

# L'approccio al paziente con declino cognitivo lieve: risultati di un'indagine in Medicina Generale

Alessandro Pirani<sup>1</sup>, Raffaele Antonelli Incalzi<sup>2</sup>, Giovanni Biggio<sup>3</sup>, Annachiara Cagnin<sup>4</sup>, Alessandra Marengoni<sup>5</sup>, Camillo Marra<sup>6</sup>, Ovidio Brignoli<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup> SIMG Firenze; <sup>2</sup> UOC Gerontologia, Policlinico Universitario Campus Biomedico, Roma; <sup>3</sup> Sezione di Neuroscienze, Dipartimento di Biologia Sperimentale, Università degli Studi di Cagliari; <sup>4</sup> Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Padova;

<sup>5</sup> UOC Medicina 1 a indirizzo geriatrico, ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; <sup>6</sup> UOC Neurologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; <sup>7</sup> ATS Brescia

## Summary

Mild neurocognitive decline (Mild Cognitive Impairment, MCI) is a mild impairment in memory and/or other cognitive functions without repercussions on the usual functional autonomy. The rationale for identifying MCI in General Practice is the early implementation of preventive and therapeutic measures. A national survey was carried out to study the General Practitioners (GPs) approach to MCI with a questionnaire of 12 questions (definition, epidemiology, diagnosis, in-depth investigations, therapy). The survey was completed by 214 GPs (38% F, 51.4% > 55 years). The definition of MCI was correct in 85% of GPs: the symptoms were mainly reported by the spouse (52%). In the presence of at least one symptom, the GPs applies psychometric tests in 47% of cases (MMSE: 60%, GPCog: 20%). The in-depth examinations prescribed are: blood exams (64%), brain CT scan (58%), Doppler of supra-aortic trunks (46%). The therapeutic measures managed by GPs are: dietary advice, lifestyle, therapy review, cholinergic drugs (11%) and nutrients for cognitive functions (35%). The GPs clinical approach to MCI was found to be adequate while the therapeutic approach is more heterogeneous. It is indicated to confirm these results in a larger sample of GPs and to promote in General Practice continuing medical education for the MCI.

## Introduzione

Il declino neurocognitivo lieve o minore (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) è uno stato di funzionalità cognitiva intermedio tra la normalità e le demenze. L'MCI può essere "amnesico" e "non amnesico" e le due forme sono caratterizzate dalla compromissione di una singola funzione cognitiva (singolo dominio) o di più funzioni cognitive (multidominio). I quattro sottotipi di MCI che si vengono a delineare possono evolvere in

una delle quattro principali forme di demenza: Alzheimer, vascolare, frontotemporale e a corpi di Lewy (Fig. 1)<sup>1,2</sup>.

La condizione di MCI è stata inclusa come nuova entità nosologica nel DSM-5 come "Disturbo neurocognitivo minore" e si differenzia dal disturbo neurocognitivo maggiore (le demenze) per la riduzione della memoria e/o di un'altra funzione cognitiva rispetto al normale livello precedente di funzionamento, ma senza che si manifestino ripercussioni sull'autonomia nelle attività di base e

strumentali della vita quotidiana, misurate con le scale ADL, IADL, FAQ<sup>3</sup>.

I fattori di rischio per il MCI sono: età, sesso maschile e bassa scolarità<sup>4</sup>. L'incidenza di MCI nella popolazione generale viene stimata tra 5,1 e 168 casi per 1.000 anni/persona e la prevalenza è pari al 5,9% nella popolazione con età superiore ai 60 anni, con un incremento per fasce d'età dal 4,5% tra 60 e 69 anni al 5,8% tra 70 e 79 anni fino al 7,1% tra 80 e 89 anni<sup>5</sup>. La condizione di MCI può rimanere stabile, regre-

## Conflitto di interessi

Ovidio Brignoli dichiara nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Pirani A, Antonelli Incalzi R, Biggio G, et al. L'approccio al paziente con declino cognitivo lieve: risultati di un'indagine in Medicina Generale. Rivista SIMG 2020;27(5):9-18.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

dire alla normalità, evolvere in demenza. Considerando vari studi prospettici, il tasso medio di stabilità a 3 anni del MCI è del 34% mentre il tasso medio annuo di remissione alla normalità è del 16% circa: la remissione è favorita dall'assenza di ApoE4 e disturbi della memoria episodica e dalla presenza di comorbilità medica o psichiatrica. Il tasso annuo di conversione da MCI a demenza, principalmente nella demenza di Alzheimer, varia dal 10 al 15%<sup>6</sup>.

Il razionale per l'individuazione tempestiva del MCI è la possibilità di attuare misure preventive e terapeutiche per ridurre la possibile evoluzione in demenza<sup>7</sup>. In quest'ambito un ruolo chiave spetta al medico di medicina generale (MMG), che conosce il paziente, la sua famiglia e/o i caregiver ed ha quindi la massima possibilità di cogliere i segnali di allarme del disturbo, sia mnemonici che comportamentali (ad esempio depressione a esordio tardivo), di individuarlo mediante strumenti idonei e di organizzare approfondimenti diagnostici e interventi terapeutici<sup>8</sup>. Per individuare la presenza di un disturbo neurocognitivo, il MMG dispone di uno strumento psicometrico, specifico per la Medicina Generale, (MG) di facile e rapida applica-

zione: il *General Practitioner Assessment of Cognition* (GPCog) (Fig. 2)<sup>9,10</sup>.

Attualmente non esistono dati di evidenza che identifichino una terapia farmacologica efficace, specifica del MCI. Considerate queste premesse, con il contributo della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), è stata organizzata una survey nazionale con lo scopo di identificare i punti di forza e di debolezza nell'attuale approccio al problema del MCI da parte del MMG.

### Materiali e metodi

Un gruppo multidisciplinare di sette esperti sul tema del MCI (due geriatri, due neurologi, due MMG appartenenti alla SIMG, un farmacologo) ha analizzato la tematica della gestione territoriale del MCI in Italia per mezzo di un'intervista a domande aperte registrate sottoposte a nove MMG distribuiti su tutto il territorio nazionale e aventi come macroaree: l'analisi dello scenario attuale del MCI in Italia, gli strumenti diagnostici e di intervento a disposizione del MMG, gli *unmet needs*. Una prima riunione del gruppo di studio avvenuta a Bologna il 7 giugno 2019 ha

avuto come obiettivo l'analisi delle interviste e la successiva elaborazione di una survey a tema. La survey è stata distribuita via mail a tutti i MMG iscritti alla SIMG, in italiano, a partire dal 26 luglio 2019, ed è rimasta disponibile per la compilazione fino al 30 settembre 2019. Una mail di reminder è stata inviata a coloro che non avessero ancora partecipato. L'adesione è stata su base volontaria e le risposte sono state anonimizzate. I dati demografici riferiti ai MMG partecipanti sono stati acquisiti tramite il database della SIMG. La survey è riportata in Tabella I. Si compone di 12 domande, di cui tre a risposta aperta e nove a scelta obbligata (5 a risposta unica e 4 a risposta multipla). I temi principali trattati sono stati la definizione (domanda 1), l'epidemiologia (domande 2 e 3), la diagnosi e le indagini di approfondimento (domande 4-9), la terapia del MCI (domande 10-12). Il gruppo di esperti si è riunito per la seconda volta a Bologna il 16 settembre 2019 per analizzare i dati preliminari.

