

**Dalla prevenzione ai meccanismi
eziopatogenetici e fisiopatologici della
demenza:
un cambiamento di paradigma nel continuum
biologico del declino cognitivo. Lo studio PREV-
ITA-DEM**

ATTIVITA' 1.6

Titolo

**Fattori di rischio modificabili per MCI e demenza:
uno studio di coorte multicentrico nei CDCD**

Coorte di persone con MCI

Tabella. Descrizione delle caratteristiche al baseline della coorte con MCI e per stato di conversione a demenza a 3 anni di osservazione

	Totale N=102	Non convertiti N=43	Convertiti a demenza N=59	p-value
sex				0.52
F	56 (54.9%)	22 (51.2%)	34 (57.6%)	
M	46 (45.1%)	21 (48.8%)	25 (42.4%)	
Age	71.2±8.4	70.4±8.7	71.8±8.2	0.40
Study title				0.62
laurea	24 (23.5%)	11 (25.6%)	13 (22.0%)	
licenza elementare	17 (16.7%)	6 (14.0%)	11 (18.6%)	
media inferiore	21 (20.6%)	7 (16.3%)	14 (23.7%)	
media superiore	38 (37.3%)	19 (44.2%)	19 (32.2%)	
nessun titolo	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	
post-laurea	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	
Marital status				0.54
	12 (11.8%)	7 (16.3%)	5 (8.5%)	
celibe/nubile	9 (8.8%)	3 (7.0%)	6 (10.2%)	
coniugato/a	63 (61.8%)	27 (62.8%)	36 (61.0%)	
vedovo/a	18 (17.6%)	6 (14.0%)	12 (20.3%)	
Coexistence, only				0.80
0	70 (79%)	28 (80%)	42 (78%)	
1	19 (21%)	7 (20%)	12 (22%)	
MMSE_T0	26.2±2.2	26.8±2.3	25.8±2.0	0.023
MMSE_T0 corrected	24.9±2.1	25.4±2.5	24.5±1.8	0.034
CDR_T0				0.23
0	6 (8%)	1 (3%)	5 (12%)	
0.5	66 (90%)	28 (93%)	38 (88%)	
1	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	
ADL_T0				0.37
3	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	
4	2 (3%)	0 (0%)	2 (5%)	
5	10 (13%)	5 (16%)	5 (11%)	
6	62 (83%)	25 (81%)	37 (84%)	

IADL_T0	5.9±2.1	5.8±2.3	5.9±2.0	0.96
Diagnosi MCI, forma				0.002
amnesico	56 (54.9%)	17 (39.5%)	39 (66.1%)	
non-amnesico	25 (24.5%)	18 (41.9%)	7 (11.9%)	
non spec.	21 (20.6%)	8 (18.6%)	13 (22.0%)	
dominio				0.003
multiplo	36 (35.3%)	10 (23.3%)	26 (44.1%)	
singolo	15 (14.7%)	12 (27.9%)	3 (5.1%)	
non spec.	51 (50.0%)	21 (48.8%)	30 (50.8%)	

Tabella. Descrizione Farmaci e Patologie

	Totale N=102	Conversione a Demenza		p-value
		no N=43	si N=59	
Patologie				
cardio-respiratorie				0.73
no	29 (28.4%)	13 (30.2%)	16 (27.1%)	
si	73 (71.6%)	30 (69.8%)	43 (72.9%)	
endocrine-metab				0.62
no	48 (47.1%)	19 (44.2%)	29 (49.2%)	
si	54 (52.9%)	24 (55.8%)	30 (50.8%)	
gastro-ent/epat				0.83
no	82 (80.4%)	35 (81.4%)	47 (79.7%)	
si	20 (19.6%)	8 (18.6%)	12 (20.3%)	
oncologiche				0.88
no	92 (90.2%)	39 (90.7%)	53 (89.8%)	
si	10 (9.8%)	4 (9.3%)	6 (10.2%)	
altro				0.48
no	61 (59.8%)	24 (55.8%)	37 (62.7%)	
si	41 (40.2%)	19 (44.2%)	22 (37.3%)	
Farmaci				
anriaggreganti/anticoagulanti				0.64
no	27 (26.5%)	10 (23.3%)	17 (28.8%)	
si	14 (13.7%)	5 (11.6%)	9 (15.3%)	
si	61 (59.8%)	28 (65.1%)	33 (55.9%)	
analgesici				0.39
no	48 (47.1%)	19 (44.2%)	29 (49.2%)	
no	50 (49.0%)	21 (48.8%)	29 (49.2%)	

si	4 (3.9%)	3 (7.0%)	1 (1.7%)	
anticolinergici				0.69
	40 (39.2%)	18 (41.9%)	22 (37.3%)	
no	52 (51.0%)	22 (51.2%)	30 (50.8%)	
si	10 (9.8%)	3 (7.0%)	7 (11.9%)	
antidiabetici				0.5
	18 (17.6%)	6 (14.0%)	12 (20.3%)	
no	67 (65.7%)	31 (72.1%)	36 (61.0%)	
si	17 (16.7%)	6 (14.0%)	11 (18.6%)	
antiparkinsoniani				0.68
	20 (19.6%)	8 (18.6%)	12 (20.3%)	
no	79 (77.5%)	33 (76.7%)	46 (78.0%)	
si	3 (2.9%)	2 (4.7%)	1 (1.7%)	
antipertensivi				0.12
	7 (6.9%)	1 (2.3%)	6 (10.2%)	
no	23 (22.5%)	13 (30.2%)	10 (16.9%)	
si	72 (70.6%)	29 (67.4%)	43 (72.9%)	
ipolipemizzanti				0.91
	42 (41.2%)	18 (41.9%)	24 (40.7%)	
no	21 (20.6%)	8 (18.6%)	13 (22.0%)	
si	39 (38.2%)	17 (39.5%)	22 (37.3%)	
nessun Farmaco				0.88
	10 (9.8%)	4 (9.3%)	6 (10.2%)	
no	92 (90.2%)	39 (90.7%)	53 (89.8%)	

Tabella. Descrizione dei fattori di rischio

Conversione a 3 anni a qualunque forma di demenza				
	Totale	0 (No)	1 (Si)	p-value
	N=102	N=43	N=59	
Fattori di rischio				
età>65				0.11
	0 23 (22.5%)	13 (30.2%)	10 (16.9%)	
	1 79 (77.5%)	30 (69.8%)	49 (83.1%)	
scolarità bassa				0.16
	0 63 (61.8%)	30 (69.8%)	33 (55.9%)	
	1 39 (38.2%)	13 (30.2%)	26 (44.1%)	
Perdita udito				0.85

