

INSONNIA CRONICA: EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA, DIAGNOSI

Enrica Bonanni

Centro di Riferimento Regionale di Medicina del Sonno
UOC Neurologia Universitaria
Dipartimento delle Specialità Mediche, AOU Pisa
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale-
Università di Pisa

Il sonno è un processo attivo ed è fondamentale per una buona salute fisica e mentale^{1,2}

Ruoli proposti per il sonno¹⁻⁷:

Ripristino fisiologico



Conservazione dell'energia



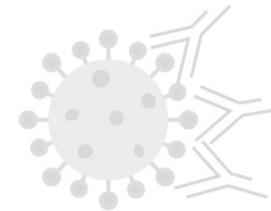
Eliminazione degli scarti metabolici



Sintesi di macromolecole



Modulazione dei marker di infiammazione



Consolidamento della memoria



1. Purves D, et al. eds. Neuroscience. 6th ed: Sinauer Associates; 2018; 2. Kryger MH, et al. eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Elsevier; 2017; 3. Peever J, et al. *Curr Biol*. 2017;27(22):R1237-R1248; 4. Schwartz JR, et al. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(4):367-378; 5. Landolt HP, et al. eds. Sleep-Wake Neurobiology and Pharmacology. Springer International Publishing; 2019. Barrett JE, ed. Handbook of Experimental Pharmacology; vol 253; 6. Marshall L, et al. *Int Rev Neurobiol*. 2002;52:93-131; 7. Irwin MR, et al. *Biol Psychiatry*. 2016;80(1):40-52

Sleep regulation can be differentiated via homeostatic and circadian mechanisms

- Circadian process ('Process C') has a role in the timing of sleep-wake cycles¹
 - **Orexin** is primarily driven by the **circadian** process¹
- Homeostasis process ('Process S') as a function of the duration of wakefulness²
 - GABA is the most prevalent inhibitory neurotransmitter, primarily driven by the homeostatic