### Risultati

Un totale di 214 MMG ha completato la survey nel periodo indicato. Tutte le domande

**FIGURA 1.**  
MCI: algoritmo diagnostico<sup>2</sup>.

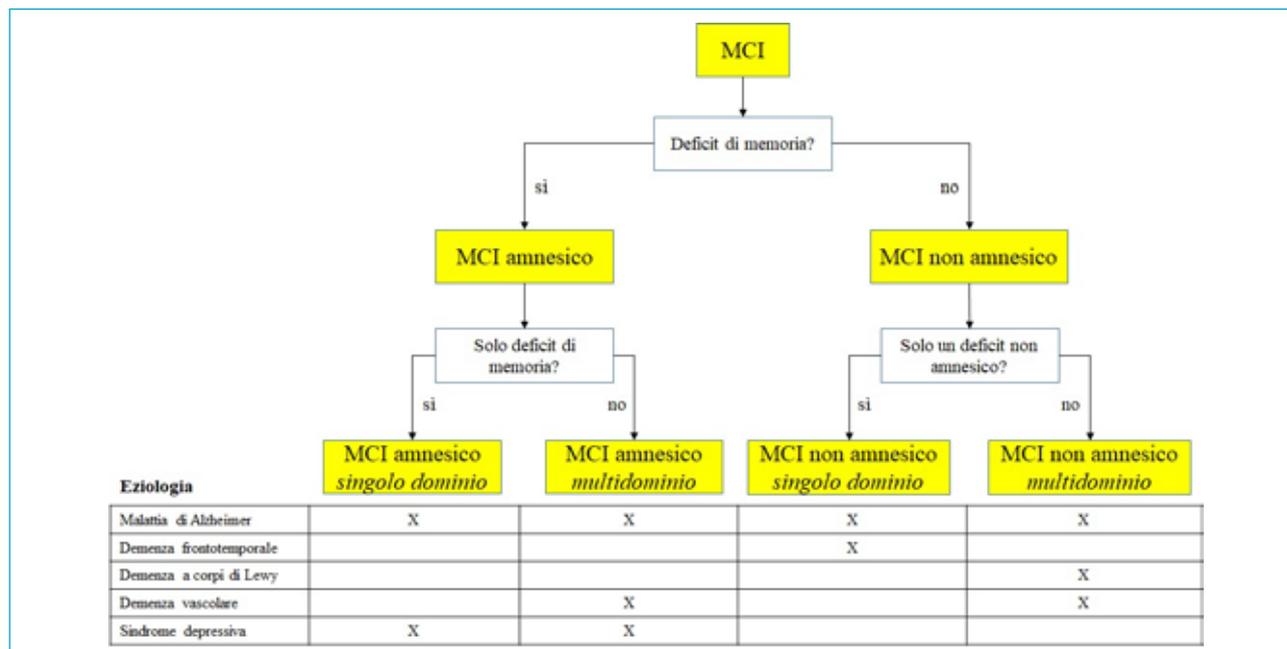


FIGURA 2.  
GPCog.

**GPCog (General Practitioner assessment of Cognition).** Breve test per valutare le funzioni cognitive in Medicina Generale

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Cognome Nome \_\_\_\_\_ Nato/a \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Anni di Scuola : \_\_\_

**A) VALUTAZIONE DEL PAZIENTE** Salvo indicazione contraria, formulare ogni domanda una volta sola.

**RICHIAMO 1° FASE Nominativo ed indirizzo da richiedere nella 2° fase**

1. "Ora Le dirò un nome ed un indirizzo. Le chiedo di ripeterli subito dopo di me". (Consentire massimo 4 ripetizioni per la memorizzazione: non si assegna punteggio) NUMERO RIPETIZIONI \_\_\_  
"Mario Rossi, Via Libertà 42, Pavia"

**Dopo l'ultima ripetizione** "Ricordi questo nome ed indirizzo perché Le chiederò di ripetermeli fra pochi minuti."

**ORIENTAMENTO TEMPORALE**

2. Mi dica la data di oggi? (solo la risposta esatta è valida)	Corretto	Sbagliato
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**FUNZIONALITÀ VISUOSPAZIALE** Disegno dell'Orologio

3. Per piacere, inserisca tutti i numeri delle ore (devono essere posizionati correttamente)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Per piacere disegni le lancette in modo che segnino le ore 11.10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**INFORMAZIONI 5.** Può raccontarmi un fatto di cronaca, una notizia riportata dai telegiornali o dai giornali in questa settimana?  
\_\_\_\_\_

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------

**RICHIAMO 2° FASE 6.** Mi può ripetere il nome e l'indirizzo che Le avevo chiesto di ricordare?

Mario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rossi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Via Libertà	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pavia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>TOTALE</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**PUNTEGGIO**

9: NORMALE

< 5: DETERIORAMENTO COGNITIVO

5-8: BORDERLINE. passare alla sezione B

**Punteggio DISEGNO DELL'OROLOGIO. Domanda 3:** Risposta corretta se i numeri 12, 3, 6 e 9 sono collocati nei quadranti giusti ed anche i restanti numeri delle ore sono inseriti in modo congruo. **Domanda 4.** Risposta corretta se le lancette sono puntate sui numeri 11 e 2 anche se l'esaminato/a non è riuscito a far distinguere la lancetta lunga da quella corta. **INFORMAZIONE.** Non sono necessarie risposte particolarmente dettagliate: l'importante è che l'intervistato dimostri di conoscere un evento recente riportato dai media nell'ultima settimana. Nel caso di risposte generiche, tipo "guerra" "molta pioggia", chiedere ulteriori dettagli: se l'intervistato non è in grado di fornirli classificare la risposta come "sbagliata".

**B) INTERVISTA CON IL FAMIGLIARE/CONOSCENTE** Chiedere: "Rispetto a qualche anno fa, il paziente..."

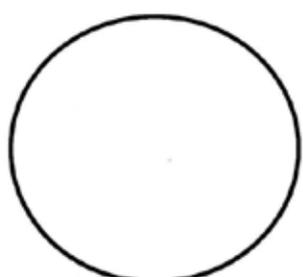
	SI	NO	Non so	N/A
I. ... ha più difficoltà a ricordare avvenimenti recenti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
II. ...ha più difficoltà a ricordare conversazioni a distanza di pochi giorni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
III. ...quando parla, ha più difficoltà a scegliere le parole giuste o tende a sbagliare le parole più spesso?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IV. ...è meno capace di gestire denaro e questioni finanziarie (ad es. pagare conti, programmare le spese) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V. ...è meno capace di gestire ed assumere i suoi farmaci da solo/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VI. richiede più assistenza per utilizzare i mezzi di trasporto (sia privati che pubblici)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**PUNTEGGIO**

SEZIONE A) = 5-8 + SEZIONE B) = ≤ 3 : DETERIORAMENTO COGNITIVO

SEZIONE A) = 5-8 + SEZIONE B) = 4-5 : DETERIORAMENTO COGNITIVO LIEVE, pre-clinico (Mild Cognitive Impairment) da monitorare ripetendo il GPCog ogni 6-12 mesi

**TOTALE**



## TABELLA I.

Domande nella survey.