	0	87 (85.3%)	37 (86.0%)	50 (84.7%)	
	1	15 (14.7%)	6 (14.0%)	9 (15.3%)	
necessità apparecchio					0.60
	0	88 (86.3%)	38 (88.4%)	50 (84.7%)	
	1	14 (13.7%)	5 (11.6%)	9 (15.3%)	
trauma					0.60
	0	88 (86.3%)	38 (88.4%)	50 (84.7%)	
	1	14 (13.7%)	5 (11.6%)	9 (15.3%)	
ipertensione					0.32
	0	28 (27.5%)	14 (32.6%)	14 (23.7%)	
	1	74 (72.5%)	29 (67.4%)	45 (76.3%)	
alcool					0.45
	0	95 (93.1%)	41 (95.3%)	54 (91.5%)	
	1	7 (6.9%)	2 (4.7%)	5 (8.5%)	
obesità					0.052
	0	64 (94%)	32 (100%)	32 (89%)	
	1	4 (6%)	0 (0%)	4 (11%)	
Fumo					0.092
	0	78 (78.0%)	37 (86.0%)	41 (71.9%)	
	1	22 (22.0%)	6 (14.0%)	16 (28.1%)	
Depressione					0.84
	0	51 (50.0%)	22 (51.2%)	29 (49.2%)	
	1	51 (50.0%)	21 (48.8%)	30 (50.8%)	
Isolamento sociale					0.6
	0	44 (60%)	17 (57%)	27 (63%)	
	1	29 (40%)	13 (43%)	16 (37%)	
Inattività fisica					0.19
	0	29 (30%)	15 (38%)	14 (25%)	
	1	67 (70%)	25 (63%)	42 (75%)	
Inquinamento atmosferico					0.94
	0	24 (33%)	10 (33%)	14 (33%)	
	1	49 (67%)	20 (67%)	29 (67%)	
Diabete					0.53
	0	85 (83.3%)	37 (86.0%)	48 (81.4%)	
	1	17 (16.7%)	6 (14.0%)	11 (18.6%)	

COVID19					0.41
	0	44 (71%)	17 (65%)	27 (75%)	
	1	18 (29%)	9 (35%)	9 (25%)	
COVID19 Ospedalizzazione					0.39
	0	61 (98%)	26 (100%)	35 (97%)	
	1	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	
Dieta non mediterranea					0.22
	0	8 (7.8%)	5 (11.6%)	3 (5.1%)	
	1	94 (92.2%)	38 (88.4%)	56 (94.9%)	
Sonno_disturbi					0.071
	0	51 (50.0%)	26 (60.5%)	25 (42.4%)	
	1	51 (50.0%)	17 (39.5%)	34 (57.6%)	
Vista_disturbi					0.51
	0	90 (88.2%)	39 (90.7%)	51 (86.4%)	
	1	12 (11.8%)	4 (9.3%)	8 (13.6%)	

Incidenza di demenza:

In totale si sono verificati 69 casi di demenza, 10 dei quali dopo oltre 3 anni e mezzo di follow up e non sono stati inclusi nelle analisi. Per coloro seguiti oltre 3 anni, il tempo è stato troncato a 3 anni e 3 mesi (1186 giorni)

Sono stati considerati 59 casi di demenza (57.8%) dei quali 33 sono demenza di Alzheimer AD (32.35%).

Forme di demenza	N.	%
AD	33	55.93
mista	10	16.95
vascolare	6	10.17
Lewy Body	3	5.08
FTD	3	5.08
PPA	2	3.39
altro	2	3.39
Total	59	100

Demenza Fronto-temporale, Demenza a corpi di Lewy, altro=Eziologia Psichiatrica

Incidenza di qualunque forma di demenza (per 100 anni persona)

Number of records = 102

D	Y	Rate	Lower	Upper
59	2.0741	28.446	22.039	36.714

Notes: Rate = D/Y = failures/person-time (per 100).

Lower and Upper are bounds of 95% confidence intervals.

Incidenza di AD (per 100 anni persona)

Number of records = 102

D	Y	Rate	Lower	Upper
33	2.0741	15.910	11.311	22.380

Notes: Rate = D/Y = failures/person-time (per 100).

Tabella. Associazione dei fattori di rischio alla conversione a demenza. Modelli di Cox univariati

	Haz.Ratio	P>z	[95% conf. interval]
Età >=65anni	1.709	0.123	0.865 3.374
Eta al baseline, continua	1.027	0.108	0.994 1.061
Istruzione basso vs alto	1.588	0.079	0.948 2.66
Udito_perdita	1.245	0.546	0.611 2.534
Udito_apparecchio	1.25	0.538	0.614 2.546
Trauma	1.262	0.522	0.62 2.57
Ipertensione	1.218	0.521	0.667 2.222
Alcool	1.418	0.457	0.565 3.554
Obesità	3.834	0.014	1.31 11.223
Fumo	1.771	0.055	0.989 3.174
Depressione	1.105	0.702	0.662 1.845
isolamento	0.68	0.223	0.366 1.264
Inattività fisica	1.665	0.101	0.905 3.06
Inquinamento			
atmosferico	1.039	0.907	0.548 1.969
Diabete	1.172	0.635	0.608 2.258
COVID19	0.761	0.479	0.357 1.622
Dieta non mediterranea	1.676	0.384	0.524 5.359
Sonno disturbi	1.378	0.225	0.821 2.315
Vista disturbi	1.192	0.645	0.565 2.513

istruzione / obesità / Fumo /alcool / Sonno_disturbi / Vista_disturbi

Combinazioni dei fattori di rischio

Il 95% della coorte aveva 3 o più fattori di rischio (FR).

Numero medio di FR per conversione a demenza (0=m0, 1=si):

