



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ  
ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ Η  
ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥΣ**

**ΜΥΡΤΩ ΚΟΥΤΣΟΝΙΔΑ**

**ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ  
ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ Η  
ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥΣ**

**ΜΥΡΤΩ ΚΟΥΤΣΟΝΙΔΑ**

**ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026**



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο  
202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

**Ημερομηνία αίτησης της κ. Κουτσονίδα Μυρτούς:** 03-06-2020

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** Γ.Σ. αριθμ. 947α/06-10-2020

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων:

Τσιλίδης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Υφαντής Θωμάς, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
Αρετούλη Ελένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευροψυχολογίας του Τμήματος Αγωγής και Φροντίδας στην Πρώιμη Ηλικία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 03-11-2020

«Επιδημιολογική μελέτη των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων ατόμων με διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία και η δυνατότητα γνωστικής αποκατάστασής τους»

**Τροποποίηση τίτλου θέματος:** Γ.Σ. 1114<sup>α</sup>/17-06-2024

«Επιδημιολογική μελέτη των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο και η δυνατότητα γνωστικής αποκατάστασής τους»

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:** 1210α/26-01-2026

1. Τσιλίδης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Υφαντής Θωμάς, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Αρετούλη Ελένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναπτυξιακής Νευροψυχολογίας του Τμήματος Ψυχολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Ντζάνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Μαρκοζάννης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Κοσμίδου Μαρία-Ελένη, Καθηγήτρια Νευροψυχολογικής Αξιολόγησης του Τμήματος Ψυχολογίας του ΑΠΘ
7. Μεσσήνης Λάμπρος, Καθηγητής Κλινικής Νευροψυχολογίας του Τμήματος Ψυχολογίας του ΑΠΘ

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 23-01-2026

Ιωάννινα 26-05-2026

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Σπυρίδων Κονιτσιώτης**

**Καθηγητής Νευρολογίας**



**Η Γραμματέας του Τμήματος**

**Αικατερίνη Λαγού**

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής οφείλω να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτού του έργου.

Πρωτίστως, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέποντα κ. Κωνσταντίνο Τσιλίδη, Καθηγητή Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία, που με εμπιστεύτηκε αναλαμβάνοντας τη κύρια εποπτεία της διατριβής μου. Η άρτια επιστημονική του κατάρτιση, η ουσιαστική του καθοδήγηση, η διαρκής του παρότρυνση για υψηλότερους στόχους, η προθυμία του να μου παρέχει διάουλους γνώσεων στη στατιστική και την έρευνα, η επιμονή και η υπομονή του αποτέλεσαν καθοριστικούς παράγοντες καθ' όλη τη διάρκεια των διδακτορικών σπουδών μου για την επιτυχή τους ολοκλήρωση.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην κα. Αρετούλη Ελένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναπτυξιακής Νευροψυχολογίας. Με αφετηρία τις μεταπτυχιακές μου σπουδές, υπήρξε πηγή γνώσης και έμπνευσης, καθώς με εισήγαγε στην επιστήμη της νευροψυχολογίας και κατηύθυνε εποικοδομητικά τα επιστημονικά μου ενδιαφέροντα. Η πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή της στην εκπόνηση τόσο της παρούσας διατριβής όσο και σε προηγούμενες ερευνητικές μου προσπάθειες είναι ανεκτίμητη. Ακόμη, η υποστήριξή της σε επιστημονικό και προσωπικό επίπεδο είχε και συνεχίζει να έχει καίρια σημασία για την εξέλιξή μου.

Επίσης, ευχαριστώ τον κ. Υφαντή Θωμά, Καθηγητή Ψυχιατρικής, για την προσφορά και την άμεση υποστήριξή του όποτε αυτή ήταν απαραίτητη.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλα τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής που με τίμησαν συνεισφέροντας στην αξιολόγηση της διδακτορικής μου διατριβής. Συγκεκριμένα, την κα. Ντζάνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην Επιδημιολογία, τον κ. Μεσσήνη Λάμπρο, Καθηγητή Κλινικής Νευροψυχολογίας, και ειδικά την κα. Κοσμίδου Μαρία-Ελένη, Καθηγήτρια Νευροψυχολογικής Αξιολόγησης, η οποία αποτέλεσε την πρώτη μου επαφή με τον κλάδο της νευροψυχολογίας και υπήρξε καθηγήτριά μου επί σειρά ετών, συμβάλλοντας στη διαμόρφωση των επιστημονικών μου ενδιαφερόντων.

Ξεχωριστές ευχαριστίες οφείλω στον κ. Μαρκοζάννες Γεώργιο, Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία, ο οποίος, πέρα από τη συμμετοχή του ως μέλος της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, συνέβαλε καθοριστικά όχι μόνο στην επίλυση των μεθοδολογικών και στατιστικών ζητημάτων που προέκυψαν καθ' όλη τη διάρκεια της

ερευνητικής διαδικασίας, αλλά και στη συνολική πορεία της διατριβής με τη συνεχή καθοδήγησή του.

Παράλληλα, θα ήθελα να εκφράσω την αμέριστη ευγνωμοσύνη μου προς όλους τους συμμετέχοντες της μελέτης, οι οποίοι αφιέρωσαν χρόνο και κόπο για την υλοποίηση της. Χωρίς τη συμβολή τους, η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής δεν θα ήταν δυνατή.

Τέλος, θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη του Εργαστηρίου τα οποία με συνόδεψαν σε αυτό το ταξίδι και πρόσφεραν πρόθυμα καθημερινά τη βοήθειά τους, Κοσκερίδη Φώτη, Κανελλοπούλου Αφροδίτη, Ασημακόπουλο Αλέξανδρο-Γεώργιο, Χαλίτσιο Χρήστο, Ροντογιάννη Μαρίνα, όπως και όλα τα μέλη της οικογένειάς μου που με στήριξαν δείχνοντας κατανόηση και υπομονή μέχρι την ολοκλήρωση της προσπάθειας.



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b> .....	i
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ</b> .....	iv
<b>ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ</b> .....	vii
<b>ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ</b> .....	viii
<b>ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ</b> .....	ix
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	1
<b>1.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ</b> .....	1
1.1.1 Ιστορική αναδρομή .....	1
1.1.2 Ορισμός .....	2
1.1.3 Παθοφυσιολογία .....	7
1.1.4 Επιδημιολογία .....	8
1.1.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση .....	10
<b>1.2 ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ</b> .....	11
1.2.1 Ορισμός .....	11
1.2.2 Νευροβιολογική βάση .....	13
1.2.3 Ανάπτυξη και διαταραχές των γνωστικών ικανοτήτων .....	16
1.2.4 Αξιολόγηση των γνωστικών ικανοτήτων .....	17
1.2.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση των γνωστικών διαταραχών .....	18
<b>1.3 ΟΙ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ</b> .....	21
1.3.1 Προηγούμενες μελέτες .....	21
1.3.2 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί .....	23
<b>1.4 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ</b> .....	26
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	27
<b>2.1 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΜΕ ΤΙΣ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ</b> .....	27
2.1.1 Εισαγωγή .....	27
2.1.2 Μέθοδος .....	28
2.1.2.1 Στρατηγική αναζήτησης συστηματικής ανασκόπησης .....	28
2.1.2.2 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας .....	29
2.1.2.3 Στατιστική ανάλυση .....	30
2.1.2.4 Βιβλιομετρική ανάλυση .....	30
2.1.3 Αποτελέσματα .....	31
2.1.3.1 Περιγραφή των χαρακτηριστικών των συμπεριλαμβανομένων μελετών .....	31

2.1.3.2 Η συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με τις γνωστικές ικανότητες σε κάθε γνωστικό τομέα.....	38
2.1.3.3 Βιβλιομετρική ανάλυση.....	52
<b>2.1.4 Συζήτηση.....</b>	<b>54</b>
<b>2.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΩΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΥΓΕΙΑΣ ΗΠΕΙΡΟΥ .....</b>	<b>58</b>
<b>2.2.1 Εισαγωγή.....</b>	<b>58</b>
<b>2.2.2 Μέθοδος.....</b>	<b>59</b>
2.2.2.1 Συμμετέχοντες.....	59
2.2.2.2 Συλλογή δεδομένων.....	61
2.2.2.3 Ορισμός μεταβολικού συνδρόμου.....	61
2.2.2.4 Νευροψυχολογικές δοκιμασίες.....	62
2.2.2.5 Γονοτύπηση και υπολογισμός δείκτη γενετικού κινδύνου.....	66
2.2.2.6 Στατιστική ανάλυση.....	70
<b>2.2.3 Αποτελέσματα .....</b>	<b>71</b>
<b>2.2.4 Συζήτηση.....</b>	<b>80</b>
<b>2.3 ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ .....</b>	<b>83</b>
<b>2.3.1 Εισαγωγή.....</b>	<b>83</b>
<b>2.3.2 Μέθοδος.....</b>	<b>84</b>
2.3.2.1 Συμμετέχοντες.....	84
2.3.2.2 Διαδικασία.....	85
2.3.2.3 Πρόγραμμα γνωστικής ενδυνάμωσης.....	85
2.3.2.4 Ερευνητικά εργαλεία.....	92
2.3.2.5 Στατιστική ανάλυση.....	98
<b>2.3.3 Αποτελέσματα .....</b>	<b>100</b>
2.3.3.1 Συμμετέχοντες.....	100
2.3.3.2 Αποτελεσματικότητα προγράμματος γνωστικής ενδυνάμωσης.....	104
<b>2.3.4 Συζήτηση.....</b>	<b>111</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>115</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ.....</b>	<b>118</b>
<b>SUMMARY IN ENGLISH.....</b>	<b>120</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>122</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....</b>	<b>139</b>



## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

<b>Πίνακας 1.</b> Διαγνωστικά κριτήρια για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου. ....	5
<b>Πίνακας 2.</b> Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. ....	33
<b>Πίνακας 3.</b> Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. ....	37
<b>Πίνακας 4.</b> Σύνοψη των αποτελεσμάτων ανά γνωστικό τομέα, μέτρα επίδρασης και συμμεταβλητές των μελετών που περιλαμβάνονται. ....	39
<b>Πίνακας 5.</b> Γονοτυπικές πληροφορίες για τους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) που συμπεριλήφθηκαν στο δείκτη γενετικού κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο. ....	67
<b>Πίνακας 6.</b> Γονοτυπικές πληροφορίες για τους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) που συμπεριλήφθηκαν στο δείκτη γενετικού κινδύνου για νόσο Αλτσχάιμερ. ....	69
<b>Πίνακας 7.</b> Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη συνολικά και με βάση την ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου (MetS). ....	72
<b>Πίνακας 8.</b> Βαθμολογίες στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες και περίοδος παρακολούθησης των συμμετεχόντων στη μελέτη, συνολικά και με βάση την ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου (MetS). ....	74
<b>Πίνακας 9.</b> Συσχετίσεις μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου (MetS) και των βαθμολογιών των έντυπων νευροψυχολογικών δοκιμασιών (N=2077). ....	75
<b>Πίνακας 10.</b> Συσχετίσεις μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου (MetS) και των βαθμολογιών των διαδικτυακών νευροψυχολογικών δοκιμασιών (N=155). ....	75
<b>Πίνακας 11.</b> Συσχετίσεις μεταξύ των επιμέρους παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τα κριτήρια NCEP-ATP III και των βαθμολογιών των έντυπων νευροψυχολογικών δοκιμασιών (N=2077). ....	76
<b>Πίνακας 12.</b> Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά και γνωστικές επιδόσεις των συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή συνολικά και με βάση την ομάδα ένταξης, σύμφωνα με την αρχή της πρόθεσης προς θεραπεία. ....	102
<b>Πίνακας 13.</b> Αποτελέσματα μικτών μοντέλων για τις γνωστικές επιδόσεις σύμφωνα με την αρχή της πρόθεσης προς θεραπεία. ....	105
<b>Πίνακας 14.</b> Μέση διαφορά των γνωστικών επιδόσεων ενδο-ομαδικά στους επανελέγχους 3 μηνών και 1 έτους, σύμφωνα με την αρχή της πρόθεσης προς θεραπεία. ....	109
<b>Πίνακας 15.</b> Αποτελέσματα μικτών μοντέλων για την καθημερινή λειτουργικότητα. ....	111

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

<b>Εικόνα 1.</b> Διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής αναζήτησης.....	32
<b>Εικόνα 2.</b> Διάγραμμα άλμπατρος για τη σχέση του μεταβολικού συνδρόμου με τη γνωστική λειτουργία (κατηγορικές μεταβλητές). .....	44
<b>Εικόνα 3.</b> Διάγραμμα άλμπατρος για τη σχέση του μεταβολικού συνδρόμου με τη γνωστική λειτουργία (συνεχείς μεταβλητές). .....	44
<b>Εικόνα 4.</b> Αποτελέσματα της βιβλιομετρικής ανάλυσης για τη παραγωγή άρθρων που ερευνούν τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με προοπτική γνωστική έκπτωση. ....	53
<b>Εικόνα 5.</b> Αποτελέσματα της βιβλιομετρικής ανάλυσης για τους γνωστικούς τομείς και τις λέξεις-κλειδιά των άρθρων που συμπεριλαμβάνονται στη συστηματική ανασκόπηση και ερευνούν τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με τη προοπτική γνωστική έκπτωση.....	54
<b>Εικόνα 6.</b> Διάγραμμα ροής συμμετεχόντων. ....	60
<b>Εικόνα 7.</b> Παράδειγμα από τη δοκιμασία Posner. ....	64
<b>Εικόνα 8.</b> Παράδειγμα από τη δοκιμασία Κύβων του Corsi. ....	65
<b>Εικόνα 9.</b> Παράδειγμα από τη δοκιμασία παρεμβολής του Stroop. ....	66
<b>Εικόνα 10.</b> Ανάλυση αλληλεπίδρασης του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τα κριτήρια NCEP-ATP III και τις έντυπες νευροψυχολογικές δοκιμές με .....	79
<b>Εικόνα 11.</b> Παράδειγμα από την άσκηση Ιστορίες. ....	86
<b>Εικόνα 12.</b> Παράδειγμα από την άσκηση Στοιχεία Προσώπου. ....	87
<b>Εικόνα 13.</b> Παράδειγμα από την άσκηση Νοητικός Χάρτης. ....	87
<b>Εικόνα 14.</b> Παράδειγμα από την άσκηση Προσανατολισμός-Κατεύθυνση.....	88
<b>Εικόνα 15.</b> Παράδειγμα από την άσκηση Τράπουλα.....	89
<b>Εικόνα 16.</b> Παράδειγμα από την άσκηση Ακουστικές Κάρτες. ....	89
<b>Εικόνα 17.</b> Παράδειγμα από την άσκηση Διάσπαρτη Προσοχή. ....	90
<b>Εικόνα 18.</b> Παράδειγμα από την άσκηση Οπτικοακουστικά Σήματα. ....	91
<b>Εικόνα 19.</b> Παράδειγμα από την άσκηση Σφυρίγματα. ....	91
<b>Εικόνα 20.</b> Παράδειγμα από την άσκηση Οπτική Διαδρομή. ....	92
<b>Εικόνα 21.</b> Παράδειγμα από τη δοκιμασία CPT.....	95
<b>Εικόνα 22.</b> Παράδειγμα από τη δοκιμασία Flanker. ....	96
<b>Εικόνα 23.</b> Παράδειγμα από τη δοκιμασία Εναλλαγής.....	97
<b>Εικόνα 24.</b> Παράδειγμα από τη δοκιμασία 1-back. ....	98
<b>Εικόνα 25.</b> Διάγραμμα ροής συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή.....	101
<b>Εικόνα 26.</b> Εκτιμώμενες μέσες τιμές γνωστικών επιδόσεων ανά ομάδα ένταξης και χρονικής στιγμής επανελέγχου σύμφωνα με την αρχή της πρόθεσης προς θεραπεία.....	107

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

### Συντομογραφίες στην Ελληνική γλώσσα

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

ΔΕΠΥ: Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

ΗΠΑ: Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΜΥΗ: Μελέτη Υγείας Ηπείρου

Τ.Α.: τυπική απόκλιση

### Συντομογραφίες στην Αγγλική γλώσσα και μετάφραση στην Ελληνική γλώσσα

3MS: Modified Mini-Mental State Examination – Τροποποιημένη Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης

ACE: angiotensin-converting enzyme inhibitors – αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

ACR: albumin creatinine ratio – αναλογία αλβουμίνης-κρεατινίνης

AHA-1: Alice Heim 4 test-part 1 – δοκιμασία Alice Heim 4-μέρος 1

AHA: American Heart Association – Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία

APOA: apolipoprotein A – απολιποπρωτεΐνη α

ARBs: angiotensin II receptor blockers – αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II

ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities study – μελέτη «Κίνδυνος Αθηροσκλήρωσης στις Κοινότητες»

CAMCOG: Cambridge Cognition Examination – Εξέταση Νοητικής Λειτουργίας Cambridge

CETP: cholesteryl ester transfer protein – πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης

CPT: Continuous Performance Test – Δοκιμασία Συνεχούς Απόδοσης

- DBP: diastolic blood pressure – διαστολική αρτηριακή πίεση
- DMN: Default Mode Network – δίκτυο αυτόματης λειτουργίας
- DSST: Digit Symbol Substitution Test – δοκιμασία Κωδικοποίησης
- EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance – Ευρωπαϊκή Ομάδα για την Μελέτη της Αντίστασης στην Ινσουλίνη
- ECog-II: Everyday Cognition Scale – αναθεωρημένη κλίμακα Καθημερινής Γνωστικής Λειτουργικότητας
- FFA: free fatty acids – ελεύθερα λιπαρά οξέα
- fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging – λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού
- GLUT4: glucose transporter type 4 – μεταφορέας γλυκόζης τύπου 4
- GRS: Genetic Risk Score – δείκτης γενετικού κινδύνου
- GWAS: genome-wide association study – μελέτη συσχέτισης με το γονιδίωμα
- HDL: high-density lipoprotein – λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
- IDF: International Diabetes Federation – Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη
- IL-6: interleukin-6 – ιντερλευκίνη-6
- LDL: low-density lipoprotein – λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
- LPL: lipoprotein lipase – λιποπρωτεϊνική λιπάση
- MCG: Medical College of Georgia Complex figures – Πολύπλοκα Σχέδια του Ιατρικού Κολεγίου της Georgia
- MCI: Mild Cognitive Disorder – Ήπια Νευρογνωστική Διαταραχή
- MetS: metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο
- MMSE: Mini-Mental State Examination – Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης
- MNCD: Major Neurocognitive Disorder – Μείζων Νευρογνωστική Διαταραχή
- MoCA: Montreal Cognitive Assessment – Γνωστική Εκτίμηση Μόντρεαλ

ms: milliseconds – χιλιοστά του δευτερολέπτου

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III – Εθνικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα για τη Χοληστερόλη για τη θεραπεία ενηλίκων III

NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute – Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής

NIH: National Institutes of Health – Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας

NMDA: N-Methyl-D-Aspartate – N-μεθυλ-D-ασπαρτικό οξύ

NOS: Newcastle–Ottawa Scale – Κλίμακα Newcastle-Ottawa

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses – Προτιμώμενα Στοιχεία Αναφοράς για τις Συστηματικές ανασκοπήσεις και τις Μετα-Αναλύσεις

RCI: Reliable Change Index – Δείκτης Αξιόπιστης Μεταβολής

ROS: Reactive Oxygen Species – δραστικές μορφές οξυγόνου

SBP: systolic blood pressure – συστολική αρτηριακή πίεση

SNP: single nucleotide polymorphism – μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός

TICS-m: Modified Telephone Interview for Cognitive Status – Τηλεφωνική Συνέντευξη για τη Γνωστική Κατάσταση-τροποποιημένη έκδοση

TMT-A: Trail Making Test-part A – Δοκιμασία Οπτικονοητικής Ιχνηλάτισης-μέρος A

TMT-B: Trail Making Test-part B – Δοκιμασία Οπτικονοητικής Ιχνηλάτισης-μέρος B

TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$  – παράγοντας νέκρωσης όγκου-άλφα

UAE: urinary albumin excretion rate – αναλογία απέκκρισης λευκοματίνης στα ούρα

WC: waist circumference – περιφέρεια μέσης

WHO: World Health Organization – Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

WHR: waist-to-hip ratio – λόγος μέσης-γοφών

WMS: Wechsler Memory Scale – Κλίμακα Μνήμης του Wechsler

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

#### 1.1.1 Ιστορική αναδρομή

Το μεταβολικό σύνδρομο (Metabolic Syndrome – MetS) αναφέρεται σε ένα σύμπλεγμα διασυνδεδεμένων μεταβολικών διαταραχών που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Οι πρώτες αναφορές σε αυτό το σύνδρομο χρονολογούνται στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα και ανήκουν σε ιατρούς οι οποίοι παρατήρησαν την κοινή παρουσία υπέρτασης και μεταβολικών παραγόντων, κυρίως του διαβήτη [1].

Σταδιακά άρχισαν να προστίθενται επιπλέον παράγοντες. Το 1923, ο Σουηδός E. Kylin συμπλήρωσε τα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος ονοματίζοντας το σύνδρομο ως «σύνδρομο υπέρτασης-υπεργλυκαιμίας-υπερουριχαιμίας» [2]. Το 1966, ο Γάλλος J.P.Camus αναφέρθηκε στο σύνδρομο ως «μεταβολικό τρισύνδρομο» συμπεριλαμβάνοντας τον διαβήτη, την υπερλιπιδαιμία και την ουρική αρθρίτιδα [3]. Ένα χρόνο αργότερα, οι Ιταλοί P. Avogaro και G. Crepaldi παρατήρησαν ότι ασθενείς στους οποίους συνυπήρχε διαβήτης, υπερλιπιδαιμία και παχυσαρκία, συχνά έπασχαν ταυτόχρονα από υπέρταση και στεφανιαία νόσο, γεγονός που τους οδήγησε να ονομάσουν τη συνύπαρξη αυτών των παραγόντων ως «πολυμεταβολικό σύνδρομο» [4]. Αντίστοιχα, λίγο αργότερα οι Γερμανοί H. Mehnert και H. Kuhlmann συνέδεσαν αυτούς τους παράγοντες με τις διατροφικές συνήθειες και τον τρόπο ζωής μετονομάζοντας το σύνδρομο σε «σύνδρομο ευημερίας» [5].

Οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν το όνομα «μεταβολικό σύνδρομο» ήταν οι Γερμανοί M. Hanefeld and W. Leonhardt το 1981 και συμπεριέλαβαν το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, την υπερινσουλιναιμία, την παχυσαρκία, την υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, την ουρική αρθρίτιδα και τη θρομβοφιλία [6]. Αξιοποιώντας επιδημιολογικά και παθοφυσιολογικά δεδομένα πρότειναν ότι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αποτελούν το αιτιολογικό υπόβαθρο του συγκεκριμένου συνδρόμου το οποίο οδηγεί σε αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης αθηροσκλήρωσης.

Ωστόσο, η πιο γνωστή περιγραφή του ως «Σύνδρομο X» έγινε το 1988 από τον Αμερικανό G. M. Reaven, [7]. Ο Reaven πρότεινε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η διαταραχή ανοχής

της γλυκόζης, τα αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (Low-Density Lipoprotein – LDL) και τριγλυκεριδίων, τα μειωμένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (High-Density Lipoprotein – HDL) και η υπέρταση, ακόμη και αν δεν συνυπάρχουν όλες ταυτόχρονα, παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της στεφανιαίας νόσου.

Η προσθήκη της κοιλιακής παχυσαρκίας ως βασικού συστατικού παράγοντα του συνδρόμου έγινε ένα χρόνο αργότερα και ανήκει στον Αμερικανό N. Kaplan [8]. Σύμφωνα με τον ίδιο, οι τέσσερις αυτοί παράγοντες, η κοιλιακή παχυσαρκία, η διαταραχή ανοχής της γλυκόζης, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η υπέρταση, αυξάνουν σημαντικά το κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και για αυτό επέλεξε να ονομάσει το σύνδρομο ως «θανατηφόρο κουαρτέτο».

### 1.1.2 Ορισμός

Καθώς η έννοια του μεταβολικού συνδρόμου προσέλκυσε το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, πολλοί διεθνείς οργανισμοί υγείας διαμόρφωσαν ορισμούς για το μεταβολικό σύνδρομο χρησιμοποιώντας διαφορετικά κριτήρια για τους επιμέρους παράγοντες, δηλαδή την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση. Οι διάφοροι ορισμοί παρουσιάζουν ισοδυναμία στις βασικές παραμέτρους της δυσλιπιδαιμίας, της υπέρτασης και της αντίστασης στην ινσουλίνη, αλλά διαφοροποιούνται ελαφρώς ως προς τον καθορισμό της παχυσαρκίας, προτείνοντας εναλλακτικές ανθρωπομετρικές μετρήσεις και βαθμολογίες διαχωρισμού.

Η πρώτη προσπάθεια ορισμού έγινε το 1999 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization – WHO) [9] ως τμήμα των οδηγιών που εξέδωσε για το σακχαρώδη διαβήτη. Λίγο αργότερα τα κριτήρια αυτά αναθεωρήθηκαν από την Ευρωπαϊκή Ομάδα για τη Μελέτη της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (European Group for the Study of Insulin Resistance – EGIR) [10], αφαιρώντας το κριτήριο για την αλβουμίνη και αποκλείοντας τη διάγνωση του διαβήτη. Δεδομένης της μεγάλης ομοιότητας των κριτηρίων του WHO με της ομάδας EGIR, τα νέα κριτήρια δεν έτυχαν ευρείας χρήσης στη διεθνή κοινότητα.

Οι πιο σύγχρονοι ορισμοί εκδόθηκαν κατά χρονολογική σειρά το 2001 από το Εθνικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα για τη Χοληστερόλη για τη Θεραπεία Ενηλίκων III (National Cholesterol Education Program's-Adult Treatment Panel III – NCEP-ATP III) [11], το 2005

από τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation – IDF) [12] και την ίδια χρονιά από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία/Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος των ΗΠΑ (American Heart Association – AHA /National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI) [13]. Οι δύο τελευταίοι οργανισμοί πραγματοποίησαν το 2009 μια κοινή συνεδρίαση όπου συμφώνησαν σε κοινώς αποδεκτά κριτήρια [14]. Τα προαναφερόμενα κριτήρια για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Είναι αξιοσημείωτο ότι έχουν προταθεί κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου σε άτομα παιδικής και εφηβικής ηλικίας. Ωστόσο, υπογραμμίζεται η δυσκολία καθορισμού βαθμολογικών ορίων εξαιτίας του ευμετάβλητου των παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα λόγω των ορμονικών αλλαγών [15, 16]. Κατά συνέπεια, τα προτεινόμενα κριτήρια βασίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό στα εκατοστημόρια παρά σε απόλυτες τιμές για κάθε παράγοντα του συνδρόμου. Κατ' αντιστοιχία με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τα ενήλικα άτομα, τα κριτήρια της IDF για παιδιά ηλικίας 10-16 ετών απαιτούν υποχρεωτικά την ύπαρξη παχυσαρκίας και δύο από τα υπόλοιπα κριτήρια [17], ενώ οι υπόλοιποι προτεινόμενοι ορισμοί απαιτούν τρία από οποιαδήποτε κριτήρια [18-20].

Παρά τις ομοιότητές τους, τα κριτήρια των διαφορετικών οργανισμών συχνά περιγράφουν διαφοροποιημένα κλινικά προφίλ, με αποτέλεσμα ορισμένα άτομα να διαγιγνώσκονται με μεταβολικό σύνδρομο βάσει των κριτηρίων ενός οργανισμού, αλλά όχι βάσει άλλων. Η διαφοροποίηση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στη διαφορετική εστίαση των κριτηρίων κάθε ορισμού, με τον ορισμό του WHO να επικεντρώνεται στη διαταραχή της γλυκόζης, τον ορισμό της IDF στην παχυσαρκία και τον ορισμό του NCEP-ATP III στο σύνολο των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.

Επίσης, ο ακριβής συνδυασμός των παραγόντων που απαρτίζουν το μεταβολικό σύνδρομο σε κάθε άτομο μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα διαφορετικό κλινικό προφίλ. Για παράδειγμα, ένα άτομο με παχυσαρκία, υπέρταση και χαμηλά επίπεδα HDL είναι πιθανό να έχει διαφορετικό κλινικό προφίλ από ένα άτομο με διαβήτη, υπερτριγλυκεριδαιμία και υπέρταση.

Ως εκ τούτου, υπάρχουν διαφωνίες μεταξύ της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με την κλινική χρησιμότητα του όρου «μεταβολικό σύνδρομο». Οι υποστηρικτές του όρου επισημαίνουν ότι το μεταβολικό σύνδρομο εξηγεί μεγαλύτερο μέρος του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών ασθενειών συγκριτικά με τους επιμέρους παράγοντες που

το απαρτίζουν, και τονίζει την ανάγκη διερεύνησης των υπόλοιπων παραγόντων όταν ανιχνεύεται ένας από αυτούς [21, 22]. Αντίθετα, οι επικριτές του θεωρούν ότι η έννοια του μεταβολικού συνδρόμου δεν προσφέρει επιπρόσθετη πρόβλεψη κινδύνου πέρα από αυτόν των επιμέρους στοιχείων, και υποστηρίζουν ότι παραλείπονται άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία και το φύλο [23, 24].

Ωστόσο, το ενδιαφέρον για το μεταβολικό σύνδρομο στην έρευνα για τη δημόσια υγεία αυξάνεται καθώς το μεταβολικό σύνδρομο ως κλινική οντότητα αναδεικνύει την πολυπαραγοντική πτυχή της κατάστασης της νόσου, παρουσιάζοντας την αλληλεπίδραση σε αντιδιαστολή με το διαχωρισμό των ξεχωριστών παθολογιών μέσα στο ανθρώπινο σώμα.

**Πίνακας 1.** Διαγνωστικά κριτήρια για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου.

	<b>WHO (1999)</b>	<b>EGIR (1999)</b>	<b>NCEP-ATP III (2001)</b>	<b>IDF (2005)</b>	<b>AHA/NHLBI (2005)</b>	<b>JOINT TASK FORCE (2009)</b>
	<b>Υπερινσουλιναιμία + ≥2 από τα παρακάτω</b>	<b>Υπερινσουλιναιμία + ≥2 από τα παρακάτω</b>	<b>≥3 από τα παρακάτω</b>	<b>ΔΜΣ/Κοιλιακή παχυσαρκία + ≥2 από τα παρακάτω</b>	<b>≥3 από τα παρακάτω</b>	<b>≥3 από τα παρακάτω</b>
<b>Υπερινσουλιναιμία</b>	Σακχαρώδης διαβήτης ή μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή αντίσταση στην ινσουλίνη	Ινσουλίνη πλάσματος >75° εκατοστημόριο χωρίς διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη		Διαβήτης τύπου 2		
<b>Αρτηριακή πίεση</b>	SBP ≥ 140 mmHg ή DBP ≥ 90 mmHg	SBP ≥ 140 mmHg ή DBP ≥ 90 mmHg ή λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων	SBP ≥ 130 mmHg ή DBP ≥ 85 mmHg	SBP ≥ 130 mmHg ή DBP ≥ 85 mmHg ή λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων	SBP ≥ 130 mmHg ή DBP ≥ 85 mmHg ή λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων	SBP ≥ 130 mmHg ή DBP ≥ 85 mmHg ή λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων
<b>Γλυκόζη νηστείας</b>		≥110 mg/dL χωρίς διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη	≥110 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥100 mg/dL ή λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων	≥100 mg/dL ή λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων
<b>Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)</b>	> 30 kg/m <sup>2</sup>			> 30 kg/m <sup>2</sup>		
<b>Κοιλιακή παχυσαρκία</b>	WHR > 0.9 (άνδρες) WHR > 0.85 (γυναίκες)	WC > 94 cm (άνδρες) WC > 80 cm (γυναίκες)	WC > 102 cm (άνδρες) WC > 88 cm (γυναίκες)	WC (ειδικές τιμές για κάθε εθνικότητα)	WC ≥ 102 cm (άνδρες) WC ≥ 88 cm (γυναίκες)	WC (ειδικές τιμές για κάθε εθνικότητα)
<b>Τριγλυκερίδια</b>	≥ 150 mg/dL	>180 mg/dL	≥150 mg/dL	≥ 150 mg/dL ή λήψη φαρμάκων για αυξημένα τριγλυκερίδια	≥150 mg/dL ή	≥150 mg/dL ή λήψη φαρμάκων για αυξημένα τριγλυκερίδια

					λήψη φαρμάκων για αυξημένα τριγλυκερίδια	
<b>HDL</b>	< 35 mg/dL (άνδρες) < 39 mg/dL (γυναίκες)	< 40 mg/dL ή λήψη φαρμάκων για χαμηλή HDL	< 40 mg/dL (άνδρες) < 50 mg/dL (γυναίκες)	< 40 mg/dL (άνδρες) < 50 mg/dL (γυναίκες) ή λήψη φαρμάκων για χαμηλή HDL	< 40 mg/dL (άνδρες) < 50 mg/dL (γυναίκες) ή λήψη φαρμάκων για χαμηλή HDL	< 40 mg/dL (άνδρες) < 50 mg/dL (γυναίκες) ή λήψη φαρμάκων για χαμηλή HDL
<b>Αλβουμίνη</b>	UAE ≥ 20 μg/min ACR ≥ 30 mg/g					

**Συντομογραφίες:** ACR: albumin creatinine ratio – αναλογία αλβουμίνης-κρεατινίνης, AHA/NHLBI: American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute – Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία/Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνεύμονος και Αίματος των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής, DBP: diastolic blood pressure – διαστολική αρτηριακή πίεση, HDL: high-density lipoprotein – λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, IDF: International Diabetes Federation – Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη, NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program’s-Adult Treatment Panel III – Εθνικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα για τη Χοληστερόλη για τη θεραπεία ενηλίκων III, SBP: systolic blood pressure – συστολική αρτηριακή πίεση, UAE: urinary albumin excretion rate – αναλογία απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα, WC: waist circumference – περιφέρεια μέσης, WHO: World Health Organization – Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, WHR: waist-to-hip ratio – λόγος μέσης-γοφών.

### 1.1.3 Παθοφυσιολογία

Οι ακριβείς μηχανισμοί που ευθύνονται για την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου παραμένουν ασαφείς, γεγονός στο οποίο συμβάλλει ο μεγάλος αριθμός των παθογεννητικών μηχανισμών και η πολυπλοκότητά τους. Καίριο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν η αντίσταση στην ινσουλίνη, το οξειδωτικό στρες και η χρόνια φλεγμονή.

Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη που παράγεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος και ρυθμίζει την πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα του οργανισμού, είτε για ενεργειακή παραγωγή μέσω γλυκόλυσης είτε για αποθήκευση. Η αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται ως η μειωμένη ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη, φαινόμενο που συχνά οφείλεται στην περίσσεια ελεύθερων λιπαρών οξέων (Free Fatty Acids – FFA). Ως συνέπεια, η ινσουλίνη αδυνατεί να διεγείρει τον μεταφορέα γλυκόζης τύπου 4 (Glucose Transporter Type 4 – GLUT4), με αποτέλεσμα τη μειωμένη μεταφορά γλυκόζης εντός των κυττάρων. Αυτή η κατάσταση προκαλεί υπερδιέγερση των β-κυττάρων του παγκρέατος, τα οποία παράγουν αυξημένες ποσότητες ινσουλίνης προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα εντός φυσιολογικών ορίων. Έτσι, η γλυκόζη που δεν απορροφάται και παραμένει στο αίμα προκαλεί υπεργλυκαιμία, μια κατάσταση που οδηγεί σε διαβήτη τύπου 2, ενώ το πλεόνασμα ινσουλίνης προκαλεί υπερινσουλιναιμία, επιβαρύνοντας το ήπαρ και τον οργανισμό συνολικά [25, 26].

Το οξειδωτικό στρες ορίζεται ως η ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species – ROS) και της ικανότητας του κυττάρου να έχει αποτελεσματική αντιοξειδωτική απόκριση. Η υπερπαραγωγή ROS μπορεί να προκληθεί από τα μιτοχόνδρια κατά τη μεταβολική διαδικασία της κατανάλωσης γευμάτων υψηλής ενεργειακής αξίας, και σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα LDL και μειωμένα επίπεδα HDL [26]. Επιπλέον, η υπερβολική συσσώρευση FFA στο λιπώδη ιστό προκαλεί συστηματικό οξειδωτικό στρες μέσω των υπολειμμάτων της διαδικασίας της φαγοκυττάρωσης των νεκρών κυττάρων μέσα στον ιστό. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αυτής απελευθερώνονται ROS, όπως το μονοξείδιο του αζώτου και το υπεροξείδιο του υδρογόνου, τα οποία οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και της υπέρτασης [25, 27].

Όσον αφορά τη χρόνια φλεγμονή, ένας πιθανός μηχανισμός είναι μέσω των λιποκυττάρων εντός του λιπώδους ιστού. Η συσσώρευση σωματικού λίπους που προκαλείται ως απόκριση στην υπερβολική πρόσληψη τροφής, συνεπάγεται υπερτροφία των κυττάρων, τα οποία

απαιτούν περισσότερο οξυγόνο, γεγονός που επιφέρει υποξία. Τα λιποκύτταρα απελευθερώνουν προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-άλφα (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ) και η ιντερλευκίνη-6 (Interleukin-6 – IL-6), οι οποίες με τη σειρά τους συμβάλλουν στην ανάπτυξη υπέρτασης και αντίστασης στην ινσουλίνη [25, 26].

#### 1.1.4 Επιδημιολογία

Οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου ποικίλλουν ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό του, με αποτέλεσμα αρκετές μελέτες σε διαφορετικές εθνικότητες να αναφέρουν διαφορά στον επιπολασμό της τάξης 10-20% [28-32]. Για παράδειγμα, σε μία πρόσφατη μελέτη που διενεργήθηκε στη Φιλανδία σε ένα δείγμα 5.687 ατόμων ο επιπολασμός βρέθηκε 17.7% με βάση τον ορισμό του WHO, 33.3% με βάση τον ορισμό του NCEP-ATP III και 41.5% με βάση τον ορισμό του IDF [32].

Σε γενικές γραμμές, εκτιμάται ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου κυμαίνεται στο 25% [33], αλλά είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό ότι οι μελέτες δείχνουν αυξητική τάση του επιπολασμού στις περισσότερες χώρες του κόσμου [34-38]. Στην Ελλάδα ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου έχει βρεθεί περίπου 25% σύμφωνα με τα κριτήρια του NCEP-ATP III και περίπου 45% σύμφωνα με τα κριτήρια του IDF [39, 40].

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου περιλαμβάνουν τόσο μη τροποποιήσιμους όσο και τροποποιήσιμους παράγοντες [41-43]. Όσον αφορά τους μη τροποποιήσιμους παράγοντες, μελέτες συσχέτισης με το γονιδίωμα (Genome-Wide Association Study – GWAS) έχουν εντοπίσει μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) που συνδέονται με την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου [44-46]. Οι πολυμορφισμοί αυτοί τοποθετούνται πλησίον γονιδίων τα οποία εμπλέκονται στον μεταβολισμό των λιπιδίων, όπως η λιποπρωτεϊνική λιπάση (Lipoprotein Lipase – LPL), η πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (Cholesteryl Ester Transfer Protein – CETP), η απολιποπρωτεΐνη Α (Apolipoprotein A – APOA). Αξίζει να επισημανθεί ότι η γενετική προδιάθεση, πέρα από την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου, φαίνεται να επηρεάζει και τη βαρύτητά του [47].

Ακόμη, στους μη τροποποιήσιμους δημογραφικούς παράγοντες για την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου εντάσσονται η ηλικία και το φύλο. Οι μελέτες καταδεικνύουν συστηματικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου όσο αυξάνεται η ηλικία. Ειδικότερα, σε μελέτες που διενεργήθηκαν σε πληθυσμούς διαφορετικών εθνικοτήτων το ποσοστό του επιπολασμού είναι σχεδόν διπλάσιο στα άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών συγκριτικά με άτομα ηλικίας 20-30 ετών [34, 48-51]. Αντίστοιχα, στην Ελλάδα η ηλικία αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου [52, 53], με μια παλαιότερη μελέτη να καταγράφει επιπολασμό 4.8% σε άτομα ηλικίας 19-29 ετών και 43% σε άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών [52].

Σχετικά με το φύλο, οι περισσότερες μελέτες παγκοσμίως αναφέρουν μεγαλύτερο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου στις γυναίκες [48, 49, 54-56]. Μια πιθανή εξήγηση για αυτό είναι η μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση, κατά την οποία μειώνεται η παραγωγή των οιστρογόνων και αυξάνεται ο κίνδυνος κοιλιακής παχυσαρκίας [57, 58]. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες οι οποίες δεν εντοπίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα [34, 50, 59]. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στον ελληνικό πληθυσμό τείνουν να συμφωνούν με τη δεύτερη μερίδα των μελετών, οι οποίες δε βρίσκουν διαφορές στον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου ανάμεσα στα δύο φύλα [52, 53, 60, 61], αν και υπάρχουν μελέτες που διαπιστώνουν μεγαλύτερο επιπολασμό στους άνδρες [40, 62] ή τις γυναίκες [63].

Στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ανήκουν η διατροφή και η καθιστική ζωή [42, 43]. Στις μέρες μας η διατροφή, ειδικά στις Δυτικές κοινωνίες, χαρακτηρίζεται όχι μόνο από υπερκατανάλωση τροφής αλλά και από κατανάλωση τροφών πλούσιων σε θερμίδες, όπως το κόκκινο κρέας, τα λίπη και οι επεξεργασμένοι υδατάνθρακες. Το γεγονός αυτό συνδέεται τόσο με αύξηση της παχυσαρκίας όσο και με αύξηση στους δείκτες φλεγμονής και την αντίσταση στην ινσουλίνη [42, 64].

Επιπλέον, ο σύγχρονος τρόπος ζωής διακρίνεται από έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και ταυτόχρονη επικράτηση της καθιστικής στάσης καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας (π.χ. εργασία, παρακολούθηση τηλεόρασης, ύπνος). Αυτή η έλλειψη σωματικής άσκησης οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα της LPL που διασπά τα τριγλυκερίδια, και του GLUT4 που μεταφέρει τη γλυκόζη, με αποτέλεσμα την εισαγωγή των καταστάσεων δυσλιπιδαιμίας και αντίστασης στην ινσουλίνη αντίστοιχα [42, 65].

### 1.1.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδική φαρμακευτική αγωγή για το μεταβολικό σύνδρομο ως κλινική οντότητα. Συστήνεται η θεραπεία που στοχεύει στην αντιμετώπιση του κάθε ξεχωριστού παράγοντα, εφόσον υπάρχει. Συγκεκριμένα, προτείνονται οι στατίνες για τη μείωση των επιπέδων της LDL, η νιασίνη και οι φιβράτες για τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, η μετμορφίνη για τις διαταραχές της γλυκόζης, και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors – ACE) και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (Angiotensin II Receptor Blockers – ARBs) για τη μείωση της αρτηριακής υπέρτασης [66-68].

Ωστόσο, πρωταρχικής σημασίας παραμένει η υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής, που περιλαμβάνει ισορροπημένη διατροφή και σωματική άσκηση. Έχει βρεθεί ότι η ισορροπημένη διατροφή, με περιορισμό των λιπαρών και εμπλουτισμό των φυτικών ινών έχει ευεργετικές επιδράσεις τόσο στο μεταβολικό σύνδρομο ως σύνολο [69, 70] αλλά και σε κάθε παράγοντα ξεχωριστά [69-71], εξαιτίας των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονώδων ιδιοτήτων των βιταμινών και των φλαβονοειδών. Παρότι οι περισσότερες μελέτες υποδεικνύουν τη Μεσογειακή διατροφή ως καταλληλότερο πρότυπο διατροφής, υποστηρίζεται ότι και άλλα πρότυπα διατροφής που προτείνουν τη μείωση της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, τροφών ζωικής προέλευσης και υδατανθράκων, συμβάλλουν στη πρόληψη και την αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου [72, 73].

Ακόμη, η σωματική άσκηση αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη οδηγώντας στη μείωση της παχυσαρκίας, και ενεργοποιεί τη LPL που μειώνει τα επίπεδα των λιπιδίων και τριγλυκεριδίων. Παράλληλα, προάγει την αγγειογένεση, αυξάνει τη διάμετρο των φλεβών και των αρτηριών, και ενισχύει την κυτταρική ευαισθησία στην ινσουλίνη [74]. Πλήθος μετα-αναλύσεων έχει δείξει ότι διάφορες μορφές σωματικής άσκησης σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου [75, 76] και βελτιώσεις στους επιμέρους παράγοντές του [77-81], παρουσιάζοντας μία γραμμική σχέση δόσης-απόκρισης. Ο WHO συστήνει τουλάχιστον 150 λεπτά σωματικής άσκησης μέτριας έντασης ή 75 λεπτά σωματικής άσκησης υψηλής έντασης εβδομαδιαίως για τα ενήλικα άτομα [82].

## 1.2 ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ

### 1.2.1 Ορισμός

Οι γνωστικές ικανότητες αποτελούν ένα σύνολο νοητικών λειτουργιών που είναι απαραίτητες για την επιλογή, την επεξεργασία, την αποθήκευση και την ανάκτηση πληροφοριών, προκειμένου ένα άτομο να προσαρμοστεί στο περιβάλλον [83]. Ενδεικτικά, οι γνωστικές ικανότητες μας επιτρέπουν να αναγνωρίσουμε το σωματότυπο του φίλου μας, να τον εντοπίσουμε μέσα στο χώρο ανάμεσα σε άλλα άτομα, να οργανώσουμε και να εκτελέσουμε τις κινήσεις μας σωστά ώστε να τον προσεγγίσουμε, να κάτσουμε και να συνομιλήσουμε μαζί του.

Παρά το γεγονός ότι οι γνωστικές ικανότητες αλληλεξαρτώνται και συνεργάζονται σε σημαντικό βαθμό για να ορίσουν την απόκριση του ατόμου στο περιβάλλον, συχνά κατηγοριοποιούνται σε ξεχωριστές νευρωνικές διεργασίες που αντιστοιχούν σε σχετικά διακριτά νευρωνικά συστήματα. Κατά αυτόν τον τρόπο, διευκολύνεται η αναγνώριση πιθανών δυσλειτουργιών στην κλινική πρακτική. Οι κύριες γνωστικές ικανότητες είναι η προσοχή, η μνήμη, η γλώσσα, οι εκτελεστικές λειτουργίες και οι οπτικο-χωρικές ικανότητες.

Η προσοχή συνιστά ένα συνδυασμό μηχανισμών που επιτρέπουν σε ένα άτομο να επιλέξει, να διατηρήσει και να ρυθμίσει την εστίασή του σε σημαντικά ερεθίσματα στο περιβάλλον, ενώ ταυτόχρονα αγνοεί μη σημαντικά ερεθίσματα, ώστε να καθορίσει τη συμπεριφορά του [84]. Διακρίνεται συνήθως σε τέσσερις τομείς: 1) την εστιασμένη προσοχή, δηλαδή την ικανότητα το άτομο να επικεντρώνεται σε ένα ερέθισμα του περιβάλλοντος, 2) τη διατηρούμενη προσοχή, δηλαδή την ικανότητα το άτομο να διατηρεί την προσοχή του στο ίδιο ερέθισμα για μια χρονική περίοδο, 3) τη διαμοιρασμένη προσοχή, δηλαδή την ικανότητα ταυτόχρονης απόκρισης σε πολλαπλά ερεθίσματα σε μια δεδομένη χρονική στιγμή, και 4) την εναλλασσόμενη προσοχή, δηλαδή την ικανότητα να γρήγορης μετατόπισης της εστίασης της προσοχής σε διαφορετικά ερεθίσματα για την εκτέλεση διαφορετικών έργων [85].

Η μνήμη είναι το σύστημα υπεύθυνο για την απόκτηση, τη διατήρηση και την ανάκτηση των πληροφοριών και εμπειριών του παρελθόντος οι οποίες χρησιμεύουν στον καθορισμό της συμπεριφοράς στο παρόν [86]. Με βάση αυτές τις διαδικασίες ονομάστηκαν τα αντίστοιχα στάδια της μνήμης, η κωδικοποίηση, η αποθήκευση και η ανάκληση ή ανάσυρση [87]. Ακόμη, η μνήμη χωρίζεται σε υπο-κατηγορίες ανάλογα με τη διάρκεια συγκράτησης

των πληροφοριών, με το είδος των προς αποθήκευση πληροφοριών και τη συνειδητή ή ασυνείδητη ανάκληση. Συγκεκριμένα, ανάλογα με τη διάρκεια συγκράτησης, η μνήμη μπορεί να διακριθεί στην αισθητήρια καταγραφή, η οποία αναφέρεται στην αντίληψη και τη συγκράτηση των αισθητηριακών πληροφοριών του περιβάλλοντος για λιγότερο από 1 δευτερόλεπτο, στη βραχύχρονη μνήμη, η οποία αναφέρεται στην ικανότητα συγκράτησης περίπου 7 στοιχείων χρονικής διάρκειας 15-30 δευτερολέπτων, και τη μακρόχρονη μνήμη, η οποία αναφέρεται στη διατήρηση των πληροφοριών για μεγάλα χρονικά διαστήματα [88]. Ανάλογα με το είδος των προς αποθήκευση πληροφοριών η μνήμη κατηγοριοποιείται σε επεισοδιακή μνήμη, στην οποία αποθηκεύονται αυτοβιογραφικά γεγονότα και επεισόδια, και στη σημασιολογική μνήμη, στην οποία αποθηκεύονται γνώσεις, γενικές και χρήσιμες πληροφορίες για τον κόσμο [89]. Τέλος, η μνήμη χωρίζεται σε δηλωτική ή έκδηλη μνήμη, που αφορά τις πληροφορίες που μπορούν να ανακληθούν με συνειδητή προσπάθεια, σε αντίθεση με τη μη-δηλωτική ή άδηλη μνήμη, που αφορά πληροφορίες οι οποίες ανακαλούνται χωρίς συνειδητή προσπάθεια, με αυτοματοποιημένο, αντανακλαστικό τρόπο ο οποίος βασίζεται στην επανάληψη [90].

Η γλώσσα ως πολύπλοκο σύνολο γνωστικών λειτουργιών αναφέρεται στην ικανότητα του ατόμου να επικοινωνεί τις σκέψεις και τα συναισθήματά του χρησιμοποιώντας ήχους (φωνήματα) τους οποίους τους συνδυάζει για να παράγει στοιχεία με νόημα (λέξεις) [91]. Οι γλωσσικές ικανότητες υποστηρίζουν επίσης τις προσληπτικές διεργασίες, όπως είναι η ανάγνωση και η κατανόηση, και τις παραγωγικές δεξιότητες, όπως είναι η ομιλία και η γραφή.

Οι εκτελεστικές λειτουργίες είναι οι νοητικές ικανότητες που είναι απαραίτητες για τον έλεγχο της συμπεριφοράς [92]. Αποτελούνται από πολλές επιμέρους γνωστικές διαδικασίες οι οποίες επιτρέπουν στο άτομο να ανταποκρίνεται με αποτελεσματικό τρόπο στις νέες καταστάσεις. Χαρακτηρίζονται από τέσσερα βασικά στοιχεία: τη βούληση, το σχεδιασμό, τη σκόπιμη δράση και την αυτό-ρύθμιση. Η βούληση αναφέρεται στο συνειδητό καθορισμό των αναγκών ή των επιθυμιών, ο σχεδιασμός στην οργάνωση των βημάτων για την υλοποίηση ενός στόχου, η σκόπιμη δράση στη μετουσίωση του σχεδίου σε ενεργητική συμπεριφορά, και η αυτο-ρύθμιση στην παρακολούθηση και την αναπροσαρμογή της διαδικασίας για την επίτευξη του στόχου [85]. Παρόλο που υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στις γνωστικές ικανότητες που εντάσσονται στις εκτελεστικές λειτουργίες, σύμφωνα με τα πιο σύγχρονα επιστημονικά μοντέλα οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι βασικές επιτελικές

διεργασίες αποτελούν η αναστολή, η εργαζόμενη μνήμη/ενημέρωση, και η εναλλαγή [93, 94].

Οι οπτικο-χωρικές ικανότητες αναφέρονται στις γνωστικές ικανότητες που επιτρέπουν στο άτομο να αντιληφθεί και να αλληλοεπιδράσει με τον οπτικό-χωρικό κόσμο. Διακρίνονται στις οπτικο-αντιληπτικές ικανότητες, οι οποίες εμπλέκονται στην ανάλυση και την ταυτοποίηση των οπτικών ερεθισμάτων, στις οπτικο-χωρικές ικανότητες, οι οποίες εμπλέκονται στην αντίληψη της χωρικής θέσης, του προσανατολισμού και της απόστασης των αντικειμένων, και στις οπτικο-κατασκευαστικές ικανότητες, οι οποίες απαιτούνται για διαδικασίες όπως η συναρμολόγηση των επιμέρους τμημάτων για το σχηματισμό ενός ενιαίου συνόλου [95].

### 1.2.2 Νευροβιολογική βάση

Οι γνωστικές ικανότητες εδράζονται στον ανθρώπινο εγκέφαλο και η πιο μικρή βιολογική μονάδα που είναι υπεύθυνη για την ορθή λειτουργία τους είναι το εγκεφαλικό κύτταρο ή ο νευρώνας.

Παλαιότερα πίστευαν ότι κάθε περιοχή του εγκεφάλου ήταν υπεύθυνη για μια ξεχωριστή γνωστική ικανότητα ή ψυχολογικό χαρακτηριστικό. Η θεωρία του εντοπισμού των λειτουργιών έχει τις απαρχές της στον 18<sup>ο</sup> αιώνα όταν ο ανατόμος Franz Gall, παρατηρώντας το μέγεθος του κρανίου των συμμαθητών του, διατύπωσε την άποψη ότι κάθε συμπεριφορά ελέγχεται από διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου. Λίγα χρόνια αργότερα άλλοι ανατόμοι, όπως ο Paul Broca, ο Carl Wernicke και ο Roger Sperry, εξετάζοντας ασθενείς με επιληψία και διαταραχές λόγου, εξέλιξαν τη θεωρία του εντοπισμού των λειτουργιών στη θεωρία της πλαγίωσης των λειτουργιών. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, όχι μόνο κάθε γνωστική ικανότητα εντοπίζεται σε ένα διαφορετικό τμήμα του εγκεφάλου, αλλά και σε ένα διαφορετικό εγκεφαλικό ημισφαίριο, έτσι ώστε κάθε ημισφαίριο του εγκεφάλου είναι υπεύθυνο για διαφορετικές γνωστικές ικανότητες και στις οποίες δεν εμπλέκεται το άλλο ημισφαίριο [96-98].

Οι θεωρίες αυτές αμφισβητήθηκαν ύστερα από μελέτες σε πειραματόζωα στις οποίες, παρά το γεγονός ότι τα ζώα μετά από αφαίρεση τμημάτων του εγκεφάλου παρουσίαζαν ελλείμματα, μπορούσαν να ανακτήσουν κάποιες από τις χαμένες ικανότητές τους σταδιακά

και να συμπεριφερθούν σχεδόν φυσιολογικά. Η εξήγηση που δόθηκε οδήγησε στη θεωρία της ιεραρχικής οργάνωσης του εγκεφάλου που διατύπωσε πρώτος ο νευρολόγος John Hughlings-Jackson. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, ο εγκέφαλος είναι ιεραρχικά οργανωμένος σε τρία επίπεδα, με τα κατώτερα επίπεδα να ελέγχουν πιο απλές ικανότητες και τα ανώτερα επίπεδα να ελέγχουν πιο περίπλοκες ικανότητες και ταυτόχρονα να ασκούν ανασταλτικό έλεγχο στα κατώτερα επίπεδα [98]. Έτσι, σε περίπτωση που προκύψει βλάβη στα ανώτερα επίπεδα, το άτομο λειτουργεί βασιζόμενο σε πιο απλές ικανότητες.

Στη σύγχρονη εποχή θεωρείται ότι οι γνωστικές ικανότητες δεν εδράζονται σε μια συγκεκριμένη ανατομική περιοχή αλλά ελέγχονται από πολλαπλές περιοχές του εγκεφάλου που λειτουργούν ως ένα δυναμικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, μια γνωστική ικανότητα διεκπεριώνεται σε μια σειρά από εγκεφαλικές περιοχές που επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω των νευρώνων και των συνάψεων. Επιπλέον, ο εγκέφαλος διαθέτει την ικανότητα να μεταβάλλεται, να αλλάζει τις συνδέσεις μεταξύ των νευρώνων του ώστε να προσαρμόζεται στις νέες καταστάσεις, ιδιότητα που είναι γνωστή ως πλαστικότητα του εγκεφάλου. Σε ενδεχόμενη καταστροφή μιας εγκεφαλικής περιοχής οι υπόλοιπες περιοχές μπορούν να αντισταθμίσουν την απώλεια και να ολοκληρώσουν επιτυχώς τη γνωστική διεργασία μέσω άλλων νευρωνικών οδών.

Η πρόοδος στις νευροαπεικονιστικές τεχνικές έδωσε τη δυνατότητα να προσδιοριστούν ορισμένα από τα εγκεφαλικά συστήματα που υποστηρίζουν τις γνωστικές ικανότητες. Αναφορικά με τα νευρωνικά κυκλώματα της προσοχής, το εγκεφαλικό στέλεχος που παράγει νορεπινεφρίνη φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην εγρήγορση και τη διατηρούμενη προσοχή, η κροταφο-βρεγματική περιοχή υποστηρίζει τον προσανατολισμό με την κροταφο-βρεγματική διασταύρωση και τον κοιλιακό μετωπιαίο λοβό να ενεργοποιείται στην εναλλασσόμενη προσοχή, και το ραχιαίο μετωπιαίο και βρεγματικό λοβό να ενεργοποιείται στην εστιασμένη προσοχή, ενώ ο πρόσθιος μετωπιαίος φλοιός συμμετέχει στη διαμοιρασμένη προσοχή [99].

Η νευροβιολογική βάση της έκδηλης μνήμης θεωρείται ο μέσος κροταφικός λοβός και οι παρακείμενες δομές, όπως ο υπόκαμπος, ο παραϊπποκάμπειος, ο περιρινικός και ο ενδορινικός φλοιός [100, 101], με περαιτέρω εξειδίκευση στον παραϊπποκάμπειο φλοιό ο οποίος υποστηρίζει τις χωρικές πληροφορίες σχετικά με το ερέθισμα, και στον περιρινικό φλοιό ο οποίος υποστηρίζει τις μη-χωρικές και χρονικές πληροφορίες σχετικά με το ερέθισμα.

[102]. Η νευροβιολογική βάση της άδηλης μνήμης θεωρείται ότι είναι τα βασικά γάγγλια και η παρεγκεφαλίδα [103, 104].

Το αριστερό ημισφαίριο πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνο για τη λειτουργία της γλώσσας. Η μελέτη ασθενών με επίκτητες γλωσσικές διαταραχές κατέδειξε δύο εγκεφαλικά δίκτυα τα οποία ελέγχουν τις γλωσσικές ικανότητες. Κρίσιμα περιοχή στα δίκτυα αυτά για τις προσληπτικές ικανότητες της γλώσσας αποτελεί η περιοχή Wernicke, στην άνω περιοχή Brodmann 22 του αριστερού οπίσθιου κροταφικού λοβού [105, 106], και για τις παραγωγικές λειτουργίες η περιοχή Broca, στην περιοχή Brodmann 44 και 45 της αριστερής κατώτερης μετωπιαίας έλικας [105, 107]. Με βάση το πιο ολοκληρωμένο μοντέλο των Wernicke-Geschwind, τα ερεθίσματα εισέρχονται στον πρωτοταγή ακουστικό ή οπτικό φλοιό ανάλογα με το είδος τους, περνούν από τη γωνιώδη έλικα για να μεταφερθούν στην περιοχή Wernicke ώστε να γίνουν κατανοητά, δηλαδή να αποκτήσουν νόημα, και έπειτα μέσω της τοξοειδούς δεσμίδας μεταφέρονται στην περιοχή Broca όπου πραγματοποιείται η επιλογή των φωνημάτων. Τελικά καταλήγουν στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό για την παραγωγή της ομιλίας [108].

Οι εκτελεστικές λειτουργίες εδράζονται στον προμετωπιαίο φλοιό ο οποίος λαμβάνει πληροφορίες από τα υπόλοιπα φλοιικά και υποφλοιικά τμήματα του εγκεφάλου μέσω ενός εκτεταμένου δικτύου συνδέσεων. Ο ίδιος ο προμετωπιαίος φλοιός διακρίνεται σε 3 υπο-περιοχές, τον κογχομετωπιαίο φλοιό, τον πλαγιοραχιαίο φλοιό και το μεσοκοιλιακό φλοιό, και κάθε υπο-περιοχή φαίνεται ότι ρυθμίζει διαφορετική εκτελεστική λειτουργία. Ο κογχομετωπιαίος φλοιός συνδέεται με την αναστολή και την ορθή κοινωνική συμπεριφορά, ο πλαγιοραχιαίος φλοιός με την εργαζόμενη μνήμη, το σχεδιασμό και τη σκόπιμη δράση, και ο μεσοκοιλιακός φλοιός με τη βούληση και τη ρύθμιση των συναισθημάτων [109, 110].

Οι οπτικο-αντιληπτικές ικανότητες υποστηρίζονται από τον πρωτοταγή οπτικό φλοιό, στο οπίσθιο μέρος του ινιακού λοβού, στον οποίο εισέρχονται οι πληροφορίες από τα οπτικά πεδία [111, 112]. Οι οπτικο-χωρικές ικανότητες εκτελούνται στη ραχιαία οδό που ξεκινά από τον πρωτοταγή οπτικό φλοιό και φτάνει στο βρεγματικό λοβό [113]. Οι οπτικο-κατασκευαστικές ικανότητες εκτελούνται από τη δεξιά κατώτερη και ανώτερη βρεγματική έλικα, τη γωνιώδη έλικα και τη μέση οπτική έλικα [114].

Οι παραπάνω εγκεφαλικές περιοχές έχουν κύριο ρόλο στην εκτέλεση της κάθε γνωστικής ικανότητας αλλά, όπως προαναφέρθηκε, οι περιοχές του εγκεφάλου επικοινωνούν μεταξύ

τους και αλληλοεπιδρούν με σκοπό την πραγμάτωσή της. Συνεπώς, η ορθή εκτέλεση της εκάστοτε γνωστικής ικανότητας βασίζεται στη σωστή λειτουργία όλων των εγκεφαλικών περιοχών.