<p><b>1. Cosa si intende per disturbo cognitivo lieve?</b></p> <p>a. Deficit di memoria e/o di altra funzione cognitiva senza ripercussioni sull'autonomia personale della vita quotidiana</p> <p>b. Deficit di memoria senza ripercussioni sull'autonomia personale della vita quotidiana</p> <p>c. Una condizione che descrive sempre la fase iniziale di una demenza</p> <p>d. Una condizione di disturbo cognitivo minimo giustificato dall'età del paziente</p>
<p><b>2. Tra i tuoi assistiti, qual è la percentuale di pazienti oltre i 65 anni affetti da disturbo cognitivo lieve? (risposta aperta)</b></p>
<p><b>3. Tra i tuoi assistiti, qual è la percentuale di pazienti oltre i 65 anni affetti da demenza? (risposta aperta)</b></p>
<p><b>4. Oltre alla perdita di memoria, quali tra i seguenti sintomi rappresentano per te dei segnali d'allarme per il disturbo cognitivo lieve? (più risposte possibili)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ripetitività</li> <li>• Perdita del filo del discorso</li> <li>• Difficoltà a trovare la parola giusta</li> <li>• Difficoltà a trovare la strada</li> <li>• Difficoltà a riconoscere le persone</li> <li>• Rallentamento nelle attività abituali</li> <li>• Ritiro sociale</li> <li>• Perdita di interessi</li> <li>• Calo dell'umore</li> <li>• Difficoltà alla guida</li> <li>• Difficoltà nell'orientamento temporale</li> <li>• Confusione nella gestione dei farmaci</li> <li>• Confusione nella gestione del denaro</li> <li>• Difficoltà nell'uso del telefono e/o del telecomando</li> <li>• Cambio di carattere</li> </ul>
<p><b>5. Chi riferisce, più spesso, i sintomi precedentemente elencati?</b></p> <p>a. Il paziente stesso</p> <p>b. Il coniuge</p> <p>c. I figli</p> <p>d. Altri parenti o amici</p> <p>e. Nessuno dei precedenti, li hai rilevati durante la visita</p>
<p><b>6. In presenza di uno o più sintomi precedentemente indicati cosa fai per prima cosa?</b></p> <p>a. Invi il paziente a uno specialista o centro specialistico di riferimento</p> <p>b. Utilizzi uno strumento di valutazione cognitiva</p> <p>c. Attendi e rivedi il paziente nel tempo</p> <p>d. Prescrivi autonomamente esami di approfondimento diagnostico</p>
<p><b>7. Quali strumenti di valutazione cognitiva utilizzi? (più risposte possibili)</b></p> <p>a. Colloquio clinico</p> <p>b. Test dell'orologio</p> <p>c. <i>Mini Mental State Examination</i></p> <p>d. MoCA</p> <p>e. GPCog</p> <p>f. f. MiniCOG</p> <p>g. Nessuno</p>
<p><b>8. In presenza di uno o più dei sintomi precedentemente indicati effettui una valutazione dello stato affettivo?</b></p> <p>a. No</p> <p>b. No, ma demando alla valutazione del centro specialistico</p> <p>c. Sì, sulla base del colloquio clinico con paziente e/o familiari</p> <p>d. Sì, utilizzando strumenti specifici (ad es. Hamilton, MADRS, PHQ2-9)</p>
<p><b>9. Se prescrivi autonomamente esami di approfondimento diagnostico, quali usi? (più risposte possibili)</b></p> <p>a. TAC cerebrale</p> <p>b. RM cerebrale</p> <p>c. Esami bioumorali</p> <p>d. ECG</p> <p>e. Doppler TSA</p>

(continua)

**TABELLA 1 (segue).****Domande nella survey.**

**10. Nel caso di diagnosi di disturbo cognitivo lieve quali provvedimenti terapeutici gestisci in autonomia? (più risposte possibili)**

- Consigli dietetici e di stile di vita
- Integratori specifici per la funzione cognitiva
- Farmaci antidepressivi e/o ansiolitici
- Revisione della terapia farmacologica cronica del paziente
- Farmaci con funzione coadiuvante colinergica
- Nessuno perché mancano dati di efficacia robusti

**11. Se prescrivi in autonomia terapie con farmaci con funzione coadiuvante colinergica (inibitori delle colinesterasi, coadiuvanti colinergici, colinomimetici, precursori di acetilcolina), quali utilizzi? (risposta aperta)**

**12. Se prescrivi delle terapie farmacologiche, lo fai perché?**

- Mi sembra che in qualche caso abbiano mostrato efficacia
- Perché sollecitato dal paziente e/o dai familiari
- Perché, pur dubitando dell'efficacia, mi sento in dovere di fare un tentativo

hanno avuto il 100% delle risposte, eccetto la 7 (213/214; 99,5%) e la 11 (56/214; 26,2%). La distribuzione per età dei partecipanti è risultata la seguente: 17,1% tra 25 e 35 anni, 12,1% tra 36 e 45 anni, 19,4% tra 36 e 45 anni e 51,4% oltre i 55 anni. Il 38% dei rispondenti è di sesso femminile. La distribuzione geografica si è configurata in modo omogeneo nel panorama nazionale: 33,8% Nord (Valle d'Aosta, Piemonte, Liguria, Lombardia, Veneto, Trentino Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna), 18,5% Centro (Toscana, Umbria, Abruzzo, Marche, Lazio) e 47,7% Sud e Isole (Campania, Basilicata, Puglia, Calabria, Sicilia, Sardegna).