Two-sample t test with equal variances

Group	Obs	Mean	Std. err.	Std. dev.	[95% conf. interval]
0	43	5.674419	.3134506	2.055433	5.04185 6.306988
1	59	6.745763	.3423995	2.63002	6.060376 7.43115
Combined	102	6.294118	.2427709	2.451866	5.812525 6.77571
diff		-1.071344	.4823249		-2.028263 -.1144252

```

diff = mean(0) - mean(1)
H0: diff = 0
t = -2.2212
Degrees of freedom = 100

Ha: diff < 0
Pr(T < t) = 0.0143

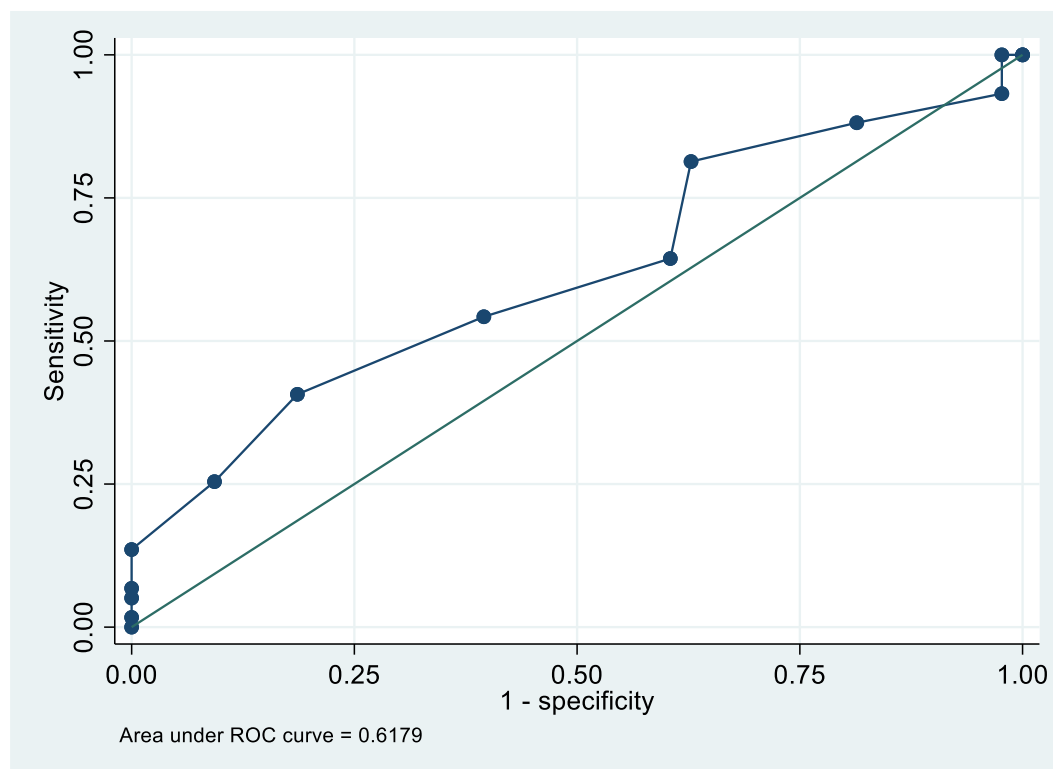
Ha: diff != 0
Pr(|T| > |t|) = 0.0286

Ha: diff > 0
Pr(T > t) = 0.9857

```

Dalla analisi della curva ROC, il numero di FR non risulta avere buona discriminazione. Applicando il metodo di Youden , il cut off ottimale è avere 7 o più fattori .

Figura. Curva ROC per il numero di FR



Empirical cutpoint estimation

```

Method: Youden
Reference variable: conv_3y (0=neg, 1=pos)
Classification variable: FR_n
Empirical optimal cutpoint: 7
Youden index (J): 0.221
SE(J): 0.0872
Sensitivity at cutpoint: 0.41
Specificity at cutpoint: 0.81
Area under ROC curve at cutpoint: 0.61

```

FR_ctp>=7	conversion at 3y		Total
	0	1	
0	26	27	53
	60.47	45.76	51.96
1	17	32	49
	39.53	54.24	48.04
Total	43	59	102
	100.00	100.00	100.00

Essendo i FR di numerosità elevata il 48% della coorte ha almeno 7 FR, pertanto si è cercato di selezionare le più “informative”.

Si noti che alcuni FR risultano in generale molto frequenti anche fra coloro che non sono convertiti (età ipertensione e inattività fisica) quindi a basso potere discriminante.

Dopo aver valutato varie combinazioni sono stati selezionati alcuni fattori di rischio si sono identificati coloro che avevano almeno 3 fra i seguenti 6 FR:

Istruzione / Obesità / Fumo / Alcool / Sonno_disturbi / Vista_disturbi

Modello di Cox per il numero di fattori di rischio

	Haz.Ratio	P>z	[95% conf.	interval]
Tutti i FR				
FR (n continuo)	1.142	0.023	1.019	1.28
FR>=7	1.378	0.223	0.823	2.306
Selezione di 6 FR				
FR_selez continuo	1.402	0.005	1.107	1.774
FR_selez >=3	2.669	0.001	1.485	4.794

Coorte di persone con demenza

Popolazione in studio

Tipo di demenza	Freq.	Percent
AD	104	63.03
mista	31	18.79
PPA	9	5.45
vascolare	8	4.85
FTD	7	4.24
LBD	1	0.61
altro	3	1.82
Non specificato	2	1.21
Total	165	100

Peggioramento clinico a 1 anno di follow-up

MMSE: diminuzione di almeno 2 punti (≥ 2) sullo score corretto per età e scolarità

MMSE_peggio r	Freq.	Percent	Cum.
0	63	44.68	44.68
1	78	55.32	100.00
Total	141	100.00	

NPI: aumento di almeno 4 punti

NPI_peggior r	Freq.	Percent	Cum.
0	85	64.39	64.39
1	47	35.61	100.00
Total	132	100.00	

Peggioramento dell'outcome combinato: peggioramento nel MMSE o NPI

Peggioramento in almeno una delle due scale

MMSE_peggi or	NPI_peggior		.	Total
	0	1		
0	37	21	5	63
1	49	25	4	78
.	1	1	22	24
Total	87	47	31	165

outcome	Freq.	Percent	Cum.
0	37	27.01	27.01
1	100	72.99	100.00
Total	137	100.00	

Nota. Le persone analizzabili per l'outcome primario sono 137: dei 165 presenti nel dataset, 5 non hanno alcuna visita e 142 hanno visita corrispondente a 1 anno ma 137 hanno l'outcome definito (a causa missing nei valori di MMSE o NPI)

Tabella. Descrizione delle caratteristiche al baseline della coorte con demenza, totale e per peggioramento clinico a un anno sull'outcome composito