### **1.2.3 Ανάπτυξη και διαταραχές των γνωστικών ικανοτήτων**

Οι γνωστικές ικανότητες, ακολουθώντας την πορεία ανάπτυξης του εγκεφάλου, αναπτύσσονται από την παιδική ηλικία έως περίπου τα νεανικά χρόνια, οπότε φτάνουν στο ανώτερο σημείο ανάπτυξης και έκτοτε αρχίζουν να φθίνουν. Ο εγκέφαλος διπλασιάζεται σε όγκο κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής με τον αριθμό των συνάψεων να αυξάνεται ραγδαία αρχικά στον ακουστικό και οπτικό φλοιό και τελευταία στον προμετωπιαίο φλοιό. Κατά αντιστοιχία, οι γνωστικές ικανότητες αναπτύσσονται παράλληλα με την ανάπτυξη των εγκεφαλικών δομών, και εξειδικεύονται κυρίως μετά το δεύτερο έτος της ζωής του ατόμου όταν έχει ολοκληρωθεί η βασική δομική και λειτουργική οργάνωση του εγκεφάλου και ξεκινά η περίοδος της αναδιοργάνωσης των δικτύων που έχουν εγκαθιδρυθεί [115].

Με το πέρασμα των χρόνων, ο εγκέφαλος μειώνεται σε όγκο καθώς η πυκνότητα των συνάψεων ελαττώνεται σταθερά από την ηλικία των 20 ετών, ακολουθώντας σε γενικές γραμμές την αντίστροφη φορά από όταν αναπτύσσονται. Δηλαδή, μεγαλύτερες απώλειες στον όγκο εμφανίζει αρχικά ο προμετωπιαίος φλοιός ενώ ο οπτικός φλοιός δε παρουσιάζει σημαντικές αλλαγές. Έτσι εμφανίζεται έκπτωση στις ανάλογες γνωστικές ικανότητες, όπως η ταχύτητα επεξεργασίας [116]. Αυτό συμβαίνει χωρίς την ταυτόχρονη ύπαρξη εκφυλιστικών διεργασιών οφειλόμενων σε ασθένειες, μια διαδικασία που είναι γνωστή ως γνωστικό γήρας [117].

Επομένως, κάθε γνωστική ικανότητα εξελίσσεται με διαφορετικούς ρυθμούς και ακμάζει σε διαφορετική ηλικία. Για παράδειγμα, η ταχύτητα επεξεργασίας κορυφώνεται στην ηλικία περίπου 20 ετών και έκτοτε φθίνει, ενώ οι γλωσσικές ικανότητες ακμάζουν περίπου στην ηλικία των 40-50 ετών και έκτοτε είτε παραμένουν σταθερές είτε αυξάνονται [118, 119].

Ως γνωστικό έλλειμμα ορίζεται οποιαδήποτε μετρήσιμη έκπτωση σε μία ή περισσότερες γνωστικές ικανότητες σε σχέση τόσο με το αναμενόμενο επίπεδο λειτουργίας για την ηλικία και το εκπαιδευτικό επίπεδο του ατόμου [85], όσο και με το πρότερο επίπεδο λειτουργίας του [120], όπως αυτή τεκμηριώνεται μέσω τυποποιημένων νευροψυχολογικών δοκιμασιών.

Ελλείμματα στις γνωστικές ικανότητες του ατόμου υποδεικνύουν συνήθως δομική ή λειτουργική βλάβη των εγκεφαλικών δομών. Οι βλάβες αυτές μπορούν να προκύψουν είτε στην παιδική ηλικία από διάφορες γενετικές ή περιβαλλοντικές αιτίες (όπως αυτισμός, δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα ή υποσιτισμός) είτε στη διάρκεια της ζωής εξαιτίας γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων (όπως νευρολογικές ασθένειες, έλλειψη βιταμινών, κατάχρηση αλκοόλ ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση). Αντίστοιχα, τα ελλείμματα αυτά μπορεί να είναι προσωρινά ή μόνιμα, αναστρέψιμα ή προοδευτικά [121].

Τα ελλείμματα στις γνωστικές ικανότητες μπορεί να επηρεάζουν την καθημερινή λειτουργικότητα του ατόμου σε μεγαλύτερο ή σε μικρότερο βαθμό. Σε περίπτωση που τα γνωστικά ελλείμματα είναι ήπια και δεν παρεμποδίζουν την ανεξαρτησία του ατόμου στις καθημερινές του δραστηριότητες, τότε η κατάσταση ορίζεται ως Ήπια Νευρογνωστική Διαταραχή (Mild Neurocognitive Disorder – MCI). Σε περίπτωση που τα γνωστικά ελλείμματα παρεμποδίζουν σημαντικά την καθημερινή του λειτουργικότητα, η κατάσταση ορίζεται ως Μείζων Νευρογνωστική Διαταραχή (Major Neurocognitive Disorder – MNCD) [120].

Το ποσοστό του επιπολασμού των νευρογνωστικών διαταραχών διαφοροποιείται ανάλογα με την υποκείμενη αιτιολογία. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ότι ο επιπολασμός της γνωστικής έκπτωσης σε άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή ανέρχεται στο 53% [122]. Στο πλαίσιο των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων, η ήπια κάκωση συνδέεται με επιπολασμό 15%, ενώ το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 65% για άτομα με μέτρια ως σοβαρή κάκωση [123]. Αντίστοιχα, σε άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση ο επιπολασμός γνωστικών διαταραχών εκτιμάται στο 32.5% [124]. Σε επίπεδο γενικού πληθυσμού, ο παγκόσμιος επιπολασμός της MCI για άτομα άνω των 50 ετών υπολογίζεται σε 15.56% [125], ενώ στην Ελλάδα για άτομα άνω των 65 ετών σε 13.11% [126].

#### **1.2.4 Αξιολόγηση των γνωστικών ικανοτήτων**

Η εξέταση των γνωστικών ικανοτήτων γίνεται με τη χρήση τυποποιημένων νευροψυχολογικών δοκιμασιών, δηλαδή εξειδικευμένων διαδικασιών που έχουν σχεδιαστεί για την αξιολόγηση συγκεκριμένων γνωστικών ικανοτήτων. Η αξιολόγηση των γνωστικών ικανοτήτων έχει σκοπό την καταγραφή της λειτουργίας των γνωστικών ικανοτήτων του εκάστοτε ατόμου, και τη σύγκρισή της με το επίπεδο της λειτουργίας των γνωστικά υγιών ατόμων με φυσιολογική νοητική λειτουργία και παρόμοιας εθνοτικής καταγωγής, ηλικίας,

μορφωτικού επιπέδου και φύλου – τα κανονιστικά δεδομένα. Η φυσιολογική ή ελλειμματική επίδοση προσδιορίζεται με βάση την απόκλιση από τα κανονιστικά δεδομένα. Συνήθως ελλειμματική επίδοση θεωρείται αυτή που απέχει τουλάχιστον 1.5 τυπική απόκλιση κάτω από τον αναμενόμενο μέσο όρο σύμφωνα με τα κανονιστικά δεδομένα [127], ενώ υπάρχουν άλλοι ερευνητές που ορίζουν την ελλειμματική επίδοση πιο αυστηρά ως κατώτερη της 1 τυπικής απόκλισης ή πιο επεικώς ως κατώτερη των 2 τυπικών αποκλίσεων.

Στις περισσότερες περιπτώσεις χορηγούνται μια σειρά από τυποποιημένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες για να εξεταστούν όσο το δυνατόν περισσότερες γνωστικές ικανότητες και με διαφορετικούς τρόπους ώστε να εξαχθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα, καθώς το έλλειμμα σε μία γνωστική ικανότητα μπορεί να επηρεάσει την ορθή λειτουργία και των υπόλοιπων γνωστικών ικανοτήτων. Ο πιο συχνός τρόπος χορήγησης των νευροψυχολογικών δοκιμασιών αποτελεί η έντυπη μορφή τους, στην οποία παρουσιάζονται διαδοχικά στον εξεταζόμενο οι δοκιμασίες και καλείται να ανταποκριθεί σε αυτές είτε προφορικά είτε γραπτά. Με την πρόοδο της τεχνολογίας έχουν δημιουργηθεί ηλεκτρονικές μορφές των νευροψυχολογικών δοκιμασιών, οι οποίες χορηγούνται με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή και ο εξεταζόμενος ανταποκρίνεται σε αυτές με τη χρήση του πληκτρολογίου είτε παρουσία του εξεταστή είτε εξ' αποστάσεως.

Τα αποτελέσματα της νευροψυχολογικής αξιολόγησης συνεκτιμώνται σε συνδυασμό με τις πληροφορίες που αντλούνται από τον εξεταζόμενο και τους οικείους του για το ιστορικό και την καθημερινή λειτουργικότητα του εξεταζόμενου, αλλά και σε συνδυασμό με τις παρατηρήσεις της συμπεριφοράς και του συναισθήματος του εξεταζόμενου κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης. Τελικός στόχος της νευροψυχολογικής αξιολόγησης είναι όχι μόνο ο προσδιορισμός των γνωστικών ελλειμμάτων αλλά και των διατηρημένων γνωστικών ικανοτήτων ώστε να σχεδιαστεί το κατάλληλο πρόγραμμα αποκατάστασης για το κάθε άτομο.

### **1.2.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση των γνωστικών διαταραχών**

Η θεραπεία των γνωστικών διαταραχών εξαρτάται από την υποκείμενη αιτία που προκαλεί τη γνωστική έκπτωση. Για αυτό το λόγο αποκτά μεγάλη σημασία η έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση. Αναστρέψιμες αιτίες, όπως λοιμώξεις, έλλειψη βιταμινών και κατάθλιψη, θεραπεύονται με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει

μόνιμη βλάβη στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Σε μη αναστρέψιμες ή προοδευτικές αιτίες, όπως κρανιοεγκεφαλική κάκωση, νόσος Alzheimer's και νόσο Parkinson, η θεραπευτική παρέμβαση στοχεύει στη καθυστέρηση της εξέλιξης και στη βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής του πάσχοντος ατόμου.

Για την αντιμετώπιση των γνωστικών ελλειμμάτων έχουν προταθεί συγκεκριμένες φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες αξιοποιούνται κυρίως στην αντιμετώπιση των ανοϊκών συνδρομών. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι αναστολείς της χολινεστεράσης, οι ανταγωνιστές του Ν-μεθυλ-D-ασπαρτικού υποδοχέα γλουταμινικού (NMDA) και διάφορες βιταμίνες [128, 129]. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά τους είναι ακόμη αμφιλεγόμενη.

Ως εκ τούτου, οι ειδικοί κατευθύνονται σε μη-φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως είναι οι διατροφικές παρεμβάσεις, οι παρεμβάσεις σωματικής δραστηριότητας ή/και οι παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης [121]. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις που αξιολογούν τη δυνατότητα της θεραπείας των γνωστικών ελλειμμάτων μέσω της διατροφής [130-132] και της σωματικής δραστηριότητας [133-135], αξιοποιώντας αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις διεργασίες, έχουν καταλήξει σε μεικτά αποτελέσματα.

Αναφορικά με τις παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης, αυτές είναι σχεδιασμένες για να βελτιώσουν τη γνωστική και ψυχο-κοινωνική λειτουργία του ατόμου μέσω της εξάσκησης ήδη μαθημένων δεξιοτήτων και μέσω της εκμάθησης νέων αντισταθμιστικών στρατηγικών [136]. Με αυτό τον τρόπο διακρίνονται δύο προσεγγίσεις, η επανορθωτική και η αντισταθμιστική. Η πρώτη βασίζεται στην επαναλαμβανόμενη άσκηση της ελλειμματικής γνωστικής ικανότητας με σκοπό την συνεχή ενεργοποίηση των αντίστοιχων εγκεφαλικών δομών, και επομένως στην αποκατάσταση ή ενδυνάμωση της λειτουργίας τους (π.χ. ασκήσεις απομνημόνευσης). Η δεύτερη βασίζεται στην αξιοποίηση των εναπομεινάντων υγιών εγκεφαλικών δικτύων τα οποία αναδιοργανώνονται και αντικαθιστούν την λειτουργία των νοσούντων εγκεφαλικών δομών, με συνέπεια η ελλειμματική γνωστική λειτουργία να παρακάμπτεται (π.χ. σημειωματάριο για καταγραφή καθηκόντων και αποφυγή λήθης) [137].

Για την επίτευξη των παρεμβάσεων γνωστικής αποκατάστασης χρησιμοποιούνται ασκήσεις σε διάφορες μορφές, προφορικές, γραπτές με μολύβι και χαρτί, ή ασκήσεις με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή. Οι ασκήσεις αυτές μπορεί να στοχεύουν σε ελλείμματα πολλών γνωστικών ικανοτήτων ή μπορεί να στοχεύουν σε ελλείμματα μιας συγκεκριμένης γνωστικής ικανότητας (π.χ. συγκεκριμένο μνημονικό σύστημα).

Η αποτελεσματικότητα που παρουσίασαν οι παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης σε άτομα με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [138-140], όπως η βελτίωση της άμεσης λεκτικής ανάκλησης ( $g = 0.43$ ), συντέλεσε στη μεγάλη ανάπτυξη προγραμμάτων γνωστικής αποκατάστασης σε άτομα με διάφορες παθήσεις. Ειδικότερα, έχουν εφαρμοστεί προγράμματα γνωστικής παρέμβασης με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με νευρολογικές ασθένειες, όπως νόσο Parkinson [141, 142], διαφορετικούς τύπους ανοϊκών συνδρομών [143, 144], νεοπλάσματα [145, 146] και σκλήρυνση κατά πλάκας [147, 148], σε ασθενείς με ψυχικές διαταραχές, όπως σχιζοφρένεια [149, 150] και κατάθλιψη [151, 152], και σε άτομα με νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπως Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) [153, 154] και Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος [155, 156].

Παρά την πρόοδο που επιτελείται στις τεχνικές για την πραγματοποίηση των παρεμβάσεων γνωστικής αποκατάστασης και τα αισιόδοξα αποτελέσματα των μέχρι τώρα προγραμμάτων, χρειάζονται περαιτέρω κλινικές δοκιμές και επιστημονική τεκμηρίωση της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων και της χρησιμότητας αυτών των παρεμβάσεων. Περιορισμοί στις υφιστάμενες μελέτες αφορούν στα μικρά μεγέθη των συμμετεχόντων στις μελέτες, στα διαφορετικά επίπεδα σοβαρότητας των γνωστικών ελλειμμάτων, στα ετερογενή νευροψυχολογικά ελλείμματα και στις μη-τυποποιημένες μεθόδους των παρεμβάσεων. Όμως, δεδομένης της έλλειψης φαρμακευτικής ή άλλου τύπου αποτελεσματικής αντιμετώπισης, οι παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης αποτελούν μια θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση των γνωστικών ελλειμμάτων με ικανοποιητική επιστημονική τεκμηρίωση.

## 1.3 ΟΙ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

### 1.3.1 Προηγούμενες μελέτες

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για το μεταβολικό σύνδρομο και την επίδρασή του στον ανθρώπινο οργανισμό, ειδικότερα στον εγκέφαλο και τις γνωστικές ικανότητες. Κατά συνέπεια, υπάρχουν αρκετές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία που ερευνούν τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με γνωστικά ελλείμματα.

Οι μελέτες με συγχρονικό σχεδιασμό σε μεσήλικα και ηλικιωμένα άτομα εντοπίζουν ήπια ελλείμματα μνήμης [157-162], εκτελεστικών λειτουργιών [161-167], προσοχής [166-169], γλώσσας [170] ή γενικού γνωστικού επιπέδου [167, 171-175]. Αντίστοιχα, μελέτες που έχουν διενεργηθεί σε άτομα εφηβικής ηλικίας, τα οποία πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, επιβεβαιώνουν στατιστικώς σημαντικές χαμηλότερες επιδόσεις σε δοκιμασίες εκτελεστικών λειτουργιών [176] και προσοχής [177].

Η πιο μεγάλη από αυτές τις μελέτες πραγματοποιήθηκε σε 9136 Λατινοαμερικάνους ηλικίας 45-74 ετών, οι οποίοι εξετάστηκαν με τέσσερις νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Συγκεκριμένα, αξιολογήθηκε το γενικό γνωστικό επίπεδο, η προσοχή, η λεκτική μνήμη και η λεκτική ευχέρεια, και βρέθηκε αρνητική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου σε όλες τις χορηγούμενες δοκιμασίες εκτός της λεκτικής μνήμης [167]. Στη μεγαλύτερη μελέτη που διενεργήθηκε σε ευρωπαϊκό πληθυσμό, 1898 Ολλανδοί ηλικίας 18-86 ετών εξετάστηκαν με έξι νευροψυχολογικές δοκιμασίες από τις οποίες εξήχθησαν σύνθετες βαθμολογίες για τον γνωστικό τομέα της μνήμης, των εκτελεστικών λειτουργιών και του γενικού γνωστικού επιπέδου. Στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου βρέθηκε μόνο στον γνωστικό τομέα των εκτελεστικών λειτουργιών και μόνο για τις γυναίκες [165].

Συνεπώς, ακόμη και μεταξύ των προαναφερόμενων μελετών υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα, καθώς ορισμένες μελέτες που υποδεικνύουν ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες δεν εντοπίζουν ελλείμματα στη μνήμη [166], άλλες μελέτες εντοπίζουν ελλείμματα στη μνήμη αλλά όχι στις εκτελεστικές λειτουργίες [159, 160], και άλλες μελέτες βρίσκουν ελλείμματα και στους δύο γνωστικούς τομείς [161, 162]. Επίσης, υπάρχουν μελέτες οι οποίες χρησιμοποιούν παρόμοιες νευροψυχολογικές δοκιμασίες σε άτομα ανάλογου ηλικιακού εύρους και δε διαπιστώνουν ελλείμματα στις γνωστικές ικανότητες ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο [178-181].

Όσον αφορά τις μελέτες με διαχρονικό σχεδιασμό, έρευνες που διενεργήθηκαν την τελευταία δεκαετία εντοπίζουν ελλείμματα εκτελεστικών λειτουργιών [182, 183], προσοχής [184] ή γενικού γνωστικού επιπέδου [185, 186], ενώ υπάρχουν και παλαιότερες μελέτες που εντοπίζουν ελλείμματα στη μνήμη [187, 188] και τη γλώσσα [189]. Όπως και στις μελέτες με συγχρονικό σχεδιασμό, παρατηρούνται αντιφατικά αποτελέσματα μεταξύ των μελετών καθώς ορισμένες μελέτες βρίσκουν ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες αλλά όχι στη μνήμη [190], άλλες το αντίστροφο [191] και άλλες που καταλήγουν σε ελλείμματα στην προσοχή αλλά όχι στις εκτελεστικές λειτουργίες ή τη μνήμη [184]. Συγχρόνως, υπάρχουν μελέτες που δεν εντοπίζουν καμία συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με μελλοντική έκπτωση σε καμία γνωστική ικανότητα [192-197].

Η πιο μεγάλη μελέτη συμπεριέλαβε δεδομένα 10478 Αμερικανών από τη μεγαλύτερη Αμερικανική μελέτη κοόρτης, «Κίνδυνος Αθηροσκλήρωσης στις Κοινότητες» (Atherosclerosis Risk in Communities study – ARIC), η οποία διενεργήθηκε σε 4 διαφορετικές Πολιτείες. Η αξιολόγηση του μεταβολικού συνδρόμου πραγματοποιήθηκε την περίοδο 1987-1989 ενώ η τελευταία νευροψυχολογική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε την περίοδο 1996-1999. Παρά το γεγονός ότι βρέθηκαν συγχρονικές συσχετίσεις του μεταβολικού συνδρόμου με γνωστικά ελλείμματα στις τρεις χορηγούμενες νευροψυχολογικές δοκιμασίες μνήμης, προσοχής και λεκτικής ευχέρειας, δε παρατηρήθηκαν διαχρονικές συσχετίσεις [192].

Η μελέτη με τη μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης των συμμετεχόντων συμπεριέλαβε δεδομένα 993 Αμερικανών από μία μελέτη κοόρτης που υλοποιήθηκε σε 1 Πολιτεία. Ο προσδιορισμός του μεταβολικού συνδρόμου πραγματοποιήθηκε κατά την περίοδο 1984-1987 και οι νευροψυχολογικές αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν σε πέντε διαδοχικά χρονικά σημεία ανά τετραετία με έναρξη την περίοδο 1988-1992. Στατιστικώς σημαντική σχέση βρέθηκε με έκπτωση σε μια δοκιμασία εκτελεστικών λειτουργιών αλλά όχι στη δοκιμασία μνήμης και γενικού γνωστικού επιπέδου [191].

Η μελέτη που εξέτασε τις περισσότερες γνωστικές ικανότητες πραγματοποιήθηκε στη Βραζιλία αλλά συμπεριέλαβε τους λιγότερους συμμετέχοντες καθώς είχε πρωταρχικό στόχο τη διερεύνηση της ενεργοποίησης του εγκεφάλου με τη χρήση λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI). Σαράντα-τρεις ενήλικες εξετάστηκαν με μια συστοιχία αποτελούμενη από νευροψυχολογικές δοκιμασίες μνήμης, γλώσσας, προσοχής, εκτελεστικών λειτουργιών και οπτικο-κατασκευαστικών

ικανοτήτων ένα χρόνο μετά την πρώτη τους αξιολόγηση. Η μελέτη βρήκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μόνο στην επίδοση της δοκιμασίας λεκτικής ευχέρειας [182].

Εξαιτίας του σχεδιασμού τους, οι διαχρονικές μελέτες έχουν μεγαλύτερη συμβολή στη διερεύνηση της πιθανής αιτιολογικής σχέσης μεταξύ των παραγόντων. Παρόλα αυτά, με βάση τη παραπάνω σύντομη περιγραφή των διαχρονικών μελετών, διαπιστώνεται σημαντική ποικιλομορφία στα αποτελέσματα, γεγονός που δυσχεραίνει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Αυτή η ποικιλομορφία θα μπορούσε να οφείλεται στην ετερογένεια μεταξύ των μελετών αναφορικά με τις γνωστικές ικανότητες που αξιολογήθηκαν σε κάθε μελέτη, τη συγκεκριμένη νευροψυχολογική δοκιμασία που χρησιμοποιήθηκε, το μέγεθος του δείγματος και τη διαφορετική περίοδο παρακολούθησης.

Η πλέον πρόσφατα δημοσιευμένη προοπτική μελέτη συμπεριέλαβε δεδομένα από 37395 ενήλικους συμμετέχοντες της κοόρτης της UK Biobank [198]. Η αξιολόγηση του μεταβολικού συνδρόμου πραγματοποιήθηκε κατά την περίοδο 2006–2010, ενώ η νευροψυχολογική αξιολόγηση διενεργήθηκε κατά μέσο όρο 9.27 έτη αργότερα. Οι συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο παρουσίασαν χαμηλότερες επιδόσεις σε όλες τις δοκιμασίες μνήμης, προσοχής και εκτελεστικών λειτουργιών που χορηγήθηκαν στη μελέτη.

Ανεξαρτήτως σχεδιασμού, είναι αξιοσημείωτο ότι οι μελέτες που πραγματοποιούνται σε υπερήλικα άτομα σχεδόν συστηματικά αποδεικνύουν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και της γνωστικής ικανότητας [199-201]. Μια πιθανή εξήγηση που δόθηκε ήταν η επίδραση του λογικού σφάλματος επιβίωσης, υπονοώντας ότι τα άτομα που επιβιώνουν μέχρι την υπερήλικη ζωή παρά την ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου μπορεί να είναι λιγότερο επιρρεπείς στις επιβλαβείς συνέπειές του.

### **1.3.2 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί**

Τα ακριβή νευροβιολογικά μονοπάτια που συνδέουν το μεταβολικό σύνδρομο με την έκπτωση στις γνωστικές ικανότητες βρίσκονται υπό έρευνα. Ορισμένες μελέτες εστιάζουν στην επίδραση των ξεχωριστών παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου στον εγκέφαλο. Η αρτηριακή υπέρταση οδηγεί σε αθηροσκλήρωση και στένωση των αρτηριών με αποτέλεσμα την υπο-αιμάτωση του εγκεφάλου. Επίσης, συνδέεται με λευκοαραιώση και υπερεντάσεις της λευκής ουσίας, οι οποίες προκαλούνται από απομυελίνωση των νευραξόνων, με

αποτέλεσμα τη μειωμένη ταχύτητα μετάδοσης των σημάτων και τελικά την απώλεια των νευρώνων [202, 203].

Η δυσλιπιδαιμία έχει συνδεθεί επίσης με αθηροσκλήρωση και υπο-αιμάτωση του εγκεφάλου [202]. Ακόμη, φαίνεται ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ της χαμηλής HDL πρωτεΐνης και της υπερφωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης ταυ, που οδηγεί σε βλάβη της συναπτικής πλαστικότητας και έπειτα σε νευροεκφύλιση. Επιπλέον, η λιπόλυση των τριγλυκεριδίων προκαλεί παραγωγή ROS που προξενούν ενδοθηλιακή και οξειδωτική βλάβη στον εγκέφαλο [203].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο διαβήτης προκαλούν βλάβες στα αιμοφόρα αγγεία. Οι βλάβες αυτές μπορεί να εντοπίζονται στα τριχοειδικά αγγεία (διαβητική μικροαγγειοπάθεια) ή στις αρτηρίες (διαβητική μακροαγγειοπάθεια), και συνδέονται με ενδοθηλιακή βλάβη και αθηροσκλήρωση αντίστοιχα. Με τη σειρά τους, αυτές οι βλάβες στα αγγεία οδηγούν σταδιακά σε απομυελίνωση των νευραξόνων και υπο-αιμάτωση του εγκεφάλου [202]. Παράλληλα, η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει συσχετιστεί επίσης με υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης ταυ που προξενεί αυξημένη απόπτωση, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και νέκρωση των νευρώνων [202, 203].

Η βασική ιδέα που συνδέει την παχυσαρκία με τη γνωστική δυσλειτουργία σχετίζεται με τη χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού. Μέσα στο λιπώδη ιστό αναπτύσσονται προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες (π.χ. TNF- $\alpha$ , IL-6) οι οποίες προκαλούν φλεγμονές στους νευρώνες του εγκεφάλου, αυξάνουν τη παραγωγή της  $\beta$ -αμυλοειδούς πρωτεΐνης και αναστέλλουν τη νευρογένεση [202]. Ακόμη, η παχυσαρκία συνδέεται με αύξηση ορισμένων αδιποκινών μέσα στο λιπώδη ιστό. Συγκεκριμένα, σημειώνεται αύξηση της λεπτίνης και συνεπαγόμενη αντίσταση στη λεπτίνη. Με αυτό το τρόπο, διαταράσσονται οι λειτουργίες που ρυθμίζονται από αυτή την ορμόνη, όπως η συναπτική μετάδοση και πλαστικότητα. Αντίθετα, η μείωση ορισμένων αδιποκινών με αντιφλεγμονώδη δράση, όπως η αδιπονεκτίνη, οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής της  $\beta$ -αμυλοειδούς πρωτεΐνης και σε αναστολή της πλαστικότητας και της γέννησης των συνάψεων [202, 203].

Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι το μεταβολικό σύνδρομο ως σύνολο επιδρά στη δομική και λειτουργική ακεραιότητα του εγκεφάλου, και επομένως στις γνωστικές ικανότητες. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο έχουν μικρότερο συνολικό όγκο εγκεφάλου [198, 204, 205] και φαιάς ουσίας [198, 206], αλλά οι περισσότερες μελέτες

εντοπίζουν αλλοιώσεις στη λευκή ουσία του εγκεφάλου [198, 207-214], τις οποίες τις συσχετίζουν άμεσα με γνωστική έκπτωση [207-209, 214].

Ακόμη, μια πρόσφατη μελέτη που μελετά τη λειτουργική σύνδεση του εγκεφάλου σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο ανακάλυψε διαταραγμένη σύνδεση του δικτύου αυτόματης λειτουργίας (Default Mode Network – DMN) με τις υπόλοιπες εγκεφαλικές περιοχές, γεγονός που σχετίζεται με γνωστική δυσλειτουργία, κυρίως στον τομέα της προσοχής [215].

Οι αλλοιώσεις αυτές συνήθως αποδίδονται στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του μεταβολικού συνδρόμου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτρέπει την επαρκή μεταφορά γλυκόζης στα κύτταρα και η αγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη συντελεί στον περιορισμό της εγκεφαλικής αγγειακής ροής αίματος, ειδικά σε περίοδο υψηλής μεταβολικής ζήτησης όπως κατά την πραγματοποίηση μιας γνωστικής διαδικασίας. Αυτές διεργασίες μαζί με το οξειδωτικό στρες και τη χρόνια φλεγμονή εμπλέκονται στη βλάβη των νευρώνων και στην κυτταρική απόπτωση [216].

## 1.4 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η παρούσα διατριβή επιδιώκει αρχικά να διασαφηνίσει το πρότυπο της γνωστικής λειτουργίας των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο. Επίσης, επιδιώκει να εντοπίσει τους γνωστικούς τομείς που πλήττονται στα συγκεκριμένα άτομα, καθώς και να εξακριβώσει τη δυνατότητα γνωστικής αποκατάστασης αυτών των ελλειμμάτων ώστε να σχεδιαστούν μελλοντικά κατάλληλες γνωστικές παρεμβάσεις.

Αναλυτικότερα, η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει τους εξής επιμέρους στόχους:

1. Πραγματοποίηση συστηματικής ανασκόπησης των διαθέσιμων μελετών με προοπτικό σχεδιασμό που εκτιμούν τη γνωστική λειτουργία σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, με σκοπό την εξαγωγή τεκμηριωμένων συμπερασμάτων αναφορικά με την ύπαρξη γνωστικών ελλειμμάτων στον εν λόγω πληθυσμό, καθώς και τον εντοπισμό των συγκεκριμένων γνωστικών τομέων που επηρεάζονται, μειώνοντας τον κίνδυνο μεροληψίας λόγω αντίστροφης αιτιότητας και συμβάλλοντας στην ενίσχυση της εγκυρότητας των ευρημάτων.
2. Διερεύνηση της σχέσης του μεταβολικού συνδρόμου και των γνωστικών ικανοτήτων, με στόχο την επιβεβαίωση των ευρημάτων της συστηματικής ανασκόπησης και τη διερεύνηση πρόσθετων παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση των γνωστικών ελλειμμάτων σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, αξιοποιώντας δεδομένα από μια ελληνική προοπτική μελέτη κοόρτης.
3. Πραγματοποίηση τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής με εφαρμογή ενός σύντομου προγράμματος γνωστικής παρέμβασης μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και γνωστικά ελλείμματα, και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς του αμέσως μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος γνωστικής παρέμβασης αλλά και μετά τη συμπλήρωση ενός έτους, ώστε να εξακριβωθεί η διατήρηση των πιθανών ωφελειών μακροπρόθεσμα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2.1 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΜΕ ΤΙΣ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ<sup>1</sup>

#### 2.1.1 Εισαγωγή

Η συστηματική ανασκόπηση αποτελεί μία μορφή ενδεδειγμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης για τον εντοπισμό και την επιλογή όλων των συναφών μελετών που εξετάζουν ένα συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα. Η επιλογή γίνεται με βάση προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Σχεδιάζεται για να παρέχει μια διεξοδική περίληψη των πρόσφατων ερευνητικών δεδομένων συνοψίζοντας τις ήδη δημοσιευμένες μελέτες με κατάλληλες ομαδοποιήσεις. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης θεωρείται ότι περιγράφουν με μεγαλύτερη ακρίβεια και εγκυρότητα την υπό διερεύνηση σχέση συγκριτικά με τα αποτελέσματα της κάθε ξεχωριστής μελέτης.

Ο πρώτος στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η διενέργεια συστηματικής ανασκόπησης των διαθέσιμων προοπτικών μελετών που εκτιμούν τη γνωστική λειτουργία σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο. Αν και ορισμένες πρόσφατες ανασκοπήσεις έχουν εξετάσει τη σχέση του μεταβολικού συνδρόμου με τη γνωστική λειτουργία, δεν υπάρχει ακόμη καθολική συναίνεση. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην ποικιλία των γνωστικών τομέων και των δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται στην αξιολόγηση.

Πέντε συστηματικές ανασκοπήσεις [217-221] και δύο μετα-αναλύσεις [222, 223] ανέφεραν μικρή αλλά αρνητική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με τη γνωστική λειτουργία, ενώ δύο άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις κατέληξαν σε ασαφή αποτελέσματα [224, 225]. Από τις παραπάνω μελέτες, μόνο δύο ανέλυσαν τα διαθέσιμα δεδομένα χρησιμοποιώντας ομαδοποιήσεις για τους διαφορετικούς γνωστικούς τομείς, αλλά είτε περιλάμβαναν μόνο

---

<sup>1</sup> Η παρούσα μελέτη έχει δημοσιευτεί από τους Koutsonida, M., Markozannes, G., Bouras, E., Aretouli, E., & Tsilidis, K. K. (2022). Metabolic syndrome and cognition: A systematic review across cognitive domains and a bibliometric analysis. *Frontiers in Psychology*, 13, 981379.

συγχρονικές μελέτες [224] είτε ένα συνδυασμό διαφορετικών σχεδίων μελέτης [222], περιπλέκοντας με αυτό το τρόπο τη χρονική ακολουθία και την τεκμηρίωση της αιτιότητας.

Λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό επιπολασμό των νευρογνωστικών διαταραχών [226], είναι κρίσιμη η καθυστέρηση της εμφάνισης και της εξέλιξης αυτών των διαταραχών με όλους τους διαθέσιμους τρόπους, συμπεριλαμβανομένων των κατάλληλων παρεμβάσεων γνωστικής αποκατάστασης [227]. Ωστόσο, για να σχεδιαστούν επιτυχημένα προγράμματα γνωστικής αποκατάστασης πρέπει να υπάρχει προηγούμενη γνώση σχετικά με τους γνωστικούς τομείς που επηρεάζονται και στους οποίους χρειάζεται να εστιαστεί η παρέμβαση.

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση είχε δύο επιμέρους στόχους. Πρώτον, τη διερεύνηση τη σχέσης μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και της έκπτωσης στους ξεχωριστούς γνωστικούς τομείς, αξιοποιώντας μόνο τις προοπτικές μελέτες οι οποίες είναι λιγότερο επιρρεπείς σε προκαταλήψεις, όπως η αντίστροφη αιτιότητα. Δεύτερον, την πραγματοποίηση μιας συμπληρωματικής περιγραφικής ανάλυσης για την παρουσίαση των γενικών τάσεων και των ερευνητικών κενών στο τομέα της γνωστικής λειτουργίας των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο μέσω της βιβλιομετρικής ανάλυσης.

## **2.1.2 Μέθοδος**

### *2.1.2.1 Στρατηγική αναζήτησης συστηματικής ανασκόπησης*

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις PubMed και Scopus για την περίοδο έως 15 Δεκεμβρίου 2021. Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο ακόλουθος: «(metabolic syndrome) AND (cognition OR cognitive impairment OR cognitive decline OR cognitive function OR cognitive dysfunction)». Η εξέταση των μελετών που βρέθηκαν ολοκληρώθηκε ανεξάρτητα από δύο ερευνητές που εργάστηκαν για τη δημοσίευση του άρθρου που αντιστοιχεί στην παρούσα διατριβή. Σε περίπτωση διαφωνίας, προβλέφθηκε η συνδρομή ενός έμπειρου επιδημιολόγου προκειμένου να επιτευχθεί κοινά αποδεκτή απόφαση.

Οι ανακτηθέντες μελέτες εξετάστηκαν με βάση τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης: α) οι μελέτες διενεργήθηκαν σε ενήλικα άτομα (18 ετών και άνω), β) τα άτομα δεν είχαν σοβαρή ψυχιατρική ή νευρολογική νόσο, γ) η έκθεση ήταν το μεταβολικό σύνδρομο ως κλινική

οντότητα και όχι οι μεμονωμένοι παράγοντές του, δ) η έκβαση ήταν η μέτρηση των γνωστικών ικανοτήτων με βάση την επίδοση σε χορηγούμενες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, ε) οι μελέτες είχαν προοπτικό σχεδιασμό. Αποκλείστηκαν μελέτες που χρησιμοποίησαν ως έκβαση συναφή γνωστικά σύνδρομα, όπως MCI ή η άνοια. Οι μελέτες συμπεριλήφθηκαν ανεξαρτήτως της γλώσσας δημοσίευσης, του τύπου των διαγνωστικών κριτηρίων που χρησιμοποιήθηκε για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου και τις συγκεκριμένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες που αξιολογήθηκαν για την αξιολόγηση των γνωστικών ικανοτήτων.

Οι βιβλιογραφικές αναφορές από τις συστηματικές ανασκοπήσεις και τις μετα-αναλύσεις ελέγχθηκαν για τον εντοπισμό πιθανών συμπληρωματικών επιλέξιμων μελετών. Αρχικά, εξετάστηκαν οι τίτλοι των μελετών και στη συνέχεια ελέγχθηκαν οι περιλήψεις και το πλήρες κείμενο των μελετών, εφόσον πληρούνταν τα κριτήρια ένταξης σε κάθε βήμα. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση διενεργήθηκε σύμφωνα με τις κατευθύνσεις για τις συστηματικές ανασκοπήσεις του Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses – PRISMA.

#### 2.1.2.2 *Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας*

Μετά την επιλογή των μελετών εξήχθησαν δεδομένα σχετικά με τα χαρακτηριστικά της μελέτης (τίτλος, κύριος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης), τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (χώρα προέλευσης, κατανομή ηλικίας και φύλου, περίοδος παρακολούθησης, μέγεθος δείγματος), τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου (κριτήρια, διάρκεια διάγνωσης), την έκβαση (συγκεκριμένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, γνωστικός τομέας) και τη μεθοδολογία (στατιστική ανάλυση, συμμεταβλητές). Οι γνωστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μελέτη ταξινομήθηκαν στους εκάστοτε γνωστικούς τομείς σύμφωνα με την ταξινόμηση των Lezak, Howieson, Loring και Fischer [85]. Ειδικότερα, ταξινομήθηκαν στο γενικό γνωστικό επίπεδο, τη μνήμη, τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη προσοχή, τη γλώσσα και τις οπτικο-χωρικές ικανότητες.

Η ποιότητα κάθε συμπεριλαμβανόμενης μελέτης αξιολογήθηκε με την Κλίμακα Newcastle-Ottawa (NOS) για μελέτες κοόρτης [228]. Η κλίμακα NOS (Πίνακας A1) αποτελείται από 8 σημεία και αξιολογεί την ποιότητα της μελέτης σε τρεις τομείς, την επιλογή του δείγματος, τη συγκρισιμότητα του δείγματος και την αξιολόγηση του αποτελέσματος. Τα κριτήρια NOS

χρησιμοποιήθηκαν για την ποιοτική αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας σχετικά με τη γενίκευση και το σφάλμα επιλογής, το συστηματικό σφάλμα πληροφόρησης, τη μεροληψία αντίστροφης αιτιότητας, το υπολειπόμενο συγχυτικό σφάλμα, την επάρκεια περιόδου παρακολούθησης και τη μεροληψία λόγω απώλειας παρακολούθησης.

### 2.1.2.3 Στατιστική ανάλυση

Δεν πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση των μελετών όπως είχε αρχικά προγραμματιστεί, λόγω σημαντικής ετερογένειας όσον αφορά τους εξεταζόμενους γνωστικούς τομείς, τις χορηγούμενες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, το είδος των βαθμολογιών και τα αναφερόμενα στατιστικά μέτρα. Για παράδειγμα, τα αποτελέσματα αναλύθηκαν είτε ως οι τελικές βαθμολογίες κατά την περίοδο παρακολούθησης (ακατέργαστες ή μετασχηματισμένες, π.χ. z-scores) είτε η μεταβολή στις βαθμολογίες (διαφορά μεταξύ αρχικής και τελικής αξιολόγησης). Συνεπώς, η ποιοτική σύνθεση των αποτελεσμάτων θεωρήθηκε ως η πλέον κατάλληλη προσέγγιση για την παρουσίασή τους.

Τα διαγράμματα άλμπατρος [229] χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να απεικονιστούν τα αποτελέσματα κάθε μελέτης σύμφωνα με το μέγεθος του δείγματος και να εντοπιστούν πιθανές πηγές ετερογένειας. Τα διαγράμματα άλμπατρος είναι διαγράμματα διασποράς του μεγέθους του δείγματος έναντι των τιμών του αμφίπλευρου επιπέδου σημαντικότητας (τιμή  $p$  two-sided) που διαχωρίζονται από την παρατηρούμενη κατεύθυνση της επίδρασης και απεικονίζουν την παρουσία μικρής μεροληψίας της μελέτης.

### 2.1.2.4 Βιβλιομετρική ανάλυση

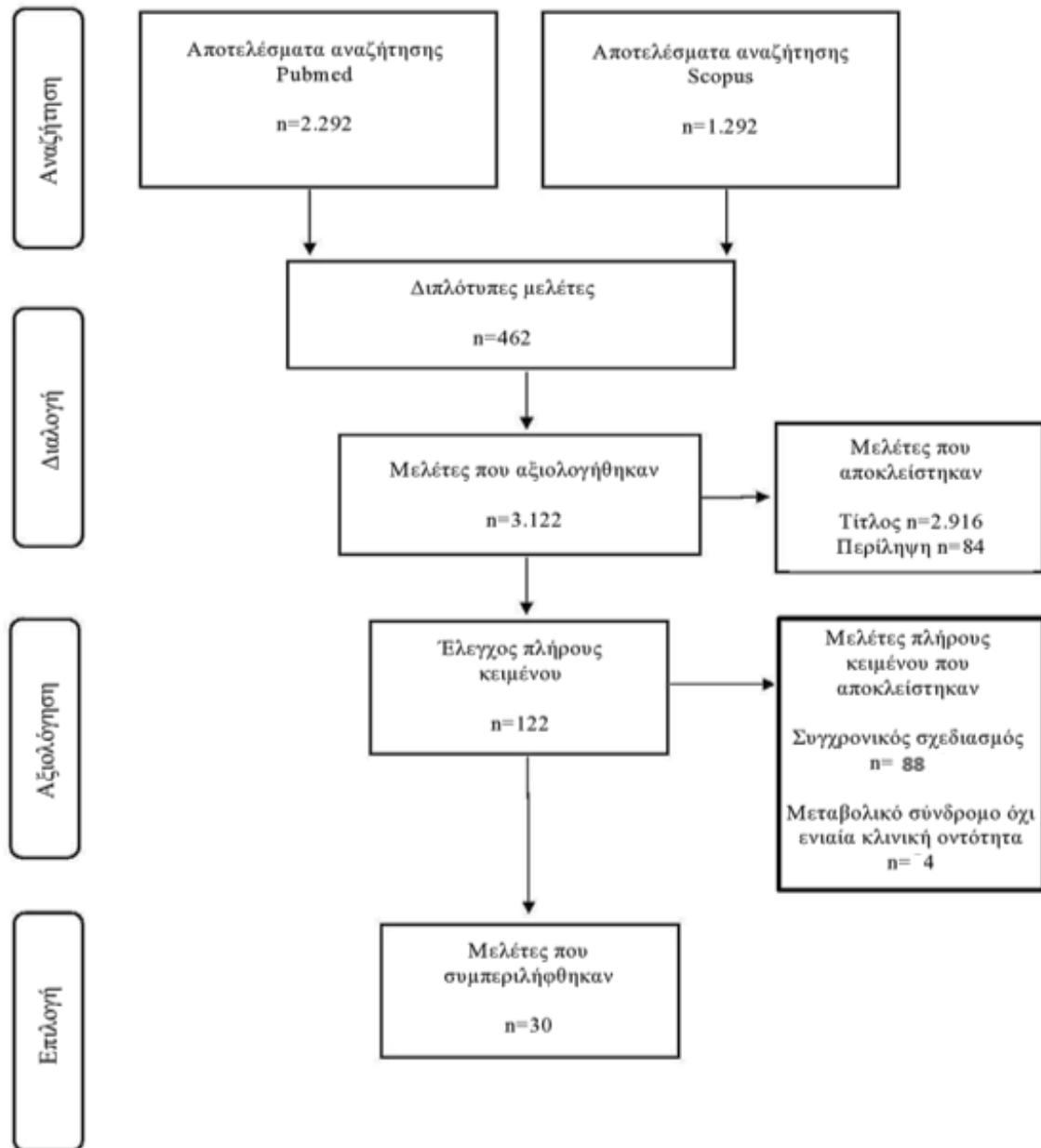
Πραγματοποιήθηκε βιβλιομετρική ανάλυση χρησιμοποιώντας το πακέτο Bibliometrix στο στατιστικό περιβάλλον προγραμματισμού R v 3.5.3. για την ποσοτική ανάλυση και περιγραφή των τάσεων στα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν. Συγκεκριμένα, οι αναλύσεις περιλάμβαναν μια επισκόπηση των θεμάτων που εξετάστηκαν, των κορυφαίων μελετών σε αναφορές, των πιο παραγωγικών χωρών και των πιο σχετικών λέξεων-κλειδιών.

### 2.1.3 Αποτελέσματα

#### 2.1.3.1 Περιγραφή των χαρακτηριστικών των συμπεριλαμβανομένων μελετών

Στην αρχική αναζήτηση εντοπίστηκαν συνολικά 3584 μελέτες (Εικόνα 1). Από αυτές αφαιρέθηκαν 462 διπλότυπες μελέτες, 3000 μελέτες εξαιρέθηκαν με βάση τον τίτλο και την περίληψη και 92 μελέτες με βάση το πλήρες κείμενο. Οι λόγοι για την εξαίρεση των μελετών πλήρους κειμένου ήταν ο μη-προοπτικός σχεδιασμός (n=88) και η μη-χρήση του μεταβολικού συνδρόμου ως ενιαία κλινική οντότητα αλλά ως ξεχωριστοί παράγοντες (n=4). Τελικά, 30 σχετικές μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση [182-197, 200, 201, 230-241].

Οι 30 μελέτες αποτελούνταν από 62471 συμμετέχοντες (54.9% γυναίκες) με ηλικία άνω των 50 ετών κατά την αρχική νευροψυχολογική αξιολόγηση. Δώδεκα μελέτες πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη, 9 στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ), 7 στην Ασία, 1 στη Βραζιλία και 1 μελέτη ήταν πολυεθνική. Τέσσερις μελέτες περιλάμβαναν μόνο γυναίκες και 5 μελέτες μόνο άνδρες. Το μέγεθος του δείγματος κυμαινόταν από 43 έως 7035 συμμετέχοντες (μέσο μέγεθος δείγματος 1178 συμμετέχοντες), και οι 16 μελέτες περιλάμβαναν περισσότερους από 1000 συμμετέχοντες. Η περίοδος παρακολούθησης κυμαινόταν από 1 έτος έως 16 έτη (μέση διάρκεια 5 έτη). Οι περισσότερες μελέτες (n=21, 70%) χρησιμοποίησαν τα κριτήρια NCEP-ATP III για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη νευροψυχολογική δοκιμασία ήταν η Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης (Mini-Mental State Examination – MMSE) [242], η οποία χρησιμοποιήθηκε είτε μόνη της (6 μελέτες), είτε σε συνδυασμό με άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες που αξιολογούν τη μνήμη, την προσοχή και τις εκτελεστικές λειτουργίες (8 μελέτες) (Πίνακας 2).



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής αναζήτησης.

**Πίνακας 2.** Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.

Πρώτος συγγραφέας (Έτος δημοσίευσης)	Πηγή συμμετεχόντων (Χώρα)	Μέγεθος δείγματος	Χαρακτηριστικά κατά την ένταξη στη μελέτη		Διάρκεια παρακολο ύθησης, χρόνια <sup>a</sup>	Κριτήρια MetS	Διάγνωση MetS, %	Γνωστικοί τομείς	Νευροψυχολογικές δοκιμασίες
			Φύλο, %	Μέσος όρος ηλικίας, χρόνια					
Akbaraly (2010)	Whitehall II study (Ηνωμένο Βασίλειο)	4150	26.1 <sup>b</sup>	61.1	10	NCEP-ATP III	8.3	G, M, Ef, L	Ανάκληση 20 λέξεων, AH4-1, Mill Hill δοκιμασία λεξιλογίου, VF, MMSE
Bangen (2019)	Framingham Heart Study, Offspring Cohort (ΗΠΑ)	2892	53.7	62.3	15	NCEP-ATP III	70	G, M, Ef	Λογική Μνήμη (WMS), Οπτική Αναπαραγωγή (WMS), Λεκτικά Σχετιζόμενα Ζεύγη (WMS), TMT-A, TMT-B, Μνημονικό πεδίο ψηφίων (WMS), Ομοιότητες (WAIS), FAS, CF (Ζώα), Δοκιμασία Οπτικής Οργάνωσης του Hooper, Δοκιμασία Κατονομασίας της Βοστώνης 30 αντικειμένων CAMCOG, AH4-1, δοκιμασία χρόνου αντίδρασης τεσσάρων επιλογών
Creavin (2012)	Caerphilly Prospective study (Ηνωμένο Βασίλειο)	1225	0	52.8 <sup>c</sup>	13	WHO	10	G, Ef, A	Καθυστερημένη ανάκληση λέξεων, DSST (WAIS-R), FAS
Dearborn (2014)	Atherosclerosis Risk in Communities cohort (ΗΠΑ)	10478	56.2	54.1	9	AHA	36.5	M, Ef, A	λίστες λέξεων που δημιουργήθηκαν για τη μελέτη Health and Retirement Study, CF (Ζώα)
Gallagher (2016)	English Longitudinal Study of Ageing (Ηνωμένο Βασίλειο)	5590	55.1	67.2	4	IDF	26.7	M, Ef	MMSE, Απλός Χρόνος Αντίδρασης (CDR), Χρόνος Αντίδρασης Επιλογής (CDR), Ταχύτητα Ψηφίων (CDR), μνημονική δοκιμασία αναγνώρισης λέξεων, Κινέζικο MMSE
Harrison (2015)	Newcastle 85+ Study (Ηνωμένο Βασίλειο)	478	62.2	85	5	NCEP-ATP III <sup>d</sup>	27.4	G, M, A	Ιαπωνικό MMSE, Δοκιμασία Μνήμης Σκηνών, VF(αρχικό γράμμα κα)
Ho (2008)	Singapore Longitudinal Ageing Studies (Σιγκαπούρη)	1352	66.3	65.4	2	IDF	26.3	G	SDMT, δοκιμασία μνήμης East Boston, Μνημονικό πεδίο ψηφίων-οπισθοχωρητική συνθήκη (WAIS-IV)
Katsumata (2012)	Keys to Optimal Cognitive Aging Project (Ιαπωνία)	148	74.3	85	3	NCEP-ATP III	33.1	G, M, Ef	Καθυστερημένη ανάκληση λέξεων, DSST (WAIS-R), FAS
Kazlauskaitė (2020)	Study of Women's Health Across the Nation inception cohort (ΗΠΑ)	2149	100	46.4	13	Cardio- Metabolic Health Alliance	29.5	M, Ef, A	
Knopman (2009)	Atherosclerosis Risk in Communities cohort (ΗΠΑ)	1130	62	59	14	NCEP-ATP III	46	M, Ef, A	

Komulainen (2007)	North Karelia Project (Φιλανδία)	101	100	63.7	12	NCEP-ATP III	13	G. M. A	MMSE, ανάκληση λέξεων, δοκιμασία προοπτικής μνήμης, δοκιμασία Stroop, δοκιμασία Αντικατάστασης Γραμμάτων-Ψηφίων
Lee (2010)	Gwangju Dementia and Mild Cognitive Impairment Study (Κορέα)	596	58.4	72	2	NCEP-ATP III	34.7	G	Κορεάτικο MMSE
Liu (2013)	Longitudinal Older Veteran study (Ταϊβάν)	229	0	82.4	1	NCEP-ATP III	22.5	G	MMSE
McEvoy (2012)	Rancho Bernardo Study (ΗΠΑ)	993	58.8	66.8	16	NCEP-ATP III	11	G. M. Ef	MMSE, TMT-B, δοκιμασία επιλεκτικής υπενθύμισης Buschke-Fuld, CF
Neergaard (2017)	Prospective Epidemiological Risk Factor Study (Δανία)	1759	100	68	15	IDF		G. Ef	Short Blessed Test, CF (Ζώα)
Overman (2017)	European Male Ageing Study (Βέλγιο, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιταλία, Πολωνία, Σουηδία, Ισπανία, Ουγγαρία, Εσθονία)	1965	0	59.3	5	NCEP-ATP III <sup>d</sup>	28.8	M. A. C	ROCF, DSST (WAIS-III), Μνήμη Τοπογραφικής Αναγνώρισης Camden
Przybycien-Gaweda (2020)	Singapore Longitudinal Ageing Studies (Σιγκαπούρη)	262	62.6	65.3	5	NCEP-ATP III <sup>e</sup>	27	G. M. Ef. A	SDMT, Ευχέρεια Σχεδιασμού, Σχέδιο Κύβων, TMT-A, TMT-B, Μνημονικό πεδίο ψηφίων, CF (Ζώα), Οπτική Αναπαραγωγή, RAVLT
Raffaitin (2011)	Three-City Study (Γαλλία)	7035	61	73.4	4	NCEP-ATP III <sup>d</sup>	15.8	G. M. Ef	MMSE, σηματολογική ευχέρεια του Isaac, BVRT
Shigaeff (2017)	Universidade Federal de Sao Paulo. Serviço Social do Comércio (Βραζιλία)	43			1	NCEP-ATP III <sup>d</sup>	50	M. Ef. A. C. L	TMT-A, TMT-B, Μνημονικό πεδίο ψηφίων (WAIS-III), RAVLT, WCST, Σχέδιο Κύβων (WAIS- III), Δοκιμασία Κατονομασίας της Βοστώνης, FAS
Soldevila-Domenech (2021)	PREDIMED-Plus-Cognition sub-study (Ισπανία)	487	50.5	65.2	3	IDF	100	G. M. Ef	RAVLT, ROCF, SDMT, δοκιμασία Stroop, δοκιμασία στοιχήματος Iowa, δοκιμασία Συνεχόμενης Ακουστικής Προσοχής Conner
van den Berg (2007)	Leiden 85-plus Study (Ολλανδία)	497	63	85	5	NCEP-ATP III	42	G. M. Ef. A	MMSE, δοκιμασία Stroop, δοκιμασία αντικατάστασης γραμμάτων και ψηφίων, μάθηση 12 λέξεων
Viscogliosi (2016)	“Merry House” clinic (Ιταλία)	104	56	80.2	1	NCEP-ATP III	29.8	Ef	CDT
Viscogliosi (2017)	Finland. Italy. and the Netherlands Elderly Study (Ιταλία)	195	0	76.1	10	NCEP-ATP III	24.6	G	MMSE
Wang (2021)	Department of Geriatric Medicine at Xuanwu Hospital (Κίνα)	202	34.2	75.9	1	Chinese Medical Association	49.5	G	MMSE

Watts (2013)	Brain Aging Project (ΗΠΑ)	66	58	74.2	2	Factor analysis	33	G. M. A	MMSE, Λογική Μνήμη (WMS-R), δοκιμασία Επιλεκτικής Υπενθύμισης Ελεύθερης και με Σήματα (WMS-R), Σειροθέτηση Γραμμάτων και Αριθμών (WAIS), DSST (WAIS), δοκιμασία Stroop
Wu (2021)	Taiwan biobank (Ταϊβάν)	5693	60.1	63.7	10	NCEP-ATP III	27.5	M. A. C. L	MMSE
Xiong (2006)	Duke Twins Study of Memory in Aging (ΗΠΑ)	3573	0	65.8	12	WHO	4.5	G	TICS-m
Yaffe (2004)	Health. Aging and Body Composition study (ΗΠΑ)	2632	52	73.6	5	NCEP-ATP III	38.6	G	3MS
Yaffe (2007)	Sacramento Area Latino Study on Aging (ΗΠΑ)	1624	58.5	70.5	3	NCEP-ATP III	44	G. M	3MS, καθυστερημένη ανάκληση λίστας λέξεων
Yaffe (2009)	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial (25 χώρες, κυρίως από ΗΠΑ και Ευρώπη)	4895	100	66.2	4	NCEP-ATP III	10.2	G	Short Blessed Test

**Συντομογραφίες:** MetS: Metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο, NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III – Εθνικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα για τη Χοληστερόλη για τη θεραπεία ενηλίκων III, WHO: World Health Organization – Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, AHA: American Heart Association – Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, IDF: International Diabetes Federation – Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη, G: global cognition – γενικό γνωστικό επίπεδο, M: memory – μνήμη, Ef: executive functions – εκτελεστικές λειτουργίες, L: language – γλώσσα, A: attention – προσοχή, C: construction – κατασκευαστικές ικανότητες, AHA-1: Alice Heim 4 test-part 1 – δοκιμασία Alice Heim 4-μέρος 1, VF: Verbal Fluency test – λεκτική ευχέρεια, MMSE: Mini-Mental State Examination – Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης, WMS: Wechsler Memory Scale – Κλίμακα Μνήμης του Wechsler, TMT-A: Trail Making Test-part A – Δοκιμασία Οπτικοηχητικής Ιχνηλάτισης-μέρος A, TMT-B: Trail Making Test-part B – Δοκιμασία Οπτικοηχητικής Ιχνηλάτισης-μέρος B, FAS: phonemic verbal fluency test with the letters F, A and S – φωνημική λεκτική ευχέρεια με τα γράμματα Φ, Α και Σ, CF: Category Fluency test – σημασιολογική λεκτική ευχέρεια, CAMCOG: Cambridge Cognition Examination – Εξέταση Νοητικής Λειτουργίας Cambridge, DSST: Digit Symbol Substitution Test – δοκιμασία Κωδικοποίησης, WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised – Κλίμακα Νοημοσύνης Ενηλίκων Wechsler-Αναθεωρημένη έκδοση, CDR: Cognitive Drug Research, SDMT: Symbol Digit Modalities Test – Δοκιμασία Αντικατάστασης Ψηφίων-Συμβόλων, ROCF: Rey-Osterrieth complex figure – δοκιμασία Πολύπλοκου Σχεδίου Rey-Osterrieth, RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test – Δοκιμασία Ακουστικής Λεκτικής Μάθησης του Rey, BVRT: Benton Visual Retention Test – Δοκιμασία Οπτικής Διατήρησης του Benton, WCST: Wisconsin Card Sorting Test – Δοκιμασία Ταξινόμησης Καρτών του Wisconsin, CDT: Clock Drawing Test – δοκιμασία σχεδίασης ρολογιού, TICS-m: Modified Telephone Interview for Cognitive Status – Τηλεφωνική Συνέντευξη για τη Γνωστική Κατάσταση-τροποποιημένη έκδοση, 3MS: Modified Mini-Mental State Examination – Τροποποιημένη Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης.

**Σημειώσεις:** <sup>a</sup> για τις γνωστικές αξιολογήσεις <sup>b</sup> όχι στην ένταξη της μελέτης <sup>c</sup> διάμεσος <sup>d</sup> αναθεώρηση 2005 <sup>e</sup> αναθεώρηση 2009

Η αξιολόγηση της ποιότητας για κάθε μελέτη παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν αντιπροσωπευτικό δείγμα του γενικού πληθυσμού (n=25, 83.3%) με ελάχιστη επιρροή της μεροληψίας επιλογής (n=29, 96.7%). Η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου διαπιστώθηκε χρησιμοποιώντας ανθρωπομετρικές, κλινικές και βιοχημικές μετρήσεις (n=29, 96.7%), και σχεδόν όλες οι μελέτες χορήγησαν επικυρωμένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες για την αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας (n=28, 93.3%). Σχεδόν οι μισές από τις μελέτες έλεγξαν σημαντικούς συγχυτικούς παράγοντες, δηλαδή το φύλο, την ηλικία και την εκπαίδευση (n=14, 46.7%), ενώ λιγότερες μελέτες έλεγξαν επιπρόσθετους παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η χρήση αλκοόλ, η σωματική δραστηριότητα και η κατάθλιψη (n=11, 36.7%), και 5 μελέτες (16.7%) δεν διόρθωσαν για όλους τους σημαντικούς συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, εκπαίδευση). Παρά το γεγονός ότι ένας μεγάλος αριθμός μελετών που συμπεριλήφθηκε είχε επαρκή περίοδο παρακολούθησης 4 ετών ή μεγαλύτερη (n=21, 70%), οι απώλειες συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν ένας κοινός περιορισμός (n=15, 50%). Ένας άλλος περιορισμός ήταν η μεροληψία αντίστροφης αιτιότητας, καθώς ένας σημαντικός αριθμός μελετών που συμπεριλήφθηκαν δεν έλεγξαν την παρουσία γνωστικής έκπτωσης κατά την έναρξη (n=13, 43.3%).



### 2.1.3.2 Η συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με τις γνωστικές ικανότητες σε κάθε γνωστικό τομέα

Τα αποτελέσματα των μελετών δίνονται συνοπτικά στο Πίνακα 4 και αναλύονται παρακάτω ξεχωριστά για κάθε γνωστικό τομέα.

#### 2.1.3.2.1 Γενικό γνωστικό επίπεδο

Το γενικό γνωστικό επίπεδο αναφέρεται στο επίπεδο της γενικής γνωστικής λειτουργίας ενός ατόμου. Αξιολογήθηκε σε 22 από τις 30 μελέτες με 5 διαφορετικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες.

Δεκατρείς μελέτες εξέτασαν το γενικό γνωστικό επίπεδο χρησιμοποιώντας τη Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης (Mini-Mental State Examination – MMSE), η οποία είναι μια σύντομη κλίμακα 30 στοιχείων που αξιολογεί τον προσανατολισμό, την προσοχή, τη μνήμη, τη γλώσσα και τις κατασκευαστικές ικανότητες. Τέσσερις μελέτες ανέφεραν υψηλότερα ποσοστά γνωστικής έκπτωσης σε συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο [185, 188, 233, 236], ενώ άλλες τρεις μελέτες δεν ανέφεραν σημαντική συσχέτιση [191, 232, 234]. Μια μελέτη βρήκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και χαμηλότερων γνωστικών επιπέδων [186], αλλά άλλες τρεις όχι [187, 197, 230]. Οι μελέτες που παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με την έκπτωση στη γνωστική λειτουργία είχαν μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος (εύρος 195-7035 συμμετέχοντες, διάμεσο μέγεθος δείγματος 596 συμμετέχοντες) και όρισαν το μεταβολικό σύνδρομο με διάφορα κριτήρια (NCEP-ATP III, IDF, κριτήρια του Κινεζικού Ιατρικού Συλλόγου), αλλά είχαν μικρότερη περίοδο παρακολούθησης (εύρος 1-10 έτη, διάμεσος 2 έτη) συγκριτικά με τις μελέτες που ανέφεραν μη-στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις (εύρος 66-4150 συμμετέχοντες, διάμεσος 277 συμμετέχοντες, κριτήρια NCEP-ATP III σε όλες τις μελέτες εκτός από μία, εύρος περιόδου παρακολούθησης 2-16 έτη, διάμεσος 7.5 έτη).