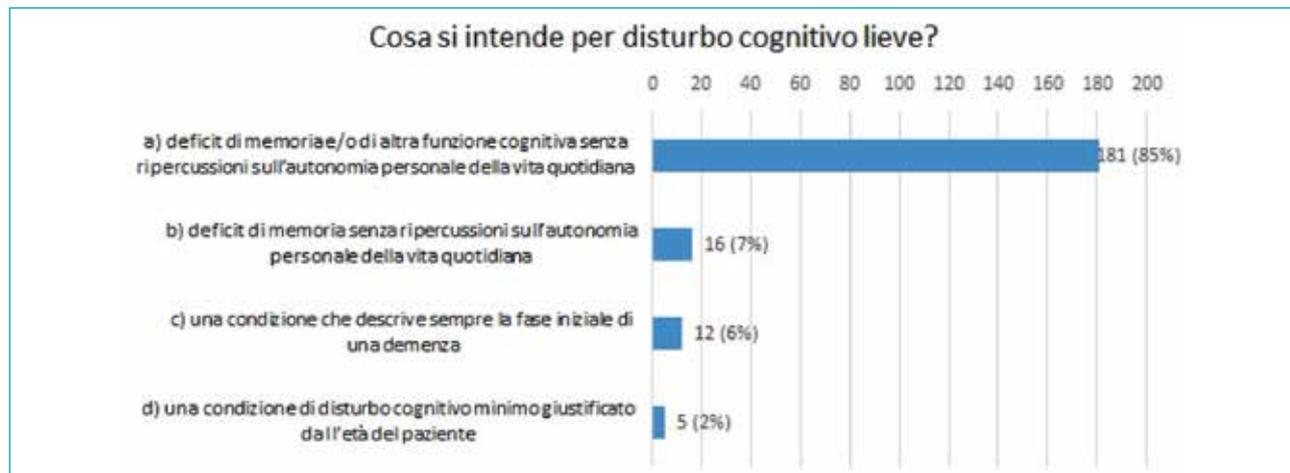
In merito alla definizione di MCI, l'85% dei MMG partecipanti ha risposto correttamente

(a) e un ulteriore 7% si è avvicinato alla risposta corretta (b). Le risposte c e d sono state scelte rispettivamente dal 6 e 2% del campione (Fig. 3).

La percentuale media stimata di assistiti per MMG partecipante affetti da MCI è risultata del 12,4% e affetti da demenza del 5,9%. Va sottolineato che si tratta di una stima individuale, in quanto non esiste una codifica specifica per MCI nei programmi operativi dei MMG.

Oltre alla perdita di memoria, la definizione di MCI include anche il deficit di altre funzioni cognitive che rappresentano importanti segnali di allarme. In accordo con la risposta alla domanda 1, i MMG partecipanti, oltre che per i disturbi di memoria, si sono dimostrati in grado di riconoscere precocemente

il MCI (domanda 4), principalmente basandosi sui cambiamenti di carattere, di umore, di interessi e sul ritiro sociale (ripetività: 57%; difficoltà a trovare la parola giusta: 54%; confusione nella gestione dei farmaci: 49%; perdita di interessi: 48%; rallentamento nelle attività abituali: 46%; calo dell'umore: 45%; perdita del filo del discorso: 44%; cambiamento di carattere: 43%; ritiro sociale: 41%; difficoltà nell'orientamento temporale: 40%). Viceversa, alcuni aspetti più tipici delle demenze sono stati considerati marginalmente, in particolare l'abilità alla guida, che nel MCI è spesso a lungo conservata (difficoltà a trovare la strada: 36%; confusione nella gestione del denaro: 31%; difficoltà a riconoscere le persone: 30%; difficoltà nell'uso del telefono

**FIGURA 3.****Domanda 1.**

e/o del telecomando: 28%; difficoltà alla guida: 15%).

I sintomi, secondo l'esperienza dei MMG partecipanti, sono riferiti principalmente dal coniuge (52%) e in misura molto minore da altre persone vicine al paziente, dal soggetto stesso o dal MMG in autonomia (5%) (Fig. 4).

In presenza di almeno un sintomo sospetto per MCI, il MMG valuta il paziente con un test psicometrico nel 47% dei casi, mentre il 16% ha un atteggiamento attendistico e un altro 16% prescrive autonomamente esami di approfondimento diagnostico. Ciò significa che nel 79% dei casi il MMG agisce in prima battuta in modo autonomo.

Gli strumenti di valutazione cognitiva più

utilizzati in ambito MCI sono risultati il *Mini Mental State Examination* (MMSE) (60%) e il semplice colloquio clinico (54%). Il 20% utilizza il GPCog, mentre un ruolo marginale è riservato ad altri strumenti quali test dell'orologio (21%), MiniCOG (1%) e MoCA (0%). Il 6% dei MMG non utilizza alcuno strumento di valutazione cognitiva.

Lo stato affettivo del paziente rientra nella definizione di MCI. In linea con la conoscenza del problema da parte dei MMG <sup>11</sup>, esso è valutato nel 58% dei casi mediante colloquio clinico e solo nel 16% dei casi mediante strumenti specifici. Un altro 16% non lo valuta ma demanda allo specialista, mentre il 10% dei casi non considera questo aspetto. Pertanto, il 74% dei MMG considera lo

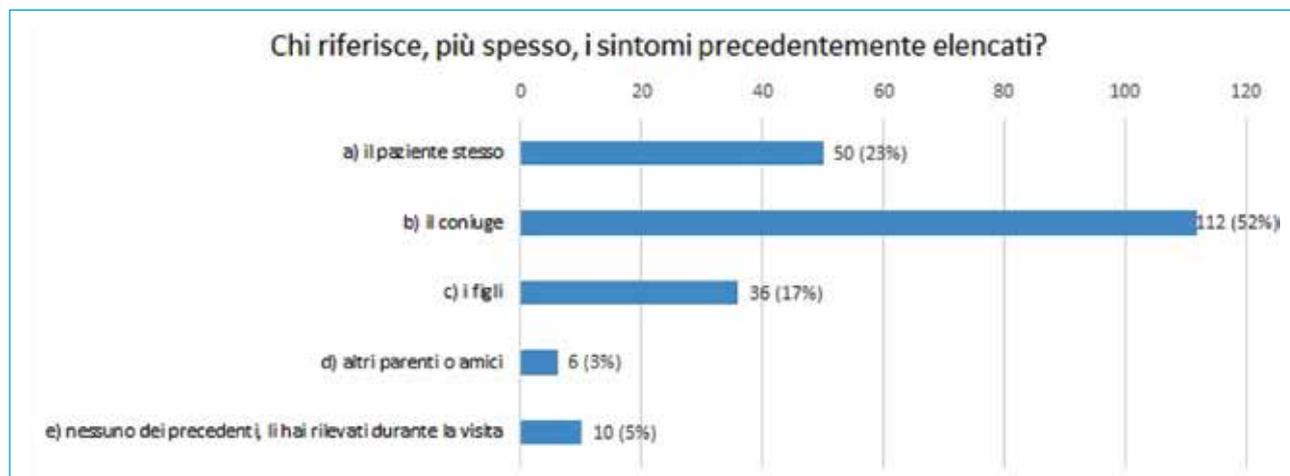
stato affettivo, ma solo il 16% lo misura utilizzando strumenti standardizzati.

Gli esami di approfondimento più frequentemente prescritti autonomamente dal MMG sono esami biumorali (64%), la TAC cerebrale (58%) e il Doppler dei tronchi sovraortici (46%). Un ruolo minore viene riservato alla RM cerebrale (29%) e all'elettrocardiogramma (16%).

