πρωτεΐνης APP μέσω της συμμετοχής τους στον σχηματισμό του συμπλόκου της γ-σεκρετάσης και, δευτερευόντως, μεταβάλλουν την επεξεργασία της APP με επακόλουθη αύξηση της αναλογίας Aβ42/Aβ40 (König, T. and Stögmann, E. 2021). Γενικά, υπάρχουν δύο υποθέσεις σχετικά με το πώς η αδρανοποίηση του PSEN1 επηρεάζει την παραγωγή των Aβ (Kelleher, R.J. and Shen, J. 2017). Η υπόθεση που αφορά την πρωτεΐνη του β-αμυλοειδούς βασίζεται στο ότι η αδρανοποίηση του PSEN1 οδηγεί σε NA μέσω της αύξησης της παραγωγής των πεπτιδίων Aβ42. Αντίθετα, η υπόθεση της πρεσενιλίνης, που είναι και η επικρατέστερη, υποστηρίζει πως η αδρανοποίηση του PSEN1 προκαλεί απώλεια των σημαντικών για τον εγκέφαλο λειτουργιών και κατ' επέκταση οδηγεί σε καταστροφή των νευρώνων. Τέλος, βρέθηκε ότι οι μεταλλάξεις που αδρανοποιούν το PSEN1, και, συγκεκριμένα, η απώλεια του ένατου εξωνίου της πρεσενιλίνης 1, προκαλεί απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου, ενώ άλλες σοβαρές μεταλλάξεις στα PSEN1 και PSEN2 αναστέλλουν τις λειτουργίες της γ-σεκρετάσης, καθώς και την παραγωγή του πεπτιδίου Aβ.

EOAD: ΓΟΝΙΔΙΟ APP

Το γονίδιο APP, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21, κωδικοποιεί την APP (APP| Amyloid precursor protein), μια πρωτεΐνη μεμβράνης τύπου I με μεγάλη εξωκυτταρική περιοχή και μικρή κυτταροπλασματική περιοχή (TCW, J. and Goate, A.M. 2016). Η APP συναντάται στο νευρικό σύστημα και στους νευρώνες και οι τρεις πιο συνήθεις ισομορφές είναι οι APP770, APP751, APP69 (Andrade-Guerrero, et al., 2023). Το μόριο αυτό είναι το πρόδρομο από το οποίο προκύπτει το Aβ, η επεξεργασία του από σεκρετάσες προς παραγωγή β-αμυλοειδούς αναφέρθηκε αναλυτικά στο Κεφάλαιο 1.5. Έχουν εντοπιστεί 73 γενετικές παραλλαγές από τις οποίες τουλάχιστον, 32 έχουν συσχετιστεί με την NA, που προκαλούν αυξημένα επίπεδα Aβ. Η πιο συχνή γενετική παραλλαγή είναι Val717Ile/London. Οι γενετικές παραλλαγές στο γονίδιο APP εκτός των άλλων αυξάνουν τα επίπεδα της ολικής T-πρωτεΐνης και της φωσφορυλιωμένης T-πρωτεΐνης στους νευρώνες.

Άλλα γονίδια που σχετίζονται με την Νόσο Alzheimer

Μια μεγάλη ποικιλία γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη της NA έχουν αναγνωριστεί ως πιθανοί πρώιμοι βιοδείκτες ή θεραπευτικοί στόχοι (Andrade-Guerrero, et al., 2023). Τα γονίδια αυτά θα μπορούσαν να εξηγήσουν έως και το 70% των περιπτώσεων της LOAD και να υποδείξουν νέα συμβάντα που σχετίζονται με τη νόσο, όπως η συσχέτιση αυτών των γονιδίων με πολλαπλά νευροπαθολογικά συμβάντα (Εικόνα 5).



Εικόνα 5: Γονίδια και νευρολογικά συμβάντα στην νόσο Alzheimer (Andrade-Guerrero, et al., 2023)

ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Από τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ΝΑ είναι και η χαμηλή φυσική δραστηριότητα (ΦΔ) (De la Rosa, et al., 2020). Οι ηλικιωμένοι θεωρούνται σωματικά δραστήριοι όταν εκτελούν μέτριας έντασης αερόβιες σωματικές δραστηριότητες για τουλάχιστον 30 λεπτά, 5 ημέρες/εβδομάδα ή έντονη αερόβια δραστηριότητα για τουλάχιστον 20 λεπτά, 3 ημέρες/εβδομάδα. Ως εκ τούτου, η σωματική αδράνεια, ορίζεται ότι δεν πληρούνται κανένα από τα παραπάνω. Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η σωματική δραστηριότητα μπορεί να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης άνοιας και της ΝΑ, ακόμη και σε ήπια έως μέτρια ένταση (Meng, et al., 2020). Οι περισσότερες προοπτικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η σωματική αδράνεια είναι ένας από τους πιο κοινούς παράγοντες κινδύνου που μπορούν να προληφθούν για την ανάπτυξη ΝΑ και ότι τα υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΝΑ. Η σωματική άσκηση φαίνεται να είναι αποτελεσματική στη βελτίωση αρκετών νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων της ΝΑ, ιδίως της γνωστικής λειτουργίας. Σε σύγκριση με τα φάρμακα, η άσκηση έχει αποδειχθεί ότι έχει λιγότερες παρενέργειες και καλύτερη συμμόρφωση. Πράγματι, υπάρχει θετικός αντίκτυπος της μακροχρόνιας φυσικής δραστηριότητας με την καθυστέρηση έναρξης της γνωστικής έκπτωσης σε άτομα με ΝΑ. Επιπλέον, η άσκηση έχει σημαντικές ρυθμιστικές θετικές επιδράσεις στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, στους δείκτες της φλεγμονής, στην εγκεφαλική αιμάτωση, τη

νευρογένεση, τη συναπτογένεση, μειώνει την απώλεια νευρώνων και διατηρεί τον όγκο του εγκεφάλου σε περιοχές που είναι ευάλωτες στην ΝΑ. Τέλος, επηρεάζει τις παθολογικές διεργασίες, όπως η συσσώρευση β-αμυλοειδούς και η φωσφορυλίωση της T-πρωτεΐνης. Οι ασθενείς με ΝΑ με μακροχρόνιες παρεμβάσεις άσκησης ενδεχομένως να είχαν επιπτώσεις σε τρεις περιοχές του εγκεφάλου: αγγειακή φυσιολογία, όγκοι ιππόκαμπου και νευρογένεση (Stephen, et al., 2017; De la Rosa, et al., 2020). Η πρόσφατη μετανάλυση των Iso-Markku, et al., (2022), έδειξε ότι υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ΦΔ και των ποσοστών εμφάνισης της άνοιας κάθε αιτίας και της ΝΑ, ακόμη και σε μελέτες με παρακολούθηση άνω των 20 ετών υποστηρίζουν ότι η ΦΔ θα μπορούσε να είναι τροποποιήσιμος προστατευτικός παράγοντας του τρόπου ζωής για την πρόληψη της άνοιας.

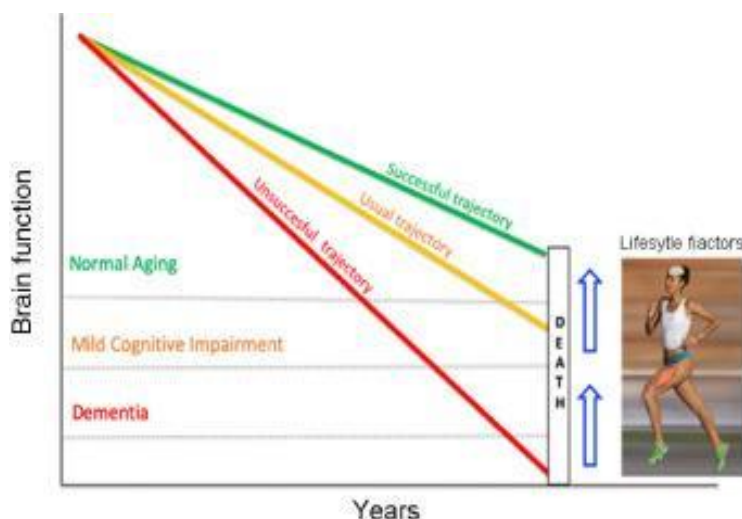
ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Το πρώην και ενεργό κάπνισμα σχετίζεται με την πρόωπη έναρξη της ΝΑ και εκτιμάται ότι ευθύνεται για 4,7 εκατομμύρια περιπτώσεις ΝΑ παγκοσμίως, όμως η σχέση τους είναι περίπλοκη (Durazzo, et al., 2014). Τα δεδομένα από διεθνείς μελέτες κοορτής, δείχνουν ότι το κάπνισμα σχετίζεται με τουλάχιστον 1,7 φορές (70%) αυξημένο κίνδυνο για ΝΑ και ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά με την μεγαλύτερη αθροιστική έκθεση στο τσιγάρο. Η σχέση μεταξύ της κατάστασης καπνίσματος, της έκθεσης και του κινδύνου για ΝΑ μπορεί επηρεάζεται από τον γονότυπο APOE. Παρόλο που το κάπνισμα θεωρείται επί του παρόντος παράγοντας κινδύνου για άνοια, μελέτες που χρησιμοποιούν διαφορετικές μεθοδολογίες έχουν δώσει διαφορετικά αποτελέσματα. Μελέτες ασθενών-μαρτύρων, έχουν δείξει ότι το κάπνισμα σχετίζεται με χαμηλότερο επιπολασμό ΝΑ και μελέτες κοορτής έχουν δείξει ότι το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο άνοιας. Μία μεγάλη φινλανδική μελέτη κοορτής, έδειξε ότι τα άτομα που κάπνιζαν στη μέση ηλικία και ήταν φορείς APOE4, εμφάνισαν στατιστικά σημαντικό κίνδυνο για ΝΑ. Επιπλέον, μια μεγάλη μελέτη κοορτής στις ΗΠΑ διαπίστωσε ότι άτομα που κάπνιζαν περισσότερα από δύο πακέτα την ημέρα, είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ΝΑ. Τέλος, οι Barnes και Yaffe υπολόγισαν την επίδραση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου στον επιπολασμό της ΝΑ και το κάπνισμα είχε προβλεφθεί ότι ευθύνεται για 574.000 (11%) των περιπτώσεων ΝΑ στις ΗΠΑ και 4,7 εκατομμύρια (14%) περιπτώσεις παγκοσμίως. Μια μείωση κατά 10% του συνολικού αριθμού καπνιστών στις ΗΠΑ και παγκοσμίως προβλέπεται ότι θα μειώσει τον επιπολασμό των περιπτώσεων ΝΑ κατά 51.000 και 412.000, αντίστοιχα. Οι in vitro μελέτες και οι μελέτες σε ζώα εργαστηρίου έδειξαν ότι το κάπνισμα και η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου συνδεόταν με την αμυλοειδογόνο οδό, καθώς και με την αυξημένη υπερφωσφορυλίωση της T-πρωτεΐνης. Συγκεκριμένα, η χρόνια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου σε διαγονιδιακά ζώα με ΝΑ, συσχετίστηκε αιτιολογικά με σημαντικά αυξημένη εναπόθεση Αβ, καθώς και αυξημένα επίπεδα υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης-T στον εγκεφαλικό φλοιό και στον ιππόκαμπο.

ΑΛΚΟΟΛ

Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη συμβολή του αλκοόλ στη γνωστική εξασθένηση και την ΝΑ είναι αμφιλεγόμενα (Chandrashekar, et al., 2023). Ωστόσο, έχει προκύψει, από ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες ότι η χαμηλή πρόσληψη αλκοόλ μειώνει τον επιπολασμό της ΝΑ, ενώ η χρόνια και βαριά πρόσληψη αλκοόλ προάγει την εμφάνιση της άνοιας και οδηγεί σε επιδείνωση της γνωστικής και εκτελεστικής λειτουργίας. Η χρόνια πρόσληψη αλκοόλ μπορεί να συνδεθεί με την παθολογία της ΝΑ έχοντας άμεση επίδραση στην παραγωγή Αβ (Zhang, et al., 2021). Το κρασί φάνηκε να σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τον κίνδυνο άνοιας, οι πολυφαινολικές και οι αντιοξειδωτικές ενώσεις του κρασιού έδειξαν προστατευτική δράση έναντι του νευροεκφυλισμού. Όσον αφορά τις επιδράσεις του αλκοόλ στην παθολογιολογία της ΝΑ, μελέτες σε αρουραίους, έχουν δείξει ότι η πρόσληψη αλκοόλ οδηγεί σε υψηλότερη απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στον ιππόκαμπο σε χαμηλές συγκεντρώσεις, ενώ υψηλότερες συγκεντρώσεις αναστέλλουν την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης (Wiegmann, et al., 2020).

Συνοψίζοντας, μελέτες που εξετάζουν πολυτροπικές προσεγγίσεις και παρεμβάσεις υποθέτουν ότι μια ολοκληρωμένη προσέγγιση για την αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου του τρόπου ζωής για την ΝΑ μπορεί να είναι η πιο επιτυχημένη από τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Οι πολυτροπικές παρεμβάσεις συχνά περιλαμβάνουν αλλαγές στη διατροφή, στη σωματική δραστηριότητα κ.α όπως φαίνεται στην Εικόνα 6 (De la Rosa et al., 2020).

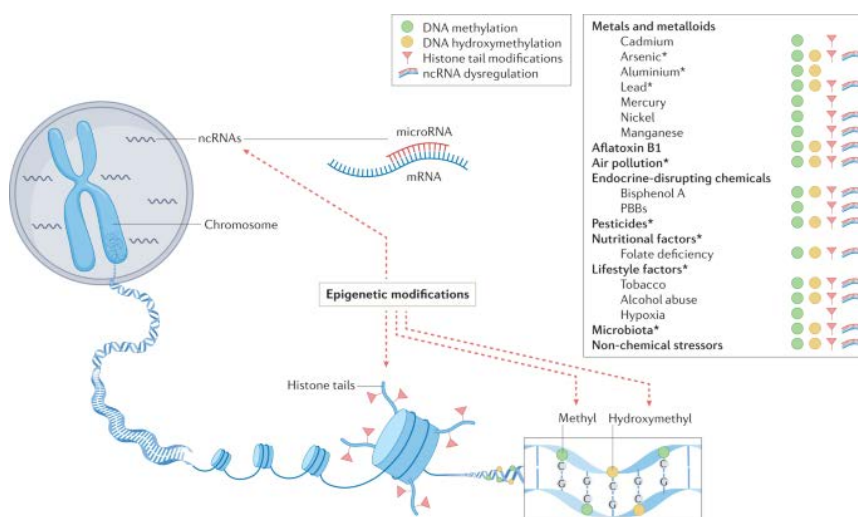


Εικόνα 6: Η λειτουργία του εγκεφάλου στη φυσιολογική γήρανση και τη νόσο Alzheimer, που επηρεάζεται από παράγοντες του τρόπου ζωής (De la Rosa et al., 2020).

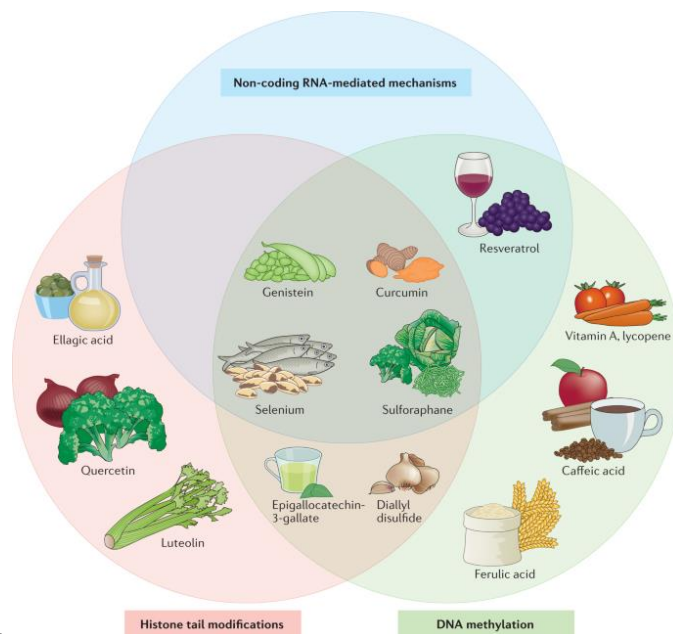
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ-ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γονιδίων και του τρόπου ζωής στην ΝΑ στηρίζονται στην υπόθεση του «πολλαπλού χτυπήματος», σύμφωνα με την οποία η γενετική προδιάθεση και το περιβάλλον καθώς και ο τρόπος ζωής δρουν συνεργιστικά ως προς την ανάπτυξη και την πρόοδο των ΝΝ υπό συγκεκριμένες συνθήκες (Eid, et al., 2019). Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν προαναφερθεί δεν υποστηρίζονται από αρκετά ερευνητικά δεδομένα ώστε να θεωρηθούν ως ανεξάρτητοι αιτιολογικοί παράγοντες για την ΝΑ. Αν και το APOE4 αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για την LOAD, δεν μπορεί να εξηγήσει όλες τις περιπτώσεις, καθώς ορισμένοι φορείς δεν αναπτύσσουν ποτέ ΝΑ. Αυτοί οι παράγοντες από μόνοι τους δεν μπορούν να εξηγήσουν τον κίνδυνο ή την προδιάθεση για ΝΑ, επομένως είναι σημαντικό να διερευνηθούν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του τρόπου ζωής, περιβαλλοντικών παραγόντων και γενετικών παραγόντων. Στην ανασκόπηση τους οι Dunn, et al., (2019) επισημαίνουν ότι σε μελέτες που έχουν γίνει σε ανθρώπους και σε ζωικά μοντέλα ο γονότυπος APOE επηρεάζει την απόκριση στους περιβαλλοντικούς παράγοντες και παράγοντες του τρόπου ζωής ως προς την ανάπτυξη της ΝΑ. Επιπλέον τονίζουν ότι, σε ορισμένες περιπτώσεις, το APOE4 ενισχύει την αρνητική επίδραση των παραγόντων όπως η κακή διατροφή, η παχυσαρκία, το χρόνιο στρες, η καθιστική ζωή και η έκθεση σε βαρέα μέταλλα. Ακόμη, επισημαίνουν ότι η γνωστική δραστηριότητα και το υψηλό μορφωτικό επίπεδο, είναι ιδιαίτερα προστατευτικοί παράγοντες για τους φορείς του APOE4, ενώ υπάρχει ελάχιστο όφελος για τους φορείς APOE 2/3. Επιπροσθέτως, οι Rajan et al., (2014) διαπίστωσαν ότι ένας αυξημένος δείκτης μάζας σώματος στην όψιμη ενήλικη ζωή μπορεί να είναι προστατευτικός έναντι της γνωστικής έκπτωσης, ειδικά σε φορείς APOE4, αλλά όχι σε άτομα APOE 2/3. Το γονίδιο APOE καθορίζει, επίσης, τις επιδράσεις του καπνίσματος και του αλκοόλ στον κίνδυνο για ΝΑ (Dunn, et al., 2019). Πιο συγκεκριμένα, το κάπνισμα είναι επιζήμιο για την ανάπτυξη ΝΑ σε φορείς των APOE 2/3, αλλά προστατευτικό σε φορείς του APOE4. Επιπροσθέτως, οι Luck et al., (2014) διαπίστωσαν ότι φορείς του APOE4, άνω των 75 ετών, οι οποίοι αξιολογήθηκαν για άνοια και επανεξετάστηκαν 4,5 χρόνια αργότερα, εκείνοι που είχαν υψηλότερη σωματική δραστηριότητα διέτρεχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας και ΝΑ, ενώ όσοι είχαν χαμηλή σωματική δραστηριότητα, διέτρεχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για άνοια. Στην επιδημιολογική μελέτη των Gebler et al., (2012) που εξέτασε τους παράγοντες κινδύνου της άνοιας και της γνωστικής έκπτωσης σε Αμερικανούς άνδρες ιαπωνικής καταγωγής, παρατηρήθηκε ότι οι καπνιστές είχαν κατά 2,18 φορές υψηλότερο κίνδυνο για άνοια και γνωστική έκπτωση σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, ο οποίος δεν τροποποιήθηκε από τον γονότυπο στο APOE. Τέλος, εκτός των παραπάνω, αξίζει να σημειωθεί ότι οι επιγενετικές τροποποιήσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση των

αλληλεπιδράσεων μεταξύ γονιδίων, τρόπου ζωής και περιβάλλοντος στην ΝΑ (Migliore, L. and Coppedè, F. 2022). Οι επιγενετικές αλλαγές έχουν εμπλακεί στην παθογένεση διάφορων ασθενειών στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένης της ΝΑ και μεσολαβούν στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Οι επιγενετικές αλλαγές που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΝΑ είναι: η μεθυλίωση/υδροξυμεθυλίωση του DNA, η τροποποίηση των ιστονών και τα μη κωδικοποιούντα RNAs. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και οι παράγοντες του τρόπου ζωής για ΝΑ, όπως η διατροφή, το αλκοόλ, το κάπνισμα κ.α, μπορούν να προκαλέσουν επιγενετικές τροποποιήσεις βασικών γονιδίων και οδών που σχετίζονται με την ΝΑ (Migliore, L. and Coppedè, F. 2022). Τέλος, αρκετά φυσικά αντιοξειδωτικά, καθώς και ο θερμιδικός περιορισμός και η σωματική δραστηριότητα μπορούν να μειώσουν την οξείδωση και να αποτρέψουν τη γνωστική έκπτωση που σχετίζεται με τη γήρανση του εγκεφάλου και την ΝΑ. Πολλά αντιοξειδωτικά έχουν βρεθεί ότι δρουν σε όλους τους επιγενετικούς μηχανισμούς, όπως φαίνεται στην Εικόνα 7 και στην Εικόνα 8.