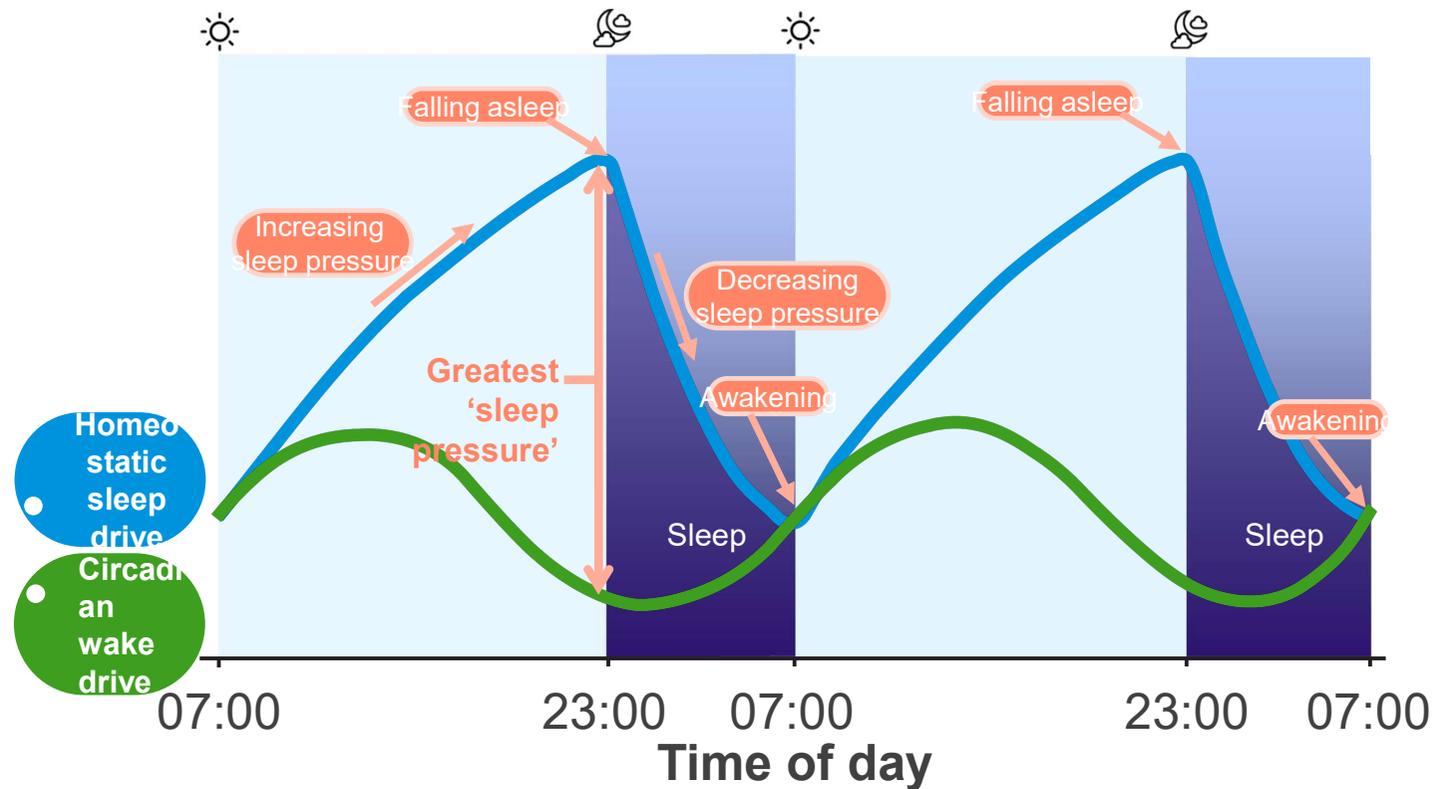


Figure adapted from della Monica C, *et al.* *Physiol News* 2018.³

GABA, γ -aminobutyric acid

1. Schwartz JR, Roth J. *Curr Neuropharmacol* 2008;6:367–78; 2. Centers for Disease Control and Prevention. Sleep pressure: homeostatic sleep drive. Updated 3 March 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/11.html> (accessed September 2022); 3. della Monica C, *et al.* *Physiol News* 2018;113:36–39.

Interazione tra le principali regioni cerebrali durante i diversi stati di vigilanza

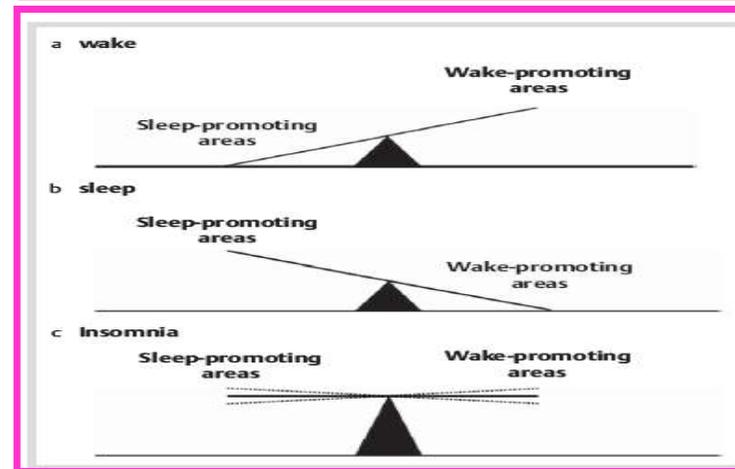
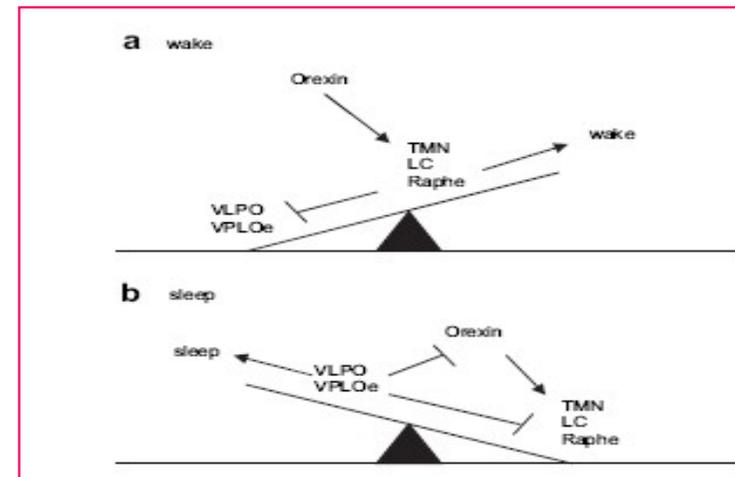
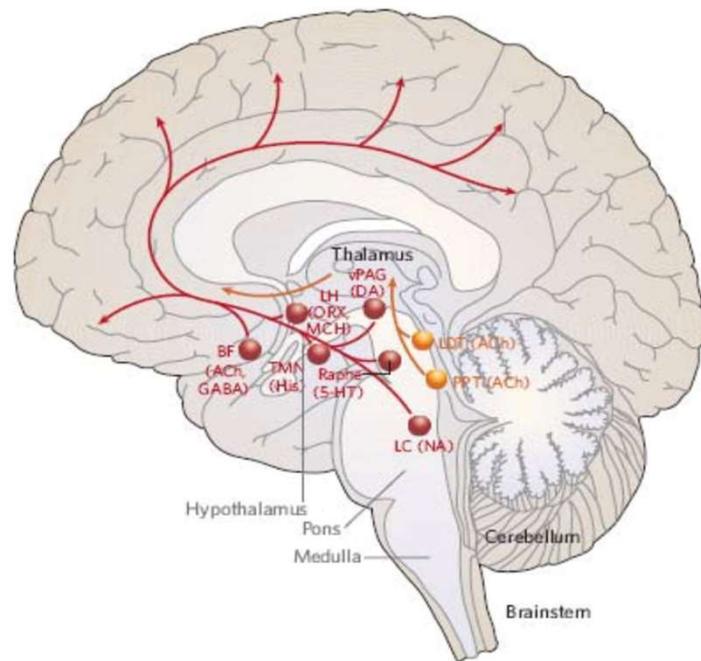
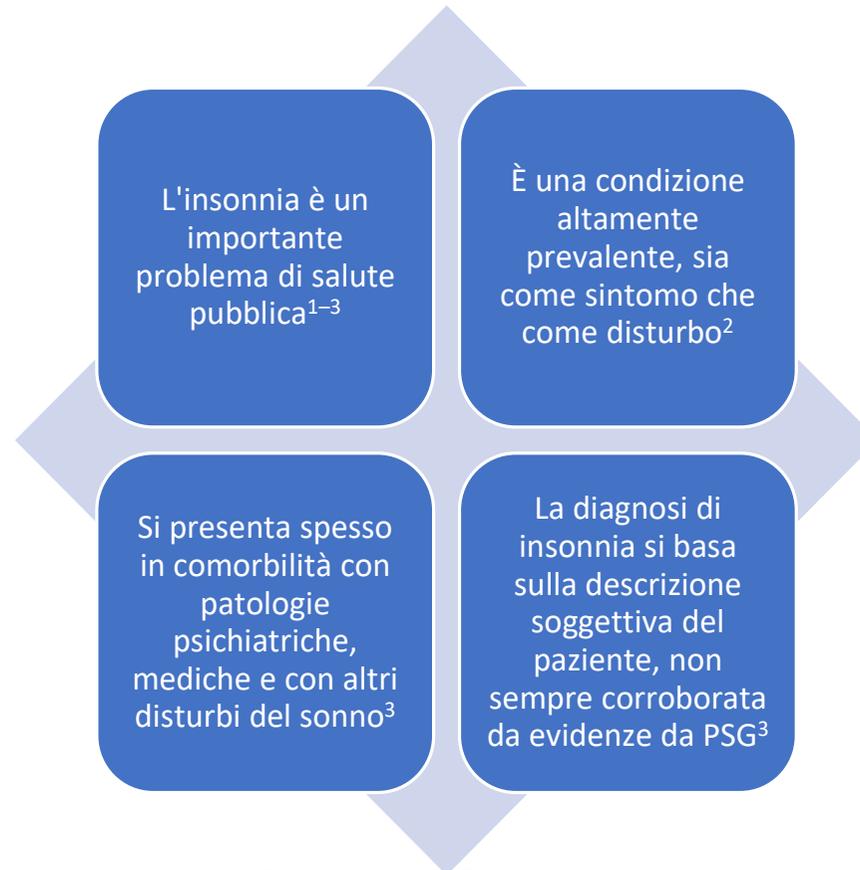