Υπήρχαν 2 μελέτες που βρήκαν προστατευτικό ρόλο του μεταβολικού συνδρόμου στα ποσοστά γνωστικής έκπτωσης. Οι μελέτες αυτές όρισαν το μεταβολικό σύνδρομο με τα κριτήρια NCEP-ATP III και εξέτασαν ηλικιωμένα άτομα άνω των 75 ετών [201] και άνω των 85 ετών [200] με τη MMSE. Οι συγγραφείς απέδωσαν αυτό το εύρημα στο λογικό σφάλμα επιβίωσης, δηλαδή στην πιθανότητα τα άτομα που καταφέρνουν να επιβιώσουν έως αυτήν την ηλικία με την παρουσία των επιβαρυντικών παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου, ίσως είναι λιγότερο ευάλωτα στις δυσμενείς επιπτώσεις τους.

**Πίνακας 4.** Σύνοψη των αποτελεσμάτων ανά γνωστικό τομέα, μέτρα επίδρασης και συμμεταβλητές των μελετών που περιλαμβάνονται.

Πρώτος συγγραφέας (Έτος δημοσίευσης)	ΓΕΝΙΚΟ ΓΝΩΣΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ				ΜΝΗΜΗ			ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ				ΠΡΟΣΟΧΗ				Συμμεταβλητές	
	Μέτρο επίδρασης	Αρχικά επίπεδα	Τελικά επίπεδα	Γνωστική αλλαγή	Μέτρο επίδρασης	Αρχικά επίπεδα	Τελικά επίπεδα	Γνωστική αλλαγή	Μέτρο επίδρασης	Αρχικά επίπεδα	Τελικά επίπεδα	Γνωστική αλλαγή	Μέτρο επίδρασης	Αρχικά επίπεδα	Τελικά επίπεδα		Γνωστική αλλαγή
Akbaraly (2010)	F		NS		F		NS		F		NS						ηλικία, φύλο, εκπαίδευση ή επάγγελμα, οικογενειακή κατάσταση, κάπνισμα, αλκοόλ, σωματική δραστηριότητα, κατάθλιψη, στεφανιαία νόσο
Bangen (2019)	$\beta$	-	-	NS	$\beta$	-	NS	NS	$\beta$	-	-	NS					ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, κάπνισμα
Creavin (2012)	$\beta$		NS						$\beta$		-		$\beta$		NS		ηλικία, κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, κάπνισμα, αλκοόλ, πρότερο γνωστικό επίπεδο
Dearborn (2014) γυναίκες					$\beta$	-		NS	$\beta$	-		NS	$\beta$	NS	NS		ηλικία, εκπαίδευση, φυλή-κέντρο εξέτασης, κάπνισμα, αλκοόλ, στεφανιαία νόσο
Dearborn (2014) άνδρες					$\beta$	-		NS	$\beta$	-		NS	$\beta$	NS	NS		
Gallagher (2016)					$\beta$			NS	$\beta$			NS					ηλικία, φύλο, γνωστική εκτίμηση κατά την έναρξη, διάρκεια παρακολούθησης
Harrison (2015)	$\beta$	NS		NS	$\beta$	NS		NS					$\beta$	NS	NS		φύλο, εκπαίδευση, οικογενειακή κατάσταση κάπνισμα, αλκοόλ, ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου/ισχαιμικής καρδιακής νόσου/καρδιακής ανεπάρκειας

Ho (2008)	OR	–	–										ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, κάπνισμα, αλκοόλ, δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου, κατάθλιψη, ύπαρξη APOE-e4, βαθμολογία MMSE κατά την έναρξη, διάρκεια παρακολούθησης
Katsumata (2012)	$\beta$	NS	NS	$\beta$	NS	NS	$\beta$	–	NS				ηλικία, φύλο, εκπαίδευση
Kazlauskaitė (2020)				$\beta$	NS	NS	$\beta$	NS	NS	$\beta$	NS	–	ηλικία, εκπαίδευση, οικονομικός περιορισμός, φυλή-κέντρο εξέτασης, κάπνισμα, αλκοόλ, σωματική δραστηριότητα, προβλήματα ύπνου, κατάθλιψη, άγχος, αγγειοκινητικά συμπτώματα, στάδια εμμηνόπαυσης/ορμονοθεραπεία
Knopman (2009)				$\beta$		NS	$\beta$		–	$\beta$		NS	ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, φυλή
Komulainen (2007)	OR	NS	NS	OR		–				OR	NS		ηλικία, εκπαίδευση, κατάθλιψη
Lee (2010)	F	–	–										ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, ύψος, βάρος, βαθμολογία MMSE κατά την έναρξη, διάρκεια παρακολούθησης
Liu (2013)	OR	NS	+										κάπνισμα
McEvoy (2012) γυναίκες	$\beta$	NS	NS	$\beta$	NS	NS	$\beta$	NS	–	$\beta$	NS	NS	ηλικία, εκπαίδευση, κατάθλιψη, επίδραση εξάσκησης
McEvoy (2012) άνδρες	$\beta$	NS	NS	$\beta$	NS	NS	$\beta$	NS		$\beta$	NS	NS	
Neergaard (2017)	OR		NS NS				OR		NS				ηλικία, εκπαίδευση, κάπνισμα, αλκοόλ, σωματική δραστηριότητα, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Overman (2017)					$\beta$ , OR $\beta$ , OR			NS NS				$\beta$ , OR			NS	ηλικία, εκπαίδευση, κέντρο εξέτασης, κάπνισμα, αλκοόλ, σωματική δραστηριότητα, κατάθλιψη, καρδιαγγειακή νόσος/εγκεφαλικό	
Przybycien-Gaweda (2020)	$\beta$	NS	-	NS	$\beta$	-	-	NS	$\beta$	-	-	NS	$\beta$ $\beta$	- NS	- -	NS	ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, κάπνισμα, αλκοόλ, δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου, κατάθλιψη, ύπαρξη APOE-e4, καρδιαγγειακή νόσος/εγκεφαλικό
Raffaitin (2011)	HR	-		-	HR	-		-	HR	-		NS					ηλικία, φύλο εκπαίδευση, κέντρο εξέτασης, κάπνισμα, κατάθλιψη, ύπαρξη APOE-e4, καρδιαγγειακή νόσος, βαθμολογία στη δοκιμασία κατά την έναρξη
Shigaeff (2017)					U	NS	NS		U	NS	NS		U	NS	NS NS		ηλικία, εκπαίδευση, ιστορικό υπέρτασης
Soldevila-Domenech (2021)	$\beta$			NS	$\beta$			NS	$\beta$			NS					ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, IQ, κάπνισμα, βάρος κατά την έναρξη, προ-διαβήτη, διαβήτη, φαρμακευτική θεραπεία για χοληστερίνη, χρήση ηρεμιστικών, ομάδα παρέμβασης
van den Berg (2007)	$\beta$	NS		+	$\beta$	NS NS		NS NS	$\beta$	NS		+	$\beta$	NS		+	φύλο, εκπαίδευση, κατάθλιψη
Viscogliosi (2016)									<i>std.</i> $\beta$	-		-					πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες
Viscogliosi (2017)	<i>std.</i> $\beta$	NS		-													ηλικία, εκπαίδευση, οικογενειακή κατάσταση, κατάθλιψη, ύπαρξη APOE-e4, καρδιαγγειακή νόσος, βαθμολογία MMSE κατά την έναρξη, πιθανότητα έκπτωσης λειτουργικότητας, μεταβλητή

														αλληλεπίδρασης (μεταβολικό σύνδρομο)* (βαθμολογία MMSE κατά την έναρξη)
Wang (2021)	F	-	-											ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, χαρακτηριστικά επαγγέλματος, κάπνισμα, αλκοόλ, κατάσταση διαμονής
Watts (2013)	<i>std. β</i>	NS	NS	NS	<i>std. β</i>	NS	NS	NS	<i>std. β</i>	NS	NS	NS	ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, ύπαρξη APOE-e4	
Wu (2021)		-			HR, KM		NS	NS	HR, KM		-	-	ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, κάπνισμα, στεφανιαία νόσο, υπέρταση, διαβήτη τύπου 2	
Xiong (2006)	F			NS									ηλικία στη χρονική στιγμή 3, εκπαίδευση, κάπνισμα, αλκοόλ, βαθμολογία TICS-m κατά την έναρξη	
Yaffe (2004)	RR	NS	-										ηλικία, εκπαίδευση, φυλή, αλκοόλ, κατάθλιψη, εγκεφαλικό, χρήση στατινών, βαθμολογία 3MS κατά την έναρξη	
Yaffe (2007)	<i>β</i>	NS		-	<i>β</i>	NS		NS					ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, γέννηση στις ΗΠΑ, κάπνισμα, αλκοόλ, κατάθλιψη, εγκεφαλικό, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ελλείπουσες τιμές	
Yaffe (2009)	OR		NS										ηλικία, εκπαίδευση, φυλή, κατάθλιψη, θεραπεία με υδροχλωρική ραλοξιφαίνη	

**Συντομογραφίες:** F: έλεγχος F (ANOVA), U: έλεγχος Mann-Whitney, *β*: συντελεστής *β*, *std. β*: τυποποιημένος συντελεστής *β*, OR: Odds Ratio – λόγος πιθανοτήτων, HR: Hazard Ratio – λόγος κινδύνων, RR: Risk Ratio – λόγος στιγμιαίων κινδύνων, KM: καμπύλες Kaplan-Meier, NS: not significant – μη-στατιστικώς σημαντική διαφορά, APOE-e4: απολιποπρωτεΐνη E-αλληλόμορφο 4, MMSE: Mini-Mental State Examination – Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης, IQ: Intelligence Quotient – δείκτης νοημοσύνης, TICS-m: Modified Telephone Interview for Cognitive Status – Τηλεφωνική Συνέντευξη για τη Γνωστική Κατάσταση-τροποποιημένη έκδοση, 3MS: Modified Mini-Mental State Examination – Τροποποιημένη Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης, ΗΠΑ: Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής.

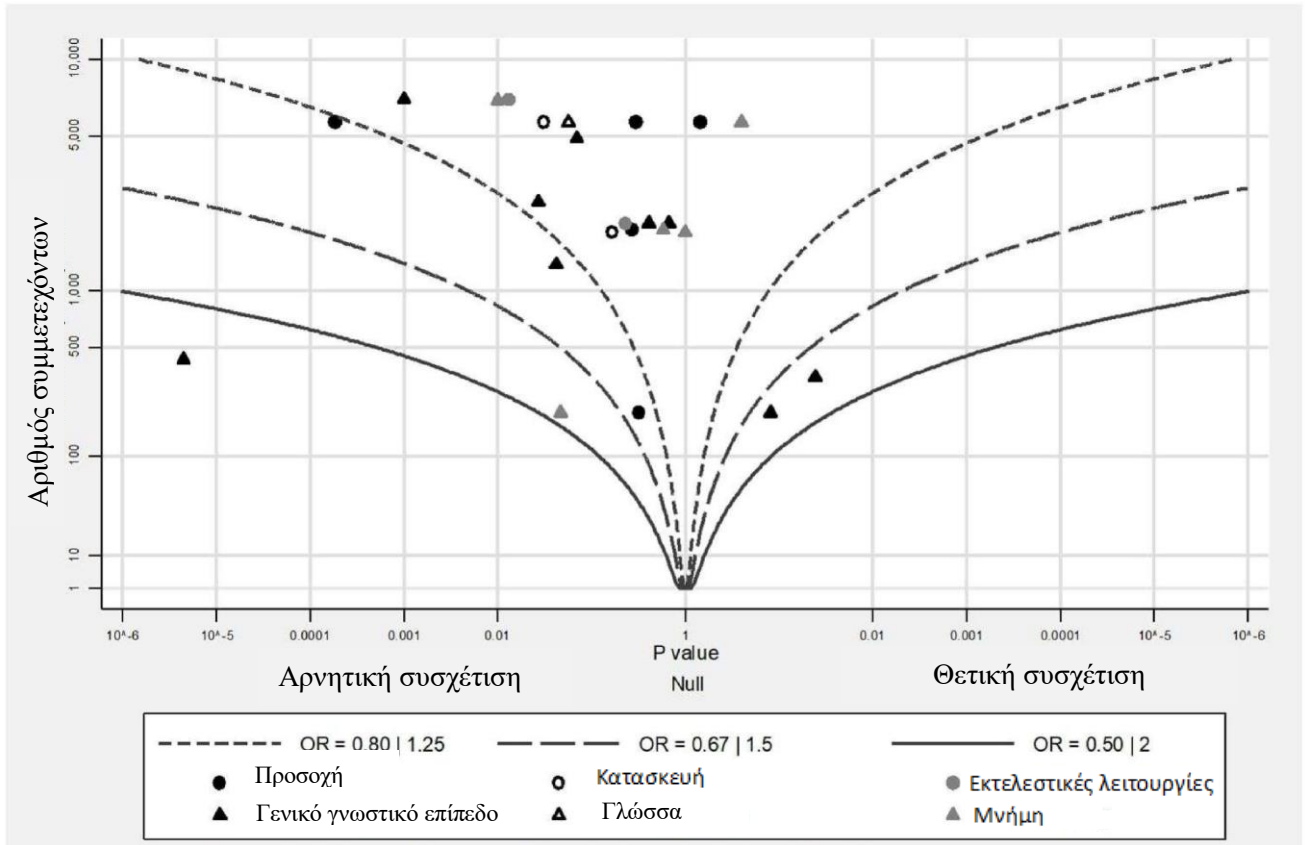
**Σημειώσεις:** Το σύμβολο συν (+) υποδηλώνει υψηλότερη επίδοση των συμμετεχόντων με μεταβολικό σύνδρομο και το σύμβολο μείον (-) χαμηλότερη επίδοση των συμμετεχόντων με μεταβολικό σύνδρομο στην αντίστοιχη νευροψυχολογική δοκιμασία.

Δύο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ [239, 240] χρησιμοποίησαν τη τροποποιημένη μορφή της MMSE (Modified MMSE – 3MS) [243], η οποία περιλαμβάνει τέσσερις επιπλέον ερωτήσεις. Και οι δύο μελέτες διαπίστωσαν ότι το μεταβολικό σύνδρομο οριζόμενο με τα κριτήρια NCEP-ATP III συνέβαλε σε χαμηλότερα γνωστικά επίπεδα μετά από 3 και 5 έτη [240], και σε τριετή γνωστική έκπτωση [239], ειδικά σε ηλικιωμένους (μέση ηλικία 74 και 70 έτη αντίστοιχα) με μεταβολικό σύνδρομο και υψηλούς δείκτες φλεγμονής.

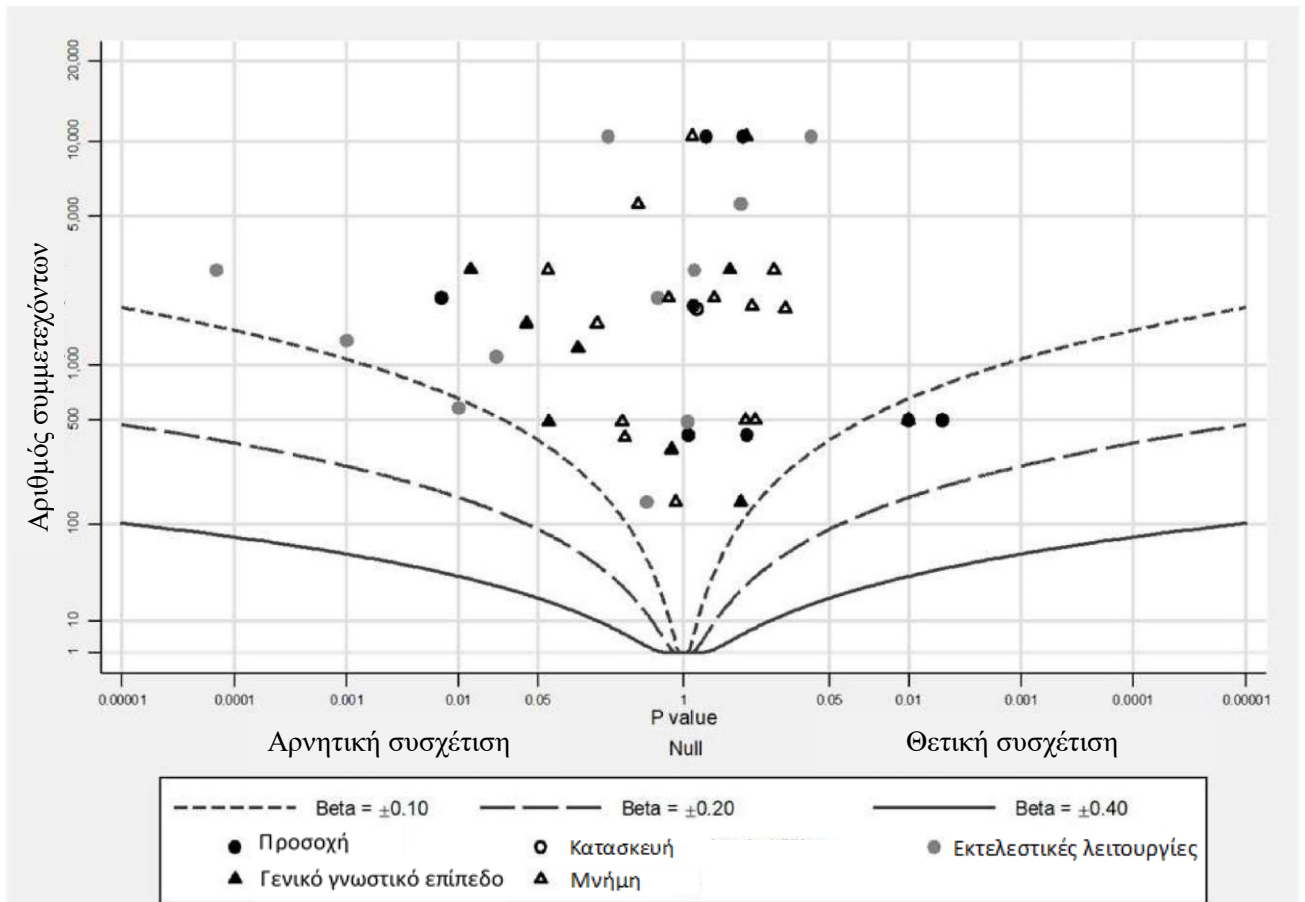
Παράλληλες μορφές της MMSE χρησιμοποιήθηκαν επίσης σε τέσσερις άλλες μελέτες που δεν εντόπισαν καμία συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου και των επιπέδων γνωστικής λειτουργίας. Συγκεκριμένα, οι Yaffe et al. (2009) [241] και Neergard et al. (2017) [194] εξέτασαν το γενικό γνωστικό επίπεδο 4895 και 1759 ηλικιωμένων γυναικών (μέση ηλικία 66.2 και 66.9 έτη) με το Short Blessed Test [244], και οι Creavin et al. (2012) [190] εξέτασαν 1.225 ηλικιωμένους άνδρες (μέση ηλικία 52,8 έτη) με την Εξέταση Νοητικής Λειτουργίας Cambridge (Cambridge Cognition Examination – CAMCOG) [245]. Όλοι οι παραπάνω ερευνητές δεν διαπίστωσαν διαφορές στο γενικό γνωστικό επίπεδο ατόμων με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Οι Xiong et al. (2006) [238] εξέτασαν δίδυμους άνδρες βετεράνους (μέση ηλικία 65.8 έτη) με τη Τηλεφωνική Συνέντευξη για τη Γνωστική Κατάσταση-τροποποιημένη έκδοση (Modified Telephone Interview for Cognitive Status – TICS-m) [246] και δεν βρήκαν χαμηλότερα γνωστικά επίπεδα στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο (κριτήρια WHO).

Τέλος, ορισμένοι ερευνητές αξιολόγησαν το γενικό γνωστικό επίπεδο χρησιμοποιώντας το ρυθμό έκπτωσης σε μια σύνθετη βαθμολογία, προερχόμενη από τις επιμέρους βαθμολογίες των δοκιμασιών των εκάστοτε γνωστικών τομέων. Ωστόσο, δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση [196, 231, 237]. Παρόλο που οι Bangen et al. (2019) [231] βρήκαν χαμηλότερα επίπεδα γνωστικής λειτουργίας, οι συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο είχαν εξαρχής χαμηλότερα επίπεδα γνωστικής επίδοσης.

Συνοπτικά, 7 από τις 22 μελέτες παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις του μεταβολικού συνδρόμου με προοπτική έκπτωση στο γενικό γνωστικό επίπεδο, και 2 άλλες μελέτες υποστήριζαν τον προστατευτικό του ρόλο. Οι μελέτες ήταν σχετικά ομοιογενείς όσον αφορά τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν (MMSE ή παρόμοια εργαλεία) και τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου (NCEP-ATP III σε 15/22 μελέτες). Μελέτες με μεγαλύτερα μεγέθη δείγματος έτειναν να αναφέρουν αρνητικές συσχετίσεις ενώ μελέτες με μικρότερα μεγέθη δείγματος έτειναν να αναφέρουν θετικές συσχετίσεις (Εικόνα 2 και 3).



**Εικόνα 2.** Διάγραμμα άλπατρος για τη σχέση του μεταβολικού συνδρόμου με τη γνωστική λειτουργία (κατηγορικές μεταβλητές).



**Εικόνα 3.** Διάγραμμα άλπατρος για τη σχέση του μεταβολικού συνδρόμου με τη γνωστική λειτουργία (συνεχείς μεταβλητές).

### 2.1.3.2.2 Μνήμη

Η μνήμη, η οποία εξετάστηκε σε 19 μελέτες, είναι ένα γνωστικό σύστημα που αποτελείται από πολλά διαφορετικά υποσυστήματα. Έτσι, μια μεγάλη ποικιλία νευροψυχολογικών δοκιμασιών χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των διακριτών διαδικασιών μνήμης, όπως η λεκτική ή η οπτική μνήμη, ανάλογα με το είδος των ερεθισμάτων που χρησιμοποιούνται. Από τις 19 μελέτες, 13 αξιολόγησαν τη λεκτική μνήμη (1 σε συνδυασμό με την προοπτική μνήμη), 3 αξιολόγησαν την οπτική μνήμη και άλλες 3 αξιολόγησαν και τα δύο είδη μνήμης.

Η λεκτική μνήμη αξιολογήθηκε σε 11 μελέτες με λίστα λέξεων, σε 1 μελέτη με ανάκληση ιστορίας και σε 1 μελέτη και με τις δύο δοκιμασίες. Η ανάκληση των λεκτικών πληροφοριών ζητήθηκε αμέσως μετά την παρουσίαση των ερεθισμάτων ή/και μετά από χρονική καθυστέρηση ως ελεύθερη ανάκληση ή/και ως αναγνώριση. Συγκεκριμένα, από τις 13 μελέτες που εξέτασαν τη λεκτική μνήμη [182, 184, 187, 189, 191-193, 197, 200, 230, 232, 235, 239], μόνο μία μελέτη βρήκε επιβαρυντική σχέση του μεταβολικού συνδρόμου [187]. Οι υπόλοιπες μελέτες δεν βρήκαν συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου ούτε με αλλαγή στις βαθμολογίες [184, 189, 191-193, 197, 200, 232, 235, 239] ούτε με έκπτωση στα γνωστικά επίπεδα [182, 189, 197, 230] (εύρος 43-6109 συμμετέχοντες, διάμεσος 1624 συμμετέχοντες, εύρος περιόδου παρακολούθησης 1-16 έτη, διάμεσος 2 έτη).

Η οπτική μνήμη αξιολογήθηκε σε 3 μελέτες (εύρος 148-7035 συμμετέχοντες, διάμεσος 1965 συμμετέχοντες, εύρος περιόδου παρακολούθησης 1-4 έτη, διάμεσος 4 έτη) με 4 διαφορετικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Από αυτές τις 3 μελέτες [188, 195, 234], μόνο η μελέτη με τη μεγαλύτερη κοόρτη 7035 ηλικιωμένων (μέση ηλικία 73.4 έτη) [188] ανέφερε μια σταθερά στατιστικώς σημαντική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου (κριτήρια NCEP-ATP III) με γνωστική έκπτωση, ακόμη και μετά τον αποκλεισμό των συμμετεχόντων που διαγνώστηκαν με άνοια κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των 4 ετών.

Τρεις μελέτες αξιολόγησαν τη μνήμη χρησιμοποιώντας ταυτόχρονα νευροψυχολογικές δοκιμασίες λεκτικής και οπτικής μνήμης, δημιουργώντας μια σύνθετη βαθμολογία. Οι Przybycien-Gaweda et al. (2020) [237] και Soldevila-Domenech et al. (2021) [196] χρησιμοποίησαν μια δοκιμασία άμεσης και καθυστερημένης ανάκλησης λέξεων και αφηρημένων σχεδίων σε 262 Κινέζους (μέση ηλικία 65.3 έτη) και 487 Ισπανούς (μέση ηλικία 65.2 έτη) αντίστοιχα. Και οι δύο συμπέραναν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου (κριτήρια NCEP-ATP III και IDF) με έκπτωση της λειτουργίας της μνήμης μετά από 5 και 3 έτη αντίστοιχα. Οι Bangen et al. (2019) [231] χρησιμοποίησαν 3 υπο-δοκιμασίες

από την Κλίμακα Μνήμης του Wechsler (Wechsler Memory Scale – WMS) [247], και συγκεκριμένα τα ζεύγη λέξεων, μια σύντομη ιστορία και τα αφηρημένα σχέδια, αλλά δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου (κριτήρια NCEP-ATP III) και των γνωστικών επιπέδων ή της γνωστικής έκπτωσης μετά από 15 έτη σε ένα δείγμα 2892 Αμερικανών (μέση ηλικία 62.3 έτη).

Συμπερασματικά, 2 από τις 19 μελέτες κατέληξαν σε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με προοπτική έκπτωση της μνήμης. Αν και υπήρχε ομοιογένεια στον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς οι περισσότερες μελέτες (14/19) εφάρμοσαν τα κριτήρια NCEP-ATP III, υπήρχε ετερογένεια όσον αφορά τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν. Όταν οι γνωστικές βαθμολογίες διερευνήθηκαν ως κατηγορικές μεταβλητές, υπήρχε μια τάση για εκτιμήσεις αρνητικών συσχετίσεων μεταξύ της παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου και της λειτουργίας της μνήμης, ακόμη και αν τα περισσότερα αποτελέσματα ήταν μη-στατιστικώς σημαντικά (Εικόνα 2). Όταν οι γνωστικές βαθμολογίες διερευνήθηκαν ως συνεχείς μεταβλητές, οι μελέτες έτειναν να αναφέρουν μηδενικές συσχετίσεις μεταξύ της παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου και της λειτουργίας της μνήμης ανεξάρτητα από το μέγεθος του δείγματος (Εικόνα 3).

#### 2.1.3.2.3 Εκτελεστικές λειτουργίες

Οι εκτελεστικές λειτουργίες είναι οι νοητικές δεξιότητες που είναι απαραίτητες για τον έλεγχο της συμπεριφοράς και αποτελούνται από πολλές γνωστικές διαδικασίες [92]. Δεκαέξι μελέτες εξέτασαν τις εκτελεστικές λειτουργίες με 17 διαφορετικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη δοκιμασία ήταν Λεκτική ευχέρεια που απαιτεί από τους συμμετέχοντες να δημιουργήσουν όσο το δυνατόν περισσότερες λέξεις από μια δεδομένη φωνητική [248] ή σημασιολογική κατηγορία [249] σε 60 δευτερόλεπτα.

Εννέα μελέτες αξιολόγησαν τις εκτελεστικές λειτουργίες χρησιμοποιώντας μια μορφή της δοκιμασίας Λεκτικής ευχέρειας [182, 188, 191-194, 230, 234, 235]. Όσον αφορά τα γνωστικά επίπεδα, μια μελέτη [182] αξιολόγησε 43 Βραζιλιάνους ηλικιωμένους σε 1 έτος με 10 διαφορετικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες και βρήκε χαμηλότερη επίδοση των συμμετεχόντων με μεταβολικό σύνδρομο μόνο στη δοκιμασία της Λεκτικής ευχέρειας. Όμως, δύο άλλες μελέτες [194, 230] με μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης (10 και 15 έτη) και μεγαλύτερα μεγέθη δείγματος (4150 και 1759 συμμετέχοντες) δεν ανέφεραν στατιστικώς σημαντικές διαφορές. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι Akbaraly et al. (2010) [230] βρήκαν

σημαντικά χαμηλότερη επίδοση στη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια μετά τον έλεγχο των επιδράσεων της εκπαίδευσης, αλλά αυτή η σχέση μετριάστηκε όταν η εκπαίδευση αντικαταστάθηκε από το επάγγελμα. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι το επάγγελμα είναι ένας πιο ακριβής δείκτης της κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης, το οποίο συνδέεται με την καρδιαγγειακή υγεία [250] και μπορεί να μεσολαβεί στη συσχέτιση μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και γνωστικής λειτουργίας.

Όσον αφορά τη γνωστική έκπτωση, 5 μελέτες [188, 191-193, 234] (εύρος 148-7035 συμμετέχοντες, διάμεσος 5590 συμμετέχοντες, εύρος περιόδου παρακολούθησης 3-16 έτη, διάμεσος 4 έτη) ανέφεραν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με ποσοστά γνωστικής έκπτωσης. Αντίθετα, μια μελέτη [235] που αξιολόγησε 1130 άτομα (μέση ηλικία 59 έτη) με 3 διαφορετικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες εκτελεστικών λειτουργιών βρήκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου μόνο με τη δοκιμασία Λεκτικής ευχέρειας μετά από 14 έτη.

Η δοκιμασία Οπτικο-νοητικής Ιχνηλάτισης-Μέρος Β (Trail Making Test-Part B – TMT-B) [251] και το Μνημονικό πεδίο ψηφίων-οπισθοχωρητική συνθήκη [252] είναι οι επόμενες πιο συχνά χρησιμοποιούμενες νευροψυχολογικές δοκιμασίες για την εξέταση των εκτελεστικών λειτουργιών. Όσον αφορά τη TMT-B, χρησιμοποιήθηκε σε δύο μελέτες [182, 191]. Οι Shigaeff et al. (2017) [182] δεν ανίχνευσαν συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με τα γνωστικά επίπεδα, αλλά οι McEvoy et al. (2012) [191] κατέγραψαν σημαντικό ποσοστό έκπτωσης στη συγκεκριμένη δοκιμασία μόνο για τις γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο. Δύο μελέτες που χρησιμοποίησαν την οπισθοχωρητική συνθήκη του Μνημονικού πεδίου ψηφίων δεν βρήκαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα ούτε για τα γνωστικά επίπεδα [182] ούτε για τα ποσοστά έκπτωσης [184] (εύρος 43-2149 συμμετέχοντες, εύρος περιόδου παρακολούθησης 1-13 έτη).

Άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται ευρέως για την αξιολόγηση των εκτελεστικών λειτουργιών είναι η δοκιμασία σχεδίασης ρολογιού [253], η δοκιμασία Ταξινόμησης Καρτών του Wisconsin [254] και η δοκιμασία Stroop [255]. Οι Viscogliosi et al. (2016) [183] διερεύνησαν τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου (κριτήρια NCEP-ATP III) με τις εκτελεστικές λειτουργίες χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία σχεδίασης ρολογιού, και ανέφεραν μεγαλύτερη έκπτωση για τους συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο στη διάρκεια ενός έτους. Η Shigaeff και οι συνεργάτες της (2017) [182] δεν βρήκαν καμία διαφορά μεταξύ της ομάδας με μεταβολικό σύνδρομο (κριτήρια NCEP-ATP III) και της ομάδας ελέγχου στην επίδοσή τους στη δοκιμασία Ταξινόμησης Καρτών του Wisconsin, που

απαιτεί ικανότητα ταχείας αλλαγής στρατηγικών. Ωστόσο, οι van den Berg et al. (2007) [200] ανέφεραν επιβράδυνση της έκπτωσης κατά την πενταετή περίοδο παρακολούθησης σε συμμετέχοντες ηλικίας άνω των 85 ετών με μεταβολικό σύνδρομο (κριτήρια NCEP-ATP III) χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Stroop, μια δοκιμασία που δημιουργήθηκε για να αξιολογήσει την ικανότητα αναστολής της γνωστικής παρεμβολής. Οι συγγραφείς απέδωσαν αυτό το αποτέλεσμα στο λογικό σφάλμα επιβίωσης.

Οι Creavin et al. (2012) [190] και οι Akbaraly et al. (2010) [230] αξιολόγησαν τις εκτελεστικές λειτουργίες με τη δοκιμασία Alice Heim 4-μέρος 1 (AH4) [256], μια δοκιμασία ρέουσας νοημοσύνης που περιλαμβάνει στοιχεία μαθηματικού και λεκτικού συλλογισμού. Οι Creavin et al. (2012) [190] εξέτασαν 1225 άνδρες (διάμεση ηλικία 52.8 έτη) από το Ηνωμένο Βασίλειο και διαπίστωσαν χαμηλότερες βαθμολογίες στους άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο (κριτήρια WHO) μετά από 13 έτη. Από την άλλη, οι Akbaraly et al. (2010) [230] χρησιμοποιώντας την ίδια δοκιμασία δεν βρήκαν στατιστικώς σημαντική διαφορά στην επίδοση των συμμετεχόντων με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (κριτήρια NCEP-ATP III) μετά από 10 έτη σε μια μεγαλύτερη κοόρτη 4150 Άγγλων συμμετεχόντων (μέση ηλικία 61.1 έτη).

Τέλος, σύνθετες βαθμολογίες από ορισμένες προαναφερθείσες νευροψυχολογικές δοκιμασίες χρησιμοποιήθηκαν από τρεις ερευνητικές ομάδες, αλλά καμία από αυτές δεν κατέληξε σε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με έκπτωση στις εκτελεστικές λειτουργίες [196, 231, 237]. Οι ερευνητές συνδύασαν τη βαθμολογία 5 ή 6 διαφορετικών νευροψυχολογικών δοκιμασιών και εξέτασαν 487, 2892 και 262 συμμετέχοντες για 3, 15 και 5 έτη αντίστοιχα. Οι Bangen et al. (2019) [231] βρήκαν όντως χαμηλότερα επίπεδα γνωστικής επίδοσης αλλά οι συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο είχαν επίσης χαμηλότερα επίπεδα γνωστικής επίδοσης κατά την έναρξη.

Συνολικά, 5 από τις 16 μελέτες έδειξαν επιβαρυντική επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στις εκτελεστικές λειτουργίες και 1 μελέτη έδειξε προστατευτικό ρόλο. Τα κριτήρια NCEP-ATP III ήταν τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου (10/16), αλλά παρόμοια μορφή νευροψυχολογικής δοκιμασίας χρησιμοποιήθηκε μόνο σε 9 από τις 16 μελέτες. Έτσι, η ετερογένεια των χρησιμοποιούμενων νευροψυχολογικών διαδικασιών θα μπορούσε να έχει σημαντικό ρόλο για το τελικό αποτέλεσμα που αναφέρεται. Στην Εικόνα 2, όπου οι γνωστικές βαθμολογίες αναλύθηκαν ως κατηγορικές μεταβλητές, υπήρχαν δύο μη-στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα αρνητικής συσχέτισης. Αντίθετα, στην Εικόνα 3, όπου οι γνωστικές βαθμολογίες αναλύθηκαν ως συνεχείς μεταβλητές, οι

μελέτες με μικρότερα μεγέθη δείγματος έγερναν στην αριστερή πλευρά της γραφικής παράστασης, που υποδεικνύουν αρνητικές συσχετίσεις, ενώ οι μελέτες με μεγαλύτερα μεγέθη δείγματος έγερναν στη δεξιά πλευρά της γραφικής παράστασης, που υποδεικνύουν θετικές συσχετίσεις, χωρίς τα αποτελέσματα να είναι στατιστικώς σημαντικά.

#### 2.1.3.2.4 Προσοχή

Η προσοχή είναι ένας συνδυασμός μηχανισμών που επιτρέπουν σε ένα άτομο να επιλέξει, να διατηρήσει και να ρυθμίσει την εστίασή του σε σχετικά ερεθίσματα για να καθορίσει τη συμπεριφορά του, ενώ αγνοεί άλλα ταυτόχρονα ερεθίσματα [84]. Από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, 12 μελέτες εξέτασαν το γνωστικό τομέα της προσοχής. Πέντε μελέτες διερεύνησαν τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με γνωστική έκπτωση στην προσοχή χρησιμοποιώντας μια έκδοση της δοκιμασίας Κωδικοποίησης (Digit Symbol Substitution Test – DSST) [257]. Αυτή η δοκιμασία αποτελείται από ζεύγη ψηφίων και συμβόλων, και οι συμμετέχοντες καλούνται να αντιστοιχίσουν όσο το δυνατόν γρηγορότερα τα ψηφία με τα σύμβολα. Δύο μελέτες βρήκαν συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με έκπτωση της προσοχής [184, 200], ενώ οι υπόλοιπες 3 μελέτες (δύο από τις οποίες χρησιμοποίησαν άτομα από την ίδια κοόρτη) δεν βρήκαν συσχέτιση [192, 195]. Οι Kazlauskaitė et al. (2020) [184] εξέτασαν 2149 Αμερικανίδες (μέση ηλικία 50.7 έτη) και η δεκαετής μείωση της προσοχής συσχετίστηκε σταθερά με την παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου (κριτήρια της Συμμαχίας για τη Καρδιομεταβολική Υγεία), ακόμη και μετά από έλεγχο για κοινωνικο-δημογραφικούς παράγοντες, παράγοντες τρόπου ζωής, άλλες ιατρικές παθήσεις και επιδράσεις της εξάσκησης. Αντίθετα, οι van den Berg et al. (2007) [200] βρήκαν βραδύτερο ρυθμό έκπτωσης της προσοχής σε συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο (κριτήρια NCEP-ATP III). Ωστόσο, οι συμμετέχοντες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη ήταν συμμετέχοντες από τη Μελέτη Leiden 85-plus, μια προοπτική μελέτη βασισμένη στον πληθυσμό ατόμων ηλικίας άνω των 85 ετών.

Τρεις επιπρόσθετες μελέτες χρησιμοποίησαν μια μορφή της δοκιμασίας DSST σε συνδυασμό με άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες για να δημιουργήσουν ένα σύνθετο δείκτη προσοχής. Καμία από αυτές τις μελέτες δεν κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με την επίδοση [187, 197] ή την έκπτωση [197, 237] στην προσοχή. Ωστόσο, όλες οι μελέτες είχαν μικρά μεγέθη δείγματος (101, 66 και 262 συμμετέχοντες αντίστοιχα).

Οι Shigaeff et al. (2017) [182] χρησιμοποίησαν τη Δοκιμασία Οπτικονοητικής Ιχνηλάτισης-μέρος A (Trail Making Test-Part A – TMT-A) και το Μνημονικό πεδίο ψηφίων-προχωρητική συνθήκη για να αξιολογήσουν την προσοχή 43 ατόμων (23 με μεταβολικό σύνδρομο και 20 άτομα ομάδας ελέγχου). Στη διάρκεια του ενός έτους παρακολούθησης δεν σημειώθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων στη γνωστική επίδοση αυτών των δοκιμασιών.

Επίσης, η προσοχή εξετάστηκε και με δοκιμασίες χρόνου αντίδρασης αλλά τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια ανάμεσα σε συμμετέχοντες με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, οριζόμενο είτε με τα κριτήρια του WHO [190] είτε με τα κριτήρια NCEP-ATP III [232]. Οι Creavin et al. (2012) [190] αξιολόγησαν την προσοχή με μια δοκιμασία χρόνου αντίδρασης τεσσάρων επιλογών [258] σε 1225 άνδρες από το Ηνωμένο Βασίλειο ηλικίας 45-59 ετών για 13 έτη και δεν εντόπισαν καμία συσχέτιση της επίδοσης με τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Οι Harrison et al. (2015) [232] διερεύνησαν την επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στην προσοχή χρησιμοποιώντας σύνθετες βαθμολογίες από 3 διαφορετικές δοκιμασίες χρόνου αντίδρασης από τη μπαταρία Cognitive Drug Research [259]. Αυτή και οι συνάδελφοί της εξέτασαν 406 ενήλικες άνω των 85 ετών που κατοικούσαν στην κοινότητα ή σε ιδρύματα, και δεν ανέφεραν καμία συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με τη γνωστική έκπτωση στη προσοχή για έως και 5 χρόνια αργότερα, ακόμη και μετά τον αποκλεισμό συμμετεχόντων με γνωστική έκπτωση κατά την έναρξη.

Οι Wu & Chen (2021) [189] εξέτασαν 5693 άτομα από την Ταϊβάν (μέση ηλικία 63.7 έτη) χρησιμοποιώντας τη MMSE κατά τη διάρκεια μιας δεκαετούς παρακολούθησης, αναλύοντας την αναλογία κινδύνου έκπτωσης για κάθε τομέα της MMSE ξεχωριστά. Ο προσανατολισμός, η εγχάραξη και η προσοχή και η ικανότητα υπολογισμών είναι οι τομείς της MMSE που περιλαμβάνονται στον ευρύ γνωστικό τομέα της προσοχής. Από αυτά τα τρία, μόνο ο προσανατολισμός είχε σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες και υψηλότερο κίνδυνο έκπτωσης στους συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο σε όλα τα στατιστικά μοντέλα (μη-προσαρμοσμένα και πλήρως προσαρμοσμένα).

Συνοπτικά, 2 από τις 12 μελέτες κατέδειξαν συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με προοπτική έκπτωση της προσοχής και 1 κατέδειξε βραδύτερο ρυθμό έκπτωσης. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα κριτήρια για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου ήταν το NCEP-ATP III (8/12), αλλά χρησιμοποιήθηκαν 11 διαφορετικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Στο Σχήμα 2 δεν υπήρχε σαφής τάση, εκτός από μία μελέτη που παρουσίασε στατιστικώς σημαντική αρνητική εκτίμηση, δηλαδή ότι η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου συσχετίζεται με έκπτωση της προσοχής. Στο Σχήμα 3 υπήρχε μια τάση για εκτιμήσεις θετικών

σημείων (αν και μη-στατιστικώς σημαντικών) μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και των ικανοτήτων προσοχής, εκτός από μια μελέτη που παρουσίασε στατιστικώς σημαντική αρνητική εκτίμηση.

#### 2.1.3.2.5 Κατασκευή

Τρεις μελέτες εξέτασαν τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με τις κατασκευαστικές ικανότητες, δηλαδή τις ικανότητες ανάλυσης των στοιχείων και των χωρικών σχέσεων ενός οπτικού ερεθίσματος και της αναπαραγωγής αυτού του ερεθίσματος [260]. Οι Shigaeff et al. (2017) [182] ζήτησαν από 43 Βασιλιάνους συμμετέχοντες ηλικίας άνω των 65 ετών με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (κριτήρια NCEP-ATP III) να αναπαράγουν δισδιάστατα, γεωμετρικά μοτίβα χρησιμοποιώντας κύβους δύο χρωμάτων, και δεν βρήκαν διαφορά μεταξύ της επίδοσής τους στη διάρκεια του 1 έτους παρακολούθησης, ενώ οι Wu & Chen (2021) [189] χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία αντιγραφής των πεντάγωνων της MMSE διαπίστωσαν χαμηλότερη επίδοση και μεγαλύτερο κίνδυνο έκπτωσης σε συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο (κριτήρια NCEP-ATP III) μετά από 10 χρόνια σε μια κοόρτη 5693 Ταϊβανέζων συμμετεχόντων (μέση ηλικία 63.7 έτη).

Οι Overman et al. (2017) [195] ζήτησαν από 1913 άνδρες ηλικίας 40-79 ετών να αντιγράψουν μια αφηρημένη φιγούρα όσο το δυνατόν ακριβέστερα και δεν ανέφεραν καμία συσχέτιση της διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου (κριτήρια NCEP-ATP III) με την επίδοση σε αυτήν τη δοκιμασία, ούτε χρησιμοποιώντας τη συνεχή βαθμολογία (διαφορά μεταξύ των δύο βαθμολογιών), ούτε χρησιμοποιώντας την κατηγορική μεταβλητή της γνωστικής αλλαγής (έκπτωση ή καμία αλλαγή ή βελτίωση στην επίδοση). Ωστόσο, όταν η κατηγορική μεταβλητή της γνωστικής αλλαγής αναλύθηκε χωριστά για μεσήλικες συμμετέχοντες (<65 ετών) και ηλικιωμένους συμμετέχοντες (≥65 ετών), βρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και της έκπτωσης σε αυτή τη δοκιμασία μόνο για την ομάδα των ηλικιωμένων.

Συμπερασματικά, 1 στις 3 μελέτες ανέφεραν υψηλότερο κίνδυνο έκπτωσης των κατασκευαστικών ικανοτήτων σε συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο. Όλες οι μελέτες εφάρμοσαν τα κριτήρια NCEP-ATP III για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου, αλλά διαφορετικές νευροψυχολογικές διαδικασίες για την αξιολόγηση των κατασκευαστικών ικανοτήτων.

### 2.1.3.2.6 Γλώσσα

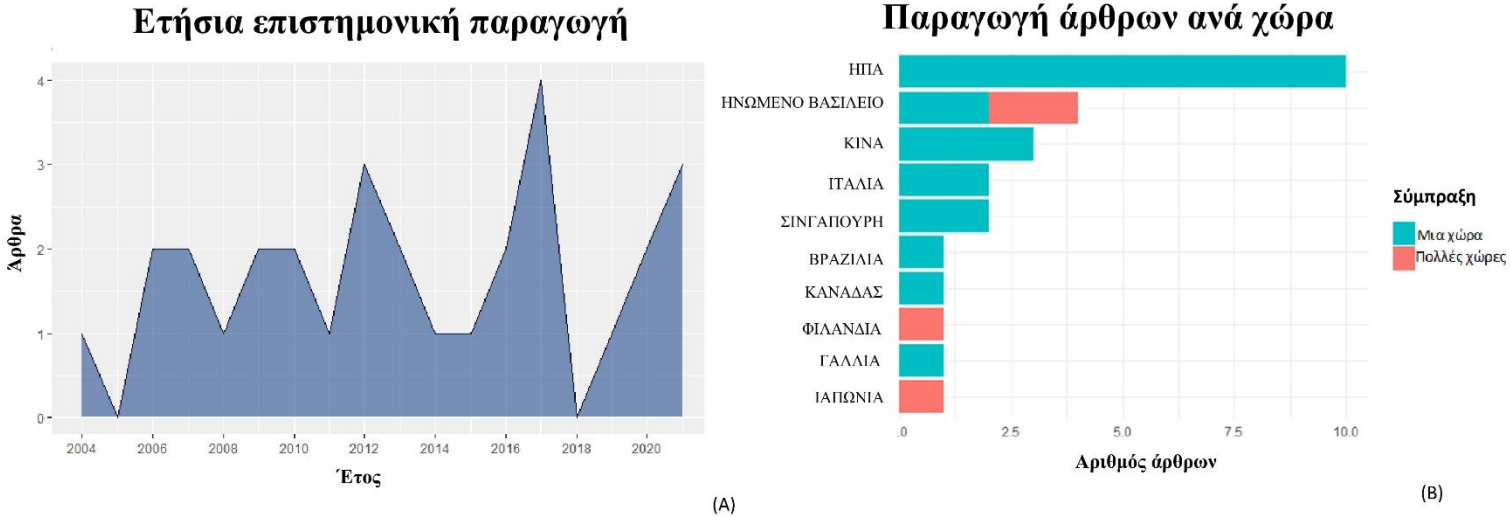
Η συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με τη γλώσσα αξιολογήθηκε σε τρεις μελέτες. Οι Shigaeff et al. (2017) [182] χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία Κατονομασίας της Βοστώνης [261], μια δοκιμασία κατονομασίας 60 ασπρόμαυρων σχεδίων αντικειμένων, και δεν βρήκαν διαφορές στην επίδοση των 43 Βραζιλιάνων συμμετεχόντων με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (κριτήρια NCEP-ATP III). Οι Wu & Chen (2021) [189], χρησιμοποιώντας τις γλωσσικές υπο-δοκιμασίες της MMSE (ονομασία, επανάληψη, επανάληψη, εντολές, ανάγνωση και γραφή), δεν βρήκαν διαφορά στην επίδοση 5693 Ταϊβανέζων συμμετεχόντων (μέση ηλικία 63.7 έτη) με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (κριτήρια NCEP-ATP III) στα πλήρως προσαρμοσμένα στατιστικά μοντέλα. Ωστόσο, βρήκαν υψηλότερο κίνδυνο έκπτωσης αυτών των γλωσσικών ικανοτήτων στους συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο σε 10 έτη. Οι Akbaraly et al. (2010) [230] χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία λεξιλογίου Mill Hill [262], μια λίστα με 33 λέξεις-στόχους και 6 συνώνυμα πολλαπλής επιλογής, ανέφεραν χαμηλότερη επίδοση στους συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο (κριτήρια NCEP-ATP III) μετά από 10 χρόνια σε μια ομάδα 4150 Άγγλων συμμετεχόντων (μέση ηλικία 61.1 έτη).

Συνολικά, 2 από τις 3 μελέτες έδειξαν στατιστικώς σημαντική σχέση μεταξύ της διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου και της προοπτικής έκπτωσης των γλωσσικών ικανοτήτων.

### *2.1.3.3 Βιβλιομετρική ανάλυση*

Η Εικόνα 4Α απεικονίζει το συνεχές ενδιαφέρον για τη διερεύνηση της σχέσης του μεταβολικού συνδρόμου με τη γνωστική έκπτωση, καθώς σχεδόν κάθε χρόνο από το 2004 δημοσιεύεται μια προοπτική μελέτη σε αυτόν τον τομέα, φτάνοντας στην κορύφωση το 2017 όταν δημοσιεύθηκαν 4 μελέτες.

Οι ερευνητικές ομάδες από τις ΗΠΑ συνεισέφεραν 10 από τις 30 συμπεριλαμβανόμενες μελέτες, ακολουθούμενες από τις ερευνητικές ομάδες από την Κίνα που συνεισέφεραν 3 μελέτες (Εικόνα 4B). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι ΗΠΑ και η Κίνα είναι οι κορυφαίες χώρες σε επενδύσεις κεφαλαίων στην έρευνα σύμφωνα με το Ινστιτούτο Στατιστικής της UNESCO [263]. Επόμενη χώρα σε αριθμό δημοσιεύσεων είναι το Ηνωμένο Βασίλειο, που συνεισέφερε 2 μελέτες ως δημοσιεύσεις μιας χώρας και 2 μελέτες σε συνεργασία με ερευνητικές ομάδες από άλλες χώρες.



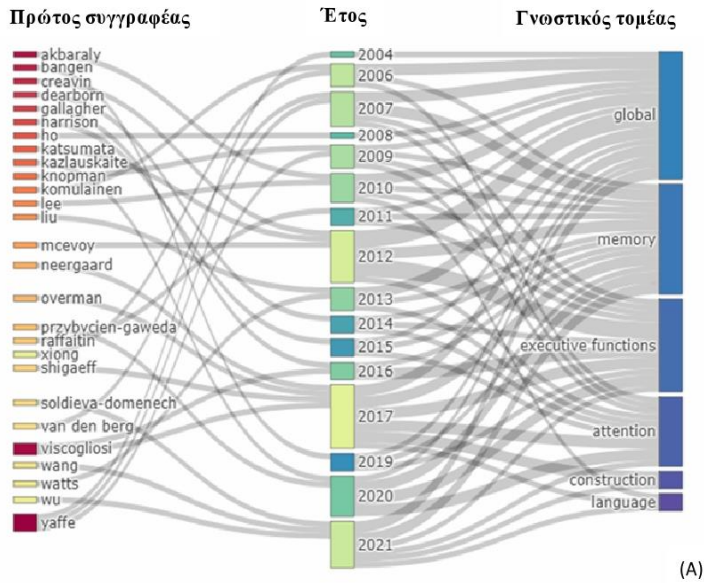
**Εικόνα 4.** Αποτελέσματα της βιβλιομετρικής ανάλυσης για τη παραγωγή άρθρων που ερευνούν τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με προοπτική γνωστική έκπτωση.

(A) Δημοσίευση άρθρων ανά έτος. (B) Αριθμός άρθρων που δημοσιεύθηκαν ανά χώρα.

Η Εικόνα 5A δείχνει τις τάσεις στους γνωστικούς τομείς που εξετάστηκαν. Οι τέσσερις βασικοί τομείς που διερευνώνται επανειλημμένα όλα αυτά τα χρόνια είναι το γενικό γνωστικό επίπεδο, οι εκτελεστικές λειτουργίες, η μνήμη και η προσοχή. Οι τομείς της γλώσσας και της κατασκευής διερευνώνται λιγότερο συχνά και κυρίως τα τελευταία χρόνια. Είναι πιθανό αυτές οι γνωστικές ικανότητες να θεωρούνται λιγότερο ευάλωτες στις αρνητικές επιδράσεις του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς εντοπίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου [264, 265] οι οποίες δεν είναι γνωστό ότι επηρεάζονται από τις υποφλοιώδεις βλάβες που σχετίζονται συνήθως με την παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου [266].

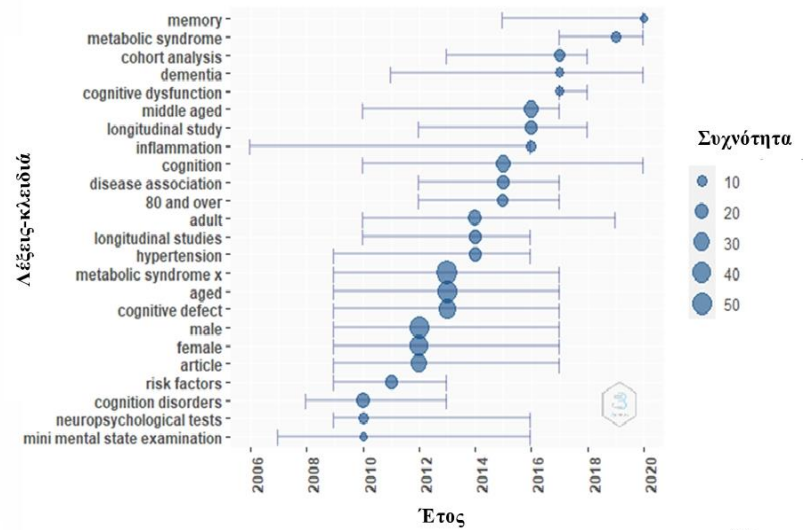
Οι πιο συνηθισμένες λέξεις-κλειδιά ήταν οι βασικοί όροι που αφορούσαν την έκθεση, δηλαδή «μεταβολικό σύνδρομο» και «μεταβολικό σύνδρομο X», οι όροι που αφορούσαν το αποτέλεσμα, δηλαδή «γνωστικές ικανότητες», «γνωστική έκπτωση» και «γνωστικό ελάττωμα», και οι όροι που περιγράφουν το δείγμα, δηλαδή «ηλικιωμένοι» και «μεσήλικες» (Εικόνα 5B). Οι τάσεις αποκαλύπτουν ότι αυτοί οι βασικοί όροι είναι παρόντες κατά τη διάρκεια όλων των ετών. Τα πρώτα χρόνια ο όρος «Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης» υποδηλώνει την ευρεία χρήση της συγκεκριμένης νευροψυχολογικής δοκιμασίας για την εξέταση της γνωστικής ικανότητας. Αντίθετα, στα πιο πρόσφατα χρόνια δεν υπάρχει καμία αναφορά σε συγκεκριμένη νευροψυχολογική δοκιμασία, εκτός από τον γενικό όρο «μνήμη», γεγονός που υποδηλώνει τη χρήση μεγαλύτερης ποικιλίας νευροψυχολογικών δοκιμασιών (Εικόνα 5B).

## Άρθρα ανά έτος και γνωστικό τομέα



(A)

## Συχνότητα λέξεων-κλειδιών



(B)

**Εικόνα 5.** Αποτελέσματα της βιβλιομετρικής ανάλυσης για τους γνωστικούς τομείς και τις λέξεις-κλειδιά των άρθρων που συμπεριλαμβάνονται στη συστηματική ανασκόπηση και ερευνούν τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με τη προοπτική γνωστική έκπτωση.

(A) Διάγραμμα Sankey που απεικονίζει τον πρώτο συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης και το γνωστικό τομέα που εξετάστηκε στα συμπεριλαμβανόμενα άρθρα της συστηματικής ανασκόπησης.

(B) Πεδίο έρευνας ανά έτος με βάση τις λέξεις-κλειδιά που αναφέρονται στη βάση δεδομένων SCOPUS.

### 2.1.4 Συζήτηση

Ο σκοπός της συστηματικής ανασκόπησης ήταν να συνοψίσει τα αποτελέσματα από μελέτες που εξέτασαν την προοπτική επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στη γνωστική λειτουργία συνολικά και σε κάθε γνωστικό τομέα ξεχωριστά. Οι προηγούμενες έρευνες έχουν καταλήξει σε μικτά αποτελέσματα. Δύο προηγούμενες μετα-αναλύσεις υποστήριζαν τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με τη γνωστική έκπτωση [222, 223]. Παρόλα αυτά, και οι δύο μελέτες αναμείζαν διαφορετικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες και η μία από αυτές ανέφερε μόνο ασθενή συσχέτιση [223]. Προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις γενικά έδειξαν μια σχέση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και των γνωστικών ελλειμμάτων, αλλά καμία δεν έλαβε υπόψη τους ξεχωριστούς γνωστικούς τομείς [217-221]. Τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι συμβατά με δύο συστηματικές ανασκοπήσεις οι οποίες κατέληξαν σε ασαφή συμπεράσματα [224, 225].

Τριάντα μελέτες ταυτοποιήθηκαν μετά από αναζήτηση σε δύο βάσεις δεδομένων και δεκαεπτά από αυτές συμπέραναν ότι η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου επιταχύνει τη γνωστική έκπτωση, ενώ δύο μελέτες βρήκαν ότι η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου επιβραδύνει τη γνωστική έκπτωση. Αντίθετα, η πλειονότητα της βιβλιογραφίας για τη σχέση του μεταβολικού συνδρόμου και των ξεχωριστών γνωστικών τομέων έδειξε μη-στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα. Οι μηδενικές συσχετίσεις για τους ξεχωριστούς γνωστικούς τομείς θα μπορούσαν να αποδοθούν σε ένα πιο διάχυτο μοτίβο παθολογίας του εγκεφάλου στη μικροδομή της λευκής ουσίας και στον όγκο της φαιάς ουσίας, που συνδέονται με την παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου [206, 266], και όχι με συγκεκριμένες εστιακές αλλοιώσεις που θα οδηγούσαν σε διακριτά ελλείμματα στις ξεχωριστές γνωστικές ικανότητες. Ως εκ τούτου, σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να προβλεφθεί γενική γνωστική έκπτωση αλλά όχι σε συγκεκριμένες γνωστικές ικανότητες.

Μια άλλη πιθανή εξήγηση μπορεί να είναι οι σημαντικοί τροποποιητές επιδράσεων που θα μπορούσαν να καθορίσουν εάν ένα άτομο με μεταβολικό σύνδρομο θα αναπτύξει τελικά γνωστική έκπτωση ή όχι. Για παράδειγμα, δύο αμερικανικές μελέτες [239, 240] βρήκαν ότι οι δείκτες φλεγμονής (όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) μετριάζουν τη συσχέτιση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και της γνωστικής έκπτωσης, καθώς τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και με υψηλά επίπεδα δεικτών φλεγμονής είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά γνωστικής έκπτωσης σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες γενικού γνωστικού επιπέδου. Η φλεγμονή μπορεί να έχει άμεση αρνητική επίπτωση στις γνωστικές ικανότητες [267] ή συνεργατική επίδραση με το μεταβολικό σύνδρομο.

Ομοίως, οι Bangen et al (2019) [231] διαπίστωσαν ότι μεταξύ των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο, οι μη-φορείς της απολιποπρωτεΐνης E-αλληλόμορφο 4 (apolipoprotein E-allele 4 – APOE-e4) είχαν χαμηλότερο επίπεδο γνωστικής λειτουργίας στον τομέα των εκτελεστικών λειτουργιών. Οι ερευνητές απέδωσαν αυτό το εύρημα στις αρνητικές επιδράσεις που ασκεί η αντίσταση στην ινσουλίνη στους μη-φορείς της APOE-e4 σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι στους φορείς της APOE-e4 [268]. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι και οι δύο μελέτες είχαν μικρά μεγέθη δείγματος για να μελετηθούν επαρκώς οι αλληλεπιδράσεις.

Επιπλέον, ο ακριβής συνδυασμός των παραγόντων που αποτελεί τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου για κάθε άτομο θα μπορούσε να προκαλέσει τα διαφορετικά αποτελέσματα. Με άλλα λόγια, είναι πιθανό ότι ένα άτομο με παχυσαρκία, υπέρταση και χαμηλά επίπεδα HDL μπορεί να έχει διαφορετικό γνωστικό προφίλ από ένα άτομο με διαβήτη, υπερτριγλυκεριδαιμία και υπέρταση. Για παράδειγμα, οι McEvoy et al. (2012) [191]

διαπίστωσαν ότι το μεταβολικό σύνδρομο συσχετίστηκε με έκπτωση στη δοκιμασία TMT-B σε γυναίκες με διαβήτη αλλά όχι σε εκείνες χωρίς διαβήτη.

Πολλά μεθοδολογικά ζητήματα θα μπορούσαν επίσης να συμβάλουν στα αντιφατικά αποτελέσματα. Ο καθορισμός της έκθεσης παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια στους παράγοντες και τα όρια που χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την ασυνέπεια των ευρημάτων και αποτελεί σημαντικό εμπόδιο για τη δυνατότητα αναπαραγωγής των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, η πληθώρα των νευροψυχολογικών δοκιμασιών που χρησιμοποιήθηκαν, ακόμη και για την αξιολόγηση του ίδιου γνωστικού τομέα, έχουν διαφορετική ευαισθησία, γεγονός που θα μπορούσε να επηρεάσει την ικανότητα ανίχνευσης μικρών γνωστικών ελλειμμάτων. Τέλος, οι μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των μελετών που συμπεριλαμβάνονται, όπως το μέγεθος του δείγματος, η κατανομή των βασικών χαρακτηριστικών (π.χ. ηλικία, φύλο, εκπαίδευση), η διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης και οι συμμεταβλητές, θα μπορούσε εν μέρει να εξηγήσει τα ανόμοια αποτελέσματα. Τα παραπάνω μεθοδολογικά ζητήματα απέτρεψαν τη διεξαγωγή μετα-ανάλυσης.