Εικόνα 7: Επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων στο επιγονιδίωμα (Migliore, L. and Coppedè, F. 2022)



Εικόνα 8: Διαιτητικές ενώσεις με αντιοξειδωτικές και δράση τους στους επιγενετικούς μηχανισμούς (Migliore, L. and Coppedè, F. 2022).

3.1 ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΣΚΟΡ

Μέχρι σήμερα, οι GWAS που έχουν πραγματοποιηθεί για την ΝΑ έχουν εντοπίσει 101 μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNP | Single nucleotide polymorphisms), που σχετίζονται με την νόσο σε 81 γενετικούς τύπους (Andrews, et al., 2023). Μεγάλο ποσοστό του γενετικού κινδύνου των σύνθετων νοσημάτων υποκινείται από την συντονισμένη επίδραση των SNPs, τα οποία προσδίδουν χαμηλό ως μέτριο φαινοτυπικό αντίκτυπο, εύρημα που αποτελεί τον πυρήνα διαμόρφωσης προτύπων εκτίμησης της γενετικής ροπής σε ατομικό επίπεδο, όπως τα πολυγονιδιακά σκορ (PRS | Polygenic Risk Score). Η βαθμολογία αυτή συγκεντρώνει τον κίνδυνο που αποδίδεται σε πολλαπλές γενετικές παραλλαγές, αντιπροσωπεύοντας τελικά την προβλεπόμενη γενετική προδιάθεση ενός ατόμου σε μια ασθένεια. Σύμφωνα με την PGS Catalog (<https://www.pgscatalog.org/>), για την ΝΑ υπάρχουν 42 PRS. Οι βαθμολογίες του PRS γίνονται όλο και περισσότερο ένα χρήσιμο εργαλείο τόσο σε ερευνητικά όσο και σε κλινικά περιβάλλοντα. Ως μέτρο της γενετικής προδιάθεσης ενός ατόμου για ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό, το PRS παρέχει τη δυνατότητα αύξησης της αποτελεσματικότητας της διάγνωσης και της πρόγνωσης της νόσου, πέρα από αυτό που μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας μόνο πληροφορίες για τον τρόπο ζωής και τον περιβαλλοντικό κίνδυνο. Επομένως ανάλογα με τη νόσο για την οποία υπολογίστηκε το PRS, οι ασθενείς με υψηλή γενετική προδιάθεση μπορούν να εφαρμόσουν ορισμένες αλλαγές (είτε διατροφικές, σωματικές, κ.λπ.) σε μια προσπάθεια να μειώσουν τον συνολικό κίνδυνο.

Σύμφωνα με τους Lourida, et al., (2019), η γενετική προδιάθεση και ο υγιεινός τρόπος ζωής συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την εμφάνιση κάθε είδους άνοιας. Οι συμμετέχοντες με υψηλή γενετική προδιάθεση και δυσμενή τρόπο ζωής είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση άνοιας σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με χαμηλή γενετική προδιάθεση και ευνοϊκό τρόπο ζωής. Δεν υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης και του υγιεινού τρόπου ζωής και ένας ευνοϊκός τρόπος ζωής συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο άνοιας ανεξάρτητα από την γενετική προδιάθεση. Από τους συμμετέχοντες με υψηλή γενετική προδιάθεση, το 1,23% εμφάνισε άνοια έναντι 0,63% των συμμετεχόντων με χαμηλή. Ωστόσο, η προσαρμογή στους παράγοντες του τρόπου ζωής δεν άλλαξε αυτά τα αποτελέσματα, υποδεικνύοντας ότι η γενετική προδιάθεση για άνοια ήταν στατιστικά ανεξάρτητος από τους παράγοντες του τρόπου ζωής. Επιπλέον σε μία άλλη μελέτη των Shannon, et al., (2023), η υψηλότερη συμμόρφωση στην ΜΔ συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο άνοιας, ανεξάρτητα από τη γενετική προδιάθεση, υπογραμμίζοντας τη σημασία της διατροφής στις παρεμβάσεις πρόληψης της άνοιας. Από την άλλη η συσχέτιση της μεσογειακής διατροφής με τον κίνδυνο για ΝΑ είναι πιο εμφανής στην ομάδα των ηλικιωμένων ενηλίκων με χαμηλή γενετική προδιάθεση (Mamalaki, et al., 2023). Τέλος, σύμφωνα με τους Andrews, et al., (2020) υπάρχει ένας αιτιολογικός ρόλος μεταξύ της εκπαίδευσης, της αρτηριακής πίεσης, των επιπέδων χοληστερόλης, του καπνίσματος και του διαβήτη με την αύξηση του PRS για ΝΑ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1 ΣΚΟΠΟΣ

Η ΝΑ είναι μια από τις πιο κοινές νευροεκφυλιστικές ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία σήμερα. Είναι μια ασθένεια που εκδηλώνεται λόγω πολλών αλληλένδετων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του γενετικού κινδύνου και του τρόπου ζωής που συμβάλλουν στα διαφορετικά επίπεδα κινδύνου. Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί έως τώρα για τη διερεύνηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών παραγόντων και τρόπου ζωής ως προς την εμφάνιση της ΝΑ έχουν αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά τους παράγοντες του τρόπου ζωής που επηρεάζουν την εμφάνιση ΝΑ και το αν αλληλεπιδρούν με τους γενετικούς παράγοντες κινδύνου. Ανάμεσα σε αυτές μόνο μία πρόσφατη μελέτη έχει διεξαχθεί σε ελληνικό πληθυσμό. Η παρούσα εργασία διεξήχθη σε ελληνικό γενετικά απομονωμένο πληθυσμό.

Στην παρούσα εργασία οι στόχοι είναι i) η διερεύνηση των παραγόντων του τρόπου ζωής που επηρεάζουν τη γνωστική έκπτωση και την εμφάνιση ΝΑ, ii) η διερεύνηση της γενετικής προδιάθεσης της εμφάνισης ΝΑ και της έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας και iii) τέλος οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών παραγόντων και παραγόντων του τρόπου ζωής ως προς την εμφάνιση ΝΑ, σε ελληνικό γενετικά απομονωμένο πληθυσμό.

4.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας χρησιμοποιήθηκαν ανθρωπομετρικοί δείκτες, δεδομένα σχετικά με τον τρόπο και την ποιότητας ζωής, άλλα και γενετικά δεδομένα τα οποία προήλθαν από την μελέτη Hellenic Isolated Cohorts-HELIC (<http://www.helic.org/>), αντικείμενο της οποίας αποτελεί ο πληθυσμός του Ορεινού Μυλοπόταμου της Κρήτης (HELIC-MANOLIS) και ο πληθυσμός των Πομάκων στη Ροδόπη (HELIC-POMAK). Όλα τα στοιχεία που δόθηκαν από τους εθελοντές ή από συγγενείς τους στην συγκεκριμένη μελέτη ήταν αυτοδηλούμενα μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας και η καταγραφή αυτών πραγματοποιήθηκε σε πλατφόρμα που έχει δημιουργηθεί από την ομάδα του εργαστηρίου του καθηγητή Γεωργίου Δεδούση στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

4.2.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η συγκεκριμένη προοπτική μελέτη διεξάγεται στα πλαίσια της μελέτης HELIC-MANOLIS. Η HELIC-MANOLIS περιλαμβάνει άτομα από τα ορεινά χωριά του Μυλοποτάμου, τα Ανώγεια, τα Ζωνιανά, τα Λιβάδια και οι Γωνιές (Φαρμάκη, 2017). Οι άνθρωποι κατοικούν εκεί από τα πανάρχαια χρόνια, σχεδόν απομονωμένοι, στις ψηλές και δυσπρόσιτες κορφές του Ψηλορείτη, ασχολούνται κυρίως με την αγροκτηνοτροφία και θεωρούνται γενετικά απομονωμένοι πληθυσμοί.

Κατά την αρχική φάση της μελέτης, και το τοπικό κέντρο υγείας Ανωγείων μαζί με γιατρούς και νοσηλεύτες από περιφερειακά ιατρεία συνεργάστηκαν και μεταξύ Ιουνίου 2010 και Νοεμβρίου 2012, συλλέχθηκαν από συνολικά 1553 εθελοντές δεδομένα σχετικά με: δημογραφικά χαρακτηριστικά, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, διαιτητική πρόσληψη, φυσική δραστηριότητα, τρόπο ζωής, ιατρικό ιστορικό, βιοχημικές εξετάσεις, αρτηριακή πίεση και δείγματα με σκοπό την απομόνωση γενετικού υλικού.

Στην παρούσα προοπτική μελέτη (παρακολούθηση 10 ετών), από τους εθελοντές καταγράφηκαν τα εξής: ιατρικό ιστορικό, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, διαιτητική πρόσληψη, φυσική δραστηριότητα, καπνιστικές συνήθειες, δεδομένα για την ποιότητα ζωής και έγινε εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 260 ενήλικες εθελοντές ελληνικής καταγωγής, με εύρος ηλικίας 29-98 ετών.

Η μελέτη έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής & Δεοντολογίας Έρευνας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, σύμφωνα με Διακήρυξη του Ελσίνκι.

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΠΟΜΟΝΩΜΕΝΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

Οι γενετικά απομονωμένοι πληθυσμοί συνήθως κατοικούν σε μια περιοχή με γεωγραφικούς ή/και πολιτιστικούς φραγμούς, και συχνά εκτίθενται σε ένα ομοιογενές σύνολο περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως για παράδειγμα, ο τρόπος ζωής (Panoutsopoulou, et al., 2014). Επομένως οι συγκεκριμένοι πληθυσμοί αναδύονται ως ένα ισχυρό πεδίο μελέτης ως προς την αναζήτηση σπάνιων αλληλομόρφων.

4.2.2 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η ανθρωπομετρία είναι μία τεχνική στην οποία χρησιμοποιούνται απλά όργανα μέτρησης για να περιγράψουν την ανθρώπινη μορφή. Η παρακολούθηση των αλλαγών στη σύσταση του σώματος είναι απαραίτητη για την κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους ο τρόπος ζωής επηρεάζει τη σύσταση του σώματος. Στην παρούσα μελέτη οι ανθρωπομετρικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το βάρος, το ύψος, όπου υπολογίστηκε ο Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Ο εθελοντής πριν από τις μετρήσεις του βάρους, συνήθως το πρωί, έπρεπε να αφαιρέσει τα υποδήματα και τυχόν βαρύ ρουχισμό, ώστε οι μετρήσεις να είναι πιο ακριβείς.

4.2.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ

Η διατροφική πρόσληψη αξιολογήθηκε με το Mediterranean Diet Score (MedDiet score) (Παράρτημα Α), πρόκειται για έναν διατροφικό δείκτη που εκτιμά την ομοιότητα των διατροφικών συνηθειών ενός ατόμου με τη Μεσογειακή Δίαιτα (Panagiotakos, et al., 2007). Η βαθμολογία βασίζεται στην εβδομαδιαία κατανάλωση των ακόλουθων 9 ομάδων τροφίμων: μη επεξεργασμένα δημητριακά (ψωμί και ζυμαρικά ολικής αλέσεως, καστανό ρύζι κ.α), φρούτα, λαχανικά, όσπρια, πατάτες, ψάρια, κρέας και προϊόντα με βάση το κρέας, πουλερικά, πλήρη σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα (όπως τυρί, γιαούρτι και γάλα), καθώς και πρόσληψη ελαιολάδου και αλκοόλ

Σε ό,τι αφορά την διαιτητική πρόσληψη καταγράφηκε επιπλέον η συχνότητα κατανάλωσης αναψυκτικών, καφέ και τσαγιού.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Η φυσική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο Athens Physical Activity Questionnaire (APAQ) (Παράρτημα Β), το οποίο περιέχει πληροφορίες για τις ώρες εργασίας, ύπνου, ανάπαυσης, διαβάσματος, αναψυχής, άσκησης και άλλων δραστηριοτήτων του εθελοντή (Kavouras, et al., 2016). Καταγράφεται επίσης το μέσο μεταφοράς που χρησιμοποιεί ο εθελοντής κατά κύριο λόγο. Η ποσοτικοποίηση της έντασης της φυσικής δραστηριότητας πραγματοποιήθηκε με τον υπολογισμό του Επιπέδου Φυσικής Δραστηριότητας (PAL | Physical Activity Level). Σε ό,τι αφορά τον τρόπο ζωής, συλλέχθηκαν και δεδομένα σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες των εθελοντών. Όσον αφορά το κάπνισμα, οι εθελοντές κατηγοριοποιήθηκαν σε μη καπνιστές, καπνιστές και πρώην καπνιστές κι επιπλέον προσδιορίστηκαν τα χρόνια καπνίσματος, τα χρόνια αποχής από το κάπνισμα και η ποσότητα των τσιγάρων, προκειμένου να υπολογιστεί ο δείκτης pack-years ή πακετοέτη, δηλαδή ο αριθμός τσιγάρων που καπνίζει κάποιος ημερησίως διαιρεμένος με το 20 επί τα χρόνια που καπνίζει).

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ

Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής έγινε με το ερωτηματολόγιο Short Form 12 (SF-12) (Παράρτημα Γ). Το ερωτηματολόγιο αυτό αξιολογεί τη σωματική λειτουργικότητα, το σωματικό και συναισθηματικό ρόλο, την ψυχική υγεία, το σωματικό πόνο, τη γενική υγεία, τη ζωτικότητα και την κοινωνική λειτουργικότητα. Το SF-12 χρησιμοποιείται ευρέως για τη διερεύνηση της κατάστασης υγείας του γενικού πληθυσμού, αλλά και ασθενών (Ware, et al., 1996). Η εγκυρότητα και η αξιοπιστία της κλίμακας SF-12 στην Ελλάδα κυμαίνονται σε ικανοποιητικά επίπεδα, με τον συντελεστή Cronbach's α να ξεπερνά το 0,70. Το σκορ αναλύεται και αξιολογείται με δύο δείκτες το Physical

Component Summary (PCS) και το Mental Component Summary (MCS). Το PCS αντιπροσωπεύει την κατάσταση της σωματικής υγείας ενός ατόμου με βάση τις απαντήσεις του στις ερωτήσεις SF-12 που σχετίζονται με περιορισμούς στις δραστηριότητές του που οφείλονται στη σωματική του υγεία, το σωματικό πόνο, τις γενικές αντιλήψεις για την υγεία και τη ζωτικότητα του. Το MCS από την άλλη πλευρά, αντανακλά στην κατάσταση ψυχικής υγείας ενός ατόμου λαμβάνοντας υπόψη τις απαντήσεις του σε ερωτήσεις σχετικά με τις κοινωνικές δραστηριότητες, τους περιορισμούς στις δραστηριότητές του λόγω συναισθηματικών προβλημάτων, την γενική ψυχική υγεία και την συναισθηματική ευεξία.

4.2.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας είναι το Telephone Interview for Cognitive Status (TICS) (Παράρτημα Δ) (Georgakis, et al., 2017). Το TICS είναι ένα σύντομο και εύκολα εφαρμόσιμο εργαλείο αξιολόγησης της γνωστικής λειτουργίας. Σε ελληνικό πληθυσμό. Χαρακτηρίζεται από υψηλή επαναληψιμότητα (συντελεστής συσχέτισης μεταξύ δοκιμής-επανεξέτασης 0,93), ειδικότητα (82%) και ευαισθησία (86%). Η διακριτική του ικανότητα για ανίχνευση άνοιας ήταν υψηλή (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη, AUC: 0,85) με κατώφλι την βαθμολογία 24/25. Το πιο ενδιαφέρον είναι ότι το TICS έχει επίσης έχει επαληθευτεί σε ελληνικό αγροτικό πληθυσμό με πρωτοβάθμια εκπαίδευση. Αποτελείται από 11 ερωτήσεις που εξετάζουν: τον προσανατολισμό, την προσοχή, τη μνήμη, τη γλώσσα, την εννοιολογική γνώση και την πράξη. Πριν από τις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου δίνονταν οδηγίες στον επιτηρητή και στον εξεταζόμενο. Σύμφωνα με τους Jason Brandt και Marshal F. Folstein, η προτεινόμενη ποιοτική ερμηνεία για τη συνολική βαθμολογία του TICS είναι: 33-41 Χωρίς έκπτωση, 26-32 Διφορούμενο, 21-25 Ήπια έκπτωση, ≤20 Μέτρια έως σοβαρή έκπτωση. Τέλος, τα δημοσιευμένα ευρήματα στο Journal of Alzheimer's Disease, των Robinson, et al., (2021) δείχνουν ότι το TICS θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο για τον έλεγχο της γνωστικής εξασθένησης, αλλά και για τον εντοπισμό ατόμων που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΝΑ, πολλά χρόνια πριν εκδηλωθούν εμφανή συμπτώματα.

4.2.5 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Κατά την διεξαγωγή της μελέτης HELIC, το DNA είχε απομονωθεί από λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος και έγινε γονοτύπηση μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών σε όλο το γονιδίωμα (Φαρμάκη, 2017). Στη μελέτη HELIC-MANOLIS πραγματοποιήθηκε σάρωση του γονιδιώματος στο Wellcome Trust Sanger Institute (δείγματα 100μl, σε πλακίδια 12*8 θέσεων). Συγκεκριμένα, για την γονοτύπηση χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικές πλατφόρμες μικροσυστοιχιών OmniExpress: η HumanOmniExpress-12v1 (Αλγόριθμος Illuminus για την αντιστοίχιση των γονοτύπων των ατόμων) για κοινούς πολυμορφισμούς και η Exome: HumanExome-12v1_A (Αλγόριθμοι GenCall και zCall για την αντιστοίχιση των γονοτύπων των ατόμων) για σπάνιους πολυμορφισμούς.

4.2.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER

Για την αξιολόγηση του γενετικού κινδύνου εμφάνισης της ΝΑ, έπειτα από αναζήτηση στην PGS Catalog, χρησιμοποιήθηκαν PRSs που είχαν κατασκευαστεί για την εκτίμηση της γενετικής προδιάθεσης της νόσου Alzheimer. Τα δύο PRSs που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία για κάθε εθελοντή είναι τα κάτωθι:

i) PGS002249

Το PGS002249 δημιουργήθηκε από μελέτη GWAS όπου συμμετείχαν 55.134 άτομα αποκλειστικά ευρωπαϊκής καταγωγής (ΗΠΑ, Ισλανδία, Ολλανδία, Ελλάδα, Καναδάς, Γερμανία, Ηνωμένο Βασίλειο και Γαλλία) (Lourida, et al., 2019). Από αυτούς οι 17.008 ήταν ασθενείς (cases) και οι 37.154 μάρτυρες (controls). Το PGS002249 περιλαμβάνει συνολικά 249.273 γενετικές παραλλαγές, ενώ στην αρχική δημοσίευση διερευνήθηκε εάν ένας υγιεινός τρόπος ζωής είναι ικανός να μετριάσει τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας.

ii) PGS004062

Το PGS004062 περιλαμβάνει συνολικά 691.136 γενετικές παραλλαγές και δημιουργήθηκε από μελέτη GWAS όπου συμμετείχαν 472.868 άτομα αποκλειστικά ευρωπαϊκής καταγωγής (Ελλάδα, Καναδάς, ΗΠΑ, Ηνωμένο Βασίλειο, Γαλλία και Γερμανία) οι οποίοι ήταν εθελοντές σε τρεις ξεχωριστές κοορτές (Monti, et al., 2023).

Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων οι βαθμολογίες των δύο PRS για κάθε εθελοντή πολλαπλασιάστηκαν με τον αριθμό 10.000.

4.2.7 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου IBM SPSS, version 25.00 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL) και ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0,05$.

Αρχικά έγινε έλεγχος για ακραίες ή εσφαλμένα καταγεγραμμένες τιμές. Ακραίες τιμές θεωρήθηκαν όσες απείχαν κατά 5 τυπικές αποκλίσεις και άνω από το μέσο όρο για μεταβλητές που αφορούσαν τον τρόπο ζωής και για τις υπόλοιπες μεταβλητές όσες απείχαν κατά 3 τυπικές αποκλίσεις από το μέσο όρο. Έπειτα έγινε έλεγχος της κατανομής των συνεχών μεταβλητών με τη χρήση ιστογραμμάτων και του κριτηρίου Kolmogorov-Smirnov. Έγινε σύγκριση των τιμών των μεταβλητών του τρόπου ζωής και του δείκτη TICS στο baseline και στο follow-up βάσει του ελέγχου Wilcoxon, καθώς οι μεταβλητές δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό εργαλείο Mann-Whitney U test για τον εντοπισμό των διαφορών στον τρόπο ζωής την ποιότητα ζωής και το

ΔΜΣ μεταξύ ατόμων με διάγνωση Alzheimer/άνοιας και χωρίς, ενώ για την ανάλυση συσχέτισης όλων των παραπάνω μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Spearman's. Στη συνέχεια, δημιουργήθηκαν μοντέλα απλής και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τη εξέταση της συσχέτισης του τρόπου ζωής, της ποιότητας ζωής και του ΔΜΣ με το δείκτη TICS, καθώς και για τη συσχέτιση των αλληλεπιδράσεων των μεταβλητών αυτών με τα PRSs ως προς την εμφάνιση Alzheimer/άνοιας.

