



**SOCIETÀ
ITALIANA
DI PSICHIATRIA**

Evidence based Psychiatric Care

Journal of the Italian Society of Psychiatry

www.evidence-based-psychiatric-care.org

XXIX Congresso Nazionale Associazione Italiana Medicina del Sonno (AIMS)

Sonno e ricerca

Nuove prospettive per una medicina integrata

Genova, 13-15 settembre 2019

Simposio

Approccio cronobiotico nel trattamento dei disturbi del sonno
nell'età adulta e nell'anziano

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

SUPPLEMENTO 1 | Vol. 06 | 1_2020

Evidence based Psychiatric Care

Journal of the Italian Society of Psychiatry

SUPPLEMENTO 1 | Vol. 06 | 1_2020



Editors-in-Chief

Enrico Zanalda
Massimo Di Giannantonio

Deputy Editors

Bernardo Carpiello
Giancarlo Cerveri
Massimo Clerici
Domenico De Berardis
Guido Di Sciascio
Paola Rocca
Antonio Vita

International Scientific Board

Arango Celso, Madrid
Fleischhacker Wolfgang, Innsbruck
Fountoulakis Konstantinos N, Thessaloniki
Grunze Heinz, Newcastle upon Tyne
Leucht Stefan, Munchen
Rihmer Zoltan, Budapest
Jakovljevic Miro, Zagabria
Gorwood Philip, Paris
Demyttenaere Koen, Leuven
Höschl Cyril, Praga
Tiihonen Jari, Stockholm

Editorial coordinator and secretary

Lucia Castelli - lcastelli@pacineditore.it
Tel. +39 050 3130224 - Fax +39 050 3130300

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa

Managing Editor

Patrizia Alma Pacini

Publisher

Pacini Editore Srl
via Gherardesca 1 - 56121 Pisa, Italy
Tel. +39 050 313011 - Fax +39 050 313000
www.pacinimedica.it

Journal registered at "Registro pubblico degli Operatori della Comunicazione"
(Pacini Editore Srl registration n. 6269 - 29/8/2001)

ISSN 2421-4469 (online)

Registration in progress at the Tribunal of Pisa

Il contenuto del fascicolo rispecchia esclusivamente l'esperienza degli Autori.

Nel presente report sono riportate le citazioni bibliografiche prodotte dai singoli relatori. Le affermazioni non referenziate esprimono opinioni o esperienze personali.

Tutti i diritti riservati. È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

La massima cura possibile è stata prestata per la corretta indicazione dei dosaggi dei farmaci eventualmente citati nel testo, ma i lettori sono ugualmente pregati di consultare gli schemi posologici contenuti nelle schede tecniche approvate dall'Autorità competente.

Contents

Introduzione	1
Intervista al Presidente dell'AIMS <i>Giuseppe Plazzi</i>	2
Simposio: Approccio cronobiotico nel trattamento dei disturbi del sonno nell'età adulta e nell'anziano <i>Moderatori: Lino Nobili, Biancamaria Guarnieri</i>	
Cambiamenti fisiologici e parafisiologici del sonno in relazione all'età: focus sugli aspetti neurocognitivi <i>Dario Arnaldi</i>	3
Sonno e comorbidità cardiovascolari <i>Carolina Lombardi</i>	7
Trattamento cronobiotico nel paziente insonne over 55 <i>Dario Arnaldi, Carolina Lombardi</i>	11
Interviste ai Relatori <i>Dario Arnaldi, Carolina Lombardi</i>	17

Finito di stampare nel mese di Marzo 2020
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinieditore.it





Introduzione

L'AIMS (Associazione Italiana di Medicina del Sonno) è una società scientifica professionale multidisciplinare dedicata a promuovere la ricerca scientifica e la formazione clinica rivolta alla conoscenza del sonno e alla diagnosi e trattamento dei suoi disturbi.

La società è stata fondata nel 1990 e le sue finalità istituzionali sono quelle di promuovere la ricerca scientifica sul sonno, promuovere la formazione clinica rivolta alla diagnosi e al trattamento dei disturbi del sonno e della veglia, fornire standard di accreditamento dei centri per assicurare professionalità, efficienza e rispetto delle linee guida nella cura dei pazienti.

L'AIMS è membro della federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane (FISM).

Dal 13 al 15 settembre si è tenuto a Genova il XXIX Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana Medicina del Sonno.

Questo Congresso è il punto di riferimento per la ricerca e la formazione nell'ambito della medicina del sonno in Italia e tradizionalmente è anche un momento di incontro di diverse discipline, che includono la neurologia, la psichiatria, la pneumologia, l'otorinolaringoiatria, la chirurgia maxillo-facciale, l'odontoiatria, la pediatria, la neuropsichiatria infantile, la cardiologia, la medicina del lavoro, la medicina legale e la medicina generale.

Quest'anno il titolo del congresso è stato "Sonno e ricerca: nuove prospettive per una medicina integrata" e ha affrontato tematiche di estrema attualità, contestualizzate sul fronte della ricerca, della terapia e delle prospettive future. Un Congresso molto stimolante e innovativo che ha fornito una panoramica sempre più ampia e interdisciplinare della Medicina del Sonno.

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>



Open Access

© Copyright by Pacini Editore Srl



Intervista al Presidente dell'AIMS

Giuseppe Plazzi

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Settore scientifico disciplinare: MED/26
Neurologia; Presidente Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS)



Giuseppe Plazzi

“Ricerca” e “Medicina integrata” sono le due parole chiave del Congresso: qual è lo stato dell’arte nell’ambito della Medicina del sonno?

La medicina del sonno è una branca non accademica, che mette in contatto diverse specialità mediche impegnate nello studio dei processi fisiopatologici che avvengono durante il sonno. L’Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS) si occupa anche della ricerca di base sui processi cognitivi legati al sonno e abbraccia tutte le discipline mediche che hanno un interesse specifico sul sonno, quali neurologia, pneumologia, chirurgia, cardiologia e pediatria.

Quali sono gli orientamenti futuri della Società?,

L’Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS) vuole occuparsi del trattamento dei disturbi del sonno e, in ambito italiano, dell’accesso alle cure dei pazienti che ne soffrono e si prefigge come obiettivo quello di stimolare la ricerca scientifica nel prossimo triennio, all’insegna della massima collaborazione tra le diverse branche della Medicina.

L’impressione è che i disturbi del sonno stiano sempre più acquisendo la connotazione di entità nosologiche a tutti gli effetti. È così?

Sì certo, il sonno, infatti, è fondamentale per la salute psico-fisica e i disturbi del sonno rappresentano un fattore di rischio per numerose patologie. È importante promuovere informazioni atte a sensibilizzare la popolazione sull’importanza di un buon sonno e i rischi legati a una cattiva igiene del sonno. Inoltre, è fondamentale promuovere un corretto approccio clinico ai disturbi del sonno, che altrimenti si potrebbe ripercuotere su qualità e durata di vita dei nostri pazienti.

Address for correspondence:

Giuseppe Plazzi

giuseppe.plazzi@unibo.it

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>



Open Access

© Copyright by Pacini Editore Srl

Cambiamenti fisiologici e para-fisiologici del sonno in relazione all'età: focus sugli aspetti neurocognitivi

Dario Arnaldi

Clinica Neurologica, DINOGMI, Università di Genova;
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova



Dario Arnaldi

La struttura del sonno tende a modificarsi con l'avanzare dell'età sia in relazione alla macrostruttura del sonno, ossia con esordio ritardato del sonno, durata ridotta degli stadi 3 e 4, sonno frammentato e risveglio precoce al mattino (Fig. 1), sia in relazione alla microstruttura, con cambiamenti a livello dei segnali elettrici caratterizzanti le varie fasi del sonno, come le onde lente e i fusi del sonno. Gli ipnogrammi ottenuti tramite rilevazione elettroencefalografica (EEG), infatti, evidenziano come, nei soggetti anziani a livello della corteccia prefrontale (CPF), si osserva una riduzione del 75-80% in valori assoluti di attività a onde lente (SWA) nei primi cicli del sonno NREM¹. Tali modifiche della struttura del sonno sono correlate a numerosi cambiamenti fisiologici e para-fisiologici, tra i quali è importante sottolineare come dopo i 55 anni d'età il profilo del neuroormone melatonina registri una riduzione significativa in termini sia del livello circolante² sia del picco giornaliero³ (Fig. 2). Va ricordato che la melatonina (N-acetil-5-metossitriptamina) è un neuroormone la cui sintesi a opera della ghiandola pineale è modulata direttamente dal nucleo soprachiasmatico e contribuisce alla corretta regolazione nelle 24 ore dell'orologio biologico interno (ritmi circadiani, come il ciclo sonno-veglia)^{4,5}. La letteratura è concorde nell'ipotizzare come una minore concentrazione di questo ormone negli individui anziani possa esprimere una loro maggiore vulnerabilità a disturbi del sonno come l'insonnia.

Negli anziani, inoltre, le modifiche della struttura del sonno possono portare a un peggioramento delle funzioni mnesiche. L'alterazione dei fusi del sonno ad alta frequenza a livello della corteccia prefrontale può portare a una ridotta capacità di codifica ippocampo-dipendente, come ad esempio l'apprendimento dell'associazione nome-volto. Il sonno a onde lente (SWS) è poi coinvolto nei processi di consolidazione mnesica e promuove il trasferimento delle informazioni a livello dell'asse ippocampale-neocorticale. La riduzione età-dipendente dell'attività delle onde lente a livello della corteccia prefrontale può tradursi con un peggioramento del processo di trasferimento delle informazioni a livello ippocampale-neocorticale, conseguente riduzione della fissione dei ricordi immediati e peggioramento della memoria a lungo termine¹. In tale contesto è dunque facile immaginare il potenziale impatto negativo dei disturbi del sonno sui soggetti anziani soprattutto in concomitanza di altre patologie, come ad esempio patologie neurologiche, psichiatriche o cardio-metaboliche ed è da sottolineare come proprio in questa categoria di pazienti vengono riportati disturbi del sonno come insonnia, disturbi del ritmo circadiano, disturbi respiratori nel periodo notturno e sindrome delle gambe senza riposo con elevata frequenza. A conferma di questi dati, in uno studio scientifico condotto da Guarnieri et al.⁶ su 431 pazienti, di cui 204 affetti da malattia di Alzheimer (AD), 138 da lieve deficit cognitivo, 43 da demenza vascolare, 25 da demenza frontotemporale e 21 da demenza a corpi di Lewy o demenza da morbo di Parkinson, oltre il 60% dei pazienti arruolati aveva uno o più disturbi del sonno indicando quindi che si rende necessaria un'attenta valutazione clinica dei disturbi del sonno in soggetti con declino cognitivo.