	Peggioramento su outcome composito			p-value
	Total	0	1	
	N=137	N=37	N=100	
sexo				0.27
M	47 (34.3%)	10 (27.0%)	37 (37.0%)	
F	90 (65.7%)	27 (73.0%)	63 (63.0%)	
Età	71.1±9.3	73.5±9.3	70.3±9.1	0.07
Titolo di studio				0.25
Elementare	30 (21.9%)	11 (29.7%)	19 (19.0%)	
Laurea	31 (22.6%)	4 (10.8%)	27 (27.0%)	
Media inferiore	34 (24.8%)	11 (29.7%)	23 (23.0%)	
Media superiore	26 (19.0%)	6 (16.2%)	20 (20.0%)	
Nessuno	16 (11.7%)	5 (13.5%)	11 (11.0%)	
Scolarità, anni	10.2±5.4	8.6±4.8	10.7±5.5	0.04
Statocivile				0.9
celibe/nubile	6 (4.4%)	2 (5.4%)	4 (4.0%)	
coniugato/a	94 (68.6%)	26 (70.3%)	68 (68.0%)	
separato/a	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	
vedovo/a	36 (26.3%)	9 (24.3%)	27 (27.0%)	
convivenza, solo				0.63
0	118 (86.1%)	31 (83.8%)	87 (87.0%)	
1	19 (13.9%)	6 (16.2%)	13 (13.0%)	
familiarità				0.32
no	64 (47.1%)	20 (54.1%)	44 (44.4%)	
si	72 (52.9%)	17 (45.9%)	55 (55.6%)	

Anni dalla diagnosi	0.3±1.1	0.5±1.8	0.3±0.8	0.36
Incidenti	124 (90.5)	34 (91.9)	90 (90.0)	0.737
MMSE_T0	18.8±4.5	19.7±3.7	18.5±4.7	0.16
MMSE_T0_corr	18.0±4.5	19.0±3.5	17.6±4.8	0.10
CDR_T0				0.65
0.5	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (3.2%)	
1	69 (53.9%)	20 (58.8%)	49 (52.1%)	
1.5	3 (2.3%)	1 (2.9%)	2 (2.1%)	
2	50 (39.1%)	13 (38.2%)	37 (39.4%)	
3	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (3.2%)	
NPI_T0	27.5±19.8	25.7±20.9	28.1±19.4	0.53
ADL_T0				0.69
2	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	
3	2 (1.5%)	1 (2.9%)	1 (1.0%)	
4	16 (12.3%)	6 (17.6%)	10 (10.4%)	
5	19 (14.6%)	5 (14.7%)	14 (14.6%)	
6	92 (70.8%)	22 (64.7%)	70 (72.9%)	
IADL_T0	3.8±2.3	3.9±2.3	3.8±2.3	0.81
APOE				0.67
E2/E3	5 (5%)	2 (10%)	3 (4%)	
E3/E3	56 (58%)	12 (60%)	44 (58%)	
E3/E4	27 (28%)	5 (25%)	22 (29%)	
E4/E4	8 (8%)	1 (5%)	7 (9%)	
Patologie concomitanti:				
cardio-respiratorie				0.12
no	35 (25.5%)	13 (35.1%)	22 (22.0%)	
si	102 (74.5%)	24 (64.9%)	78 (78.0%)	
endocrine-metab				0.63
no	51 (37.2%)	15 (40.5%)	36 (36.0%)	
si	86 (62.8%)	22 (59.5%)	64 (64.0%)	
gastro-ent/epat				0.70
no	108 (78.8%)	30 (81.1%)	78 (78.0%)	
si	29 (21.2%)	7 (18.9%)	22 (22.0%)	
oncologiche				0.39
no	135 (98.5%)	37 (100.0%)	98 (98.0%)	
si	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	
altro				0.16

no	65 (48.9%)	14 (38.9%)	51 (52.6%)
si	68 (51.1%)	22 (61.1%)	46 (47.4%)

	Total	0	1	p-value
	N=137	N=37	N=100	
Anriaggreganti/anticoagulanti				0.054
no	36 (30.8%)	4 (15.4%)	32 (35.2%)	
si	81 (69.2%)	22 (84.6%)	59 (64.8%)	
Analgesici				0.31
no	103 (98.1%)	21 (95.5%)	82 (98.8%)	
si	2 (1.9%)	1 (4.5%)	1 (1.2%)	
Anticolinergici				0.67
no	100 (93.5%)	21 (95.5%)	79 (92.9%)	
si	7 (6.5%)	1 (4.5%)	6 (7.1%)	
Antidiabetici				0.42
no	88 (80.7%)	18 (75.0%)	70 (82.4%)	
si	21 (19.3%)	6 (25.0%)	15 (17.6%)	
Antiparkinsoniani				
no	102 (100.0%)	21 (100.0%)	81 (100.0%)	
Antipertensivi				0.1
no	40 (34.2%)	6 (21.4%)	34 (38.2%)	
si	77 (65.8%)	22 (78.6%)	55 (61.8%)	
Ipolipemizzanti				0.036
no	40 (37.7%)	13 (56.5%)	27 (32.5%)	
si	66 (62.3%)	10 (43.5%)	56 (67.5%)	
Nessun Farmaco				
no	108 (100.0%)	23 (100.0%)	85 (100.0%)	

Dati presentati come media±DS per le variabili continue, e n (%) per le variabili categoriche.
Incidenti: definiti se la diagnosi avvenuta entro 1 anno da T0

Fattori di rischio

		Peggioramento outcome composito			p-value
		Total N=137	0 N=37	1 N=100	
sesso					0.27
M		47 (34.3%)	10 (27.0%)	37 (37.0%)	
F		90 (65.7%)	27 (73.0%)	63 (63.0%)	
Età		71.1±9.3	73.5±9.3	70.3±9.1	0.07
età avanzata					0.28
	0	35 (25.5%)	7 (18.9%)	28 (28.0%)	
	1	102 (74.5%)	30 (81.1%)	72 (72.0%)	
bassa scolarità					0.067
	0	62 (45.3%)	12 (32.4%)	50 (50.0%)	
	1	75 (54.7%)	25 (67.6%)	50 (50.0%)	
Perdita udito					0.36
no		115 (85.2%)	29 (80.6%)	86 (86.9%)	
si		20 (14.8%)	7 (19.4%)	13 (13.1%)	
necessità apparecchio					0.49
no		117 (86.7%)	30 (83.3%)	87 (87.9%)	
si		18 (13.3%)	6 (16.7%)	12 (12.1%)	
Trauma					0.53
no		118 (86.1%)	33 (89.2%)	85 (85.0%)	
si		19 (13.9%)	4 (10.8%)	15 (15.0%)	
Ipertensione					0.12
no		51 (37.5%)	10 (27.0%)	41 (41.4%)	
si		85 (62.5%)	27 (73.0%)	58 (58.6%)	
Abuso di alcool					0.62
no		119 (86.9%)	33 (89.2%)	86 (86.0%)	
si		18 (13.1%)	4 (10.8%)	14 (14.0%)	
Obesità					0.76
	0	99 (89.2%)	21 (87.5%)	78 (89.7%)	
	1	12 (10.8%)	3 (12.5%)	9 (10.3%)	
Fumo					0.37
no		81 (60.4%)	24 (66.7%)	57 (58.2%)	
si		53 (39.6%)	12 (33.3%)	41 (41.8%)	