4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.3.1 ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

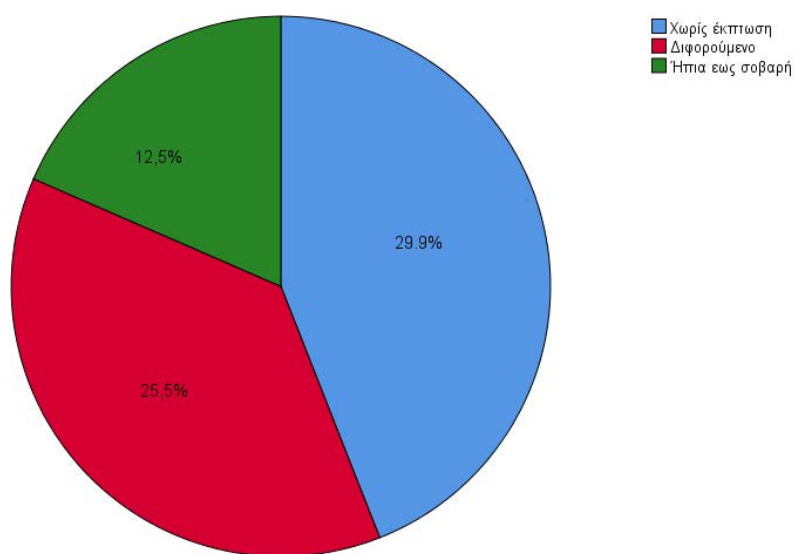
Πίνακας 5: Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και την παρουσία Alzheimer/άνοιας		
Μεταβλητή	Συχνότητα	N
Δημογραφικά στοιχεία		
Ανδρες	49,2%	128
Γυναίκες	50,8 %	132
Εν ζωή	78.8%	205
Αποθανόντες	21.2%	55
Παρουσία Alzheimer ή Άνοιας		
Υγιείς	93,8%	244
Ασθενείς	6,2 %	16
Σύνολο		260

Πίνακας 6: Περιγραφικά χαρακτηριστικά των συνεχών μεταβλητών του δείγματος ως προς τους παράγοντες του τρόπου ζωής την ηλικία, τους δείκτες σωματικής και ψυχικής υγείας και το ΔΜΣ και σύγκριση μεταξύ του baseline και του follow-up			
	Baseline	Follow-up	Wilcoxon <i>p</i> -value
Μεταβλητή	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων)		
Ηλικία	54 (37,7)	65 (37)	<0,001
Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας (PAL)	1,10 (0,39)	1,10 (0,35)	0,073
PCS	-	47,96 (17,00)	-
MCS	-	50,84 (16,09)	-
PY (pack years ή πακετοέτη)	0 (0,10)	0 (16,06)	<0,001
ΔΜΣ	28,17 (7,72)	28,51 (6,79)	0,027
MedDiet score	28 (5)	34,0 (5,0)	<0,001

Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια/εβδομάδα)	7 (7,88)	10,5 (7,0)	0,431
Ύπνος (ώρες/ημέρα)	7,5 (1,50)	7,0 (2,0)	0,02
TICS score	-	31 (6)	-
<i>Σημείωση: PCS: Physical Component Score, MCS: Mental Component Summary</i>			

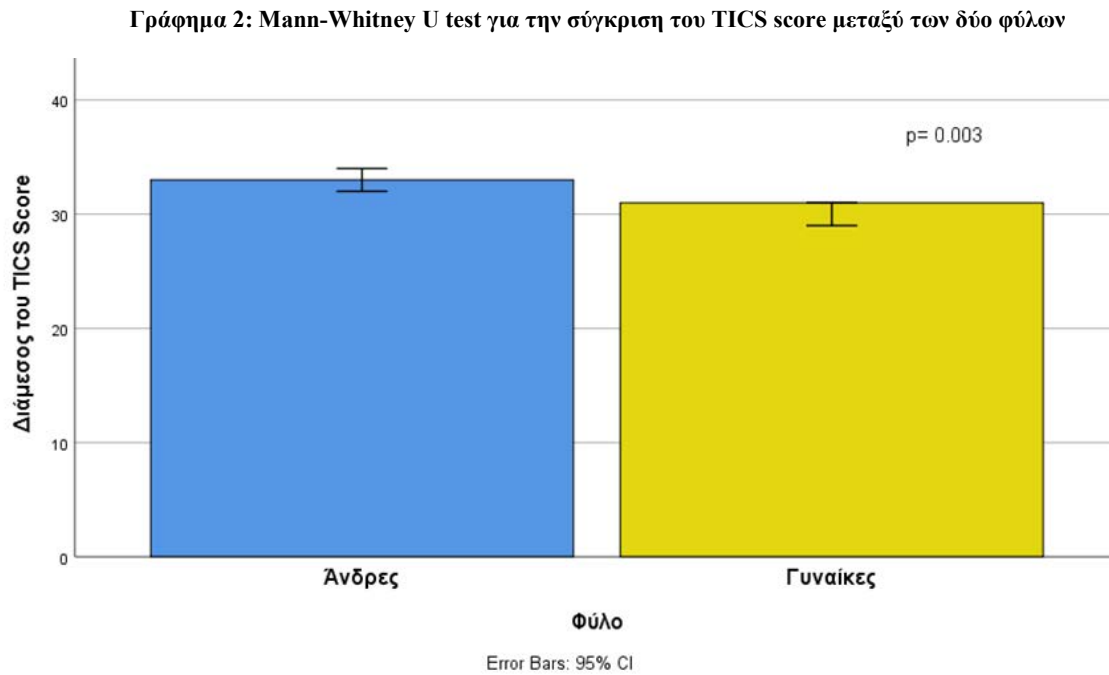
Παρατηρούμε από τον Πίνακα 6, ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του baseline και follow-up για την ηλικία, τα πακετοέτη, το ΔΜΣ, το MedDiet score και τις ώρες του ύπνου.

Στο Γράφημα 1 φαίνονται οι συχνότητες και η ποιοτική ερμηνεία των κατηγοριών του TICS score για το follow-up.



Γράφημα 1: Κατηγορίες του TICS score στο follow-up

Επιπλέον πραγματοποιήθηκε σύγκριση του TICS Score μεταξύ των δύο φύλων με τη χρήση του Mann-Whitney U test, καθώς το TICS Score δεν έχει κανονική κατανομή, Παρακάτω φαίνεται το σχετικό Γράφημα 2.



Φαίνεται ότι υπάρχει στατικά σημαντική διαφορά στο TICS score ανάμεσα στους άνδρες και στις γυναίκες ($p=0,003$), με τις γυναίκες να έχουν χαμηλότερη διάμεσο.

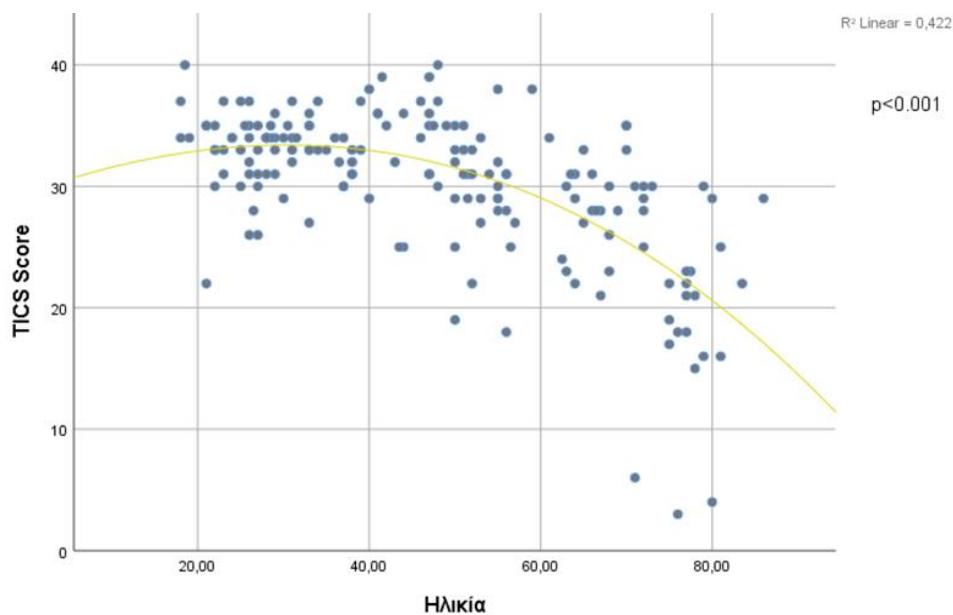
ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ

Οι αναλύσεις συσχέτισης του δείκτη TICS με τους δείκτες του τρόπου ζωής, την ηλικία, τους δείκτες σωματικής και ψυχικής υγείας και το ΔΜΣ στο baseline και στο follow-up, φαίνονται στον Πίνακα 7.

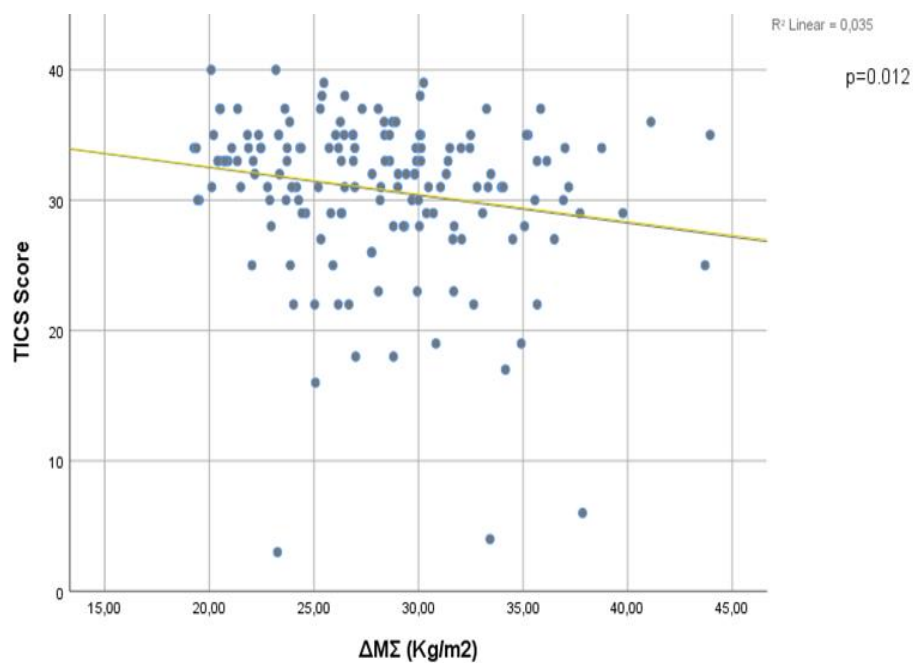
Πίνακας 7: Αναλύσεις συσχέτισης του δείκτη TICS με τους δείκτες του τρόπου ζωής, την ηλικία, την ποιότητα ζωής και το ΔΜΣ, στο baseline και στο follow-up				
Μεταβλητές	Baseline Spearman's ρ	Baseline p-value	Follow-up Spearman's ρ	Follow-up p-value
Ηλικία	-0,576	<0,001	-0,548	<0,001
MedDiet score	-0,080	0,376	0,113	0,133
PCS	-	-	0,307	<0,001
MCS	-	-	0,108	0,158
ΔΜΣ	-0,201	0,012	0,066	0,408
Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας (PAL)	0,086	0,292	0,386	<0,001
PY (pack years ή πακετοέτη)	0,300	<0,001	0,302	<0,001
Ύπνος (ώρες/ημέρα)	0,101	0,229	-0,265	<0,001
Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια/εβδομάδα)	0,126	0,166	0,271	<0,001
<i>Σημείωση: PCS: Physical Component Score, MCS: Mental Component Summary</i>				

Παρατηρούμε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση του δείκτη TICS με την ηλικία, το PCS, τα πακετοέτη, τις ώρες ύπνου, το PAL και την κατανάλωσης καφέ στο follow-up, καθώς και με την ηλικία, το ΔΜΣ και τα πακετοέτη στο baseline, παρακάτω φαίνονται τα σχετικά διαγράμματα.

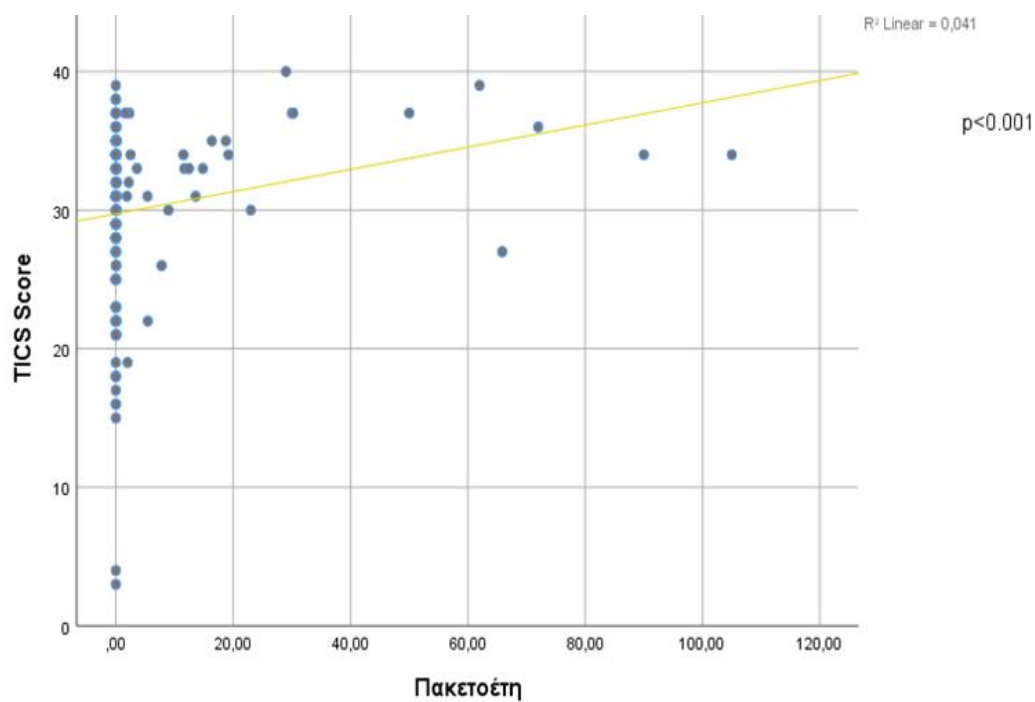
Διάγραμμα 1: Συσχέτιση του TICS score με την ηλικία στο baseline



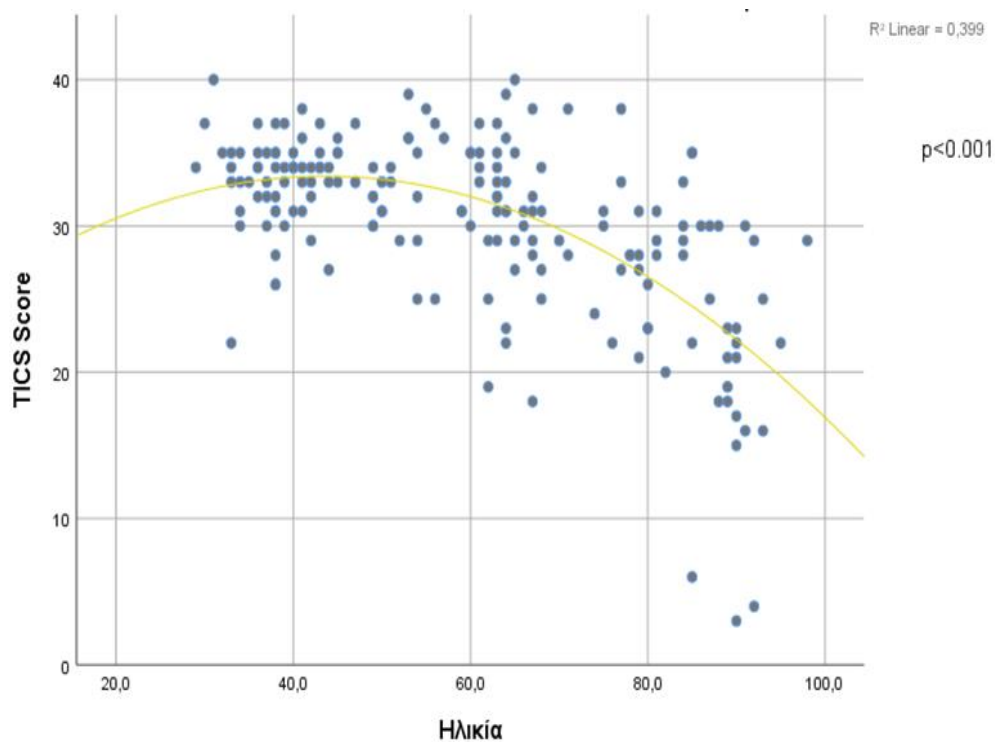
Διάγραμμα 2: Συσχέτιση του TICS score με το Δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) στο baseline



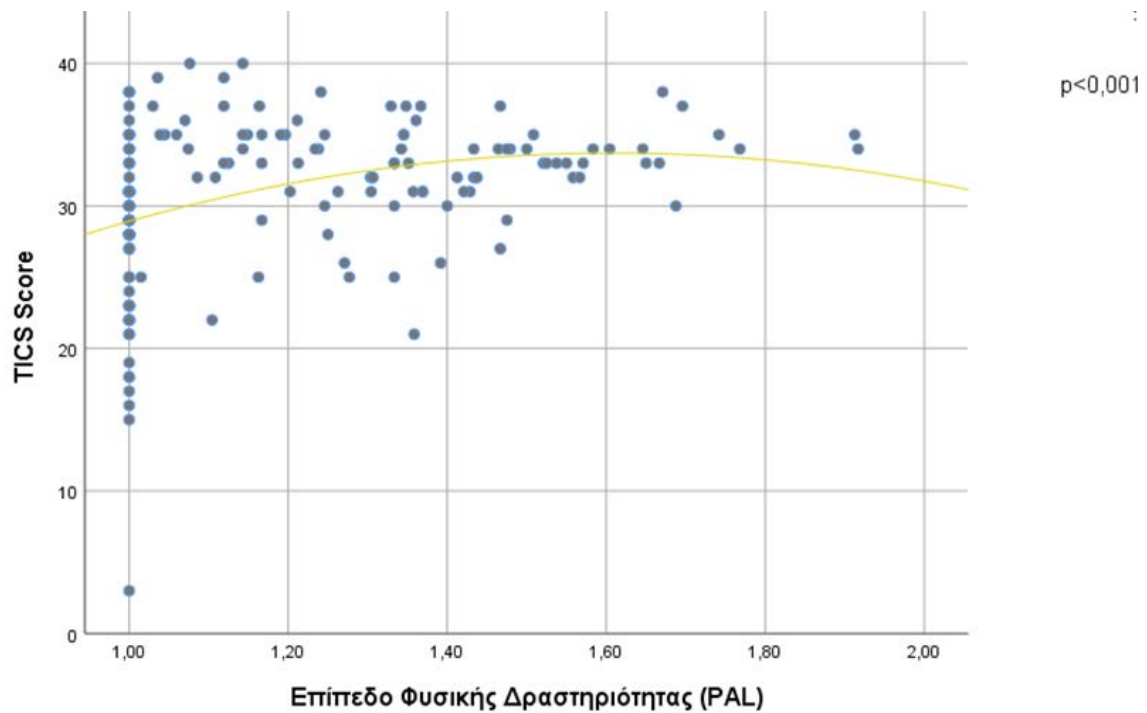
Διάγραμμα 3: Συσχέτιση του TICS score με τα πακετοέτη (PY) στο baseline



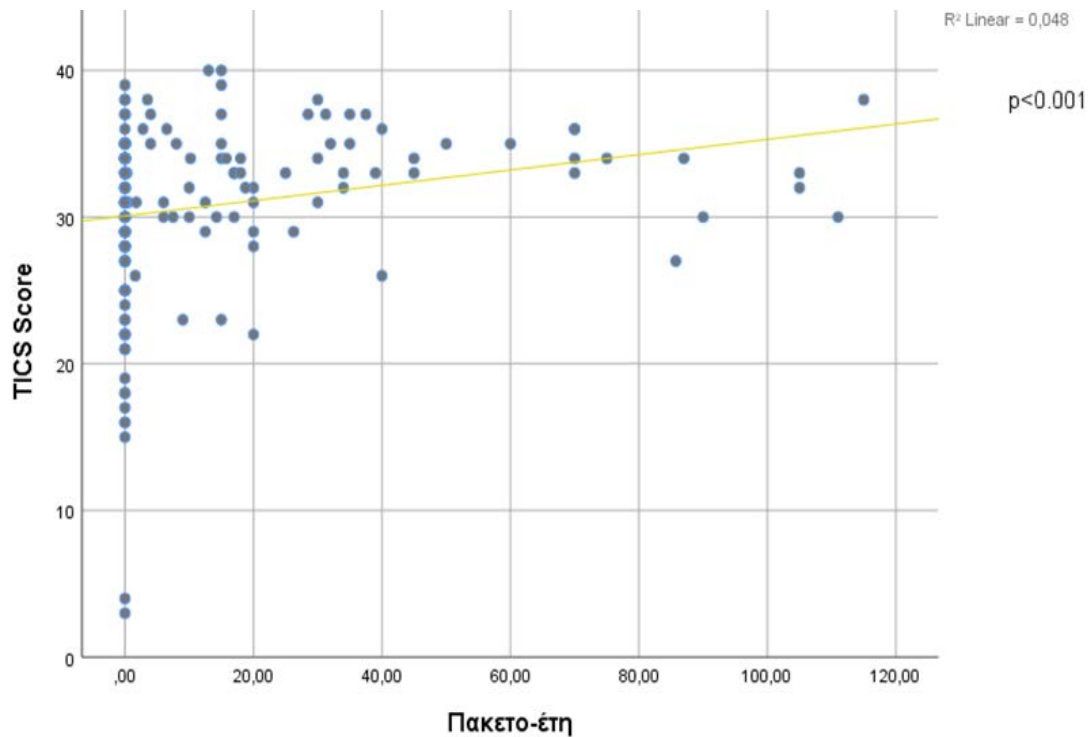
Διάγραμμα 4: Συσχέτιση του TICS Score με την ηλικία στο follow-up