Nel caso specifico della AD, recenti pubblicazioni scientifiche hanno evidenziato come ci sia un possibile link bidirezionale. Alterazioni del ritmo sonno-

Address for correspondence:

Dario Arnaldi

dario.arnaldi@gmail.com

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>



Open Access

© Copyright by Pacini Editore Srl

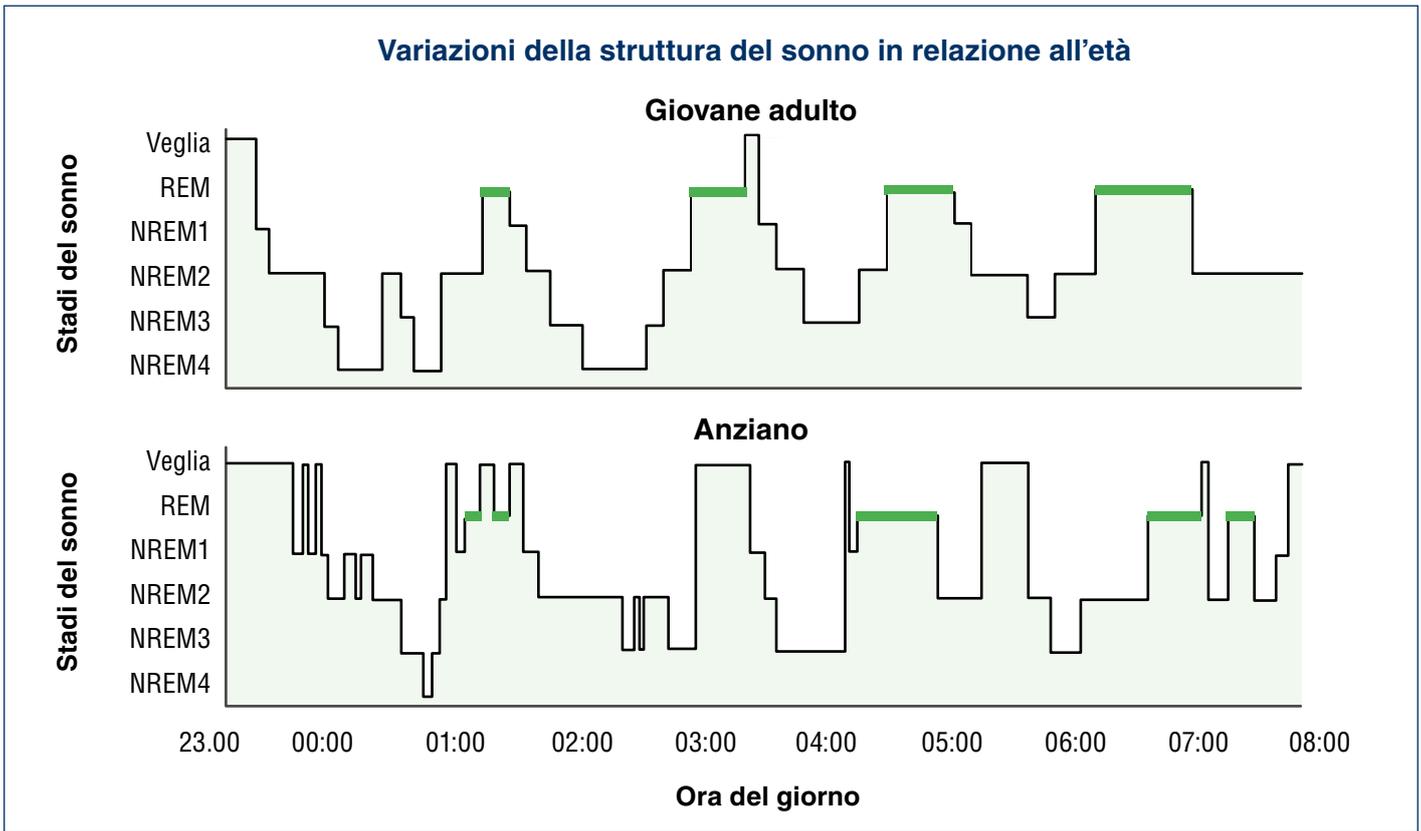


Figura 1. Macrostruttura del sonno nel giovane adulto e nell'anziano (da Scholtens et al., 2016, mod.)².

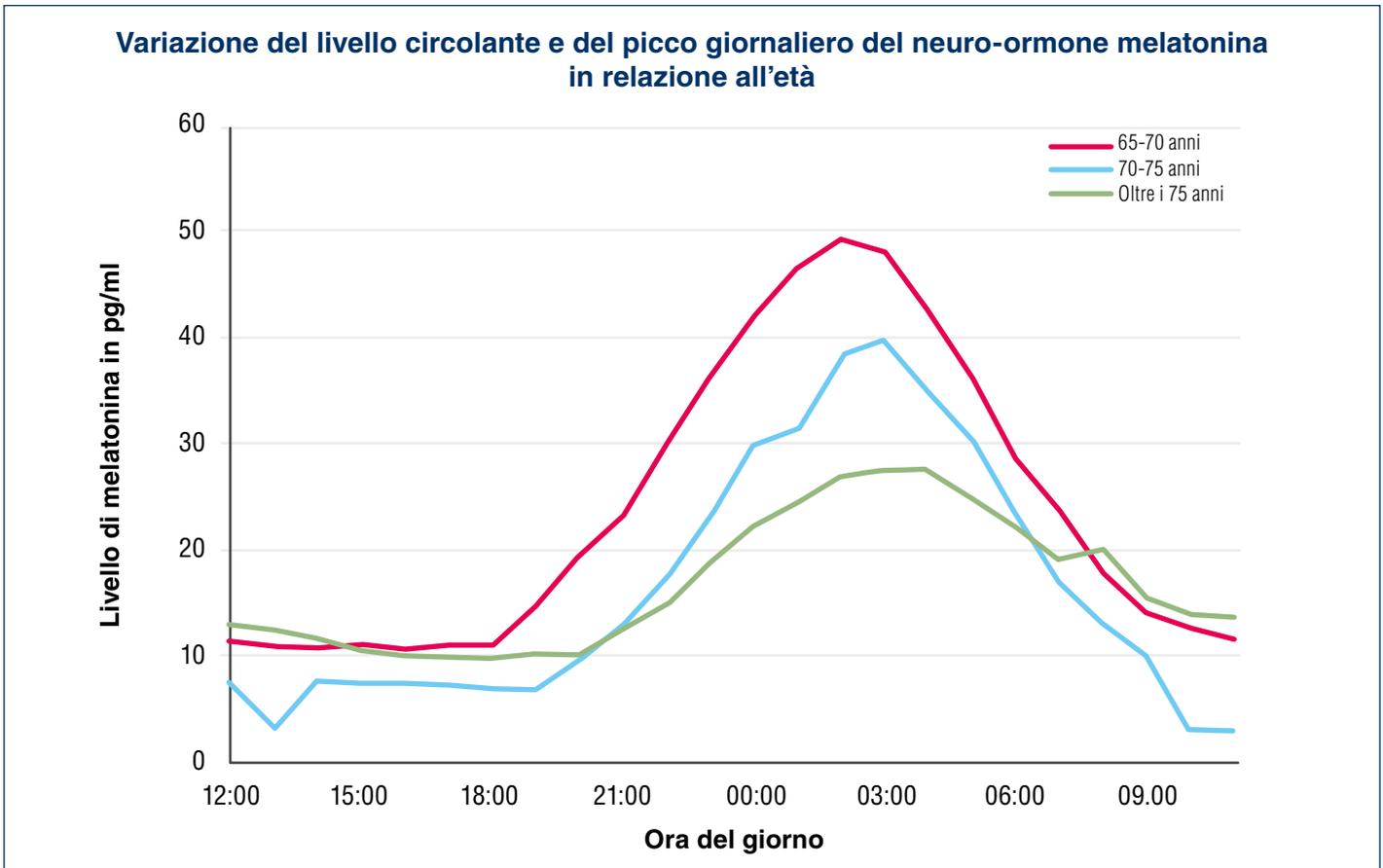


Figura 2. Calo fisiologico del picco notturno di melatonina endogena (da Scholtens et al., 2013, mod.)².

veglia vengono segnalate già durante la fase preclinica della malattia e si accompagnano a variazioni di marker bioumorali, come il livello di beta-amiloide nel liquido cefalorachidiano. Questi dati suggeriscono come i disturbi del sonno possano essere considerati alla stregua di un fattore di rischio e di un biomarcatore della patologia. È inoltre dimostrato come essi possano favorire la progressione della malattia e determinare un impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti con AD, rappresentando anche una delle principali cause di istituzionalizzazione ⁷.

Si può quindi affermare che:

- è dimostrata un'incidenza elevata dei disturbi del sonno in pazienti con AD;
- l'alterazione del ritmo circadiano rientra in maniera importante nella patogenesi delle malattie neurodegenerative;
- negli individui affetti da AD, rispetto ai soggetti sani, si riscontra un'alterazione più marcata del profilo di rilascio del neuro-ormone melatonina, che progredisce parallelamente alla gravità del quadro clinico;
- la destrutturazione del sonno nel paziente con AD si associa a una diminuzione della *clearance* notturna dei neurometaboliti, con il conseguente accumulo di protei-

na beta-amiloide a livello cerebrale, svolgendo in questo modo un ruolo causale nell'ambito dei meccanismi neurodegenerativi (Fig. 3).