Τα αποτελέσματα από τη βιβλιομετρική ανάλυση έδειξαν ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη διερεύνηση της γνωστικής λειτουργίας των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο. Μέχρι σήμερα οι περισσότερες μελέτες διεξάγονται από ερευνητικές ομάδες στις ΗΠΑ και την Κίνα. Συνεπώς, απαιτείται η διενέργεια παρόμοιων μελετών σε άλλες χώρες ώστε να εξακριβωθεί η γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων. Αντίστοιχα, οι περισσότερες μελέτες εξέτασαν τους γνωστικούς τομείς του γενικού γνωστικού επιπέδου, των εκτελεστικών λειτουργιών, της μνήμης και της προσοχής, ενώ οι γνωστικές ικανότητες των υπόλοιπων γνωστικών τομέων (π.χ. κατασκευή, γλώσσα) δεν αξιολογούνταν συχνά και χρειάζεται να εξεταστούν περαιτέρω σε μελλοντικές μελέτες.

Συμπερασματικά, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση βρήκε περιορισμένα στοιχεία συσχέτισης μεταξύ της παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου και των προοπτικών ελλειμμάτων στις γνωστικές ικανότητες ενός συγκεκριμένου γνωστικού τομέα. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία καταδεικνύει την ανάγκη για ανάπτυξη παγκόσμιας συναίνεσης σχετικά με τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου και για τη χρήση τυποποιημένων διαδικασιών γνωστικής αξιολόγησης προκειμένου να βελτιωθεί η συγκρισιμότητα μεταξύ των μελετών. Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες που θα ακολουθήσουν πιο τυποποιημένες μεθοδολογίες, όπως η χρήση παρόμοιων επικυρωμένων νευροψυχολογικών δοκιμασιών, περιόδων παρακολούθησης και

μεθόδων στατιστικής ανάλυσης, για να αποσαφηνιστεί ο αντίκτυπος του μεταβολικού συνδρόμου στη γνωστική λειτουργία και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του.

## 2.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΩΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΥΓΕΙΑΣ ΗΠΕΙΡΟΥ<sup>2</sup>

### 2.2.1 Εισαγωγή

Είναι ενδιαφέρον ότι αρκετές προηγούμενες μελέτες αναφέρουν τον προστατευτικό ρόλο του μεταβολικού συνδρόμου στη γνωστική λειτουργία σε άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών [199-201, 269]. Ωστόσο, η συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου στη γνωστική λειτουργία δεν είναι ακόμη καλά εδραιωμένη σε μεσήλικες ή άτομα κάτω των 75 ετών. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν επιβαρυντική επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στους γνωστικούς τομείς [157, 164, 167, 270], ενώ άλλες μελέτες δεν αναφέρουν σημαντικές συσχετίσεις [179-181, 271].

Παρά τις συνεχιζόμενες προσπάθειες για να συνοψιστούν τα αποτελέσματα από τις προοπτικές και συγχρονικές μελέτες με συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, οι περισσότερες από αυτές κατέληξαν σε ασαφή συμπεράσματα και δήλωσαν την ανάγκη για περισσότερες μελέτες με τυποποιημένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες.

Σκοπός της παρούσας μελέτης, που αποτελεί το δεύτερο στόχο της διδακτορικής διατριβής, είναι η διερεύνηση της συσχέτισης του μεταβολικού συνδρόμου και των επιμέρους παραγόντων του με τις γνωστικές ικανότητες σε μια ελληνική κοόρτη, μεσηλικών κυρίως ατόμων. Είναι σημαντικό ότι στη συγκεκριμένη κοόρτη χρησιμοποιήθηκαν ευρέως χορηγούμενες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, για τις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα κανονιστικά δεδομένα για τον ελληνικό πληθυσμό. Επιπλέον, επιδιώχθηκε να αναπαραχθούν αυτές οι πιθανές συσχετίσεις σε μια μικρότερη ομάδα συμμετεχόντων που ολοκλήρωσαν μια σύντομη διαδικτυακή νευροψυχολογική αξιολόγηση.

Παράλληλα, διερευνήθηκαν πιθανές αλληλεπιδράσεις της παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου με το φύλο και την ηλικία, όπως υποδεικνύεται σε προηγούμενες μελέτες [165, 167, 272], αλλά και με δείκτες γενετικής προδιάθεσης, και ειδικότερα τη γενετική προδιάθεση για το μεταβολικό σύνδρομο και τη γενετική προδιάθεση για τη νόσο Αλτσχάιμερ.

---

<sup>2</sup> Η παρούσα μελέτη έχει δημοσιευτεί από τους Koutsonida, M., Koskeridis, F., Markozannes, G., Kanellopoulou, A., Mousas, A., Ntotsikas, E., Ioannidis, P., Aretouli, E., & Tsilidis, K. K. (2023). Metabolic syndrome and cognitive deficits in the Greek cohort of Epirus Health Study. *Neurological Sciences*, 44(10), 3523-3533.

## 2.2.2 Μέθοδος

### 2.2.2.1 Συμμετέχοντες

Η Μελέτη Υγείας Ηπείρου (ΜΥΗ) είναι μια βαθιά φαινοτυπική προοπτική επιδημιολογική μελέτη κοόρτης. Σχεδιάστηκε για τη διερεύνηση της αιτιολογίας σύνθετων πολυπαραγοντικών χρόνιων νοσημάτων στον ελληνικό πληθυσμό και για την ανάδειξη βιοδεικτών, που θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εξατομικευμένη πρόληψη, θεραπεία και πρόγνωση. Η στρατολόγηση ξεκίνησε τον Ιούνιο του 2019 και ολοκληρώθηκε τον Οκτώβριο του 2023.

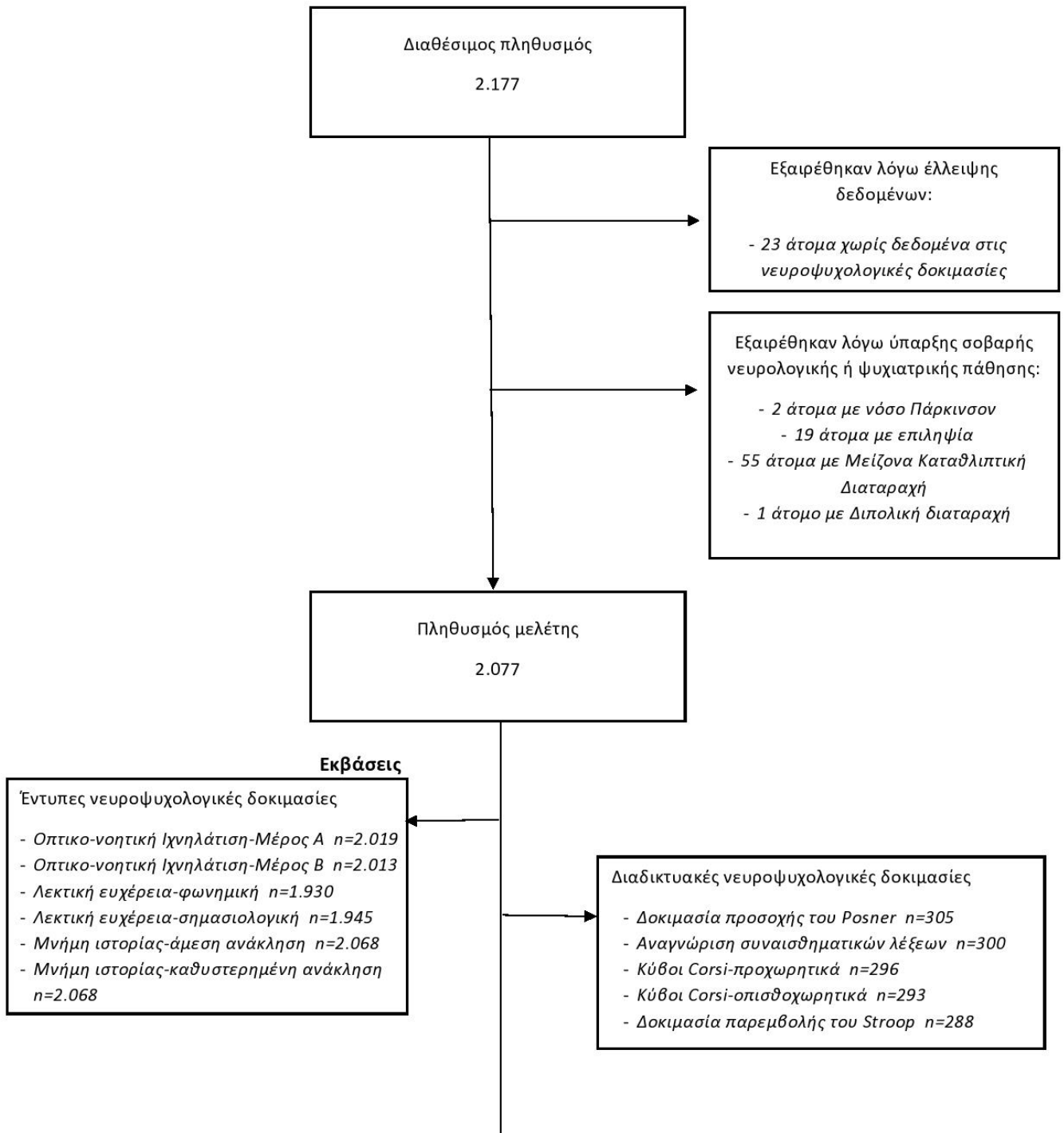
Η κοόρτη της ΜΥΗ αποτελείται από μόνιμους κατοίκους της Ηπείρου, ηλικίας 20–80 ετών. Η στρατολόγηση των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε μέσω διαφημίσεων στον τοπικό τύπο και τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης, μέσω της ιστοσελίδας της μελέτης, μέσω της συμμετοχής σε εκδηλώσεις που διοργανώθηκαν από τοπικούς φορείς υγείας, και μέσω προσκλήσεων στο προσωπικό εταιρειών του ιδιωτικού και του δημόσιου τομέα της περιοχής.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν πριν από τη συμμετοχή τους στη μελέτη γραπτή συγκατάθεση μετά από ενημέρωση.

Η ΜΥΗ περιλαμβάνει συνολικά 2540 συμμετέχοντες. Μέχρι τις 30 Σεπτεμβρίου 2022, οπότε διεξήχθη η παρούσα μελέτη, είχαν ενταχθεί 2177 συμμετέχοντες. Οι τελικές αναλύσεις για την παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκαν σε 2077 συμμετέχοντες, αφού εξαιρέθηκαν 23 συμμετέχοντες με ελλείποντα δεδομένα στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες και 77 συμμετέχοντες με αυτο-αναφερόμενες σοβαρές νευρολογικές ή ψυχιατρικές παθήσεις κατά την ένταξη στη μελέτη. Συγκεκριμένα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 6, εξαιρέθηκαν 2 με νόσο Πάρκινσον, 19 με επιληψία, 55 με μείζονα κατάθλιψη και 1 με διπολική διαταραχή.

Αναφορικά με τη διαδικτυακή νευροψυχολογική αξιολόγηση, η στρατολόγηση πραγματοποιήθηκε μέσω μηνύματος ηλεκτρονικού ταχυδρομείου. Για τους συμμετέχοντες που είχαν ενταχθεί στη ΜΥΗ έως τον Αύγουστο του 2021, η πρόσκληση εστάλη στις 28/9/2021, και για τους συμμετέχοντες που εντάσσονταν έκτοτε η πρόσκληση στέλνόταν την τελευταία ημέρα κάθε μήνα. Μέχρι τις 30 Σεπτεμβρίου 2022, 306 συμμετέχοντες είχαν συμπληρώσει τις διαδικτυακές νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Για τις ανάγκες της παρούσας έρευνας πραγματοποιήθηκαν δευτερεύουσες προοπτικές αναλύσεις σε 155 συμμετέχοντες

που είχαν ολοκληρώσει τη διαδικτυακή νευροψυχολογική αξιολόγηση τουλάχιστον 6 μήνες μετά την αρχική νευροψυχολογική αξιολόγηση κατά την ένταξή τους στη ΜΥΗ.



**Εικόνα 6.** Διάγραμμα ροής συμμετεχόντων.

### 2.2.2.2 Συλλογή δεδομένων

Η ΜΥΗ συλλέγει πληροφορίες για κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά και δεδομένα τρόπου ζωής, και ταυτόχρονα πραγματοποιεί ανθρωπομετρικές, βιοχημικές, κλινικές και γνωστικές μετρήσεις.

Κατά την ένταξή τους στη μελέτη, οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν με τη βοήθεια συνεντευκτών μία σειρά ερωτηματολογίων κλειστού τύπου με σκοπό τη συλλογή των δημογραφικών χαρακτηριστικών (όπως ηλικία, φύλο, τόπος γέννησης, οικογενειακή κατάσταση, μορφωτικό επίπεδο, εισόδημα), πληροφοριών σχετικά με την κατάσταση υγείας (όπως προσωπικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό, χρήση φαρμάκων, συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης), και πληροφοριών σχετικά με τον τρόπο ζωής (όπως σωματική άσκηση, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, διατροφή, χρήση κινητού τηλεφώνου, διάρκεια ύπνου).

Οι κλινικές μετρήσεις περιλάμβαναν ανθρωπομετρικούς δείκτες (όπως ύψος, βάρος, περίμετρος περιφέρειας μέσης και γλουτών), τα οποία μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας εξοπλισμό SECA. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις αρτηριακής πίεσης και αρτηριακής σκληρίας, χρησιμοποιώντας το ψηφιακό πιεσόμετρο μπράτσου PC-AFIB PC MicroLife A6.

Τέλος, συλλέχθηκαν βιολογικά δείγματα αίματος και ούρων για την πραγματοποίηση γονιδιωματικής ανάλυσης. Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν μετά από τουλάχιστον οκτώ ώρες ολονύκτιας νηστείας για τη μέτρηση της γλυκόζης ορού, της LDL, της HDL και των τριγλυκεριδίων.

### 2.2.2.3 Ορισμός μεταβολικού συνδρόμου

Για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου χρησιμοποιήθηκαν τα αναθεωρημένα κριτήρια του NCEP-ATP III από τους AHA/NHLBI, τα οποία απαιτούν την ύπαρξη τουλάχιστον 3 παραγόντων από τους παρακάτω: περιφέρεια μέσης  $\geq 102$  cm στους άνδρες ή  $\geq 88$  cm στις γυναίκες, τριγλυκερίδια  $\geq 150$  mg/dL ή φαρμακευτική αγωγή μείωσης των λιπιδίων, HDL χοληστερόλη  $< 40$  mg/dL στους άνδρες ή  $< 50$  mg/dL στις γυναίκες ή φαρμακευτική αγωγή για χαμηλή HDL, συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 130$  mmHg ή διαστολική πίεση  $\geq 85$  mmHg ή αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή, γλυκόζη νηστείας  $\geq 100$  mg/dL ή αντιδιαβητική φαρμακευτική αγωγή.

Επίσης, χρησιμοποιήσαμε τα κριτήρια IDF ως ανάλυση ευαισθησίας για να διερευνήσουμε την πιθανή επίδραση της μέτρησης του μεταβολικού συνδρόμου με διαφορετικά κριτήρια στα αποτελέσματα της συσχέτισής του με τις γνωστικές ικανότητες. Τα κριτήρια IDF απαιτούν την ύπαρξη κεντρικής παχυσαρκίας, οριζόμενη από ξεχωριστές εθνοτικές τιμές για τη περίμετρο μέσης (Ευρωπαίοι  $\geq 94$  cm στους άνδρες ή  $\geq 80$  στις γυναίκες) ή ΔΜΣ πάνω από  $30 \text{ kg/m}^2$ , και δύο από τους ακόλουθους παράγοντες: τριγλυκερίδια  $\geq 150 \text{ mg/dL}$  ή φαρμακευτική αγωγή μείωσης των λιπιδίων, HDL χοληστερόλη  $< 40 \text{ mg/dL}$  στους άνδρες ή  $< 50 \text{ mg/dL}$  στις γυναίκες ή φαρμακευτική αγωγή για χαμηλή HDL, συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 130 \text{ mmHg}$  ή διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 85 \text{ mmHg}$  ή αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή, γλυκόζη νηστείας  $\geq 100 \text{ mg/dL}$  ή ύπαρξη διάγνωσης διαβήτη τύπου 2.

#### 2.2.2.4 Νευροψυχολογικές δοκιμασίες

Οι γνωστικές ικανότητες αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας νευροψυχολογικές δοκιμασίες σε έντυπη και διαδικτυακή μορφή. Οι έντυπες νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι ελληνικές εκδόσεις της Δοκιμασίας Οπτικο-νοητικής Ιχνηλάτισης [273], της δοκιμασίας Λεκτικής ευχέρειας [274] και της δοκιμασίας Μνήμης ιστορίας [275]. Σημαντικό πλεονέκτημα των συγκεκριμένων νευροψυχολογικών δοκιμασιών, εκτός από την ευρεία παγκόσμια χρήση τους, είναι η ύπαρξη κανονιστικών δεδομένων με βάση την ηλικία και την εκπαίδευση για τον ελληνικό πληθυσμό.

Η Δοκιμασία Οπτικο-νοητικής Ιχνηλάτισης είναι μια δοκιμασία προσοχής και εκτελεστικών λειτουργιών. Στο πρώτο μέρος ο εξεταζόμενος καλείται να συνδέσει με γραμμές διαδοχικά τους αριθμούς από το 1 μέχρι το 25 σε αύξουσα σειρά. Οι αριθμοί είναι τοποθετημένοι μέσα σε κύκλους και τυχαία κατανεμημένοι σε ένα φύλλο χαρτί (TMT-A). Στο δεύτερο μέρος ο εξεταζόμενος καλείται να συνδέσει με γραμμές τους αριθμούς από το 1 μέχρι το 13 και τα γράμματα από το Α μέχρι το Μ σε αύξουσα σειρά, εναλλάσσοντας τις γραμμές μεταξύ των αριθμών και των γραμμάτων (δηλαδή 1-Α-2-Β-3-Γ κ.ο.κ.). Οι αριθμοί και τα γράμματα είναι τοποθετημένα μέσα σε κύκλους και τυχαία κατανεμημένα σε ένα φύλλο χαρτί (TMT-B). Σε κάθε συνθήκη ζητείται από τον εξεταζόμενο να ολοκληρώσει τη δοκιμασία όσο το δυνατόν γρηγορότερα, διατηρώντας παράλληλα την ακρίβεια. Η βαθμολογία βασίζεται στα δευτερόλεπτα που χρειάζονται για την ολοκλήρωση της δοκιμασίας, με τις χαμηλότερες βαθμολογίες να υποδεικνύουν καλύτερες γνωστικές ικανότητες.

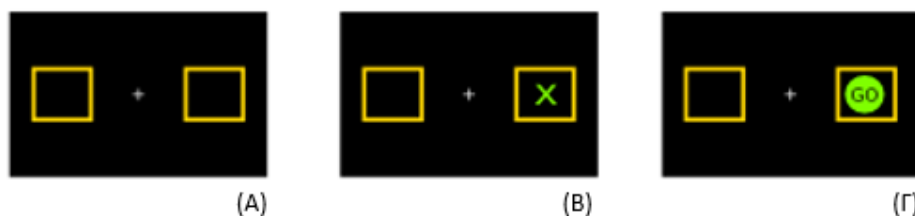
Η δοκιμασία Λεκτικής ευχέρειας είναι μια δοκιμασία εκτελεστικών λειτουργιών που βασίζεται ταυτόχρονα στις γλωσσικές ικανότητες. Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, ο εξεταζόμενος καλείται να παράγει, εντός χρονικού διαστήματος 60 δευτερολέπτων, όσο το δυνατόν περισσότερες λέξεις που πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια. Στην πρώτη συνθήκη ζητήθηκε η παραγωγή λέξεων που ανήκουν στην κατηγορία «ζώα» (σημασιολογική λεκτική ευχέρεια) και στη δεύτερη συνθήκη ζητήθηκε η παραγωγή λέξεων που αρχίζουν από το ελληνικό γράμμα «Χ» (φωνημική λεκτική ευχέρεια). Σωστές απαντήσεις θεωρούνται οι λέξεις που ανήκουν στις ζητούμενες κατηγορίες, χωρίς επαναλήψεις ή παραλλαγές προηγούμενων λέξεων. Επιπλέον, δεν επιτρέπεται η χρήση κυρίων ονομάτων. Η συνολική βαθμολογία προκύπτει από το άθροισμα των σωστών λέξεων που παράγονται σε κάθε συνθήκη, με τις υψηλότερες βαθμολογίες να υποδηλώνουν καλύτερες γνωστικές ικανότητες.

Η δοκιμασία Μνήμης ιστορίας είναι μια δοκιμασία λεκτικής επεισοδιακής μνήμης. Στον εξεταζόμενο παρουσιάζεται προφορικά μια ιστορία σε δύο διαδοχικές δοκιμές μάθησης (άμεση ανάκληση), την οποία καλείται να ανακαλέσει μετά την πάροδο 20 λεπτών (καθυστερημένη ανάκληση). Η συνολική βαθμολογία αποτελείται από τον αριθμό των πληροφοριών που ανακαλούνται ορθά, κυμαινόμενη από 0-32 μονάδες για την άμεση ανάκληση και από 0-16 μονάδες για την καθυστερημένη ανάκληση. Οι υψηλότερες βαθμολογίες αντανακλούν καλύτερες μνημονικές ικανότητες.

Οι διαδικτυακές νευροψυχολογικές δοκιμασίες χρησιμοποιήθηκαν για την επαλήθευση των συσχετίσεων του μεταβολικού συνδρόμου με τις βαθμολογίες των έντυπων νευροψυχολογικών δοκιμασιών και για τη πραγματοποίηση δευτερογενών προοπτικών αναλύσεων. Περιλάμβαναν τη δοκιμασία προσοχής του Posner [276], μία δοκιμασία αναγνώρισης συναισθηματικών λέξεων [277], τη δοκιμασία Κύβων του Corsi [278], και τη δοκιμασία παρεμβολής του Stroop [279]. Οι δοκιμασίες αυτές συμπληρώθηκαν στον υπολογιστή στη διαδικτυακή πλατφόρμα PsyToolkit [280, 281] μετά από προσωποποιημένη πρόσκληση με ατομικό κωδικό που στάλθηκε στους συμμετέχοντες της ΜΥΗ με μήνυμα ηλεκτρονικού ταχυδρομείου.

Η δοκιμασία προσοχής του Posner είναι μια δοκιμασία οπτικής προσοχής. Ο εξεταζόμενος καλείται να εστιάσει την προσοχή του σε ένα σημείο εστίασης (σταυρό) που εμφανίζεται στο κέντρο της οθόνης του υπολογιστή και να ανταποκριθεί το ταχύτερο δυνατό πατώντας το αντίστοιχο βελάκι του πληκτρολογίου όταν ένας στόχος εμφανίζεται στα αριστερά ή στα δεξιά του σημείου εστίασης (Εικόνα 7). Πριν την εμφάνιση του στόχου, μπορεί να έχει υποδειχθεί η θέση του στόχου (σύμφωνη δοκιμή) ή η αντίθετη τοποθεσία (ασύμφωνη

δοκιμή). Οι συνολικές σωστές αποκρίσεις (εύρος 0-50 μονάδες) και ο μέσος χρόνος αντίδρασης σε δευτερόλεπτα για τις σωστές σύμφωνες δοκιμές και τις σωστές ασύμφωνες δοκιμές ήταν οι βαθμολογίες που εξήχθησαν. Οι υψηλότερες βαθμολογίες στις συνολικές σωστές αποκρίσεις αλλά οι χαμηλότερες βαθμολογίες στους χρόνους αντίδρασης υποδεικνύουν καλύτερες γνωστικές ικανότητες.

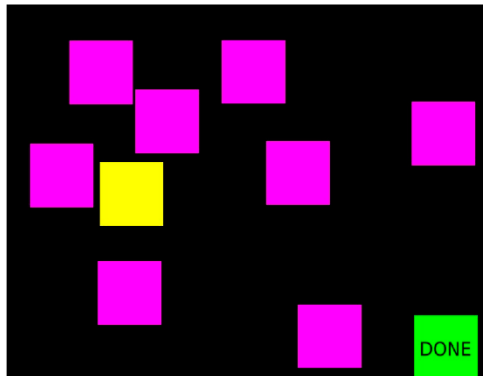


**Εικόνα 7.** Παράδειγμα από τη δοκιμασία Posner.

(Α) Αρχική οθόνη. (Β) Οθόνη με εμφάνιση στόχου. (Γ) Οθόνη με υπόδειξη της θέσης στόχου.

Η δοκιμασία αναγνώρισης συναισθηματικών λέξεων δημιουργήθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της οπτικής συναισθηματικής μνήμης. Βασίστηκε στις Συναισθηματικές Νόρμες για Αγγλικές Λέξεις (Affective Norms for English Words – ANEW) [282] και στο αντίστοιχο μεταφρασμένο στην ελληνική γλώσσα Συναισθηματικό Λεξικό για την Ελληνική Γλώσσα [283]. Η δοκιμασία περιλαμβάνει 72 λεκτικά ερεθίσματα, εκ των οποίων τα 36 αποτελούν στόχους και τα υπόλοιπα 36 διασπαστικά ερεθίσματα. Η επιλογή των λέξεων έγινε με βάση το συναισθηματικό τους σθένος (24 θετικά, 24 αρνητικά ή 24 ουδέτερα). Στη φάση μελέτης, κάθε λέξη-στόχος παρουσιάζεται διαδοχικά στο κέντρο της οθόνης για 3.3 δευτερόλεπτα. Μετά την ολοκλήρωση της φάσης μελέτης, οι 72 λέξεις (36 στόχοι και 36 διασπαστικά ερεθίσματα) παρουσιάζονται εκ νέου με τυχαία σειρά, και ο εξεταζόμενος χρειάζεται, εντός 15 δευτερολέπτων ανά λέξη, να υποδείξει εάν αυτή είχε εμφανιστεί προηγουμένως ή όχι, χρησιμοποιώντας προκαθορισμένα πλήκτρα του πληκτρολογίου. Οι βαθμολογίες που εξήχθησαν ήταν η συνολική βαθμολογία αναγνώρισης (εύρος 0-72 μονάδες), η οποία αποτελεί το άθροισμα των σωστών απαντήσεων, η αληθώς θετική βαθμολογία (εύρος 0-36 μονάδες), η οποία αποτελεί το άθροισμα των καταφατικών απαντήσεων στις λέξεις που υπήρχαν στον αρχικό κατάλογο, και η αληθώς αρνητική βαθμολογία (εύρος 0-36 μονάδες), η οποία αποτελεί το άθροισμα των αρνητικών απαντήσεων στις λέξεις που δεν υπήρχαν στον αρχικό κατάλογο. Οι υψηλότερες βαθμολογίες σε όλες τις μεταβλητές υποδηλώνουν καλύτερες γνωστικές ικανότητες.

Η δοκιμασία Κύβων του Corsi είναι μια δοκιμασία της οπτικο-χωρικής μνήμης εργασίας. Στην οθόνη του υπολογιστή προβάλλονται εννέα τετράγωνα τα οποία φωτίζονται διαδοχικά, ακολουθώντας μια σειρά σταδιακά αυξανόμενου εύρους (Εικόνα 8). Μετά την ολοκλήρωση κάθε ακολουθίας, ένα ηχητικό σήμα υποδεικνύει στον εξεταζόμενο ότι πρέπει να αναπαράγει την ακολουθία, επιλέγοντας με το ποντίκι τα αντίστοιχα τετράγωνα είτε με την ίδια σειρά (προχωρητική συνθήκη), είτε με αντίστροφη σειρά (οπισθοχωρητική συνθήκη). Η δοκιμασία ξεκινάει με την ακολουθία ενός κύβου και δυνητικά μπορεί να φτάσει έως και εννέα κύβους, αυξανόμενη κατά ένα σε κάθε επίπεδο. Κάθε εύρος αξιολογείται μέσω δύο διαφορετικών ακολουθιών. Η δοκιμασία διακόπτεται όταν ο εξεταζόμενος αποτυγχάνει και στις δύο ακολουθίες του ίδιου εύρους. Η βαθμολογία προκύπτει από το μέγιστο εύρος κύβων που αναπαράχθηκε επιτυχώς και κυμαίνεται από 1 έως 9. Οι υψηλότερες βαθμολογίες αντανακλούν καλύτερες γνωστικές ικανότητες.



**Εικόνα 8.** Παράδειγμα από τη δοκιμασία Κύβων του Corsi.

Η δοκιμασία παρεμβολής του Stroop αξιολογεί την προσοχή και τις εκτελεστικές λειτουργίες. Κατά τη χορήγηση, στο κέντρο της οθόνης του υπολογιστή προβάλλονται διαδοχικά λέξεις που δηλώνουν τέσσερα ονόματα χρωμάτων (πράσινο, μπλε, κόκκινο, κίτρινο), με γραμματοσειρά είτε σύμφωνη (σύμφωνη συνθήκη) είτε ασύμφωνη (συνθήκη παρεμβολής) προς το σημασιολογικό τους περιεχόμενο. Ο εξεταζόμενος χρειάζεται να προσδιορίσει, με τη μέγιστη δυνατή ταχύτητα και ακρίβεια, το χρώμα της γραμματοσειράς κάθε λέξης, χρησιμοποιώντας προκαθορισμένα πλήκτρα του πληκτρολογίου που αντιστοιχούν στα τέσσερα χρώματα (Εικόνα 9). Οι συνολικές σωστές αποκρίσεις (εύρος 0-50 μονάδες) και ο μέσος χρόνος αντίδρασης σε δευτερόλεπτα για τις σωστές σύμφωνες δοκιμές και τις σωστές δοκιμές παρεμβολής ήταν οι βαθμολογίες που εξήχθησαν. Οι υψηλότερες βαθμολογίες στις συνολικές σωστές αποκρίσεις αλλά οι χαμηλότερες βαθμολογίες στους χρόνους αντίδρασης υποδεικνύουν καλύτερες γνωστικές ικανότητες.



**Εικόνα 9.** Παράδειγμα από τη δοκιμασία παρεμβολής του Stroop.

#### 2.2.2.5 Γονοτύπηση και υπολογισμός δείκτη γενετικού κινδύνου

Η γονοτύπηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της Παγκόσμιας Μικροσυστοιχίας Γονιδιωματικού Ελέγχου Illumina του Ιατρικού Κέντρου Erasmus (Ρότερνταμ, Ολλανδία). Η αλληλούχιση βασίστηκε στο πρόγραμμα Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed).

Για τον υπολογισμό του δείκτη γενετικού κινδύνου (Genetic Risk Score – GRS) για το μεταβολικό σύνδρομο, επιλέχθηκαν γενετικές παραλλαγές βάσει της πλέον πρόσφατης μελέτης GWAS που διεξήχθη σε ευρωπαϊκό πληθυσμιακό δείγμα [46]. Στη βάση δεδομένων της MYH αναζητήθηκαν 93 SNPs που πληρούσαν τα κριτήρια στατιστικής σημαντικότητας σε επίπεδο γονιδιώματος ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ), και εντοπίστηκαν 76 SNPs στο διαθέσιμο γενετικό υλικό (Πίνακας 5).

Αντίστοιχα, για τον υπολογισμό του GRS για τη νόσο Αλτσχάιμερ επιλέχθηκαν γενετικές παραλλαγές από μια μετα-ανάλυση GWAS [284]. Συμπεριλήφθηκαν 29 SNPs που σημείωσαν στατιστική σημαντικότητα σε επίπεδο γονιδιώματος ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) στο σύνολο των κοορτών της εν λόγω μετα-ανάλυσης (Πίνακας 6).

**Πίνακας 5.** Γονοτυπικές πληροφορίες για τους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) που συμπεριλήφθηκαν στο δείκτη γενετικού κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο.

Χρωμόσωμα	Θέση	Γονίδιο	SNP	Επικρατές		
				αλληλόμορφο	beta	SE
1	26695422	ARID1A	rs114165349	C	0.147253	0.130037
1	39582337	PABPC4, HEYL	rs11206374	A	0.065077	0.105334
1	62440818	USP1	rs638714	T	0.051495	0.118824
1	93371576	Y_RNA, DR1	rs12752223	T	0.037483	0.15711
1	177944384	SEC16B, CRYZL2P-SEC16B	rs10913469	C	0.048264	0.143977
1	230161390	GALNT2	rs2281721	C	0.082075	0.074616
2	422144	LINC01865, LINC01874	rs62107261	C	0.089776	0.148048
2	620297	LINC01875, TMEM18	rs7563362	A	0.061357	0.135369
2	21014672	APOB	rs673548	A	0.09779	0.078254
2	27508073	GCKR	rs1260326	T	0.053697	0.112925
2	65048915	LINC02245, LINC02576	rs1009360	C	0.043589	0.127834
2	164675944	COBLL1	rs10187501	G	0.046559	0.129399
2	170772553	Y_RNA, EIF2S2P4	rs12472667	G	0.03749	0.157023
2	226230443	MIR5702, NYAP2	rs2138161	T	0.075241	0.085682
3	136236137	PCCB, MSL2	rs61789601	T	0.068372	0.105029
3	157079859	LINC00880, LEKR1	rs10049088	T	0.044322	0.137229
4	36075982	ARAP2	rs73123462	T	0.149549	0.148313
4	87061724	AFF1	rs7660883	G	0.044388	0.136469
4	102267552	SLC39A8	rs13107325	T	0.07609	0.139412
5	75707853	POC5	rs2307111	C	0.036672	0.158175
6	31358512	HLA-B, DHFRP2	rs9378248	A	0.044068	0.140153
6	32610856	HLA-DRB1, HLA-DQA1	rs5021727	G	0.037134	0.151786
6	34205553	CYCSP55, KRT18P9	rs76376137	G	0.082033	0.154291
6	34609480	ILRUN	rs11754773	G	0.089294	0.111018
6	43790159	VEGFA, LINC02537	rs998584	A	0.070685	0.088051
6	127118902	RSPO3	rs577721086	C	0.090094	0.141976
6	139512875	ATP5PBP6, LINC01625	rs632057	T	0.048679	0.123411
6	160671406	PLG, LPA	rs11751347	T	0.062488	0.144834
6	162553872	PRKN	rs10945840	C	0.038293	0.156109
7	26357619	SNX10	rs1534696	C	0.042436	0.132312
7	73464315	BAZ1B	rs12056034	G	0.096837	0.096505
7	130746210	KLF14, H4P1	rs10260148	T	0.052129	0.120377
7	150960007	KCNH2	rs56282717	A	0.046096	0.142928
8	9325848	RNU6-526P, RNU6-1151P	rs9987289	A	0.087388	0.112748
8	18414867	NAT2, PSD3	rs4921913	C	0.042644	0.156915
8	20003850	LPL	rs3844510	C	0.191134	0.048027

8	20079176	RPL30P9	rs28597716	G	0.152184	0.056484
8	31006422	PURG	rs10954772	T	0.039198	0.153906
8	115551448	TRPS1	rs3808439	A	0.038346	0.145502
8	125495066	LINC00861, TRIB1	rs2980888	T	0.095952	0.069709
9	89563557	SEMA4D, GADD45G	rs3949781	T	0.03802	0.149855
9	104884738	ABCA1	rs11789603	T	0.058891	0.156295
10	21590155	MLLT10	rs9971210	G	0.03658	0.149137
10	63311455	JMJD1C	rs10822155	A	0.051119	0.114662
10	98012647	CRTAC1	rs563296	G	0.04194	0.138314
11	27701787	BDNF	rs56133711	A	0.04433	0.145853
11	47508395	CELF1	rs7124681	A	0.055786	0.108461
11	61830500	FADS2	rs1535	G	0.079213	0.08187
11	65061370	NAALADL1, CDCA5	rs35661464	T	0.04638	0.1398
11	65638129	SIPA1	rs2306363	T	0.048276	0.14385
11	116778201	ZPR1	rs964184	G	0.252628	0.033931
11	118494495	KMT2A	rs9332817	C	0.115795	0.155319
12	49853685	BCDIN3D, RPL35AP28	rs7138803	A	0.036957	0.154213
12	122703928	HCAR3, HCAR2	rs56959712	T	0.047049	0.148955
15	41563538	TYRO3	rs1023193	T	0.045397	0.13372
15	43735687	CATSPER2P1	rs139974673	C	0.160596	0.111952
15	58386521	ALDH1A2	rs261290	T	0.077956	0.08451
16	15054789	PDXDC1, NTAN1	rs11075253	A	0.046879	0.134341
16	24715743	TNRC6A	rs7188873	A	0.03863	0.15164
16	29983601	TAOK2	rs3814883	T	0.039392	0.141677
16	53772541	FTO	rs56094641	G	0.073677	0.084808
16	56956804	CETP, HERPUD1	rs247617	A	0.196432	0.034077
16	81501185	CMIP	rs2925979	T	0.06161	0.100342
17	7581888	CD68	rs1143015	A	0.04914	0.158172
17	42561053	COASY, HSD17B1	rs12945575	T	0.044779	0.149288
17	43848758	CD300LG	rs72836561	T	0.23953	0.061094
17	49286745	FLJ40194	rs11655056	C	0.035993	0.157397
17	67844693	BPTF	rs11871285	T	0.047341	0.145796
18	23540071	NPC1	rs7239575	C	0.043234	0.132002
18	49621376	SMUG1P1, LIPG	rs1105654	G	0.038799	0.149413
18	60181418	MC4R, RNU4-17P	rs66922415	G	0.067846	0.102856
19	8364439	ANGPTL4	rs116843064	A	0.337476	0.073802
19	44912921	APOC1, APOE	rs483082	T	0.08993	0.079046
19	47068681	ZC3H4	rs1532127	G	0.04721	0.130752
20	44413724	HNF4A	rs1800961	T	0.138848	0.103275
20	64080700	OPRL1	rs8121509	C	0.036069	0.156318

**Πίνακας 6.** Γονοτυπικές πληροφορίες για τους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) που συμπεριλήφθηκαν στο δείκτη γενετικού κινδύνου για νόσο Αλτσχάιμερ.

Χρωμόσωμα	Θέση	Γονίδιο	SNP	Επικρατές		
				αλληλόμορφο	beta	SE
1	161155392	ADAMTS4	rs4575098	A	0.016412	0.002577
1	207786828	CR1	rs2093760	A	0.02434	0.002742
2	127891427	BIN1	rs4663105	C	0.031095	0.00222
2	233981912	INPPD5	rs10933431	G	-0.01544	0.002509
3	57226150	HESX1	rs184384746	T	0.200409	0.035193
4	11026028	CLNK	rs6448453	A	0.014705	0.002451
6	32583357	HLA-DRB1	rs6931277	T	-0.01934	0.002969
6	40942196	TREM2	rs187370608	A	0.233272	0.02824
6	47432637	CD2AP	rs9381563	C	0.014451	0.002272
7	99971834	ZCWPW1	rs1859788	A	-0.0184	0.002313
7	143108158	EPHA1	rs7810606	T	-0.01452	0.002183
7	145950029	CNTNAP2	rs114360492	T	0.178834	0.029855
8	27464929	CLU/PTK2B	rs4236673	A	-0.02016	0.002229
10	11717397	ECHDC3	rs11257238	C	0.012943	0.002261
11	59958380	MS4A6A	rs2081545	A	-0.01787	0.00223
11	85776544	PICALM	rs867611	G	-0.02043	0.002324
11	121435587	SORL1	rs11218343	C	-0.03593	0.005255
14	92938855	SLC24A4	rs12590654	A	-0.01483	0.002308
15	59022615	ADAM10	rs442495	C	-0.01372	0.002258
15	63569902	APH1B	rs117618017	T	0.018027	0.003267
16	31133100	KAT8	rs59735493	A	-0.01299	0.00236
17	5138980	SCIMP	rs113260531	A	0.019986	0.003251
17	47450775	ABI3	rs28394864	A	0.012302	0.00218
18	56189459	ALPK2	rs76726049	C	0.056797	0.010288
19	1039323	ABCA7	rs111278892	G	0.019912	0.00305
19	45351516	APOE	rs41289512	G	0.206303	0.005785
19	46241841	AC074212.3	rs76320948	T	0.034933	0.006366
19	51727962	CD33	rs3865444	A	-0.01376	0.002355
20	54998544	CASS4	rs6014724	G	-0.02289	0.003688

**Συνομογραφίες:** SNP: single nucleotide polymorphism - μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός, SE: standard error - τυπικό σφάλμα.

Υποθέτοντας ένα προσθετικό γενετικό μοντέλο, ο GRS υπολογίστηκε με τη χρήση του λογισμικού PLINK [285] ως το άθροισμα των γινομένων, όπου για κάθε SNP πολλαπλασιάστηκε ο αριθμός των αλληλόμορφων κινδύνου (0, 1 ή 2) με τον αντίστοιχο εκτιμητή μεγέθους επίδρασης (συντελεστής βήτα) του συγκεκριμένου αλληλόμορφου, όπως αυτός αναφέρεται στην αντίστοιχη μελέτη GWAS.

Η γενετική πληροφορία ήταν διαθέσιμη για 1143 συμμετέχοντες της MYH. Οι αναλύσεις για τη παρούσα έρευνα διεξήχθησαν σε 1099 συμμετέχοντες με διαθέσιμα δεδομένα γονότυπου, μετά την εξαίρεση των συμμετεχόντων με ελλείποντα δεδομένα στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες καθώς και αυτών με αυτο-αναφερόμενες σοβαρές νευρολογικές ή ψυχιατρικές παθήσεις.

#### 2.2.2.6 Στατιστική ανάλυση

Τα βασικά κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη συνοψίστηκαν χρησιμοποιώντας μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις για τις συνεχείς μεταβλητές, και ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές. Ακόμη, εφαρμόστηκε ο έλεγχος  $t$  ανεξάρτητων δειγμάτων ή ο έλεγχος ανεξαρτησίας  $\chi^2$  για τη σύγκριση των βασικών κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών με βάση την ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου.

Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τη διερεύνηση της σχέσης του μεταβολικού συνδρόμου και των ξεχωριστών παραγόντων του με τις γνωστικές ικανότητες, όπως αξιολογήθηκαν από τις έντυπες και διαδικτυακές νευροψυχολογικές δοκιμασίες.

Τα αρχικά μοντέλα προσαρμόστηκαν για την επίδραση της ηλικίας, του φύλου και της εκπαίδευσης, και τα δεύτερα μοντέλα προσαρμόστηκαν επιπλέον για καρδιαγγειακές παθήσεις, κατανάλωση αλκοόλ και σωματική δραστηριότητα.

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις αλληλεπίδρασης του μεταβολικού συνδρόμου με το φύλο, με την ηλικιακή ομάδα (<60 ετών,  $\geq$ 60 ετών) και με το GRS για το μεταβολικό σύνδρομο και για τη νόσο Αλτσχάιμερ στα πλήρως προσαρμοσμένα μοντέλα. Οι GRS τυποποιήθηκαν αφαιρώντας τον μέσο όρο και στη συνέχεια διαιρώντας με την τυπική απόκλιση του πληθυσμού της μελέτης.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα STATA (έκδοση 14, StataCorp, College Station, TX, ΗΠΑ). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0.05. Ωστόσο, οι αλληλεπιδράσεις ερμηνεύτηκαν πιο συντηρητικά δεδομένου του μεγαλύτερου μεγέθους δείγματος που απαιτείται για τη πραγματοποίηση των συγκεκριμένων αναλύσεων.

### 2.2.3 Αποτελέσματα

Ο Πίνακας 7 συνοψίζει τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη, συνολικά και με βάση την ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου. Συνολικά, οι γυναίκες (59.9%) και τα άτομα τριτοβάθμιας εκπαίδευσης (64.2%) κυριάρχησαν στο δείγμα. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν τα 46.7 έτη (T.A.=11.4), περίπου το 42% των συμμετεχόντων ανέφεραν κατανάλωση αλκοόλ τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα και οι περισσότεροι από αυτούς είχαν χαμηλό έως μέτριο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας.

Το μεταβολικό σύνδρομο σύμφωνα με τα κριτήρια NCEP-ATP III εντοπίστηκε σε 359 (17.3%) συμμετέχοντες ενώ σύμφωνα με τα κριτήρια IDF σε 416 (20.3%) συμμετέχοντες. Από τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο σύμφωνα με τα κριτήρια NCEP-ATP III, το 66.02%, το 27.86% και το 6.13% πληρούσαν τουλάχιστον τα 3, 4 και τα 5 κριτήρια, αντίστοιχα.

Σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, οι συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία (μέση διαφορά=9.18,  $p=1.15e^{-45}$ ) και λιγότερο σωματικά ενεργοί (μέση διαφορά=8.29,  $p=6.27e^{-10}$ ). Το μεταβολικό σύνδρομο συσχετίστηκε επίσης με το φύλο ( $p=1.00e^{-5}$ ), την εκπαίδευση ( $p=3.19e^{-18}$ ) και την κατανάλωση αλκοόλ ( $p=2.46e^{-6}$ ). Οι GRS δεν διέφεραν μεταξύ των ατόμων με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο.

**Πίνακας 7.** Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη συνολικά και με βάση την ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου (MetS).

Χαρακτηριστικά	Σύνολο πληθυσμού (n=2077)	MetS (κριτήρια NCEP-ATP III)		p
		MetS (n=359)	Όχι MetS (n=1718)	
<b>Ηλικία, έτη</b>	46.66 ± 11.42	54.26 ± 9.65	45.08 ± 11.12	1.15e <sup>-45</sup> a
<b>Φύλο, Γυναίκες</b>	1243 (59.85)	182 (50.70)	1.061 (61.76)	1.00e <sup>-5</sup> b
<b>Εκπαίδευση</b>				3.19e <sup>-18</sup> b
Δημοτικό σχολείο και Γυμνάσιο	159 (7.66)	67 (18.72)	92 (5.36)	
Λύκειο	583 (28.10)	107 (29.89)	476 (27.72)	
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	1333 (64.24)	184 (51.40)	1149 (66.92)	
<b>Παράγοντες MetS</b>				
Περιφέρεια μέσης, cm	91.06 ± 14.32	105.26 ± 11.68	88.05 ± 12.96	2.78e <sup>-106</sup> a
Τριγλυκερίδια, mg/dL	96.09 ± 56.80	152.39 ± 82.89	84.11 ± 40.44	5.27e <sup>-106</sup> a
HDL, mg/dL	54.45 ± 12.30	45.88 ± 10.94	56.28 ± 11.80	2.70e <sup>-50</sup> a
Λήψη φαρμάκων για ρύθμιση λιπιδίων	344 (15.56)	160 (44.57)	184 (10.71)	1.64e <sup>-55</sup> b
Συστολική πίεση, mmHg	116.91 ± 13.25	127.37 ± 12.87	114.68 ± 12.23	3.07e <sup>-65</sup> a
Διαστολική πίεση, mmHg	74.98 ± 11.42	83.11 ± 10.73	73.25 ± 10.80	1.50e <sup>-52</sup> a
Λήψη αντιπερτασικών φαρμάκων	255 (12.28)	155 (43.18)	100 (5.82)	1.16e <sup>-85</sup> b
Γλυκόζη νηστείας, mg/dL	87.17 ± 15.05	98.23 ± 24.81	84.82 ± 10.61	5.36e <sup>-56</sup> a
Λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων	55 (2.65)	40 (11.14)	15 (0.87)	3.02e <sup>-28</sup> b
<b>Κατανάλωση αλκοόλ</b>				2.46e <sup>-6</sup> b
Ποτέ	268 (12.90)	67 (18.66)	201 (11.70)	
Λιγότερο από 1 φορά/μήνα	623 (30.00)	124 (34.54)	499 (29.05)	
1-3 φορές/μήνα	314 (15.12)	30 (8.36)	284 (16.53)	
1-2 φορές/εβδομάδα	611 (29.42)	88 (24.51)	523 (30.44)	
Σχεδόν καθημερινά	261 (12.57)	50 (13.93)	211 (12.28)	
<b>Σωματική δραστηριότητα, MET-ώρες/εβδομάδα</b>	16.21 ± 23.18	9.36 ± 13.09	17.65 ± 24.54	6.27e <sup>-10</sup> a
	<b>Σύνολο πληθυσμού (n=1099)</b>	<b>MetS (n=211)</b>	<b>Όχι MetS (n=888)</b>	<b>p</b>
<b>Δείκτης Γενετικού Κινδύνου για MetS</b>	1.92e <sup>-5</sup> ± 1.00	-0.037 ± 0.94	0.009 ± 1.01	0.546 a
<b>Δείκτης Γενετικού Κινδύνου για AD</b>	3.47e <sup>-7</sup> ± 1.00	0.021 ± 0.97	-0.005 ± 1.01	0.732 a

**Συντομογραφίες:** MetS: Metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο, NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III – Εθνικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα για τη Χοληστερόλη για τη θεραπεία ενηλίκων III, HDL: high-density lipoprotein cholesterol – λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, MET: metabolic equivalents of energy expenditure – μεταβολικά ισοδύναμα, AD: Alzheimer’s Disease – νόσος Αλτσχάιμερ.

**Σημειώσεις:** <sup>a</sup> Σύγκριση με t-test. <sup>b</sup> Σύγκριση με  $\chi^2$ . Οι μέσοι όροι ± τυπικές αποκλίσεις και οι συχνότητες (ποσοστό) παρουσιάζονται για τις συνεχείς και τις κατηγορικές μεταβλητές, αντίστοιχα.

Οι βαθμολογίες στις έντυπες και διαδικτυακές νευροψυχολογικές δοκιμασίες και η περίοδος παρακολούθησης για τους συμμετέχοντες στη μελέτη, συνολικά και με βάση την ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο είχαν χειρότερες βαθμολογίες σε όλες τις έντυπες νευροψυχολογικές δοκιμασίες και σε δύο διαδικτυακές νευροψυχολογικές δοκιμασίες (Αναγνώριση συναισθηματικών εικόνων, Δοκιμασία παρεμβολής Stroop). Η περίοδος παρακολούθησης δεν διέφερε μεταξύ των ατόμων με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, και κυμαινόταν για όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη από 194 έως 858 ημέρες (διάμεσος 489 ημέρες).

Στα μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, το μεταβολικό σύνδρομο συσχετίστηκε με χαμηλότερη επίδοση στις δοκιμασίες προσοχής και μνήμης αλλά όχι στη δοκιμασία λεκτικής ευχέρειας (Πίνακας 9). Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο ήταν κατά μέσο όρο 1.62 δευτερόλεπτα πιο αργά στη TMT-A και ανακαλούσαν κατά μέσο όρο 0.62 λιγότερες λέξεις στη συνθήκη της άμεσης ανάκλησης της Μνήμης ιστορίας. Στα αρχικά μοντέλα, προσαρμοσμένα για ηλικία, φύλο και εκπαίδευση, τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο ανακαλούσαν σημαντικά λιγότερες λέξεις στη συνθήκη της καθυστερημένης ανάκλησης της Μνήμης ιστορίας ( $\beta=-0.34$ ,  $p=0.02$ ) αλλά η συσχέτιση ήταν οριακή σημαντική ( $\beta=-0.29$ ,  $p=0.06$ ) στα πλήρως προσαρμοσμένα μοντέλα.

Οι δευτερεύουσες προοπτικές αναλύσεις που χρησιμοποίησαν τις διαδικτυακές νευροψυχολογικές δοκιμασίες επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με χαμηλότερες βαθμολογίες σε δοκιμασίες που μετρούν τη προσοχή και της μνήμη, αλλά επιπλέον και στις δοκιμασίες εκτελεστικών λειτουργιών (Πίνακας 10). Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο έκαναν περισσότερα λάθη παρεμβολής στη δοκιμασία Αναγνώρισης συναισθηματικών λέξεων ( $\beta=-2.07$ ,  $p=0.04$ ), γεγονός που υποδηλώνει εκτελεστική δυσλειτουργία. Επιπλέον, τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο είχαν σημαντικά χειρότερη συνολική επίδοση στη δοκιμασία παρεμβολής του Stroop ( $\beta=-7.07$ ,  $p=0.03$ ), η οποία μετρά την ταχύτητα επεξεργασίας και την προσοχή.

**Πίνακας 8.** Βαθμολογίες στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες και περίοδος παρακολούθησης των συμμετεχόντων στη μελέτη, συνολικά και με βάση την ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου (MetS).

Βαθμολογίες	Σύνολο πληθυσμού (n=2077)	MetS (κριτήρια NCEP-ATP III)		p
		MetS (n=359)	Όχι MetS (n=1718)	
<b>Έντυπες νευροψυχολογικές δοκιμασίες</b>				
<i>Οπτικοηχητική ιχνηλάτιση</i>				
Μέρος Α	35.34 ± 12.58	39.93 ± 11.42	34.36 ± 11.42	3.06e <sup>-14</sup>
Μέρος Β	65.79 ± 19.94	71.62 ± 22.48	64.57 ± 19.15	1.60e <sup>-9</sup>
<i>Λεκτική ευχέρεια</i>				
Σημασιολογική	21.92 ± 6.00	20.86 ± 6.46	22.13 ± 5.89	5.00e <sup>-4</sup>
Φωνημική	10.04 ± 3.74	9.22 ± 3.68	10.21 ± 3.73	1.50e <sup>-5</sup>
<i>Μνήμη ιστορίας</i>				
Άμεση ανάκληση	23.18 ± 4.89	21.62 ± 4.96	23.51 ± 4.82	2.41e <sup>-11</sup>
Καθυστερημένη ανάκληση	13.40 ± 2.55	12.59 ± 2.69	13.57 ± 2.49	2.35e <sup>-11</sup>
	<b>Σύνολο πληθυσμού (n=156)</b>	<b>MetS (n=25)</b>	<b>Όχι MetS (n=131)</b>	<b>p</b>
<b>Περίοδος παρακολούθησης, μέρες</b>	289.25 ± 274.60	334.82 ± 257.10	282.59 ± 276.90	0.273
<b>Διαδικτυακές νευροψυχολογικές δοκιμασίες</b>				
<i>Δοκιμασία προσοχής Posner</i>				
Σωστές απαντήσεις	43.73 ± 11.34	41.96 ± 11.63	44.07 ± 11.30	0.396
Μέσος χρόνος αντίδρασης - σύμφωνες δοκιμές	0.49 ± 0.12	0.49 ± 0.13	0.49 ± 0.12	0.953
Μέσος χρόνος αντίδρασης - ασύμφωνες δοκιμές	0.62 ± 0.14	0.63 ± 0.11	0.62 ± 0.14	0.561
<i>Αναγνώριση συναισθηματικών λέξεων</i>				
Σωστές απαντήσεις	58.17 ± 6.63	55.44 ± 6.04	58.70 ± 6.63	0.024
Αληθώς θετικά	30.71 ± 3.82	30.20 ± 3.82	30.81 ± 3.52	0.434
Αληθώς αρνητικά	27.46 ± 4.33	25.24 ± 4.02	27.89 ± 4.27	4.70e <sup>-3</sup>
<i>Κύβοι Corsi</i>				
Προχωρητικά	5.08 ± 1.92	4.80 ± 2.22	5.13 ± 1.86	0.427
Οπισθοχωρητικά	5.03 ± 1.95	5.04 ± 1.49	5.02 ± 2.03	0.967
<i>Δοκιμασία παρεμβολής Stroop</i>				
Σωστές απαντήσεις	35.73 ± 13.98	26.52 ± 13.73	37.46 ± 13.40	5.00e <sup>-4</sup>
Μέσος χρόνος αντίδρασης - σύμφωνες δοκιμές	1.02 ± 0.21	1.04 ± 0.18	1.02 ± 0.22	0.677
Μέσος χρόνος αντίδρασης - δοκιμές παρεμβολής	1.12 ± 0.25	1.17 ± 0.22	1.10 ± 0.25	0.240

**Συνομογραφίες:** MetS: Metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο, NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III – Εθνικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα για τη Χοληστερόλη για τη θεραπεία ενηλίκων III.

**Σημειώσεις:** Παρουσιάζονται οι μέσοι όροι ± τυπικές αποκλίσεις.

**Πίνακας 9.** Συσχετίσεις μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου (MetS) και των βαθμολογιών των έντυπων νευροψυχολογικών δοκιμασιών (N=2077).

Βαθμολογίες	MetS (κριτήρια NCEP-ATP III)			
	Μοντέλο 1 <sup>a</sup>		Μοντέλο 2 <sup>b</sup>	
	Beta	95% CI	Beta	95% CI
<b>Οπτικονοητική ιχνηλάτιση</b>				
Μέρος Α	1.66*	0.26, 3.07	1.62*	0.20, 3.04
Μέρος Β	0.68	-1.56, 2.93	0.61	-1.66, 2.88
<b>Λεκτική ευχέρεια</b>				
Σημασιολογική	-0.10	-0.83, 0.62	0.09	-0.64, 0.82
Φωνημική	-0.13	-0.58, 0.32	-0.03	-0.49, 0.42
<b>Μνήμη ιστορίας</b>				
Άμεση ανάκληση	-0.70*	-1.26, -0.14	-0.62*	-1.19, -0.05
Καθυστερημένη ανάκληση	-0.34*	-0.63, -0.05	-0.29	-0.58, 0.01

**Συντομογραφίες:** MetS: Metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο, NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III – Εθνικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα για τη Χοληστερόλη για τη θεραπεία ενηλίκων III, CI: confidence interval – διάστημα εμπιστοσύνης.

**Σημειώσεις:** \* Στατιστικώς σημαντικό  $p < 0.05$ . <sup>a</sup> Μοντέλο προσαρμοσμένο για ηλικία (συνεχής), φύλο, εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση). <sup>b</sup> Μοντέλο προσαρμοσμένο για ηλικία (συνεχής), φύλο, εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση), καρδιαγγειακές παθήσεις (απουσία ή παρουσία εγκεφαλικού ή ισχαιμικής καρδιακής νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας ή άλλη διάγνωση καρδιακών παθήσεων), κατανάλωση αλκοόλ (ποτέ, λιγότερο από μία φορά/μήνα, 1-3 φορές/μήνα, 1-2 φορές/εβδομάδα, σχεδόν κάθε μέρα) και σωματική δραστηριότητα (συνεχής).

**Πίνακας 10.** Συσχετίσεις μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου (MetS) και των βαθμολογιών των διαδικτυακών νευροψυχολογικών δοκιμασιών (N=155).

Βαθμολογίες	MetS (κριτήρια NCEP-ATP III)			
	Μοντέλο 1 <sup>a</sup>		Μοντέλο 2 <sup>b</sup>	
	Beta	95% CI	Beta	95% CI
<b>Δοκιμασία προσοχής Posner</b>				
Σωστές απαντήσεις	-2.53	-7.75, 2.69	-1.48	-6.92, 3.97
Μέσος χρόνος αντίδρασης - σύμφωνες δοκιμές	-0.02	-0.07, 0.04	0.00	-0.06, 0.06
Μέσος χρόνος αντίδρασης - ασύμφωνες δοκιμές	-0.01	-0.07, 0.05	-0.01	-0.07, 0.05
<b>Αναγνώριση συναισθηματικών λέξεων</b>				
Σωστές απαντήσεις	-1.91	-4.84, 1.03	-1.81	-4.85, 1.24
Αληθώς θετικά	0.04	-1.57, 1.63	0.27	-1.36, 1.89
Αληθώς αρνητικά	-1.94*	-3.87, -0.02	-2.07*	-4.09, -0.06
<b>Κύβοι Corsi</b>				
Προχωρητικά	-0.32	-1.20, 0.56	-0.23	-1.16, 0.69
Οπισθοχωρητικά	0.24	-0.67, 1.15	0.20	-0.75, 1.16
<b>Δοκιμασία παρεμβολής Stroop</b>				

Σωστές απαντήσεις	-7.50*	-13.58, -1.42	-7.07*	-13.31, -0.83
Μέσος χρόνος αντίδρασης - σύμφωνες δοκιμές	-0.06	-0.15, 0.03	-0.06	-0.15, 0.02
Μέσος χρόνος αντίδρασης – δοκιμές παρεμβολής	0.01	-0.11, 0.12	0.00	-0.11, 0.12

**Συντομογραφίες:** MetS: Metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο, NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III – Εθνικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα για τη Χοληστερόλη για τη θεραπεία ενηλίκων III, CI: confidence interval – διάστημα εμπιστοσύνης.

**Σημειώσεις:** \* Στατιστικώς σημαντικό  $p < 0.05$ . <sup>a</sup> Μοντέλο προσαρμοσμένο για ηλικία (συνεχής), φύλο, εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση). <sup>b</sup> Μοντέλο προσαρμοσμένο για ηλικία (συνεχής), φύλο, εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση), καρδιαγγειακές παθήσεις (απουσία ή παρουσία εγκεφαλικού ή ισχαιμικής καρδιακής νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας ή άλλη διάγνωση καρδιακών παθήσεων), κατανάλωση αλκοόλ (ποτέ, λιγότερο από μία φορά/μήνα, 1-3 φορές/μήνα, 1-2 φορές/εβδομάδα, σχεδόν κάθε μέρα) και σωματική δραστηριότητα (συνεχής).

Κατά την εξέταση των επιμέρους παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου, η κοιλιακή παχυσαρκία συσχετίστηκε με χαμηλότερη επίδοση στη καθυστερημένη ανάκληση της Μνήμης ιστορίας ( $\beta = -0.32$ ,  $p = 0.01$ ) και η υπεργλυκαιμία συσχετίστηκε με χαμηλότερη επίδοση στην άμεση ανάκληση της Μνήμης ιστορίας ( $\beta = -0.76$ ,  $p = 0.04$ ). Η αυξημένη αρτηριακή πίεση και τα αυξημένα τριγλυκερίδια δεν συσχετίστηκαν με καμία βαθμολογία, και οι σχέσεις των χαμηλών επιπέδων της HDL με τη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια και την καθυστερημένη ανάκληση της Μνήμης ιστορίας ήταν αρνητικές αλλά εξασθένησαν ελαφρώς στα πλήρως προσαρμοσμένα μοντέλα (Πίνακας 11).

**Πίνακας 11.** Συσχετίσεις μεταξύ των επιμέρους παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τα κριτήρια NCEP-ATP III και των βαθμολογιών των έντυπων νευροψυχολογικών δοκιμασιών (N=2077).