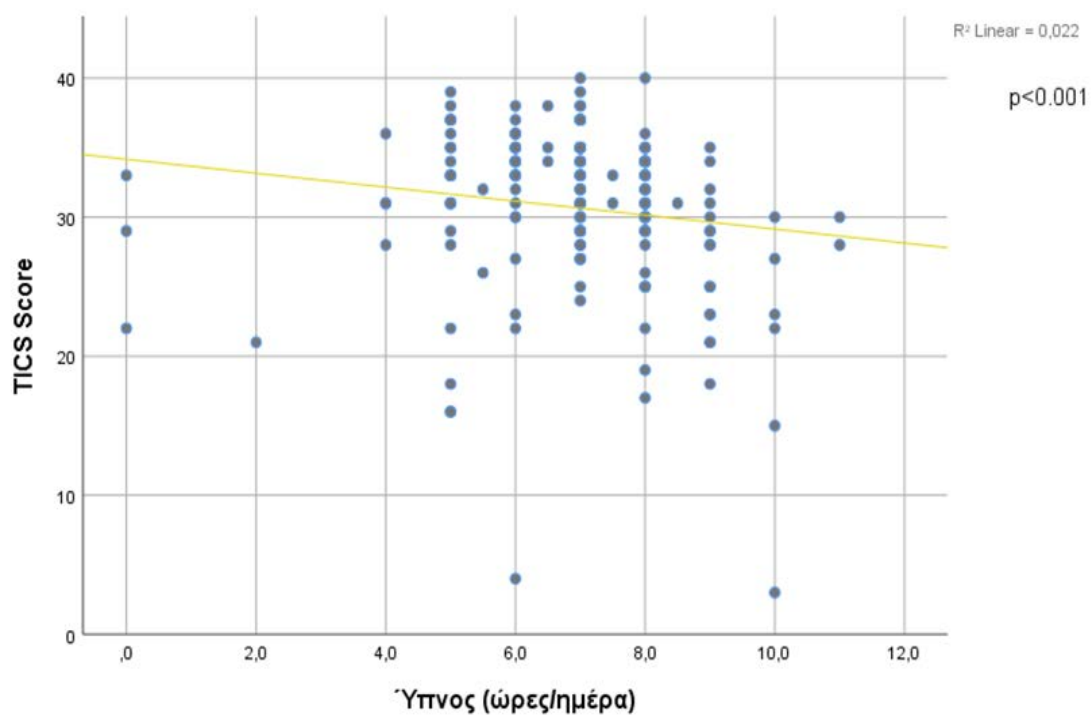
Διάγραμμα 5: Συσχέτιση του TICS score με το PAL στο follow-up



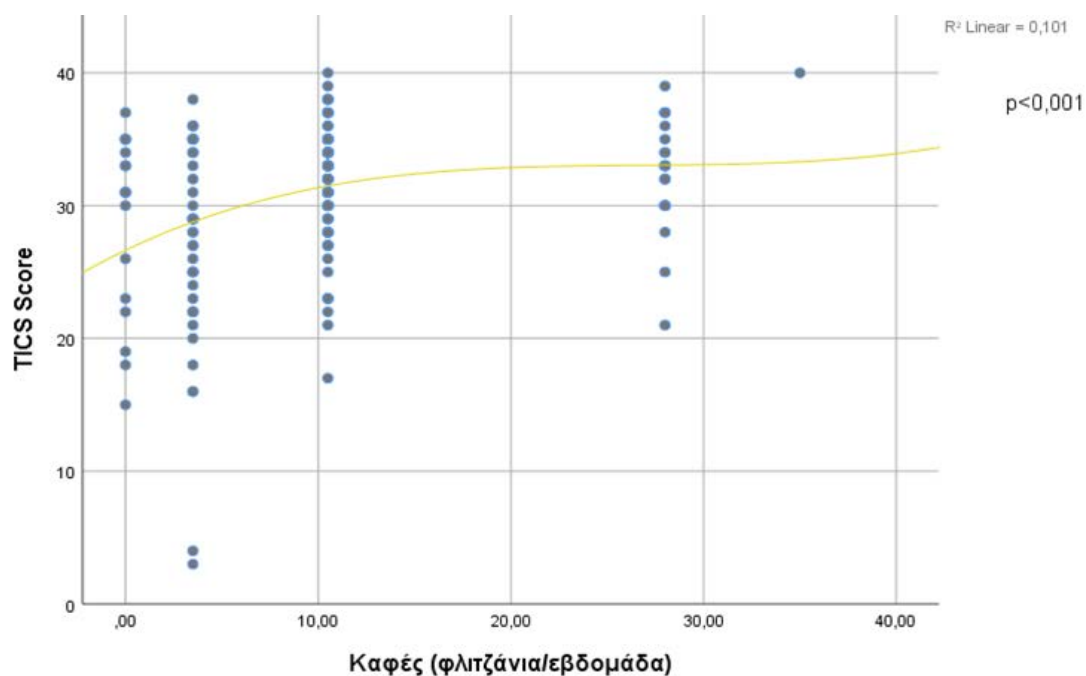
Διάγραμμα 6: Συσχέτιση του TICS score με τα πακετοέτη στο follow-up



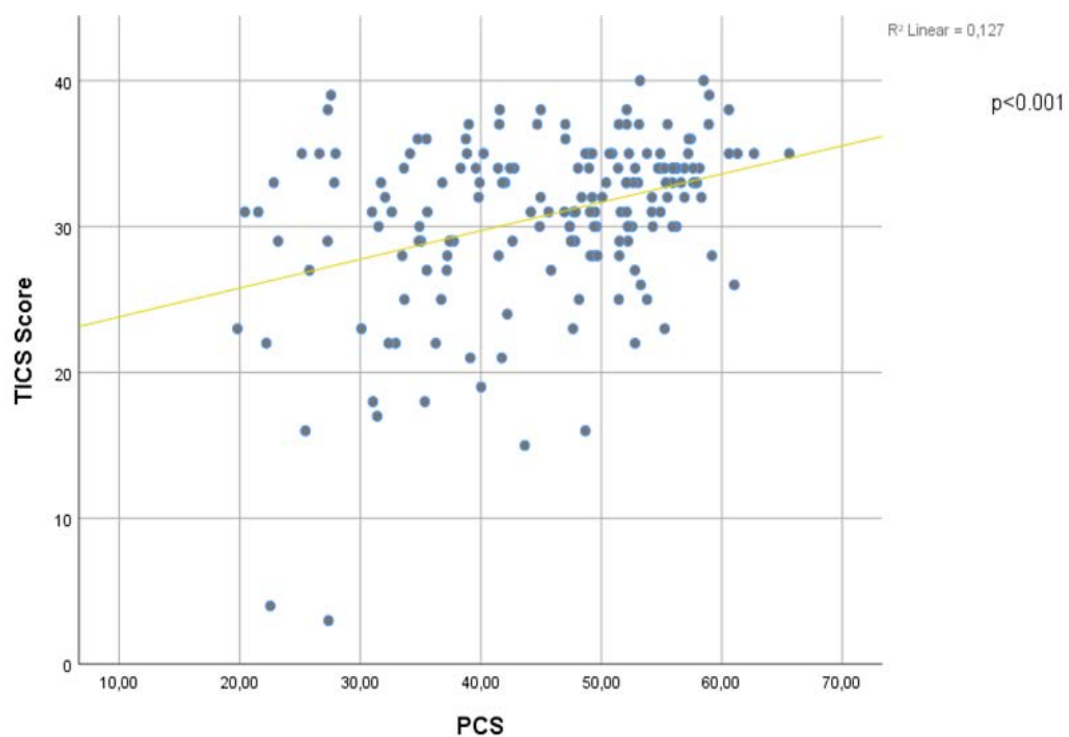
Διάγραμμα 7: Συσχέτιση του TICS score με τον ύπνο στο follow-up



Διάγραμμα 8: Συσχέτιση του TICS score και της κατανάλωσης καφέ στο follow-up



Διάγραμμα 9: Συσχέτιση του TICS score και του δείκτη σωματικής υγείας PCS στο follow-up



ΜΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ

Στους Πίνακες 8 και 9, φαίνεται η σύγκριση των μεταβλητών του τρόπου ζωής, της ηλικίας, της ποιότητας ζωής και τον ΔΜΣ μεταξύ των κατηγοριών του TICS score στο baseline και στο follow-up.

Πίνακας 8: Σύγκριση των μεταβλητών του τρόπου ζωής, της ηλικίας, και του ΔΜΣ μεταξύ των κατηγοριών του TICS Score στο baseline				
Μεταβλητή	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων) Χωρίς έκπτωση	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων) Διφορούμενο	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων) Ήπια έως σοβαρή έκπτωση	Kruskal-Wallis <i>p</i> -value
Ηλικία	33 (20,5)* ^{\$}	52,5 (28)* [#]	75 (19) [#] ^{\$}	<0,001
PAL	1,1 (0,4)	1 (0,4)	1,2 (0,3)	0,531
PY (pack years ή πακέτο-έτη)	0 (2,7) ^{\$}	0 (0,1)*	0 (0)* ^{\$}	0,002
ΔΜΣ	26,4 (7,6)*	29 (7)*	28 (8,5)	0,033
MedDiet score	27 (6)	27 (5)	29 (4)	0,309
Καφές	14 (7)*	7 (7,6)*	7 (7)	0,128
Ύπνος (ώρες/ημέρα)	7 (1,5)	7.5 (1)	7 (1,5)	0,305
*: $p < 0,05$ \$: $p < 0,05$ #: $p < 0,05$ Σημείωση: PCS: Physical Component Score, MCS: Mental Component Summary				

Όσον αφορά το baseline, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις διαμέσους της ηλικίας, των πακετοετών και του ΔΜΣ. Έγινε ανάλυση post-hoc με τη χρήση του Mann-Whitney U test για να εξεταστούν οι τρεις κατηγορίες του TICS ανά δύο και να βρεθεί μεταξύ ποιων κατηγοριών υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Για κάθε δυάδα των κατηγοριών του TICS στο baseline βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ηλικία. Όσον αφορά το ΔΜΣ, βρέθηκε στατικά σημαντική διαφορά μόνο μεταξύ των κατηγοριών “Χωρίς έκπτωση” και “Διφορούμενο”. Επιπλέον για τα PY,

βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο μεταξύ «Διφορούμενο-Ήπια έως σοβαρή έκπτωση» και «Χωρίς έκπτωση-Ήπια έως σοβαρή έκπτωση». Τέλος, όσον αφορά την κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια/εβδομάδα), βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο μεταξύ των κατηγοριών “Χωρίς έκπτωση” και “Διφορούμενο”.

Πίνακας 9: Σύγκριση των μεταβλητών του τρόπου ζωής, της ηλικίας, των δεικτών σωματικής και ψυχικής υγείας και του ΔΜΣ μεταξύ των κατηγοριών του TICS Score στο follow-up				
Μεταβλητή	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων) Χωρίς έκπτωση	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων) Διφορούμενο	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων) Ήπια έως σοβαρή έκπτωση	Kruskal-Wallis p-value
Ηλικία	45 (22,5) * ^{\$}	64 (31,5) * [#]	86 (22,3) [#] ^{\$}	<0,001
Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας (PAL)	1,2 (0,4) * ^{\$}	1 (0,3) * [#]	1 (0) [#] ^{\$}	<0,001
PCS	51 (15) * ^{\$}	47 (15) * [#]	36 (17) [#] ^{\$}	<0,001
MCS	52 (14)	52 (12)	43 (16)	0,135
PY (pack years ή πακέτο-έτη)	3,5 (30,6) * ^{\$}	0 (12,5) * [#]	0 (0) [#] ^{\$}	<0,001
ΔΜΣ	28,6 (6,7)	29 (7)	26 (4)	0,63
MedDiet score	30 (6)	30 (6)	29 (5)	0,286
Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια/εβδομάδα)	10,5 (3,5)	10,5 (7)*	3,5 (7)*	<0,001
Ύπνος (ώρες/ημέρα)	7 (1,8) * ^{\$}	7 (1) * [#]	8 (3) [#] ^{\$}	0,002
*: $p < 0,05$ \$: $p < 0,05$ #: $p < 0,05$ Σημείωση: PCS: Physical Component Score, MCS: Mental Component Summary				

Από τα αποτελέσματα του Kruskal-Wallis test, παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις διαμέσους της ηλικίας, του PAL, του πακετοετών, του PCS, της κατανάλωσης καφέ και των ημερήσιων ωρών ύπνου στο follow-up, μεταξύ των τριών κατηγοριών του TICS. Έγινε ανάλυση

post-hoc με τη χρήση του Mann-Whitney U test για να εξεταστούν οι τρεις κατηγορίες του TICS ανά δύο και να βρεθεί μεταξύ ποιων κατηγοριών υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Για κάθε δυάδα των κατηγοριών του TICS στο follow-up βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ηλικία, το PAL, τα πακετοέτη, το PCS και τις ημερήσιες ώρες ύπνου. Όσον αφορά την κατανάλωση καφέ, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των κατηγοριών “Διφορούμενο” και “Ηπια έως σοβαρή έκπτωση”, καθώς και μεταξύ των κατηγοριών “Χωρίς έκπτωση” και “Ηπια έως σοβαρή έκπτωση”.

Εν συνεχεία, διερευνήθηκε κατά πόσο ο τρόπος ζωής και ο ΔΜΣ που είχαν οι εθελοντές στο baseline, επηρέασε το αν πάσχουν από τη νόσο Alzheimer/ άνοια στο follow-up, όπως φαίνεται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Σύγκριση των μεταβλητών του τρόπου ζωής και του ΔΜΣ του baseline μεταξύ των πασχόντων με Alzheimer/άνοια και μη πασχόντων στο follow-up			
Μεταβλητή	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων) Μη πασχόντων με Alzheimer/άνοια	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων) Πασχόντων με Alzheimer/άνοια	Mann-Whitney p-value
MedDiet score	28 (5)	29 (6,5)	0,609
ΔΜΣ	28 (7,5)	29,1(8)	0,718
PY (pack years ή πακέτο-έτη)	0 (0,1)	0 (0,1)	0,924
Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας (PAL)	1,1 (0,4)	1 (0,1)	0,258
Ύπνος (ώρες/ημέρα)	7,5 (1,5)	7,1 (2,7)	0,538
Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια/εβδομάδα)	7 (7)	5,7 (6,6)	0,055

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις μεταβλητές του τρόπου ζωής και στο ΔΜΣ που είχαν στο baseline τα άτομα που είχαν εμφανίσει Alzheimer ή άνοια στο follow-up σε σχέση με όσους δεν τα είχαν εμφανίσει.

ΜΟΝΤΕΛΑ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

Στη συνέχεια δημιουργήθηκαν μοντέλα απλής γραμμικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη του TICS με βάση τους δείκτες του τρόπου ζωής, την ηλικία, τους δείκτες της ποιότητας ζωής και το ΔΜΣ στο baseline και στο follow-up (Πίνακας 11 και Πίνακας 12). Στη συνέχεια δημιουργήθηκαν μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που περιλάμβαναν ως συγχυτικούς παράγοντες το φύλο και την ηλικία των εθελοντών.

Πίνακας 11: Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης των μεταβλητών του τρόπου ζωής, της ποιότητας ζωής και του ΔΜΣ στο baseline με το TICS στο follow-up								
Μεταβλητή	Μοντέλα απλής γραμμικής παλινδρόμησης				Μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης*			
	Συντελεστής β	Τυπικό σφάλμα	R ²	p-value	Συντελεστής β	Τυπικό σφάλμα	R ²	p-value
MedDiet score	-0,160	0,110	0,017	0,147	0,007	0,095	0,367	0,938
ΔΜΣ	-0,203	0,090	0,035	0,019	-0,073	0,081	0,316	0,364
PY (pack years ή πακέτο-έτη)	0,080	0,031	0,041	0,001	0,091	0,026	0,423	0,001
Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας (PAL)	3,088	1,786	0,019	0,086	0,600	1,607	0,326	0,709
Ύψος (ώρες/ημέρα)	0,484	0,355	0,013	0,175	-0,294	0,299	0,370	0,327
Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια/εβδομάδα)	0,094	0,090	0,009	0,299	0,107	0,078	0,363	0,175
Σημείωση : * Συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία								

Όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα, κάθε αύξηση των πακετοετών στο baseline κατά 1, οδηγεί σε αύξηση του δείκτη TICS κατά 0,08 μονάδες ($p=0,001$) και η σχέση αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμα και όταν συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο η ηλικία και το φύλο ($\beta=0,026$, $p=0,001$). Επιπλέον, με την αύξηση του ΔΜΣ κατά μία μονάδα το TICS μειώνεται κατά 0,203 μονάδες ($p<0,0019$). Ωστόσο όταν προστέθηκαν στο μοντέλο οι συγχυτικοί παράγοντες η επίδραση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,364$).

Πίνακας 12: Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης των μεταβλητών του τρόπου ζωής, της ποιότητας ζωής και του ΔΜΣ με το TICS στο follow-up

	Μοντέλα απλής γραμμικής παλινδρόμησης				Μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης*			
Μεταβλητή	Συντελεστής β	Τυπικό σφάλμα	R ²	p-value	Συντελεστής β	Τυπικό σφάλμα	R ²	p-value
MedDiet score	0,219	0,112	0,021	0,052	0,159	0,090	0,370	0,081
PCS	0,206	0,356	0,127	<0,001	0,033	0,402	0,349	0,437
MCS	0,088	0,042	0,025	0,038	0,067	0,034	0,373	0,053
ΔΜΣ	0,113	0,101	0,008	0,269	-0,003	0,083	0,346	0,969
PY (pack years ή πακέτο-έτη)	0,052	0,018	0,048	0,004	0,038	0,017	0,378	0,023
Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας (PAL)	8,889	2,047	0,105	<0,001	-2,387	2,297	0,363	0,30
Ύπνος (ώρες/ημέρα)	-0,546	0,275	0,022	0,049	-0,553	0,221	0,381	0,013
Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια/εβδομάδα)	0,215	0,058	0,074	<0,001	0,122	0,050	0,380	0,015

Σημείωση 1 : *Συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία.

Σημείωση 2: PCS: Physical Component Score, MCS: Mental Component Summary

Παρατηρούμε ότι με αύξηση μιας μονάδας του PCS, ενός δείκτη της σωματικής υγείας, ο δείκτης TICS αυξάνεται κατά 0,206 μονάδες ($p < 0,001$). Επιπλέον, με αύξηση κατά μία μονάδα του MCS, ενός δείκτη της ψυχικής υγείας, υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση κατά 0,088 μονάδες του δείκτη TICS ($p = 0,038$). Ωστόσο, μετά την προσθήκη της ηλικίας και του φύλου στα μοντέλα οι παραπάνω συσχετίσεις παύουν να είναι στατιστικώς σημαντικές ($p_{PCS} = 0,437$ και $p_{MCS} = 0,053$).

Με κάθε αύξηση των πακετοετών στο follow-up κατά 1, το TICS αυξάνεται κατά 0,052 ($p = 0,004$). Η σχέση αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμα και όταν συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο η ηλικία και το φύλο ($\beta = 0,038$, $p = 0,023$). Επιπλέον, με την αύξηση του PAL στο follow-up κατά μία μονάδα, υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση στο δείκτη TICS κατά 8,889, ($p < 0,001$). Ωστόσο, μετά την προσθήκη της ηλικίας και του φύλου στο μοντέλο, η παραπάνω συσχέτιση παύει να είναι στατιστικώς σημαντική.

Με την αύξηση του ύπνου στο follow-up κατά μία ώρα την ημέρα, το TICS μειώνεται κατά 0,546 ($p=0,049$), η οποία παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμα και όταν προστέθηκαν ως συγχυτικοί παράγοντες η ηλικία και το φύλο ($\beta=0,221$, $p=0,013$).

Τέλος, η αύξηση της κατανάλωσης καφέ στο follow-up κατά ένα φλιτζάνι την εβδομάδα, επιφέρει αύξηση του δείκτη TICS κατά 0,215 μονάδες ($p<0,001$), η οποία παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμα και όταν προστέθηκαν οι συγχυτικοί παράγοντες ($\beta=0,122$, $p=0,015$).