Depressione				0.56
no	50 (37.3%)	12 (33.3%)	38 (38.8%)	
si	84 (62.7%)	24 (66.7%)	60 (61.2%)	

Isolamento sociale				0.84
0	96 (72.7%)	25 (71.4%)	71 (73.2%)	
1	36 (27.3%)	10 (28.6%)	26 (26.8%)	

Inattività fisica				0.62
0	18 (13.1%)	4 (10.8%)	14 (14.0%)	
1	119 (86.9%)	33 (89.2%)	86 (86.0%)	

Inquinamento atmosferico				0.13
no	23 (18.5%)	9 (27.3%)	14 (15.4%)	
si	101 (81.5%)	24 (72.7%)	77 (84.6%)	

Diabete				0.32
no	108 (80.6%)	27 (75.0%)	81 (82.7%)	
si	26 (19.4%)	9 (25.0%)	17 (17.3%)	

COVID19				0.18
no	85 (69.7%)	26 (78.8%)	59 (66.3%)	
si	37 (30.3%)	7 (21.2%)	30 (33.7%)	

COVID19 ospedalizzazione				0.29
no	119 (97.5%)	33 (100.0%)	86 (96.6%)	
si	3 (2.5%)	0 (0.0%)	3 (3.4%)	

Dieta non mediterranea				0.16
0	21 (15.6%)	3 (8.3%)	18 (18.2%)	
1	114 (84.4%)	33 (91.7%)	81 (81.8%)	

Disturbi del sonno				0.25
no	63 (46.0%)	20 (54.1%)	43 (43.0%)	
si	74 (54.0%)	17 (45.9%)	57 (57.0%)	

Disturbi della vista				0.032
no	122 (91.7%)	30 (83.3%)	92 (94.8%)	
si	11 (8.3%)	6 (16.7%)	5 (5.2%)	

Bassa scolarità definita sul titolo di studio o comunque non superiore ai 10 anni.

Associazione tra la presenza del fattore di rischio e peggioramento. Modelli logistici univariati

Variabili	Odds ratio	p-value	[95% conf. interval]
Eta >65anni	0.60	0.282	0.24 1.52
Istruzione <10anni	0.48	0.069	0.22 1.06
udito_perdita	0.63	0.364	0.23 1.72
dito_apparecchio	0.69	0.494	0.24 2.00
trauma	1.46	0.531	0.45 4.71
ipertensione	0.52	0.126	0.23 1.20
alcohol	1.34	0.625	0.41 4.38
obesità	0.81	0.764	0.20 3.25
Fumo	1.44	0.373	0.65 3.20
Depressione	0.79	0.564	0.35 1.76
isolamento	0.92	0.841	0.39 2.16
inattività_fisica	0.75	0.625	0.23 2.43
Inquinamento	2.06	0.137	0.79 5.36
Diabete	0.63	0.323	0.25 1.58
COVID19	1.89	0.186	0.74 4.85
dieta_nomed	0.41	0.174	0.11 1.48
Sonno_disturbi	1.56	0.251	0.73 3.33
Vista_disturbi	0.27	0.042	0.08 0.95

Calcolo la somma dei FR

T-test rispetto all'outcome composito (group):

Group	Obs	Mean	Std. err.	Std. dev.	[95% conf. interval]	
0	37	7.432432	.3904655	2.375109	6.640532	8.224333
1	100	7.11	.2054288	2.054288	6.702385	7.517615
Combined	137	7.19708	.1829577	2.141465	6.83527	7.55889
diff		.3224324	.4126608		-.4936837	1.138549
diff = mean(0) - mean(1)				t =	0.7813	
H0: diff = 0				Degrees of freedom =	135	
Ha: diff < 0		Ha: diff != 0		Ha: diff > 0		
Pr(T < t) = 0.7820		Pr(T > t) = 0.4360		Pr(T > t) = 0.2180		

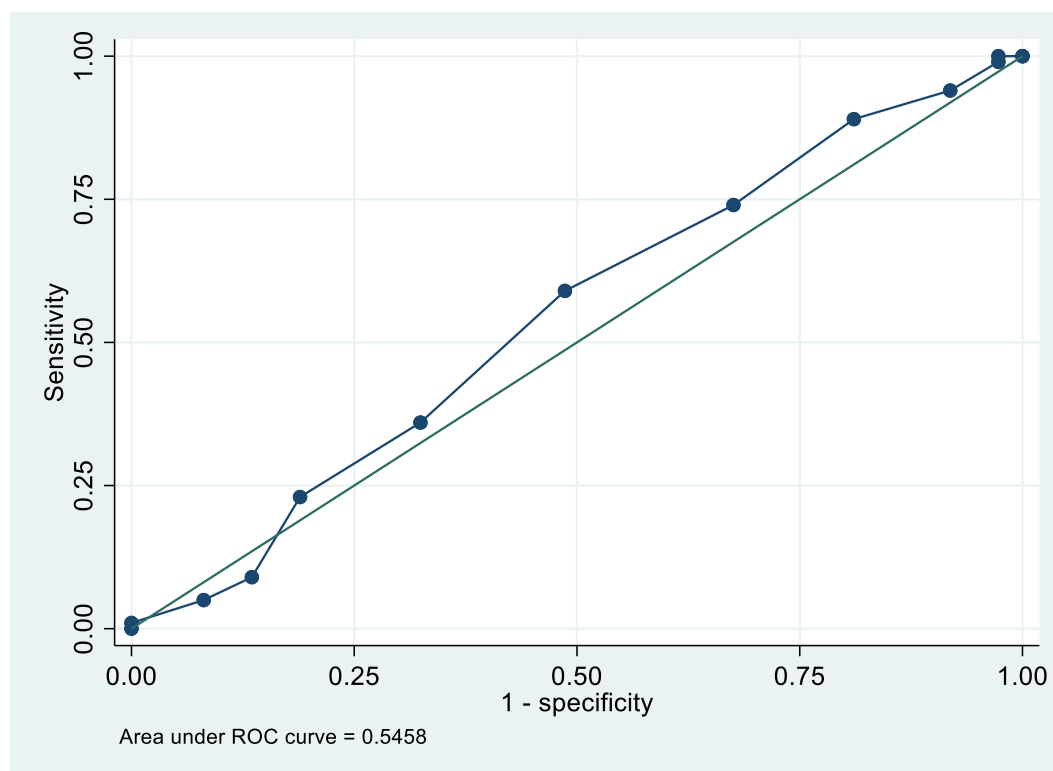
Regressione logistica univariata

outcome	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_n	.9312693	.0846244	-0.78	0.433	.7793394	1.112817
_cons	4.535898	3.151336	2.18	0.030	1.162217	17.7027