Βαθμολογίες	Μοντέλο 1 <sup>a</sup>		Μοντέλο 2 <sup>b</sup>	
	Beta	95% CI	Beta	95% CI
<b>Κοιλιακή παχυσαρκία</b>				
<i>Οπτικονοητική ιχνηλάτιση</i>				
Μέρος A	0.52	-0.56, 1.59	0.47	-0.62, 1.57
Μέρος B	-0.48	-2.19, 1.24	-0.64	-2.38, 1.11
<i>Λεκτική ευχέρεια</i>				
Σημασιολογική	-0.31	-0.86, 0.24	-0.16	-0.72, 0.40
Φωνημική	-0.35*	-0.69, 0.01	-0.25	-0.60, 0.10
<i>Μνήμη ιστορίας</i>				
Άμεση ανάκληση	-0.23	-0.66, 0.21	-0.14	-0.58, 0.31
Καθυστερημένη ανάκληση	-0.37*	-0.59, -0.14	-0.32*	-0.55, -0.09
<b>Αυξημένα τριγλυκερίδια</b>				
<i>Οπτικονοητική ιχνηλάτιση</i>				
Μέρος A	1.19	-0.05, 2.43	1.18	-0.06, 2.43

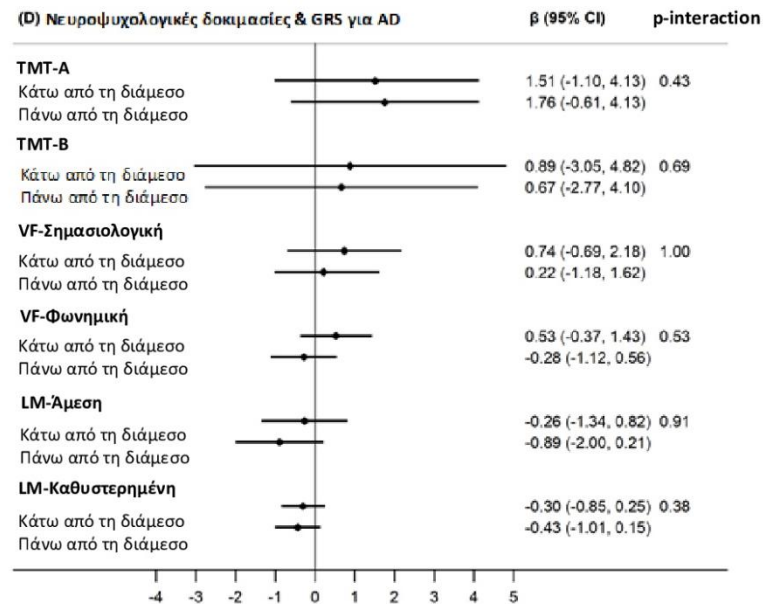
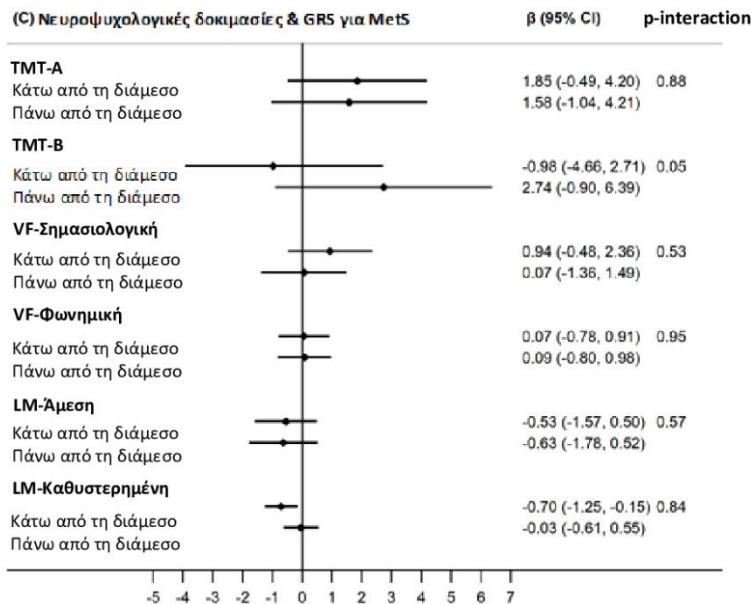
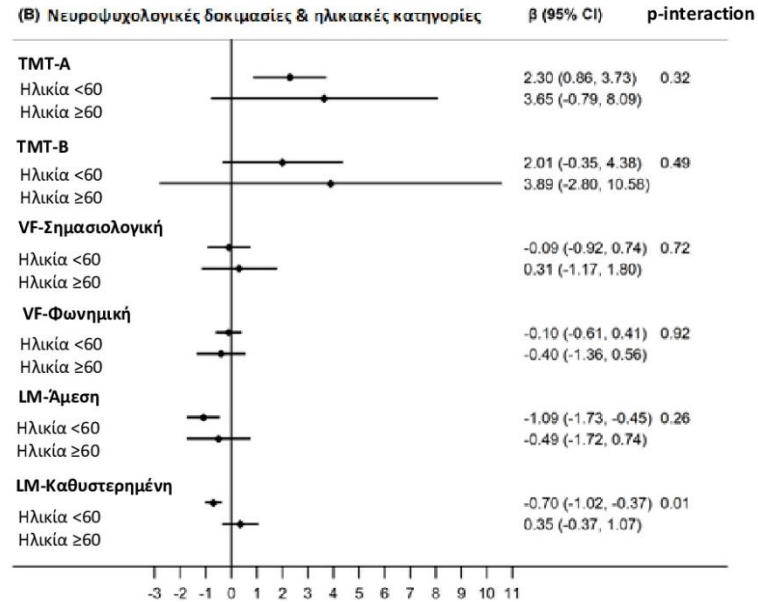
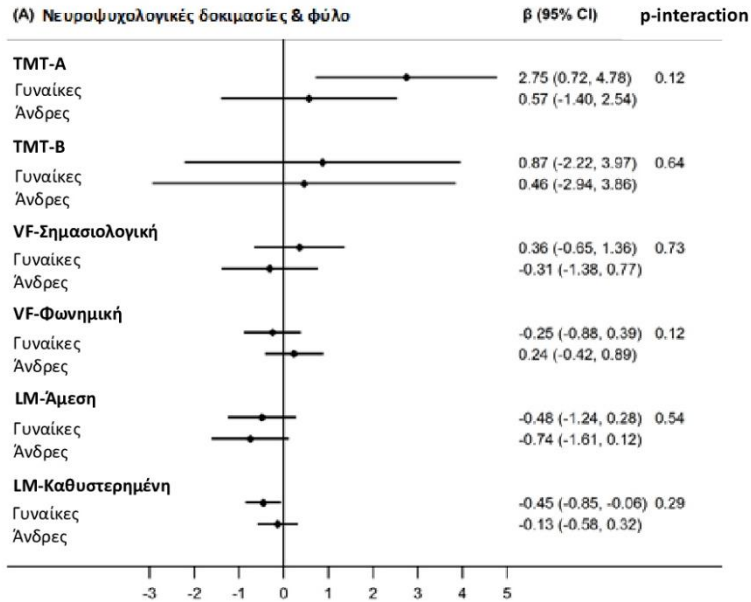
Μέρος Β	0.72	-1.27, 2.71	0.73	-1.27, 2.73
<i>Δεκτική ευχέρεια</i>				
Σηματολογική	-0.21	-0.86, 0.43	-0.10	-0.75, 0.54
Φωνημική	0.05	-0.35, 0.45	0.09	-0.31, 0.49
<i>Μνήμη ιστορίας</i>				
Άμεση ανάκληση	-0.47	-0.97, 0.03	-0.43	-0.93, 0.08
Καθυστερημένη ανάκληση	-0.14	-0.40, 0.12	-0.11	-0.37, 0.15
<b>Χαμηλά επίπεδα HDL</b>				
<i>Οπτικονοητική ιχνηλάτιση</i>				
Μέρος Α	0.91	-0.19, 2.01	0.88	-0.23, 1.99
Μέρος Β	0.96	-0.79, 2.71	0.89	-0.88, 2.66
<i>Δεκτική ευχέρεια</i>				
Σηματολογική	-0.62*	-1.18, -0.06	-0.49	-1.06, 0.08
Φωνημική	-0.17	-0.52, 0.18	-0.10	-0.45, 0.25
<i>Μνήμη ιστορίας</i>				
Άμεση ανάκληση	-0.44	-0.88, 0.01	-0.37	-0.81, 0.08
Καθυστερημένη ανάκληση	-0.26*	-0.49, -0.03	-0.23	-0.46, 0.00
<b>Αυξημένη αρτηριακή πίεση</b>				
<i>Οπτικονοητική ιχνηλάτιση</i>				
Μέρος Α	0.49	-0.72, 1.69	0.49	-0.72, 1.70
Μέρος Β	-0.39	-2.31, 1.54	-0.44	-2.36, 1.49
<i>Δεκτική ευχέρεια</i>				
Σηματολογική	-0.20	-0.82, 0.42	-0.12	-0.74, 0.50
Φωνημική	-0.11	-0.49, 0.28	-0.06	-0.44, 0.33
<i>Μνήμη ιστορίας</i>				
Άμεση ανάκληση	-0.16	-0.65, 0.32	-0.12	-0.61, 0.37
Καθυστερημένη ανάκληση	-0.18	-0.43, 0.08	-0.15	-0.40, 0.10
<b>Αυξημένη γλυκόζη νηστείας</b>				
<i>Οπτικονοητική ιχνηλάτιση</i>				
Μέρος Α	1.52	-0.25, 3.28	1.46	-0.32, 3.23
Μέρος Β	0.30	-2.52, 3.13	0.29	-2.55, 3.13
<i>Δεκτική ευχέρεια</i>				
Σηματολογική	0.76	-0.15, 1.67	0.92	-0.02, 1.83
Φωνημική	0.10	-0.47, 0.66	0.17	-0.40, 0.74
<i>Μνήμη ιστορίας</i>				
Άμεση ανάκληση	-0.80*	-1.51, -0.09	-0.76*	-1.47, -0.05
Καθυστερημένη ανάκληση	-0.25	-0.62, 0.12	-0.21	-0.58, 0.16

**Συντομογραφίες:** CI: confidence interval – διάστημα εμπιστοσύνης, HDL: high-density lipoprotein cholesterol – λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας.

**Σημειώσεις:** \* Στατιστικώς σημαντικό  $p < 0.05$ . <sup>a</sup> Μοντέλο προσαρμοσμένο για ηλικία (συνεχής), φύλο, εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση). <sup>b</sup> Μοντέλο προσαρμοσμένο για ηλικία (συνεχής), φύλο, εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση), καρδιαγγειακές παθήσεις (απουσία ή παρουσία εγκεφαλικού ή ισχαιμικής καρδιακής νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας ή άλλη διάγνωση καρδιακών παθήσεων), κατανάλωση αλκοόλ (ποτέ, λιγότερο από μία φορά/μήνα, 1-3 φορές/μήνα, 1-2 φορές/εβδομάδα, σχεδόν κάθε μέρα) και σωματική δραστηριότητα (συνεχής).

Όταν αξιολογήθηκαν οι πιθανές αλληλεπιδράσεις του μεταβολικού συνδρόμου με το φύλο, την ηλικία και το GRS για το μεταβολικό σύνδρομο και τη νόσο Αλτσχάιμερ, βρέθηκαν λίγα στοιχεία για αλληλεπίδραση (Εικόνα 10). Εξαίρεση αποτέλεσε η αλληλεπίδραση του μεταβολικού συνδρόμου με την ηλικία για την καθυστερημένη ανάκληση της Μνήμης ιστορίας ( $p_{\text{interaction}}=0.01$ ), υποδεικνύοντας στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη επίδοση στους νεότερους συμμετέχοντες ( $\beta=-0.70$ ), που δεν υπήρχε στους μεγαλύτερους συμμετέχοντες ( $\beta=0.35$ ). Επιπλέον, βρέθηκε οριακά στατιστικώς σημαντική αλληλεπίδραση του μεταβολικού συνδρόμου με το GRS για το μεταβολικό σύνδρομο για τη TMT-B ( $p_{\text{interaction}}=0.05$ ), υποδεικνύοντας μεγαλύτερο χρόνο ολοκλήρωσης στους συμμετέχοντες με υψηλότερο GRS για μεταβολικό σύνδρομο ( $\beta=2.74$ ), που δεν υπήρχε στους συμμετέχοντες με χαμηλότερο GRS για το μεταβολικό σύνδρομο ( $\beta=-0.98$ ).

Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια IDF για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου (Πίνακας A2-A4, Εικόνα A1). Παρατηρήθηκαν ορισμένες διαφορές σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες που αξιολογούν το γνωστικό τομέα της μνήμης. Συγκεκριμένα, στη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με την άμεση ανάκληση της Μνήμης ιστορίας (Πίνακας A2), και με την Αναγνώριση συναισθηματικών λέξεων (Πίνακας A3), αλλά και στη συσχέτιση της κοιλιακής παχυσαρκίας με την καθυστερημένη ανάκληση της Μνήμης ιστορίας (Πίνακας A4). Οι κατευθύνσεις των εκτιμητών ήταν συνεπείς με τις κύριες αναλύσεις με βάση τα κριτήρια NCEP-ATP III αλλά οι συσχετίσεις δεν ήταν πλέον στατιστικώς σημαντικές.



**Εικόνα 10.** Ανάλυση αλληλεπίδρασης του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τα κριτήρια NCEP-ATP III και τις έντυπες νευροψυχολογικές δοκιμές με (Α) φύλο, (Β) ηλικία, (C) δείκτης γενετικού κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο και (Δ) δείκτης γενετικού κινδύνου για τη νόσο Αλτσχάιμερ.

**Συνομογραφίες:** TMT-A: Trail Making Test-part A – Δοκιμασία Οπτικονοητικής Ιχνηλάτισης-μέρος Α, TMT-B: Trail Making Test-part B – Δοκιμασία Οπτικονοητικής Ιχνηλάτισης-μέρος Β, VF: Verbal Fluency test – λεκτική ευχέρεια, LM: Logical Memory – Μνήμη ιστορίας, MetS: Metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο, AD: Alzheimer’s Disease – νόσος Αλτσχάιμερ.

#### 2.2.4 Συζήτηση

Σε αυτή τη μελέτη, η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου συσχετίστηκε συγχρονικά με χαμηλότερη επίδοση κυρίως σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες που αξιολογούν την προσοχή και σε μικρότερο βαθμό σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες που αξιολογούν τη μνήμη και τις εκτελεστικές λειτουργίες. Αυτές οι συσχετίσεις διατηρήθηκαν στις δευτερεύουσες προοπτικές αναλύσεις με τη χρήση διαδικτυακών νευροψυχολογικών δοκιμασιών που πραγματοποιήθηκαν σε υπολογιστή. Η χρήση των αναθεωρημένων κριτηρίων NCEP-ATP III ή των κριτηρίων IDF για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου δεν είχε ποιοτικές αλλαγές στα αποτελέσματα.

Ενδείξεις πιθανής συσχέτισης μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και ελλειμμάτων προσοχής έχουν βρεθεί σε ορισμένες προηγούμενες συγχρονικές μελέτες [270, 286, 287]. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι η προσοχή ως γνωστικός τομέας δεν αξιολογείται συνήθως. Υπάρχει ένας μεγαλύτερος αριθμός πρόσφατων συγχρονικών μελετών που αναπαράγουν τη συσχέτιση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και των διαταραχών της μνήμης [157, 158, 162, 173, 208, 288] καθώς και της εκτελεστικής δυσλειτουργίας [162, 163, 208, 287]. Σε διαχρονικές μελέτες, κανένας από αυτούς τους γνωστικούς τομείς δεν συσχετίστηκε συστηματικά με την παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου, αλλά υπάρχουν ορισμένες μελέτες που βρήκαν σημαντική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με έκπτωση της προσοχής [184], της μνήμης [188] ή των εκτελεστικών λειτουργιών [182, 235].

Οι αναλύσεις των επιμέρους παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου έδειξαν ότι η συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου και η χειρότερη επίδοση στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες προσοχής και μνήμης στον πληθυσμό της μελέτης θα μπορούσε να οφείλεται στην αυξημένη γλυκόζη νηστείας και στην κοιλιακή παχυσαρκία. Η αυξημένη γλυκόζη νηστείας έχει συσχετιστεί συστηματικά με γνωστική έκπτωση τόσο αυτόνομα [289-293] αλλά και ως συστατικό στοιχείο της διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου [158, 162, 194, 208, 286, 294-296], ακόμη και απουσία σημαντικής συσχέτισης μεταξύ της γνωστικής έκπτωσης και της παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου [181, 195, 225]. Η υπεργλυκαιμία ως συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου έχει συσχετιστεί με έκπτωση σε διάφορους γνωστικούς τομείς, συμπεριλαμβανομένης της προσοχής [181, 286, 294] και της μνήμης [158, 162, 191, 294], αντίστοιχα με το εύρημα της παρούσας μελέτης για χειρότερη επίδοση στη συνθήκη της άμεσης ανάκλησης της Μνήμης ιστορίας. Τα προτεινόμενα μηχανιστικά μονοπάτια είναι ο μειωμένος όγκος των μετωπιαίων λοβών όσον αφορά τις ικανότητες προσοχής και ο μειωμένος όγκος του ιππόκαμπου όσον αφορά την απόδοση της μνήμης [297].

Η κοιλιακή παχυσαρκία έχει συνδεθεί με έκπτωση στη λειτουργία της μνήμης μέσω της νευροφλεγμονής στον υπόκαμπο που προκαλείται από τη συστηματική χαμηλού βαθμού φλεγμονή η οποία ξεκινά από τον λιπώδη ιστό και εξαπλώνεται στον εγκέφαλο [202, 298]. Ωστόσο, οι μελέτες που κατέληξαν σε σημαντική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου και των διαταραχών της μνήμης ανέφεραν συχνότερα την υπεργλυκαιμία ως κύριο παράγοντα [158, 162].

Εκτός από τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς των επιμέρους παραγόντων, οι εγκεφαλικές αλλαγές που σχετίζονται με τη παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου ως κλινικής οντότητας θα μπορούσαν να εξηγήσουν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. Αν και δεν είναι ακόμη πλήρως αποσαφηνισμένο, προτείνεται ότι η παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου προκαλεί μικροαγγειακή βλάβη η οποία οδηγεί σε αλλοιώσεις της λευκής ουσίας [266], μια κατάσταση που σχετίζεται με γενικότερα ελλείμματα ταχύτητας επεξεργασίας/προσοχής [299] και ιδιαίτερα σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο [207, 209].

Στη παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε αλληλεπίδραση του μεταβολικού συνδρόμου και του φύλου, σε αντιστοιχία με προηγούμενες συγχρονικές μελέτες [175, 179]. Όμως, η ύπαρξη μελετών που δείχνουν μειονέκτημα για το θηλυκό φύλο [165, 191, 272] ή το αρσενικό φύλο [161] δείχνει ότι οι βιολογικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με το φύλο παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι. Η σημαντική αλληλεπίδραση που παρατηρήθηκε μεταξύ της παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου και των ηλικιακών ομάδων είναι σύμφωνη με μια προηγούμενη συγχρονική μελέτη [167] που βρήκε πιο απότομη έκπτωση σχετιζόμενη με τη παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου σε μια νευροψυχολογική δοκιμασία λεκτικής μάθησης μόνο για τους μεσήλικες αλλά όχι για τους μεγαλύτερους σε ηλικία συμμετέχοντες. Η απουσία συσχέτισης του μεταβολικού συνδρόμου με τη γνωστική λειτουργία σε ηλικιωμένους έχει επίσης βρεθεί σε προηγούμενες διαχρονικές μελέτες [232, 234] και έχει αποδοθεί στο λογικό σφάλμα επιβίωσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη παρούσα μελέτη δεν υπήρχαν αρκετοί συμμετέχοντες με ηλικία άνω των 65 ετών, και κατά συνέπεια η ηλικιωμένη ομάδα ορίστηκε χρησιμοποιώντας ως όριο την ηλικία των 60 ετών αντί για τουλάχιστον 65 ετών, όπως χρησιμοποιήθηκε στις προαναφερθείσες μελέτες. Επομένως, αυτό το εύρημα θα πρέπει να ερμηνευτεί με προσοχή. Τέλος, η σημαντική αλληλεπίδραση που βρέθηκε μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και του GRS για μεταβολικό σύνδρομο στη TMT-B δείχνει ότι η εκτελεστική δυσλειτουργία είναι πιθανώς πιο εμφανής σε άτομα τα οποία, εκτός από τον φαινότυπο, έχουν επίσης ισχυρότερη γενετική προδιάθεση για αυτόν τον συγκεκριμένο φαινότυπο. Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση χρειάζεται επιβεβαίωση σε μελλοντικές μελέτες.

Η συγκεκριμένη μελέτη έχει αρκετά θετικά χαρακτηριστικά. Πρώτον, χρησιμοποιήθηκε ένα μεγάλο δείγμα προερχόμενο από τον γενικό πληθυσμό και εφαρμόστηκε τυποποιημένη μεθοδολογία για τις μετρήσεις της έκθεσης και της έκβασης. Πιο αναλυτικά, η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου ορίστηκε με βάση τα δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενα κριτήρια, από το NCEP-ATP III και την IDF, επιτρέποντας συγκρίσεις για την εγκυρότητα του μεταβολικού συνδρόμου ως κλινική οντότητα σύμφωνα με διαφορετικά κριτήρια. Ακόμη, η αξιολόγηση των γνωστικών ικανοτήτων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας στη κύρια ανάλυση ευρέως χορηγούμενες έντυπες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, και στις δευτερεύουσες προοπτικές αναλύσεις χρησιμοποιώντας διαδικτυακές νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χορηγήθηκαν στον υπολογιστή για να διασφαλιστούν πιο ακριβείς μετρήσεις. Μια καινοτομία αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση πιθανών γενετικών συνεισφορών, με τη χρήση των GRS για μεταβολικό σύνδρομο και νόσο Αλτσχάιμερ, στη συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου και των γνωστικών ικανοτήτων.

Ένας σημαντικός περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι ο συγχρονικός σχεδιασμός της κύριας ανάλυσης που περιορίζει την τεκμηρίωση της αιτιότητας. Παρόλο που πραγματοποιήσαμε μια πρόσθετη μικρότερη προοπτική ανάλυση με διαδικτυακές νευροψυχολογικές δοκιμασίες, μόνο το 14.6% του πληθυσμού συμμετείχε στη διαδικτυακή νευροψυχολογική αξιολόγηση. Επιπλέον, ένας μικρός αριθμός χαρακτηριστικών που χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου (δηλαδή η διάγνωση διαβήτη και η λήψη φαρμάκων) βασίστηκε σε αυτο-αναφορικές πληροφορίες, και, παρά τη χρήση των τυποποιημένων νευροψυχολογικών δοκιμασιών, δεν εξετάστηκαν όλοι οι γνωστικοί τομείς. Τέλος, δεδομένου του σχετικά μικρού δείγματος και της μη-ανεξαρτησίας των εξεταζόμενων εκθέσεων και εκβάσεων, επιλέχθηκε η μη-πραγματοποίηση ελέγχου για πολλαπλές συγκρίσεων.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν την υπόθεση ότι το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με γνωστική εξασθένηση αγγειακού τύπου, ένα γνωστικό προφίλ με κυρίαρχα ελλείμματα στην ταχύτητα επεξεργασίας και την προσοχή, και σε μικρότερο βαθμό στη μνήμη. Θα ήταν χρήσιμο σε μελλοντικές έρευνες να αξιοποιηθούν δεδομένα νευροαπεικόνισης και πιο εκτεταμένες νευροψυχολογικές αξιολογήσεις για να αποσαφηνιστεί η σχέση μεταξύ της παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου και των γνωστικών ικανοτήτων.

## **2.3 ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ**

### **2.3.1 Εισαγωγή**

Είναι αξιοσημείωτο ότι ακόμη και τα ήπια γνωστικά ελλείμματα μπορούν να επηρεάσουν τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, έχοντας ως συνέπεια τη χαμηλότερη ποιότητα ζωής. Ενδεικτικά, η γνωστική εξασθένηση έχει συσχετιστεί με δυσκολίες στον σχεδιασμό μιας διαδρομής οδήγησης, στην ταχύτητα και την ακρίβεια των οικονομικών συναλλαγών, στην ορθή χρήση τηλεφώνου καθώς και με την ικανότητα συγκέντρωσης και κατανόησης κατά την ανάγνωση ενός κειμένου [300-302]. Οι δυσκολίες αυτές καταδεικνύουν τη διάχυτη επίδραση ακόμη και των ήπιων γνωστικών ελλειμμάτων στη λειτουργικότητα και την αυτονομία του ατόμου στην καθημερινή ζωή.

Επιπλέον, η παρουσία γνωστικής δυσλειτουργίας έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής εξέλιξης σε μείζονες νευρογνωστικές διαταραχές, αποτελώντας ενδεχομένως πρόδρομο στάδιο της άνοιας [303, 304]. Παρόλα αυτά, η ύπαρξη ήπιων γνωστικών ελλειμμάτων, η οποία προσδιορίζεται κλινικά ως MCI, θεωρείται σε ορισμένες περιπτώσεις αναστρέψιμη, εφόσον ανιχνευθεί και αντιμετωπιστεί εγκαίρως. Κατά συνέπεια, η εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων ήδη από τα προ-κλινικά στάδια καθίσταται επιτακτική, ιδίως στο πλαίσιο της προαγωγής της δημόσιας υγείας.

Τα τελευταία έτη, τα προγράμματα γνωστικής αποκατάστασης και ενδυνάμωσης έχουν προσελκύσει αυξημένο επιστημονικό ενδιαφέρον ως ενδεδειγμένη παρέμβαση για τη διατήρηση ή τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας. Τα προγράμματα αυτά αποτελούν ένα τυποποιημένο πρόγραμμα ασκήσεων, ειδικά σχεδιασμένων για την ενίσχυση συγκεκριμένων γνωστικών ικανοτήτων, όπως η προσοχή, οι εκτελεστικές λειτουργίες και η μνήμη. Η εφαρμογή τους πραγματοποιείται είτε με τη χρήση παραδοσιακών μέσων (χαρτί και μολύβι) είτε μέσω ψηφιακών πλατφορμών [305].

Λαμβάνοντας υπόψη τα ελλείμματα στις γνωστικές ικανότητες που εντοπίζονται στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, το τελευταίο στάδιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής επικεντρώθηκε στην εφαρμογή ενός τρίμηνου διαδικτυακού προγράμματος γνωστικής ενδυνάμωσης σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και ήπια γνωστικά ελλείμματα. Η αποτελεσματικότητα του προγράμματος αξιολογήθηκε τόσο άμεσα, μετά την ολοκλήρωση

του προγράμματος, όσο και μακροπρόθεσμα, μετά την πάροδο ενός έτους, προκειμένου να εκτιμηθεί η διατηρησιμότητα των πιθανών γνωστικών ωφελειών. Κύριος στόχος της παρέμβασης ήταν η ενίσχυση των γνωστικών ικανοτήτων, ενώ δευτερεύων στόχος η βελτίωση της καθημερινής λειτουργικότητας.

## **2.3.2 Μέθοδος**

### *2.3.2.1 Συμμετέχοντες*

Οι συμμετέχοντες επιλέχθηκαν από την κοόρτη της ΜΥΗ βάσει των ακόλουθων κριτηρίων: (1) παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια NCEP-ATP III ή IDF, (2) παρουσία ήπιων γνωστικών ελλειμμάτων, όπως αυτά ορίζονται από τον Petersen [306], δηλαδή ως απόκλιση  $\geq 1.5$  τυπικής μονάδας από το μέσο όρο των δημοσιευμένων κανονιστικών δεδομένων, προσαρμοσμένων ως προς την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο του ελληνικού πληθυσμού. Για την αξιολόγηση των γνωστικών ικανοτήτων χρησιμοποιήθηκαν οι προηγουμένως χορηγηθείσες νευροψυχολογικές δοκιμασίες στα πλαίσια της ΜΥΗ, και συγκεκριμένα η Δοκιμασία Οπτικο-νοητικής Ιχνηλάτισης, η δοκιμασία Λεκτικής ευχέρειας και η δοκιμασία Μνήμης ιστορίας.

Οι συμμετέχοντες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης προσκλήθηκαν τηλεφωνικά να συμμετάσχουν από τον Δεκέμβριο του 2022 έως και τον Μάρτιο του 2024. Ορισμένοι συμμετέχοντες εντάχθηκαν στη μελέτη μέσω αυθόρμητης εκδήλωσης ενδιαφέροντος, έπειτα από ενημέρωση που έλαβαν από ήδη ενταγμένα άτομα του κοινωνικού τους περιβάλλοντος. Στους εν λόγω συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκε μέτρηση των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου και αξιολόγηση των γνωστικών ικανοτήτων μέσω των ίδιων νευροψυχολογικών δοκιμασιών, προκειμένου να διαπιστωθεί ότι ικανοποιούν τις προϋποθέσεις συμμετοχής. Πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη, όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έγγραφη συγκατάθεση κατόπιν πλήρους ενημέρωσης σύμφωνα με τις αρχές της Δήλωσης του Ελσίνκι.

### 2.3.2.2 Διαδικασία

Κατά την αρχική αξιολόγηση (T0), οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο που περιλάμβανε κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά τρόπου ζωής (ηλικία, μορφωτικό επίπεδο, σωματική δραστηριότητα, κατανάλωση αλκοόλ, εισόδημα), ανθρωπομετρικά δεδομένα (ύψος, σωματικό βάρος, περίμετρος μέσης) καθώς και πληροφορίες σχετικές με τη φαρμακευτική αγωγή, με σκοπό την επαλήθευση και επικαιροποίηση των προϋπαρχόντων δεδομένων από την ΜΥΗ.

Ακολούθως, οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία σε μία από τις δύο ομάδες: την πειραματική ομάδα, η οποία έλαβε το πρόγραμμα γνωστικής ενδυνάμωσης, ή την παθητική ομάδα ελέγχου, η οποία δεν πραγματοποίησε καμία παρέμβαση. Η διαδικασία τυχαιοποίησης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ειδικού λογισμικού σε ομάδες των τεσσάρων ατόμων (block randomization) με λόγο κατανομής 2:2. Όλοι οι συμμετέχοντες, ανεξαρτήτως της ομάδας ένταξης, έλαβαν τις οδηγίες ΠΟΥ για τη μείωση του κινδύνου γνωστικής έκπτωσης και άνοιας [307].

Εν συνεχεία (T0), οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε έναν πλήρη νευροψυχολογικό έλεγχο, που απαρτιζόταν τόσο από έντυπες δοκιμασίες όσο και από δοκιμασίες μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή. Ακόμη, χορηγήθηκε ένα ερωτηματολόγιο που αξιολογούσε την καθημερινή γνωστική λειτουργικότητα. Οι επαναληπτικές νευροψυχολογικές αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν μετά την ολοκλήρωση της τρίμηνης περιόδου παρέμβασης (T1) και δώδεκα μήνες μετά την αρχική αξιολόγηση (T2). Το ερωτηματολόγιο καθημερινής γνωστικής λειτουργικότητας χορηγήθηκε εκ νέου κατά την τελική αξιολόγηση (T2).

### 2.3.2.3 Πρόγραμμα γνωστικής ενδυνάμωσης

Το πρόγραμμα γνωστικής ενδυνάμωσης υλοποιήθηκε μέσω της διαδικτυακής πλατφόρμας BrainHQ™ (Posit Sciences, <https://www.brainhq.com>). Το BrainHQ™ αποτελεί ένα διαδικτυακό διαδραστικό περιβάλλον, που περιλαμβάνει τεχνικές νοητικής ενδυνάμωσης που έχουν αποδειχτεί ιδιαίτερα αποτελεσματικές στους ασθενείς με εγκεφαλικές διαταραχές αλλά και σε υγιή άτομα. Το πρόγραμμα έχει προσαρμοστεί στην ελληνική γλώσσα και πολιτισμική πραγματικότητα από τους Bamidis et al. [308]. Αποτελείται από 29 ασκήσεις που στοχεύουν στη βελτίωση της προσοχής, της ταχύτητας επεξεργασίας, της μνήμης, των κοινωνικών

δεξιοτήτων, της ικανότητας προσανατολισμού και της νοημοσύνης. Το επίπεδο δυσκολίας προσαρμόζεται δυναμικά βάσει της επίδοσης κάθε συμμετέχοντα.

Με βάση τα παρατηρούμενα γνωστικά ελλείμματα στους συμμετέχοντες από τις αναλύσεις στη ΜΥΗ, οι παρακάτω δέκα ασκήσεις επιλέχθηκαν με σκοπό την ενίσχυση της μνήμης, της προσοχής και των εκτελεστικών λειτουργιών. Πιο αναλυτικά, χρησιμοποιήθηκαν οι ασκήσεις Ιστορίες, Στοιχεία Προσώπου, Νοητικός Χάρτης, Προσανατολισμός-Κατεύθυνση, Τράπουλα, Ακουστικές Κάρτες, Διάσπαρτη Προσοχή, Οπτικοακουστικά Σήματα, Σφυρίγματα, και Οπτική Διαδρομή.

Στις Ιστορίες τρεις χαρακτήρες συμμετέχουν σε έναν διάλογο, κατά τον οποίο διατυπώνουν δηλώσεις σχετικά με άτομα που γνωρίζουν. Μετά το πέρας της συνομιλίας, παρουσιάζεται ένα ερωτηματολόγιο και οι συμμετέχοντες καλούνται να επιλέξουν τις ορθές απαντήσεις (Εικόνα 11). Η άσκηση προσαρμόζεται δυναμικά, αυξάνοντας προοδευτικά την ταχύτητα της ομιλίας των χαρακτήρων και την πολυπλοκότητα των προτάσεων.



(A)

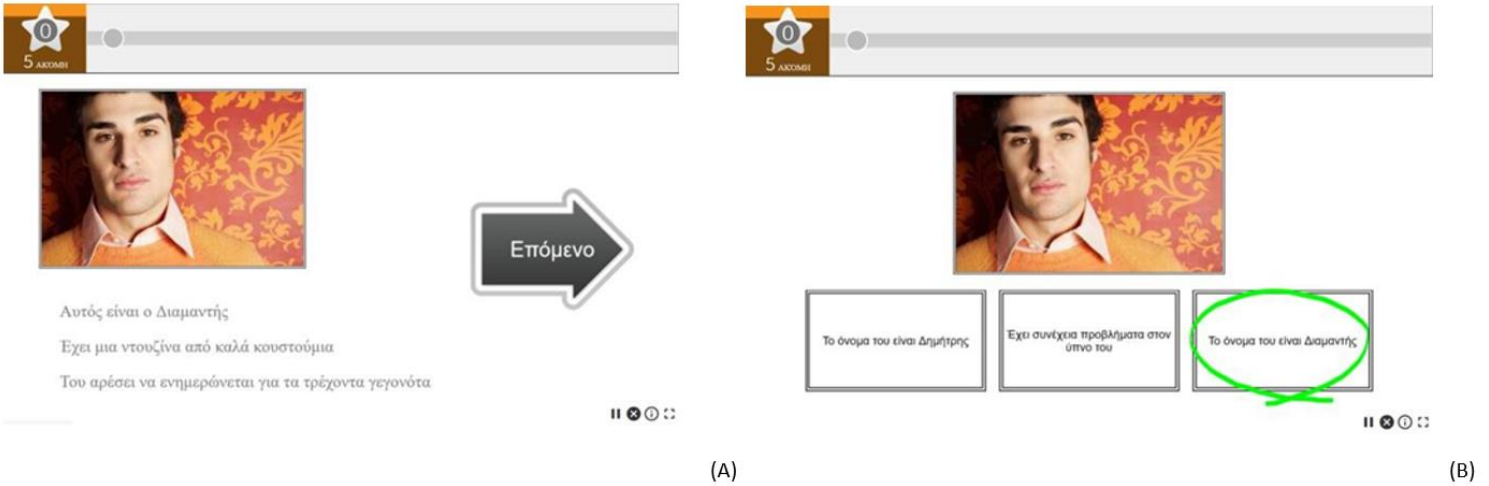


(B)

**Εικόνα 11.** Παράδειγμα από την άσκηση Ιστορίες.

(A) Αρχική οθόνη όπου παρουσιάζονται οι τρεις χαρακτήρες. (B) Οθόνη με ερωτήσεις.

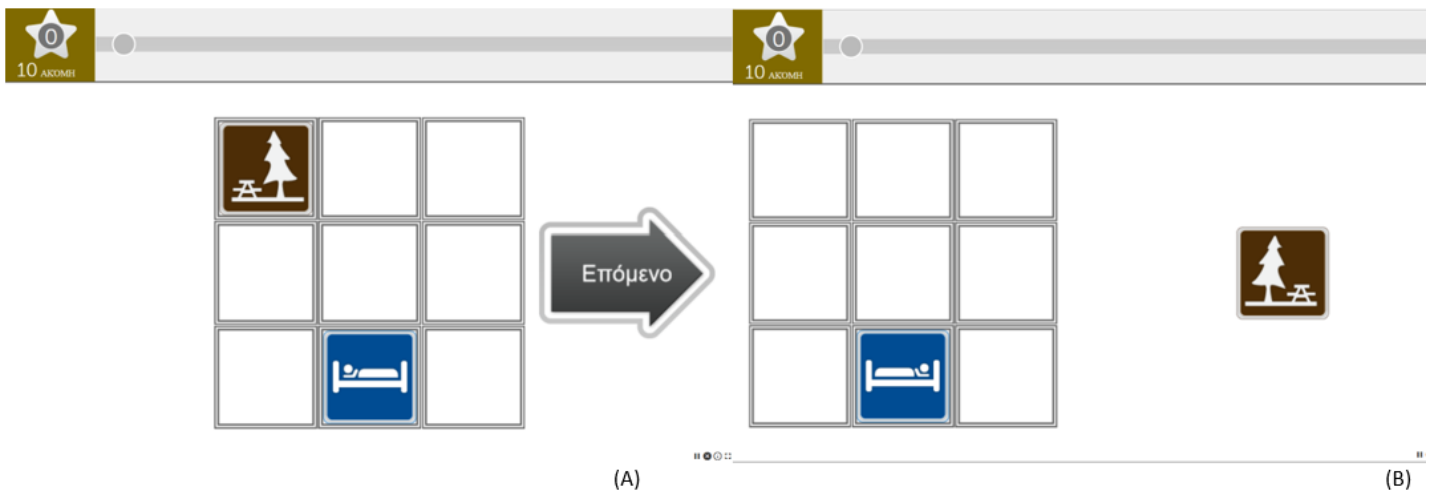
Στα Στοιχεία Προσώπου παρουσιάζονται φωτογραφίες προσώπων, καθεμία από τις οποίες συνοδεύεται από πληροφορίες σχετικά με τη ζωή των εικονιζόμενων. Στη συνέχεια, προβάλλεται εκ νέου η εικόνα ενός από τα παρουσιαζόμενα πρόσωπα και ζητείται από τους συμμετέχοντες να επιλέξουν τη σωστή πληροφορία που αφορά το συγκεκριμένο πρόσωπο από μια λίστα επιλογών (Εικόνα 12). Η άσκηση προσαρμόζεται δυναμικά, αυξάνοντας τον αριθμό των προσώπων, την ομοιότητα μεταξύ των παρεχόμενων πληροφοριών, καθώς και μεταβάλλοντας το φύλο των εικονιζόμενων.



**Εικόνα 12.** Παράδειγμα από την άσκηση Στοιχεία Προσώπου.

(A) Αρχική οθόνη όπου παρουσιάζονται οι πληροφορίες για τα πρόσωπα. (B) Οθόνη με ερωτήσεις.

Στο Νοητικό Χάρτη εμφανίζεται ένα πλέγμα με διάφορα αντικείμενα. Στη συνέχεια, οι εικόνες εξαφανίζονται και το πλέγμα ενδέχεται να περιστραφεί (Εικόνα 13). Οι συμμετέχοντες χρειάζεται να μεταφέρουν τα αντικείμενα στις σωστές θέσεις εντός του πλέγματος, λαμβάνοντας υπόψη τον νέο προσανατολισμό του. Η άσκηση προσαρμόζεται δυναμικά, αυξάνοντας την πολυπλοκότητα των μετασχηματισμών του πλέγματος και τον αριθμό των αντικειμένων.



**Εικόνα 13.** Παράδειγμα από την άσκηση Νοητικός Χάρτης.

(A) Αρχική οθόνη όπου παρουσιάζονται τα αντικείμενα. (B) Οθόνη με περιστραμμένο πλέγμα όπου πρέπει να τοποθετηθεί το αντικείμενο που απεικονίζεται εκτός του πλέγματος.

Στον Προσανατολισμό-Κατεύθυνση δίνονται οδηγίες για τη λήψη ενός συγκεκριμένου συρμού προς ορισμένη κατεύθυνση. Οι συμμετέχοντες καλούνται να επιλέξουν το σωστό συρμό με βάση μια ένδειξη προσανατολισμού (πυξίδα). Σε κάθε επόμενο σταθμό, ο προσανατολισμός ενδέχεται να μεταβάλλεται, απαιτώντας την αναπροσαρμογή του προσανατολισμού και την ανάκληση του επόμενου συνόλου οδηγιών (Εικόνα 14). Η άσκηση προσαρμόζεται δυναμικά, αυξάνοντας την πολυπλοκότητα των οδηγιών.



(A)

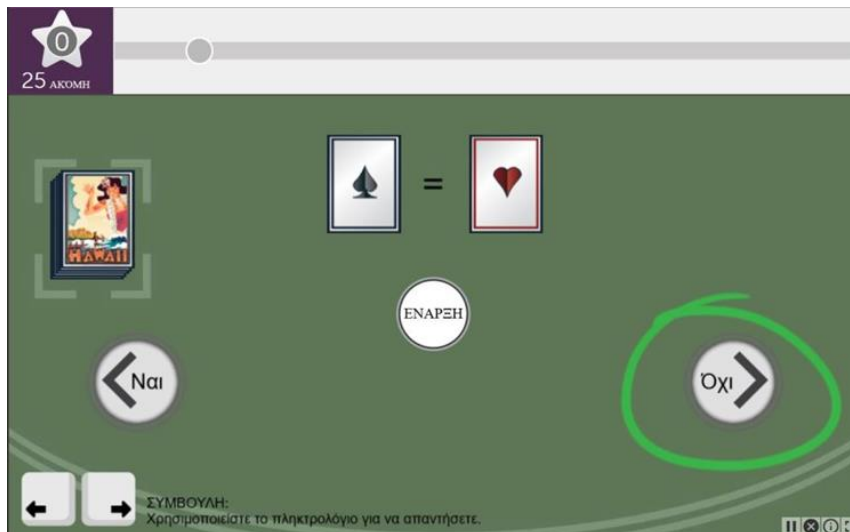


(B)

**Εικόνα 14.** Παράδειγμα από την άσκηση Προσανατολισμός-Κατεύθυνση.

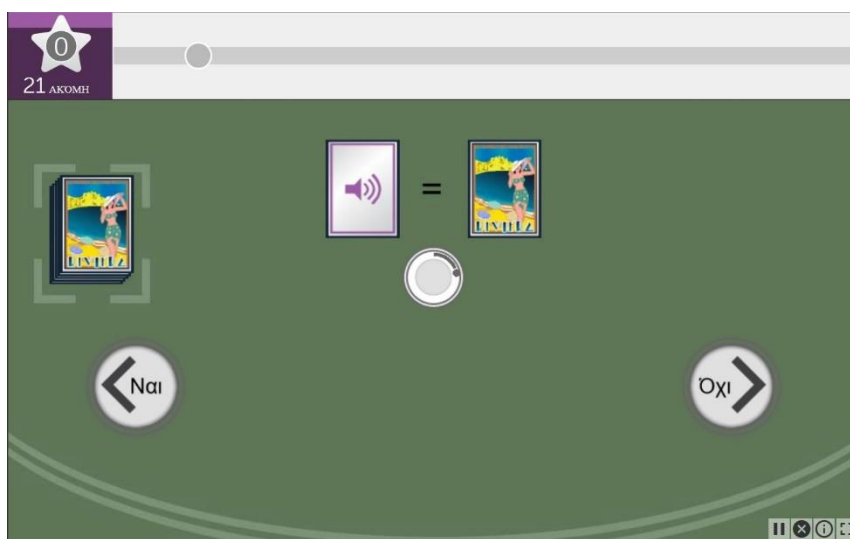
(A) Αρχική οθόνη όπου ακούγονται οι οδηγίες. (B) Οθόνη με επιλογή στάσης μετά την επιλογή κατεύθυνσης του συρμού.

Στη Τράπουλα παρουσιάζονται διαδοχικά τραπουλόχαρτα και προστίθενται σε μία ακολουθία. Κάθε κάρτα τοποθετείται κλειστή αμέσως μετά την προβολή της. Οι συμμετέχοντες χρειάζεται να αποφασίσουν αν η τρέχουσα κάρτα ταυτίζεται με εκείνη που εμφανίστηκε έναν προκαθορισμένο αριθμό βημάτων νωρίτερα στην ακολουθία (Εικόνα 15). Η άσκηση προσαρμόζεται δυναμικά, αυξάνοντας τον αριθμό των στοιχείων που πρέπει να διατηρηθούν στη μνήμη και επιταχύνοντας τον ρυθμό παρουσίασης των τραπουλόχαρτων.



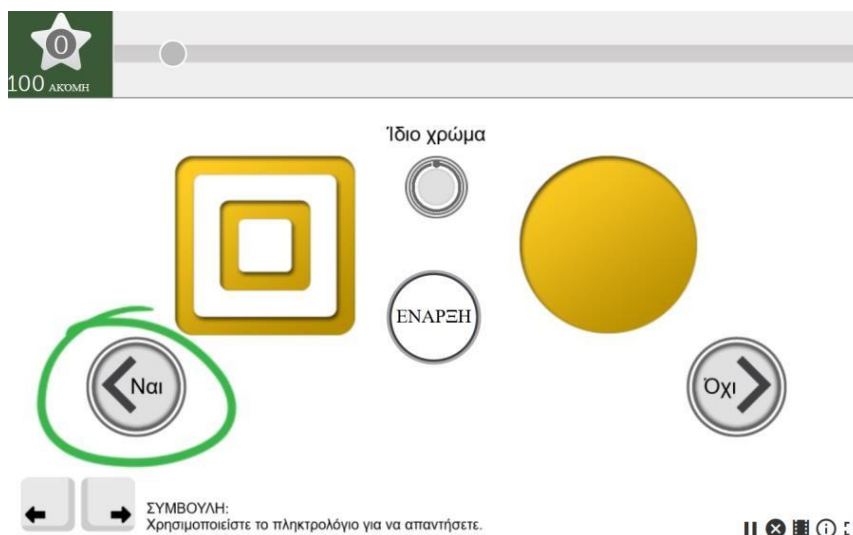
**Εικόνα 15.** Παράδειγμα από την άσκηση Τράπουλα.

Στις Ακουστικές Κάρτες παρουσιάζονται διαδοχικά τραπουλόχαρτα με ακουστικό τρόπο. Οι συμμετέχοντες καλούνται να αποφασίσουν αν η τρέχουσα κάρτα ταυτίζεται με εκείνη που εμφανίστηκε έναν προκαθορισμένο αριθμό βημάτων νωρίτερα στην ακολουθία (Εικόνα 16). Η άσκηση προσαρμόζεται δυναμικά, αυξάνοντας τον αριθμό των στοιχείων που πρέπει να διατηρηθούν στη μνήμη και επιταχύνοντας τον ρυθμό παρουσίασης των τραπουλόχαρτων.



**Εικόνα 16.** Παράδειγμα από την άσκηση Ακουστικές Κάρτες.

Στη Διάσπαρτη Προσοχή παρατίθενται δύο σχήματα και οι συμμετέχοντες χρειάζεται να υποδείξουν εάν πληρούν ένα προκαθορισμένο κριτήριο αντιστοίχισης (π.χ. ταύτιση ως προς το χρώμα, το σχήμα ή το είδος σκίασης), εντός περιορισμένου χρονικού διαστήματος (Εικόνα 17). Η άσκηση προσαρμόζεται δυναμικά, μειώνοντας το διαθέσιμο χρόνο απόκρισης και εισάγοντας πολλαπλά κριτήρια αξιολόγησης.



**Εικόνα 17.** Παράδειγμα από την άσκηση Διάσπαρτη Προσοχή.

Στα Οπτικοακουστικά Σήματα προβάλλεται στο επάνω μέρος της οθόνης ένα κριτήριο αντιστοίχισης — για παράδειγμα, η αντιστοίχιση ενός εκφωνούμενου αριθμού με τον αριθμό των αντικειμένων που εμφανίζονται στην οθόνη. Οι συμμετέχοντες καλούνται να ανταποκριθούν μόνον όταν η ακουστική πληροφορία αντιστοιχεί στην οπτική απεικόνιση, σύμφωνα με το καθορισμένο κριτήριο. Σε διαφορετική περίπτωση, δεν πρέπει να πραγματοποιηθεί καμία ενέργεια (Εικόνα 18). Η άσκηση προσαρμόζεται δυναμικά, καθώς ο στόχος καθίσταται προοδευτικά πιο δυσδιάκριτος.

90 ΑΚΟΜΗ

Ο αριθμός που ακούσατε είναι ίδιος με τον αριθμό των αντικειμένων

Πέντε

ΕΝΑΡΞΗ

YYYYY

Ναι

ΣΥΜΒΟΥΛΗ:  
Χρησιμοποιήστε το πληκτρολόγιο για να απαντήσετε.

|| X i

**Εικόνα 18.** Παράδειγμα από την άσκηση Οπτικοακουστικά Σήματα.

Στα Σφυρίγματα παρουσιάζονται διαδοχικά ακουστικά ερεθίσματα με αυξανόμενη ή μειούμενη συχνότητα. Οι συμμετέχοντες χρειάζεται να προσδιορίσουν την κατεύθυνση της συχνότητας, δηλαδή εάν ο ήχος ανεβαίνει ή κατεβαίνει (Εικόνα 19). Η άσκηση προσαρμόζεται δυναμικά, επιταχύνοντας το ρυθμό παρουσίασης των ερεθισμάτων.

35 ΑΚΟΜΗ

Πρώτος ήχος:

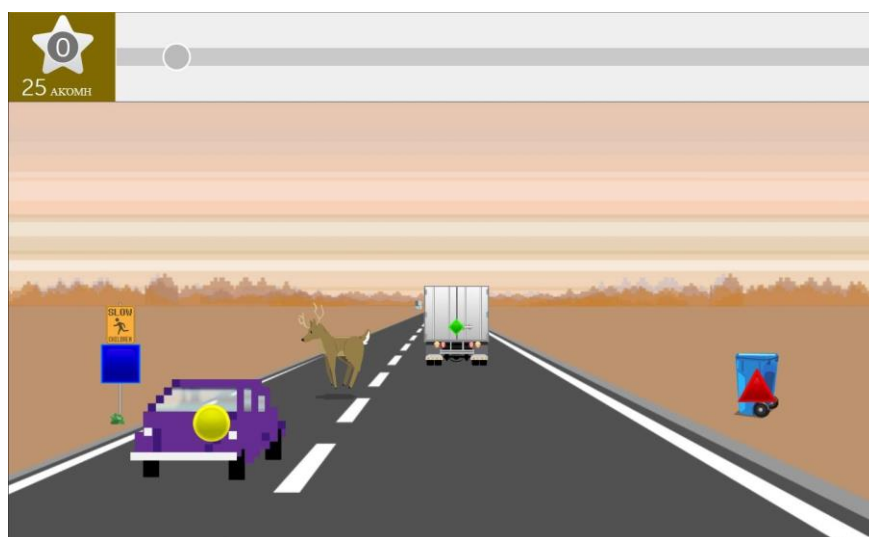
↑

↓

|| X i

**Εικόνα 19.** Παράδειγμα από την άσκηση Σφυρίγματα.

Στην Οπτική Διαδρομή ένα σχήμα-στόχος προβάλλεται σε μια πινακίδα κατά μήκος μιας διαδρομής οδήγησης. Οι συμμετέχοντες καλούνται να εντοπίσουν τα σχήματα-στόχους επάνω σε διερχόμενα οχήματα ή αντικείμενα που βρίσκονται στην άκρη του δρόμου (Εικόνα 20). Η άσκηση προσαρμόζεται δυναμικά, αυξάνοντας την ομοιότητα μεταξύ των σχημάτων, δυσχεραίνοντας τις οδηγικές συνθήκες (π.χ. βροχόπτωση) και αυξάνοντας την πολυπλοκότητα του φόντου.



**Εικόνα 20.** Παράδειγμα από την άσκηση Οπτική Διαδρομή.

#### 2.3.2.4 Ερευνητικά εργαλεία

Οι γνωστικές ικανότητες αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας νευροψυχολογικές δοκιμασίες σε έντυπη και ηλεκτρονική μορφή. Οι έντυπες νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι ελληνικές εκδόσεις της Γνωστικής Εκτίμησης Μόντρεαλ (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [309], της Δοκιμασίας Λεκτικής Μάθησης του Hopkins-αναθεωρημένη μορφή (Hopkins Verbal Learning Test-Revised – HVLT-R) [310], του Πολύπλοκου Σχεδίου του Taylor [311], των Πολύπλοκων Σχεδίων 1 και 2 του Ιατρικού Κολεγίου της Georgia (Medical College of Georgia Complex figures – MCG) [312], του Μνημονικού Πεδίου Ψηφίων [275] και της σημασιολογικής Λεκτικής ευχέρειας [274].

Η MoCA είναι μία σύντομη δοκιμασία ανίχνευσης γνωστικών διαταραχών η οποία χρησιμοποιείται διεθνώς κυρίως για την πρόιμη αναγνώριση της MCI. Αποτελείται από 30 επιμέρους ερωτήματα που εξετάζουν την προσοχή, τη μνήμη, τη γλώσσα, την οπτικοχωρική αντίληψη, τις εκτελεστικές λειτουργίες και τον προσανατολισμό. Διατίθενται τρεις

ισοδύναμες παράλληλες μορφές, στις οποίες τροποποιούνται τα οπτικά, λεκτικά και αριθμητικά ερεθίσματα, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το φαινόμενο της εξοικείωσης, ενώ διατηρούνται αυτούσια τα ερωτήματα που αξιολογούν την προσοχή και τον προσανατολισμό. Η συνολική βαθμολογία προκύπτει από το άθροισμα των σωστών απαντήσεων, με τιμές ίσες ή άνω των 26 μονάδων να θεωρούνται ενδεικτικές φυσιολογικής γνωστικής λειτουργίας.

Η HVLT-R είναι μια δοκιμασία λεκτικής μνήμης. Περιλαμβάνει μία λίστα 12 λέξεων, καταναμημένων σε τρεις σημασιολογικές κατηγορίες (π.χ. ζώα, πολύτιμα πετράδια, είδη κατοικιών), ώστε να διευκολύνεται η χρήση στρατηγικών οργάνωσης από τον εξεταζόμενο. Η λίστα των λέξεων παρουσιάζεται προφορικά στον εξεταζόμενο σε τρεις διαδοχικές δοκιμές μάθησης. Μετά τη πάροδο 20 λεπτών, χορηγείται η δοκιμή της καθυστερημένης ανάκλησης και εν συνεχεία η δοκιμή της αναγνώρισης. Στο στάδιο αυτό παρουσιάζεται μία λίστα 24 λέξεων η οποία αποτελείται από τις 12 λέξεις-στόχους και 12 διασπαστικές λέξεις. Η HVLT-R διαθέτει 6 ισοδύναμες παράλληλες μορφές, γεγονός που την καθιστά κατάλληλη για επαναληπτική χορήγηση χωρίς τον κίνδυνο φαινομένων εξοικείωσης. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν οι τρεις πρώτες μορφές της δοκιμασίας. Η συνολική βαθμολογία προκύπτει από το άθροισμα των σωστά ανακληθέντων λέξεων (μάθηση: 0–36 μονάδες, καθυστερημένη ανάκληση: 0–12 μονάδες) και των σωστά αναγνωρισμένων λέξεων στη φάση της αναγνώρισης (εύρος 0–24 μονάδες), με τις υψηλότερες βαθμολογίες να υποδεικνύουν καλύτερες γνωστικές ικανότητες.

Τα Πολύπλοκα σχέδια του Taylor και του MCG αποτελούν δοκιμασίες οπτικο-κατασκευαστικών ικανοτήτων και οπτικής μνήμης. Ένα σύνθετο γεωμετρικό σχέδιο, το οποίο περιλαμβάνει 18 επιμέρους στοιχεία, παρουσιάζεται στον εξεταζόμενο και ζητείται να το αντιγράψει με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια σε ένα λευκό χαρτί (αντιγραφή). Μετά την ολοκλήρωση της φάσης της αντιγραφής, το σχέδιο απομακρύνεται και ζητείται από τον εξεταζόμενο να το αναπαραγάγει από μνήμης αρχικά άμεσα (άμεση ανάκληση) και στη συνέχεια περίπου 40 λεπτά αργότερα (καθυστερημένη ανάκληση). Στην παρούσα μελέτη το Πολύπλοκο σχέδιο του Taylor χρησιμοποιήθηκε κατά την πρώτη αξιολόγηση, ενώ στις επόμενες δύο αξιολογήσεις αξιοποιήθηκαν διαδοχικά τα σχέδια 1 και 2 του MCG, καθώς αποτελούν παράλληλες μορφές του. Η βαθμολόγηση βασίζεται στην ορθότητα της αναπαραγωγής κάθε επιμέρους στοιχείου του σχεδίου, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τη μορφολογική ακρίβεια όσο και τη σωστή χωρική τοποθέτηση (εύρος 0-36 μονάδες). Οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν καλύτερες γνωστικές ικανότητες.

Το Μνημονικό Πεδίο Ψηφίων είναι μια δοκιμασία ακουστικής προσοχής και εργαζόμενης μνήμης. Ο εξεταζόμενος καλείται να επαναλάβει αριθμητικές ακολουθίες είτε με την ίδια σειρά παρουσίασης (προχωρητική συνθήκη) είτε με την αντίστροφη σειρά (οπισθοχωρητική συνθήκη). Η δοκιμασία εκκινεί με την ακολουθία τριών (προχωρητικά) ή δύο (οπισθοχωρητικά) ψηφίων και αυξάνεται σταδιακά κατά ένα ψηφίο, φτάνοντας τα εννέα ή οχτώ ψηφία, αντίστοιχα. Κάθε επίπεδο περιλαμβάνει δύο διαφορετικές ακολουθίες, και η δοκιμασία διακόπτεται όταν ο εξεταζόμενος αποτυγχάνει και στις δύο ακολουθίες του ίδιου εύρους. Η συνολική βαθμολογία προκύπτει από το άθροισμα των ορθώς επαναλαμβανόμενων ακολουθιών, με τις υψηλότερες βαθμολογίες να αντανακλούν καλύτερες γνωστικές ικανότητες.

Η σημασιολογική συνθήκη της Λεκτικής ευχέρειας είναι μια δοκιμασία εκτελεστικών λειτουργιών που βασίζεται ταυτόχρονα στις γλωσσικές ικανότητες. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, ο εξεταζόμενος καλείται να παράγει, εντός χρονικού διαστήματος 60 δευτερολέπτων, όσο το δυνατόν περισσότερες λέξεις που ανήκουν σε μια συγκεκριμένη σημασιολογική κατηγορία. Σωστές απαντήσεις θεωρούνται οι λέξεις που ανήκουν στις ζητούμενες κατηγορίες, χωρίς επαναλήψεις ή παραλλαγές προηγούμενων λέξεων. Διεθνώς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες σημασιολογικές κατηγορίες ως εναλλακτικές μορφές. Στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκαν οι κατηγορίες των φρούτων, των επαγγελματιών και των αντικειμένων. Η συνολική βαθμολογία προκύπτει από το άθροισμα των σωστών λέξεων και οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδεικνύουν καλύτερες γνωστικές ικανότητες.

Οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χορηγήθηκαν μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή ήταν τέσσερις δοκιμασίες από τη συστοιχία NIH-EXAMINER [313], ένα επικυρωμένο εργαλείο που έχει αναπτυχθεί από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (National Institutes of Health – NIH) της Αμερικής για την αξιολόγηση των εκτελεστικών λειτουργιών. Ο εννοιολογικός σχεδιασμός της συστοιχίας βασίζεται στο θεωρητικό μοντέλο των Miyake et al. [314], σύμφωνα με το οποίο οι εκτελεστικές λειτουργίες διακρίνονται σε τρεις επιμέρους γνωστικές διεργασίες: την αναστολή, την εναλλαγή και την ενημέρωση/εργαζόμενη μνήμη.

Συγκεκριμένα, για την αξιολόγηση της αναστολής χρησιμοποιήθηκε η Δοκιμασία Συνεχούς Επίδοσης (Continuous Performance Test – CPT) και η δοκιμασία Flanker. Στη CPT ζητείται από τον εξεταζόμενο να ανταποκριθεί σε έναν συγκεκριμένο τύπο οπτικού ερεθίσματος και να αναστείλει την απόκριση σε παρόμοια διασπαστικά ερεθίσματα. Κατά τη διάρκεια της

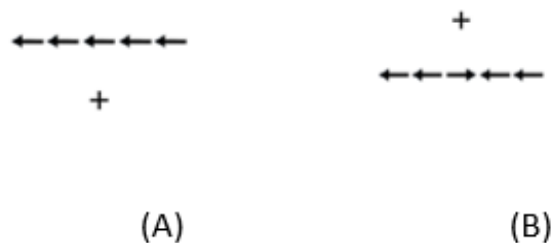
δοκιμασίας, παρουσιάζονται διαδοχικά στο κέντρο της οθόνης του υπολογιστή έξι διαφορετικά λευκά σχήματα, εκ των οποίων ένα αποτελεί το σχήμα-στόχο και τα υπόλοιπα λειτουργούν ως τα διασπαστικά ερεθίσματα. Τα διασπαστικά ερεθίσματα είναι παρόμοια με το σχήμα-στόχο ως προς το σχήμα και το μέγεθος (Εικόνα 21). Ο εξεταζόμενος καλείται να πατήσει το αριστερό βέλος εντός 2 δευτερολέπτων μόνο όταν εμφανίζεται το σχήμα-στόχος, ενώ πρέπει να αναστείλει την αντίδρασή του όταν εμφανίζονται τα διασπαστικά σχήματα. Η CPT στη συστοιχία NIH-EXAMINER διαθέτει 3 εκδοχές με διαφορετικά σύνολα σχημάτων, καθιστώντας την κατάλληλη για εφαρμογή σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Η δοκιμασία αποτελείται από 100 πειραματικές δοκιμές, εκ των οποίων το 80% περιλαμβάνει το σχήμα-στόχο. Οι βαθμολογίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ο συνολικός αριθμός των σωστών αποκρίσεων (εύρος 0-100 μονάδες) και ο μέσος χρόνος απόκρισης σε χιλιοστά του δευτερολέπτου (milliseconds – ms). Οι υψηλότερες βαθμολογίες στις συνολικές σωστές αποκρίσεις και οι χαμηλότερες βαθμολογίες στους χρόνους αντίδρασης υποδηλώνουν καλύτερες γνωστικές ικανότητες.