In tale contesto, a differenza di altre modificazioni patofisiologiche conseguenti alla AD, come l'atrofia cerebrale strutturale o la riduzione del flusso sanguigno cerebrale, i disturbi del sonno sono un fattore modificabile e, quindi, potrebbero rappresentare un importante target terapeutico. Questo è particolarmente rilevante se si considera che, come descritto in precedenza, i disturbi del sonno sono correlati anche alla compromissione della memoria a livello ippocampale e contribuiscono in questo modo al declino cognitivo. Gli interventi terapeutici che mirano a ripristinare la quantità e la qualità del sonno NREM a onde lente offrono almeno due nuove possibilità di trattamento. In primo luogo, il miglioramento del sonno NREM in soggetti anziani e appartenenti a categorie ad alto rischio, potrebbe offrire un beneficio preventivo e ridurre il rischio di AD, in parte, attraverso una migliore *clearance* della proteina beta-amiloide e attraverso la riduzione dello stress ossidativo a livello neuronale. In secondo luogo, il ripristino del normale ritmo sonno-veglia e della fisiologica

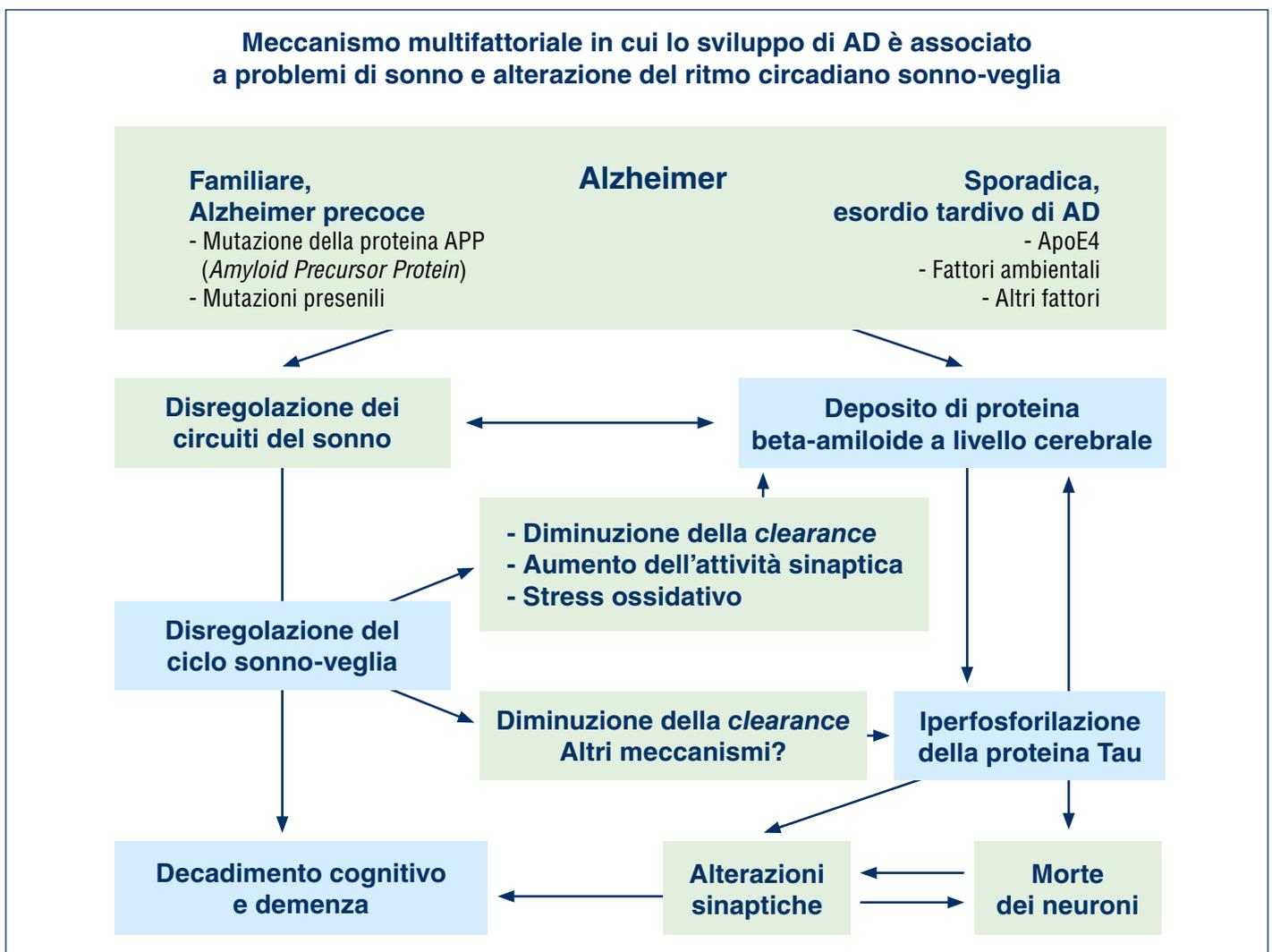


Figura 3.

Link bidirezionale tra i disturbi del sonno e deposito di proteina beta-amiloide nel paziente con Alzheimer (da Proserpio et al., 2018, mod.) ⁷.

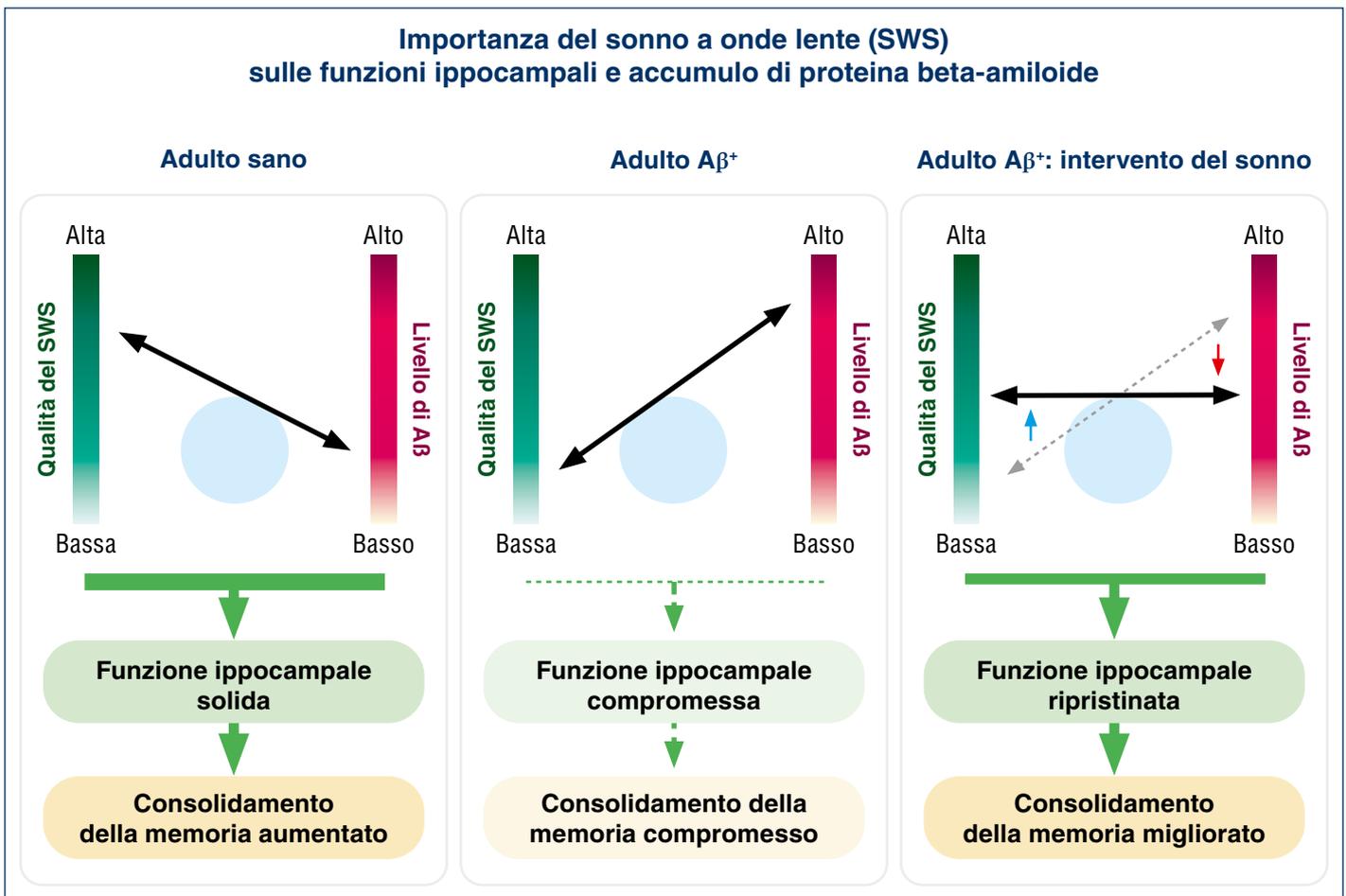


Figura 4.

Vantaggi potenziali del trattamento dei disturbi del sonno preservando il sonno a onde lente (SWA) in pazienti con AD (da Mander et al., 2017, mod.)¹.

architettura del sonno potrebbe aiutare a ridurre il grado di declino cognitivo in soggetti con patologia di AD conclamata attraverso due percorsi meccanicistici non reciprocamente esclusivi: 1) l'aumento della *clearance* della proteina beta-amiloide e riduzione dello stress ossidativo; 2) il miglioramento del consolidamento della memoria a lungo termine che potrebbe aiutare a contrastare il declino cognitivo associato alla patofisiologia della AD¹ (Fig. 4).

Bibliografia

- ¹ Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and human aging. *Neuron* 2017;94:19-36.
- ² Scholtens RM, van Munster BC, van Kempen MF, et al. Physiological melatonin levels in healthy older people: a systematic review. *J Psychosom Res* 2016;86:20-7.

- ³ Benot S, Goberna R, Reiter RJ, et al. Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum. *J Pineal Res* 1999;27:59-64.
- ⁴ Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol* 2018;175:3190-9.
- ⁵ Zisapel N. Melatonin and sleep. *Open Neuroendocrinol J* 2010;3:85-95
- ⁶ Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, et al. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:50-8.
- ⁷ Proserpio P, Arnaldi D, Nobili F, et al. Integrating sleep and Alzheimer's disease pathophysiology: hints for sleep disorders management. *J Alzheimers Dis* 2018;63:871-86.

Sonno e comorbidità cardiovascolari

Carolina Lombardi

Responsabile Servizio di Medicina del Sonno dell'Istituto Auxologico Italiano IRCCS
- Ospedale San Luca - Università Milano Bicocca, Milano, Divisione di Cardiologia

La maggior parte delle funzioni fisiologiche varia nel corso delle 24 ore. La temperatura corporea, il ciclo sonno-veglia, il metabolismo e la pressione arteriosa seguono un andamento circadiano.