Multivariata

outcome	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_n	.9192175	.0908896	-0.85	0.394	.7572754	1.115791
sezzo	.6382471	.2777031	-1.03	0.302	.2720375	1.497438
eta_t0	.9710359	.0221811	-1.29	0.198	.9285206	1.015498
MMSE_T0_cor	.9271767	.0457466	-1.53	0.125	.8417138	1.021317
_cons	224.2203	424.8531	2.86	0.004	5.467848	9194.613

Curva ROC



Numero ottimale di FR per discriminare coloro che sono peggiorati da coloro che non sono peggiorati:

```

empirical cutpoint estimation
Method:                               Youden
Reference variable:                   outcome (0=neg, 1=pos)
Classification variable:              FR_n
Empirical optimal cutpoint:           4
Youden index (J):                     0.045
Sensitivity at cutpoint:              0.91
Specificity at cutpoint:              0.14
Area under ROC curve at cutpoint:     0.52

```

4 o più FR

FR_ctp4	Freq.	Percent	Cum.
0	8	5.84	5.84
1	129	94.16	100.00
Total	137	100.00	

outcome	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_ctp4	1.676471	1.269335	0.68	0.495	.3801118	7.394019
_cons	1.666667	1.217161	0.70	0.484	.398308	6.973944

Analisi dei fattori di rischio associati al peggioramento separatamente per le due scale cliniche

Peggioramento del MMSE a 1 anno

Modelli logistici.

MMSE_peggioramento	Odds ratio	P>z	[95% conf.	interval]
Eta>65 anni	0.987	0.974	0.461	2.114
Istruzione (<10anni)	0.585	0.119	0.298	1.148
udito_perdita	1.205	0.705	0.459	3.161
udito_apparecchio	1.267	0.648	0.46	3.488
trauma	0.779	0.606	0.302	2.01
ipertensione	0.834	0.606	0.418	1.663
alcool	0.783	0.628	0.291	2.107
obesità	0.957	0.943	0.284	3.222
Fumo	0.984	0.963	0.494	1.958
Depressione	1.376	0.365	0.69	2.744
isolamento	0.875	0.726	0.415	1.845
inattività_fisica	0.579	0.304	0.204	1.641
Inquinamento	1.031	0.947	0.414	2.568
Diabete	0.566	0.188	0.243	1.322
COVID19	2.022	0.086	0.906	4.514
dieta_nomed	0.346	0.051	0.119	1.006
Sonno_disturbi	1.268	0.484	0.652	2.468
Vista_disturbi	0.553	0.334	0.167	1.838
FR>=4	1.254	0.756	0.301	5.228

Peggioramento del NPI a 1 anno

Modelli logistici

NPI_peggior	Odds ratio	P>z	[95% conf.	interval]
Eta>65 anni	0.64	0.263	0.289	1.404
Istruzione (<10 anni)	0.85	0.649	0.416	1.726
udito_perdita	1.30	0.600	0.489	3.447
udito_apparecchio	1.22	0.699	0.44	3.406
trauma	1.42	0.490	0.527	3.811
ipertensione	0.68	0.309	0.329	1.422
alcool	4.63	0.004	1.608	13.322

obesità	1.10	0.879	0.326	3.709
Fumo	2.47	0.016	1.183	5.142
Depressione	0.91	0.813	0.434	1.925
isolamento	0.41	0.057	0.161	1.028
inattività_fisica	0.66	0.441	0.229	1.901
Inquinamento	2.08	0.180	0.714	6.069
Diabete	0.75	0.555	0.285	1.963
COVID19	1.31	0.514	0.584	2.928
dieta_nomed	2.40	0.139	0.752	7.66
Sonno_disturbi	2.90	0.006	1.364	6.17
Vista_disturbi	0.17	0.099	0.021	1.395
FR>=4	1.67	0.542	0.323	8.602

Confronto FR per MMSE e NPI

	Peggiorioramento del MMSE				Peggioramento del NPI			
	Odds ratio	p	[95% conf.	interval]	Odds ratio	p	[95% conf.	interval]
eta	0.987	0.974	0.461	2.114	0.951	0.013	0.91	0.99
istruzione	0.585	0.119	0.298	1.148	0.848	0.649	0.42	1.73
udito_perdita	1.205	0.705	0.459	3.161	1.298	0.6	0.49	3.45
udito_apparecchio	1.267	0.648	0.46	3.488	1.224	0.699	0.44	3.41
trauma	0.779	0.606	0.302	2.01	1.417	0.49	0.53	3.81
ipertensione	0.834	0.606	0.418	1.663	0.684	0.309	0.33	1.42
alcool	0.783	0.628	0.291	2.107	4.629	0.004	1.61	13.32
obesità	0.957	0.943	0.284	3.222	1.099	0.879	0.33	3.71
Fumo	0.984	0.963	0.494	1.958	2.466	0.016	1.18	5.14
Depressione	1.376	0.365	0.69	2.744	0.914	0.813	0.43	1.93
isolamento	0.875	0.726	0.415	1.845	0.406	0.057	0.16	1.03
inattività_fisica	0.579	0.304	0.204	1.641	0.659	0.441	0.23	1.90
Inquinamento	1.031	0.947	0.414	2.568	2.081	0.18	0.71	6.07
Diabete	0.566	0.188	0.243	1.322	0.748	0.555	0.29	1.96
COVID19	2.022	0.086	0.906	4.514	1.308	0.514	0.58	2.93
dieta_nomed	0.346	0.051	0.119	1.006	2.4	0.139	0.75	7.66
Sonno_disturbi	1.268	0.484	0.652	2.468	2.901	0.006	1.36	6.17
Vista_disturbi	0.553	0.334	0.167	1.838	0.173	0.099	0.02	1.40

Analisi per la coorte con AD (N=104)

Endpoint combinato (outcome) definito su 87 persone

Per le persone con AD 61 (70.1% ha sperimentato un peggioramento in almeno uno delle due scale (outcome combinato), 51 persone (56%) ha avuto un peggioramento nel MMSE e 29 (34.1%) nel NPI.

outcome	Odds ratio	P>z	[95% conf. interval]	Freq FR
eta_cat	0.40	0.135	0.12 1.33	0.75
istruzione	0.55	0.214	0.21 1.42	0.56
udito_perdita	3.11	0.301	0.36 26.70	0.09
udito_apparecchio	3.11	0.301	0.36 26.70	0.09
trauma	1.31	0.752	0.25 6.96	0.09
ipertensione	0.38	0.067	0.13 1.07	0.60
alcohol	1.81	0.473	0.36 9.18	0.11
obesità	0.35	0.282	0.05 2.35	0.06
Fumo	2.25	0.115	0.82 6.18	0.36
Depressione	0.93	0.887	0.36 2.42	0.55
isolamento	0.49	0.173	0.18 1.37	0.35
inattività_fisica	1.01	0.993	0.24 4.24	0.88
Inquinamento	1.48	0.528	0.44 5.02	0.84
Diabete	0.90	0.858	0.28 2.92	0.17
COVID19	2.44	0.12	0.79 7.49	0.32
dieta_nomed	0.56	0.399	0.14 2.17	0.85
Sonno_disturbi	2.02	0.143	0.79 5.15	0.43
Vista_disturbi	0.28	0.115	0.06 1.36	0.07

Analisi dei FR nella coorte di AD per peggioramento in MMSE e NPI. Modelli logistici univariati.