**Εικόνα 21.** Παράδειγμα από τη δοκιμασία CPT.  
(A) Παράδειγμα σχήμα-στόχου. (B) Παραδείγματα διασπαστικών σχημάτων.

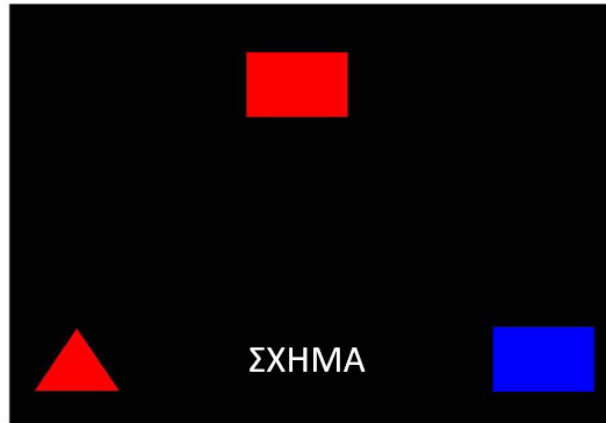
Στη δοκιμασία Flanker παρουσιάζονται μια σειρά από πέντε βέλη στην οθόνη είτε πάνω είτε κάτω από ένα σημείο εστίασης (σταυρό). Το κεντρικό βέλος αποτελεί το ερέθισμα-στόχο ενώ τα τέσσερα βέλη που το περιβάλλουν (δύο αριστερά του και δύο δεξιά) λειτουργούν ως διασπαστικά ερεθίσματα. Κάθε βέλος δείχνει είτε αριστερά είτε δεξιά. Τα διασπαστικά βέλη δύναται δείχνουν προς την ίδια κατεύθυνση με το κεντρικό βέλος (σύμφωνη συνθήκη), ή προς την αντίθετη κατεύθυνση (ασύμφωνη συνθήκη). Ο εξεταζόμενος καλείται να υποδείξει την κατεύθυνση του κεντρικού βέλους (αριστερά ή δεξιά), πατώντας το αντίστοιχο πλήκτρο (Εικόνα 22). Η δοκιμασία αποτελείται από 48 πειραματικές δοκιμές, στις οποίες οι συνθήκες παρουσιάζονται σε τυχαία σειρά. Οι βαθμολογίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ο συνολικός αριθμός των σωστών αποκρίσεων (εύρος 0-48 μονάδες) και ο μέσος χρόνος απόκρισης σε

ms. Υψηλότερες βαθμολογίες στις συνολικές σωστές αποκρίσεις και χαμηλότερες βαθμολογίες στους χρόνους αντίδρασης αντανακλούν καλύτερες γνωστικές ικανότητες.



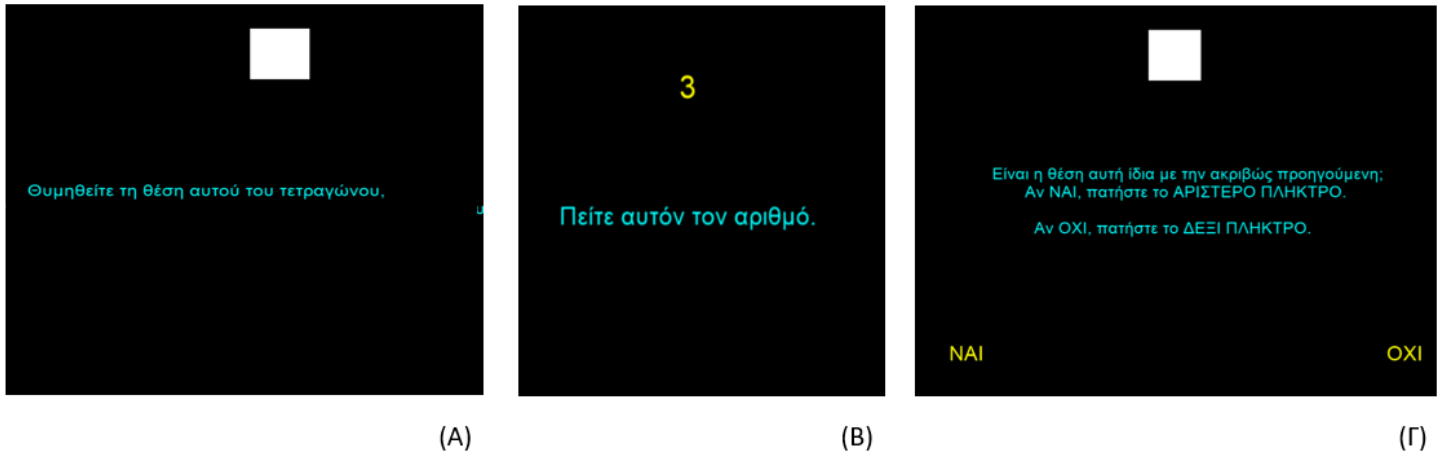
**Εικόνα 22.** Παράδειγμα από τη δοκιμασία Flanker.  
(A) Παράδειγμα σύμφωνης δοκιμής. (B) Παράδειγμα ασύμφωνης δοκιμής.

Για την αξιολόγηση της διεργασίας της εναλλαγής χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Εναλλαγής (Set-Shifting), η οποία απαιτεί την ικανότητα προσαρμογής της απόκρισης με βάση μεταβαλλόμενους κανόνες. Στην οθόνη εμφανίζονται 3 σχήματα, ένα σχήμα-στόχος στο επάνω μέρος της οθόνης και δύο σχήματα-ερεθίσματα σύγκρισης στις κάτω γωνίες της οθόνης. Στο κάτω μέρος, ανάμεσα στα σχήματα, προβάλλεται το κριτήριο αντιστοίχισης (χρώμα ή σχήμα), το οποίο καθορίζει τη διάσταση βάσει της οποίας πρέπει να γίνει η επιλογή (Εικόνα 23). Ο εξεταζόμενος καλείται να επιλέξει το κατάλληλο σχήμα-ερέθισμα σύγκρισης που αντιστοιχεί στο σχήμα-στόχο, σύμφωνα με το εκάστοτε κριτήριο. Η δοκιμασία περιλαμβάνει τρεις διαφορετικές συνθήκες: α) αντιστοίχιση βάσει χρώματος, β) αντιστοίχιση βάσει σχήματος και γ) εναλλαγή. Συνολικά υπάρχουν 104 πειραματικές δοκιμές, κατανεμημένες σε δύο υπο-ενότητες. Στις υπο-ενότητες ομοιογένειας εφαρμόζεται σταθερά ένα κριτήριο (είτε χρώμα είτε σχήμα), ενώ στις υπο-ενότητες ετερογένειας τα δύο κριτήρια (χρώμα-σχήμα) εναλλάσσονται με ψευδοτυχαία σειρά. Οι βαθμολογίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ο συνολικός αριθμός των σωστών αποκρίσεων (εύρος 0-104 μονάδες) και ο μέσος χρόνος απόκρισης σε ms. Οι υψηλότερες βαθμολογίες στις συνολικές σωστές αποκρίσεις και οι χαμηλότερες βαθμολογίες στους χρόνους αντίδρασης υποδεικνύουν καλύτερες γνωστικές ικανότητες.



**Εικόνα 23.** Παράδειγμα από τη δοκιμασία Εναλλαγής.

Για την αξιολόγηση της διεργασίας της ενημέρωσης/εργαζόμενης μνήμης χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία N-back, η οποία απαιτεί ικανότητες συνεχούς επικαιροποίησης και διατήρησης των πληροφοριών. Στην παρούσα μελέτη χορηγήθηκε η συνθήκη 1-back, η οποία απαιτεί από τον εξεταζόμενο να διατηρεί και να συγκρίνει μία χωρική θέση κάθε φορά. Στον εξεταζόμενο παρουσιάζεται μια σειρά από λευκά τετράγωνα, τα οποία εμφανίζονται για 1 δευτερόλεπτο σε διαφορετικές θέσεις περιμετρικά της οθόνης. Έπειτα, ο εξεταζόμενος καλείται να υποδείξει, χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα πλήκτρα, εάν το τετράγωνο εμφανίζεται στην ίδια θέση με το αμέσως προηγούμενο ή σε διαφορετική (Εικόνα 24). Μετά από κάθε απόκριση, προβάλλεται στο κέντρο της οθόνης ένας τυχαίος αριθμός από 1 έως 9, ο οποίος παραμένει ορατός για 1 δευτερόλεπτο, και ο εξεταζόμενος καλείται να τον αναφέρει λεκτικά. Η προφορική ανάγνωση των αριθμών αποσκοπεί στην αποτροπή οπτικής εστίασης στη θέση του προηγούμενου τετραγώνου. Η δοκιμασία αποτελείται από 30 πειραματικές δοκιμές. Η βαθμολογία βασίζεται στο άθροισμα των σωστών αποκρίσεων (εύρος 0-30 μονάδες), με τις υψηλότερες βαθμολογίες να αντανακλούν καλύτερες γνωστικές ικανότητες.



**Εικόνα 24.** Παράδειγμα από τη δοκιμασία 1-back.

(Α) Αρχική οθόνη. (Β) Οθόνη παρουσίασης αριθμών. (Γ) Οθόνη απόκρισης.

Επιπλέον, χορηγήθηκε η αναθεωρημένη κλίμακα Καθημερινής Γνωστικής Λειτουργικότητας (Everyday Cognition Scale – ECog-II) [315], η οποία είναι ευαίσθητη στην πρόωμη ανίχνευση και παρακολούθηση της εξέλιξης νευροεκφυλιστικών νοσημάτων. Σκοπός της χρήσης της ήταν η αξιολόγηση λεπτών αλλαγών στις καθημερινές λειτουργικές ικανότητες σε συνάρτηση με συγκεκριμένους νευροψυχολογικούς τομείς. Ειδικότερα, την καθημερινή μνήμη, τη γλωσσική ικανότητα, τις οπτικοχωρικές ικανότητες, καθώς και τρεις εκτελεστικές λειτουργίες: τον καθημερινό σχεδιασμό, την οργάνωση και τη διαμοιρασμένη προσοχή. Η ECog-II περιλαμβάνει 41 ερωτήματα, τα οποία βαθμολογούνται σε κλίμακα Likert: 1 = καμία αλλαγή, 2 = περιστασιακή εξασθένιση, 3 = ήπια αλλά σταθερή εξασθένιση, 4 = εμφανής/σταθερή εξασθένιση, με επιπλέον διαθέσιμη επιλογή για τις περιπτώσεις όπου ο εξεταζόμενος αδυνατεί να απαντήσει («Δεν γνωρίζω»). Οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν μειωμένη καθημερινή λειτουργικότητα.

### 2.3.2.5 Στατιστική ανάλυση

Τα βασικά κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι επιδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες των συμμετεχόντων στη μελέτη συνοψίστηκαν χρησιμοποιώντας μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις για τις συνεχείς μεταβλητές, και ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές. Για τη σύγκριση των χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων κατά την έναρξη της μελέτης, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος t για ανεξάρτητα δείγματα ή ο ακριβής έλεγχος του Fisher.

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του προγράμματος γνωστικής ενδυνάμωσης χρησιμοποιήθηκαν τα μικτά μοντέλα (mixed effects models), με σκοπό τη σύγκριση των επιδόσεων στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες μεταξύ των δύο ομάδων στις τρεις χρονικές στιγμές (αρχική αξιολόγηση, τέλος τρίμηνης παρέμβασης, ετήσιος επανέλεγχος).

Τα μεγέθη επίδρασης μεταξύ των ομάδων υπολογίστηκαν με το δείκτη Cohen's  $d$  βάσει των προσαρμοσμένων μέσων τιμών του μοντέλου και των συνδυασμένων υπολειμματικών τυπικών αποκλίσεων που προέκυψαν από τα μοντέλα μικτών επιδράσεων. Σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές, τιμές του δείκτη  $d$  ίσες με 0.2, 0.5 και 0.8 ερμηνεύθηκαν αντίστοιχα ως μικρές, μεσαίες και μεγάλες επιδράσεις.

Οι πολλαπλές συγκρίσεις εντός των ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή επανελέγχου πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του ελέγχου Wald, προκειμένου να συγκριθούν οι επιδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες.

Τα μικτά μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν επίσης για την αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τις αυτο-αναφερόμενες καθημερινές λειτουργικές ικανότητες, όπως αυτές μετρήθηκαν μέσω του ερωτηματολογίου ECog-II, από την αρχική αξιολόγηση (T0) έως την επανεκτίμηση ένα έτος αργότερα (T2).

Σε όλα τα μοντέλα ενσωματώθηκαν τυχαίες επιδράσεις (random intercept) για κάθε συμμετέχοντα, καθώς και σταθερές επιδράσεις (fixed effects) της ομάδας ένταξης, της χρονικής στιγμής επανελέγχου και της αλληλεπίδρασης μεταξύ της χρονικής στιγμής και της ομάδας ένταξης. Τα μοντέλα προσαρμόστηκαν για την επίδραση της ηλικίας, του φύλου, του επίπεδου εκπαίδευσης, της σωματικής δραστηριότητας και της βαθμολογίας στην εκάστοτε νευροψυχολογική δοκιμασία κατά την αρχική αξιολόγηση.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε ανάλυση των δεδομένων βάσει της αρχής της πρόθεσης προς θεραπεία (intention-to-treat), σύμφωνα με την οποία όλοι οι συμμετέχοντες συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα που είχαν πρωτογενώς κατανεμηθεί, ανεξαρτήτως της συμμόρφωσής τους με το πρωτόκολλο παρέμβασης. Στις δευτερογενείς αναλύσεις, εφαρμόστηκε η αρχή της ληφθείσας θεραπείας (as-treated), με την ένταξη των συμμετεχόντων στην πειραματική ομάδα μόνο εφόσον είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον οκτώ συνεδρίες του προγράμματος γνωστικής ενδυνάμωσης, ανεξαρτήτως του χρονικού διαστήματος ολοκλήρωσής τους.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο λογισμικό STATA (έκδοση 14, StataCorp, College Station, TX, USA). Μετά την εφαρμογή της διόρθωσης Bonferroni για τις δέκα επιμέρους δοκιμασίες που διενεργήθηκαν (εννέα νευροψυχολογικές δοκιμασίες και ένα ερωτηματολόγιο καθημερινών λειτουργικών ικανοτήτων), το προσαρμοσμένο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0.005.

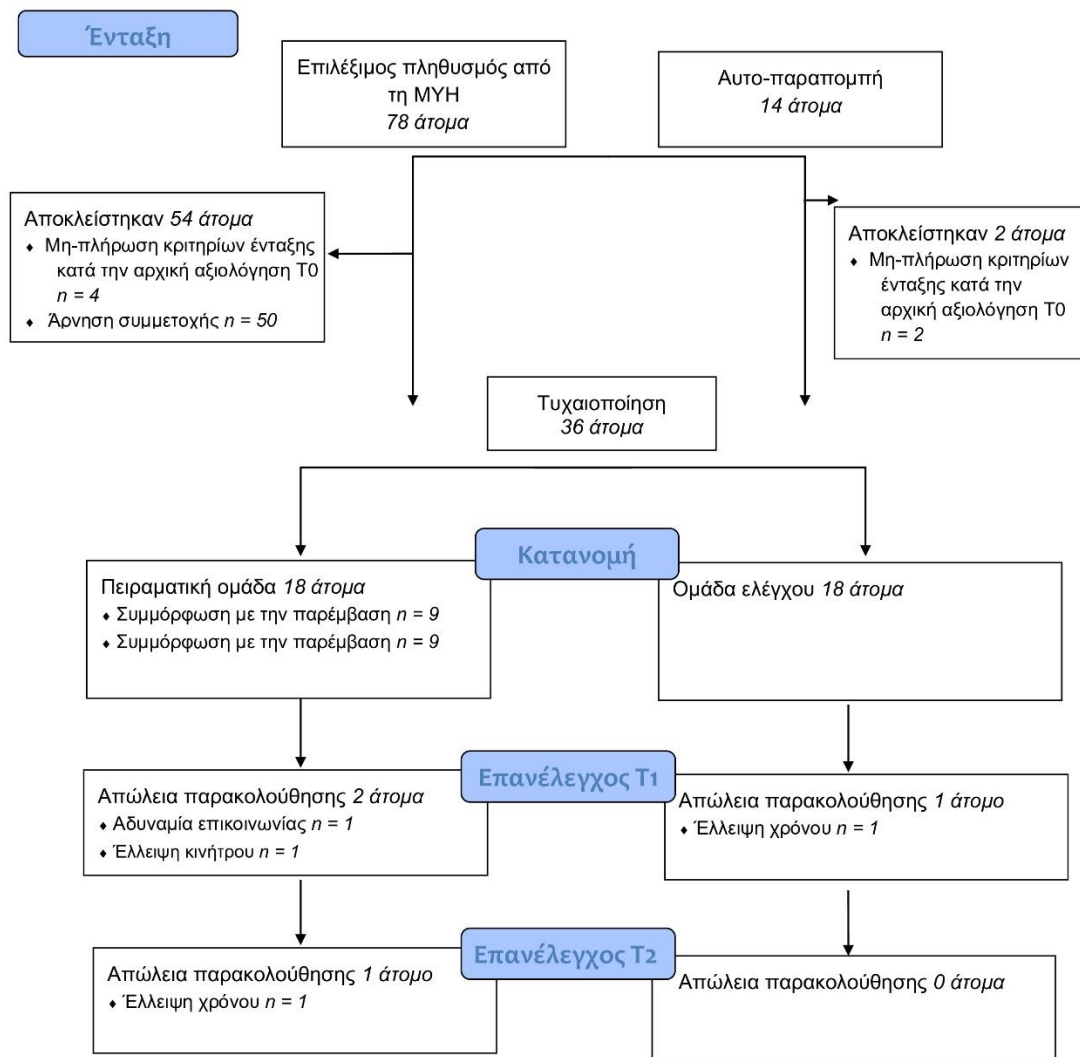
### **2.3.3 Αποτελέσματα**

#### *2.3.3.1 Συμμετέχοντες*

Από τους 92 συμμετέχοντες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, 36 συμφώνησαν να λάβουν μέρος στη μελέτη και κατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα στις δύο ομάδες, την ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα (Εικόνα 1). Από τους συμμετέχοντες που εντάχθηκαν στη μελέτη, τρεις αποχώρησαν μετά την αρχική αξιολόγηση (T1) και ένας κατά τη διάρκεια της δεύτερης περιόδου παρακολούθησης (T2). Οι λόγοι αποχώρησης σχετιζόνταν με τη χρονική δέσμευση και την έλλειψη κινήτρου, ενώ σε μία περίπτωση δεν δόθηκε αιτιολόγηση.

Οι συμμετέχοντες που δεν δέχθηκαν να συμμετάσχουν (Πίνακας A5), καθώς και εκείνοι που αποχώρησαν (Πίνακας A6), δε διέφεραν στατιστικώς σημαντικά από εκείνους που ολοκλήρωσαν τη μελέτη ως προς την ηλικία, το φύλο, την εκπαίδευση, τους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου, την κατανάλωση αλκοόλ, το εισόδημα και τις γνωστικές ικανότητες. Εξάίρεση αποτέλεσαν οι συμμετέχοντες που δεν εντάχθηκαν στη μελέτη, οι οποίοι διέφεραν μόνο ως προς την παρουσία δύο συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου.

Ο Πίνακας 12 συνοψίζει τα βασικά κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά και τις γνωστικές επιδόσεις των συμμετεχόντων στη μελέτη συνολικά και ανά ομάδα ένταξης, σύμφωνα με την αρχή της πρόθεσης προς θεραπεία. Συνολικά, η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 57.8 έτη (T.A. = 8.0). Η πλειοψηφία του δείγματος αποτελούνταν από γυναίκες (57.6%) και από άτομα με υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης (60.6%) και υψηλό εισόδημα (69.7%). Ο πιο συχνός παράγοντας του μεταβολικού συνδρόμου ήταν η δυσλιπιδαιμία (87.9%), ενώ το λιγότερο συχνό ήταν η υπεργλυκαιμία (33.3%).



**Εικόνα 25.** Διάγραμμα ροής συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή.

Το συνολικό δείγμα αποτελούνταν από 16 συμμετέχοντες στην πειραματική ομάδα και 17 συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου. Οι ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά και τις γνωστικές επιδόσεις, με εξαίρεση τη δοκιμασία Εναλλαγής, στην οποία η πειραματική ομάδα υπερείχε της ομάδας ελέγχου (διαφορά μέσων = 2.19,  $p = 0.034$ ). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν κατά τη σύγκριση των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων σύμφωνα με την αρχή της ληφθείσας θεραπείας (Πίνακας Α7).

**Πίνακας 12.** Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά και γνωστικές επιδόσεις των συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή συνολικά και με βάση την ομάδα ένταξης, σύμφωνα με την αρχή της πρόθεσης προς θεραπεία.

Χαρακτηριστικά	Σύνολο πληθυσμού (n=33)	Ομάδα ένταξης		p	Βαθμολογίες	Σύνολο πληθυσμού (n=33)	Ομάδα ένταξης		p
		Πειραματική ομάδα (n=16)	Ομάδα ελέγχου (n=17)				Πειραματική ομάδα (n=16)	Ομάδα ελέγχου (n=17)	
<b>Ηλικία, έτη</b>	57.83 ± 8.09	56.47 ± 6.02	59.10 ± 9.66	0.359 <sup>a</sup>	<i>Έντυπες δοκιμασίες</i>				
<b>Φύλο</b>				0.728 <sup>b</sup>	<b>MoCA</b>	24.73 ± 3.13	25.44 ± 2.73	24.06 ± 3.40	0.210 <sup>a</sup>
Γυναίκες	19 (57.58)	10 (62.50)	9 (52.94)		<b>Πολύπλοκο Σχέδιο Taylor</b>				
Άνδρες	14 (42.42)	6 (37.50)	8 (47.06%)		Αντιγραφή	34.76 ± 1.68	35.19 ± 1.22	34.35 ± 1.97	0.156 <sup>a</sup>
<b>Εκπαίδευση</b>				0.232 <sup>b</sup>	Άμεση ανάκληση	25.14 ± 6.35	25.28 ± 6.04	25.00 ± 6.81	0.901 <sup>a</sup>
Δημοτικό σχολείο και Γυμνάσιο	6 (18.18%)	1 (6.25%)	5 (29.41%)		Καθυστερημένη ανάκληση	23.42 ± 7.77	23.38 ± 7.81	23.47 ± 7.98	0.973 <sup>a</sup>
Λύκειο	7 (21.21%)	3 (18.75%)	4 (23.53%)		<b>Λεκτική Μάθηση Hopkins</b>				
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	20 (60.61%)	12 (75.00%)	8 (47.06%)		Μάθηση	22.61 ± 4.35	22.38 ± 3.93	22.82 ± 4.83	0.773 <sup>a</sup>
<b>Παράγοντες MetS</b>					Ανάκληση	8.15 ± 1.96	7.94 ± 1.84	8.35 ± 2.09	0.550 <sup>a</sup>
Παχυσαρκία	28 (84.85%)	14 (87.50%)	14 (82.35%)	1.000 <sup>b</sup>	Αναγνώριση	21.58 ± 1.35	21.31 ± 1.25	21.82 ± 1.43	0.283 <sup>a</sup>
Δυσλιπιδαιμία	29 (87.88%)	15 (93.75%)	14 (82.35%)	0.601 <sup>b</sup>	<b>Λεκτική ευχέρεια</b>				
Υπέρταση	27 (81.82%)	12 (75.00%)	15 (88.24%)	0.398 <sup>b</sup>	Φωνημική	11.30 ± 3.54	11.19 ± 3.75	11.41 ± 3.45	0.859 <sup>a</sup>
Υπεργλυκαμία	11 (33.33%)	5 (31.25%)	6 (35.29%)	1.000 <sup>b</sup>	Σημασιολογική	15.85 ± 3.18	16.19 ± 2.59	15.53 ± 3.71	0.561 <sup>a</sup>
<b>Σωματική δραστηριότητα, MET-ώρες/εβδομάδα</b>	8.35 ± 12.39	10.97 ± 16.48	5.88 ± 6.26	0.245 <sup>a</sup>	<b>Μνημονικό πεδίο ψηφίων</b>				
<b>Κατανάλωση αλκοόλ</b>				0.626 <sup>b</sup>	Προχωρητικά	6.73 ± 2.13	7.00 ± 1.83	6.47 ± 2.40	0.488 <sup>a</sup>
Ποτέ	18 (54.55%)	8 (50.00%)	10 (58.82%)		Οπισθοχωρητικά	5.42 ± 2.19	5.75 ± 1.77	5.12 ± 2.55	0.417 <sup>a</sup>
Λιγότερο από 1 φορά/μήνα	3 (9.09%)	1 (6.25%)	2 (11.76%)		<i>Ηλεκτρονικές δοκιμασίες</i>				
1-3 φορές/μήνα	9 (27.27%)	6 (37.50%)	3 (17.65%)		<b>CPT</b>				

1-2 φορές/εβδομάδα	3 (9.09%)	1 (6.25%)	2 (11.76%)		Σωστές απαντήσεις	97.79 ± 2.04	98.00 ± 2.10	97.59 ± 2.03	0.571 <sup>a</sup>
<b>Εισόδημα</b>				0.204 <sup>b</sup>	Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)	0.52 ± 0.06	0.52 ± 0.06	0.52 ± 0.08	0.854 <sup>a</sup>
Χαμηλό <sup>1</sup>	5 (15.15%)	1 (6.25%)	4 (23.53%)		<b>Flanker</b>				
Μέσο <sup>2</sup>	5 (15.15%)	1 (6.25%)	4 (23.53%)		Σωστές απαντήσεις	47.58 ± 0.71	47.69 ± 0.48	47.47 ± 0.88	0.388 <sup>a</sup>
Υψηλό <sup>3</sup>	8 (24.24%)	5 (31.25%)	3 (17.65%)		Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)	1.00 ± 0.35	0.97 ± 0.28	1.02 ± 0.42	0.658 <sup>a</sup>
Πολύ υψηλό <sup>4</sup>	15 (45.45%)	9 (56.25%)	6 (35.29%)		<b>Set-Shifting</b>				
					Σωστές απαντήσεις	101.12 ± 3.00	102.25 ± 1.61	100.06 ± 3.61	0.034 <sup>a</sup>
					Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)	1.01 ± 0.31	0.96 ± 0.29	1.05 ± 0.34	0.430 <sup>a</sup>
					<b>1-back</b>	26.21 ± 2.64	26.25 ± 2.41	26.18 ± 2.92	0.938 <sup>a</sup>
					<i>Καθημερινή λειτουργικότητα</i>				
					<b>ECog-II</b>	1.19 ± 0.18	1.17 ± 0.17	1.21 ± 0.20	0.547 <sup>a</sup>

**Συντομογραφίες:** MetS: Metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο, MET: metabolic equivalents of energy expenditure – μεταβολικά ισοδύναμα, MoCA: Montreal Cognitive Assessment – Γνωστικής Εκτίμησης Μόντρεαλ, CPT: Continuous Performance Test – Δοκιμασία Συνεχούς Επίδοσης, ms: milliseconds – χιλιοστά του δευτερολέπτου, ECog-II: Everyday Cognition Scale – κλίμακα Καθημερινής Γνωστικής Λειτουργικότητας.

**Σημειώσεις:** <sup>1</sup>έως 900 ευρώ, <sup>2</sup> 901-1400 ευρώ, <sup>3</sup> 1401-2000 ευρώ, <sup>4</sup> >2000 ευρώ. <sup>a</sup> Σύγκριση με t-test. <sup>b</sup> Σύγκριση με έλεγχο Fisher. Οι μέσοι όροι ± τυπικές αποκλίσεις και οι συχνότητες (ποσοστό) παρουσιάζονται για τις συνεχείς και τις κατηγορικές μεταβλητές, αντίστοιχα.

Συνολικά, 9 συμμετέχοντες (50%) ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 8 συνεδρίες και θεωρήθηκαν συνεπείς στο πρόγραμμα παρέμβασης. Οι μη-συνεπείς συμμετέχοντες, οι οποίοι δεν ολοκλήρωσαν 8 συνεδρίες γνωστικής ενδυνάμωσης διάρκειας 45 λεπτών, δεν διέφεραν σημαντικά από τους συνεπείς ως προς τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά και τις γνωστικές επιδόσεις (Πίνακας Α8).

### 2.3.3.2 Αποτελεσματικότητα προγράμματος γνωστικής ενδυνάμωσης

Τα αποτελέσματα σύμφωνα με την αρχή της πρόθεσης προς θεραπεία παρουσιάζονται λεπτομερώς στον Πίνακα 13 και απεικονίζονται στην Εικόνα 26. Οι αναλύσεις με χρήση μικτών μοντέλων δεν ανέδειξαν στατιστικώς σημαντική επίδραση της αλληλεπίδρασης της χρονικής στιγμής μέτρησης και της ομάδας ένταξης. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η μεταβολή των βαθμολογιών είναι παρόμοια τόσο για την πειραματική ομάδα όσο και για την ομάδα ελέγχου στις δύο χρονικές στιγμές επανελέγχου. Η αλληλεπίδραση που παρατηρήθηκε στη συνθήκη αντιγραφής των Πολύπλοκων Σχεδίων δεν παρέμεινε στατιστικώς σημαντική μετά τη διόρθωση Bonferroni.

Σε γενικές γραμμές, παρατηρήθηκαν μικρές έως μέτριες βελτιώσεις σε διάφορους γνωστικούς τομείς στην πειραματική ομάδα, τόσο μετά την ολοκλήρωση του τριμήνου προγράμματος παρέμβασης όσο και κατά τον επανέλεγχο στο ένα έτος, αν και τα διαστήματα εμπιστοσύνης ήταν ευρεία. Μεγάλες εκτιμήσεις επίδρασης υπέρ της πειραματικής ομάδας παρατηρήθηκαν στην αξιολόγηση των τριών μηνών στις δύο συνθήκες μνημονικής ανάκλησης των Πολύπλοκων Σχεδίων (άμεση ανάκληση:  $\beta = 1.58$ , 95% ΔΕ = -1.84 έως 4.99,  $d = 0.39$ . καθυστερημένη ανάκληση:  $\beta = 2.17$ , 95% ΔΕ = -1.68 έως 6.01,  $d = 0.45$ ), καθώς και στις αξιολογήσεις των τριών μηνών και του ενός έτους στη σημασιολογική συνθήκη της Λεκτικής ευχέρειας (3 μήνες:  $\beta = 1.79$ , 95% ΔΕ = -1.88 έως 5.46,  $d = 0.44$ . 1 έτος:  $\beta = 2.78$ , 95% ΔΕ = -0.92 έως 6.49,  $d = 0.70$ ).

Αντιθέτως, μεγάλες εκτιμήσεις επίδρασης υπέρ της ομάδας ελέγχου παρατηρήθηκαν στη συνθήκη αντιγραφής των Πολύπλοκων Σχεδίων (1 έτος:  $\beta = -1.59$ , 95% ΔΕ = -2.75 έως -0.43,  $d = 0.97$ ) και στη δοκιμασία MoCA (3 μήνες:  $\beta = -1.54$ , 95% ΔΕ = -3.23 έως 0.16,  $d = 0.64$ ). Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά ενδέχεται να αντανakλούν παροδικές διακυμάνσεις, καθώς δεν ήταν συνεπή με το συνολικό πρότυπο των αποτελεσμάτων.

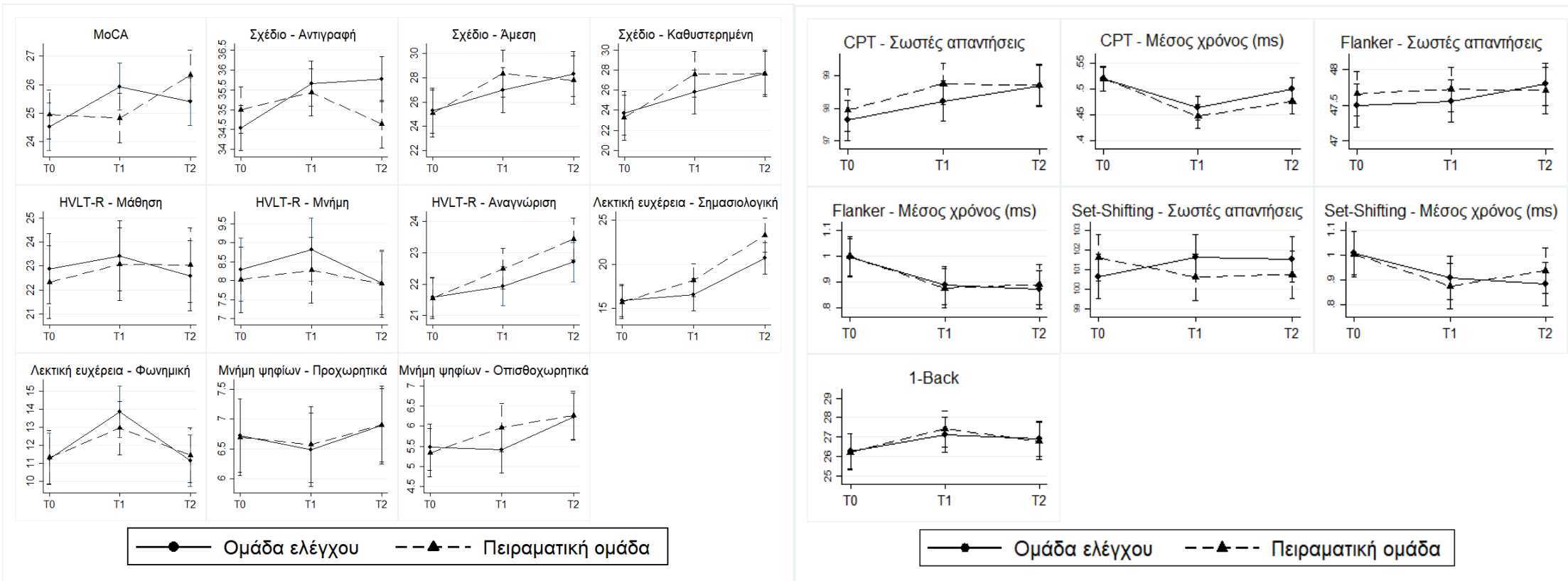
**Πίνακας 13.** Αποτελέσματα μικτών μοντέλων για τις γνωστικές επιδόσεις σύμφωνα με την αρχή της πρόθεσης προς θεραπεία.

Βαθμολογίες	Beta	95% CI	Cohen's d	Βαθμολογίες	Beta	95% CI	Cohen's d
<i>Εντυπες δοκιμασίες</i>				<i>Ηλεκτρονικές δοκιμασίες</i>			
<b>MoCA</b>				<b>CPT - Σωστές απαντήσεις</b>			
3 μήνες	-1.54	-3.23, 0.16	0.64	3 μήνες	0.22	-1.05, 1.50	0.41
1 έτος	0.50	-1.21, 2.21	0.54	1 έτος	-0.30	-1.58, 0.99	0.01
<b>Πολύπλοκο Σχέδιο - Αντιγραφή</b>				<b>CPT - Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)</b>			
3 μήνες	-0.68	-1.83, 0.47	0.19	3 μήνες	-0.02	-0.06, 0.03	0.34
1 έτος	-1.59*	-2.75, -0.43	0.97	1 έτος	-0.03	-0.07, 0.02	0.51
<b>Πολύπλοκο Σχέδιο - Άμεση</b>				<b>Flanker - Σωστές απαντήσεις</b>			
3 μήνες	1.58	-1.84, 4.99	0.39	3 μήνες	0.00	-0.61, 0.62	0.27
1 έτος	-0.30	-3.75, 3.14	0.15	1 έτος	-0.25	-0.87, 0.37	0.14
<b>Πολύπλοκο Σχέδιο - Καθυστερημένη</b>				<b>Flanker - Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)</b>			
3 μήνες	2.17	-1.68, 6.01	0.45	3 μήνες	-0.01	-0.16, 0.13	0.00
1 έτος	0.36	-3.52, 4.25	0.01	1 έτος	0.02	-0.13, 0.16	0.00
<b>HVLT-R - Μάθηση</b>				<b>Set-Shifting - Σωστές απαντήσεις</b>			
3 μήνες	0.22	-2.76, 3.20	0.12	3 μήνες	-0.75	-2.65, 1.15	0.21
1 έτος	1.01	-1.99, 4.02	0.15	1 έτος	-0.77	-2.68, 1.15	0.21
<b>HVLT-R - Ανάκληση</b>				<b>Set-Shifting - Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)</b>			
3 μήνες	-0.28	-1.79, 1.23	0.35	3 μήνες	0.02	-0.15, 0.17	0.08
1 έτος	0.24	-1.28, 1.77	0.01	1 έτος	0.10	-0.06, 0.27	0.63
<b>HVLT-R - Αναγνώριση</b>				<b>1-Back</b>			
3 μήνες	0.59	-0.68, 1.85	0.43	3 μήνες	0.31	-1.54, 2.15	0.16
1 έτος	0.77	-0.50, 2.04	0.58	1 έτος	-0.09	-1.95, 1.77	0.06
<b>Λεκτική ευχέρεια - Φωνημική</b>							

3 μήνες	-0.96	-3.58, 1.65	0.34
1 έτος	0.24	-2.40, 2.88	0.12
<b>Λεκτική ευχέρεια - Σημσιολογική</b>			
3 μήνες	1.79	-1.88, 5.46	0.44
1 έτος	2.78	-0.92, 6.49	0.70
<b>Μνημονικό πεδίο ψηφίων - Προχωρητικά</b>			
3 μήνες	0.11	-1.00, 1.22	0.08
1 έτος	0.03	-1.09, 1.16	0.01
<b>Μνημονικό πεδίο ψηφίων - Οπισθοχωρητικά</b>			
3 μήνες	0.68	-0.42, 1.79	0.49
1 έτος	0.16	-0.95, 1.28	0.03

**Συντομογραφίες:** CI: confidence interval – διάστημα εμπιστοσύνης, MoCA: Montreal Cognitive Assessment – Γνωστικής Εκτίμησης Μόντρεαλ, CPT: Continuous Performance Test – Δοκιμασία Συνεχούς Επίδοσης, ms: milliseconds – χιλιοστά του δευτερολέπτου, HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test-Revised – Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης του Hopkins-αναθεωρημένη μορφή.

**Σημειώσεις:** Τα μοντέλα είναι προσαρμοσμένα για την ηλικία (συνεχής), το φύλο, την εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση), τη σωματική δραστηριότητα (συνεχής) και τη βαθμολογία της δοκιμασίας στην αρχική αξιολόγηση (συνεχής). Οι τιμές p αναφέρονται στη στατιστική σημαντικότητα της αλληλεπίδρασης χρονικής στιγμής επανέλεγχου × ομάδα ένταξης.



(A)

(B)

**Εικόνα 26.** Εκτιμώμενες μέσες τιμές γνωστικών επιδόσεων ανά ομάδα ένταξης και χρονικής στιγμής επανελέγχου σύμφωνα με την αρχή της πρόθεσης προς θεραπεία.

(A) Ύψυτες νευροψυχολογικές δοκιμασίες. (B) Ηλεκτρονικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες.

Η επίδοση στις ηλεκτρονικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες παρουσίασε ελάχιστες μεταβολές και στις δύο αξιολογήσεις.

Λόγω του χαμηλού βαθμού συμμόρφωσης με το πρωτόκολλο παρέμβασης, οι αναλύσεις επαναλήφθηκαν σύμφωνα με την αρχή της ληφθείσας θεραπείας, συμπεριλαμβάνοντας στην πειραματική ομάδα μόνο τους συμμετέχοντες που ολοκλήρωσαν τουλάχιστον οκτώ συνεδρίες του προγράμματος γνωστικής ενδυνάμωσης. Τα αποτελέσματα παρέμειναν κατά κύριο λόγο αμετάβλητα (Πίνακας A9, Εικόνα A2). Ωστόσο, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες εκτιμήσεις επίδρασης υπέρ της πειραματικής ομάδας, κυρίως στις δοκιμασίες μνήμης. Πιο συγκεκριμένα, και στις δύο χρονικές στιγμές επανελέγχου καταγράφηκαν βελτιωμένες επιδόσεις στην άμεση ανάκληση (3 μήνες:  $\beta = 3.02$ , 95% ΔΕ =  $-0.78$  έως  $6.82$ ,  $d = 1.03$ . 1 έτος:  $\beta = 1.39$ , 95% ΔΕ =  $-2.51$  έως  $5.29$ ,  $d = 0.55$ ) και στην καθυστερημένη ανάκληση των Πολύπλοκων Σχεδίων (3 μήνες:  $\beta = 3.85$ , 95% ΔΕ =  $-0.39$  έως  $8.10$ ,  $d = 1.07$ . 1 έτος:  $\beta = 3.02$ , 95% ΔΕ =  $-1.34$  έως  $7.38$ ,  $d = 0.86$ ), καθώς και σε όλες τις συνθήκες της δοκιμασίας HVLT-R κατά τον επανέλεγχο του ενός έτους (μάθηση:  $\beta = 1.77$ , 95% ΔΕ =  $-1.60$  έως  $5.14$ ,  $d = 0.73$ . μνήμη:  $\beta = 1.66$ , 95% ΔΕ =  $-0.03$  έως  $3.36$ ,  $d = 0.89$ . αναγνώριση:  $\beta = 0.93$ , 95% ΔΕ =  $-0.52$  έως  $2.37$ ,  $d = 0.84$ ).

Στις ενδο-ομαδικές αναλύσεις, και οι δύο ομάδες παρουσίασαν βελτίωση σε ορισμένες δοκιμασίες μνήμης, στη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια και σε δείκτες ταχύτητας επεξεργασίας (Πίνακας 14). Ειδικότερα, στην πειραματική ομάδα καταγράφηκε βελτίωση στην καθυστερημένη ανάκληση του Πολύπλοκου Σχεδίου στους 3 μήνες (MD = 4.31,  $p = 0.027$ ), ενώ στην ομάδα ελέγχου στο 1 έτος (MD = 4.03,  $p = 0.039$ ). Και οι δύο ομάδες παρουσίασαν σημαντική πρόοδο στη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια στο 1 έτος (πειραματική ομάδα: MD = 7.60,  $p < 0.001$ . ομάδα ελέγχου: MD = 4.77,  $p = 0.003$ ). Επιπλέον, στην πειραματική ομάδα σημειώθηκε σημαντική βελτίωση στη συνθήκη αναγνώρισης της δοκιμασίας HVLT-R στο 1 έτος (MD = 1.93,  $p = 0.001$ ). Όσον αφορά τις ηλεκτρονικές δοκιμασίες, και οι δύο ομάδες εμφάνισαν μείωση του χρόνου αντίδρασης στη δοκιμασία CPT στους 3 μήνες (πειραματική ομάδα: MD =  $-0.07$ ,  $p < 0.001$ . ομάδα ελέγχου: MD =  $-0.06$ ,  $p = 0.005$ ), η οποία ωστόσο δεν διατηρήθηκε στον επανέλεγχο του 1 έτους. Τα αποτελέσματα παρουσίασαν ελάχιστες διαφοροποιήσεις όταν οι αναλύσεις επαναλήφθηκαν σύμφωνα με την αρχή της ληφθείσας θεραπείας (Πίνακας A10).

**Πίνακας 14.** Μέση διαφορά των γνωστικών επιδόσεων ενδο-ομαδικά στους επανελέγχους 3 μηνών και 1 έτους, σύμφωνα με την αρχή της πρόθεσης προς θεραπεία.

Βαθμολογίες	Πειραματική ομάδα (n=16)		Ομάδα ελέγχου (n=17)		Βαθμολογίες	Πειραματική ομάδα (n=16)		Ομάδα ελέγχου (n=17)	
	MD (SD)	p	MD (SD)	p		MD (SD)	p	MD (SD)	p
<i>Έντυπες δοκιμασίες</i>			<i>Ηλεκτρονικές δοκιμασίες</i>						
<b>MoCA</b>			<b>CPT - Σωστές απαντήσεις</b>						
3 μήνες	-0.13 (2.75)	1.000	1.41 (3.10)	0.253	3 μήνες	0.81 (1.11)	1.000	0.59 (2.74)	1.000
1 έτος	1.33 (2.32)	0.385	0.88 (2.12)	1.000	1 έτος	0.80 (1.86)	1.000	1.06 (2.08)	0.251
<b>Πολύπλοκο Σχέδιο - Αντιγραφή</b>			<b>CPT - Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)</b>						
3 μήνες	0.44 (1.63)	1.000	1.12 (1.76)	0.079	3 μήνες	-0.07 (0.06)	<0.001	-0.06 (0.07)	0.005
1 έτος	-0.40 (2.20)	0.880	1.24 (1.44)	0.030	1 έτος	-0.04 (0.04)	0.132	-0.02 (0.06)	1.000
<b>Πολύπλοκο Σχέδιο - Άμεση</b>			<b>Flanker - Σωστές απαντήσεις</b>						
3 μήνες	3.28 (4.24)	0.434	1.71 (4.29)	1.000	3 μήνες	0.06 (0.77)	1.000	0.06 (1.25)	1.000
1 έτος	2.70 (5.79)	1.000	3.03 (4.96)	0.161	1 έτος	0.07 (0.80)	1.000	0.29 (0.85)	1.000
<b>Πολύπλοκο Σχέδιο - Καθυστερημένη</b>			<b>Flanker - Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)</b>						
3 μήνες	4.31 (5.57)	0.027	2.15 (6.23)	1.000	3 μήνες	-0.12 (0.10)	0.244	-0.11 (0.27)	0.431
1 έτος	4.23 (5.82)	1.000	4.03 (5.70)	0.039	1 έτος	-0.11 (0.16)	0.564	-0.12 (0.28)	0.185
<b>HVLT-R - Μάθηση</b>			<b>Set-Shifting - Σωστές απαντήσεις</b>						
3 μήνες	0.75 (3.30)	1.000	0.53 (5.76)	1.000	3 μήνες	-0.75 (1.92)	1.000	0.00 (2.83)	1.000
1 έτος	0.60 (3.80)	1.000	-0.29 (4.04)	1.000	1 έτος	-0.67 (2.16)	1.000	0.06 (2.99)	1.000

<b>HVLT-R - Ανάκληση</b>			<b>Set-Shifting - Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)</b>						
3 μήνες	0.25 (1.77)	1.000	0.53 (2.27)	1.000	3 μήνες	-0.17 (0.14)	0.036	-0.19 (0.28)	0.011
1 έτος	-0.20 (2.24)	1.000	-0.35 (2.32)	1.000	1 έτος	-0.08 (0.15)	1.000	-0.19 (0.29)	0.008
<b>HVLT-R - Αναγνώριση</b>			<b>1-Back</b>						
3 μήνες	0.94 (1.48)	0.577	0.35 (1.73)	1.000	3 μήνες	1.19 (2.86)	1.000	0.88 (3.22)	1.000
1 έτος	1.93 (1.62)	0.001	1.12 (1.53)	0.164	1 έτος	0.27 (1.87)	1.000	0.65 (3.33)	1.000
<b>Λεκτική ευχέρεια - Φωνημική</b>									
3 μήνες	1.63 (4.79)	1.000	2.59 (2.98)	0.068					
1 έτος	0.20 (3.21)	1.000	-0.12 (3.55)	1.000					
<b>Λεκτική ευχέρεια - Σημασιολογική</b>									
3 μήνες	2.44 (4.86)	0.964	0.65 (4.03)	1.000					
1 έτος	7.60 (5.55)	<0.001	4.77 (4.87)	0.003					
<b>Μνημονικό πεδίο ψηφίων - Προχωρητικά</b>									
3 μήνες	-0.13 (1.36)	1.000	-0.24 (1.35)	1.000					
1 έτος	0.20 (1.74)	1.000	0.18 (1.85)	1.000					
<b>Μνημονικό πεδίο ψηφίων - Οπισθοχωρητικά</b>									
3 μήνες	0.63 (1.67)	1.000	-0.06 (1.68)	1.000					
1 έτος	0.93 (1.79)	0.320	0.77 (0.97)	0.698					

**Συντομογραφίες:** MD: mean difference – μέση διαφορά, SD: standard deviation – τυπική απόκλιση, MoCA: Montreal Cognitive Assessment – Γνωστικής Εκτίμησης Μόντρεαλ, CPT: Continuous Performance Test – Δοκιμασία Συνεχούς Επίδοσης, ms: milliseconds – χιλιοστά του δευτερολέπτου, HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test-Revised – Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης του Hopkins-αναθεωρημένη μορφή.

**Σημειώσεις:** Τα μοντέλα είναι προσαρμοσμένα για την ηλικία (συνεχής), το φύλο, την εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση), τη σωματική δραστηριότητα (συνεχής) και τη βαθμολογία της δοκιμασίας στην αρχική αξιολόγηση (συνεχής). Οι τιμές p υποδηλώνουν τη στατιστική σημαντικότητα που προέκυψε από τον έλεγχο Wald.

Οι αναλύσεις για τη διερεύνηση διαφορών στην αυτο-αναφερόμενη καθημερινή λειτουργικότητα μεταξύ των ομάδων δεν ανέδειξαν στατιστικώς σημαντική διαφορά (Πίνακας 15), ούτε σύμφωνα με την αρχή της πρόθεσης για θεραπεία ( $\beta = 0.02$ ,  $p = 0.791$ ), ούτε σύμφωνα με την αρχή της ληφθείσας θεραπείας ( $\beta = 0.02$ ,  $p = 0.800$ ).

**Πίνακας 15.** Αποτελέσματα μικτών μοντέλων για την καθημερινή λειτουργικότητα.

Βαθμολογία ECoG- II	Beta	95% CI	p
<u>Πρόθεση για θεραπεία</u>	0.02	-0.14, 0.18	0.791
<u>Ληφθείσα θεραπεία</u>	0.02	-0.16, 0.20	0.800

### 2.3.4 Συζήτηση

Συνολικά, το πρόγραμμα γνωστικής ενδυνάμωσης δεν φάνηκε να επιφέρει σημαντικές βελτιώσεις στην πειραματική ομάδα σε καμία από τις αξιολογηθείσες γνωστικές ικανότητες ή στην καθημερινή λειτουργικότητα, τόσο κατά την αξιολόγηση των τριών μηνών όσο και σε εκείνη του ενός έτους. Παρότι παρατηρήθηκαν μικρές ενδο-ομαδικές βελτιώσεις και στις δύο ομάδες σε ορισμένες δοκιμασίες μνήμης, στη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια και στους χρόνους αντίδρασης των ηλεκτρονικών νευροψυχολογικών δοκιμασιών, οι διαφορές μεταξύ της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου δεν ανέδειξαν στατιστικώς σημαντικά ευρήματα και συνοδεύονταν από ευρεία διαστήματα εμπιστοσύνης.

Οι εκτιμήσεις των αποτελεσμάτων σε ορισμένες περιπτώσεις φάνηκαν να ευνοούν την πειραματική ομάδα, ιδίως ως προς τη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια, την άμεση και καθυστερημένη ανάκληση των Πολύπλοκων Σχεδίων, καθώς και τη συνθήκη μάθησης της δοκιμασίας HVLT-R. Ωστόσο, καμία από τις παρατηρούμενες αυτές διαφοροποιήσεις δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντικά ευρήματα. Αντίστοιχα, λιγότερες εκτιμήσεις φάνηκαν να ευνοούν την ομάδα ελέγχου (π.χ. MoCA, αντιγραφή των Πολύπλοκων Σχεδίων), χωρίς όμως οι συσχετίσεις αυτές να εμφανίζουν συνέπεια.

Οι επαναληπτικές αναλύσεις σύμφωνα με την αρχή ληφθείσας θεραπείας, οι οποίες συμπεριέλαβαν αποκλειστικά τους συμμετέχοντες που τήρησαν το πρωτόκολλο παρέμβασης, κατέδειξαν μεγαλύτερα μεγέθη επίδρασης, ιδίως στις δοκιμασίες μνήμης, τα οποία παρέμειναν στατιστικώς μη-σημαντικά.

Η επίδοση στις ηλεκτρονικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες παρουσίασε ελάχιστες μεταβολές και στις δύο ομάδες, ανεξαρτήτως της στατιστικής προσέγγισης που εφαρμόστηκε.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συνάδουν με εκείνα προηγούμενων μελετών που χρησιμοποίησαν την ίδια διαδικτυακή πλατφόρμα γνωστικής ενδυνάμωσης σε άτομα με MCI, οι οποίες επίσης δεν κατέδειξαν στατιστικώς σημαντικές επιδράσεις της παρέμβασης [316-319]. Αν και οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν μεγέθη επίδρασης που τείνουν να ευνοούν την πειραματική ομάδα, καμία δεν τεκμηρίωσε σαφή κλινική ωφέλεια, γεγονός που αποδόθηκε εν μέρει στην ανεπαρκή στατιστική ισχύ, καθώς τα μεγέθη δείγματος κυμαίνονταν από 17 έως 113 συμμετέχοντες.

Αντίθετα, άλλες μελέτες έχουν διαπιστώσει μετρήσιμα οφέλη στις γνωστικές ικανότητες έπειτα από διαδικτυακές παρεμβάσεις γνωστικής ενδυνάμωσης σε άτομα με MCI [320-325]. Στις εν λόγω μελέτες, η πειραματική ομάδα παρουσίασε βελτιώσεις στις γνωστικές ικανότητες, ιδιαίτερα στους γνωστικούς τομείς που αποτέλεσαν αντικείμενο εκπαίδευσης, σε σύγκριση με την ενεργή ή παθητική ομάδα ελέγχου. Παρά το γεγονός ότι σε αυτές τις μελέτες οι συμμετέχοντες διέθεταν παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα προγράμματα γνωστικής ενδυνάμωσης παρόμοια χαρακτηριστικά σχεδιασμού, τα προγράμματα αυτά υλοποιήθηκαν συχνότερα υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου εκπαιδευτή και σπανιότερα σε κατ' οίκον περιβάλλον. Αντίστοιχα, προηγούμενες μετα-αναλύσεις καταδεικνύουν ότι τα εποπτευόμενα, ομαδικά προγράμματα γνωστικής ενδυνάμωσης [322, 334, 335] τείνουν να εμφανίζουν βελτίωση στις γνωστικές λειτουργίες.

Η έλλειψη στατιστικώς σημαντικής βελτίωσης στην παρούσα μελέτη μπορεί να υποδηλώνει περαιτέρω ότι τα γνωστικά ελλείμματα των συμμετεχόντων με μεταβολικό σύνδρομο ήταν πολύ ήπια για να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά μέσω του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου παρέμβασης. Ενώ προηγούμενες μελέτες συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης γνωστικών ωφελειών σε υγιείς ενήλικες μετά την εφαρμογή προγραμμάτων γνωστικής ενδυνάμωσης

[326-329], τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι τα άτομα με πιο έντονα γνωστικά ελλείμματα επωφελούνται σε μεγαλύτερο βαθμό [330-332].

Είναι επίσης πιθανό ότι τα προγράμματα γνωστικής ενδυνάμωσης επιτυγχάνουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όταν συνδυάζονται με άλλες παρεμβάσεις, όπως η σωματική άσκηση μεμονωμένα [333-336] ή σε συνδυασμό με διατροφική παρέμβαση [337-339].

Με βάση τις υφιστάμενες γνώσεις μας, η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας ενός αυτο-χορηγούμενου διαδικτυακού προγράμματος γνωστικής ενδυνάμωσης που στοχεύει σε ήπια γνωστικά ελλείμματα ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο, μια ομάδα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη γνωστικής έκπτωσης. Ένα ακόμη αξιοσημείωτο στοιχείο της παρούσας μελέτης είναι η χρήση δείγματος προερχόμενου από μια πληθυσμιακή κοόρτη, επιλεγμένου με τυποποιημένες μετρήσεις έκθεσης και παρακολουθούμενου για ικανοποιητικά μακρά περίοδο. Επιπλέον, η γνωστική λειτουργία αξιολογήθηκε με εναλλακτικές μορφές ευρέως χρησιμοποιούμενων νευροψυχολογικών δοκιμασιών, προκειμένου να ελεγχθούν ενδεχόμενα φαινόμενα εξοικείωσης, και περιέλαβε εκτεταμένο φάσμα γνωστικών τομέων, αντί να περιορίζεται αποκλειστικά στους τομείς που αποτέλεσαν αντικείμενο της παρέμβασης. Τέλος, η παρέμβαση υλοποιήθηκε μέσω μίας ευρέως διαδεδομένης διαδικτυακής πλατφόρμας, σχεδιασμένης για ευκολία χρήσης και με ενσωμάτωση διαβαθμισμένης δυσκολίας, χωρίς να επιβάλλει αυστηρό χρονοδιάγραμμα διεξαγωγής.

Ταυτόχρονα, χρειάζεται να τεθούν υπόψη ορισμένοι σημαντικοί περιορισμοί. Πρώτον, το μικρό μέγεθος του δείγματος ενδέχεται να έχει περιορίσει την δυνατότητα εντοπισμού στατιστικώς σημαντικών μεταβολών στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Επιπροσθέτως, ενώ η πλειονότητα των συμμετεχόντων είχε επιλεγεί από τη βάση δεδομένων της ΜΥΗ (n = 24), ένα μικρότερο υποσύνολο (n = 12) εντάχθηκε βάσει αυθόρμητης εκδήλωσης ενδιαφέροντος. Δεύτερον, το γεγονός ότι οι μισοί συμμετέχοντες δεν συμμορφώθηκαν με το πρωτόκολλο παρέμβασης πιθανώς επηρέασε τα αποτελέσματα της μελέτης. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι νεότεροι συμμετέχοντες ίσως εμφάνισαν μειωμένο κίνητρο για εφαρμογή του προγράμματος γνωστικής εκπαίδευσης, εξαιτίας χαμηλότερης αντιλαμβανόμενης ωφελείας.

Παρά τους παραπάνω περιορισμούς, η παρούσα μελέτη εμπλουτίζει την υφιστάμενη βιβλιογραφία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων γνωστικής

ενδυνάμωσης στη γνωστική λειτουργία των ατόμων. Όμως, καθίσταται αναγκαία η διεξαγωγή κλινικών δοκιμών με μεγαλύτερα δείγματα, με εκτεταμένη διάρκεια παρέμβασης και εκτενέστερα χρονικά διαστήματα παρακολούθησης. Παράλληλα, οι μελλοντικές έρευνες χρειάζεται να ενσωματώνουν πιο συστηματική παρακολούθηση της συμμόρφωσης των συμμετεχόντων, ενδεχομένως μέσω παρεμβάσεων υπό επίβλεψη εξειδικευμένων επαγγελματιών, προκειμένου να ενισχυθεί η δέσμευση και να διασφαλιστεί η πιστή εφαρμογή του πρωτοκόλλου.

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το μεταβολικό σύνδρομο ως κλινική οντότητα αναδεικνύει την πολυπαραγοντική πτυχή της κατάστασης της νόσου. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν διαφωνίες στην επιστημονική κοινότητα όσον αφορά τη χρησιμότητα του όρου, η έννοια του μεταβολικού συνδρόμου παρουσιάζει την αλληλεπίδραση μεταξύ των επιμέρους παραγόντων του για την εμφάνιση προβλημάτων υγείας.

Η παρούσα διατριβή επιχείρησε να συνδέσει τα ευρήματα της θεωρητικής και εμπειρικής βιβλιογραφίας με την ανάπτυξη και εφαρμογή ενός στοχευμένου προγράμματος γνωστικής ενδυνάμωσης για τη βελτίωση ή την αποκατάσταση των επηρεαζόμενων γνωστικών ικανοτήτων, προάγοντας την αποτελεσματική λειτουργικότητα των ατόμων σε καθημερινό επίπεδο.

Τα ευρήματα της συστηματικής ανασκόπησης υποδεικνύουν σημαντική ανομοιογένεια όσον αφορά την επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στις γνωστικές λειτουργίες. Αν και η πλειονότητα των μελετών κατέδειξε δυσμενή συσχέτιση σε τουλάχιστον ένα γνωστικό τομέα, δεν εντοπίστηκε συνεπής και επαναλαμβανόμενη σχέση σε κάποιο συγκεκριμένο γνωστικό τομέα. Η αντιφατικότητα των αποτελεσμάτων πιθανώς αντανακλά την ετερογένεια στις μεθόδους διάγνωσης, στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, στα μεγέθη δειγμάτων και στα δημογραφικά ή κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων. Επιπλέον, παράγοντες όπως οι δείκτες φλεγμονής και η γενετική προδιάθεση (π.χ. φορείς APOE-e4) φαίνεται να τροποποιούν τη σχέση μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και γνωστικής έκπτωσης.

Η μελέτη αυτή αποτελεί μία από τις ελάχιστες που επιχειρούν να διαχωρίσουν την επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στις επιμέρους γνωστικές ικανότητες, συμπληρώνοντας τη τρέχουσα βιβλιογραφία και παρέχοντας σαφέστερη εικόνα της επίδρασής του. Τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα καθιέρωσης διεθνώς συμφωνημένων κριτηρίων διάγνωσης και τυποποιημένων διαδικασιών γνωστικής αξιολόγησης, προκειμένου να καταστεί δυνατή η διεξαγωγή συγκρίσιμων μελετών και μελλοντικών μετα-αναλύσεων που θα αποσαφηνίσουν τον αντίκτυπο του μεταβολικού συνδρόμου στις γνωστικές ικανότητες. Ακόμη, αναδεικνύονται πρόσθετοι πιθανοί τροποποιητικοί παράγοντες που απαιτείται να λαμβάνονται υπόψη στις μελλοντικές έρευνες.

Στη διερεύνηση της σχέσης του μεταβολικού συνδρόμου και των γνωστικών ικανοτήτων σε μια προοπτική ελληνική κοόρτη, βρέθηκε ότι η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου συσχετίζεται με έκπτωση κυρίως στο τομέα της προσοχής και δευτερευόντως στους τομείς της μνήμης και των εκτελεστικών λειτουργιών. Οι συσχετίσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν τόσο στις κύριες συγχρονικές αναλύσεις όσο και στις δευτερεύουσες προοπτικές αναλύσεις με τις διαδικτυακές νευροψυχολογικές δοκιμασίες, ανεξαρτήτως του εφαρμοζόμενου διαγνωστικού κριτηρίου (NCEP-ATP III ή IDF). Τα παρατηρούμενα ελλείμματα στην ταχύτητα επεξεργασίας και την προσοχή, ενισχύουν την υπόθεση ότι το μεταβολικό σύνδρομο συνδέεται με γνωστική έκπτωση αγγειακού τύπου, με κυρίαρχα ελλείμματα στην προσοχή και την ταχύτητα επεξεργασίας και σε δευτερεύοντα βαθμό στη μνήμη.