Εν συνεχεία, δημιουργήθηκε σκορ για τον τρόπο ζωής (lifestyle score) το οποίο συμπεριλάμβανε τις μεταβλητές εκείνες του follow-up που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές ως μεταβλητές πρόβλεψης του TICS (Πίνακας 9), δηλαδή το PAL, τα PY, την κατανάλωση καφέ και τις ώρες ύπνου. Για τις μεταβλητές που είχαν θετική συσχέτιση με το TICS δηλαδή το PAL, τα PY, η κατανάλωση καφέ και οι ώρες ύπνου, οι εθελοντές λάμβαναν βαθμολογία 1 για τις τιμές των παραπάνω μεταβλητών που ήταν κάτω από την διάμεσο και βαθμολογία 2 για εκείνες που ήταν πάνω από την διάμεσο. Αντιθέτως για την μεταβλητή που είχε αρνητική συσχέτιση με το TICS, δηλαδή τις ώρες ύπνου, οι εθελοντές λάμβαναν βαθμολογία 1 για τις τιμές που ήταν πάνω από την διάμεσο και βαθμολογία 2 για εκείνες που ήταν κάτω από την διάμεσο. Το συνολικό σκορ (lifestyle score) είναι το άθροισμα των παραπάνω βαθμολογιών, όπως φαίνεται στην εξίσωση:

$$\text{Lifestyle score} = \text{βαθμολογία PAL} + \text{βαθμολογία PY} + \text{βαθμολογία καφέ} + \text{βαθμολογία ύπνου}$$

Δημιουργήθηκαν μοντέλα απλής και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη του TICS με το Lifestyle score όπως φαίνεται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης των μεταβλητών του TICS και του Lifestyle score στο follow-up								
Μοντέλο απλής γραμμικής παλινδρόμησης					Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης*			
	Συντελεστής β	Τυπικό σφάλμα	R ²	P-value	Συντελεστής β	Τυπικό σφάλμα	R ²	p-value
Lifestyle score	2,963	0,359	0,304	<0,001	1,977	0,47	0,373	<0,001
*Συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία.								

4.3.2 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΚΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Στον παρακάτω Πίνακα 14, φαίνονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος για τα δύο PRSs, το PGS002249 και το PGS004062, τα οποία δεν έχουν κανονική κατανομή.

Πίνακας 14: Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος ως προς το PGS002249 και το PGS004062	
PRS	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων)
PGS002249	135,19 (1)
PGS004062	0,01 (0)
N=198	

Έπειτα, έγινε σύγκριση των PGS002249 και PGS004062 μεταξύ των κατηγοριών του δείκτη TICS, όπως φαίνεται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15: Σύγκριση των PGS002249 και PGS004062 μεταξύ των κατηγοριών του TICS Score στο follow-up				
PRS	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων) Χωρίς έκπτωση	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων) Διφορούμενο	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων) Ήπια έως σοβαρή έκπτωση	Kruskal-Wallis p-value
PGS002249	135,2 (1)	134,9 (0,9)	135 (0,7)	0,518
PGS004062	0,015 (0)	0,01 (0)	0,01 (0)	0,748

Έτσι λοιπόν εξάγουμε το συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη γενετική προδιάθεση για Alzheimer μεταξύ των τριών κατηγοριών του TICS.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 16 αναζητήθηκε η συσχέτιση του PGS002249 και του PGS004062 με το TICS score στο follow-up.

Πίνακας 16: Ανάλυση συσχέτισης των PGS002249 και PGS004062 με το TICS, στο follow-up				
Μεταβλητή	PGS002249		PGS004062	
	Spearman's ρ	p -value	Spearman's ρ	p -value
TICS score	0,106	0,215	-0,020	0,859

Στον παρακάτω Πίνακα 17 φαίνεται η σύγκριση του PGS002249 και του PGS004062 μεταξύ των εθελοντών που εμφάνισαν νόσο Alzheimer ή άνοια στο follow-up και εκείνων που δεν τα εμφάνισαν.

Πίνακας 17: Σύγκριση των PGS002249 και PGS004062 μεταξύ των πασχόντων με νόσο Alzheimer ή άνοια στο follow-up και των μη πασχόντων			
PRS	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων) Μη πασχόντων με Alzheimer/άνοια	Διάμεσος (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων) Πασχόντων με Alzheimer/άνοια	Mann-Whitney p -value
PGS002249	135,23 (1,1)*	134,7 (1,3)*	0,003
PGS004062	0,01 (0)*	0,01 (0,013)*	0,013
*: $p < 0,005$			

ΜΟΝΤΕΛΑ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

Πίνακας 18: Μοντέλα απλής και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης των PGS002249 και PGS004062 με το TICS στο follow-up								
PRS	Μοντέλα απλής γραμμικής παλινδρόμησης				Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης*			
	Συντελεστής β	Τυπικό σφάλμα	R ²	p-value	Συντελεστής β	Τυπικό σφάλμα	R ²	p-value
PGS002249	0,135	0,087	0,010	0,122	0,267	0,07	0,408	<0,001
PGS004062	11,76	184,1	-0,07	0,949	-213,5	151,83	0,355	0,162
Σημείωση : *Συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία.								

Πίνακας 19: Μοντέλα απλής και πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης των PGS002249 και PGS004062 με την εμφάνιση νόσου Alzheimer/άνοιας στο follow-up								
PRS	Μοντέλα απλής λογιστικής παλινδρόμησης				Μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης*			
	Συντελεστής β	Τυπικό σφάλμα	R ²	p-value	Συντελεστής β	Τυπικό σφάλμα	R ²	p-value
PGS002249	-2,655	0,287	0,065	<0,001	-1,908	0,589	0,158	0,001
PGS004062	-203,991	1,217	0,024	<0,001	-172,683	91,498	0,094	0,059
Σημείωση : *Συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία.								

Από τον παραπάνω Πίνακα 18, διαπιστώνουμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με το TICS score και το PGS002249 ($\beta=0,267$, $p<0,001$), έπειτα από την προσθήκη συγχυτικών

παραγόντων, το αναμενόμενο θα ήταν η συσχέτιση να ήταν αρνητική. Αντίθετα το TICS score δεν συσχετίστηκε με το PGS004062 ($p=0,162$). Τέλος από τον Πίνακα 19, διαπιστώνουμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση Alzheimer/άνοιας και το PGS002249 ($\beta=-2,655$, $p<0,001$) και αντίστοιχα με την εμφάνιση Alzheimer/άνοιας και το PGS004062 ($\beta=-203,991$, $p<0,001$), ενώ το αναμενόμενο θα ήταν οι συσχετίσεις να ήταν θετικές.

Στην συνέχεια δημιουργήθηκαν μοντέλα παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της εμφάνισης Alzheimer/άνοιας και του TICS που είχαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές τις αλληλεπιδράσεις των PRSs με τους παράγοντες του τρόπου ζωής (Παράτημα Ε, Πίνακες 20, 21, 22 και 23). Ωστόσο, δεν μπορούμε, να βασιστούμε στα συγκεκριμένα τα μοντέλα αλληλεπίδρασης, διότι τα PRSs που χρησιμοποιήθηκαν δεν εκφράζουν πλήρως την γενετική προδιάθεση για τον πληθυσμό της HELIC-MANOLIS (Παράρτημα ΣΤ, Πίνακες 24 και 25).

4.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα εργασία αποτελεί την πρώτη, που γίνεται σε ελληνικό γενετικά απομονωμένο πληθυσμό και την τρίτη μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό μετά την HELIAD και την EPIC-Greece, στις οποίες διερευνώνται οι παράγοντες του τρόπου ζωής που σχετίζονται με τη γνωστική έκπτωση. Επιπλέον είναι η πρώτη μελέτη που χρησιμοποιεί το ερωτηματολόγιο SF-12 για τη διερεύνηση της σχέσης της ποιότητας ζωής με τη γνωστική λειτουργία. Αξίζει να σημειωθεί ότι είναι η πρώτη φορά που εξετάζεται σε ελληνικό πληθυσμό η συσχέτιση παραγόντων του τρόπου ζωής με την έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας με τη χρήση του ερωτηματολογίου TICS.

Αρχικά, τα ευρήματά μας όσον αφορά την ηλικία τόσο στο follow-up όσο και στο baseline ($p<0,001$) και το φύλο ($p=0,003$) συνάδουν με την τρέχουσα βιβλιογραφία και τη γνώση ότι η ΝΑ και η γνωστική έκπτωση συνδέονται με τη γήρανση (Hou, et al., 2019). Ταυτόχρονα επιβεβαιώθηκε ότι η ΝΑ έχει μεγαλύτερο επιπολασμό στις γυναίκες παρά στους άνδρες (Bacigalupo, et al., 2018). Όσον αφορά τη συσχέτιση του TICS με το PAL, τα ευρήματά μας στο follow-up ($\beta=8,889$, $p<0,001$) είναι σύμφωνα με την πρόσφατη ελληνική προοπτική μελέτη HELIAD, όπου βρέθηκε ότι η υψηλότερη σωματική δραστηριότητα ($7,0 \pm 1.2$ MET-min/day,) μπορεί να βελτιώσει την γνωστική λειτουργία (Mamalaki, et al., 2023). Επιπλέον τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με την ελληνική μελέτη των Psaltopoulou, et al., (2008) στην οποία η σωματική δραστηριότητα (3 MET-h) συσχετίστηκε θετικά με το MMSE (Mini-Mental State Examination) καθώς και με την πρόσφατη μετανάλυση των Iso-Markku, et al., (2022), που υποστηρίζουν ότι η ΦΔ είναι προστατευτικός παράγοντας για την εμφάνιση άνοιας και ΝΑ, και τέλος με την προοπτική μελέτη NEDICES των Romero et al., (2013) που έδειξε ότι η τακτική σωματική δραστηριότητα θα μπορούσε να δράσει ως προστατευτικός παράγοντας για την ΝΑ στους ηλικιωμένους. Η θετική συσχέτιση του TICS με τα PCS ($\beta=0,206$, $p<0,001$) και MCS ($\beta=0,088$, $p=0,038$), έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της πρόσφατης έρευνας των Phyo et al., (2021), στην οποία συμμετείχαν 19.106 άτομα ηλικίας 65–98 ετών σε παρακολούθηση 4,7 ετών και η οποία έδειξε ότι υψηλότερο MCS συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης και άνοιας. Επίσης σε συμφωνία έρχονται τα ευρήματά μας σε σχέση με το PCS στην ίδια έρευνα, το οποίο σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης. Η αρνητική συσχέτιση του TICS με τις ώρες ύπνου την ημέρα follow-up ($\beta=-0,546$, $p=0,049$) που βρέθηκε στην παρούσα εργασία, έρχεται σε συμφωνία με την πρόσφατη ελληνική μελέτη των Mamalaki, et al., (2022), όπου η μεγαλύτερη διάρκεια ύπνου ($6,7\pm2.0$ ώρες/ημέρα) συνδέθηκε με ταχύτερη εξασθένηση της γνωστικής λειτουργίας. Επιπλέον τα αποτελέσματά μας συνάδουν και με τη μελέτη των Xiong, et al., (2024) που βασίζεται σε δεδομένα 8375 ατόμων ηλικίας ≥ 50 ετών από την English Longitudinal Study of Aging (ELSA), κατά την οποία η μεγάλη διάρκεια ύπνου (>8 ώρες/ημέρα) συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας και ΝΑ. Επιπροσθέτως, η θετική συσχέτιση του TICS με την κατανάλωση καφέ ($\beta=0,215$, $p<0,001$) είναι σύμφωνα με την μελέτη κοορτής CAIDE με διάρκεια

παρακολούθησης 21 έτη που διεξήχθη από τους Eskelinen, et al., (2009) με παρακολούθηση 21 ετών, στην οποία φάνηκε πως η κατανάλωση 3-5 φλιτζανιών καφέ την ημέρα στη μέση ηλικία (50,4 έτη) σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο άνοιας κατά 65% και NA κατά 64% στην μετέπειτα ζωή. Ταυτόχρονα τα ευρήματά μας ταιριάζουν και με την έρευνα των Linsay, et al., (2002) με πληθυσμό 4615 Καναδών ενηλίκων (συμπεριλαμβανομένων 194 περιπτώσεων NA που διαγνώστηκαν σε διάστημα 5 ετών) στην οποία η καθημερινή κατανάλωση καφέ έναντι της μη καθημερινής σχετίστηκε με μείωση κατά 31% του κινδύνου εμφάνισης NA. Ωστόσο μετά από διόρθωση για την ηλικία και το φύλο οι μόνοι από τους παραπάνω παράγοντες του τρόπου ζωής που συνέχισαν να έχουν στατιστικώς σημαντική σχέση με το TICS, ήταν οι ώρες ύπνου ($\beta=-0,553, p=0,013$) και η κατανάλωση καφέ ($\beta=0,122, p=0,015$).

Επιπλέον, φάνηκε πως υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη TICS με τα πακετοέτη τόσο στο follow-up ($\beta_{\text{follow-up}}=0,052, p_{\text{follow-up}}=0,004$) όσο και στο baseline ($\beta_{\text{baseline}}=0,080, p_{\text{baseline}}=0,001$), η οποία μάλιστα παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμα και όταν προστέθηκαν στο μοντέλο η ηλικία και το φύλο. Πιο συγκεκριμένα τα αποτελέσματά μας, συνάδουν με την συστηματική ανασκόπηση που δημοσιεύθηκε από τους Almeida, et al., (2002) οι οποίοι συνέκριναν μελέτες ασθενών-μαρτύρων και κατέληξαν πως το κάπνισμα έχει προστατευτική δράση έναντι της άνοιας ή της γνωστικής έκπτωσης. Τέλος, τα ευρήματά μας έρχονται σε συμφωνία και με τη μελέτη των Cheng Ching Wang, et al., (2010) όπου οι καπνιστές είχαν 33% λιγότερες πιθανότητες αναπτύξουν γνωστικές δυσλειτουργίες κατά τη διάρκεια μιας δεκαετούς παρακολούθησης σε πληθυσμό της Ταϊβάν, σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να αποδοθούν στην επίδραση της νικοτίνης. Στην NA υπάρχει σημαντική μείωση της έκφρασης των υποδοχέων νικοτινικής ακετυλοχολίνης (nAChRs) στον εγκέφαλο των ασθενών. Η νικοτίνη έχει προταθεί ότι είναι προστατευτική έναντι της νευροπαθολογίας της NA, καθώς ενεργοποιεί τους nAChRs (Durazzo, et al., 2014). Σύμφωνα με τη χολινεργική υπόθεση, η γνωστική έκπτωση στην NA οφείλεται στην έλλειψη της κεντρικής χολινεργικής νευροδιαβίβασης λόγω απώλειας της ακετυλοχολίνης. Αλλαγές στην έκφραση και την πυκνότητα των $\alpha 7$ nAChRs στον υπόκαμπο έχουν παρατηρηθεί στη NA και φαίνεται να έχουν το μεγαλύτερο αντίκτυπο στη γνωστική λειτουργία. Επομένως, οι αγωνιστές των $\alpha 7$ nAChRs, συμπεριλαμβανομένης της νικοτίνης, προκαλούν την διέγερση των nAChRs στο ΚΝΣ ρυθμίζοντας την απελευθέρωση και άλλων νευροδιαβιβαστών, όπως η ντοπαμίνη, το γλουταμινικό οξύ, η σεροτονίνη, η νορεπινεφρίνη και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (Crestini, et al., 2024). Επιπλέον η νικοτίνη έχει προταθεί ότι επηρεάζει τη φωσφορυλίωση της T-πρωτεΐνης και ότι μειώνει τη νευροτοξικότητα του Αβ ρυθμίζοντας την ομοιοστάση των μετάλλων (Wallin, et al., 2017). Αξίζει να σημειωθεί ότι διεξάγεται η μελέτη «The Mind Study», η οποία ερευνά το ενδεχόμενο η νικοτίνη να αξιοποιηθεί ως θεραπεία για ασθενείς με γνωστική έκπτωση. Ήδη πρόσφατα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης έχουν δείξει ότι η διαδερμική χορήγηση νικοτίνης για διάστημα 6 μηνών προσφέρει σημαντική βελτίωση στην προσοχή και την επεισοδιακή μνήμη (Newhouse, et al., 2023). Η

αρνητική συσχέτιση του δείκτη TICS με το ΔΜΣ ($\beta=-0,203$, $p=0,019$), συνάδει με τα πρόσφατα αποτελέσματα των Kivimäki et al., (2018), οι οποίοι μετά από 10ετή παρακολούθηση των εθελοντών, επεσήμαναν ότι κάθε αύξηση του ΔΜΣ ανά 5 Kg/m^2 , ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης άνοιας αυξάνεται κατά 0,71 (95% διάστημα εμπιστοσύνης = 0,66-0,77). Επιπροσθέτως, οι Pedditizi et al., (2016) βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ του υπέρβαρου στη μέση ηλικία (45-65 ετών) και της εμφάνιση άνοιας, αλλά αυτό δεν ίσχυε στην όψιμη ενήλικη ζωή. Όσον αφορά τη ΜΔ τα πρόσφατα αποτελέσματα της μετανάλυσης προοπτικών μελετών των Fu, et al., (2022) έδειξαν ότι η προσκόλληση στη ΜΔ θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο για γνωστική έκπτωση και ΝΑ. Ωστόσο, δεν βρέθηκαν σε μελέτες κοορτής σημαντικές συσχετίσεις. Τα αποτελέσματά μας σε σχέση με την προσκόλληση στη ΜΔ, δεν έδειξαν συσχέτιση με το TICS ($p=0,052$), και έρχονται σε συμφωνία με μια πρόσφατη μεγάλη προοπτική μελέτη που διεξήχθη από τους Hu, et al., (2020) στην οποία συμμετείχαν 13.630 άτομα από τη Μελέτη Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), όπου δε βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των aMED, (HEI)-2010 και DASH με την επίπτωση της άνοιας μετά από 27 χρόνια παρακολούθησης. Αυτό είναι επίσης σύμφωνο με μια προηγούμενη γαλλική μελέτη του Féart, (2009), ο οποίος παρακολούθησε μια ομάδα 1410 Γάλλων ηλικιωμένων για 5 χρόνια, στην οποία η ΜΔ δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης άνοια ($\text{HR}=1,04$, 95% CI 0,91–1,20, $p=0,53$), παρά το γεγονός ότι συσχετίστηκε θετικά με τη βαθμολογία του MMSE.

Τελικά, δημιουργήθηκε ένα lifestyle score που περιλάμβανε τους παράγοντες του τρόπου ζωής στο follow-up που σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με το TICS score δηλαδή το PAL, τα PY, η κατανάλωση καφέ και οι ώρες ύπνου. Φάνηκε πως υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη TICS με το lifestyle score ($\beta=2,963$, $p<0,001$), η οποία μάλιστα παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμα και όταν προστέθηκαν στο μοντέλο η ηλικία και το φύλο ($\beta=1,977$, $p<0,001$). Αυτό σημαίνει πως με μια μονάδα αύξησης του συγκεκριμένου lifestyle score, το TICS score αυξάνεται κατά περίπου 2 μονάδες.

Εκτός από τους παράγοντες του τρόπου ζωής, διερευνήθηκαν επίσης, και οι γενετικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΝΑ. Στην παρούσα εργασία, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των δυο PRSs και του TICS στο follow-up ($p_{\text{PGS002249}}=0,215$, $p_{\text{PGS004062}}=0,859$). Επιπλέον τα δύο PRSs, στο δείγμα μας, είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη διάμεσο στους εθελοντές που δεν εμφάνιζαν Alzheimer ή άνοια στο follow-up σε σχέση με εκείνους που έπασχαν ($p_{\text{PGS002249}}=0,03$, $p_{\text{PGS004062}}=0,013$). Τέλος, διαπιστώθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με το TICS score και το PGS002249 ($\beta=0,267$, $p<0,001$) στο follow-up, έπειτα από την προσθήκη συγχυτικών παραγόντων, φύλου και ηλικίας.

Τα αντίθετα από το αναμενόμενο αποτελέσματα της παρούσας εργασίας ενδεχομένως να οφείλονται πρώτον στο γεγονός ότι πολλά SNPs που περιλαμβάνονται στα PGS002249 και PGS004062 δεν είχαν γονοτυπηθεί στον πληθυσμό μας και άρα δεν συνεκτιμήθηκε η συμβολή τους στη γενετική

προδιάθεση για Alzheimer/άνοια, δεύτερον στο μικρό δείγμα της μελέτης και, στον πολύ μικρό αριθμό πασχόντων με Alzheimer/άνοια και τρίτον στο ότι ο πληθυσμός μας διέφερε σημαντικά από τον πληθυσμό στον οποίο βασίστηκαν και δημιουργήθηκαν τα PRSs ως προς την εθνικότητα και συνεπώς το γονιδίωμα, όπως φαίνεται κι από τις διαφορές στις συχνότητες των αλληλομόρφων, στα 10 SNPs με τα μεγαλύτερα μεγέθη επίδρασης κατά απόλυτη τιμή για το PGS002249, καθώς και για το PGS004062 (Παράρτημα ΣΤ, Πίνακες 24 και 25). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι Sleegers et al., (2004), μεταξύ άλλων διερεύνησαν το χρωμόσωμα 10 και συγκεκριμένα το γονίδιο IDE, το οποίο σε μελέτες ετερογενών πληθυσμών είχε συσχετιστεί με την ΝΑ, στον γενετικά απομονωμένο πληθυσμό, ο οποίος κατοικεί νοτιοδυτικά της Ολλανδίας, που εξετάζαν δεν ήταν στατιστικά σημαντική αυτή η συσχέτιση. Θεωρώντας ότι οι γενετικοί παράγοντες που έχουν σημαντικό αντίκτυπο σε μια ασθένεια για έναν ετερογενή πληθυσμό, μπορεί να είναι μη ανιχνεύσιμοι σε έναν γενετικά απομονωμένο πληθυσμό.