Il ritmo circadiano fisiologico è controllato da un pacemaker centrale, il nucleo soprachiasmatico (NSC), situato nell'ipotalamo e che regola i ritmi circadiani e le funzioni fisiologiche correlate attraverso la diffusione di segnali endogeni. La struttura del sonno tende a modificarsi con l'avanzare dell'età e i soggetti anziani possono manifestare modificazioni dei ritmi circadiani responsabili di alterazioni a livello neurofisiologico e neuroendocrino, con una serie di conseguenze sistemiche ¹.

È ormai dimostrato come i disturbi del sonno, e nello specifico la riduzione del sonno NREM a onde lente (SWS), siano associati ad alterazioni autonome, disfunzione endoteliale, stato proinfiammatorio e incremento del rischio di patologie cardiovascolari (ipertensione arteriosa, aritmie, ictus) ed endocrino-metaboliche (diabete mellito tipo 2, obesità) ² (Fig. 1).

Lo studio dei ritmi circadiani, quindi, desta interesse non soltanto a scopo meramente conoscitivo, ma anche sotto il profilo clinico in quanto una loro eventuale alterazione può assumere un significato prognostico importante. La pressione arteriosa, ad esempio, al pari della frequenza cardiaca, tende progressivamente a ridursi con l'avanzare del sonno profondo, soprattutto del sonno NREM profondo, nel quale prevale l'attività parasimpatica e si distingue dal sonno REM fasico dove, al contrario, predomina l'attività simpatica.

Un ulteriore indicatore importante dell'omeostasi cardiovascolare è la sensibilità barocettiva, che nel sonno tende ad aumentare favorendo una maggior stabilità dei valori di pressione arteriosa ³.

Date queste premesse, le alterazioni del sonno, e in generale del ritmo sonno-veglia, possono ovviamente influenzare i parametri cardiovascolari e determinare quindi anche un impatto sulla salute. Ne è un esempio il dato che nei pazienti con apnee ostruttive nel sonno associate a sonnolenza diurna la sensibilità barocettiva è ridotta e non modulata nelle diverse fasi di sonno ⁴. Questi risultati testimoniano da un lato come anche l'alterazione dei parametri cardiovascolari possa evidenziare una sottostante alterazione del sonno e dall'altro il legame tra la presenza di apnee notturne/sonnolenza diurna e sviluppo di ipertensione e danno sistemico cardiovascolare.

L'importanza dell'analisi della circadianità nella valutazione del rischio cardiovascolare è anche testimoniata dalla possibilità di ricavare elementi importanti, dal punto di vista prognostico, dal profilo delle 24 ore della pressione arteriosa. Uno di questi parametri calcolabili, ad esempio, è il *morning surge*, cioè il rialzo pressorio che si verifica fisiologicamente nelle prime ore del mattino che fornisce un'utile quantificazione del carico pressorio al quale il nostro organismo è sottoposto nell'ultima parte della notte e al mattino, finestra temporale nella quale tendono ad avvenire con maggior frequenza i più importanti eventi cerebro- e cardiovascolari (ictus, infarto del miocardio, morte cardiaca improvvisa). L'attenta osservazione della pressione arteriosa nelle 24 ore è anche imprescindibile nella corretta valutazione di due "sottotipi" di ipertensione, cioè l'ipertensione da camice bianco (situazione nella quale in ambulatorio del medico si hanno valori pressori elevati e fuori dall'ambulatorio invece la pressione si mantiene entro i limiti fisiologici) e l'ipertensione mascherata (caratterizzata da valori pressori normali nel corso della visita del medico ma superiori ai limiti di riferimento al di fuori delle rilevazioni ambulatoriali). Quest'ultima condizione può essere tipica dei pazienti con apnee nel sonno che presentano almeno



Carolina Lombardi

Address for correspondence:

Carolina Lombardi

c.lombardi@auxologico.it

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>



Open Access

© Copyright by Pacini Editore Srl

Rapporto tra durata del sonno e rischio di mortalità per patologie cardiovascolari

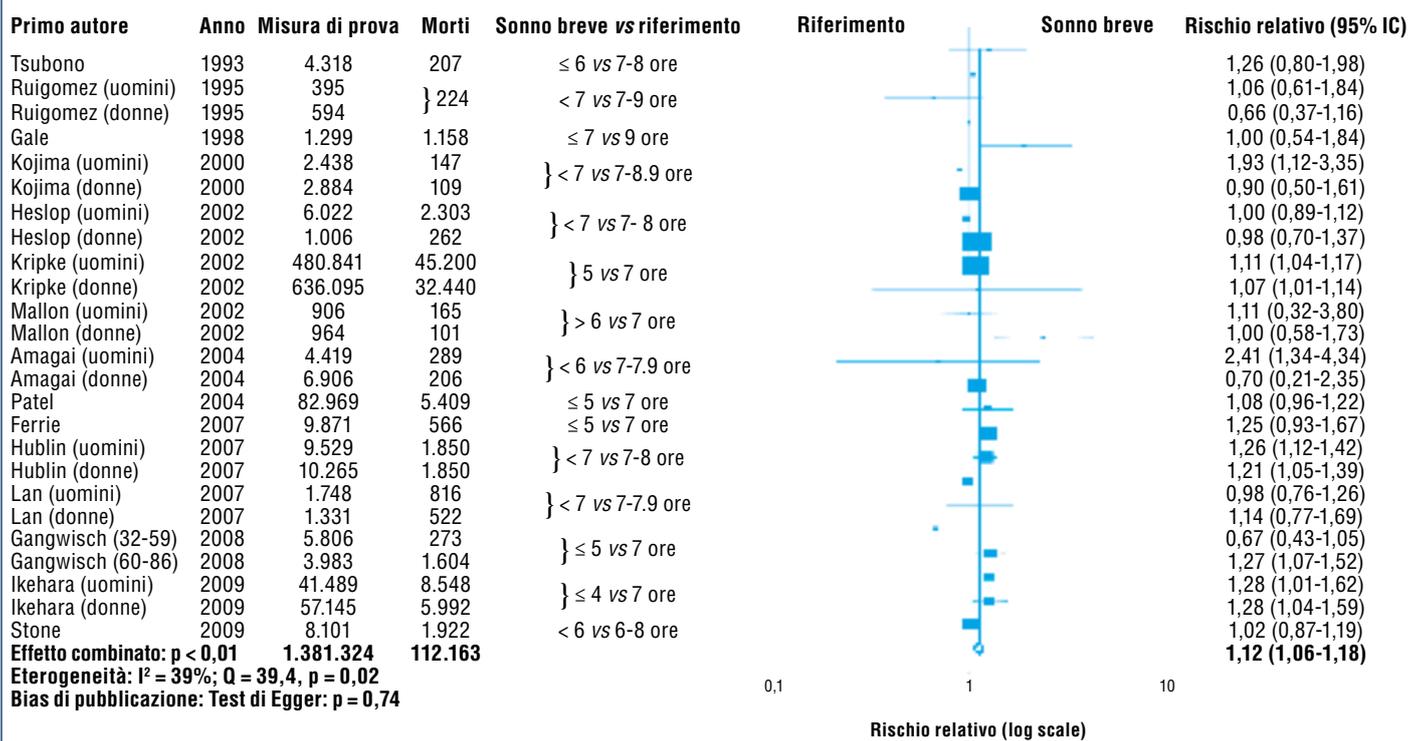


Figura 2.

Forest plot del rischio di morte associato alla breve durata di sonno rispetto al gruppo di riferimento in 25 coorti di popolazione da 15 studi prospettici pubblicati che includono 1.381.324 partecipanti e 112.163 eventi. I risultati sono espressi come rischio relativo (RR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Analisi aggregata $p < 0,01$; test di eterogeneità: $I^2 = 39\%$, $p = 0,025$ (da Cappuccio et al., 2010, mod.)⁵.

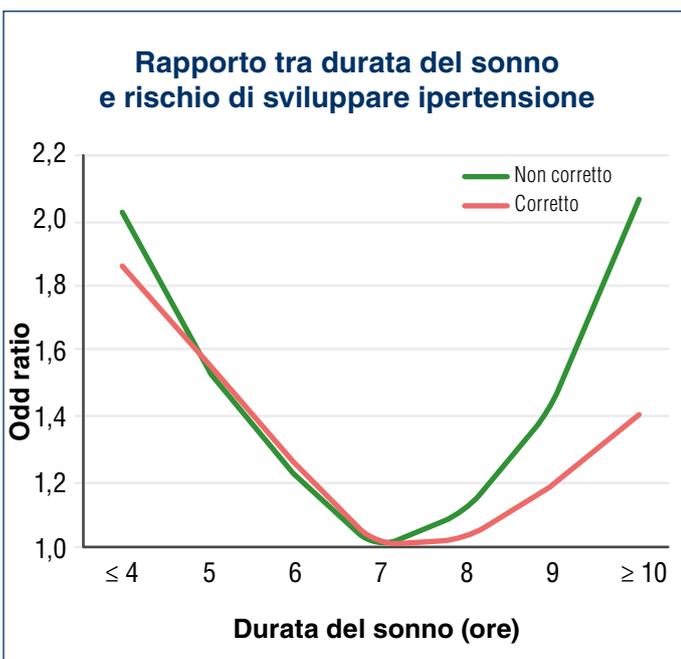


Figura 3.