Una volta accertata la diagnosi, i provvedimenti terapeutici più frequentemente gestiti in autonomia dal MMG sono illustrati in Figura 5. Non essendoci a tutt'oggi terapie di provata efficacia per il MCI, consigli dietetici e di stile di vita e revisione della terapia farmacologica sono gli atteggiamenti più frequentemente messi in atto dal MMG in

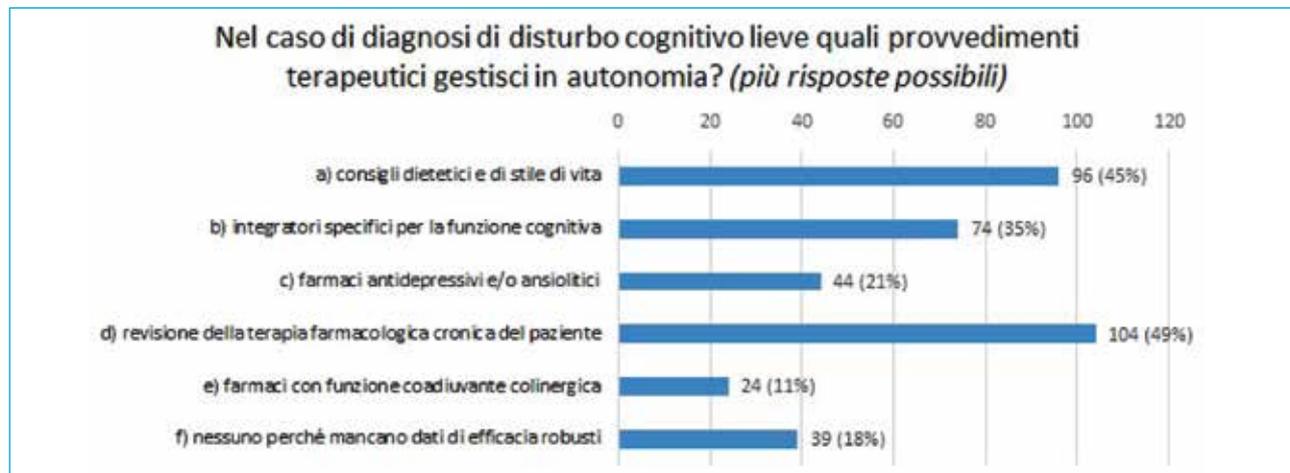
**FIGURA 4.**

**Domanda 5.**

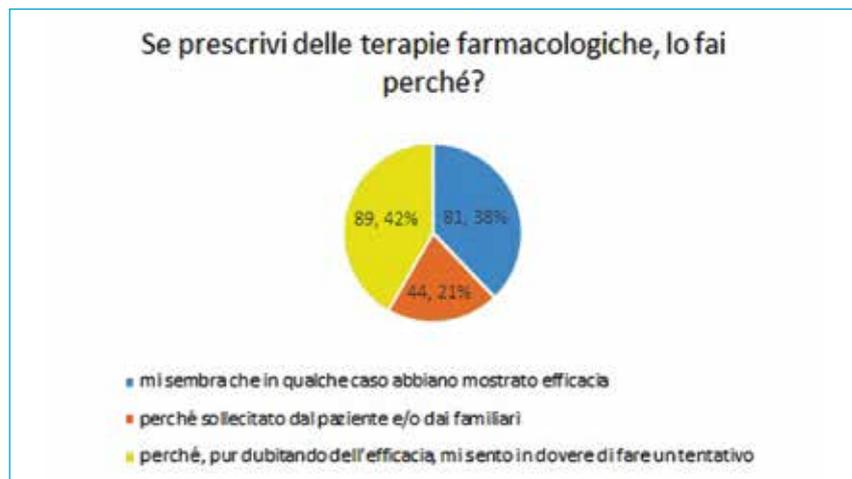


**FIGURA 5.**

**Domanda 10.**



**FIGURA 6.**  
Domanda 12.



quanto possono influenzare positivamente il decorso del MCI<sup>12</sup>. Soltanto l'11% prescrive farmaci colinergici, a fronte di un 35% di integratori specifici per le funzioni cognitive. Considerando i farmaci a funzione colinergica prescritti dal MMG, tutte le otto molecole in commercio sono state riportate, senza preferenza specifica. Tuttavia, questa risposta è stata pressoché evitata dai partecipanti alla survey. La Figura 6 riporta le motivazioni della prescrizione di una terapia farmacologica per il MCI: si vince l'attitudine a credere all'efficacia della stessa o comunque a fare un tentativo.

## Discussione

### Approccio clinico

La presente survey indica che i MMG conoscono la condizione di MCI e si adoperano per approfondirne gli aspetti diagnostici, ma hanno un approccio terapeutico eterogeneo e basato sull'esperienza individuale. La conoscenza della definizione diagnostica di questa condizione da parte del MMG è risultata ottimale, passo fondamentale per instaurare diagnosi e terapia precoce. Tuttavia, è anche plausibile che l'alta percentuale di risposte corrette (l'85%) per quanto riguarda la definizione di MCI sia una stima ottimistica e legata a un bias di reclutamento dei rispondenti, vale a dire che i MMG partecipanti a una survey su

base volontaria sono anche i più sensibilizzati al tema in oggetto. È risultata corretta la capacità dei MMG di cogliere le alterazioni non mnesiche tipiche del MCI, cioè quelle riguardanti i cambiamenti di comportamento, personalità, umore e interessi e il ritiro sociale. Allo stesso tempo la possibilità di confrontarsi con un familiare/conoscente (informatore), per lo più il coniuge, è fondamentale per il MMG al fine di confermare o, spesso, raccogliere *ex novo* la sintomatologia del paziente in quanto anche il paziente con MCI può presentare anosognosia, caratteristica clinica frequente dei disturbi neurocognitivi sia minori che maggiori<sup>13</sup>. Una volta riconosciuti i segnali di allarme, il MMG li affronta perlopiù autonomamente in duplice modalità: una quota esigua di MMG ha un atteggiamento attendistico, che giustifica i sintomi come secondari a eventi personali/familiari temporanei del paziente, mentre la maggior parte di MMG fa ricorso ad approfondimenti diagnostici o a centri specialistici. Entrambi gli atteggiamenti sono giustificati dal fatto che il MMG conosce bene il paziente e la sua famiglia. Anche in questo caso, la sensibilizzazione al tema dei MMG che hanno risposto alla survey potrebbe essere responsabile dell'alta percentuale di utilizzo di strumenti di valutazione cognitiva appropriati (47%) e dell'atteggiamento autonomo (16%) nella gestione diagnostica. La tendenza ad agire in prima battuta in modo autonomo