Τελικός στόχος της παρούσας εργασίας ήταν να εξεταστούν οι αλληλεπιδράσεις των γενετικών παραγόντων με τους παράγοντες του τρόπου ζωής ως προς την έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας και με τον κίνδυνο εμφάνισης Alzheimer/άνοιας. Διερευνήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις αυτές (Παράρτημα Ε, Πίνακες 20, 21, 22 και 23) ,ωστόσο, δεν μπορούμε, να βασιστούμε στα συγκεκριμένα μοντέλα αλληλεπίδρασης, διότι τα PRSs που χρησιμοποιήθηκαν δεν εκφράζουν πλήρως την γενετική προδιάθεση για τον πληθυσμό της HELIC-MANOLIS.

Αναμφισβήτητα, χρειάζονται παραπάνω προοπτικές μελέτες για τη διερεύνηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του τρόπου ζωής και των γενετικών παραγόντων ως προς την γνωστική έκπτωση και την εμφάνιση Alzheimer και άνοιας. Πρόσφατα οι Migliore, et al., (2022) επεσήμαναν πως και οι επιγενετικοί παράγοντες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν όταν αξιολογούνται τέτοιες αλληλεπιδράσεις.

4.4.1 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΕΡΕΥΝΑΣ

Το δείγμα της μελέτης δεν ήταν μεγάλο και οι μισοί εθελοντές ήταν <65 ετών, με αποτέλεσμα το ότι δεν υπήρχαν πολλά άτομα με συμπτώματα γνωστικής έκπτωσης. Υπάρχουν μεγάλες πιθανότητες υποεκτίμησης ή υπερεκτίμησης της κατανάλωσης των τροφίμων καθώς και της φυσικής δραστηριότητας. Οι ανθρωπομετρικοί δείκτες ήταν αυτοδηλούμενοι από τους εθελοντές βάσει τηλεφωνικής καθοδήγησης διαιτολόγου. Επιπλέον στο ερωτηματολόγιο TICS, δεν υπήρχαν πάντα οι κατάλληλες συνθήκες από την μεριά του εξεταζόμενου για την συμπλήρωση του. Μεγάλο μέρος των εθελοντών δεν είχε συμπληρώσει όλα τα ερωτηματολόγια (MedDiet score, APAQ, SF-12) ή όλα τα ερωτήματα κάθε ερωτηματολογίου. Η κουλούρα και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο του συγκεκριμένου πληθυσμού καθιστούσε δύσκολη την επικοινωνία μαζί τους. Τέλος, τα περιστατικά Alzheimer/άνοιας, διαπιστώθηκαν μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας με συγγενικά πρόσωπα, τα οποία ενδεχομένως να μην κατανοούσαν απόλυτα τους ιατρικούς όρους και δε διενεργήθηκαν

εξειδικευμένες εξετάσεις. Τα PRSs που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη, βασίστηκαν σε δεδομένα GWAS ευρωπαϊκών πληθυσμών αλλά κατά βάση κατοίκων του Ηνωμένου Βασιλείου και των ΗΠΑ, δεδομένα για ελληνικό πληθυσμό σίγουρα θα έδινε πιο ξεκάθαρα αποτελέσματα.

4.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας υποστηρίζουν πως ένας υγιεινός τρόπος ζωής, που περιλαμβάνει αυξημένη ΦΔ, μέτρια διάρκεια ύπνου και κατανάλωση καφέ, συμβάλλει στην επιβράδυνση ή πρόληψη της γνωστικής έκπτωσης. Επιπλέον προστατευτικοί παράγοντες έναντι της εμφάνισης Alzheimer ή άνοιας είναι η καλή σωματική και ψυχική υγεία.

Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα για την εύρεση των γενετικών παραγόντων της νόσου Alzheimer ειδικά σε ελληνικό πληθυσμό, καθώς και των αλληλεπιδράσεων τους με παράγοντες του τρόπου ζωής. Για την παραπάνω διερεύνηση όσων αναφέρθηκαν είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη επίσης οι επιγενετικοί μηχανισμοί (Migliore, et al., 2022), το μεταβόλωμα (Yin, et al., 2023), το εντερικό μικροβίωμα (Cammann, et al., 2023), η ύπαρξη νευροφλεγμονής (Weaver, 2024) καθώς και άλλων ιατρικών καταστάσεων που συμβάλλουν στην ανάπτυξή της (Santiago. J, and Potashkin. J, 2021).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

A. Armstrong, R. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*, 57(2), pp.87–105. doi:<https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>.

Agnello, L. and Ciaccio, M. (2022). Neurodegenerative Diseases: From Molecular Basis to Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), p.12854. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms232112854>.

Alessio Crestini, Carbone, E., Rivabene, R., Ancidoni, A., Rosa, P., Ada Maria Tata, Fabrizi, E., Nicoletta Locuratolo, Vanacore, N., Lacorte, E. and Piscopo, P. (2024). A Systematic Review on Drugs Acting as Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists in the Treatment of Dementia. *Cells*, 13(3), pp.237–237. doi:<https://doi.org/10.3390/cells13030237>.

Almeida, O.P., Hulse, G.K., Lawrence, D. and Flicker, L. (2002). Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction*, 97(1), pp.15–28. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00016.x>.

Alzheimer's Association (2023). 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, [online] 19(4), pp.1598–1695. doi:<https://doi.org/10.1002/alz.13016>.

Amini, Y., Saif, N., Greer, C., Hristov, H. and Isaacson, R. (2020). The Role of Nutrition in Individualized Alzheimer's Risk Reduction. *Current Nutrition Reports*, 9(2), pp.55–63. doi:<https://doi.org/10.1007/s13668-020-00311-7>.

Andrade-Guerrero, J., Santiago-Balmaseda, A., Jeronimo-Aguilar, P., Vargas-Rodríguez, I., Cadena-Suárez, A.R., Sánchez-Garibay, C., Pozo-Molina, G., Méndez-Catalá, C.F., Cardenas-Aguayo, M.-C., Diaz-Cintra, S., Pacheco-Herrero, M., Luna-Muñoz, J. and Soto-Rojas, L.O. (2023a). Alzheimer's Disease: An Updated Overview of Its Genetics. *International Journal of Molecular Sciences*, [online] 24(4), p.3754. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms24043754>.

Andrews, S.J., Renton, A.E., Fulton-Howard, B., Podlesny-Drabiniok, A., Marcora, E. and Goate, A.M. (2023). The complex genetic architecture of Alzheimer's disease: novel insights and future directions. *eBioMedicine*, [online] 90(104511).

doi:<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104511>.

Bacigalupo, I., Mayer, F., Lacorte, E., Di Pucchio, A., Marzolini, F., Canevelli, M., Di Fiandra, T. and Vanacore, N. (2018). A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM IV Diagnostic Criteria. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, [online] 66(4), pp.1471–1481. doi:<https://doi.org/10.3233/JAD-180416>.

Ballarini, T., Lent, D.M. van, Brunner, J., Schröder, A., Wolfsgruber, S., Altenstein, S., Brosseron, F., Buerger, K., Dechent, P., Dobisch, L., Duzel, E., Ertl-Wagner, B., Fliessbach, K., Freiesleben, S.D., Frommann, I., Glanz, W., Hauser, D., Haynes, J.D., Heneka, M.T. and Janowitz, D. (2021). Mediterranean Diet, Alzheimer Disease Biomarkers and Brain Atrophy in Old Age. *Neurology*, [online] 96(24). doi:<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012067>.

Barbagallo, M. (2014). Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World Journal of Diabetes*, [online] 5(6), p.889. doi:<https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.889>.

Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I.E., Kleindam, L., Moreno-Grau, S., Amin, N., Naj, A.C., Campos-Martin, R., Grenier-Boley, B., Andrade, V., Holmans, P.A., Boland, A., Damotte, V., van der Lee, S.J., Costa, M.R., Kuulasmaa, T., Yang, Q., de Rojas, I., Bis, J.C. and Yaqub, A. (2022). New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nature Genetics*, 54(4). doi:<https://doi.org/10.1038/s41588-022-01024-z>.

Benito-Leon, J., Louis, E.D., Villarejo-Galende, A., Romero, J.P. and Bermejo-Pareja, F. (2014). Long sleep duration in elders without dementia increases risk of dementia mortality (NEDICES). *Neurology*, 83(17), pp.1530–1537. doi:<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000915>.

Bhuiyan, N., Md. Kamrul Hasan, Mahmud, Z., Md. Sabbir Hossain and Rahman, A. (2023). Prevention of Alzheimer's disease through diet: An exploratory review. *Metabolism Open*, 20, pp.100257–100257. doi:<https://doi.org/10.1016/j.metop.2023.100257>.

Bubu, O.M., Brannick, M., Mortimer, J., Umasabor-Bubu, O., Sebastião, Y.V., Wen, Y., Schwartz, S., Borenstein, A.R., Wu, Y., Morgan, D. and Anderson, W.M. (2016). Sleep,

Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*, [online] 40(1). doi:<https://doi.org/10.1093/sleep/zsw032>.

Chandrashekar, D.V., Steinberg, R.A., Han, D. and Sumbria, R.K. (2023). Alcohol as a Modifiable Risk Factor for Alzheimer's Disease—Evidence from Experimental Studies. *ProQuest*, [online] p.9492. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms24119492>.

Cheng Ching Wang, Lu, T.-H., Wen Chun Liao, Su Chuan Yuan, Pi Chao Kuo, Hsiao Ling Chuang, Meng Chih Lee and Chi Hua Yen (2010). Cigarette smoking and cognitive impairment: A 10-year cohort study in Taiwan. *Archives of gerontology and geriatrics*, 51(2), pp.143–148. doi:<https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.09.041>.

De la Rosa, A., Olaso-Gonzalez, G., Arc-Chagnaud, C., Millan, F., Salvador-Pascual, A., García-Lucerga, C., Blasco-Lafarga, C., Garcia-Dominguez, E., Carretero, A., Correias, A.G., Viña, J. and Gomez-Cabrera, M.C. (2020). Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Sport and Health Science*, 9(5), pp.394–404. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.01.004>.

Dugger, B.N. and Dickson, D.W. (2017). Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 9(7), p.a028035. doi:<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028035>.

Dunn, A., O'Connell, K. and Kaczorowski, C. (2019). Gene-by-environment interactions in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, [online] 103, pp.73–80. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.06.018>.

Durazzo, T.C., Mattsson, N. and Weiner, M.W. (2014). Smoking and increased Alzheimer's disease risk: A review of potential mechanisms. *Alzheimer's & Dementia*, [online] 10(3), pp.S122–S145. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.009>.

Eid, A., Mhatre, I. and Richardson, J.R. (2019). Gene-environment interactions in Alzheimer's disease: A potential path to precision medicine. *Pharmacology & Therapeutics*, 199, pp.173–187. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.03.005>.

Eskelinen, M.H., Ngandu, T., Tuomilehto, J., Soininen, H. and Kivipelto, M. (2009). Midlife Coffee and Tea Drinking and the Risk of Late-Life Dementia: A Population-Based CAIDE

Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, [online] 16(1), pp.85–91.

doi:<https://doi.org/10.3233/jad-2009-0920>.

Φαρμάκη, Α. - Ε. (2017). Καρδιομεταβολικοί δείκτες: Γενετική προδιάθεση και περιβαλλοντική επίδραση. [online] Available at:

<https://estia.hua.gr/file/lib/default/data/18618/theFile>.

Féart, C. (2009). Adherence to a Mediterranean Diet, Cognitive Decline, and Risk of Dementia. *JAMA*, 302(6), p.638. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2009.1146>.

Fu, J., Tan, L.-J., Lee, J.E. and Shin, S. (2022). Association between the mediterranean diet and cognitive health among healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, [online] 9, p.946361. doi:<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.946361>.

García-Morales, V., González-Acedo, A., Melguizo-Rodríguez, L., Pardo-Moreno, T., Costela-Ruiz, V.J., Montiel-Troya, M. and Ramos-Rodríguez, J.J. (2021). Current Understanding of the Physiopathology, Diagnosis and Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease. *Biomedicines*, [online] 9(1910), p.1910.

doi:<https://doi.org/10.3390/biomedicines9121910>.

Gelber, R., Launer, L. and White, L. (2012). The Honolulu-Asia Aging Study: Epidemiologic and Neuropathologic Research on Cognitive Impairment. *Current Alzheimer Research*, 9(6), pp.664–672. doi:<https://doi.org/10.2174/156720512801322618>

Georgakis, M.K., Papadopoulos, F.C., Beratis, I., Michelakos, T., Kanavidis, P., Dafermos, V., Tousoulis, D., Papageorgiou, S.G. and Petridou, E.Th. (2017). Validation of TICS for detection of dementia and mild cognitive impairment among individuals characterized by low levels of education or illiteracy: a population-based study in rural Greece. *The Clinical Neuropsychologist*, 31(sup1), pp.61–71. doi:<https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1334827>.

Grant, W.B. and Blake, S.M. (2023). Diet's Role in Modifying Risk of Alzheimer's Disease: History and Present Understanding. *Journal of Alzheimer's Disease*, [online] Preprint(Preprint), pp.1–30. doi:<https://doi.org/10.3233/JAD-230418>.

Hashemi, R., Zahra Vahabi, Hamid Rasekhi, Farideh Shiraseb and Amini, M. (2023). Dietary patterns and the risk of Alzheimer's disease in an elderly Iranian population: a case-control

study. *Journal of Health Population and Nutrition*, 42(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s41043-023-00398-y>.

Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S.G., Croteau, D.L. and Bohr, V.A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews. Neurology*, 15(10), pp.565–581. doi:<https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7>.

Hu, E.A., Wu, A., Dearborn, J.L., Gottesman, R.F., Sharrett, A.R., Steffen, L.M., Coresh, J. and Rebholz, C.M. (2020). Adherence to Dietary Patterns and Risk of Incident Dementia: Findings from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 78(2), pp.827–835. doi:<https://doi.org/10.3233/jad-200392>.

Hu, N., Yu, J.-T., Tan, L., Wang, Y.-L., Sun, L. and Tan, L. (2013). Nutrition and the Risk of Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, [online] 2013, pp.1–12. doi:<https://doi.org/10.1155/2013/524820>.

Hung, C.-W., Chen, Y.-C., Hsieh, W.-L., Chiou, S.-H. and Kao, C.-L. (2010). Ageing and neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews*, 9, pp.S36–S46. doi:<https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.08.006>.

Ibanez, L., Cruchaga, C. and Fernández, M.V. (2021). Advances in Genetic and Molecular Understanding of Alzheimer's Disease. *Genes*, 12(8), p.1247. doi:<https://doi.org/10.3390/genes12081247>.

Iso-Markku, P., Kujala, U.M., Knittle, K., Polet, J., Vuoksima, E. and Waller, K. (2022). Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case–control studies. *British Journal of Sports Medicine*, p.bjsports-2021-104981. doi:<https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104981>.

Lindsay H. and I, M. (2002). *Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Prospective Analysis From the Canadian Study of Health and Aging*. [online] American journal of epidemiology. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12196314/>.

Luck, T., Riedel-Heller, S.G., Lupp, M., Wiese, B., Köhler, M., Jessen, F., Bickel, H., Weyerer, S., Pentzek, M., König, H.-H., Prokein, J., Ernst, A., Wagner, M., Mösch, E.,

Werle, J., Fuchs, A., Brettschneider, C., Scherer, M. and Maier, W. (2013). Apolipoprotein E epsilon 4 genotype and a physically active lifestyle in late life: analysis of gene–environment interaction for the risk of dementia and Alzheimer’s disease dementia. *Psychological Medicine*, 44(6), pp.1319–1329. doi:<https://doi.org/10.1017/s0033291713001918>.

Jansen, I.E., Savage, J.E., Watanabe, K., Bryois, J., Williams, D.M., Steinberg, S., Sealock, J., Karlsson, I.K., Hägg, S., Athanasiu, L., Voyle, N., Proitsi, P., Witoelar, A., Stringer, S., Aarsland, D., Almdahl, I.S., Andersen, F., Bergh, S., Bettella, F. and Bjornsson, S. (2019). Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer’s disease risk. *Nature Genetics*, [online] 51(3), pp.404–413. doi:<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0311-9>.

Kavouras, S.A., Maraki, M.I., Kollia, M., Gioxari, A., Jansen, L.T. and Sidossis, L.S. (2016). Development, reliability and validity of a physical activity questionnaire for estimating energy expenditure in Greek adults. *Science & Sports*, 31(3), pp.e47–e53. doi:<https://doi.org/10.1016/j.scispo.2016.01.007>.

Kelleher, R.J. and Shen, J. (2017). Presenilin-1 mutations and Alzheimer’s disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, [online] 114(4), pp.629–631. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.1619574114>.

Khan, S., Barve, K.H. and Kumar, M.S. (2020). Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer’s disease. *Current Neuropharmacology*, 18(11). doi:<https://doi.org/10.2174/1570159x18666200528142429>.

Kivimäki, M., Luukkonen, R., Batty, G.D., Ferrie, J.E., Pentti, J., Nyberg, S.T., Shipley, M.J., Alfredsson, L., Fransson, E.I., Goldberg, M., Knutsson, A., Koskenvuo, M., Kuosma, E., Nordin, M., Suominen, S.B., Theorell, T., Vuoksima, E., Westerholm, P., Westerlund, H. and Zins, M. (2018). Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimer’s & Dementia*, [online] 14(5), pp.601–609. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.016>.

Kivimäki, M., Singh-Manoux, A., Pentti, J., Sabia, S., Nyberg, S.T., Alfredsson, L., Goldberg, M., Knutsson, A., Koskenvuo, M., Koskinen, A., Kouvonen, A., Nordin, M., Oksanen, T., Strandberg, T., Suominen, S.B., Theorell, T., Vahtera, J., Väänänen, A.,

Virtanen, M. and Westerholm, P. (2019). Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, [online] 365, p.11495. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.11495>.

Kivipelto, M., Rovio, S., Ngandu, T., Kåreholt, I., Eskelinen, M., Winblad, B., Hachinski, V., Cedazo-Minguez, A., Soininen, H., Tuomilehto, J. and Nissinen, A. (2008). Apolipoprotein E ϵ 4 magnifies lifestyle risks for dementia: a population-based study. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, [online] 12(6b), pp.2762–2771. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00296.x>.

König, T. and Stögmänn, E. (2021). Genetics of Alzheimer's disease. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. [online] doi:<https://doi.org/10.1007/s10354-021-00819-9>.

Kumar, A. and Tsao, J.W. (2022). *Alzheimer Disease*. [online] Nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>.

Lamprey, R., Chaulagain, B., Trivedi, R., Gothwal, A., Layek, B. and Singh, J. (2022). A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics. *ProQuest*, [online] 23(3), p.1851. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms23031851>.

Larsson, S.C. and Wolk, A. (2018). The Role of Lifestyle Factors and Sleep Duration for Late-Onset Dementia: A Cohort Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 66(2), pp.579–586. doi:<https://doi.org/10.3233/jad-180529>.

Li, X., Feng, X., Sun, X., Hou, N., Han, F. and Liu, Y. (2022). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. doi:<https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.937486>.

Liang, C.-S., Li, D.-J., Yang, F.-C., Tseng, P.-T., Carvalho, A.F., Stubbs, B., Thompson, T., Mueller, C., Shin, J.I., Radua, J., Stewart, R., Rajji, T.K., Tu, Y.-K., Chen, T.-Y., Yeh, T.-C., Tsai, C.-K., Yu, C.-L., Pan, C.-C. and Chu, C. (2021). Mortality Rates in Alzheimer's Disease and Non-Alzheimer's Dementias: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electronic Journal*. doi:<https://doi.org/10.2139/ssrn.3791432>.

Lloret, A., Monllor, P., Esteve, D., Cervera-Ferri, A. and Lloret, M.-A. (2019). Obesity as a

Risk Factor for Alzheimer's Disease: Implication of Leptin and Glutamate. *Frontiers in Neuroscience*, [online] 13. doi:<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00508>.

Lourida, I., Hannon, E., Littlejohns, T.J., Langa, K.M., Hyppönen, E., Kuzma, E. and Llewellyn, D.J. (2019a). Association of Lifestyle and Genetic Risk With Incidence of Dementia. *JAMA*, 322(5), p.430. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2019.9879>.

López-Ortiz, S., Pinto-Fraga, J., Valenzuela, P.L., Martín-Hernández, J., Seisdedos, M.M., García-López, O., Toschi, N., Di Giuliano, F., Garaci, F., Mercuri, N.B., Nisticò, R., Emanuele, E., Lista, S., Lucia, A. and Santos-Lozano, A. (2021). Physical Exercise and Alzheimer's Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), p.2897. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms22062897>.