	MMSE_peggioramento				NPI peggioramento			
	Odds ratio	P>z	[95% conf. interval]		Odds ratio	P>z	[95% conf. interval]	
eta_cat	0.70	0.459	0.27 1.81		0.57	0.27	0.21 1.54	
istruzione	0.77	0.536	0.33 1.77		0.70	0.437	0.29 1.72	
udito_perdita	2.47	0.286	0.47 12.95		3.61	0.096	0.80 16.36	
udito_apparecchio	2.47	0.286	0.47 12.95		3.61	0.096	0.80 16.36	
trauma	0.98	0.975	0.25 3.91		0.62	0.571	0.12 3.27	
ipertensione	0.77	0.548	0.33 1.81		0.51	0.148	0.20 1.27	
alcohol	1.96	0.353	0.47 8.13		3.39	0.078	0.87 13.17	
obesità	0.37	0.288	0.06 2.35		0.95	0.956	0.15 6.08	
Fumo	1.70	0.229	0.72 4.06		2.33	0.071	0.93 5.85	
Depressione	2.27	0.062	0.96 5.35		0.88	0.775	0.35 2.19	
isolamento	0.63	0.333	0.25 1.60		0.15	0.014	0.03 0.68	
inattività_fisica	0.51	0.353	0.12 2.11		1.04	0.958	0.24 4.50	
Inquinamento	0.70	0.564	0.21 2.32		1.43	0.58	0.40 5.05	
Diabete	0.85	0.765	0.30 2.46		0.67	0.524	0.19 2.32	
COVID19	3.23	0.023	1.18 8.86		1.05	0.922	0.40 2.74	

dieta_nomed	0.60	0.395	0.19	1.94	1.39	0.609	0.40	4.89
Sonno_disturbi	1.83	0.16	0.79	4.23	4.06	0.005	1.53	10.76
Vista_disturbi	0.57	0.481	0.12	2.72	0.30	0.28	0.04	2.65

Presenza di più Fattori di Rischio

Analisi della variabile FR_n =somma fattori di rischio e per la categorizzata FR_ctp4 (avere 4 o più FR)

FR_ctp4	Freq.	Percent	Cum.
0	5	4.81	4.81
1	99	95.19	100.00
Total	104	100.00	

Logistic regression

Number of obs = 87

outcome	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]
FR_n	.9907675	.1063599	-0.09	0.931	.8027761 1.222782
_cons	2.504812	1.987931	1.16	0.247	.5287169 11.86662

Logistic regression

Number of obs = 87

outcome	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]
FR_ctp4	1.611111	1.521832	0.50	0.614	.252984 10.26025
_cons	1.5	1.369306	0.44	0.657	.2506422 8.976942

FR selezionati per lo studio sulla coorte MCI

istruzione/ obesità / Fumo / alcool / disturbi del sonno /disturbi della vista

Logistic regression

Number of obs = 87

outcome	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]
FR_selez_n	1.131178	.2526298	0.55	0.581	.7301785 1.752397
_cons	1.906424	.8345381	1.47	0.140	.8083617 4.496074

outcome	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]
FR_ctp3_selez	1.369565	.7939048	0.54	0.587	.4397048 4.265837
_cons	2.190476	.5768825	2.98	0.003	1.307274 3.670375

FR della Lancet

Analisi per la variabile =somma fattori di rischio Lancet e per la categorizzata FR_ctp3_Lancet (3 o più FR vs <3)

FR_ctp3_La	outcome		
ncet	0	1	Total
0	3	6	9
	33.33	66.67	100.00
1	23	55	78
	29.49	70.51	100.00
Total	26	61	87
	29.89	70.11	100.00

Logistic regression Number of obs = 87

outcome	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_Lancet_n	.9327805	.128637	-0.50	0.614	.711857	1.222267
_cons	3.255376	2.263695	1.70	0.090	.8331058	12.72044

Logistic regression Number of obs = 87

outcome	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_ctp3_Lancet	1.195652	.8960694	0.24	0.812	.2752203	5.194326
_cons	2	1.414214	0.98	0.327	.5001953	7.996876

outcome	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_ctp3_Lancet	2.366969	1.999265	1.02	0.308	.4520883	12.39258
sessio	1.097295	.5989178	0.17	0.865	.3764669	3.198307
eta_t0	.926483	.0301637	-2.35	0.019	.86921	.9875299
MMSE_T0_cor	.9055826	.0625312	-1.44	0.151	.7909553	1.036822
_cons	1585.142	3795.703	3.08	0.002	14.51521	173106.4

Logistic regression Number of obs = 91

MMSE_peggior	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_Lancet_n	1.023714	.1282653	0.19	0.852	.8008076	1.308667
_cons	1.143798	.7060466	0.22	0.828	.341128	3.83514

Logistic regression Number of obs = 91

MMSE_peggior	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_ctp3_Lancet	1.678571	1.186749	0.73	0.464	.4198952	6.71025
_cons	.8	.5366563	-0.33	0.739	.2148259	2.979157

Logistic regression Number of obs = 85

NPI_peggior	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_Lancet_n	.9493155	.1294079	-0.38	0.703	.726737	1.240063
_cons	.6610711	.4472864	-0.61	0.541	.1755164	2.489881

	NPI_peggior	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_ctp3_Lancet		.8496732	.6534217	-0.21	0.832	.1882153	3.835739
_cons		.6	.438178	-0.70	0.484	.1433909	2.51062

Selezione di un gruppo ristretto di FR nella coorte AD

istruzione_def +udito_perdita +alcool + Fumo + Depressione+ Sonno_disturbi

FR_ctp3_sel	ez3	Freq.	Percent	Cum.
0		65	62.50	62.50
1		39	37.50	100.00
Total		104	100.00	