è anche legata probabilmente al fatto che, non essendoci una terapia dimostrata per il MCI, il ricorso allo specialista è meno pressante (21%). Tra gli strumenti di valutazione cognitiva più utilizzati risultano in primis il MMSE (60%) e il colloquio clinico (54%). Se il secondo fa parte della tradizionale pratica clinica del MMG, il MMSE è un retaggio della cultura medica tradizionale, in quanto è ancora richiesto per i certificati di invalidità e quindi spesso riportato dagli specialisti dei Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD). Tuttavia, il MMSE è un test lungo e difficile da somministrare, con errori strutturali che lo rendono poco sensibile nella valutazione del MCI soprattutto nel caso dei pazienti con riserva cognitiva elevata (*ceiling effect*)<sup>14</sup>. Lo strumento più sensibile e specifico per la MG (GPCog) (Fig. 2) è stato scelto solo dal 20% dei partecipanti. Tenendo presente che la proposta di inserire questo strumento nella valutazione del MMG è recente, e che quindi il suo impiego non è ancora diffuso, tale risultato appare incoraggiante<sup>15</sup>. Ancora una volta può avere un ruolo il bias legato al fatto che una parte dei rispondenti può aver partecipato a corsi SIMG inerenti al tema. Infatti, una survey italiana rivolta a 92 CDCD ha evidenziato come nel 98,5% dei casi il MCI sia diagnosticato col MMSE e nell'83,9% col test dell'orologio<sup>16</sup>. Un risultato meno incoraggiante è stato ottenuto con la valutazione dello stato affettivo, considerato nel 74% dei casi ma realmente misurato solo nel 16%. Tra coloro che prescrivono approfondimenti diagnostici, i partecipanti scelgono esami biomorali, TAC cerebrale e Doppler dei tronchi sovraortici. Benché preferita dai neurologi, la RM cerebrale è di difficile prescrizione in prima battuta dal MMG: l'interpretazione di questa risposta va fatta considerando che alla domanda 6 solo il 16% dei MMG prescrive autonomamente esami di approfondimento diagnostico.

### Approccio terapeutico

Molti studi hanno evidenziato come la plasticità neuronale, cioè la singolare proprietà dei neuroni di modificare in tempi rapidi o a lungo termine non solo la funzione ma anche la morfologia (in seguito a stimoli ambientali, endocrini, farmacologici o a

insulti patologici), al fine di garantire il mantenimento dell'attività, abbia consentito uno straordinario avanzamento nella comprensione dei meccanismi molecolari e neurochimici alla base dei processi sia di vulnerabilità che di resilienza ai disturbi della sfera cognitiva, emozionale e affettiva<sup>17,18</sup>.

L'importanza dei danni derivanti dalla perdita delle proprietà plastiche dei neuroni è stata dimostrata dalle recenti scoperte ottenute attraverso gli studi di *Brain Imaging* che hanno evidenziato quanto la struttura e la funzione neuronale vengano modificate di continuo dalle interazioni sociali, incluse quelle del network informatico. Queste interazioni sociali hanno svolto nell'evoluzione un ruolo fondamentale nello sviluppo della neocorteccia e quindi delle performance cognitive dell'uomo<sup>19</sup>.

La complessità molecolare e strutturale associata alla corteccia prefrontale, alla corteccia del cingolo e alle aree (ippocampo, amigdala) della regione limbica a esse legate e la complessa interconnettività tra queste aree indica quanto sia difficile trovare molecole che selettivamente vadano a interagire su uno o più singoli bersagli (neurotrasmettitori, recettori, enzimi) capaci di modulare le alterate funzioni cognitive. Questa premessa spiega perché attualmente non esistono dati di evidenza che identifichino una terapia farmacologica efficace e specifica del MCI.

Una volta diagnosticato il MCI, il MMG si trova ad affrontare il problema di una terapia che a tutt'oggi ha scarse dimostrazioni di efficacia. Consigli dietetici e di stile di vita (45%) e revisione della terapia farmacologica assunta (49%) sono risultati le principali scelte dei MMG. È dimostrato infatti che il mantenimento della neuroplasticità nell'invecchiamento è legato all'adozione di corretti stili di vita e alla riduzione del rischio cardiovascolare<sup>20</sup>. Recenti ricerche hanno dimostrato come lo status cardiovascolare ideale sia associato a una riduzione del 30-35% del rischio futuro di sviluppare demenze, pertanto sono basilari la prevenzione e la correzione dei fattori di rischio cardiovascolari già a partire dai 40 anni<sup>21</sup>. Nell'ambito degli stili di vita, le ore di sonno rivestono un ruolo rilevante. Recenti studi hanno dimostrato che disturbi cronici nel

pattern del sonno sono associati a perdita di trofismo neuronale e aumentata vulnerabilità per il decadimento cognitivo fino alla demenza nei soggetti geneticamente predisposti. La mancanza di un numero sufficiente di ore di sonno ristoratore impedisce al cervello di poter eliminare, attraverso il liquido cefalorachidiano, i metaboliti tossici prodotti dai neuroni e dalla glia<sup>22</sup>. Di un certo rilievo è l'utilizzo degli antidepressivi/ansiolitici (Fig. 5: 21%) che potrebbe essere spiegato con il tentativo di trattare un disturbo affettivo riconosciuto nel MCI; tuttavia, la modalità di formulazione della domanda non permette di chiarire il motivo per cui tali classi di farmaci sono usate in prima battuta dai MMG. Il 18% dei rispondenti non crede in alcun trattamento del MCI e probabilmente demanda allo specialista la scelta di un programma terapeutico. Tuttavia, chi prescrive una terapia farmacologica lo fa principalmente perché crede nell'efficacia della stessa o comunque per fare un tentativo.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica specifica del MCI, risulta particolarmente ingiustificato lo squilibrio tra l'ampio ricorso agli integratori (35%) e lo scarso utilizzo dei farmaci con funzione coadiuvante colinergica (11%), anche se attualmente non esistono trattamenti farmacologici accettati per il MCI da parte di FDA o EMA. Gli integratori sono costosi, di dubbia efficacia e possono presentare effetti collaterali, mentre per i farmaci con funzione coadiuvante colinergica esiste un razionale fisiopatologico. È possibile che il sotto-utilizzo di farmaci ad azione coadiuvante colinergica sia causato da una scarsa conoscenza da parte del MMG dei meccanismi d'azione di tali farmaci rispetto alla fisiopatologia del decadimento cognitivo. Inoltre, la somministrazione di antidepressivi e/o ansiolitici è risultata discretamente ampia (21%).

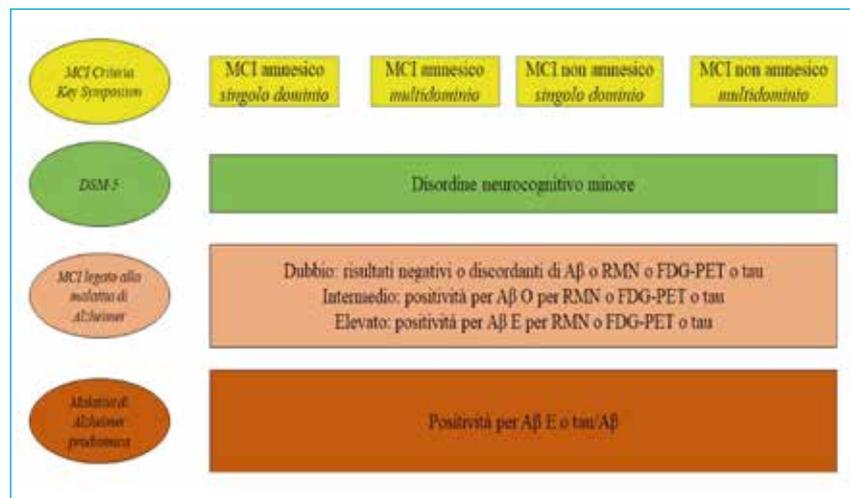
Il deficit neurotrasmettitoriale universalmente riconosciuto dalla fine degli anni Settanta come il più importante nello sviluppo dei sintomi cognitivi della demenza di Alzheimer è quello colinergico, conseguente all'atrofia del nucleo basale di Meynert<sup>23</sup>. L'importanza del deficit colinergico nella demenza di Alzheimer è stata confermata in un recentissimo lavoro di mappatura della perdita neuronale e accu-

mulo di ammassi neurofibrillari a carico del nucleo basale di Meynert<sup>24</sup>.