Οι περιορισμοί αυτής της μελέτης, μεταξύ των οποίων το μικρό μέγεθος δείγματος στις προοπτικές αναλύσεις και ο περιορισμένος αριθμός γνωστικών τομέων υπό εξέταση, τονίζουν την ανάγκη για μελλοντικές μελέτες με διαχρονικό σχεδιασμό, μεγαλύτερα και αντιπροσωπευτικότερα δείγματα, καθώς και εκτεταμένες νευροψυχολογικές αξιολογήσεις. Παράλληλα, κρίνεται σκόπιμο οι μελλοντικές μελέτες να συνδυάσουν τα νευροψυχολογικά δεδομένα με δεδομένα νευροαπεικόνισης, προκειμένου να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ο ρόλος των συγκεκριμένων εγκεφαλικών δομών και λειτουργικών δικτύων που εμπλέκονται.

Η παρέμβαση διαδικτυακής γνωστικής ενδυνάμωσης που εφαρμόστηκε σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και ενδείξεις ήπιας γνωστικής έκπτωσης, δεν ανέδειξε στατιστικές σημαντικές βελτιώσεις ούτε στις επιμέρους γνωστικές ικανότητες ούτε στην καθημερινή λειτουργικότητα. Ωστόσο, σημειώθηκαν θετικές τάσεις υπέρ της πειραματικής ομάδας οι οποίες ενδέχεται να μην έφθασαν το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας λόγω του περιορισμένου μεγέθους δείγματος, της μερικής συμμόρφωσης των συμμετεχόντων στο πρωτόκολλο παρέμβασης και του ήπιου βαθμού των παρατηρούμενων γνωστικών ελλειμμάτων.

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αυξανόμενο ενδιαφέρον για τα προγράμματα γνωστικής ενδυνάμωσης, τα οποία αποτελούν σημαντική μη-φαρμακευτική επιλογή παρέμβασης σε άτομα με γνωστικές δυσλειτουργίες. Η εφαρμογή προγράμματος νοητικής ενδυνάμωσης σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο συνιστά καινοτόμο στοιχείο της παρούσας μελέτης, δεδομένου ότι υλοποιείται πρώτη φορά στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Παρότι δεν καταγράφηκαν αξιοσημείωτες βελτιώσεις στις γνωστικές λειτουργίες, η συμβολή της

μελέτης παραμένει σημαντική, διότι προσθέτει νέα δεδομένα στο εξελισσόμενο πεδίο της αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων γνωστικής ενδυνάμωσης στη γνωστική λειτουργία γενικά, και ειδικότερα των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο – μιας ομάδας υψηλού κινδύνου για γνωστική έκπτωση.

Ιδιαίτερη ερευνητική σημασία στο πλαίσιο της μελλοντικής επιστημονικής διερεύνησης παρουσιάζει ο σχεδιασμός παρεμβάσεων γνωστικής ενδυνάμωσης με μεγαλύτερα μεγέθη δείγματος, παρατεταμένη διάρκεια εφαρμογής και εκτενέστερες περιόδους παρακολούθησης. Επιπλέον, πιο ολιστικές παρεμβάσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν, πέραν της γνωστικής ενδυνάμωσης, παράγοντες όπως η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα, που στοχεύουν ταυτόχρονα στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του μεταβολικού συνδρόμου, ενδέχεται να αποφέρουν πιο ουσιαστικά αποτελέσματα. Παράλληλα, η υλοποίηση των παρεμβάσεων υπό την επίβλεψη εξειδικευμένων επαγγελματιών κρίνεται κρίσιμη για τη διασφάλιση της τήρησης του πρωτοκόλλου παρέμβασης και την επίτευξη των βέλτιστων αποτελεσμάτων. Η εφαρμογή παρεμβάσεων με τα ανωτέρω χαρακτηριστικά δύναται να συμβάλει ουσιαστικά στην προαγωγή της δημόσιας υγείας.

Συμπερασματικά, φάνηκε ότι η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στις γνωστικές ικανότητες παραμένει ευρεία, χωρίς να εντοπίζεται σε κάποιο συγκεκριμένο γνωστικό τομέα, ενώ επηρεάζεται από τροποποιητικούς παράγοντες, όπως η ηλικία και η γενετική προδιάθεση. Στην ανάλυση που πραγματοποιήθηκε σε ελληνικό πληθυσμό διαπιστώθηκε ότι η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου εστιάζεται σε τομείς όπως η προσοχή και όχι η μνήμη. Όμως, αυτή η επίδραση φαίνεται ότι είναι αρκετά ήπια και δε μπορεί να βελτιωθεί μέσω ενός σύντομου προγράμματος νοητικής ενδυνάμωσης.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

**Σκοπός:** Η παρούσα έρευνα επιδιώκει τη διερεύνηση των επιπτώσεων του μεταβολικού συνδρόμου στις γνωστικές λειτουργίες του ατόμου, με έμφαση στον προσδιορισμό των συγκεκριμένων γνωστικών τομέων που ενδέχεται να επηρεάζονται, και η δυνατότητα γνωστικής αποκατάστασής τους. Πραγματοποιήθηκαν τρεις ερευνητικές εργασίες με στόχο (α) την πραγματοποίηση συστηματικής ανασκόπησης των μελετών με προοπτικό σχεδιασμό που εκτιμούν τη σχέση του μεταβολικού συνδρόμου με τη γνωστική λειτουργία, (β) τη διερεύνηση της σχέσης του μεταβολικού συνδρόμου και των γνωστικών ικανοτήτων σε μια ελληνική προοπτική μελέτη κοόρτης, και (γ) τη διενέργεια τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής με εφαρμογή ενός προγράμματος γνωστικής παρέμβασης σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και ήπια γνωστικά ελλείμματα.

**Υλικά και μέθοδοι:** Για τη συστηματική ανασκόπηση, διεξήχθη αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus για την περίοδο έως 15 Δεκεμβρίου 2021 για την ταυτοποίηση μελετών που αξιολογούν τη σχέση του μεταβολικού συνδρόμου με τη γνωστική λειτουργία. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις στην ελληνική προοπτική κοόρτη της Μελέτης Υγείας Ηπείρου, η οποία περιλαμβάνει συνολικά 2540 συμμετέχοντες, με τη χρήση δύο διαφορετικών κριτηρίων για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου (NCEP-ATP III, IDF). Το πρόγραμμα νοητικής ενδυνάμωσης είχε διάρκεια 3 μηνών και υλοποιήθηκε μέσω της διαδικτυακής πλατφόρμας BrainHQ. Εφαρμόστηκε σε 36 συμμετέχοντες οι οποίοι κατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε δύο ομάδες, την ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα. Η αποτελεσματικότητα του προγράμματος αξιολογήθηκε μέσω της μέτρησης των γνωστικών ικανοτήτων των συμμετεχόντων αμέσως μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης και ένα έτος αργότερα.

**Αποτελέσματα:** Στην αναζήτηση των βάσεων δεδομένων, εντοπίστηκαν τριάντα μελέτες που εξέτασαν το γενικό γνωστικό επίπεδο, τη μνήμη, τις εκτελεστικές λειτουργίες, την προσοχή, την κατασκευή και τη γλώσσα. Παρά το γεγονός ότι η πλειονότητα των μελετών δεν ανέδειξε συστηματικές συσχετίσεις σε κάποιον συγκεκριμένο γνωστικό τομέα, δεκαεπτά από αυτές διαπίστωσαν ότι η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου επιταχύνει τη γνωστική έκπτωση σε τουλάχιστον έναν τομέα. Ωστόσο, η μεγάλη ετερογένεια των δεδομένων οδήγησε σε ασαφή αποτελέσματα. Οι αναλύσεις στη Μελέτη Υγείας Ηπείρου υπέδειξαν ότι

η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου συσχετίζεται με γνωστική έκπτωση, κυρίως στους τομείς της προσοχής ( $\beta=1.62$  δευτερόλεπτα, 95% ΔΕ=0.20, 3.04) και δευτερευόντως της μνήμης ( $\beta=-0.62$  λέξεις, 95% ΔΕ=-1.19, -0.05). Τέλος, η εφαρμογή του προγράμματος νοητικής ενδυνάμωσης δεν κατέδειξε στατιστικώς σημαντικές βελτιώσεις ούτε στις γνωστικές ικανότητες ούτε στην καθημερινή λειτουργικότητα των συμμετεχόντων. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στην πειραματική ομάδα για την άμεση ( $\beta = 1.58$  βαθμοί, 95% ΔΕ = -1.84, 4.99) και καθυστερημένη ( $\beta = 2.17$  βαθμοί, 95% ΔΕ = -1.68, 6.01) ανάκληση της οπτικής μνήμης στην αξιολόγηση των τριών μηνών, καθώς και στη σημασιολογική ευχέρεια ( $\beta = 2.78$  λέξεις, 95% ΔΕ = -0.92, 6.49) στην του ενός έτους, αλλά με ευρεία διαστήματα εμπιστοσύνης.

**Συμπεράσματα:** Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων στη συστηματική ανασκόπηση υπογραμμίζει την ανάγκη για διεθνώς συμφωνημένα κριτήρια διάγνωσης και τυποποιημένες διαδικασίες γνωστικής αξιολόγησης, προκειμένου να καταστεί δυνατή η διεξαγωγή συγκρίσιμων μελετών. Η συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου στη Μελέτη Υγείας Ηπείρου με γνωστική έκπτωση κυρίως στους τομείς της προσοχής πιθανώς εξηγείται από τη παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή τις μικροαγγειακές βλάβες και τις αλλοιώσεις της λευκής ουσίας, που ενισχύουν την υπόθεση ότι το μεταβολικό σύνδρομο συνδέεται με γνωστική έκπτωση αγγειακού τύπου. Η απουσία σημαντικών επιδράσεων του προγράμματος νοητικής ενδυνάμωσης ενδεχομένως αποδίδονται στο περιορισμένο μέγεθος δείγματος, στα ήπια γνωστικά ελλείμματα, στην ανάγκη ενσωμάτωσης συμπληρωματικών παρεμβάσεων (όπως η σωματική άσκηση ή η διατροφή), και στην εφαρμογή εποπτευόμενων προγραμμάτων από εξειδικευμένους επαγγελματίες.

## SUMMARY IN ENGLISH

**Author:** Myrto Koutsonida

**Title:** “Epidemiological study of the neuropsychological deficits in individuals with metabolic syndrome and the possibility of cognitive rehabilitation”

**Aims:** The aim of the present PhD thesis was to investigate the effects of metabolic syndrome on cognitive abilities, focusing on the specific cognitive domains affected, and the potential for cognitive rehabilitation. Three research studies were conducted: (a) a systematic review of prospective studies assessing cognitive function in individuals with metabolic syndrome, (b) an investigation of the association between metabolic syndrome and cognitive abilities in a Greek prospective cohort study, and (c) a randomized clinical trial of a cognitive intervention program for individuals with metabolic syndrome and mild cognitive deficits.

**Materials and Methods:** For the systematic review, a search was conducted in the PubMed and Scopus databases up to 15 December 2021 to identify studies examining cognitive function in individuals with metabolic syndrome. Subsequently, analyses were performed on the Greek prospective cohort of the Epirus Health Study, which includes a total of 2,540 participants, using two different criteria for defining metabolic syndrome (NCEP-ATP III, IDF). The cognitive training programme was conducted over a 3-month period and was implemented via the online platform BrainHQ. 36 participants were randomly allocated to either the control group or the intervention group. Programme effectiveness was determined through assessments of participants’ cognitive performance, administered immediately upon completion of the intervention and subsequently at a one-year follow-up.

**Results:** The systematic review identified thirty studies evaluating global cognition, memory, executive functions, attention, constructional abilities, and language. Although the majority of studies did not demonstrate domain-specific associations, seventeen reported that the presence of metabolic syndrome accelerates cognitive decline at least in one domain. However, the substantial between-study heterogeneity resulted in inconclusive findings. Analyses in the Epirus Health Study indicated that metabolic syndrome is associated with cognitive decline, predominantly in the domain of attention ( $\beta=1.62$  seconds, 95% CI=0.20, 3.04) and to a lesser extent in memory ( $\beta=-0.62$  words, 95% CI=-1.19, -0.05). The

implementation of the cognitive training programme did not reveal statistically significant improvements in cognitive abilities or daily functioning. Improvements favouring the intervention group in immediate ( $\beta = 1.58$  points, 95% CI = -1.84, 4.99) and delayed recall ( $\beta = 2.17$  points, 95% CI = -1.68, 6.01) were observed at 3-month follow-up, as well as in semantic verbal fluency ( $\beta = 2.78$  words, 95% CI = -0.92, 6.49) at 12-month follow-up, though with wide confidence intervals.

**Conclusions:** The heterogeneity observed in the findings of the systematic review underscores the necessity for internationally harmonized diagnostic criteria for metabolic syndrome and standardized cognitive assessment protocols to enable the execution of methodologically comparable studies. The association observed between metabolic syndrome and cognitive decline in the Epirus Health Study—particularly in the domain of attention—may be attributable to the underlying pathophysiology of metabolic syndrome, namely microvascular damage and white matter hyperintensities, supporting the hypothesis that metabolic syndrome is linked with vascular-type cognitive impairment. The lack of significant effects observed for the cognitive training programme may be explained by the limited sample size, the relatively mild cognitive deficits of participants, the potential necessity of incorporating complementary interventions (e.g., physical exercise, diet), and the critical role of supervised implementation by trained professionals.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *Journal of hypertension*. 2006;24(4):621-6.
2. Kylin E. Studien uber das Hypertoni-Hyperglyce mi-Hyperurikemi syndrom. *Zentralblatt fur innere Medizin*. 1923;44:105-12.
3. Camus JP. [Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisyndrome]. *Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires*. 1966;33(1):10-4.
4. Avogaro P, Crepaldi G. Plurimetabolic syndrome. *Acta Diabetol Lat*. 1967;4:572-80.
5. Mehnert H, Kuhlmann H. [Hypertension and diabetes mellitus]. *Deutsches medizinisches Journal*. 1968;19(16):567-71.
6. Henefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrome. *Deutsch Ges Wes*. 1980;36:545-51.
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
8. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of internal medicine*. 1989;149(7):1514-20.
9. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
10. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16(5):442-3.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9491):1059-62.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
14. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
15. Alberga AS, Sigal RJ, Goldfield G, Prud'homme D, Kenny GP. Overweight and obese teenagers: why is adolescence a critical period? *Pediatric obesity*. 2012;7(4):261-73.
16. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin resistance of puberty. *Current diabetes reports*. 2016;16:1-6.
17. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric diabetes*. 2007;8(5):299-306.
18. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2003;157(8):821-7.
19. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;110(16):2494-7.
20. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
21. Tenenbaum A, Fisman EZ. "The metabolic syndrome... is dead": these reports are an exaggeration. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10:11.

22. Shin JA, Lee JH, Lim SY, Ha HS, Kwon HS, Park YM, et al. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *Journal of diabetes investigation*. 2013;4(4):334-43.
23. Rachas A, Raffaitin C, Barberger-Gateau P, Helmer C, Ritchie K, Tzourio C, et al. Clinical usefulness of the metabolic syndrome for the risk of coronary heart disease does not exceed the sum of its individual components in older men and women. *The Three-City (3C) Study*. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98(8):650-5.
24. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*. 2010;53(4):600-5.
25. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*. 2018;36(1):14-20.
26. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *International journal of molecular sciences*. 2018;20(1).
27. Francisqueti FV, Chiaverini LC, Santos KC, Minatel IO, Ronchi CB, Ferron AJ, et al. The role of oxidative stress on the pathophysiology of metabolic syndrome. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*. 2017;63(1):85-91.
28. Li W, Song F, Wang X, Wang L, Wang D, Yin X, et al. Prevalence of metabolic syndrome among middle-aged and elderly adults in China: current status and temporal trends. *Annals of medicine*. 2018;50(4):345-53.
29. Churilla JR, Fitzhugh EC, Thompson DL. The Metabolic Syndrome: How Definition Impacts the Prevalence and Risk in U.S. Adults: 1999-2004 NHANES. *Metab Syndr Relat Disord*. 2007;5(4):331-42.
30. Paula HA, Ribeiro Rde C, Rosado LE, Pereira RS, Franceschini Sdo C. Comparison of the different definition criteria for the diagnosis of the metabolic syndrome in elderly women. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(3):346-53.
31. Sandhofer A, Iglseeder B, Paulweber B, Ebenbichler CF, Patsch JR. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(2):109-16.
32. Haverinen E, Paalanen L, Palmieri L, Padron-Monedero A, Noguer-Zambrano I, Sarmiento Suarez R, et al. Comparison of metabolic syndrome prevalence using four different definitions - a population-based study in Finland. *Arch Public Health*. 2021;79(1):231.
33. International Diabetes Federation. The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005.
34. Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA*. 2020;323(24):2526-8.
35. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, Hills AP, Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017;17(1):101.
36. Farmanfarma KK, Kaykhaei MA, Mohammadi M, Adineh HA, Ansari-Moghaddam A. The Prevalence and Trend of Metabolic Syndrome in the South-East of Iran. *J Med Life*. 2020;13(4):587-99.
37. Rajca A, Wojciechowska A, Smigielski W, Drygas W, Piwonska A, Pajak A, et al. Increase in the prevalence of metabolic syndrome in Poland: comparison of the results of the WOBASZ (2003-2005) and WOBASZ II (2013-2014) studies. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(6):520-6.
38. Ostrihonova T, Rimarova K, Beresova J, Kontrosova S, Dorko E, Diabelkova J. Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in Slovakia during the Period of 2003-2012. *Cent Eur J Public Health*. 2017;25(4):313-20.
39. Athyros VG, Ganotakis ES, Tziomalos K, Papageorgiou AA, Anagnostis P, Griva T, et al. Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population. *Current medical research and opinion*. 2010;26(3):713-9.
40. Gouveri ET, Tzavara C, Drakopanagiotakis F, Tsaoussoglou M, Marakomichelakis GE, Tountas Y, et al. Mediterranean diet and metabolic syndrome in an urban population: the Athens Study. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(5):598-606.
41. Marc J. Genetic Susceptibility to Metabolic Syndrome. *Ejifcc*. 2007;18(1):7-14.

42. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med.* 2021;42(3):199-214.
43. National Heart Lung and Blood Institute. Causes and Risk Factors. 2022 [Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/metabolic-syndrome/causes>].
44. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(8):75.
45. Kraja AT, Vaidya D, Pankow JS, Goodarzi MO, Assimes TL, Kullo IJ, et al. A bivariate genome-wide approach to metabolic syndrome: STAMPEED consortium. *Diabetes.* 2011;60(4):1329-39.
46. Lind L. Genome-Wide Association Study of the Metabolic Syndrome in UK Biobank. *Metab Syndr Relat Disord.* 2019;17(10):505-11.
47. Musani SK, Martin LJ, Woo JG, Olivier M, Gurka MJ, DeBoer MD. Heritability of the Severity of the Metabolic Syndrome in Whites and Blacks in 3 Large Cohorts. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(2).
48. Li R, Li W, Lun Z, Zhang H, Sun Z, Kanu JS, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Mainland China: a meta-analysis of published studies. *BMC Public Health.* 2016;16:296.
49. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR, et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *European journal of preventive cardiology.* 2015;22(4):486-91.
50. Marquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Horner D, Fernandez Ballart JD, Salas Salvado J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2011;14(10):1702-13.
51. Kalan Farmanfarma K, Kaykhaei MA, Adineh HA, Mohammadi M, Dabiri S, Ansari-Moghaddam A. Prevalence of metabolic syndrome in Iran: A meta-analysis of 69 studies. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):792-9.
52. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Papageorgiou AA, Dionysopoulou SG, Symeonidis AN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7(4):397-405.
53. Tziallas D, Kastanioti C, Kostapanos MS, Skapinakis P, Elisaf MS, Mavreas V. The impact of the metabolic syndrome on health-related quality of life: a cross-sectional study in Greece. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2012;11(3):297-303.
54. Mabry RM, Reeves MM, Eakin EG, Owen N. Gender differences in prevalence of the metabolic syndrome in Gulf Cooperation Council Countries: a systematic review. *Diabet Med.* 2010;27(5):593-7.
55. Aryal N, Wasti SP. The prevalence of metabolic syndrome in South Asia: a systematic review. *International journal of diabetes in developing countries.* 2016;36:255-62.
56. Jaspers Fajjer-Westerink H, Kengne AP, Meeks KAC, Agyemang C. Prevalence of metabolic syndrome in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(4):547-65.
57. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. *Adv Clin Chem.* 2015;72:1-75.
58. Marsh ML, Oliveira MN, Vieira-Potter VJ. Adipocyte Metabolism and Health after the Menopause: The Role of Exercise. *Nutrients.* 2023;15(2).
59. Riediger ND, Clara I. Prevalence of metabolic syndrome in the Canadian adult population. *CMAJ.* 2011;183(15):E1127-34.
60. Anastasaki M, Papadakis S, Linardakis M, Anyfantakis D, Symvoulakis EK, Lionis C, et al. Burden of metabolic syndrome among primary care patients in Crete, Greece: A descriptive study. *Eur J Gen Pract.* 2020;26(1):166-74.
61. Chimonas T, Athyros VG, Ganotakis E, Nicolaou V, Panagiotakos DB, Mikhailidis DP, et al. Cardiovascular risk factors and estimated 10-year risk of fatal cardiovascular events using various equations in Greeks with metabolic syndrome. *Angiology.* 2010;61(1):49-57.
62. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Skoumas Y, Stefanadis C. The implications of anthropometric, inflammatory and glycaemic control indices in the epidemiology of the metabolic syndrome given by different definitions: a classification analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(5):660-8.

63. Georgousopoulou EN, Naumovski N, Mellor DD, Tyrovolas S, Piscopo S, Valacchi G, et al. Association between Siesta (Daytime Sleep), Dietary Patterns and the Presence of Metabolic Syndrome in Elderly Living in Mediterranean Area (Medis Study): The Moderating Effect of Gender. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(10):1118-24.
64. Djousse L, Padilla H, Nelson TL, Gaziano JM, Mukamal KJ. Diet and metabolic syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010;10(2):124-37.
65. Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281(1):141-59.
66. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):364-73.
67. Onat A. Metabolic syndrome: nature, therapeutic solutions and options. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(12):1887-900.
68. Rask Larsen J, Dima L, Correll CU, Manu P. The pharmacological management of metabolic syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(4):397-410.
69. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1299-313.
70. Godos J, Zappala G, Bernardini S, Giambini I, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez M. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(2):138-48.
71. Bakaloudi DR, Chrysoula L, Kotzakioulafi E, Theodoridis X, Chourdakis M. Impact of the Level of Adherence to Mediterranean Diet on the Parameters of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2021;13(5).
72. Castro-Barquero S, Ruiz-Leon AM, Sierra-Perez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2020;12(10).
73. Perez-Martinez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. *Nutr Rev*. 2017;75(5):307-26.
74. Chomiuk T, Niezgoda N, Mamcarz A, Sliz D. Physical activity in metabolic syndrome. *Front Physiol*. 2024;15:1365761.
75. Zhang D, Liu X, Liu Y, Sun X, Wang B, Ren Y, et al. Leisure-time physical activity and incident metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Metabolism*. 2017;75:36-44.
76. He D, Xi B, Xue J, Huai P, Zhang M, Li J. Association between leisure time physical activity and metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Endocrine*. 2014;46(2):231-40.
77. Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SR, Vanhees L. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Med*. 2013;43(2):121-33.
78. Ostman C, Smart NA, Morcos D, Duller A, Ridley W, Jewiss D. The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16(1):110.
79. Wewege MA, Thom JM, Rye KA, Parmenter BJ. Aerobic, resistance or combined training: A systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2018;274:162-71.
80. Tan A, Thomas RL, Campbell MD, Prior SL, Bracken RM, Churm R. Effects of exercise training on metabolic syndrome risk factors in post-menopausal women - A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2023;42(3):337-51.
81. Strasser B, Siebert U, Schobersberger W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. *Sports Med*. 2010;40(5):397-415.
82. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. Geneva: World Health Organization

83. Kiely KM. Cognitive function. Encyclopedia of quality of life and well-being research. 2014;974-8.
  84. Chun MM, Golomb JD, Turk-Browne NB. A taxonomy of external and internal attention. Annual review of psychology. 2011;62:73-101.
  85. Lezak MD. Neuropsychological assessment: Oxford University Press, USA; 2004.
  86. Murray BD, Holland AC, Kensinger EA. Episodic memory and emotion. Handbook of cognition and emotion. 2013:156-75.
  87. Baddeley AD. The psychology of memory. The essential handbook of memory disorders for clinicians. 2004:1-13.
  88. Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory: A proposed system and its control processes. The psychology of learning and motivation. 1968;2.
  89. Tulving E. Episodic and semantic memory: Where should we go from here? Behavioral and Brain Sciences. 1986;9(3):573-7.
  90. Graf P, Schacter DL. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. Journal of Experimental Psychology: Learning, memory, and cognition. 1985;11(3):501.
  91. Rosselli M, Ardila A, Matute E, Vélez-Urbe I. Language Development across the Life Span: A Neuropsychological/Neuroimaging Perspective. Neuroscience journal. 2014;2014:585237.
  92. Benson JB. Encyclopedia of infant and early childhood development: Elsevier; 2020.
  93. Best JR, Miller PH. A developmental perspective on executive function. Child development. 2010;81(6):1641-60.
  94. Baggetta P, Alexander PA. Conceptualization and operationalization of executive function. Mind, Brain, and Education. 2016;10(1):10-33.
  95. Stern TA, Fava M, Wilens TE, Rosenbaum JF. Massachusetts general hospital comprehensive clinical psychiatry: Elsevier Health Sciences; 2015.
  96. Finger S. Chapter 10: the birth of localization theory. Handbook of clinical neurology. 2010;95:117-28.
  97. Garrett B, Hough G. Εγκέφαλος και Συμπεριφορά Εισαγωγή στη συμπεριφορική νευροεπιστήμη. Έλευθερία Τσαλά (Επιμ.). Εκδόσεις Gutenberg. Αθήνα: Gutenberg; 2021.
  98. Kolb B, Whishaw IQ. Fundamentals of human neuropsychology: Macmillan; 2009.
  99. Petersen SE, Posner MI. The attention system of the human brain: 20 years after. Annual review of neuroscience. 2012;35:73-89.
  100. Squire LR, Zola-Morgan AJ. Conscious and unconscious memory systems. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2015;7(3):a021667.
  101. Ullman MT. The declarative/procedural model of lexicon and grammar. Journal of psycholinguistic research. 2001;30(1):37-69.
  102. Ranganath C, Ritchey M. Two cortical systems for memory-guided behaviour. Nature reviews Neuroscience. 2012;13(10):713-26.
  103. Schumann JH, Crowell SE, Jones NE, Lee N, Schuchert SA. The neurobiology of learning: Perspectives from second language acquisition: Routledge; 2014.
  104. Tyson B, Lantrip C, Roth RM. Cerebellar contributions to implicit learning and executive functions. Cognitive Sciences. 2014;9(2):179.
  105. Ardila A, Bernal B, Rosselli M. How Localized are Language Brain Areas? A Review of Brodmann Areas Involvement in Oral Language. Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists. 2016;31(1):112-22.
  106. Javed K, Reddy V, Das JM, Wroten M. Neuroanatomy, Wernicke Area. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Vamsi Reddy declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Joe Das declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Michael Wroten declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
107. Hagoort P. Nodes and networks in the neural architecture for language: Broca's region and beyond. Current opinion in neurobiology. 2014;28:136-41.

108. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain : a journal of neurology*. 1965;88(2):237-94.
109. Ward J. *The student's guide to cognitive neuroscience*: Routledge; 2019.
110. Cristofori I, Cohen-Zimmerman S, Grafman J. Executive functions. *Handbook of clinical neurology*. 2019;163:197-219.
111. Huff T, Mahabadi N, Tadi P. Neuroanatomy, Visual Cortex. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Navid Mahabadi declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Prasanna Tadi declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

112. Snowden RJ, Snowden R, Thompson P, Troscianko T. *Basic vision: an introduction to visual perception*: Oxford University Press; 2012.
113. Stiles J, Akshoomoff NA, Haist F. The development of visuospatial processing. *Neural circuit and cognitive development*: Elsevier; 2020. p. 359-93.
114. Biesbroek JM, van Zandvoort MJ, Kuijff HJ, Weaver NA, Kappelle LJ, Vos PC, et al. The anatomy of visuospatial construction revealed by lesion-symptom mapping. *Neuropsychologia*. 2014;62:68-76.
115. Gilmore JH, Knickmeyer RC, Gao W. Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nature reviews Neuroscience*. 2018;19(3):123-37.
116. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature reviews Neuroscience*. 2004;5(2):87-96.
117. Liverman CT, Yaffe K, Blazer DG. *Cognitive aging: Progress in understanding and opportunities for action*. 2015.
118. Salthouse T. *Major issues in cognitive aging*: Oxford University Press; 2010.
119. Hartshorne JK, Germine LT. When does cognitive functioning peak? The asynchronous rise and fall of different cognitive abilities across the life span. *Psychological science*. 2015;26(4):433-43.
120. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Am Psychiatric Assoc. 2013;21(21):591-643.
121. Dhakal A, Bobrin BD. Cognitive Deficits. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Bradford Bobrin declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

122. Moges AM. Prevalence of Cognitive Impairment among major depressive disorder patients: A systematic review and meta-analysis. 2025.
123. Rabinowitz AR, Levin HS. Cognitive sequelae of traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am*. 2014;37(1):1-11.
124. Wu W, Francis H, Lucien A, Wheeler T-A, Gandy M. The prevalence of cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*. 2025;35(2):233-53.
125. Bai W, Chen P, Cai H, Zhang Q, Su Z, Cheung T, et al. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. *Age Ageing*. 2022;51(8).
126. Vlachos GS, Kosmidis MH, Yannakoulia M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G, Sakka P, et al. Prevalence of Mild Cognitive Impairment in the Elderly Population in Greece: Results From the HELIAD Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2020;34(2):156-62.
127. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*. 2004;256(3):183-94.
128. Brodziak A, Wolińska A, Kołat E, Różyk-Myrta A. Guidelines for prevention and treatment of cognitive impairment in the elderly. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:585-97.
129. Kasper S, Bancher C, Eckert A, Förstl H, Frölich L, Hort J, et al. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. *The world journal of*

biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. 2020;21(8):579-94.

130. Townsend RF, Logan D, O'Neill RF, Prinelli F, Woodside JV, McEvoy CT. Whole Dietary Patterns, Cognitive Decline and Cognitive Disorders: A Systematic Review of Prospective and Intervention Studies. *Nutrients*. 2023;15(2).
131. Gutierrez L, Folch A, Rojas M, Cantero JL, Atienza M, Folch J, et al. Effects of Nutrition on Cognitive Function in Adults with or without Cognitive Impairment: A Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. *Nutrients*. 2021;13(11).
132. Buckinx F, Aubertin-Leheudre M. Nutrition to Prevent or Treat Cognitive Impairment in Older Adults: A GRADE Recommendation. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2021;8(1):110-6.
133. Dieckelmann M, González-González AI, Banzer W, Berghold A, Jeitler K, Pantel J, et al. Effectiveness of exercise interventions to improve long-term outcomes in people living with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2023;13(1):18074.
134. Biazus-Sehn LF, Schuch FB, Firth J, Stigger FS. Effects of physical exercise on cognitive function of older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2020;89:104048.
135. Turner DT, Hu MX, Generaal E, Bos D, Ikram MK, Heshmatollah A, et al. Physical Exercise Interventions Targeting Cognitive Functioning and the Cognitive Domains in Nondementia Samples: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2021;34(2):91-101.
136. Tsaousides T, Gordon WA. Cognitive rehabilitation following traumatic brain injury: assessment to treatment. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2009;76(2):173-81.
137. Novakovic-Agopians T, Abrams G. Cognitive rehabilitation therapy. 2014.
138. Cicerone KD, Goldin Y, Ganci K, Rosenbaum A, Wethe JV, Langenbahn DM, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: systematic review of the literature from 2009 through 2014. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2019;100(8):1515-33.
139. Hudes R, Baptist-Mohseni N, Dimech C, Rich JB, Troyer AK, Vandermorris S. Evaluating the effectiveness of compensatory memory interventions in adults with acquired brain injury: A systematic review and meta-analysis of memory and everyday outcomes. *Neuropsychology*. 2022;36(4):243.
140. Bogdanova Y, Yee MK, Ho VT, Cicerone KD. Computerized cognitive rehabilitation of attention and executive function in acquired brain injury: a systematic review. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2016;31(6):419-33.
141. Sanchez-Luengos I, Balboa-Bandeira Y, Lucas-Jimenez O, Ojeda N, Pena J, Ibarretxe-Bilbao N. Effectiveness of cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of personalized medicine*. 2021;11(5):429.
142. Giustiniani A, Maistrello L, Danesin L, Rigon E, Burgio F. Effects of cognitive rehabilitation in Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2022;43(4):2323-37.
143. García-Casal JA, Loizeau A, Csipke E, Franco-Martín M, Perea-Bartolomé MV, Orrell M. Computer-based cognitive interventions for people living with dementia: a systematic literature review and meta-analysis. *Aging & mental health*. 2017;21(5):454-67.
144. Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AM, Sabates JM, Clare L. Cognitive training for people with dementia: A Cochrane review: Dementia care research: Behavioral interventions. *Alzheimer's & Dementia*. 2020;16:e044133.
145. Fernandes HA, Richard NM, Edelstein K. Cognitive rehabilitation for cancer-related cognitive dysfunction: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27:3253-79.
146. Oliveira A, Reis J, Santos I, Torres A. Effects of cognitive rehabilitation interventions on non-central nervous system cancer survivors: A meta-analysis. *European Psychiatry*. 2023;66(S1):S116-S7.
147. Dardiotis E, Nousia A, Siokas V, Tsouris Z, Andravizou A, Mentis A-FA, et al. Efficacy of computer-based cognitive training in neuropsychological performance of patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;20:58-66.

148. Lampit A, Heine J, Finke C, Barnett MH, Valenzuela M, Wolf A, et al. Computerized cognitive training in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2019;33(9):695-706.
149. Zoupa E, Bogiatzidou O, Siokas V, Liampas I, Tzeferakos G, Mavreas V, et al. Cognitive Rehabilitation in Schizophrenia-Associated Cognitive Impairment: A Review. *Neurology International*. 2022;15(1):12-23.
150. Haut KM, Mittal VA, Shankman SA, Hooker CI. Cognitive training in Schizophrenia. *The science of cognitive behavioral therapy*. 2017:493-530.
151. Therond A, Pezzoli P, Abbas M, Howard A, Bowie CR, Guimond S. The efficacy of cognitive remediation in depression: a systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2021;284:238-46.
152. Woolf C, Lampit A, Shah Nawaz Z, Sabates J, Norrie L, Burke D, et al. A systematic review and meta-analysis of cognitive training in adults with major depressive disorder. *Neuropsychology review*. 2022;32(2):419-37.
153. Cortese S, Ferrin M, Brandeis D, Buitelaar J, Daley D, Dittmann RW, et al. Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2015;54(3):164-74.
154. Westwood SJ, Parlatini V, Rubia K, Cortese S, Sonuga-Barke EJ. Computerized cognitive training in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis of randomized controlled trials with blinded and objective outcomes. *Molecular Psychiatry*. 2023;28(4):1402-14.
155. Pasqualotto A, Mazzoni N, Bentenuto A, Mule A, Benso F, Venuti P. Effects of cognitive training programs on executive function in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *Brain sciences*. 2021;11(10):1280.
156. Dandil Y, Smith K, Kinnaird E, Toloza C, Tchanturia K. Cognitive remediation interventions in autism spectrum condition: A systematic review. *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:722.
157. Foret JT, Oleson S, Hickson B, Valek S, Tanaka H, Haley AP. Metabolic Syndrome and Cognitive Function in Midlife. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2021;36(6):897-907.
158. Hassenstab JJ, Sweat V, Bruehl H, Convit A. Metabolic syndrome is associated with learning and recall impairment in middle age. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2010;29(4):356-62.
159. Muller M, van Raamt F, Visseren FL, Kalmijn S, Geerlings MI, Mali WP, et al. Metabolic syndrome and cognition in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Neuroepidemiology*. 2010;34(2):83-9.
160. Lamar M, Rubin LH, Ajilore O, Charlton R, Zhang A, Yang S, et al. What Metabolic Syndrome Contributes to Brain Outcomes in African American & Caucasian Cohorts. *Current Alzheimer research*. 2015;12(7):640-7.
161. Cavalieri M, Ropele S, Petrovic K, Pluta-Fuerst A, Homayoon N, Enzinger C, et al. Metabolic syndrome, brain magnetic resonance imaging, and cognition. *Diabetes care*. 2010;33(12):2489-95.
162. Rouch I, Trombert B, Kossowsky MP, Laurent B, Celle S, Ntougou Assoumou G, et al. Metabolic syndrome is associated with poor memory and executive performance in elderly community residents: the PROOF study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2014;22(11):1096-104.
163. Falkowski J, Atchison T, Debutte-Smith M, Weiner MF, O'Bryant S. Executive functioning and the metabolic syndrome: a project FRONTIER study. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2014;29(1):47-53.
164. Leissing-Desprez C, Thomas E, Segaux L, Broussier A, Oubaya N, Marie-Nelly N, et al. Understated Cognitive Impairment Assessed with the Clock-Drawing Test in Community-Dwelling Individuals Aged  $\geq 50$  Years. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21(11):1658-64.
165. Schuur M, Henneman P, van Swieten JC, Zillikens MC, de Koning I, Janssens AC, et al. Insulin-resistance and metabolic syndrome are related to executive function in women in a large family-based study. *European journal of epidemiology*. 2010;25(8):561-8.

166. Reijmer YD, van den Berg E, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Kappelle LJ, et al. The metabolic syndrome, atherosclerosis and cognitive functioning in a non-demented population: the Hoorn Study. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):839-45.
167. González HM, Tarraf W, Vásquez P, Sanderlin AH, Rosenberg NI, Davis S, et al. Metabolic Syndrome and Neurocognition Among Diverse Middle-Aged and Older Hispanics/Latinos: HCHS/SOL Results. *Diabetes care*. 2018;41(7):1501-9.
168. Guicciardi M, Crisafulli A, Doneddu A, Fadda D, Lecis R. Effects of Metabolic Syndrome on Cognitive Performance of Adults During Exercise. *Frontiers in psychology*. 2019;10:1845.
169. Wooten T, Ferland T, Poole V, Milberg W, McGlinchey R, DeGutis J, et al. Metabolic risk in older adults is associated with impaired sustained attention. *Neuropsychology*. 2019;33(7):947-55.
170. Cahana-Amitay D, Spiro A, 3rd, Cohen JA, Oveis AC, Ojo EA, Sayers JT, et al. Effects of metabolic syndrome on language functions in aging. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2015;21(2):116-25.
171. Lee EY, Lee SJ, Kim KM, Yun YM, Song BM, Kim JE, et al. Association of metabolic syndrome and 25-hydroxyvitamin D with cognitive impairment among elderly Koreans. *Geriatrics & gerontology international*. 2017;17(7):1069-75.
172. Oh HM, Kim SH, Kang SG, Park SJ, Song SW. The Relationship between Metabolic Syndrome and Cognitive Function. *Korean journal of family medicine*. 2011;32(6):358-66.
173. Bahchevanov KM, Dzhambov AM, Chompalov KA, Massaldjieva RI, Atanassova PA, Mitkov MD. Contribution of Components of Metabolic Syndrome to Cognitive Performance in Middle-Aged Adults. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2021;36(4):498-506.
174. Mehra A, Suri V, Kumari S, Avasthi A, Grover S. Association of mild cognitive impairment and metabolic syndrome in patients with hypertension. *Asian journal of psychiatry*. 2020;53:102185.
175. Vieira JR, Elkind MS, Moon YP, Rundek T, Boden-Albala B, Paik MC, et al. The metabolic syndrome and cognitive performance: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology*. 2011;37(3-4):153-9.
176. Mangone A, Yates KF, Sweat V, Joseph A, Convit A. Cognitive functions among predominantly minority urban adolescents with metabolic syndrome. *Applied neuropsychology Child*. 2018;7(2):157-63.
177. Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A, George F, Shehadeh N, Attonito J, et al. Relationship Between Metabolic Syndrome and Cognitive Abilities in U.S. Adolescents. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(8):397-403.
178. Philippou E, Michaelides MP, Constantinidou F. The role of metabolic syndrome factors on cognition using latent variable modeling: The neurocognitive study on aging. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2018;40(10):1030-43.
179. Martinez-Miller EE, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Willis BL, DeFina LF. Metabolic Syndrome and Cognitive Impairment among High Socioeconomic, Nondemented Older US Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(7):1437-43.
180. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M. Metabolic syndrome correlates poorly with cognitive performance in stroke-free community-dwelling older adults: a population-based, cross-sectional study in rural Ecuador. *Aging clinical and experimental research*. 2016;28(2):321-5.
181. Tournoy J, Lee DM, Pendleton N, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, et al. Association of cognitive performance with the metabolic syndrome and with glycaemia in middle-aged and older European men: the European Male Ageing Study. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2010;26(8):668-76.
182. Shigaeff N, Amaro E, Franco FGM, Jacinto AF, Chiochetta G, Cendoroglo MS, et al. Functional magnetic resonance imaging response as an early biomarker of cognitive decline in elderly patients with metabolic syndrome. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2017;73:1-7.
183. Viscogliosi G, Chiriack IM, Andreozzi P, Ettorre E. The Metabolic Syndrome Predicts Longitudinal Changes in Clock Drawing Test Performance in Older Nondemented Hypertensive Individuals. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2016;24(5):359-63.
184. Kazlauskaitė R, Janssen I, Wilson RS, Appelhans BM, Evans DA, Arvanitakis Z, et al. Is Midlife Metabolic Syndrome Associated With Cognitive Function Change? The Study of Women's

- Health Across the Nation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(4):e1093-105.
185. Viscogliosi G, Donfrancesco C, Palmieri L, Giampaoli S. The metabolic syndrome and 10-year cognitive and functional decline in very old men. A population-based study. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2017;70:62-6.
186. Wang JY, Zhang L, Liu J, Yang W, Ma LN. Metabolic syndrome, ApoE genotype, and cognitive dysfunction in an elderly population: A single-center, case-control study. *World journal of clinical cases*. 2021;9(5):1005-15.
187. Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Helkala EL, Haapala I, et al. Metabolic syndrome and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2007;23(1):29-34.
188. Raffaitin C, Féart C, Le Goff M, Amieva H, Helmer C, Akbaraly TN, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: the Three-City Study. *Neurology*. 2011;76(6):518-25.
189. Wu SE, Chen WL. Longitudinal trajectories of metabolic syndrome on different neurocognitive domains: a cohort study from the Taiwan biobank. *Aging*. 2021;13(11):15400-12.
190. Creavin ST, Gallacher J, Bayer A, Fish M, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y. Metabolic syndrome, diabetes, poor cognition, and dementia in the Caerphilly prospective study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2012;28(4):931-9.
191. McEvoy LK, Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J, Kritiz-Silverstein D, Der-Martirosian C, et al. Metabolic syndrome and 16-year cognitive decline in community-dwelling older adults. *Annals of epidemiology*. 2012;22(5):310-7.
192. Dearborn JL, Knopman D, Sharrett AR, Schneider AL, Jack CR, Jr., Coker LH, et al. The metabolic syndrome and cognitive decline in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2014;38(5-6):337-46.
193. Gallagher D, Kiss A, Lanctot K, Herrmann N. Depressive symptoms and cognitive decline: A longitudinal analysis of potentially modifiable risk factors in community dwelling older adults. *J Affect Disord*. 2016;190:235-40.
194. Neergaard JS, Dragsbæk K, Christiansen C, Nielsen HB, Brix S, Karsdal MA, et al. Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Cognitive Dysfunction: Does Your Metabolic Profile Affect Your Brain? *Diabetes*. 2017;66(7):1957-63.
195. Overman MJ, Pendleton N, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, et al. Glycemia but not the Metabolic Syndrome is Associated with Cognitive Decline: Findings from the European Male Ageing Study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2017;25(6):662-71.
196. Soldevila-Domenech N, Forcano L, Vitró-Alcaraz C, Cuenca-Royo A, Pintó X, Jiménez-Murcia S, et al. Interplay between cognition and weight reduction in individuals following a Mediterranean Diet: Three-year follow-up of the PREDIMED-Plus trial. *Clin Nutr*. 2021;40(9):5221-37.
197. Watts AS, Loskutova N, Burns JM, Johnson DK. Metabolic syndrome and cognitive decline in early Alzheimer's disease and healthy older adults. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2013;35(2):253-65.
198. Qureshi D, Topiwala A, Al Abid SU, Allen NE, Kuzma E, Littlejohns TJ. Association of Metabolic Syndrome With Neuroimaging and Cognitive Outcomes in the UK Biobank. *Diabetes care*. 2024;47(8):1415-23.
199. Luo L, Yang M, Hao Q, Yue J, Dong B. Cross-sectional study examining the association between metabolic syndrome and cognitive function among the oldest old. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(2):105-8.
200. van den Berg E, Biessels GJ, de Craen AJ, Gussekloo J, Westendorp RG. The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology*. 2007;69(10):979-85.
201. Liu CL, Lin MH, Peng LN, Chen LK, Su CT, Liu LK, et al. Late-life metabolic syndrome prevents cognitive decline among older men aged 75 years and over: one-year prospective cohort study. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(6):523-6.

202. Borshchev YY, Uspensky YP, Galagudza MM. Pathogenetic pathways of cognitive dysfunction and dementia in metabolic syndrome. *Life sciences*. 2019;237:116932.
203. Frisardi V, Solfrizzi V, Seripa D, Capurso C, Santamato A, Sancarlo D, et al. Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*. 2010;9(4):399-417.
204. Song SW, Chung JH, Rho JS, Lee YA, Lim HK, Kang SG, et al. Regional cortical thickness and subcortical volume changes in patients with metabolic syndrome. *Brain Imaging Behav*. 2015;9(3):588-96.
205. Tiehuis AM, van der Graaf Y, Mali WP, Vincken K, Muller M, Geerlings MI, et al. Metabolic syndrome, prediabetes, and brain abnormalities on mri in patients with manifest arterial disease: the SMART-MR study. *Diabetes care*. 2014;37(9):2515-21.
206. Kotkowski E, Price LR, Franklin C, Salazar M, Woolsey M, DeFronzo RA, et al. A neural signature of metabolic syndrome. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(12):3575-88.
207. Dintica CS, Hoang T, Allen N, Sidney S, Yaffe K. The Metabolic Syndrome Is Associated With Lower Cognitive Performance and Reduced White Matter Integrity in Midlife: The CARDIA Study. *Front Neurosci*. 2022;16:942743.
208. Alfaro FJ, Lioutas VA, Pimentel DA, Chung CC, Bedoya F, Yoo WK, et al. Cognitive decline in metabolic syndrome is linked to microstructural white matter abnormalities. *Journal of neurology*. 2016;263(12):2505-14.
209. Segura B, Jurado MA, Freixenet N, Bargalló N, Junqué C, Arboix A. White matter fractional anisotropy is related to processing speed in metabolic syndrome patients: a case-control study. *BMC neurology*. 2010;10:64.
210. Shimoji K, Abe O, Uka T, Yasmin H, Kamagata K, Asahi K, et al. White matter alteration in metabolic syndrome: diffusion tensor analysis. *Diabetes care*. 2013;36(3):696-700.
211. Bender AR, Raz N. Normal-appearing cerebral white matter in healthy adults: mean change over 2 years and individual differences in change. *Neurobiology of aging*. 2015;36(5):1834-48.
212. Portet F, Brickman AM, Stern Y, Scarmeas N, Muraskin J, Provenzano FA, et al. Metabolic syndrome and localization of white matter hyperintensities in the elderly population. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2012;8(5 Suppl):S88-95.e1.
213. Yin ZG, Cui M, Zhou SM, Yu MM, Li R, Zhou HD. Association between metabolic syndrome and white matter lesions in middle-aged and elderly patients. *European journal of neurology*. 2014;21(7):1032-9.
214. Andica C, Kamagata K, Uchida W, Takabayashi K, Shimoji K, Kaga H, et al. White matter fiber-specific degeneration in older adults with metabolic syndrome. *Molecular metabolism*. 2022;62:101527.
215. Rashid B, Dev SI, Esterman M, Schwarz NF, Ferland T, Fortenbaugh FC, et al. Aberrant patterns of default-mode network functional connectivity associated with metabolic syndrome: A resting-state study. *Brain and behavior*. 2019;9(12):e01333.
216. Arshad N, Lin TS, Yahaya MF. Metabolic Syndrome and Its Effect on the Brain: Possible Mechanism. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(8):595-603.
217. Crichton GE, Elias MF, Buckley JD, Murphy KJ, Bryan J, Frisardi V. Metabolic syndrome, cognitive performance, and dementia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2012;30 Suppl 2:S77-87.
218. Farruggia MC, Small DM. Effects of adiposity and metabolic dysfunction on cognition: A review. *Physiol Behav*. 2019;208:112578.
219. Hao Z, Wu B, Wang D, Liu M. Association between metabolic syndrome and cognitive decline: a systematic review of prospective population-based studies. *Acta neuropsychiatrica*. 2011;23(2):69-74.
220. Tahmi M, Palta P, Luchsinger JA. Metabolic Syndrome and Cognitive Function. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(12):180.
221. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2060-7.
222. González-Castañeda H, Pineda-García G, Serrano-Medina A, Martínez AL, Bonilla J, Ochoa-Ruíz E. Neuropsychology of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cogent Psychology*. 2021;8(1):1913878.

223. Siervo M, Harrison SL, Jagger C, Robinson L, Stephan BC. Metabolic syndrome and longitudinal changes in cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;41(1):151-61.
224. Alcorn T, Hart E, Smith AE, Feuerriegel D, Stephan BCM, Siervo M, et al. Cross-sectional associations between metabolic syndrome and performance across cognitive domains: A systematic review. *Appl Neuropsychol Adult*. 2019;26(2):186-99.
225. Assuncao N, Sudo FK, Drummond C, de Felice FG, Mattos P. Metabolic Syndrome and cognitive decline in the elderly: A systematic review. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194990.
226. Alexander M, Perera G, Ford L, Arrighi HM, Foskett N, Debove C, et al. Age-Stratified Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in European Populations: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2015;48(2):355-9.
227. Hill NT, Mowszowski L, Naismith SL, Chadwick VL, Valenzuela M, Lampit A. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2017;174(4):329-40.
228. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. Newcastle-Ottawa quality assessment scale cohort studies. University of Ottawa. 2014.
229. Harrison S, Jones HE, Martin RM, Lewis SJ, Higgins JPT. The albatross plot: A novel graphical tool for presenting results of diversely reported studies in a systematic review. *Res Synth Methods*. 2017;8(3):281-9.
230. Akbaraly TN, Kivimaki M, Shipley MJ, Tabak AG, Jokela M, Virtanen M, et al. Metabolic syndrome over 10 years and cognitive functioning in late midlife: the Whitehall II study. *Diabetes care*. 2010;33(1):84-9.
231. Bangen KJ, Armstrong NM, Au R, Gross AL. Metabolic Syndrome and Cognitive Trajectories in the Framingham Offspring Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2019;71(3):931-43.
232. Harrison SL, Stephan BC, Siervo M, Granic A, Davies K, Wesnes KA, et al. Is there an association between metabolic syndrome and cognitive function in very old adults? The Newcastle 85+ Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(4):667-75.
233. Ho RC, Niti M, Yap KB, Kua EH, Ng TP. Metabolic syndrome and cognitive decline in chinese older adults: results from the singapore longitudinal ageing studies. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2008;16(6):519-22.
234. Katsumata Y, Todoriki H, Higashiuesato Y, Yasura S, Willcox DC, Ohya Y, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline among the oldest old in Okinawa: in search of a mechanism. The KOCO Project. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2012;67(2):126-34.
235. Knopman DS, Mosley TH, Catellier DJ, Coker LH, Atherosclerosis Risk in Communities Study Brain MRIS. Fourteen-year longitudinal study of vascular risk factors, APOE genotype, and cognition: the ARIC MRI Study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2009;5(3):207-14.
236. Lee KS, Eom JS, Cheong HK, Oh BH, Hong CH. Effects of head circumference and metabolic syndrome on cognitive decline. *Gerontology*. 2010;56(1):32-8.
237. Przybycien-Gaweda PM, Gwee X, Gao Q, Chua DQL, Fam J, Ng TP. Metabolic Syndrome and Cognition: Follow-Up Study of Chinese Over-55-Year-Olds. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2020;49(2):129-37.
238. Xiong GL, Plassman BL, Helms MJ, Steffens DC. Vascular risk factors and cognitive decline among elderly male twins. *Neurology*. 2006;67(9):1586-91.
239. Yaffe K, Haan M, Blackwell T, Cherkasova E, Whitmer RA, West N. Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: findings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(5):758-62.
240. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*. 2004;292(18):2237-42.
241. Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Archives of neurology*. 2009;66(3):324-8.

242. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
243. Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry.* 1987;48(8):314-8.
244. Katzman R, Brown T, Fuld P, Peck A, Schechter R, Schimmel H. Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment. *The American journal of psychiatry.* 1983;140(6):734-9.
245. Roth M, Tym E, Mountjoy C, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, et al. CAMDEX: a standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *The British journal of psychiatry.* 1986;149(6):698-709.
246. Welsh KA, Breitner JC, Magruder-Habib KM. Detection of dementia in the elderly using telephone screening of cognitive status. *Cognitive and behavioral neurology.* 1993;6(2):103-10.
247. Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use. *The Journal of Psychology.* 1945;19(1):87-95.
248. Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia.* 1968;6(1):53-60.
249. Newcombe F. Missile wounds of the brain: A study of psychological deficits. 1969.
250. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation.* 2018;137(20):2166-78.
251. Armitage SG. An analysis of certain psychological tests used for the evaluation of brain injury. *Psychological monographs.* 1946;60(1):i.
252. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 1955.
253. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1989;37(8):725-9.
254. Grant DA, Berg EA. Wisconsin card sorting test. *Journal of Experimental Psychology.* 1993.
255. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology.* 1935;18(6):643.
256. Heim AW. AH 4 Group Test of General Intelligence. Manual. By A (lice) W (inifred) Heim. Rev. Ed: NFER Publishing Company; 1970.
257. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R): Psychological Corporation; 1981.
258. Nissen MJ, Bullemer P. Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive psychology.* 1987;19(1):1-32.
259. Simpson PM, Surmon D, Wesnes KA, Wilcock G. The cognitive drug research computerized assessment system for demented patients: a validation study. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 1991;6(2):95-102.
260. Benton AL. Constructional apraxia and the minor hemisphere. *Confinia neurologica.* 1967;29(1):1-16.
261. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston naming test. *The Clinical Neuropsychologist.* 2001.
262. Deltour J-J. Echelle de vocabulaire de Mill Hill de JC Raven. Adaptation française et normes européennes du Mill Hill et du Standard Progressive Matrices de Raven (PM38) Braine-le-Château: Editions l'application des techniques modernes. 1993.
263. UNESCO. UIS Database. Paris: UNESCO Institute for Statistics. Retrieved from <http://uis.unesco.org/apps/visualisations/research-and-development-spending/>; 2017.
264. Geschwind N. Language and the brain. *Scientific American.* 1972;226(4):76-83.
265. Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. *Trends in neurosciences.* 1992;15(1):20-5.
266. Alfaro FJ, Gavrieli A, Saade-Lemus P, Lioutas VA, Upadhyay J, Novak V. White matter microstructure and cognitive decline in metabolic syndrome: a review of diffusion tensor imaging. *Metabolism.* 2018;78:52-68.

267. Sartori AC, Vance DE, Slater LZ, Crowe M. The impact of inflammation on cognitive function in older adults: implications for healthcare practice and research. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2012;44(4):206-17.
268. Avgerinos KI, Kalaitzidis G, Malli A, Kalaitzoglou D, Myserlis PG, Lioutas V-A. Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review. *Journal of neurology*. 2018;265:1497-510.
269. Forti P, Pisacane N, Rietti E, Lucicesare A, Olivelli V, Mariani E, et al. Metabolic syndrome and risk of dementia in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(3):487-92.
270. Buyo M, Takahashi S, Iwahara A, Tsuji T, Yamada S, Hattori S, et al. Metabolic Syndrome and Cognitive Function: Cross-Sectional Study on Community-Dwelling Non-Demented Older Adults in Japan. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(8):878-82.
271. Feinkohl I, Janke J, Hadzidiakos D, Slioter A, Winterer G, Spies C, et al. Associations of the metabolic syndrome and its components with cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):77.
272. Laudisio A, Marzetti E, Pagano F, Cocchi A, Franceschi C, Bernabei R, et al. Association of metabolic syndrome with cognitive function: the role of sex and age. *Clin Nutr*. 2008;27(5):747-54.
273. Vlachou C, Kosmidis M. The Greek Trail Making Test: Preliminary normative data for clinical and research use. *Psychology: the Journal of the Hellenic Psychological Society*. 2020;9(3):336-52.
274. Kosmidis MH, Vlahou CH, Panagiotaki P, Kiosseoglou G. The verbal fluency task in the Greek population: normative data, and clustering and switching strategies. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2004;10(2):164-72.
275. Kosmidis MH, Bozikas V, Vlahou CH, Giaglis G. Neuropsychological battery (Unpublished work). 2011.
276. Posner MI. Orienting of attention. *Quarterly journal of experimental psychology*. 1980;32(1):3-25.
277. Koutsonida M, Aretouli E, Kosmidis MH, Ioannidis P. Emotional memory in patients with neurodegenerative disorders [Master's]. Thessaloniki, Greece: Aristotle University of Thessaloniki; 2018.
278. Corsi PM. Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*. 1973;34:891.
279. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*. 1935;18(6):643-62.
280. Stoet G. PsyToolkit: a software package for programming psychological experiments using Linux. *Behavior research methods*. 2010;42(4):1096-104.
281. Stoet G. PsyToolkit: A novel web-based method for running online questionnaires and reaction-time experiments. *Teaching of Psychology*. 2017;44(1):24-31.
282. Bradley MM, Lang PJ. Affective norms for English words (ANEW): Instruction manual and affective ratings. Technical report C-1, the center for research in psychophysiology ..., 1999.
283. Palogiannidi E, Koutsakis P, Iosif E, Potamianos A, editors. Affective lexicon creation for the Greek language. *Proceedings of the Tenth International Conference on Language Resources and Evaluation (LREC'16)*; 2016.
284. Jansen IE, Savage JE, Watanabe K, Bryois J, Williams DM, Steinberg S, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nature genetics*. 2019;51(3):404-13.
285. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American journal of human genetics*. 2007;81(3):559-75.
286. Tsai CK, Kao TW, Lee JT, Wu CJ, Hueng DY, Liang CS, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with components of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(36):e4791.
287. Marseglia A, Darin-Mattsson A, Skoog J, Ryden L, Hadarsson-Bodin T, Kern S, et al. Metabolic Syndrome Is Associated With Poor Cognition: A Population-Based Study of 70-Year-Old Adults Without Dementia. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2021;76(12):2275-83.

288. Collinson SL, Tong SJ, Loh SS, Chionh SB, Merchant RA. Midlife metabolic syndrome and neurocognitive function in a mixed Asian sample. *Int Psychogeriatr*. 2014;26(8):1305-16.
289. Pappas C, Small BJ, Andel R, Laczko J, Parizkova M, Ondrej L, et al. Blood Glucose Levels May Exacerbate Executive Function Deficits in Older Adults with Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2019;67(1):81-9.
290. Crane PK, Walker R, Larson EB. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1863-4.
291. Derby CA, Hutchins F, Greendale GA, Matthews KA, Sternfeld B, Everson-Rose SA, et al. Cardiovascular risk and midlife cognitive decline in the Study of Women's Health Across the Nation. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2021;17(8):1342-52.
292. Tortelli R, Lozupone M, Guerra V, Barulli MR, Imbimbo BP, Capozzo R, et al. Midlife Metabolic Profile and the Risk of Late-Life Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2017;59(1):121-30.
293. Kerti L, Witte AV, Winkler A, Grittner U, Rujescu D, Floel A. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology*. 2013;81(20):1746-52.
294. Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Deeg DJ, Kok A, Yaffe K, et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes care*. 2007;30(10):2655-60.
295. Lee JE, Shin DW, Han K, Kim D, Yoo JE, Lee J, et al. Changes in Metabolic Syndrome Status and Risk of Dementia. *J Clin Med*. 2020;9(1).
296. Bae S, Shimada H, Lee S, Makizako H, Lee S, Harada K, et al. The Relationships Between Components of Metabolic Syndrome and Mild Cognitive Impairment Subtypes: A Cross-Sectional Study of Japanese Older Adults. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2017;60(3):913-21.
297. Weinstein G, Maillard P, Himali JJ, Beiser AS, Au R, Wolf PA, et al. Glucose indices are associated with cognitive and structural brain measures in young adults. *Neurology*. 2015;84(23):2329-37.
298. Guillemot-Legrès O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci*. 2017;40(4):237-53.
299. Kloppenborg RP, Nederkoorn PJ, Geerlings MI, van den Berg E. Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a meta-analysis. *Neurology*. 2014;82(23):2127-38.
300. Jekel K, Damian M, Wattmo C, Hausner L, Bullock R, Connelly PJ, et al. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):17.
301. Lindbergh CA, Dishman RK, Miller LS. Functional Disability in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2016;26(2):129-59.
302. Reppermund S, Sachdev PS, Crawford J, Kochan NA, Slavin MJ, Kang K, et al. The relationship of neuropsychological function to instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(8):843-52.
303. Knopman DS, Gottesman RF, Sharrett AR, Tapia AL, DavisThomas S, Windham BG, et al. Midlife vascular risk factors and midlife cognitive status in relation to prevalence of mild cognitive impairment and dementia in later life: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2018;14(11):1406-15.
304. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJ, et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*. 2014;82(4):317-25.
305. Reddy KJ. Cognitive Training Programs. *Innovations in Neurocognitive Rehabilitation: Harnessing Technology for Effective Therapy*: Springer; 2025. p. 171-209.
306. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183-94.
307. Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva2019.
308. Bamidis P, Baker N, Franco M, Losada R, Papageorgiou S, Pattichis C. Long lasting memories project deliverable D1. 4 Final report. 2012.

309. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695-9.
310. Benedict RH, Schretlen D, Groninger L, Brandt J. Hopkins Verbal Learning Test–Revised: Normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *The Clinical Neuropsychologist*. 1998;12(1):43-55.
311. Taylor LB. Localisation of cerebral lesions by psychological testing. *Clin Neurosurg*. 1969;16:269-87.
312. Loring D, Meador K. The Medical College of Georgia (MCG) complex figures: four forms for follow-up. *Rey-Osterrieth handbook Psychological Assessment Resources*. 2003.
313. Kramer JH, Mungas D, Possin KL, Rankin KP, Boxer AL, Rosen HJ, et al. NIH EXAMINER: conceptualization and development of an executive function battery. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2014;20(1):11-9.
314. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol*. 2000;41(1):49-100.
315. Farias ST, Weakley A, Harvey D, Chandler J, Huss O, Mungas D. The Measurement of Everyday Cognition (ECog): Revisions and Updates. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2021;35(3):258-64.
316. Barnes DE, Yaffe K, Belfor N, Jagust WJ, DeCarli C, Reed BR, et al. Computer-based cognitive training for mild cognitive impairment: results from a pilot randomized, controlled trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(3):205-10.
317. Duff K, Ying J, Suhrie KR, Dalley BCA, Atkinson TJ, Porter SM, et al. Computerized Cognitive Training in Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2022;35(3):400-9.
318. Knoefel F, Gaudet C, Zunini RL, Breau M, Sweet L, Wallace B, et al. Implementation of a Brain Training Pilot Study For People With Mild Cognitive Impairment. *Can Geriatr J*. 2018;21(3):264-8.
319. Styliadis C, Kartsidis P, Paraskevopoulos E, Ioannides AA, Bamidis PD. Neuroplastic effects of combined computerized physical and cognitive training in elderly individuals at risk for dementia: an eLORETA controlled study on resting states. *Neural Plast*. 2015;2015:172192.
320. Damirchi A, Hosseini F, Babaei P. Mental Training Enhances Cognitive Function and BDNF More Than Either Physical or Combined Training in Elderly Women With MCI: A Small-Scale Study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2018;33(1):20-9.
321. Herrera C, Chambon C, Michel BF, Paban V, Alescio-Lautier B. Positive effects of computer-based cognitive training in adults with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2012;50(8):1871-81.
322. Lin F, Heffner KL, Ren P, Tivarus ME, Brasch J, Chen DG, et al. Cognitive and Neural Effects of Vision-Based Speed-of-Processing Training in Older Adults with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016;64(6):1293-8.
323. Nousia A, Martzoukou M, Siokas V, Aretouli E, Aloizou AM, Folia V, et al. Beneficial effect of computer-based multidomain cognitive training in patients with mild cognitive impairment. *Appl Neuropsychol Adult*. 2021;28(6):717-26.
324. Valdes EG, O'Connor ML, Edwards JD. The effects of cognitive speed of processing training among older adults with psychometrically- defined mild cognitive impairment. *Current Alzheimer research*. 2012;9(9):999-1009.
325. Wu J, He Y, Liang S, Liu Z, Huang J, Tao J, et al. Computerized Cognitive Training Enhances Episodic Memory by Down-Modulating Posterior Cingulate-Precuneus Connectivity in Older Persons With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2023;31(10):820-32.
326. Butler M, McCreedy E, Nelson VA, Desai P, Ratner E, Fink HA, et al. Does Cognitive Training Prevent Cognitive Decline?: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018;168(1):63-8.

327. Chiu HL, Chu H, Tsai JC, Liu D, Chen YR, Yang HL, et al. The effect of cognitive-based training for the healthy older people: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176742.
328. Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, Robertson IH, Walsh C, Brennan S. The impact of cognitive training and mental stimulation on cognitive and everyday functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*. 2014;15:28-43.
329. Bonnechere B, Langley C, Sahakian BJ. The use of commercial computerised cognitive games in older adults: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2020;10(1):15276.
330. Maraver MJ, Gomez-Ariza CJ, Borella E, Bajo MT. Baseline capacities and motivation in executive control training of healthy older adults. *Aging Ment Health*. 2022;26(3):595-603.
331. Roheger M, Kalbe E, Corbett A, Brooker H, Ballard C. Lower cognitive baseline scores predict cognitive training success after 6 months in healthy older adults: Results of an online RCT. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020;35(9):1000-8.
332. Traut HJ, Guild RM, Munakata Y. Why Does Cognitive Training Yield Inconsistent Benefits? A Meta-Analysis of Individual Differences in Baseline Cognitive Abilities and Training Outcomes. *Frontiers in psychology*. 2021;12:662139.
333. Castellote-Caballero Y, Carcelen Fraile MDC, Aibar-Almazan A, Afanador-Restrepo DF, Gonzalez-Martin AM. Effect of combined physical-cognitive training on the functional and cognitive capacity of older people with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2024;22(1):281.
334. Donnezan LC, Perrot A, Belleville S, Bloch F, Kemoun G. Effects of simultaneous aerobic and cognitive training on executive functions, cardiovascular fitness and functional abilities in older adults with mild cognitive impairment. *Mental Health and Physical Activity*. 2018;15:78-87.
335. Montero-Odasso M, Zou G, Speechley M, Almeida QJ, Liu-Ambrose T, Middleton LE, et al. Effects of Exercise Alone or Combined With Cognitive Training and Vitamin D Supplementation to Improve Cognition in Adults With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(7):e2324465.
336. Bamidis PD, Fissler P, Papageorgiou SG, Zilidou V, Konstantinidis EI, Billis AS, et al. Gains in cognition through combined cognitive and physical training: the role of training dosage and severity of neurocognitive disorder. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:152.
337. Chatterjee P, Kumar DA, Naqushbandi S, Chaudhary P, Khenduja P, Madan S, et al. Effect of Multimodal Intervention (computer based cognitive training, diet and exercise) in comparison to health awareness among older adults with Subjective Cognitive Impairment (MISCI-Trial)-A Pilot Randomized Control Trial. *PLoS One*. 2022;17(11):e0276986.
338. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levalahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9984):2255-63.
339. Wang P, Yang T, Peng W, Wang M, Chen X, Yang Y, et al. Effects of a Multicomponent Intervention With Cognitive Training and Lifestyle Guidance for Older Adults at Risk of Dementia: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2024;85(2).

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

**Πίνακας Α1:** Κλίμακα Newcastle-Ottawa (NOS) για μελέτες κοόρτης.

<b>Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies</b>
Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.
<p><b>Selection</b></p> <p>1) Representativeness of the exposed cohort</p> <p>a) Truly representative of the average _____ (describe) in the community (<i>one star</i>)</p> <p>b) Somewhat representative of the average _____ (describe) in the community (<i>one star</i>)</p> <p>c) Selected group of users eg nurses, volunteers</p> <p>d) No description of the derivation of the cohort</p> <p>2) Selection of the non-exposed cohort</p> <p>a) Drawn from the same community as the exposed cohort (<i>one star</i>)</p> <p>b) Drawn from a different source</p> <p>c) No description of the derivation of the non exposed cohort</p> <p>3) Ascertainment of exposure</p> <p>a) Secure record (e.g., surgical record) (<i>one star</i>)</p> <p>b) Structured interview (<i>one star</i>)</p> <p>c) Written self report</p> <p>d) No description</p> <p>4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study</p> <p>a) Yes</p> <p>b) No</p>
<p><b>Comparability</b></p> <p>1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders</p> <p>a) The study controls for _____ (select the most important factor) (<i>one star</i>)</p> <p>b) Study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor) (<i>one star</i>)</p>
<p><b>Outcome</b></p> <p>1) Assessment of outcome</p> <p>a) Independent blind assessment (<i>one star</i>)</p> <p>b) Record linkage (<i>one star</i>)</p> <p>c) Self report</p> <p>d) No description</p> <p>2) Was follow-up long enough for outcomes to occur</p> <p>a) Yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) (<i>one star</i>)</p> <p>b) No</p> <p>3) Adequacy of follow-up of cohorts</p> <p>a) Complete follow up - all subject accounted for (<i>one star</i>)</p> <p>b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - &gt; _____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost (<i>one star</i>)</p> <p>c) Follow up rate &lt; _____ % (select an adequate %) and no description of those lost</p> <p>d) No statement</p>

**Πίνακας Α2:** Συσχετίσεις μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου (MetS) και των βαθμολογιών των έντυπων νευροψυχολογικών δοκιμασιών (N=2077).

Βαθμολογίες	MetS (κριτήρια IDF)			
	Μοντέλο 1 <sup>a</sup>		Μοντέλο 2 <sup>b</sup>	
	Beta	95% CI	Beta	95% CI
<b>Οπτικονοητική ιχνηλάτιση</b>				
Μέρος Α	2.18*	0.85, 3.52	2.17*	0.82, 3.52
Μέρος Β	1.85	-0.29, 3.99	1.81	-0.35, 3.97
<b>Λεκτική ευχέρεια</b>				
Σημασιολογική	-0.39	-1.08, 0.30	-0.21	-0.91, 0.49
Φωνημική	-0.15	-0.57, 0.28	-0.06	-0.49, 0.37
<b>Μνήμη ιστορίας</b>				
Άμεση ανάκληση	-0.58	-1.12, 0.04	-0.50	-1.04, 0.04
Καθυστερημένη ανάκληση	-0.30*	-0.58, -0.02	-0.25	-0.53, 0.03

**Συντομογραφίες:** MetS: Metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο, IDF: International Diabetes Federation – Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη, CI: confidence interval – διάστημα εμπιστοσύνης.

**Σημειώσεις:** \*Στατιστικώς σημαντικό  $p < 0.05$ . <sup>a</sup> Μοντέλο προσαρμοσμένο για ηλικία (συνεχής), φύλο, εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση). <sup>b</sup> Μοντέλο προσαρμοσμένο για ηλικία (συνεχής), φύλο, εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση), καρδιαγγειακές παθήσεις (απουσία ή παρουσία εγκεφαλικού ή ισχαιμικής καρδιακής νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας ή άλλη διάγνωση καρδιακών παθήσεων), κατανάλωση αλκοόλ (ποτέ, λιγότερο από μία φορά/μήνα, 1-3 φορές/μήνα, 1-2 φορές/εβδομάδα, σχεδόν κάθε μέρα) και σωματική δραστηριότητα (συνεχής).

**Πίνακας Α3:** Συσχετίσεις μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου (MetS) και των βαθμολογιών των διαδικτυακών νευροψυχολογικών δοκιμασιών (N=155).

Βαθμολογίες	MetS (κριτήρια IDF)			
	Μοντέλο 1 <sup>a</sup>		Μοντέλο 1 <sup>a</sup>	
	Beta	95% CI	Beta	95% CI
<b>Δοκιμασία προσοχής Posner</b>				
Σωστές απαντήσεις	-1.49	-6.22, 3.23	-0.40	-5.25, 4.45
Μέσος χρόνος αντίδρασης - σύμφωνες δοκιμές	0.00	-0.06, 0.05	0.01	-0.05, 0.07
Μέσος χρόνος αντίδρασης - ασύμφωνες δοκιμές	-0.01	-0.07, 0.05	0.00	-0.06, 0.06
<b>Αναγνώριση συναισθηματικών λέξεων</b>				
Σωστές απαντήσεις	-1.05	-3.87, 1.76	-0.96	-3.85, 1.93
Αληθώς θετικά	0.43	-1.10, 1.96	0.66	-0.86, 2.19
Αληθώς αρνητικά	-1.48	-3.33, 0.37	-1.63	-3.53, 0.28
<b>Κύβου Corsi</b>				
Προχωρητικά	-0.10	-0.94, 0.74	-0.01	-0.88, 0.86
Οπισθοχωρητικά	-0.12	-0.99, 0.75	-0.15	-1.05, 0.75
<b>Δοκιμασία παρεμβολής Stroop</b>				
Σωστές απαντήσεις	-8.74*	-14.45, -3.03	-8.37*	-14.17, -2.57
Μέσος χρόνος αντίδρασης - σύμφωνες δοκιμές	-0.02	-0.11, 0.06	-0.03	-0.11, 0.06
Μέσος χρόνος αντίδρασης - δοκιμές παρεμβολής	0.04	-0.07, 0.14	0.04	-0.07, 0.15

**Συνομογραφίες:** MetS: Metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο, IDF: International Diabetes Federation – Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη, CI: confidence interval – διάστημα εμπιστοσύνης,

**Σημειώσεις:** \*Στατιστικώς σημαντικό  $p < 0.05$ . <sup>a</sup> Μοντέλο προσαρμοσμένο για ηλικία (συνεχής), φύλο, εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση). <sup>b</sup> Μοντέλο προσαρμοσμένο για ηλικία (συνεχής), φύλο, εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση), καρδιαγγειακές παθήσεις (απουσία ή παρουσία εγκεφαλικού ή ισχαιμικής καρδιακής νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας ή άλλη διάγνωση καρδιακών παθήσεων), κατανάλωση αλκοόλ (ποτέ, λιγότερο από μία φορά/μήνα, 1-3 φορές/μήνα, 1-2 φορές/εβδομάδα, σχεδόν κάθε μέρα) και σωματική δραστηριότητα (συνεχής).

**Πίνακας Α4:** Συσχετίσεις μεταξύ των επιμέρους παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τα κριτήρια IDF και των βαθμολογιών των έντυπων νευροψυχολογικών δοκιμασιών (N=2077).

Βαθμολογίες	Μοντέλο 1 <sup>a</sup>		Μοντέλο 2 <sup>b</sup>	
	Beta	95% CI	Beta	95% CI
<b>Κοιλιακή παχυσαρκία</b>				
<i>Οπτικονοητική ιχνηλάτιση</i>				
Μέρος Α	0.420	-0.70, 1.54	0.462	-0.67, 1.59
Μέρος Β	-0.808	-2.59, 0.97	-0.824	-2.63, 0.98
<i>Δεκτική ευχέρεια</i>				
Σηματολογική	-0.120	-0.69, 0.45	0.053	-0.52, 0.63
Φωνημική	-0.236	-0.59, 0.12	-0.183	-0.54, 0.17
<i>Μνήμη ιστορίας</i>				
Άμεση ανάκληση	0.164	-0.29, 0.62	0.220	-0.24, 0.68
Καθυστερημένη ανάκληση	-0.137	-0.37, 0.10	-0.106	-0.34, 0.13
<b>Αυξημένα τριγλυκερίδια</b>				
<i>Οπτικονοητική ιχνηλάτιση</i>				
Μέρος Α	1.187	-0.05, 2.43	1.183	-0.06, 2.43
Μέρος Β	0.720	-1.27, 2.71	0.729	-1.27, 2.73
<i>Δεκτική ευχέρεια</i>				
Σηματολογική	-0.213	-0.86, 0.43	-0.103	-0.75, 0.54
Φωνημική	0.053	-0.35, 0.45	0.091	-0.31, 0.49
<i>Μνήμη ιστορίας</i>				
Άμεση ανάκληση	-0.473	-0.97, 0.03	-0.425	-0.93, 0.08
Καθυστερημένη ανάκληση	-0.138	-0.40, 0.12	-0.110	-0.37, 0.15
<b>Χαμηλά επίπεδα HDL</b>				
<i>Οπτικονοητική ιχνηλάτιση</i>				
Μέρος Α	0.909	-0.19, 2.01	0.876	-0.23, 1.99
Μέρος Β	0.960	-0.79, 2.71	0.891	-0.88, 2.66
<i>Δεκτική ευχέρεια</i>				
Σηματολογική	-0.618*	-1.18, -0.06	-0.491	-1.06, 0.08
Φωνημική	-0.167	-0.52, 0.18	-0.097	-0.45, 0.25
<i>Μνήμη ιστορίας</i>				
Άμεση ανάκληση	-0.436	-0.88, 0.01	-0.366	-0.81, 0.08
Καθυστερημένη ανάκληση	-0.264*	-0.49, -0.03	-0.229	-0.46, 0.00
<b>Αυξημένη αρτηριακή πίεση</b>				
<i>Οπτικονοητική ιχνηλάτιση</i>				
Μέρος Α	0.485	-0.72, 1.69	0.487	-0.72, 1.70
Μέρος Β	-0.387	-2.31, 1.54	-0.435	-2.36, 1.49
<i>Δεκτική ευχέρεια</i>				
Σηματολογική	-0.201	-0.82, 0.42	-0.119	-0.74, 0.50
Φωνημική	-0.105	-0.49, 0.28	-0.056	-0.44, 0.33
<i>Μνήμη ιστορίας</i>				
Άμεση ανάκληση	-0.162	-0.65, 0.32	-0.119	-0.61, 0.37
Καθυστερημένη ανάκληση	-0.177	-0.43, 0.08	-0.150	-0.40, 0.10

**Αυξημένη γλυκόζη νηστείας**Οπτικοποιητική ιχνηλάτιση

Μέρος Α 1.657 0.10, 3.42 1.600 -0.17, 3.37

Μέρος Β 0.814 -2.00, 3.63 0.809 -2.03, 3.65

Δεκτική ευχέρεια

Σηματολογική 0.599 -0.31, 1.51 0.761 -0.15, 1.68

Φωνημική -0.062 -0.63, 0.50 0.009 -0.56, 0.58

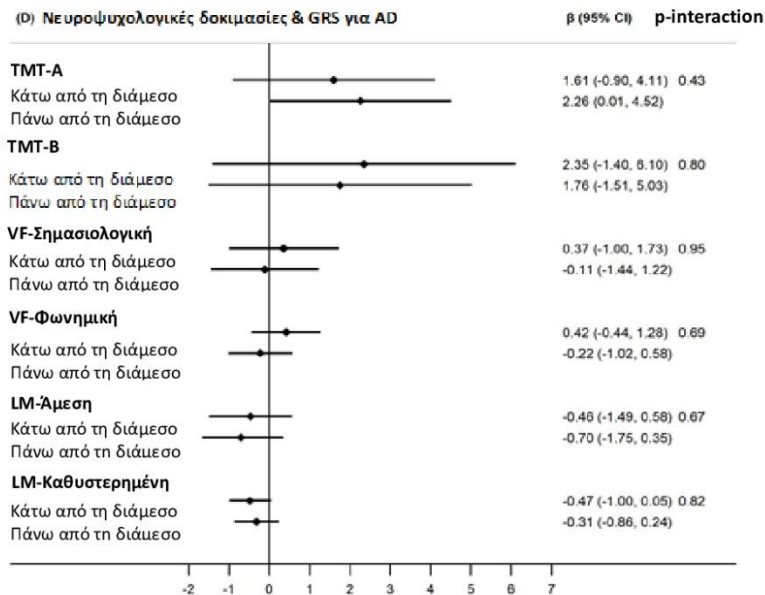
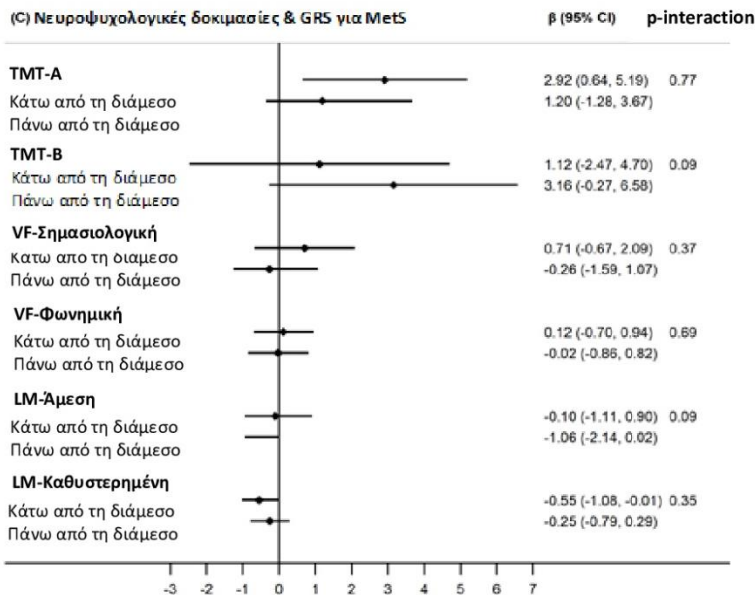
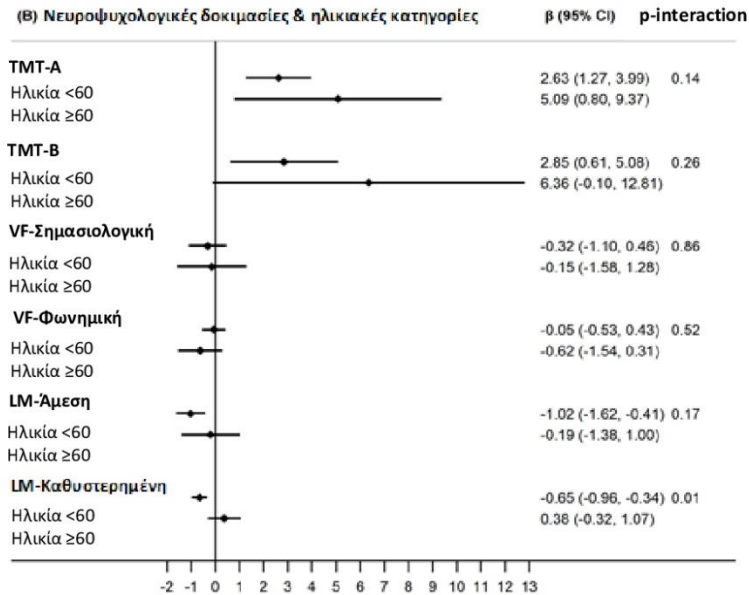
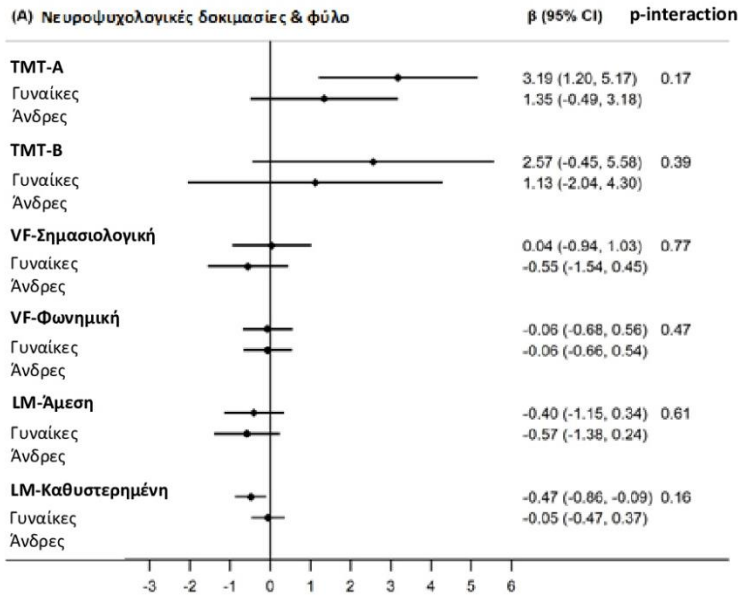
Μνήμη ιστορίας

Άμεση ανάκληση -0.903\* -1.61, -0.20 -0.865\* -1.58, -0.16

Καθυστερημένη ανάκληση -0.272 -0.64, 0.10 -0.234 -0.60, 0.14

**Συντομογραφίες:** CI: confidence interval – διάστημα εμπιστοσύνης, HDL: high-density lipoprotein cholesterol – λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας.

**Σημειώσεις:** \*Στατιστικώς σημαντικό  $p < 0.05$ . <sup>a</sup> Μοντέλο προσαρμοσμένο για ηλικία (συνεχής), φύλο, εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση). <sup>b</sup> Μοντέλο προσαρμοσμένο για ηλικία (συνεχής), φύλο, εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση), καρδιαγγειακές παθήσεις (απουσία ή παρουσία εγκεφαλικού ή ισχαιμικής καρδιακής νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας ή άλλη διάγνωση καρδιακών παθήσεων), κατανάλωση αλκοόλ (ποτέ, λιγότερο από μία φορά/μήνα, 1-3 φορές/μήνα, 1-2 φορές/εβδομάδα, σχεδόν κάθε μέρα) και σωματική δραστηριότητα (συνεχής).



**Εικόνα Α1:** Ανάλυση αλληλεπίδρασης του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τα κριτήρια IDF και τις έντυπες νευροψυχολογικές δοκιμές με (Α) φύλο, (Β) ηλικία, (C) δείκτης γενετικού κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο και (Δ) δείκτης γενετικού κινδύνου για τη νόσο Αλτσχάιμερ.

**Συνοτομογραφίες:** TMT-A: Trail Making Test-part A – Δοκιμασία Οπτικοηχητικής Ιχνηλάτισης-μέρος Α, TMT-B: Trail Making Test-part B – Δοκιμασία Οπτικοηχητικής Ιχνηλάτισης-μέρος Β, VF: Verbal Fluency test – λεκτική ευχέρεια, LM: Logical Memory – Μνήμη ιστορίας, MetS: Metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο, AD: Alzheimer’s Disease – νόσος Αλτσχάιμερ.

**Πίνακας Α5:** Σύγκριση των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών ενταγμένων και μη-ενταγμένων συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή.

Χαρακτηριστικά	Ενταγμένοι (n=36)	Μη-ενταγμένοι (n=50)	p
<b>Ηλικία, έτη</b>	57.13 ± 8.29	56.37 ± 6.91	0.643 <sup>a</sup>
<b>Φύλο</b>			0.967 <sup>b</sup>
Γυναίκες	20 (55.56%)	28 (56.00%)	
Άνδρες	16 (44.44%)	22 (44.00%)	
<b>Εκπαίδευση</b>			0.765 <sup>b</sup>
Δημοτικό σχολείο και Γυμνάσιο	6 (16.67%)	7 (14.00%)	
Λύκειο	7 (19.44%)	13 (26.00%)	
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	23 (63.89%)	30 (60.00%)	
<b>Παράγοντες MetS</b>			
Παχυσαρκία	30 (83.33%)	33 (66.00%)	0.096 <sup>b</sup>
Δυσλιπιδαιμία	30 (83.33%)	33 (66.00%)	0.073 <sup>b</sup>
Υπέρταση	30 (83.33%)	27 (56.25%)	0.009 <sup>b</sup>
Υπεργλυκαιμία	13 (36.11%)	8 (16.33%)	0.037 <sup>b</sup>
<b>Σωματική δραστηριότητα, MET-ώρες/εβδομάδα</b>	7.82 ± 12.01	12.03 ± 16.57	0.198 <sup>a</sup>
<b>Κατανάλωση αλκοόλ</b>			0.959 <sup>b</sup>
Ποτέ	19 (52.78%)	24 (48.00%)	
Λιγότερο από 1 φορά/μήνα	4 (11.11%)	5 (10.00%)	
1-3 φορές/μήνα	10 (27.78%)	16 (32.00%)	
1-2 φορές/εβδομάδα	3 (8.33%)	5 (10.00%)	
<b>Εισόδημα</b>			0.389 <sup>b</sup>
Χαμηλό <sup>1</sup>	5 (13.89%)	7 (15.91%)	
Μέσο <sup>2</sup>	5 (13.89%)	10 (22.73%)	
Υψηλό <sup>3</sup>	9 (25.00%)	5 (11.36%)	
Πολύ υψηλό <sup>4</sup>	17 (47.22%)	22 (50.00%)	

**Συντομογραφίες:** MetS: Metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο, MET: metabolic equivalents of energy expenditure – μεταβολικά ισοδύναμα.

**Σημειώσεις:** <sup>1</sup> έως 900 ευρώ, <sup>2</sup> 901-1400 ευρώ, <sup>3</sup> 1401-2000 ευρώ, <sup>4</sup> >2000 ευρώ. <sup>a</sup> Σύγκριση με t-test. <sup>b</sup> Σύγκριση με χ<sup>2</sup>. Οι μέσοι όροι ± τυπικές αποκλίσεις και οι συχνότητες (ποσοστό) παρουσιάζονται για τις συνεχείς και τις κατηγορικές μεταβλητές, αντίστοιχα.

**Πίνακας Α6:** Σύγκριση των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών και των γνωστικών επιδόσεων των απολεσθέντων συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή.

Χαρακτηριστικά	Ολοκληρώσαντες (n=32)	Απολεσθέντες (n=4)	p	Βαθμολογίες	Ολοκληρώσαντες (n=32)	Απολεσθέντες (n=4)	p
<b>Ηλικία, έτη</b>	57.82 ± 8.22	51.62 ± 7.67	0.161 <sup>a</sup>	<i>Έντυπες δοκιμασίες</i>			
<b>Φύλο</b>			1.000 <sup>b</sup>	<b>MoCA</b>	24.75 ± 3.17	27.00 ± 2.58	0.184 <sup>a</sup>
Γυναίκες	18 (56.25%)	2 (50.00%)		<b>Πολύπλοκο Σχέδιο Taylor</b>			
Άνδρες	14 (43.75%)	2 (50.00%)		Αντιγραφή	34.78 ± 1.70	34.00 ± 2.16	0.404 <sup>a</sup>
<b>Εκπαίδευση</b>			0.429 <sup>b</sup>	Άμεση ανάκληση	25.30 ± 6.38	23.38 ± 3.50	0.562 <sup>a</sup>
Δημοτικό σχολείο και Γυμνάσιο	6 (18.75%)	0 (0.00%)		Καθυστερημένη ανάκληση	23.70 ± 7.73	22.63 ± 6.34	0.791 <sup>a</sup>
Λύκειο	7 (21.88%)	0 (0.00%)		<b>Λεκτική Μάθηση Hopkins</b>			
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	19 (59.38%)	4 (100.00%)		Μάθηση	22.69 ± 4.40	23.50 ± 3.11	0.724 <sup>a</sup>
<b>Παράγοντες MetS</b>				Ανάκληση	8.22 ± 1.95	8.50 ± 2.08	0.788 <sup>a</sup>
Παχυσαρκία	27 (84.38%)	3 (75.00%)	1.000 <sup>b</sup>	Αναγνώριση	21.53 ± 1.34	22.75 ± 1.26	0.095 <sup>a</sup>
Δυσλιπιδαιμία	28 (87.50%)	2 (50.00%)	0.121 <sup>b</sup>	<b>Λεκτική ευχέρεια</b>			
Υπέρταση	26 (81.25%)	4 (100.00%)	1.000 <sup>b</sup>	Φωνημική	11.25 ± 3.58	11.25 ± 3.59	1.000 <sup>a</sup>
Υπεργλυκαιμία	11 (31.58%)	2 (50.00%)	0.609 <sup>b</sup>	Σημασιολογική	15.75 ± 3.18	12.75 ± 5.32	0.108 <sup>a</sup>
<b>Σωματική δραστηριότητα, MET- ώρες/εβδομάδα</b>	7.77 ± 12.12	8.25 ± 12.82	0.941 <sup>a</sup>	<b>Μνημονικό πεδίο ψηφίων</b>			
<b>Κατανάλωση αλκοόλ</b>			0.219 <sup>b</sup>	Προχωρητικά	6.66 ± 2.12	7.75 ± 0.96	0.320 <sup>a</sup>
Ποτέ	18 (56.25%)	1 (25.00%)		Οπισθοχωρητικά	5.38 ± 2.21	6.75 ± 1.26	0.235 <sup>a</sup>
Λιγότερο από 1 φορά/μήνα	3 (9.38%)	1 (25.00%)		<i>Ηλεκτρονικές δοκιμασίες</i>			
1-3 φορές/μήνα	9 (28.13%)	1 (25.00%)		<b>CPT</b>			
1-2 φορές/εβδομάδα	2 (6.25%)	1 (25.00%)		Σωστές απαντήσεις	97.75 ± 2.06	98.50 ± 1.00	0.483 <sup>a</sup>
<b>Εισόδημα</b>			1.000 <sup>b</sup>	Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)	0.52 ± 0.07	0.50 ± 0.05	0.524 <sup>a</sup>
Χαμηλό <sup>1</sup>	5 (15.63%)	0 (0.00%)		<b>Flanker</b>			
Μέσο <sup>2</sup>	5 (15.63%)	0 (0.00%)		Σωστές απαντήσεις	47.56 ± 0.72	48.00 ± 0.00	0.236 <sup>a</sup>

Υψηλό <sup>3</sup>	8 (25.00%)	1 (25.00%)	Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)	1.00 ± 0.36	0.79 ± 0.22	0.273 <sup>a</sup>
Πολύ υψηλό <sup>4</sup>	14 (43.75%)	3 (75.00%)	<b>Set-Shifting</b>			
			Σωστές απαντήσεις	101.03 ± 3.00	102.75 ± 1.89	0.275 <sup>a</sup>
			Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)	1.00 ± 0.32	0.82 ± 0.24	0.274 <sup>a</sup>
			<b>1-back</b>	26.44 ± 2.34	25.25 ± 4.27	0.390 <sup>a</sup>
			<u>Καθημερινή λειτουργικότητα</u>			
			<b>ECog-II</b>	1.19 ± 0.18	1.26 ± 0.80	0.460 <sup>a</sup>

**Συντομογραφίες:** MetS: Metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο, MET: metabolic equivalents of energy expenditure – μεταβολικά ισοδύναμα, MoCA: Montreal Cognitive Assessment – Γνωστικής Εκτίμησης Μόντρεαλ, CPT: Continuous Performance Test – Δοκιμασία Συνεχούς Επίδοσης, ms: milliseconds – χιλιοστά του δευτερολέπτου, ECog-II: Everyday Cognition Scale – κλίμακα Καθημερινής Γνωστικής Λειτουργικότητας.

**Σημειώσεις:** <sup>1</sup> έως 900 ευρώ, <sup>2</sup> 901-1400 ευρώ, <sup>3</sup> 1401-2000 ευρώ, <sup>4</sup> >2000 ευρώ. <sup>a</sup> Σύγκριση με t-test. <sup>b</sup> Σύγκριση με έλεγχο Fisher. Οι μέσοι όροι ± τυπικές αποκλίσεις και οι συχνότητες (ποσοστό) παρουσιάζονται για τις συνεχείς και τις κατηγορικές μεταβλητές, αντίστοιχα.

**Πίνακας Α7:** Σύγκριση των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών και των γνωστικών επιδόσεων των συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή με βάση την ομάδα ένταξης, σύμφωνα με την αρχή της ληφθείσας θεραπείας.

Χαρακτηριστικά	Ομάδα ένταξης		p	Βαθμολογίες	Ομάδα ένταξης		p
	Πειραματική ομάδα (n=9)	Ομάδα ελέγχου (n=24)			Πειραματική ομάδα (n=9)	Ομάδα ελέγχου (n=24)	
<b>Ηλικία, έτη</b>	58.09 ± 5.63	57.73 ± 8.94	0.910 <sup>a</sup>	<u>Έντυπες δοκιμασίες</u>			
<b>Φύλο</b>			0.698 <sup>b</sup>	<b>MoCA</b>	25.78 ± 2.39	24.33 ± 3.32	0.243 <sup>a</sup>
Γυναίκες	6 (66.67%)	13 (54.17%)		<b>Πολύπλοκο Σχέδιο Taylor</b>			
Άνδρες	3 (33.33%)	11 (45.83%)		Αντιγραφή	35.33 ± 1.00	34.54 ± 1.84	0.233 <sup>a</sup>
<b>Εκπαίδευση</b>			0.763 <sup>b</sup>	Άμεση ανάκληση	25.78 ± 6.59	24.90 ± 6.39	0.728 <sup>a</sup>
Δημοτικό σχολείο και Γυμνάσιο	1 (11.11%)	5 (20.83%)		Καθυστερημένη ανάκληση	23.33 ± 9.85	23.46 ± 7.09	0.968 <sup>a</sup>
Λύκειο	2 (22.22%)	5 (20.83%)		<b>Λεκτική Μάθηση Hopkins</b>			
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	6 (66.67%)	14 (58.33%)		Μάθηση	23.56 ± 3.91	22.25 ± 4.53	0.452 <sup>a</sup>
<b>Παράγοντες MetS</b>				Ανάκληση	7.56 ± 2.30	8.38 ± 1.81	0.291 <sup>a</sup>
Παχυσαρκία	9 (100.00%)	19 (79.17%)	0.290 <sup>b</sup>	Αναγνώριση	21.56 ± 1.51	21.58 ± 1.32	0.959 <sup>a</sup>
Δυσλιπιδαιμία	9 (100.00%)	20 (83.33%)	0.555 <sup>b</sup>	<b>Λεκτική ευχέρεια</b>			
Υπέρταση	8 (88.89%)	19 (79.17%)	1.000 <sup>b</sup>	Φωνημική	11.56 ± 4.56	11.21 ± 3.19	0.806 <sup>a</sup>
Υπεργλυκαιμία	3 (33.33%)	8 (33.33%)	1.000 <sup>b</sup>	Σημασιολογική	16.78 ± 3.23	15.50 ± 3.16	0.312 <sup>a</sup>
<b>Σωματική δραστηριότητα, MET-ώρες/εβδομάδα</b>	14.39 ± 21.11	6.08 ± 6.24	0.086 <sup>a</sup>	<b>Μνημονικό πεδίο ψηφίων</b>			
<b>Κατανάλωση αλκοόλ</b>			0.928 <sup>b</sup>	Προχωρητικά	6.89 ± 1.62	6.67 ± 2.32	0.794 <sup>a</sup>
Ποτέ	4 (44.44%)	14 (58.33%)		Οπισθοχωρητικά	5.33 ± 1.23	5.46 ± 2.48	0.887 <sup>a</sup>
Λιγότερο από 1 φορά/μήνα	1 (11.11%)	2 (8.33%)		<u>Ηλεκτρονικές δοκιμασίες</u>			
1-3 φορές/μήνα	3 (33.33%)	6 (25.00%)		<b>CPT</b>			
1-2 φορές/εβδομάδα	1 (11.11%)	2 (8.33%)		Σωστές απαντήσεις	98.00 ± 2.45	97.71 ± 1.92	0.721 <sup>a</sup>
<b>Εισόδημα</b>			0.155 <sup>b</sup>	Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)	0.54 ± 0.07	0.51 ± 0.07	0.369 <sup>a</sup>

Χαμηλό <sup>1</sup>	1 (11.11%)	4 (16.67%)	<b>Flanker</b>			
Μέσο <sup>2</sup>	0 (0.00%)	5 (20.83%)	Σωστές απαντήσεις	47.89 ± 0.33	47.46 ± 0.78	0.122 <sup>a</sup>
Υψηλό <sup>3</sup>	1 (11.11%)	7 (29.17%)	Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)	1.07 ± 0.29	0.97 ± 0.37	0.476 <sup>a</sup>
Πολύ υψηλό <sup>4</sup>	7 (77.78%)	8 (33.33%)	<b>Set-Shifting</b>			
			Σωστές απαντήσεις	102.56 ± 1.59	100.58 ± 3.24	0.093 <sup>a</sup>
			Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)	1.05 ± 0.29	0.99 ± 0.33	0.654 <sup>a</sup>
			<b>1-back</b>	25.78 ± 3.15	26.38 ± 2.48	0.571 <sup>a</sup>
			<i>Καθημερινή λειτουργικότητα</i>			
			<b>ECog-II</b>	1.20 ± 0.18	1.19 ± 0.19	0.805 <sup>a</sup>

**Συντομογραφίες:** MetS: Metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο, MET: metabolic equivalents of energy expenditure – μεταβολικά ισοδύναμα, MoCA: Montreal Cognitive Assessment – Γνωστικής Εκτίμησης Μόντρεαλ, CPT: Continuous Performance Test – Δοκιμασία Συνεχούς Επίδοσης, ms: milliseconds – χιλιοστά του δευτερολέπτου, ECog-II: Everyday Cognition Scale – κλίμακα Καθημερινής Γνωστικής Λειτουργικότητας.

**Σημειώσεις:** <sup>1</sup> έως 900 ευρώ, <sup>2</sup> 901-1400 ευρώ, <sup>3</sup> 1401-2000 ευρώ, <sup>4</sup> >2000 ευρώ. <sup>a</sup> Σύγκριση με t-test. <sup>b</sup> Σύγκριση με έλεγχο Fisher. Οι μέσοι όροι ± τυπικές αποκλίσεις και οι συχνότητες (ποσοστό) παρουσιάζονται για τις συνεχείς και τις κατηγορικές μεταβλητές, αντίστοιχα.

**Πίνακας Α8:** Σύγκριση των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών και των γνωστικών επιδόσεων των μη-συνεπών συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή.

Χαρακτηριστικά	Συνεπείς (n=9)	Μη-συνεπείς (n=7)	p	Βαθμολογίες	Συνεπείς (n=9)	Μη-συνεπείς (n=7)	p
<b>Ηλικία, έτη</b>	58.09 ± 5.63	54.39 ± 6.26	0.234 <sup>a</sup>	<b>Συνολικός αριθμός συνεδριών</b>	18.74 ± 10.67	2.24 ± 1.14	0.001 <sup>a</sup>
<b>Φύλο</b>			1.000 <sup>b</sup>	<b>Συνολικός χρόνος εξάσκησης- ώρες</b>	14.06 ± 8.00	1.68 ± 0.86	0.001 <sup>a</sup>
Γυναίκες	6 (66.67%)	4 (57.14%)		<i>Έντυπες δοκιμασίες</i>			
Άνδρες	3 (33.33%)	3 (42.86%)		<b>MoCA</b>	25.78 ± 2.39	25.00 ± 3.27	0.590 <sup>a</sup>
<b>Εκπαίδευση</b>			1.000 <sup>b</sup>	<b>Πολύπλοκο Σχέδιο Taylor</b>			
Δημοτικό σχολείο και Γυμνάσιο	1 (11.11%)	0 (0.00%)		Αντιγραφή	35.33 ± 1.00	35.00 ± 1.53	0.606 <sup>a</sup>
Λύκειο	2 (22.22%)	1 (14.29%)		Άμεση ανάκληση	25.78 ± 6.59	24.64 ± 5.71	0.723 <sup>a</sup>
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	6 (66.67%)	6 (85.71%)		Καθυστερημένη ανάκληση	23.33 ± 9.85	23.43 ± 4.82	0.982 <sup>a</sup>
<b>Παράγοντες MetS</b>				<b>Λεκτική Μάθηση Hopkins</b>			
Παχυσαρκία	9 (100.00%)	5 (71.43%)	0.175 <sup>b</sup>	Μάθηση	23.56 ± 3.91	20.86 ± 3.67	0.182 <sup>a</sup>
Δυσλιπιδαιμία	9 (100.00%)	6 (85.71%)	0.437 <sup>b</sup>	Ανάκληση	7.56 ± 2.30	8.43 ± 0.98	0.365 <sup>a</sup>
Υπέρταση	8 (88.89%)	4 (57.14%)	0.262 <sup>b</sup>	Αναγνώριση	21.56 ± 1.51	21.00 ± 0.82	0.396 <sup>a</sup>
Υπεργλυκαιμία	3 (33.33%)	2 (28.57%)	1.000 <sup>b</sup>	<b>Λεκτική ευχέρεια</b>			
<b>Σωματική δραστηριότητα, MET- ώρες/εβδομάδα</b>	14.39 ± 21.12	6.57 ± 6.66	0.364 <sup>a</sup>	Φωνημική	11.56 ± 4.56	10.71 ± 2.63	0.671 <sup>a</sup>
<b>Κατανάλωση αλκοόλ</b>			1.000 <sup>b</sup>	Σημασιολογική	16.78 ± 3.23	15.43 ± 1.27	0.317 <sup>a</sup>
Ποτέ	4 (44.44%)	4 (57.14%)		<b>Μνημονικό πεδίο ψηφίων</b>			
Λιγότερο από 1 φορά/μήνα	1 (11.11%)	0 (0.00%)		Προχωρητικά	6.89 ± 1.62	7.14 ± 2.19	0.793 <sup>a</sup>
1-3 φορές/μήνα	3 (33.33%)	3 (42.86%)		Οπισθοχωρητικά	5.33 ± 1.23	6.29 ± 2.29	0.301 <sup>a</sup>
1-2 φορές/εβδομάδα	1 (11.11%)	0 (0.00%)		<i>Ηλεκτρονικές δοκιμασίες</i>			

<b>Εισόδημα</b>			0. 240 <sup>b</sup>	<b>CPT</b>			
Χαμηλό <sup>1</sup>	1 (11.11%)	0 (0.00%)		Σωστές απαντήσεις	98.00 ± 2.45	98.00 ± 1.73	1.000 <sup>a</sup>
Μέσο <sup>2</sup>	0 (0.00%)	1 (14.29%)		Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)	0.54 ± 0.07	0.49 ± 0.04	0.136 <sup>a</sup>
Υψηλό <sup>3</sup>	1 (11.11%)	4 (57.14%)		<b>Flanker</b>			
Πολύ υψηλό <sup>4</sup>	7 (77.78%)	2 (28.57%)		Σωστές απαντήσεις	47.88 ± 0.33	47.43 ± 0.54	0.053 <sup>a</sup>
				Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)	1.07 ± 0.29	0.84 ± 0.21	0.098 <sup>a</sup>
				<b>Set-Shifting</b>			
				Σωστές απαντήσεις	102.56 ± 1.59	101.86 ± 1.68	0.409 <sup>a</sup>
				Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)	1.05 ± 0.29	0.85 ± 0.27	0.185 <sup>a</sup>
				<b>1-back</b>	25.78 ± 3.15	26.86 ± 0.69	0.392 <sup>a</sup>
				<u>Καθημερινή λειτουργικότητα</u>			
				<b>ECog-II</b>	1.20 ± 0.18	1.13 ± 0.15	0.385 <sup>a</sup>

**Συντομογραφίες:** MetS: Metabolic syndrome – μεταβολικό σύνδρομο, MET: metabolic equivalents of energy expenditure – μεταβολικά ισοδύναμα, MoCA: Montreal Cognitive Assessment – Γνωστικής Εκτίμησης Μόντρεαλ, CPT: Continuous Performance Test – Δοκιμασία Συνεχούς Επίδοσης, ms: milliseconds – χιλιοστά του δευτερολέπτου, ECog-II: Everyday Cognition Scale – κλίμακα Καθημερινής Γνωστικής Λειτουργικότητας.

**Σημειώσεις:** <sup>1</sup> έως 900 ευρώ, <sup>2</sup> 901-1400 ευρώ, <sup>3</sup> 1401-2000 ευρώ, <sup>4</sup> >2000 ευρώ. <sup>a</sup> Σύγκριση με t-test. <sup>b</sup> Σύγκριση με έλεγχο Fisher. Οι μέσοι όροι ± τυπικές αποκλίσεις και οι συχνότητες (ποσοστό) παρουσιάζονται για τις συνεχείς και τις κατηγορικές μεταβλητές, αντίστοιχα.

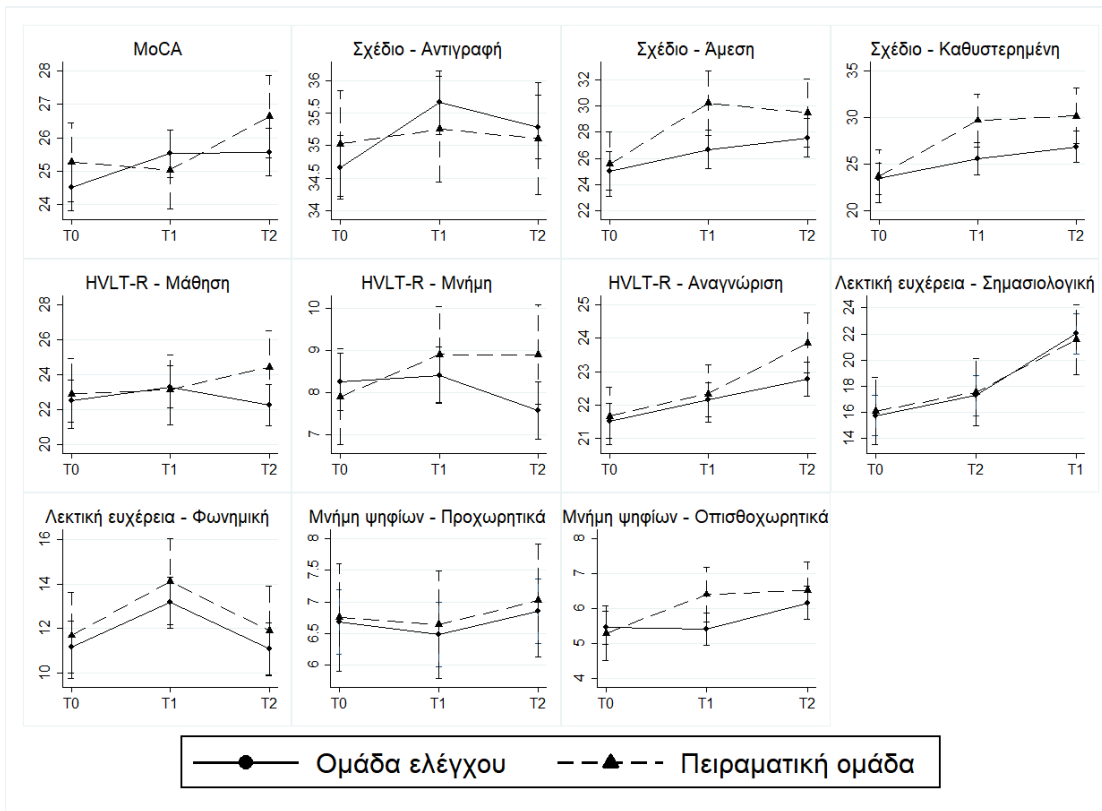
**Πίνακας Α9:** Αποτελέσματα μικτών μοντέλων για τις γνωστικές επιδόσεις σύμφωνα με την αρχή της ληφθείσας θεραπείας.

<b>Βαθμολογίες</b>	<b>Beta</b>	<b>95% CI</b>	<b>Cohen's d</b>	<b>Βαθμολογίες</b>	<b>Beta</b>	<b>95% CI</b>	<b>Cohen's d</b>
<i>Έντυπες δοκιμασίες</i>				<i>Ηλεκτρονικές δοκιμασίες</i>			
<b>MoCA</b>				<b>CPT - Σωστές απαντήσεις</b>			
3 μήνες	-1.22	-3.15, 0.71	0.28	3 μήνες	-0.04	-1.48, 1.40	0.08
1 έτος	0.33	-1.65, 2.30	0.61	1 έτος	-0.15	-1.63, 1.32	0.00
<b>Πολύπλοκο Σχέδιο - Αντιγραφή</b>				<b>CPT - Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)</b>			
3 μήνες	-0.78	-2.12, 0.57	0.34	3 μήνες	-0.03	-0.08, 0.02	0.48
1 έτος	-0.54	-1.92, 0.83	0.15	1 έτος	-0.02	-0.07, 0.04	0.22
<b>Πολύπλοκο Σχέδιο - Άμεση</b>				<b>Flanker - Σωστές απαντήσεις</b>			
3 μήνες	3.02	-0.78, 6.82	1.03	3 μήνες	-0.39	-1.07, 0.29	0.13
1 έτος	1.39	-2.51, 5.29	0.55	1 έτος	-0.44	-1.14, 0.26	0.22
<b>Πολύπλοκο Σχέδιο - Καθυστερημένη</b>				<b>Flanker - Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)</b>			
3 μήνες	3.85	-0.39, 8.10	1.07	3 μήνες	-0.07	-0.23, 0.09	0.13
1 έτος	3.02	-1.34, 7.38	0.86	1 έτος	-0.06	-0.22, 0.11	0.07
<b>HVLT-R - Μάθηση</b>				<b>Set-Shifting - Σωστές απαντήσεις</b>			
3 μήνες	-0.57	-3.86, 2.72	0.06	3 μήνες	-0.88	-4.47, 0.72	0.16
1 έτος	1.77	-1.60, 5.14	0.73	1 έτος	-1.83	-5.03, 0.28	0.25
<b>HVLT-R - Ανάκληση</b>				<b>Set-Shifting - Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)</b>			
3 μήνες	0.83	-0.82, 2.48	0.33	3 μήνες	-0.07	-0.25, 0.11	0.27
1 έτος	1.66	-0.03, 3.36	0.89	1 έτος	0.07	-0.11, 0.26	0.64
<b>HVLT-R - Αναγνώριση</b>				<b>1-Back</b>			
3 μήνες	0.05	-1.37, 1.45	0.15	3 μήνες	1.49	-0.55, 3.52	0.64
1 έτος	0.93	-0.52, 2.37	0.84	1 έτος	0.38	-1.71, 2.47	0.05
<b>Λεκτική ευχέρεια - Φωνημική</b>							
3 μήνες	0.44	-2.51, 3.40	0.36				

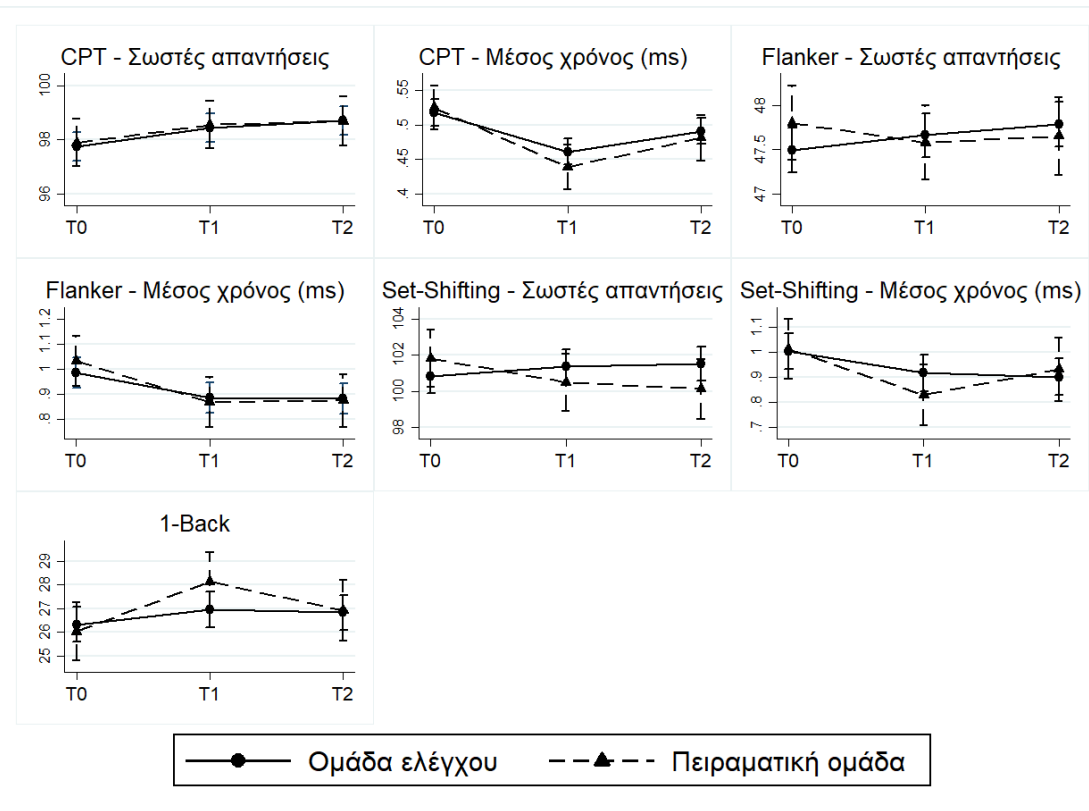
1 έτος	0.30	-2.73, 3.34	0.31
<b>Λεκτική ευχέρεια - Σημασιολογική</b>			
3 μήνες	-0.10	-4.28, 4.09	0.07
1 έτος	-0.82	-5.10, 3.47	0.12
<b>Μνημονικό πεδίο ψηφίων - Προχωρητικά</b>			
3 μήνες	0.10	-1.15, 1.34	0.14
1 έτος	0.10	-1.18, 1.38	0.15
<b>Μνημονικό πεδίο ψηφίων - Οπισθοχωρητικά</b>			
3 μήνες	1.15	-0.07, 2.37	0.90
1 έτος	0.52	-0.73, 1.77	0.33

**Συντομογραφίες:** CI: confidence interval – διάστημα εμπιστοσύνης, MoCA: Montreal Cognitive Assessment – Γνωστικής Εκτίμησης Μόντρεαλ, CPT: Continuous Performance Test – Δοκιμασία Συνεχούς Επίδοσης, ms: milliseconds – χιλιοστά του δευτερολέπτου, HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test-Revised – Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης του Hopkins-αναθεωρημένη μορφή.

**Σημειώσεις:** Τα μοντέλα είναι προσαρμοσμένα για την ηλικία (συνεχής), το φύλο, την εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση), τη σωματική δραστηριότητα (συνεχής) και τη βαθμολογία της δοκιμασίας στην αρχική αξιολόγηση (συνεχής). Οι τιμές p αναφέρονται στη στατιστική σημαντικότητα της αλληλεπίδρασης χρονικής στιγμής επανέλεγχου × ομάδα ένταξης.



(A)



(B)

**Εικόνα Α2:** Εκτιμώμενες μέσες τιμές γνωστικών επιδόσεων ανά ομάδα ένταξης και χρονικής στιγμής επανελέγχου σύμφωνα με την αρχή της ληφθείσας θεραπείας.

(A) Έντυπες neuropsychological tests. (B) Ηλεκτρονικές neuropsychological tests

**Πίνακας Α10:** Μέση διαφορά των γνωστικών επιδόσεων ενδο-ομαδικά στους επανελέγχους 3 μηνών και 1 έτους, σύμφωνα με την αρχή της ληφθείσας θεραπείας.

Βαθμολογίες	Πειραματική ομάδα (n=16)		Ομάδα ελέγχου (n=17)		Βαθμολογίες	Πειραματική ομάδα (n=16)		Ομάδα ελέγχου (n=17)	
	MD (SD)	p	MD (SD)	p		MD (SD)	p	MD (SD)	
<i>Έντυπες δοκιμασίες</i>					<i>Ηλεκτρονικές δοκιμασίες</i>				
<b>MoCA</b>					<b>CPT - Σωστές απαντήσεις</b>				
3 μήνες	-0.22 (2.68)	1.000	1.00 (3.09)	0.709	3 μήνες	0.67 (0.71)	1.000	0.71 (2.42)	0.891
1 έτος	1.25 (2.32)	1.000	1.04 (2.20)	0.582	1 έτος	0.88 (2.03)	1.000	0.96 (1.97)	0.161
<b>Πολύπλοκο Σχέδιο - Αντιγραφή</b>					<b>CPT - Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)</b>				
3 μήνες	0.22 (1.48)	1.000	1.00 (1.77)	0.065	3 μήνες	-0.09 (0.06)	0.001	-0.06 (0.07)	<0.001
1 έτος	0.00 (0.00)	1.000	0.63 (2.28)	1.000	1 έτος	-0.04 (0.02)	0.748	-0.03 (0.06)	0.694
<b>Πολύπλοκο Σχέδιο - Άμεση</b>					<b>Flanker - Σωστές απαντήσεις</b>				
3 μήνες	4.67 (3.16)	0.059	1.65 (4.39)	1.000	3 μήνες	-0.22 (0.83)	1.000	0.17 (1.09)	1.000
1 έτος	3.88 (4.49)	0.287	2.54 (5.56)	0.155	1 έτος	-0.13 (0.84)	1.000	0.29 (0.81)	1.000
<b>Πολύπλοκο Σχέδιο - Καθυστερημένη</b>					<b>Flanker - Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)</b>				
3 μήνες	6.00 (6.63)	0.014	2.15 (5.42)	0.795	3 μήνες	-0.16 (0.09)	0.239	-0.10 (0.23)	0.285
1 έτος	6.19 (6.14)	0.009	3.44 (5.46)	0.029	1 έτος	-0.16 (0.18)	0.359	-0.10 (0.25)	0.217
<b>HVLT-R - Μάθηση</b>					<b>Set-Shifting - Σωστές απαντήσεις</b>				
3 μήνες	0.22 (3.38)	1.000	0.79 (5.11)	1.000	3 μήνες	-1.00 (2.29)	1.000	-0.13 (2.47)	1.000
1 έτος	1.25 (4.77)	1.000	-0.25 (3.59)	1.000	1 έτος	-1.63 (1.92)	1.000	0.17 (2.70)	1.000
<b>HVLT-R - Ανάκληση</b>					<b>Set-Shifting - Μέσος χρόνος αντίδρασης (ms)</b>				
3 μήνες	1.00 (1.66)	1.000	0.17 (2.12)	1.000	3 μήνες	-0.23 (0.08)	0.032	-0.16 (0.25)	0.008
1 έτος	0.88 (2.36)	1.000	-0.67 (2.12)	1.000	1 έτος	-0.08 (0.14)	1.000	-0.16 (0.26)	0.008

<b>HVLT-R - Αναγνώριση</b>			<b>1-Back</b>						
3 μήνες	0.67 (1.14)	1.000	0.63 (1.72)	1.000	3 μήνες	2.11 (3.18)	0.226	0.63 (2.90)	1.000
1 έτος	2.25 (1.17)	0.007	1.25 (1.68)	0.010	1 έτος	0.38 (2.20)	1.000	0.50 (2.90)	1.000
<b>Λεκτική ευχέρεια - Φωνημική</b>									
3 μήνες	2.45 (4.61)	0.789	2.00 (3.74)	0.144					
1 έτος	0.22 (3.70)	1.000	-0.08 (3.30)	1.000					
<b>Λεκτική ευχέρεια - Σημασιολογική</b>									
3 μήνες	1.45 (5.59)	1.000	1.54 (4.12)	1.000					
1 έτος	5.50 (5.01)	0.044	6.29 (5.50)	<0.001					
<b>Μνημονικό πεδίο ψηφίων - Προχωρητικά</b>									
3 μήνες	-0.11 (1.05)	1.000	-0.21 (1.44)	1.000					
1 έτος	0.25 (1.28)	1.000	0.17 (1.93)	1.000					
<b>Μνημονικό πεδίο ψηφίων - Οπισθοχωρητικά</b>									
3 μήνες	1.11 (1.27)	0.491	-0.04 (1.73)	1.000					
1 έτος	1.25 (2.05)	0.342	0.71 (1.12)	0.393					

**Συνοτομογραφίες:** MD: mean difference – μέση διαφορά, SD: standard deviation – τυπική απόκλιση, MoCA: Montreal Cognitive Assessment – Γνωστικής Εκτίμησης Μόντρεαλ, CPT: Continuous Performance Test – Δοκιμασία Συνεχούς Επίδοσης, ms: milliseconds – χιλιοστά του δευτερολέπτου, HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test-Revised – Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης του Hopkins-αναθεωρημένη μορφή.

**Σημειώσεις:** Τα μοντέλα είναι προσαρμοσμένα για την ηλικία (συνεχής), το φύλο, την εκπαίδευση (δημοτικό σχολείο και γυμνάσιο, λύκειο, τριτοβάθμια εκπαίδευση), τη σωματική δραστηριότητα (συνεχής) και τη βαθμολογία της δοκιμασίας στην αρχική αξιολόγηση (συνεχής). Οι τιμές p υποδηλώνουν τη στατιστική σημαντικότητα που προέκυψε από τον έλεγχο Wald.