Ma, C., Hong, F. and Yang, S. (2022). Amyloidosis in Alzheimer's Disease: Pathogeny, Etiology, and Related Therapeutic Directions. *Molecules*, 27(4), p.1210. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules27041210>.

Mamalaki, E., Charisis, S., Mourtzi, N., Hatzimanolis, A., Ntanasi, E., Kosmidis, M.H., Constantinides, V.C., Pantes, G., Kolovou, D., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., Sakka, P., Gu, Y., Yannakoulia, M. and Scarmeas, N. (2023a). Genetic risk for Alzheimer's disease and adherence to the Mediterranean diet: results from the HELIAD study. *Nutritional Neuroscience*, pp.1–11. doi:<https://doi.org/10.1080/1028415x.2023.2187952>.

Meng, Q., Lin, M.-S. and Tzeng, I-Shiang. (2020). Relationship between exercise and alzheimer's disease: A narrative literature review. *Frontiers in Neuroscience*, 14(131). doi:<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00131>.

Migliore, L. and Coppedè, F. (2022). Gene–environment interactions in Alzheimer disease: the emerging role of epigenetics. *Nature Reviews Neurology*, [online] pp.1–18. doi:<https://doi.org/10.1038/s41582-022-00714-w>.

Minakawa, E., Wada, K. and Nagai, Y. (2019). Sleep Disturbance as a Potential Modifiable Risk Factor for Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), p.803. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms20040803>.

MIND. (n.d.). *MIND*. [online] Available at: <https://mindstudy.org/> [Accessed 16 Apr. 2024].

Monti, R., Eick, L., Georgi Hudjashov, Läll, K., Stavroula Kanoni, Wolford, B.N., Wingfield, B., Pain, O., Wharrie, S., Jermy, B., McMahon, A., Tuomo Hartonen, Heyne, H.O., Mars, N., Hveem, K., Inouye, M., David, Reedik Mägi, Pekka Marttinen and Samuli Ripatti (2023). Evaluation of polygenic scoring methods in five biobanks reveals greater variability between biobanks than between methods and highlights benefits of ensemble learning. *medRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)*. doi:<https://doi.org/10.1101/2023.11.20.23298215>.

National Institute on Aging (2022). *What Are the Signs of Alzheimer's Disease?* [online] National Institute on Aging. Available at: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-symptoms-and-diagnosis/what-are-signs-alzheimers-disease>.

Newhouse, P.A., Raman, R., Saykin, A.J., Dumas, J., Levin, E., Kellar, K. and Aisen, P.S. (2023). Long-term nicotine treatment of mild cognitive impairment (The MIND Study): Baseline characteristics and study progress. *Alzheimer's & dementia*, 19(S7). doi:<https://doi.org/10.1002/alz.064697>.

Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F. and Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología (English Edition)*, [online] 32(8), pp.523–532. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2016.02.009>.

Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Arvaniti, F. and Stefanadis, C. (2007). Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Preventive Medicine*, [online] 44(4), pp.335–340. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2006.12.009>.

Panoutsopoulou, K., Hatzikotoulas, K., Xifara, D.K., Colonna, V., Farmaki, A.-E., Ritchie, G.R.S., Southam, L., Gilly, A., Tachmazidou, I., Fatumo, S., Matchan, A., Rayner, N.W., Ntalla, I., Mezzavilla, M., Chen, Y., Kiagiadaki, C., Zengini, E., Mamakou, V., Athanasiadis, A. and Giannakopoulou, M. (2014). Genetic characterization of Greek population isolates reveals strong genetic drift at missense and trait-associated variants. *Nature Communications*, 5(1). doi:<https://doi.org/10.1038/ncomms6345>.

Patten, K.T. and Lein, P.J. (2019). Gene-environment interactions determine risk for

dementia: the influence of lifestyle on genetic risk for dementia. *Annals of Translational Medicine*, 7(S8), pp.S322–S322. doi:<https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.155>

Peditizi, E., Peters, R. and Beckett, N. (2016). The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age and Ageing*, 45(1), pp.14–21. doi:<https://doi.org/10.1093/ageing/afv151>.

Phyo, A.Z.Z., Gonzalez-Chica, D.A., Stocks, N.P., Storey, E., Woods, R.L., Murray, A.M., Orchard, S.G., Shah, R.C., Gasevic, D., Freak-Poli, R. and Ryan, J. (2021). The Utility of Assessing Health-Related Quality of Life to Predict Cognitive Decline and Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 80(2), pp.895–904. doi:<https://doi.org/10.3233/jad-201349>.

Porsteinsson, A.P., Isaacson, R.S., Knox, S., Sabbagh, M.N. and Rubino, I. (2021). Diagnosis of early Alzheimer's Disease: Clinical practice in 2021. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, [online] 8(3), pp.1–16. doi:<https://doi.org/10.14283/jpad.2021.23>.

Psaltopoulou, T., Kyrozi, A., Stathopoulos, P., Trichopoulos, D., Vassilopoulos, D. and Trichopoulou, A. (2008). Diet, physical activity and cognitive impairment among elders: the EPIC–Greece cohort (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). *Public Health Nutrition*, 11(10), pp.1054–1062. doi:<https://doi.org/10.1017/s1368980007001607>.

Monteiro Ana, Barbosa Daniel José, Fernando, R. and Renata, S. (2023). Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. 211, pp.115522–115522. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115522>.

Rajan, K.B., Skarupski, K.A., Rasmussen, H.E. and Evans, D.A. (2014). Gene-Environment Interaction of Body Mass Index and Apolipoprotein E ϵ 4 Allele on Cognitive Decline. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 28(2), pp.134–140. doi:<https://doi.org/10.1097/wad.000000000000013>.

Raulin, A.-C., Doss, S.V., Trottier, Z.A., Ikezu, T.C., Bu, G. and Liu, C.-C. (2022). ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Molecular Neurodegeneration*, 17(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13024-022-00574-4>.

Reitz, C. (2013). Dyslipidemia and the Risk of Alzheimer's Disease. *Current Atherosclerosis*

Reports, 15(3). doi:<https://doi.org/10.1007/s11883-012-0307-3>.

Romero, J., Medel, A., Bermejo-Pareja, F., Trincado, R., Sanchez, A., Sierra, F., Herrero, A., Alberto Villarejo Galende, Benito-Leon, J. and Vega, S. (2013). Physical Activity and Risk of Alzheimer Disease: Data from the NEDICES Cohort (P03.103). *Neurology*, 80(7_supplement). doi:https://doi.org/10.1212/wnl.80.7_supplement.p03.103.

Robinson, A.C., Davidson, Y.S., Roncaroli, F., Minshull, J., Tinkler, P., Cairns, M., Horan, M.A., Payton, A. and Mann, D.M.A. (2021). Telephone Interview for Cognitive Status Scores Associate with Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Pathology at Death. *Journal of Alzheimer's Disease*, 84(2), pp.609–619. doi:<https://doi.org/10.3233/jad-215102>.

Rusanen, M., Kivipelto, M., Quesenberry, C.P., Zhou, J. and Whitmer, R.A. (2011). Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of internal medicine*, [online] 171(4), pp.333–9. doi:<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.393>.

Santiago, J.A. and Potashkin, J.A. (2021). The Impact of Disease Comorbidities in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, [online] 13(1), p.631770. doi:<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.631770>.

Scheltens, P. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 397(10284), pp.1577–1590. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4).

Sehar, U., Rawat, P., Reddy, A.P., Kopel, J. and Reddy, P.H. (2022). Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), p.12924. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms232112924>.

Sheppard, O. and Coleman, M. (2020). *Alzheimer's Disease: Etiology, Neuropathology and Pathogenesis*. [online] PubMed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566126/>.

Silva, M.V.F., Loures, C. de M.G., Alves, L.C.V., de Souza, L.C., Borges, K.B.G. and Carvalho, M. das G. (2019). Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*, [online] 26(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y>.

- Sindi, S., Kåreholt, I., Johansson, L., Skoog, J., Sjöberg, L., Wang, H.-X., Johansson, B., Fratiglioni, L., Soininen, H., Solomon, A., Skoog, I. and Kivipelto, M. (2018). Sleep disturbances and dementia risk: A multicenter study. *Alzheimer's & Dementia*, 14(10), pp.1235–1242. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.05.012>.
- Sinyor, B., Mineo, J. and Ochner, C. (2020). Alzheimer's Disease, Inflammation, and the Role of Antioxidants. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 4(1), pp.175–183. doi:<https://doi.org/10.3233/adr-200171>.
- Sleegers, K., Roks, G., Theuns, J., Aulchenko, Y.S., Rademakers, R., Cruts, M., van Gool, W.A., Van Broeckhoven, C., Heutink, P., Oostra, B.A., van Swieten, J.C. and van Duijn, C.M. (2004). Familial clustering and genetic risk for dementia in a genetically isolated Dutch population. *Brain*, 127(7), pp.1641–1649. doi:<https://doi.org/10.1093/brain/awh179>.
- Sliwinska, S. and Jeziorek, M. (2021). The role of nutrition in Alzheimer's disease. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 72(1), pp.29–39. doi:<https://doi.org/10.32394/rpzh.2021.0154>.
- Stefaniak, O., Dobrzyńska, M., Drzymała-Czyż, S. and Przysławski, J. (2022). Diet in the Prevention of Alzheimer's Disease: Current Knowledge and Future Research Requirements. *Nutrients*, [online] 14(21), p.4564. doi:<https://doi.org/10.3390/nu14214564>.
- Stephen, R., Hongisto, K., Solomon, A. and Lönnroos, E. (2017). Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, [online] 72(6), p.glw251. doi:<https://doi.org/10.1093/gerona/glw251>.
- TCW, J. and Goate, A.M. (2016). Genetics of β -Amyloid Precursor Protein in Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, [online] 7(6), p.a024539. doi:<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024539>.
- Tong, T., Ledig, C., Guerrero, R., Schuh, A., Koikkalainen, J., Tolonen, A., Rhodius, H., Barkhof, F., Tijms, B., Lemstra, A.W., Soininen, H., Remes, A.M., Waldemar, G., Hasselbalch, S., Mecocci, P., Baroni, M., Lötjönen, J., Flier, W. van der and Rueckert, D. (2017). Five-class differential diagnostics of neurodegenerative diseases using random

undersampling boosting. *NeuroImage: Clinical*, 15, pp.613–624.

doi:<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.06.012>.

Troutwine, B.R., Hamid, L., Lysaker, C.R., Strope, T.A. and Wilkins, H.M. (2022).

Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, [online] 12(2), pp.496–510. doi:<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.10.002>.

Vigasova, D., Nemergut, M., Liskova, B. and Damborsky, J. (2021). Multi-pathogen infections and Alzheimer's disease. *Microbial Cell Factories*, 20(1).

doi:<https://doi.org/10.1186/s12934-021-01520-7>.

Wallensten, J., Ljunggren, G., Nager, A., Wachtler, C., Nenad Bogdanović, Predrag Petrović and Carlsson, A.C. (2023). Stress, depression, and risk of dementia – a cohort study in the total population between 18 and 65 years old in Region Stockholm. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13195-023-01308-4>.

Wallin, C., Sholts, S.B., Österlund, N., Luo, J., Jarvet, J., Roos, P.M., Ilag, L., Gräslund, A. and Wärmländer, S.K.T.S. (2017). Alzheimer's disease and cigarette smoke components: effects of nicotine, PAHs, and Cd(II), Cr(III), Pb(II), Pb(IV) ions on amyloid- β peptide aggregation. *Scientific Reports*, [online] 7(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-017-13759-5>.

Ware, J.E., Kosinski, M. and Keller, S.D. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Medical Care*, [online] 34(3), pp.220–233. Available at: <https://www.jstor.org/stable/3766749>.

Weaver, D.F. (2024). Thirty Risk Factors for Alzheimer's Disease Unified by a Common Neuroimmune–Neuroinflammation Mechanism. *Brain Sciences*, [online] 14(1), p.41. doi:<https://doi.org/10.3390/brainsci14010041>.

Weller, J. and Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7(1), p.1161.

Westwood, A.J., Beiser, A., Jain, N., Himali, J.J., DeCarli, C., Auerbach, S.H., Pase, M.P. and Seshadri, S. (2017). Prolonged sleep duration as a marker of early neurodegeneration predicting incident dementia. *Neurology*, [online] 88(12), pp.1172–1179.

doi:<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003732>.

Whitmer, R.A., Gunderson, E.P., Quesenberry, C.P., Zhou, J. and Yaffe, K. (2010). Body Mass Index in Midlife and Risk of Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Current Alzheimer Research*, [online] 4(2), pp.103–109. Available at: <https://www.eurekaselect.com/article/22973> [Accessed 18 Apr. 2024].

Wiegmann, C., Mick, I., Brandl, E.J., Heinz, A. and Gutwinski, S. (2020). Alcohol and Dementia – What is the Link? A Systematic Review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, [online] 16, pp.87–99. doi:<https://doi.org/10.2147/NDT.S198772>.

World Health Organization (2022). *Ageing and Health*. [online] World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.

Xiong, Y., Tvedt, J., Torbjörn Åkerstedt, Dorina Cadar and Wang, H.-X. (2024). Impact of sleep duration and sleep disturbances on the incidence of dementia and Alzheimer’s disease: a 10-year follow-up study. *Psychiatry Research*, 333, pp.115760–115760. doi:<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115760>.

Xu Lou, I., Ali, K. and Chen, Q. (2023). Effect of nutrition in Alzheimer’s disease: A systematic review. *Frontiers in Neuroscience*, 17. doi:<https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1147177>.

Xu, W., Tan, C.-C., Zou, J.-J., Cao, X.-P. and Tan, L. (2019). Sleep problems and risk of all-cause cognitive decline or dementia: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(3), pp.236–244. doi:<https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321896>.

Yang, H.D., Kim, D.H., Lee, S.B. and Young, L.D. (2016). History of Alzheimer’s Disease. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, [online] 15(4), p.115. doi:<https://doi.org/10.12779/dnd.2016.15.4.115>.

Yang, J.J., Keohane, L.M., Pan, X.-F., Qu, R., Shu, X.-O., Lipworth, L., Braun, K., Steinwandel, M.D., Dai, Q., Shrubsole, M., Zheng, W., Blot, W.J. and Yu, D. (2022).

Association of Healthy Lifestyles With Risk of Alzheimer Disease and Related Dementias in Low-Income Black and White Americans. *Neurology*, 99(9), pp.e944–e953. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000200774>.

Yuan, S., Wu, W., Ma, W., Huang, X., Huang, T., Peng, Mi., Xu, A. and Lyu, J. (2022). Body mass index, genetic susceptibility, and Alzheimer’s disease: a longitudinal study based on 475,813 participants from the UK Biobank. *Journal of translational medicine*, [online] 20(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03621-2>.

Yin, C., Harms, A.C., Hankemeier, T., Kindt, A. and de Lange, E.C.M. (2023). Status of Metabolomic Measurement for Insights in Alzheimer’s Disease Progression—What Is Missing? *International Journal of Molecular Sciences*, [online] 24(5), p.4960. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms24054960>.

Zhang, X.-X. ., Tian, Y., Wang, Z.-T. ., Ma, Y.-H. ., Tan, L. and Yu, J.-T. (2021). The Epidemiology of Alzheimer’s Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease*, [online] 8(8), pp.1–9. doi:<https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>.

Zhong, G., Wang, Y., Zhang, Y., Guo, J.J. and Zhao, Y. (2015). Smoking Is Associated with an Increased Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies with Investigation of Potential Effect Modifiers. *PLOS ONE*, 10(3), p.e0118333. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118333>.

Zvěřová, M. (2019). Clinical aspects of Alzheimer’s disease. *Clinical Biochemistry*, [online] 72, pp.3–6. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.04.015>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

A. Ερωτηματολόγιο Mediterranean Diet Score (MeDiet score)

MedDiet score

Τρόφιμα	Συχνότητα κατανάλωσης	Μέγεθος μερίδας
Δημητριακά ολικής αλέσεως ψωμί ζυμαρικά ρύζι δημητριακά πρωινού φρυγανιές		
Πατάτες βραστές ψητές τηγανητές		
Φρούτα και χυμούς φρέσκα φρούτα αποξηραμένα φρούτα χυμοί		
Λαχανικά και σαλάτες ωμά βρασμένα		
Όσπρια		
Ψάρι και σούπες ψητό βραστό τηγανητό		
Κόκκινο κρέας και προϊόντα του κρέας αλλαντικά		
Πουλερικά κρέας αλλαντικά		
Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά γάλα γιαούρτι λευκά τυριά κίτρινα τυριά		
Ελαιόλαδο στην καθημερινή μαγειρική		
Αλκοολούχα ποτά κρασί μπύρα άλλο		
Αναψυκτικά		Coca-cola ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Sprite ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Ανθρακούχοι χυμοί ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Χωρίς ζάχαρη ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐ Ελληνικός ☐ Νεσ / cappuccino ☐ Φίλτρου
Καφέ καθημερινά τύπος καφέ		☐ 0-1(60 gr καφεΐνης) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+
φλιτζάνια/ημέρα		☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Τσάι καθημερινά Φλιτζάνια/ημέρα		☐ 0-1(60 gr τεινής) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+

B. Ερωτηματολόγιο Athens Physical Activity Questionnaire (APAQ)

Athens Physical Activity Questionnaire (APAQ)

Please consider **the last 7 days (1 week)**. We would like you to give us some information regarding your physical activity. Any information you give us will remain confidential.

SECTION 1: PHYSICAL ACTIVITY AT WORK

▪	What is your main occupation?	Dietitian
▪	Did you work during the last 7 days?	
No	→ proceed to section 2	
Yes	X	How many days? 7
		How many hours approximately? 10 hours/ day of work
		From the hours given above, state how much time did you spend on:
		Hours/ day of work
sitting	9	(1.5)
standing	0.5	(2.3)
walking	0.5	(3.0)
carrying loads		(4.0)
Total working time	10	
		How long did it take you to go and get back from work during these days?
		90 min/ day
		From the time stated above how much time did you a) walk? min/ day (4.0)
		b) drive? 90 min/ day (2.0)

SECTION 2: PHYSICAL ACTIVITY AT HOME

▪	During the last 7 days how many hours per day did you:	
-	sleep (including siesta, if any)?	5 hours/ day (0.9)
-	watch TV/ video?	0.5 hours/ day (1.0)
▪	During the last 7 days how many hours in total did you spend on:	
-	light housework (e.g. cooking, washing dishes etc.)?	3 hours/ week (2.5)
-	heavy housework (e.g. hand-washing clothes, mopping etc.)?	0 hours/ week (4.0)
-	reading and working on a computer (excluding occupation)?	5 hours/ week (1.5)

▪	During the last 7 days how many hours in total did you:	
	Hours/ week	
dance in a club or bar:	0	(4.0)
stand or sit with friends in a café – bar – tavern – restaurant – theatre – cinema?	2	(1.5)
walk for recreation (window-shopping, in the park etc.) and for transportation (apart from work):	0	(2.5)
▪	Did you exercise during the last 7 days?	
Yes	X	No
▪	If yes, what did you do exactly and for how many hours per week in total:	
	Hours/ week	
ballet	2	

Γ. Ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής SF-12

SF-12 Health Survey

This survey asks for your views about your health. This information will help keep track of how you feel and how well you are able to do your usual activities. **Answer each question by choosing just one answer.** If you are unsure how to answer a question, please give the best answer you can.

1. In general, would you say your health is:

☐ Excellent ☐ Very good ☐ Good ☐ Fair ☐ Poor

The following questions are about activities you might do during a typical day. Does your health now limit you in these activities? If so, how much?

	YES, limited a lot	YES, limited a little	NO, not limited at all
2. Moderate activities such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf.	☐	☐	☐
3. Climbing several flights of stairs.	☐	☐	☐

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your physical health?

	YES	NO
4. Accomplished less than you would like.	☐	☐
5. Were limited in the kind of work or other activities.	☐	☐

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any emotional problems (such as feeling depressed or anxious)?

	YES	NO
6. Accomplished less than you would like.	☐	☐
7. Did work or activities less carefully than usual.	☐	☐

8. During the **past 4 weeks**, how much did pain interfere with your normal work (including work outside the home and housework)?

☐ Not at all ☐ A little bit ☐ Moderately ☐ Quite a bit ☐ Extremely

These questions are about how you have been feeling during the **past 4 weeks**.

For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling.

How much of the time during the **past 4 weeks**...