I farmaci più comunemente utilizzati per la terapia delle demenze, applicabili nel contesto del MCI, sono riconducibili ad alcune classi specifiche che antagonizzano il deficit di acetilcolina nelle sinapsi. Poiché l'acetilcolina liberata nello spazio sinaptico viene rapidamente degradata dall'enzima acetilcolinesterasi, gli inibitori di questi enzimi come donepezil, rivastigmina e galantamina permettono di mantenere una sufficiente disponibilità cerebrale di acetilcolina e possono essere utili nel rallentare, ma non arrestare, i meccanismi apoptotici che si traducono nella degenerazione dei neuroni provocata dalla malattia di Alzheimer<sup>25</sup>. Nella prima decade degli anni 2000, numerosi trial randomizzati controllati sono stati condotti con questi composti utilizzati principalmente per il potenziamento cognitivo nei malati con demenza di Alzheimer e per il trattamento della demenza a corpi di Lewy e MCI, ma nessuno ha avuto successo nel ritardare la progressione del MCI verso le forme maggiori<sup>26</sup>.

Va sottolineato che, tra le possibili cause di insuccesso dei trial sopracitati, può essere annoverata la metodologia di selezione dei campioni che, negli anni 2000, era prevalentemente clinico-psicometrica e relativa al MCI amnesico, il quale poteva evolvere anche in altre forme di demenza come la vascolare in cui non è chiaramente documentato un deficit colinergico. Da qui la necessità di delineare meglio il profilo del MCI per stabilire con maggiore certezza il tipo di demenza in cui potrà evolvere, che ha portato a integrare le caratteristiche clinico-psicometriche del MCI con i biomarker (liquido cerebrospinale: amiloide, proteina tau; neuroimaging: TC/RM, PET-FDG, PET Amiloide, PET-Tau) (Fig. 7)<sup>2</sup>. Si può ritenere pertanto che il deficit colinergico sia ancora uno dei target del trattamento farmacologico del MCI amnesico anche se non l'unico, in quanto la perdita di neuroni colinergici è preceduta da un precoce *impairment* funzionale degli stessi neuroni, conseguente all'accumulo di molecole tossiche di peptide beta-amiloide, proteine tau, ammassi neurofibrillari e successiva riduzione di connettività tra i neuroni colinergici e quelli

FIGURA 7.

MCI: algoritmo diagnostico aggiornato con l'inserimento dei biomarker<sup>2</sup>.

di natura noradrenergica, dopaminergica, GABAergica e glutammatergica.

Considerata la scarsa efficacia delle sopralencate molecole nel migliorare il deficit cognitivo, più di recente sono state utilizzate altre classi di farmaci come i farmaci psicostimolanti e i nootropi.

Il piracetam (2-oxo-1-pirrolidina acetamide), originariamente utilizzato nel trattamento della malattia di Alzheimer e in altre forme di demenze causate da danni vascolari (ictus), esplica la sua azione aumentando il rilascio di alcuni neurotrasmettitori (ad esempio colinergici, dopaminergici, noradrenergici) e attivando i loro recettori. Questo composto è il precursore per l'intero gruppo di racetams, a cui appartengono altre sostanze quali oxiracetam, aniracetam o pramiracetam composti, come quelli descritti in precedenza, con scarsa efficacia nel migliorare la memoria e la concentrazione in diverse forme di disfunzioni cognitive<sup>27</sup>.

Considerato che ai vari tipi di demenza sono associate significative alterazioni nella stabilità e fluidità della membrana dei neuroni, e quindi una ridotta disponibilità dell'acetilcolina a livello sinaptico, più di recente sono state proposte molecole alternative capaci di potenziare l'attività colinergica e normalizzare il contenuto di fosfolipidi a livello di membrana, quali potenziali mezzi terapeutici capaci di riattivare o quanto meno rallentare i processi molecolari associati al decadimento cognitivo.

Tra queste colina, citicolina e L-alfa-glicerolofosforiletanolamina (L-alfa-GFE), precursori della sintesi dei fosfolipidi di membrana e della sintesi dell'acetilcolina, sono state proposte per le loro potenziali capacità terapeutiche, per migliorare la neuroplasticità e i livelli di noradrenalina e dopamina<sup>28,29</sup>. In particolare, L-alfa-GFE è un precursore di due fosfolipidi, fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, che svolgono un ruolo chiave nel modulare la fluidità della membrana cellulare, condizione imprescindibile per garantire le migliori performance funzionali della cellula. Infatti, a livello cerebrale, una migliore fluidità di membrana permette ai neuroni di sostenere la moltitudine di modificazioni funzionali e morfologiche di adattamento, in tempo reale o a lungo termine, in risposta agli stimoli ambientali<sup>30</sup>.

Uno studio recente *in vitro* dimostra che L-alfa-GFE è capace di favorire il metabolismo mitocondriale, ridurre la produzione di radicali liberi e lo stato di infiammazione in cellule staminali neurali umane. Tali meccanismi, associati alla capacità della molecola di favorire l'attività del neurone colinergico, suggeriscono il potenziale terapeutico di questo composto in condizioni di decadimento cognitivo<sup>31,32</sup>. In particolare, L-alfa-GFE, attraverso un'azione sul metabolismo mitocondriale, previene l'accumulo di radicali liberi e, interagendo con i meccanismi intracellulari che inibiscono l'apoptosi neu-

ronale, può esercitare un'azione neuroprotettiva e quindi migliorare l'apprendimento e la memoria e ridurre il declino cognitivo. Inoltre, in modelli sperimentali L-alfa-GFE favorisce la neurotrasmissione colinergica mediante l'aumento di fosfatidilcolina e acetilcolina. Pertanto, questo nootropo, oltre a stabilizzare la fluidità di membrana, agisce anche sul principale meccanismo implicato nelle demenze<sup>31,32</sup>.

## Limiti

La presente survey presenta dei limiti. Gli MMG che hanno risposto sono soci SIMG e questo potrebbe non necessariamente rappresentare la totalità degli atteggiamenti della MG in questo ambito. Si ricordi a tal proposito l'adesione al questionario da parte di MMG probabilmente sensibili al tema del MCI e che possono aver partecipato a dei corsi dedicati e organizzati dalla SIMG stessa.