Short sleepers (≥ 4 h) e *long sleepers* (≤ 10 h) hanno una maggiore probabilità di sviluppare ipertensione (OR = 2,02 e 2,06 rispettivamente; $p \leq 0,05$) (da Grandner et al., 2018, mod.)¹⁰.

sta Chest¹², che ha dimostrato l'associazione tra ritmo sonno-veglia irregolare e un maggior rischio di sviluppo di ipertensione arteriosa. Oltre che sull'ipertensione sono in corso studi per valutare l'impatto di una riduzione quali-quantitativa del sonno su altre patologie cardiovascolari, tra cui le più importanti sono le aritmie cardiache (in particolare la fibrillazione atriale) e lo scompenso cardiaco. La presenza di apnee notturne aumenta l'incidenza della fibrillazione atriale e il mancato trattamento incrementa il rischio di recidiva di fibrillazione atriale post trattamento (cardioversione/metodiche ablative). Il paziente con scompenso cardiaco riferisce molto spesso difficoltà con il sonno che possono essere spesso legate a disturbi del respiro nel sonno, ma anche ai sintomi tipici dello scompenso stesso (nicturia, ortopnea), a effetti collaterali dei farmaci assunti, a comorbidità (BPCO, disturbi dell'umore) o a insonnia psicofisiologica o alterazione del ritmo circadiano. La qualità di vita, l'aderenza alla terapia farmacologica (il paziente con irregolarità del sonno, infatti, può avere maggiori probabilità di ritardare l'assunzione dei farmaci) e l'incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti con scompenso cardiaco e disturbi del sonno risultano significativamente peggiorate. Relativamente allo scompenso cardiaco alcuni autori hanno dimostrato come la percezione di un sonno non ristora-

tore sia da considerare un marker di prognosi avversa¹³ con una mortalità più elevata nei pazienti che riferiscono un sonno disturbato rispetto ai buoni dormitori.

In questo contesto risulta sempre auspicabile che durante l'anamnesi del paziente con patologie cardiovascolari si vada a valutare anche la storia del sonno e l'eventuale assunzione di farmaci che possano interferire sul sonno, in modo da acquisire informazioni utili che vadano a migliorare l'orientamento dell'impostazione terapeutica e la prognosi del paziente.

Bibliografia

- 1 Lévi F, Okyar A, Dulong S, et al. Circadian timing in cancer treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010;50:377-421.
- 2 Cappuccio FP, Miller MA. Sleep and cardio-metabolic disease. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:110.
- 3 Parati G, Di Rienzo M, Omboni S, et al. Blood pressure variability over 24 hours: its different components and its relationship to the arterial baroreflex. *J Sleep Res* 1995;4:21-9.
- 4 Lombardi C, Parati G, Cortelli P, et al. Daytime sleepiness and neural cardiac modulation in sleep-related breathing disorders. *J Sleep Res* 2008;17:263-70.
- 5 Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, et al. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2010;33:585-92.
- 6 Bayon V, Leger D, Gomez-Merino D, et al. Sleep debt and obesity. *Ann Med* 2014;46:264-72.
- 7 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-310.
- 8 Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension* 2007;50:693-700.
- 9 Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, et al. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study. *Arch Intern Med* 2009;169:1055-61.
- 10 Grandner M, Mullington JM, Hashmi SD, et al. Sleep duration and hypertension: analysis of > 700,000 adults by age and sex. *J Clin Sleep Med* 2018;14:1031-9.
- 11 Dettoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, et al. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. *J Appl Physiol* 2012;113:232-6.
- 12 Abbott SM, Weng J, Reid KJ, et al. Sleep Timing, Stability, and BP in the Sueño Ancillary Study of the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Chest* 2019;155:60-8.
- 13 Tsuchihashi-Makaya M, Matsuoka S. Insomnia in heart failure. *Circ J* 2016;80:1525-6.

Trattamento cronobiotico nel paziente insonne over 55

Dario Arnaldi¹, Carolina Lombardi²

¹ Clinica Neurologica, DINOGMI, Università di Genova; IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; ² Responsabile Servizio di Medicina del Sonno dell'Istituto Auxologico Italiano IRCCS - Ospedale San Luca - Università Milano Bicocca, Milano, Divisione di Cardiologia

L'ipnotico ideale dovrebbe rispondere a una serie di requisiti, tra i quali garantire una rapida induzione del sonno, essere attivo per l'intera durata della notte, garantire un sonno fisiologico e non avere effetti collaterali come tolleranza, dipendenza e insonnia *rebound*¹ (Fig. 1). Nel trattamento dei disturbi del sonno del paziente anziano è quindi fondamentale tenere in considerazione diversi fattori tra cui l'età del paziente e la presenza di eventuali comorbidità sia in ambito neurologico sia in ambito cardiovascolare.

La melatonina 2 mg a rilascio prolungato è l'unico farmaco a base di melatonina registrato in Italia e autorizzato dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) nel trattamento dell'insonnia in pazienti di età superiore ai 55 anni (MRP 2 mg)²⁻⁵.

Tale formulazione assicura una standardizzazione di dosaggio rispetto ad altre formulazioni di melatonina non farmaceutiche, caratterizzate da un significativo discostamento tra il contenuto di melatonina reale e quello dichiarato in etichetta (da -83% a +478%) e da un variabile grado di contaminazione con derivati del triptofano^{6,7}. La melatonina presenta in vivo un'emivita di 40-50 minuti nell'uomo, è stata dunque sviluppata una formulazione a rilascio prolungato che permette di mantenere un dosaggio terapeutico del neuroormone, mimare il pattern fisiologico e garantire un'azione cronobiotica. Pertanto, il picco plasmatico si verifica dopo 2,6 ore dall'ingestione e persiste per 3,5 ore prima di decrescere lentamente in modo da garantire la copertura di tutte le ore notturne (8-10 ore)^{2,3} (Fig. 2) A livello clinico MRP 2 mg ha dimostrato di ridurre significativamente il tempo di addormentamento, di migliorare la qualità del sonno e la performance diurna, senza alcun rischio di tolleranza, dipendenza, alterazione della stabilità posturale e *impairment* cognitivo. MRP 2 mg è approvata per 13 settimane di trattamento, e quindi ne è consentito l'utilizzo per un lungo periodo in assenza di eventi avversi come insonnia rebound dopo l'interruzione^{4,8-10}. Alla luce del profilo di efficacia e sicurezza MRP 2 mg è indicata dalle linee guida internazionali¹ come trattamento di prima linea nei soggetti insonni che hanno superato i 55 anni d'età.

Un target terapeutico imprescindibile è quello di preservare il sonno a onde lente (SWA) sia nel paziente anziano con patologie neurologiche come l'Alzheimer, sia nel paziente iperteso. Da rilevazione con EEG, MRP 2 mg preserva la fisiologica architettura del sonno: non sopprime le fasi di sonno profondo NREM a bassa frequenza (sonno ristoratore) e non interferisce con le fasi di sonno REM, in cui si riorganizzano le informazioni della giornata e che influenzano quindi il consolidamento della memoria, le capacità d'apprendimento e d'attenzione del giorno successivo. Al contrario, con benzodiazepine e farmaci Z si rileva un'alterazione sia delle fasi di sonno profondo a onde lente che del sonno REM (Fig. 3).

Inoltre, nel setting specifico del paziente insonne con demenza di Alzheimer lieve-moderata, uno studio clinico randomizzato¹², in doppio-cieco, controllato vs placebo di 24 settimane, ha valutato l'effetto del trattamento con MRP 2 mg, in aggiunta alla terapia standard con inibitori dell'acetilcolinesterasi e/o memantina, sul sonno e sul funzionamento cognitivo. La valutazione delle funzioni cognitive è stata eseguita tramite l'utilizzo delle scale ADAS-Cog (*Alzheimer's*

Address for correspondence:

Dario Arnaldi
dario.arnaldi@gmail.com

Carolina Lombardi
c.lombardi@auxologico.it

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>



Open Access

© Copyright by Pacini Editore Srl

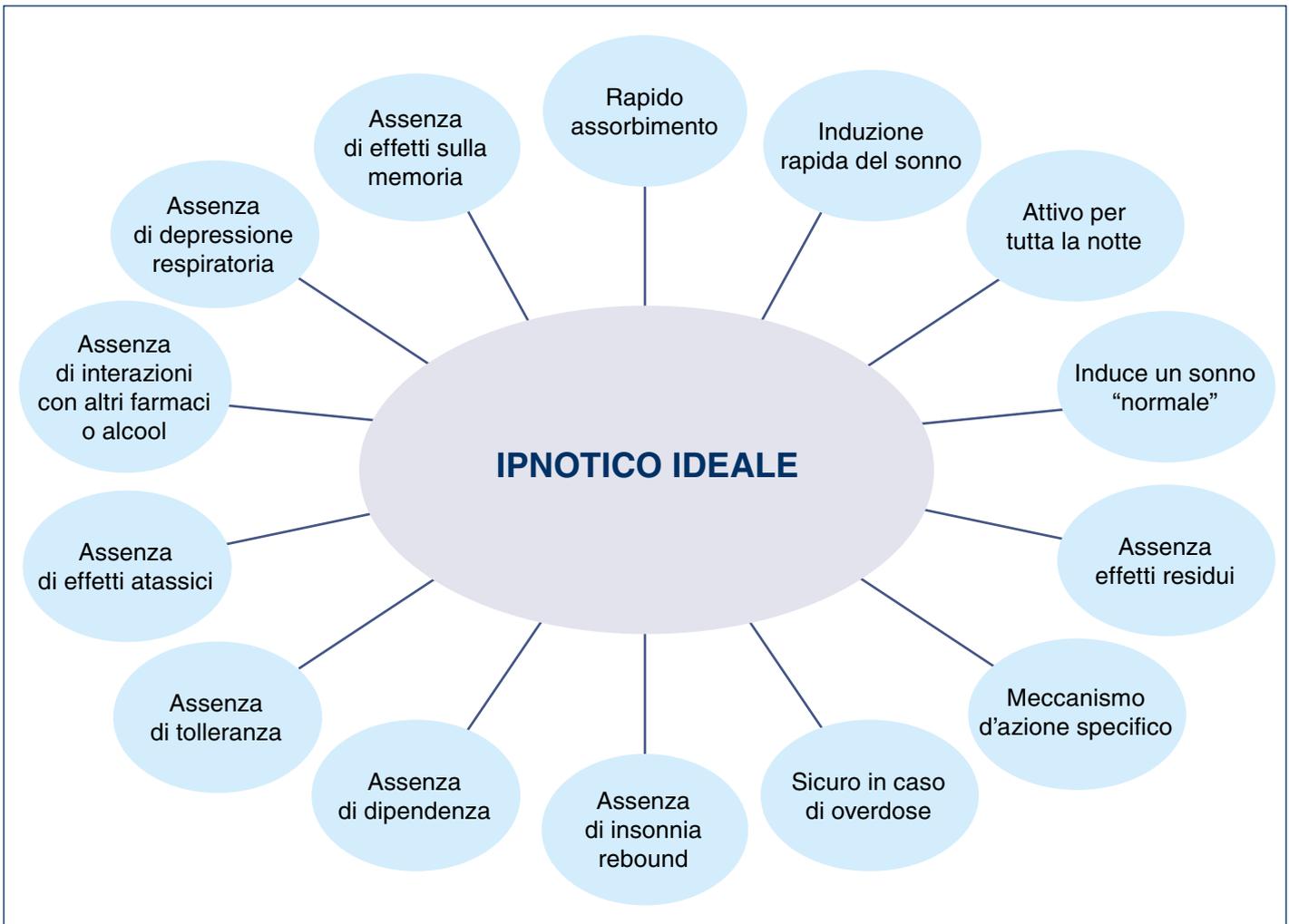


Figura 1. Elementi che caratterizzano l'ipnotico ideale (Wilson et al., 2019, mod.) ¹.