Logistic regression

Number of obs = 87

	outcome	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_selez3_n		1.306604	.2767336	1.26	0.207	.8627056	1.978905
_cons		1.313395	.661101	0.54	0.588	.4897117	3.522492

Logistic regression

Number of obs = 87

	outcome	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_ctp3_selez3		1.602694	.7785066	0.97	0.332	.6185578	4.152606
_cons		1.941176	.5795202	2.22	0.026	1.081301	3.484844

Logistic regression

Number of obs = 87

	outcome	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_ctp3_selez3		1.138274	.6226127	0.24	0.813	.3896342	3.325345
sesso		1.012381	.5426117	0.02	0.982	.3540956	2.894459
eta_t0		.934029	.0290682	-2.19	0.028	.8787592	.992775
MMSE_T0_cor		.9125187	.066556	-1.26	0.209	.7909664	1.052751
_cons		1651.905	4094.183	2.99	0.003	12.83259	212645.3

Aggiungendo il COVID-19

	outcome	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_selez4_n		1.365784	.2556901	1.67	0.096	.9462973	1.971227

_cons		1.09265	.5452587	0.18	0.859	.4108766	2.905702

outcome		Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
-----+-----							
FR_ctp3_selez4		2.153846	1.031899	1.60	0.109	.8421848	5.508355
_cons		1.625	.5163347	1.53	0.127	.8717437	3.02913

outcome		Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
-----+-----							
FR_ctp3_selez4		1.624779	.8584877	0.92	0.358	.5768236	4.576625
sezzo		1.063054	.5751025	0.11	0.910	.3681824	3.069358
eta_t0		.9351529	.0289577	-2.17	0.030	.8800848	.9936668
MMSE_T0_cor		.9241303	.0660413	-1.10	0.270	.8033478	1.063072
_cons		960.2789	2361.972	2.79	0.005	7.739623	119144.8

Selezione FR per MMSE

FR considerati per l'analisi sulla somma del numero di FR o avere almeno tre tra i seguenti FR:

Istruzione \ udito_perdita \ alcool \ Fumo \ Depressione \ Sonno_disturbi

nota. inattività e inquinamento sono FR più diffusi, COVID19 molto associato ma non inserito seguendo logica di fattori indicati da WHO e Lancet

FR_ctp3_sel	MMSE_peggior		
	0	1	Total
-----+-----			
0	27	27	54
	67.50	52.94	59.34
-----+-----			
1	13	24	37
	32.50	47.06	40.66
-----+-----			
Total	40	51	91
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 1.9694 Pr = 0.161

Modello univariato -variabile continua somma dei FR selezionati

Logistic regression					Number of obs = 91	
MMSE_peggior		Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]
FR_sel_n		1.498429	.2880155	2.10	0.035	1.028076 2.183971
_cons		.5370456	.2459137	-1.36	0.175	.2188996 1.317581

Modello univariate - variabile categorica almeno 3 dei FR selezionati

MMSE_peggior		Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
-----+-----							
FR_ctp3_sel		1.846154	.8103413	1.40	0.162	.7809907	4.364052
_cons		1	.2721655	0.00	1.000	.5865868	1.704778

Modello multivariato

MMSE_peggior	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_ctp3_sel	1.378731	.6569052	0.67	0.500	.5418999	3.507841
sesso	.8735495	.4048566	-0.29	0.771	.3521992	2.16664
eta_t0	.979364	.0239872	-0.85	0.395	.9334605	1.027525
MMSE_T0_cor	.9131946	.0561065	-1.48	0.139	.809591	1.030056
_cons	29.21568	56.45212	1.75	0.081	.6620304	1289.3

Selezione FR per NPI

FR selezionati:

istruzione_def udito_perdita alcool Fumo Inquinamento dieta_nomed Sonno_disturbi

FR_ctp3_se	NPI_peggior		Total
16	0	1	
0	18	3	21
	32.14	10.34	24.71
1	38	26	64
	67.86	89.66	75.29
Total	56	29	85
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 4.8802 Pr = 0.027

Modelli logistico -variabile continua:

Logistic regression Number of obs = 85

NPI_peggior	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_sel_n	1.767009	.3696039	2.72	0.006	1.172718	2.662465
_cons	.0739102	.0577786	-3.33	0.001	.0159693	.3420765

Modello univariato- variabile categorica

Logistic regression Number of obs = 85

NPI_peggior	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_ctp3_sel	4.105263	2.76509	2.10	0.036	1.096519	15.36971
_cons	.1666667	.1039349	-2.87	0.004	.0490943	.5658042

Modello multivariato- variabile categorica

Logistic regression Number of obs = 85

NPI_peggior	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
FR_ctp3_sel	4.40856	3.148899	2.08	0.038	1.0872	17.87655
sesso	.85422	.4501749	-0.30	0.765	.3040784	2.399683
eta_t0	.9306172	.0271194	-2.47	0.014	.8789536	.9853174
MMSE_T0_cor	.9719042	.0635939	-0.44	0.663	.8549238	1.104891
_cons	43.2617	94.73522	1.72	0.085	.5917352	3162.858

Sono state esplorate varie combinazioni dei fattori di rischio il cui risultato dell'associazione con l'outcome (peggioramento nell'outcome composito, peggioramento nel MMSE e peggioramento nell'NPI) è sintetizzato nella tabella che segue.

Sintesi della combinazione dei FR esplorate

Outcome	Intera coorte				Coorte AD				
	composi to	composi to	MMSE	NPI	composi to	composi to	composi to	MMSE	NPI
FR selezionati									
eta									
istruzione	x	x	x		x	x	x	x	x
udito_perdita	x		x	x	x	x	x	x	x
trauma	x			x	x				
ipertensione	x				x				
alcool	x	x		x	x	x	x	x	x
obesità	x	x			x				
Fumo	x	x		x	x	x	x	x	x
Depressione	x		x		x	x	x	x	
isolamento	x				x				
inattività_fisica	x				x				
Inquinamento	x			x	x				x
Diabete	x				x				
COVID19							x		
dieta_nomed				x					x
Sonno_disturbi		x	x	x		x	x	x	x
Vista_disturbi	x	x			x				
Odds Ratio									
continuo	0.88	0.95	1.04	1.81*	0.93	1.30	1.37	1.50	1.77*
3 o più FR	1.39	1.04	1.23	3.01*	1.20	1.60	2.15	1.85	4.10*
>=3 aggiustato per eta sesso mmse	1.68	0.81	1.13	2.62*	2.37	1.14	1.63	1.38	4.41*

*Significativo al 5%

Nota. Le prime due selezioni corrispondono rispettivamente ai FR indicati dalla Lancet e ai FR identificati nello studio di coorte MCI.