	All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
9. Have you felt calm & peaceful?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10. Did you have a lot of energy?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
11. Have you felt down-hearted and blue?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

12. During the **past 4 weeks**, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting friends, relatives, etc.)?

☐ All of the time ☐ Most of the time ☐ Some of the time ☐ A little of the time ☐ None of the time

Patient name:	Date:	PCS:	MCS:
Visit type (circle one)			
Preop	6 week	3 month	6 month
12 month	24 month	Other: _____	

Δ. Telephone interview for cognitive status (TICS)

TICS Telephone Interview for Cognitive Status™

by Jason Brandt, PhD, and Marshal F. Folstein, MD

Τηλεφωνική Συνέντευξη Νοητικής Κατάστασης

Μετάφραση στα Ελληνικά: Αποστολία Γκίκα, MD, PhD

Φόρμα Καταγραφής

Ημερομηνία Εξέτασης _____ / _____ / _____

Όνοματεπώνυμο / ID εξεταζομένου/ης _____

Ημερομηνία Γέννησης _____ / _____ / _____ Ηλικία _____

Διεύθ. εξεταζομένου/ης _____

Οδός _____ Πόλη _____ Νομός _____ ΤΚ _____

Εκπαίδευση (έτη ή δίπλωμα) _____

Εξεταστής _____ Επιτηρητής _____

Προτεινόμενη Ποιοτική Ερμηνεία για την Κλίμακα Συνολικής Βαθμολογίας TICS

- ☐ 33-41 Χωρίς έκπτωση
- ☐ 26-32 Διφορούμενο
- ☐ 21-25 Ήπια έκπτωση
- ☐ ≤20 Μέτρια έως σοβαρή έκπτωση

TICS T scores

For individuals with < 12 years of education and ≥ 65 years of age	For individuals with ≥ 12 years of education and ≥ 60 years of age
MMSE Total score equivalent of TICS Total score = _____ (Obtain from Table 3 of TICS Professional Manual)	T score = _____ (Obtain from Table 2 of TICS Professional Manual)
T score = _____ (Obtain from Tables A10-A14 of MMSE Clinical Guide)	90% Confidence Interval _____ to _____ (T score - 8) (T score + 8)

Οδηγίες Χορήγησης TICS

Πριν τη χορήγηση του TICS, οι εξεταστές πρέπει να βεβαιωθούν ότι έχουν συλλέξει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες (π.χ. Ονοματεπώνυμο εξεταζομένου, πλήρη διεύθυνση, κλπ)..

Οδηγίες προς επιτηρητή

Σε λίγα λεπτά θα ρωτήσω [επώνυμο εξεταζομένου/ης] κάποιες ερωτήσεις για να ελέγξω τη σκέψη και τη μνήμη του/της. Πριν αρχίσουμε θα ήθελα να σας ρωτήσω αν η διεύθυνση που έχω για το μέρος που βρίσκεστε τώρα είναι σωστή. Παρακαλώ, μην την επαναλάβετε δυνατά αν ο κος/κα [επώνυμο] βρίσκεται στο δωμάτιο μαζί σας, γιατί θα του/της υποβάλω την ίδια ερώτηση σε λίγα λεπτά. Είναι σωστή η διεύθυνση [εξεταζομένου/ης]; Αν η απάντηση είναι «όχι», ζητήστε από τον επιτηρητή να αλλάξει δωμάτιο ή να έχει απομακρύνει για λίγο τον εξεταζόμενο από το δωμάτιο πριν σας δώσει τη διεύθυνση. Τότε συνεχίστε λέγοντας, Σας παρακαλώ βεβαιωθείτε ότι όλα τα χαρτιά, μολύβια, βιβλία, ημερολόγια, εφημερίδες και οτιδήποτε άλλο θα μπορούσε να αποσπάσει την προσοχή ή να βοηθήσει οπτικά τις απαντήσεις του/της [εξεταζομένου/ης] είναι εκτός του οπτικού του πεδίου. Επίσης, παρακαλώ βεβαιωθείτε ότι υπάρχει ησυχία στο δωμάτιο: η τηλεόραση, το ραδιόφωνο και η μουσική δεν πρέπει να είναι ανοιχτά. Σε μερικές από τις ερωτήσεις ίσως είναι δύσκολο ο κος / η κα (επώνυμο εξεταζομένου/ης) να απαντήσει. Ίσως ζητήσει τη βοήθεια σας. Αν ζητήσει, ενθαρρύνετε τον/την, να απαντήσει όσο πιο καλά [πιο σωστά] μπορεί. Ίσως να απαντήσει στην τύχη αν χρειαστεί. Σας παρακαλώ, μην του/της δώσετε απαντήσεις ή υποδείξεις [βοηθητικά στοιχεία]. Εντάξει; Αν εσείς και ο κος/η κα (επώνυμο εξεταζομένου/ης) είστε έτοιμοι, σας παρακαλώ δώστε τον/την μου στο τηλέφωνο.

Οδηγίες προς εξεταζόμενο/η

Θα σας κάνω κάποιες ερωτήσεις για να ελέγξω τη μνήμη σας. Μερικές από αυτές είναι μάλλον εύκολες για εσάς, αλλά ορισμένες ίσως να είναι δύσκολες. Παρακαλώ να δείξετε λίγη υπομονή και να προσπαθήσετε να απαντήσετε όλες τις ερωτήσεις όσο καλύτερα μπορείτε. Αν δεν μπορείτε να απαντήσετε σε κάποια ερώτηση μην ανησυχείτε. Απλώς προσπαθείστε όσο καλύτερα μπορείτε. Είστε έτοιμος/η;

Αυτές οι οδηγίες μπορεί να επαναληφθούν επί λέξει ή παραφρασμένες, αν χρειάζεται. Για καθένα από τα ερωτήματα της δοκιμασίας [του TICS], εκτός από τα ερωτήματα 5 & 8 επιτρέπονται απλές επαναλήψεις των ερωτημάτων. Όταν ο /η εξεταζόμενος/η είναι έτοιμος/η αρχίστε τη χορήγηση της δοκιμασίας σύμφωνα με τις παρακάτω οδηγίες.

Ερώτημα	Απάντηση	Κριτήρια βαθμολόγησης	Βαθ.	
			Max	Βαθ.
1. Παρακαλώ πείτε μου το ονοματεπώνυμό σας.		1β το σωστό όνομα (ή υποκοριστικό) και 1β το σωστό επώνυμο	2	
2. Τι ημερομηνία έχουμε σήμερα; Βοηθήστε ρωτώντας ξεχωριστά για κάθε ένα από αυτά αν δεν τα πει αυθόρμητα. (πχ Τι ημέρα της εβδομάδας είναι σήμερα; ή Τι εποχή έχουμε;)		1β καθένα από τα σωστά: μήνας, ημερομηνία, έτος, ημέρα εβδομάδας και εποχή. (πχ μία ζεστή ημέρα τον Ιούνιο ΔΕΝ είναι καλοκαίρι).	5	
3. Πού βρίσκεστε τώρα; Βοηθήστε ρωτώντας ξεχωριστά για κάθε ένα από αυτά αν δεν τα πει αυθόρμητα. (πχ Σε τι αριθμό μένετε;, Ποιος είναι ο ταχυδρομικός κώδικας της περιοχής σας;)		1β για κάθε σωστό: οδός, αριθμό, ταχ.κώδ., πόλη, χώρα. Αν εξεταζόμενος/η βρίσκεται σε ίδρυμα χωρίς αριθ.οδού (π.χ. νοσοκομείο, γηροκομείο), το όνομα του ιδρύματος μπορεί να αντικαταστήσει τον αριθμό.	5	
4. Παρακαλώ μετρήστε αντίστροφα από το 20 έως το 1. Αν ο/η εξεταζόμενος/η κάνει λάθος, ζητήστε να επαναλάβει την προσπάθεια		2β αν η πρώτη προσπάθεια είναι απόλυτα σωστή. 1β αν η δεύτερη προσπάθεια είναι απόλυτα σωστή	2	
5. Θα σας διαβάσω μία λίστα με 10 λέξεις. Παρακαλώ ακούστε τις προσεκτικά και προσπαθήστε να τις θυμάστε. Όταν τελειώσω, πείτε μου όσο πιο πολλές από τις λέξεις θυμάστε με όποια σειρά θέλετε. Έτοιμος/η; Οι λέξεις είναι (παύση), καμπίνα, πίπα, ελέφαντας, κιβώτιο, μετάξι, θέατρο, ρολόι, μαστίγιο, μαξιλάρι, γίγαντας (παύση). Τώρα πείτε μου όλες τις λέξεις που μπορείτε να θυμηθείτε. Οι λέξεις πρέπει να διαβαστούν με ταχύτητα περίπου μία λέξη ανά 2 δευτερόλεπτα. <u>Δεν επιτρέπεται καμία επανάληψη της λίστας των λέξεων από τον εξεταστή.</u>		1β κάθε για κάθε σωστή λέξη που ανακαλείται. 0β για λάθος απαντήσεις, επαναλήψεις ή προσθήκης λέξεων εκτός λίστας	10	

Ερώτημα	Απάντηση	Κριτήρια βαθμολόγησης	Βαθ.	
			Μακ	Βαθ.
6. Θα ήθελα να πάρετε τον αριθμό 100 και να αφαιρέσετε 7". (Παύση για απάντηση) Τώρα συνεχίστε αφαιρώντας 7 από το υπόλοιπο κάθε φορά μέχρι να σας πω να σταματήσετε. Καμία άλλη βοήθεια ή οδηγία δεν δίνετε παρά μόνο ενθαρρύνετε τον /την εξεταζόμενο/η με τη φράση "συνεχίστε". Σταματήστε τον /την εξεταζόμενο/η μετά από 5 διαδοχικές αφαιρέσεις.		1β για κάθε σωστή αφαίρεση ακόμα και αν αυτή προκύπτει από εσφαλμένο προηγούμενο υπόλοιπο. Για παράδειγμα , "93, 85, 78, 71, 65" βαθμολογείται με 3β	5	
7. Τι χρησιμοποιούν οι άνθρωποι για να κόψουν ένα χαρτί; (Παύση για απάντηση) Πόσα πράγματα έχει η μία ντουζίνα; (Παύση για απάντηση) Πώς λέγεται το πράσινο αγκαθωτό φυτό που φυτρώνει στην έρημο; (Παύση για απάντηση) Από ποιο ζώο προέρχεται το μαλλί;		1β για «ψαλίδι» ή «χαρτοκόπτη» 1β για «12» 1β για «κάκτος» 1β για «πρόβατο» ή «αρνί»	4	
8. Παρακαλώ επαναλάβετε μετά από μένα: «Δεν υπάρχουν ναι μεν, ούτε αλλά» (Παύση για απάντηση) Τώρα, παρακαλώ επαναλάβετε μετά από μένα: «Ορθόδοξος Επίσκοπος». <u>Δεν επιτρέπεται καμία επανάληψη των φράσεων.</u>		1β για σωστή επανάληψη 1β για σωστή επανάληψη	2	
9. Ποιος είναι ο σημερινός πρόεδρος της Δημοκρατίας της Ελλάδας; (Παύση για απάντηση) Ποιος είναι ο σημερινός πρωθυπουργός της Ελλάδας; Και το όνομα και το επώνυμο πρέπει να είναι σωστά. Αν στην απάντηση δίνεται μόνο το επώνυμο, ρωτήστε για ολόκληρο το ονοματεπώνυμο.		1β για το σωστό ον/μο του πρωθυπουργού 1β για το σωστό ον/μο του προέδρου	2	
10. Με το δάκτυλο σας χτυπήστε 5 φορές το ακουστικό του τηλεφώνου [στο σημείο εκείνο του ακουστικού που έχετε το στόμα σας και μου μιλάτε]. Αν η TICS χορηγείται δια ζώσης, θα πρέπει να ζητηθεί από τον/την εξεταζόμενο/η να χτυπήσει το χέρι στο τραπέζι και όχι στο ακουστικό του τηλεφώνου.		2β αν ακούγονται καθαρά 5 χτυπήματα 1β για περισσότερα ή λιγότερα από 5 χτυπήματα 0β για κανένα χτύπημα	2	
11. Θα σας πω μία λέξη και θέλω να μου πείτε την αντίθετη της. Π.χ., αν πω "ζεστό", εσείς θα πείτε "κρύο". Ποιο είναι το αντίθετο της «δύσης»; (Παύση για απάντηση) Ποιο είναι το αντίθετο του «γενναιόδωρος»;		· · 1β για «ανατολή» · 1β για «σφιχτοχέρης, ταιγκούνης, φιλοχρήματος, παραδόσιτος, στρίτζης, φιλάργυρος, σπαγγοραμμένος, τσιφούτης», ή άλλο σωστό αντώνυμο	2	

Συνολικό σκορ TICS

Μέγιστο συνολικό σκορ = 41

Ε. Αλληλεπιδράσεις του τρόπου ζωής και της γενετικής προδιάθεσης ως προς την εμφάνιση Alzheimer/Άνοιας

Πίνακας 20: Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης για τον έλεγχο συσχέτισης των αλληλεπιδράσεων του PGS002249 με τους δείκτες του τρόπου ζωής στο baseline ως προς το TICS Score

Αλληλεπίδραση	Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης*				Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης [§]			
	Συντελεστής β	Τυπικό Σφάλμα	R ²	p-value	Συντελεστής β	Τυπικό Σφάλμα	R ²	p-value
TICS score~ PGS002249 x ΔΜΣ	0,006	0,021	0,001	0,779	-0,014	0,017	0,006	0,417
TICS score ~ PGS002249 x MedDiet score	-0,024	0,022	0,012	0,284	-0,013	0,017	0,007	0,43
TICS score ~ PGS002249 x Ύπνος (ώρες/ημέρα)	-0,193	0,209	0,008	0,357	-0,002	0,002	0,005	0,481
TICS score ~ PGS002249 x PAL	-0,004	0,055	4873* 10 ⁻⁷	0,994	-0,008	0,014	0,003	0,538
TICS score ~ PGS002249 x PY	1,966	1,354	0,016	0,149	255*10 ⁻⁶	250* 10 ⁻⁴	0,009	0,310
TICS score ~ PGS002249 x Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια/εβδομάδα)	0,014	0,015	0,009	0,360	377*10 ⁻⁴	0,001	0,003	0,583

Συγχυτικοί παράγοντες: *PGS002249 και η μεταβλητή του τρόπου ζωής με την οποία ελέγχεται η παρουσία αλληλεπίδρασης σε κάθε μοντέλο
 §PGS002249 και η μεταβλητή του τρόπου ζωής με την οποία ελέγχεται η παρουσία αλληλεπίδρασης σε κάθε μοντέλο, φύλο και ηλικία

Πίνακας 21: Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης για τον έλεγχο συσχέτισης των αλληλεπιδράσεων του PGS002249 με τους δείκτες του τρόπου ζωής στο follow-up ως προς το TICS Score

Αλληλεπίδραση	Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης*				Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης ^s			
	Συντελεστής β	Τυπικό Σφάλμα	R ²	p-value	Συντελεστής β	Τυπικό Σφάλμα	R ²	p-value
TICS score~ PGS002249 x ΔΜΣ	0,010	0,023	0,002	0,655	-0,001	0,017	40*10 ⁻⁵	0,947
TICS score ~ PGS002249 x MedDiet score	-0,709	2,773	495*10 ⁻⁶	0,799	0,013	0,014	0,006	0,386
TICS score ~ PGS002249 x Ύπνος (ώρες/ημέρα)	-0,131	0,067	0,028	0,053	-0,003	0,002	0,019	0,116
TICS score ~ PGS002249 x PAL	1,014	0,857	0,012	0,239	0,521	0,678	0,005	0,444
TICS score ~ PGS002249 x PY	0,002	0,004	0,001	0,679	221*10 ⁻⁴	145*10 ⁻⁴	0,018	0,128
TICS score ~ PGS002249 x Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια/εβδομάδα)	-0,002	0,010	458*10 ⁻⁴	0,806	-0,005	0,007	0,004	0,480
TICS score ~ PGS002249 x Lifestyle score	0,26	0,147	0,047	0,083	-0,002	0,054	13*10 ⁻⁴	0,970

Συγχυτικοί παράγοντες: *PGS002249 και η μεταβλητή του τρόπου ζωής με την οποία ελέγχεται η παρουσία αλληλεπίδρασης σε κάθε μοντέλο
\$PGS002249 και η μεταβλητή του τρόπου ζωής με την οποία ελέγχεται η παρουσία αλληλεπίδρασης σε κάθε μοντέλο, φύλο και ηλικία

Πίνακας 22: Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης για τον έλεγχο συσχέτισης των αλληλεπιδράσεων του PGS002249 με τους δείκτες του τρόπου ζωής στο baseline ως προς την εμφάνιση Alzheimer ή άνοιας								
Αλληλεπίδραση	Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης*				Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης ^s			
	Συντελεστής β	Τυπικό Σφάλμα	R ²	p-value	Συντελεστής β	Τυπικό Σφάλμα	R ²	p-value
Alzheimer/Άνοια ~ PGS002249 x ΔΜΣ	175* 10 ⁻⁹	688* 10 ⁻⁴	391*10 ⁻⁴	0,8	207*10 ⁻⁶	0,001	0,001	0,752
Alzheimer/Άνοια ~ PGS002249 x MedDiet score	34* 10 ⁻⁷	654* 10 ⁻⁴	21* 10 ⁻⁵	0,95	120*10 ⁻⁶	0,001	270*10 ⁻⁶	0,851
Alzheimer/Άνοια ~ PGS002249 x Ύπνος (ώρες/ημέρα)	1096 *10 ⁻⁷	3087* 10 ⁻³	792 *10 ⁻⁶	0,72	-459*10 ⁻⁶	0,003	151*10 ⁻⁶	0,878
Alzheimer/Άνοια ~ PGS002249 x PAL	9464* 10 ⁻⁶	15765* 10 ⁻³	2206 *10 ⁻⁷	0,54	0,009	0,015	0,002	0,552
Alzheimer/Άνοια ~ PGS002249 x PY	-28213* 10 ⁻⁴	17293* 10 ⁻⁴	2183* 10 ⁻⁶	0,54	80*10 ⁻⁶	302*10 ⁻⁶	434*10 ⁻⁶	0,791
Alzheimer/Άνοια ~ PGS002249 x Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια/εβδομάδα)	686* 10 ⁻⁶	394 *10 ⁻³	22249 *10 ⁻⁶	0,084	0,001	382*10 ⁻⁶	0,025	0,068
Συγχυτικοί παράγοντες: *PGS002249 και η μεταβλητή του τρόπου ζωής με την οποία ελέγχεται η παρουσία αλληλεπίδρασης σε κάθε μοντέλο PGS002249 και η μεταβλητή του τρόπου ζωής με την οποία ελέγχεται η παρουσία αλληλεπίδρασης σε κάθε μοντέλο, φύλο και ηλικία								

Πίνακας 23: Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης για τον έλεγχο συσχέτισης των αλληλεπιδράσεων του PGS004062 με τους δείκτες του τρόπου ζωής στο baseline ως προς την εμφάνιση Alzheimer ή άνοιας								
Αλληλεπίδραση	Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης*				Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης [§]			
	Συντελεστής β	Τυπικό Σφάλμα	R ²	p-value	Συντελεστής β	Τυπικό Σφάλμα	R ²	p-value
Alzheimer/Άνοια ~ PGS004062 x ΔΜΣ	3,360	1,367	3543* 10 ⁻⁵	0,015	2,909	1,339	0,028	0,031
Alzheimer/Άνοια ~ PGS004062 x MedDiet score	2,051	1,534	1,3 *10 ⁻³	0,183	2,214	1,494	0,016	0,141
Alzheimer/Άνοια ~ PGS004062 x Ύπνος (ώρες/ημέρα)	9,630	5,75	17*10 ⁻⁴	0,096	10,177	5,591	0,021	0,071
Alzheimer/Άνοια ~ PGS004062 x PAL	72,74	32,6	3 *10 ⁻³	0,027	74,575	31,834	0,033	0,02
Alzheimer/Άνοια ~ PGS004062 x PY	0,044	6*10 ⁻¹	32* 10 ⁻⁴	0,461	289*10 ⁻⁶	0,006	12*10 ⁻⁶	0,965
Alzheimer/Άνοια ~ PGS004062 x Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια/εβδομάδα)	1,56	1,18	0,0013	0,189	1,377	1,167	0,011	0,240
Συγχυτικοί παράγοντες: *PGS004062 και η μεταβλητή του τρόπου ζωής με την οποία ελέγχεται η παρουσία αλληλεπίδρασης σε κάθε μοντέλο § PGS004062 και η μεταβλητή του τρόπου ζωής με την οποία ελέγχεται η παρουσία αλληλεπίδρασης σε κάθε μοντέλο, φύλο και ηλικία								

ΣΤ. Συχνότητες των SNPs με το μεγαλύτερο μέγεθος επίδρασης για το PGS002249 και το PGS004062

Πίνακας 24: Συχνότητα των SNPs με το μεγαλύτερο μέγεθος επίδρασης για το PGS002249					
rs ID	ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΟ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ HELIC-MANOLIS	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ
rs41289512	G	1,6384	19	0,371542	0.03486
rs12972156	G	-1,1399	19	0,106719	0.08331
rs77301115	A	-1,1051	19	0,007510	0.02632
rs28615360	A	0,9857	19	0,001976	0.01576
rs116949436	A	0,9385	19	0,005138	0.01050
rs150685845	G	0,8189	19	0,016996	0.01722
rs141622900	A	-0,6791	19	0,087747	0.05794
rs147239461	T	0,6769	11	0,005138	0.04110
rs2383565	A	-0,6551	1	-	0.2718
rs75607373	T	0,6456	15	0,008300	0.01862

Πίνακας 25: Συχνότητα των SNPs με το μεγαλύτερο μέγεθος επίδρασης για το PGS004062					
rs ID	ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΟ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ HELIC-MANOLIS	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ
rs157580	A	-0,11915	19	0,611462	0.611358
rs405509	G	0,08418	19	0,52253	0.528257
rs5167	T	0,06507	19	0,621344	0.645457
rs760114	C	0,06449	19	-	0.875398
rs2075649	A	-0,06214	19	0,60751	0.60119
rs1064725	T	-0,05306	19	0,9335968	0.949849
rs2288911	T	-0,04816	19	0,544269	0.499665
rs10425074	A	0,04486	19	0,764222	0.772888
rs769450	G	-0,04325	19	0,592885	0.59028
rs7412	C	-0,03480	19	0,937155	0.917081