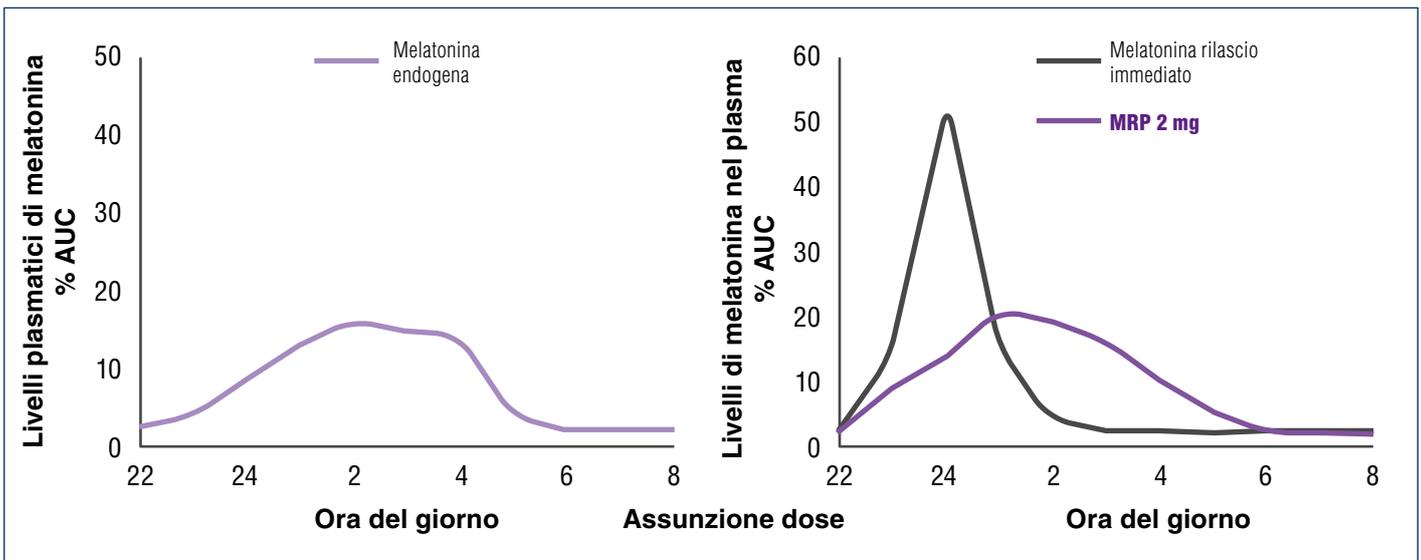
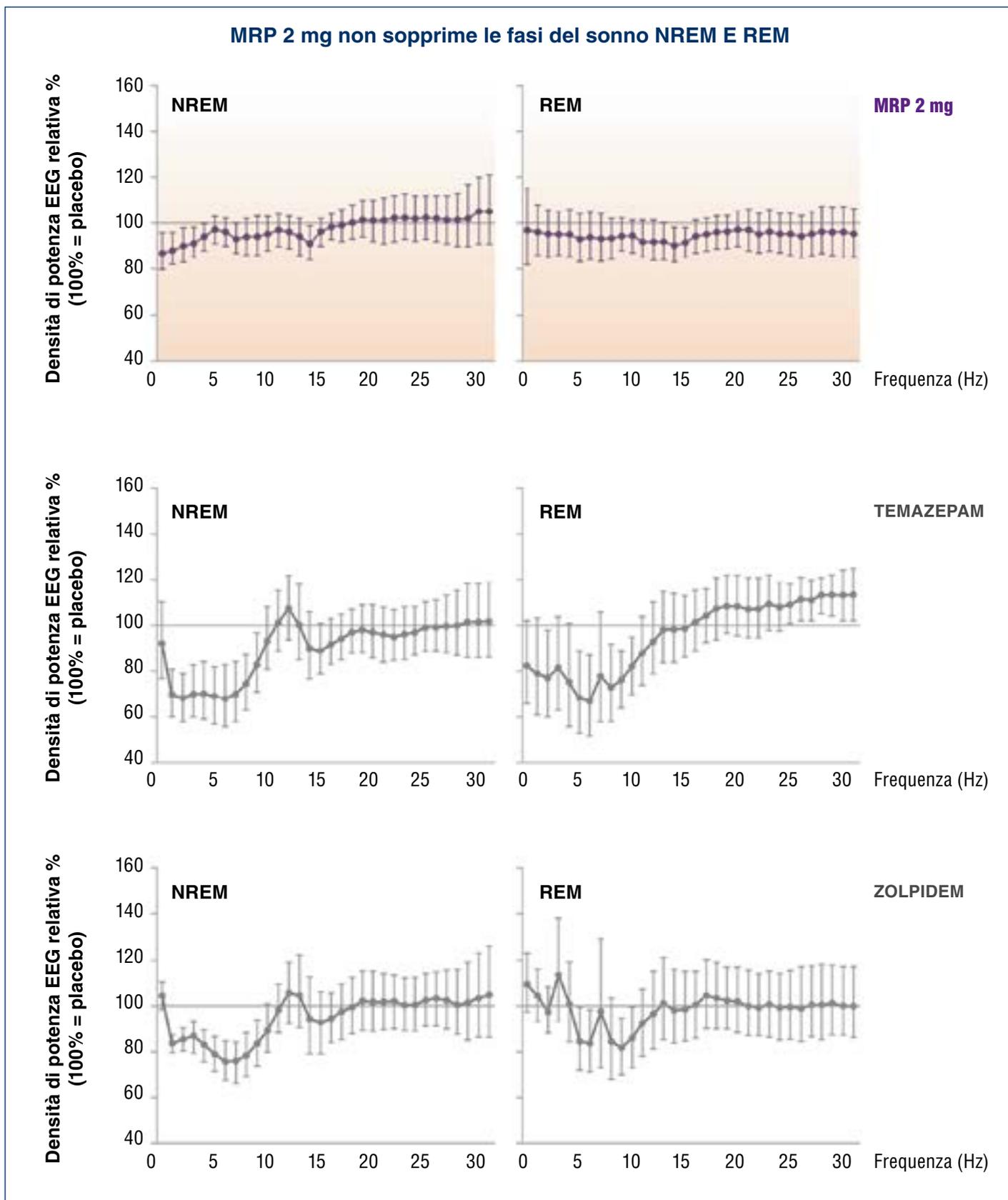


Figura 2. Profilo della melatonina a rilascio immediato e prolungato. Confronto con l'andamento circadiano fisiologico (Zisapel, 2018, mod.) ².

Disease Assessment Scale) IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) e MMSE (*Mini-Mental State Examination*), mentre i parametri del sonno sono stati valutati attraverso

la *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) e tramite diario del sonno. Anche i parametri vitali e di sicurezza sono stati misurati. L'efficienza del sonno, misurato attraverso la

**Figura 3.**

Valutazione EEG degli effetti di MRP 2 mg in confronto a benzodiazepine e farmaci Z nelle fasi del sonno (da Luthringer et al., 2009, mod.)¹¹.

componente 4 della PSQI, era significativamente migliore nel gruppo trattato con MRP 2 mg ($p = 0,017$). Il trattamento con MRP 2 mg ha mostrato di migliorare vs placebo il punteggio della scala MMSE ($p = 0,0177$), con un mi-

glioramento dell'autosufficienza e nello svolgimento delle attività quotidiane, valutate tramite IADL ($p = 0,004$). MRP 2 mg è stata ben tollerata, con un profilo di eventi avversi simile a quello del placebo, e ha permesso agli autori

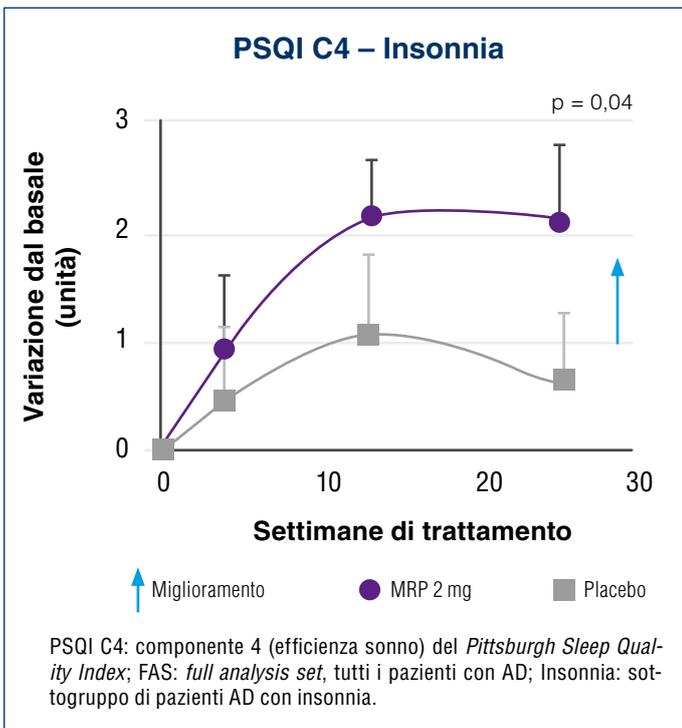


Figura 4. La melatonina 2 mg a rilascio prolungato migliora i parametri del sonno in pazienti insonni con Alzheimer (da Wade et al., 2014, mod.)¹².