## Conclusioni

Questa survey fornisce una visione d'insieme dell'approccio del MMG al MCI evidenziando una sostanziale congruità e coerenza dell'iter diagnostico. La diversificazione del medesimo infatti rappresenta verosimilmente una corretta attitudine a tarare le scelte sulle situazioni individuali, quindi un buon esempio di tailoring clinico. Il limite riconosciuto, cioè una possibile preselezione dei probandi, può essere interpretato in termini positivi: le azioni di promozione e sensibilizzazione condotte dalla SIMG hanno portato alla selezione di un campione con ottima attitudine diagnostica verso il MCI. A porre in dubbio questa prospettiva di lettura resta il prevalente ricorso al MMSE anziché a strumenti di più agevole impiego e riconosciuta utilità, quali il GPCog, introdotto di recente nella pratica della MG. La nostra interpretazione critica delle scelte terapeutiche è in realtà fondata più sulla considerazione delle evidenze biologiche e precliniche che sull'analisi di concordanza tra condotta terapeutica e raccomandazioni univoche e condivise, sostanzialmente inesistenti. Pertanto, anche sul versante terapeutico l'approccio del MMG al MCI pare

congruo rispetto alla formazione/informazione scientifica che il MMG riceve. In conclusione, a fronte dei risultati più che soddisfacenti della survey, resta l'esigenza di esplorare l'approccio al paziente con declino cognitivo lieve in un campione decisamente più ampio e rappresentativo dei MMG. Inoltre, la chiave di lettura dei risultati induce a promuovere ulteriori azioni di formazione e sensibilizzazione dei MMG al problema MCI. Ad esempio emerge la necessità di adeguare la formazione del MMG sulla variegata eziopatogenesi del MCI e sulle possibili conseguenti evoluzioni in disturbi neurocognitivi maggiori tipo Alzheimer, vascolare, frontotemporale, Lewy body e forme miste. A tal fine, una diretta collaborazione con i CDCD potrebbe diversificare l'iter diagnostico, con variabile coinvolgimento degli specialisti e selettivo ricorso ad accertamenti per patologie, come sindrome delle apnee ostruttive e depressione, in grado di coinvolgere la sfera cognitiva. La razionalizzazione dell'approccio e, con essa, dei ruoli specialistici e degli accertamenti a esso funzionali perseguirebbe il duplice obiettivo dell'efficacia diagnostica e del rapporto costo/efficacia, scopo primario del ruolo del MMG.

## Bibliografia

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22:404-18.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition (DSM-5)*. Washington, DC: APA 2013.
- Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2012;78:342-51.
- Vanacore N, Di Pucchio A, Lacorte E, et al. Dal mild cognitive impairment alla demenza: qual è il ruolo della sanità pubblica? Position statement. *Recenti Prog Med* 2017;108:211-5.
- Qarni T, Salardini A. A multifactor approach to mild cognitive impairment. *Semin Neurol* 2019;39:179-87.
- WHO. Risk reduction of cognitive decline and dementia. World Health Organization 2019.
- Bianchetti A, Brignoli O. Le manifestazioni iniziali delle demenze. 29-58. In: Guaita A, Trabucchi M (a cura di). *Le Demenze. La Cura e le Cure*. Maggioli Editore 2016.
- Brodaty H, Pond D, Kemp NM, et al. The GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:530-4.
- Pirani A, Brodaty H, Martini E, et al. The validation of the Italian version of the GPCOG (GPCOG-It): a contribution to cross-national implementation of a screening test for dementia in general practice. *Int Psychogeriatrics* 2010;22:82-90.
- Biggio G, Brignoli O, Bruni AC, et al. Depressione dell'anziano nell'ambulatorio del MMG: dai sintomi alla terapia. *SIMG* 2017;1(Suppl.).
- Foster NL, Bondi MW, Das R, et al. Quality improvement in neurology: mild cognitive impairment quality measurement set. *Neurology* 2019;93:705-13.
- Gerretsen P, Chung JK, Shah P, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Anosognosia is an independent predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease and is associated with reduced brain metabolism. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e1187-96.
- Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. Third ed. Oxford University Press 2006.
- Pirani A, Benini L, Codeluppi PL, et al. Il GPCOG nel case-finding del deterioramento cognitivo in Medicina Generale: esperienze nella pratica ambulatoriale. *SIMG* 2017;6:20-4.
- Limongi F, Noale M, Bianchetti A, et al. The instruments used by the Italian centres for cognitive disorders and dementia to diagnose mild cognitive impairment (MCI). *Aging Clin Exp Res* 2019;31:101-7.
- Cicchetti D, Curtis WJ. The developing brain and neural plasticity: implications for normality, psychopathology, and resilience. In: Cicchetti D, Cohen DJ (eds.). *Developmental psychopathology: developmental neuroscience*. John Wiley & Sons Inc 2006, pp. 1-64.
- Burini C, Leonard WR. The evolutionary roles of nutrition selection and dietary quality in the human brain size and encephalization. *Nutr* 2018;43:19-25.
- Falk EB, Bassett DS. Brain and social networks: fundamental building blocks of human experience. *Trends Cogn Sci* 2017;21:674-90.
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396:413-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, et al. Associations between vascular risk across adulthood and brain pathology in late life: evidence from a british birth cohort. *JAMA Neurol* 2019;77:175-83. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3774>
- Grubb S, Lauritzen M. Deep sleep drives brain fluid oscillations. *Science* 2019;366:572-3.
- Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, et al. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 1984;225:1168-70.
- Hanna Al-Shaikh FS, Duara R, Crook JE, et al. Selective vulnerability of the nucleus basalis of meynert among neuropathologic subtypes of Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2020;77:225-33. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3606>
- Terry AV, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306: 821-7.
- Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:CD009132.
- Wilms W, Woźniak-Karczewska M, Corvini PF, et al. Nootropic drugs: Methylphenidate, modafinil and piracetam - Population use trends, occurrence in the environment, ecotoxicity and removal methods - A review. *Chemosphere* 2019; 233:771-85.
- Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The role of citicolina in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging* 2015;10:1421-9.
- Vance JE, Tasseva G. Formation and function of phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine in mammalian cells. *Biochim Biophys Acta* 2013;1831:543-54.
- Dawaliby R, Trubbia C, Delporte C, et al. Phosphatidylethanolamine is a key regulator of membrane fluidity in eukaryotic cells. *J Biol Chem* 2016;291:3658-67.
- Bisaglia M, Venezia V, Biglieri M, et al. alpha-Glycerolphosphorylethanolamine rescues astrocytes from mitochondrial impairment and oxidative stress induced by amyloid beta-peptides. *Neurochem Int* 2004;44:161-70.
- Daniele S, Da Pozzo E, Iofrida C, et al. Human Neural Stem cell aging is counteracted by alpha-glycerolphosphorylethanolamine. *ACS Chem Neurosci* 2016;7:952-63.