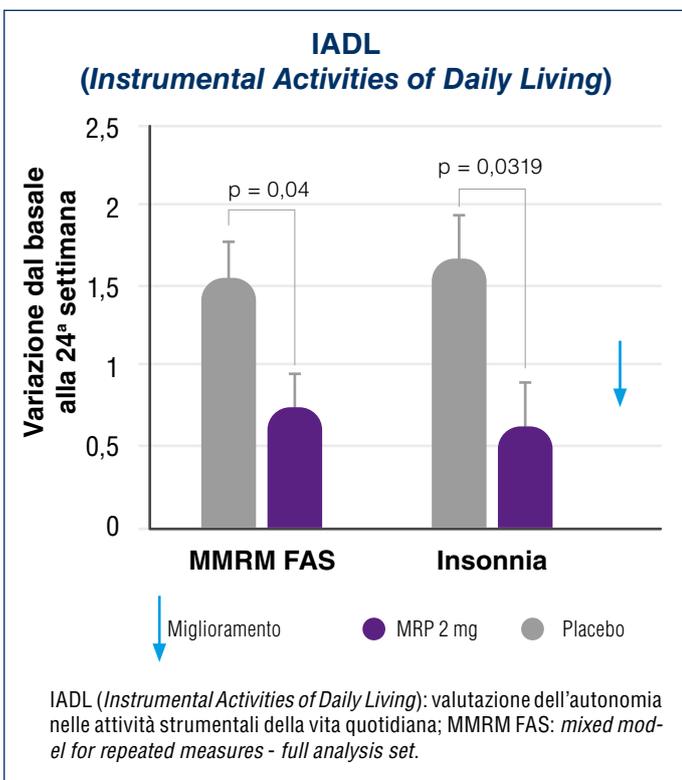


Figura 5. La melatonina 2 mg a rilascio prolungato migliora le performance diurne in pazienti insonni con Alzheimer (da Wade et al., 2014, mod.)¹².

di concludere che in pazienti con Alzheimer il trattamento dell'insonnia con MRP 2 mg in *add-on* alla terapia di base ha effetti positivi non solo sul mantenimento del sonno ma anche sul funzionamento cognitivo (Figg. 4, 5).

L'efficacia e la sicurezza del trattamento con MRP 2 mg sono state confermate anche nella popolazione di pazienti insonni con patologie cardiovascolari. Nel paziente iperteso, le aspettative del trattamento dell'insonnia possono essere riassunte principalmente in tre punti: ripristinare il sonno fisiologico; correggere il ciclo sonno/veglia, distribuendolo nelle ore notturne e ripristinare il ritmo circadiano della pressione arteriosa. In una post-hoc analisi degli studi pilota, condotta nella sottopopolazione dei pazienti insonni ipertesi trattati con antipertensivi (N = 412, 139 uomini e 273 donne)¹³, con MRP 2 mg sono migliorate significativamente vs placebo la latenza del sonno (p < 0,02), la qualità del sonno (p < 0,0001) e la vigilanza mattutina (p < 0,008) con un miglioramento significativo dei parametri clinici globali (*Clinical Global Impression of Improvement*, p = 0,0003). Non sono state osservate differenze tra il gruppo trattato con MRP 2 mg e quello trattato con placebo nei segni vitali, inclusa la pressione sanguigna diurna e al basale. Il tasso di eventi avversi normalizzati per 100 settimane-paziente era inferiore nel gruppo dei pazienti trattati con MRP 2 mg (3,66) rispetto al placebo (8,53; Fig. 6).

Come conseguenza dell'azione cronobiotica di MRP 2 mg nel risincronizzare il ciclo sonno-veglia è stato possibile riscontrare anche degli effetti benefici secondari in *add-on* alla terapia di fondo in pazienti insonni con comorbidità cardio-metaboliche.

Una meta-analisi di Grossman et al.¹⁴ ha valutato la sicurezza della somministrazione di melatonina esogena sul controllo della pressione arteriosa notturna, analizzando due sottogruppi divisi in base alla formulazione farmaceutica di melatonina, a rilascio immediato e a rilascio prolungato. La meta-analisi non ha mostrato effetti significativi dovuti alla somministrazione di melatonina rispetto al placebo sulla pressione sanguigna notturna. Tuttavia, l'analisi dei sottogruppi ha rivelato che la melatonina a rilascio prolungato ha ridotto significativamente la pressione sanguigna notturna mentre la melatonina a rilascio immediato non ha avuto alcun effetto. Solo con la melatonina a rilascio prolungato infatti la pressione arteriosa sistolica è diminuita significativamente di -6,1 mmHg (p = 0,009) e la pressione sanguigna diastolica di -3,5 mmHg, (p = 0,009)¹⁴. Le riduzioni pressorie rilevate sono state ritenute statisticamente significative oltre che clinicamente significative, in quanto la riduzione media della pressione arteriosa sistolica notturna di -5 mmHg è in grado di abbattere il rischio di complicanze cardio-vascolari con 1.585 eventi annui in meno ogni 100.000 pazienti (Fig. 7)¹⁴.

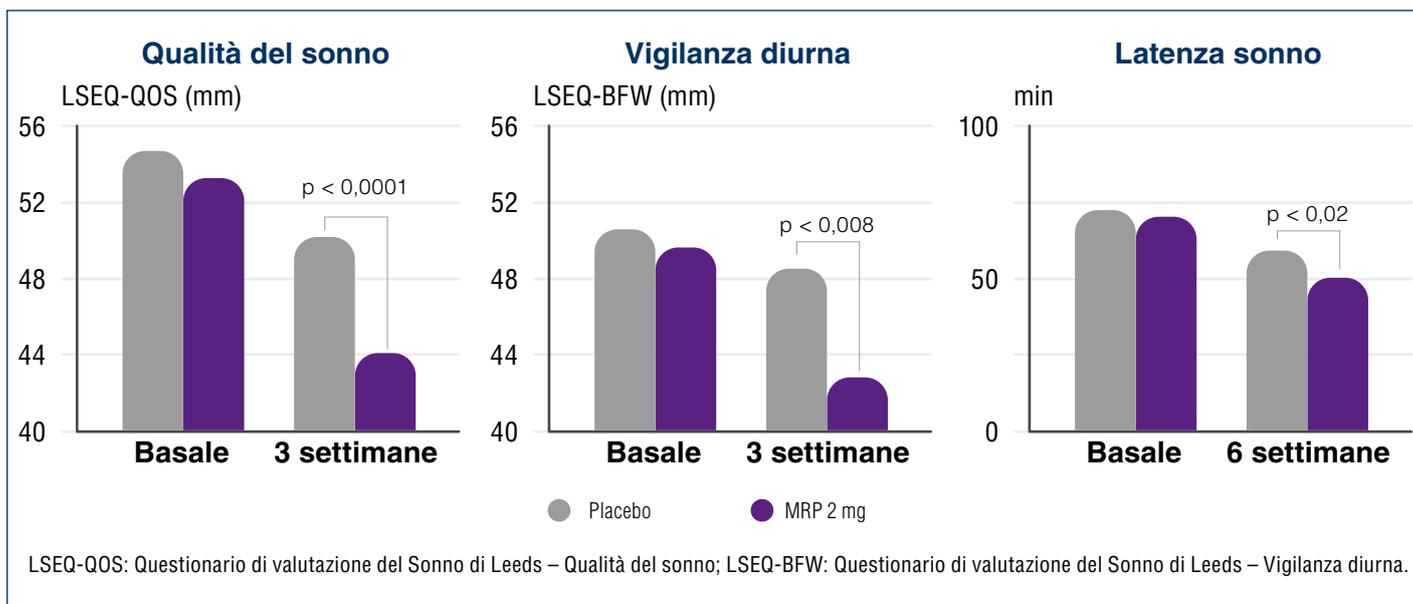


Figura 6. Effetto della PRM 2 mg su tempo di latenza, qualità del sonno e vigilanza al momento del risveglio nel paziente insonne iperteso (da Lemoine et al., 2012, mod.)¹³.

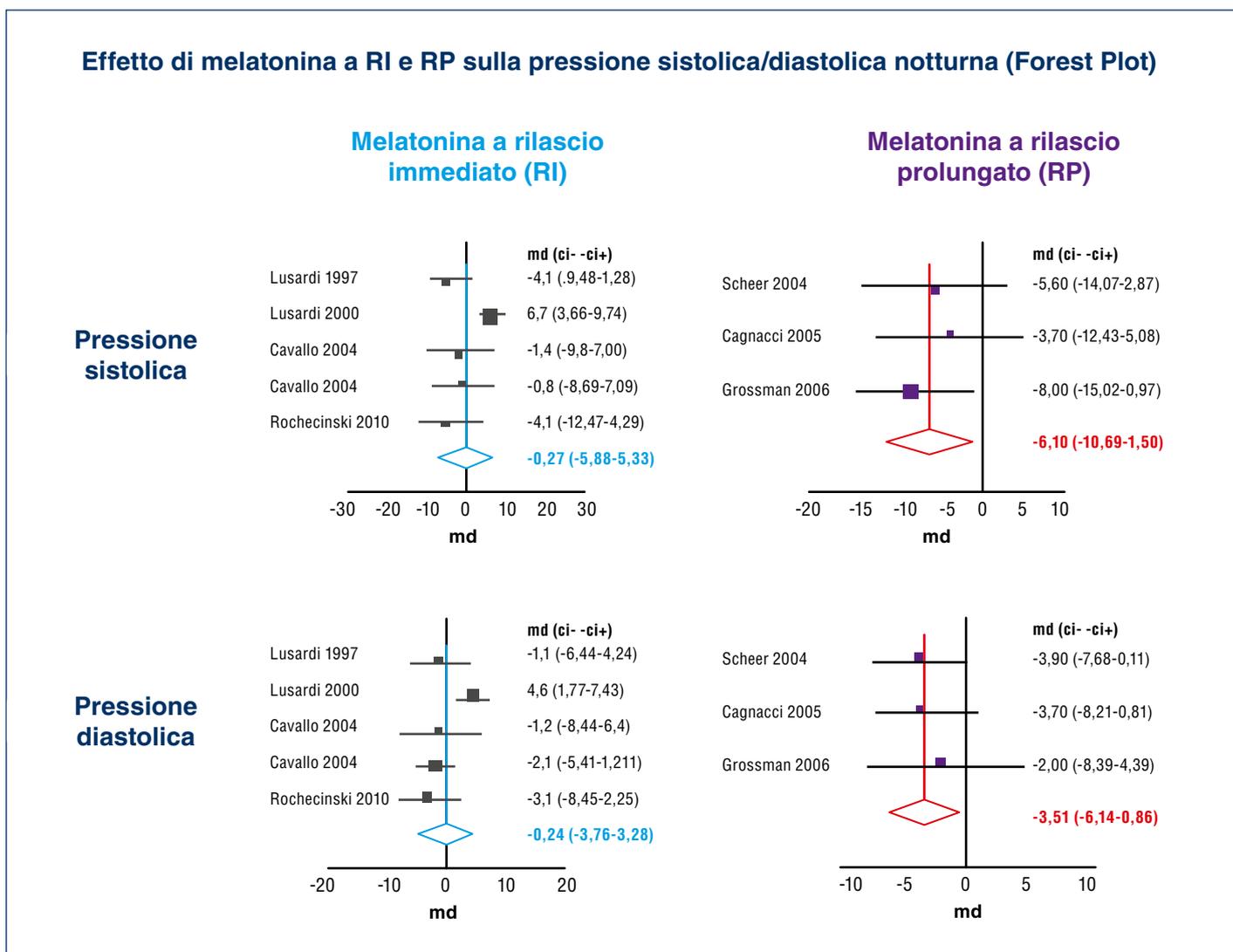


Figura 7. Effetto di melatonina RI e RP sulla pressione sistolica/diastolica notturna (Forest Plot) (da Grossman et al., 2011, mod.)¹⁴.

MESSAGGI CHIAVE

- È dimostrato un forte legame tra alterazione della struttura del sonno nel paziente anziano e aumentato rischio di sviluppare malattie neurodegenerative come demenza di Alzheimer e malattie cardiovascolari, quale l'ipertensione.
- Il trattamento dei disturbi del sonno ha un impatto positivo su outcome cognitivi e cardiovascolari.
- È importante garantire al paziente non soltanto il sufficiente numero di ore di sonno (quantità di sonno) ma anche un sonno che abbia un'architettura fisiologica andando a preservare sia la fase REM che la fase NREM (qualità del sonno). È preferibile quindi l'impiego di farmaci che oltre a essere efficaci sui parametri del sonno (latenza del sonno, qualità del sonno e vigilanza diurna) non alterino l'architettura del sonno, non aumentino il rischio di effetti avversi come tolleranza, dipendenza, aumento del rischio di cadute e soprattutto non interferiscano sulle performance cognitive.
- Nel paziente over 55 insonne con patologie neurologiche, come AD e cardiovascolari, l'utilizzo di MRP 2 mg in *add-on* alla terapia di fondo è razionale ed efficace per il trattamento dell'insonnia.

Bibliografia

- 1 Wilson S, Anderson K, Baldwin D, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update. *J Psychopharmacol* 2019;33:923-47.
- 2 Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol* 2018;175:3190-9.
- 3 Zisapel N. Efficacy and safety of Circadin® in the treatment of primary insomnia. *US Neurolog* 2008;4:53-6.
- 4 Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:895-905.
- 5 Nota del Ministero della Salute sugli integratori a base di melatonina del 24/6/2013.
- 6 Erland LA, Saxena PK. Melatonin natural health products and supplements: presence of serotonin and significant variability of melatonin content. *J Clin Sleep Med* 2017;13:275-81.
- 7 Cerezo AB, Leal A, Alvarez-Fernandez MA, et al. Quality control and determination of melatonin in food supplements. *J Food Compos Anal* 2016;45:80-6.
- 8 Otmani S, Metzger D, Guichard N, et al. Effects of prolonged-release melatonin and zolpidem on postural stability in older adults. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:270-6.
- 9 Hajak G, Lemme K, Zisapel N. Lasting treatment effects in a postmarketing surveillance study of prolonged-release melatonin. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:36-42.
- 10 Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med* 2010;8:51
- 11 Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, et al. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24:239-49.
- 12 Wade AG, Farmer M, Harari G, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging* 2014;9:947-61.
- 13 Lemoine P, Wade AG, Katz A, et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. *Integr Blood Press Control* 2012;5:9-17.
- 14 Grossman E, Laudon M, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:577-84.

Interviste ai Relatori

Dario Arnaldi

Come si possono affrontare i disturbi del sonno nell'anziano con disturbi neurocognitivi?

In un anziano con disturbi cognitivi e di memoria è importante sospettare un disturbo del sonno, che deve essere poi opportunamente identificato: in tale contesto, infatti, i disturbi del sonno possono essere molteplici e richiedere di conseguenza un trattamento differente, ragion per cui è fondamentale un inquadramento corretto e non una diagnosi generica di insonnia. È tuttavia importante ricordare che l'anziano ha fisiologicamente un fabbisogno ridotto di ore di sonno rispetto all'adulto normale (a 80 anni, per esempio, di 5-6 ore) e spesso va a dormire molto presto, svegliandosi di conseguenza nel cuore della notte, orario che induce i suoi familiari a considerarlo insonne. Per questa ragione occorre sempre un'accurata raccolta anamnestica. Se nel corso del riposo notturno si manifestano agitazione ed episodi parossistici, in cui il paziente può rischiare di farsi male, è bene tenere presente che i disturbi comportamentali durante il sonno REM sono spesso associati a malattie neurodegenerative, delle quali possono rappresentare segni specifici e rilevanti per un'eventuale diagnosi precoce. Il rapporto tra disturbi del sonno e disturbi neurocognitivi è dunque bidirezionale cosicché la presenza degli uni impone la ricerca degli altri anche con l'obiettivo di un approccio assistenziale mirato e tempestivo.

Quali sono le principali insidie per il medico?

Un primo errore da evitare è una valutazione non approfondita che può portare all'utilizzo di farmaci non appropriati, come ad esempio impiegare un ipnoinducente benzodiazepinico quando non indicato, con un conseguente maggior rischio di cadute in caso di risveglio notturno. Se invece il problema è l'anticipazione di fase, e cioè di un risveglio troppo precoce, sarebbe preferibile spostare le ore di sonno e intraprendere un trattamento cronobiotico, per esempio con melatonina 2 mg a rilascio prolungato (MRP 2 mg). Un altro aspetto importante è la durata della terapia. Per quanto riguarda benzodiazepine e farmaci Z è bene non superare le 3-4 settimane. Le linee guida, però, raccomandano di offrire come prima linea un trattamento non farmacologico e in pazienti over 55 che necessitano di terapia farmacologica, melatonina 2 mg a rilascio prolungato è indicato come farmaco di prima scelta. MRP 2 mg non determina gli effetti collaterali dei farmaci poc'anzi citati e può essere impiegata per 3 mesi di trattamento, eventualmente anche a cicli. È importante in ogni caso fare riferimento a uno specialista in medicina del sonno sia per la diagnosi sia in caso di mancata risposta a una terapia e cercare sempre di ripristinare o quanto meno favorire il normale ritmo circadiano.

Perché non si parla più di insonnia primaria e secondaria?

Si tratta di un concetto obsoleto. È invece opportuno parlare di insonnia isolata o predominante oppure in termini di comorbidità: l'insonnia, infatti, accompagna spesso disturbi cardiovascolari (per esempio ipertensione), endocrini, metabolici o psichiatrici (tipicamente ansia e depressione). È perciò riduttivo e superficiale parlare di insonnia secondaria come se fosse conseguente a un'altra patologia, mentre è opportuno considerare che il trattamento dei disturbi del sonno migliori anche le altre malattie che possono essere a essi associate.

Address for correspondence:

Dario Arnaldi
dario.arnaldi@gmail.com

Carolina Lombardi
c.lombardi@auxologico.it

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>



Open Access

© Copyright by Pacini Editore Srl

Carolina Lombardi

In che termini il cardiologo è coinvolto nella gestione dei disturbi del sonno?

Probabilmente la Cardiologia è una delle prime specialità ad aver introdotto i monitoraggi per 24 ore, i cui riscontri devono essere correlati e interpretati nel contesto dell'intero assetto dell'organismo. Il sonno, d'altra parte, è soggetto a modulazioni che sono a loro volta legate, sia in fisiologia sia in patologia, a variazioni del sistema neurovegetativo. Ecco perché studiando il sonno possiamo acquisire più informazioni in ambito diagnostico e migliori orientamenti per l'impostazione terapeutica. Negli ultimi anni sta aumentando la sensibilità nei confronti del sonno, come dimostra il fatto che molti studenti tirocinanti, in sede di raccolta anamnestica, pongono sempre al paziente una domanda su come dorme. La formazione è molto importante, in quanto non esiste una specialità in Medicina del sonno e pochi corsi di laurea in Italia prevedono l'insegnamento.

Attualmente di cosa si occupa, in particolare, la Cardiologia?

Storicamente il primo approccio della Cardiologia era focalizzato sui disturbi del respiro nel sonno, mentre oggi si sta spostando verso lo studio degli aspetti qualitativi del sonno (continuità macro- e microstrutturale) che, a loro volta, condizionano la prognosi del paziente: un sonno di scarsa qualità, infatti, è da considerare un elemento negativo, così come il miglioramento della struttura del sonno si traduce in un impatto prognosticamente favorevole.

È quindi doveroso per il cardiologo occuparsi del sonno di un paziente?

Sì, il rapporto tra malattie cardiovascolari e disturbi del sonno è bidirezionale. È sbagliato perciò non inquadrare dal punto di vista cardiovascolare un paziente con cattivo sonno, come pure non preoccuparsi del sonno in caso di cardiopatia. Il paziente con scompenso cardiaco, per esempio, assume farmaci che interferiscono sul sonno e la nicturia, sintomo frequente, interrompe il sonno, rendendone difficile la ripresa. Per questa ragione è opportuno per il cardiologo scegliere il trattamento in considerazione della fragilità del sonno, dell'orario e della tipologia della terapia, come pure individuare un farmaco per il sonno considerando la sedazione residua (l'anziano cardiopatico può infatti tendere a una controproducente inattività nel periodo diurno) e la possibilità di effetti collaterali sistemici. In questo senso la melatonina 2 mg a rilascio prolungato può essere un'ottima strategia per il cardiologo, in quanto rispetta la struttura del sonno, supporta il sonno profondo, permette il riassetto del sistema cardiovascolare e determina minor rischio di indurre cadute nel paziente anziano, aritmico o scompensato.