Figure 1. Schematic representation of the nuclei and fiber tracts of the two main pathways of the ascending reticular activating system (ARAS). From Saper 2005.

Considerazioni chiave sull'insonnia



PSG; polisonnografia

1. Morin CM, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Sep 3;1:15026; 2. Ohayon MM. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):97-111;

3. Riemann D, et al. *J Sleep Res*. 2017 Dec;26(6):675-700

Definizione di insonnia del DSM-5

Un disturbo di 24 ore

Difficoltà ad iniziare e/o mantenere il sonno, associata a stanchezza, sonnolenza o compromissione delle funzioni diurne



Sintomi notturni

- Difficoltà ad iniziare il sonno
- e/o
- Difficoltà a mantenere il sonno
- e/o
- Risveglio di prima mattina



Sintomi diurni

- Disagio o compromissione clinicamente significativi in ambito sociale, lavorativo, educativo, accademico, comportamentale o in altre aree

La definizione di insonnia dell'ICSD-3 è generalmente in linea con quella del DSM-5



Sintomi notturni

- Difficoltà ad iniziare il sonno

e/o

- Difficoltà a mantenere il sonno

e/o

- Risveglio precoce

e/o

- Resistenza ad andare a letto secondo un orario adeguato^a

e/o

- Difficoltà a dormire senza l'intervento dei genitori o di un caregiver^a



Sintomi diurni

Uno o più dei seguenti elementi

- Compromissione delle prestazioni sociali, lavorative e universitarie o disturbi dell'attenzione, della concentrazione e della memoria
- Disturbi dell'umore, del comportamento o della motivazione
- Affaticamento, sonnolenza diurna, insoddisfazione nei confronti del sonno e propensione agli errori



Sintomi notturni persistenti e sintomi diurni associati

- Si verificano almeno 3 volte alla settimana

E

- Sono presenti da almeno 3 mesi

E

- Non possono essere spiegati da opportunità o circostanze inadeguate per dormire



Diagnosi differenziale

- La difficoltà di sonno/veglia non è meglio spiegata da un altro disturbo del sonno

^aOsservato dal genitore o dal caregiver del paziente DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition; ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders, Third Edition American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014

IL DISTURBO DA INSONNIA

Implicazioni cliniche dei nuovi criteri diagnostici

Classificazioni dell'insonnia

(DSM-5 2013, ICSD-3 2014)

Con le recenti pubblicazioni del DSM-5 e della ICSD-3, **viene superata la distinzione tra insonnie primarie e secondarie** (dipendenti da altri disturbi medici e mentali) a favore di un'unica categoria diagnostica

Il Disturbo da Insonnia

Si manifesta come condizione indipendente o in comorbidità con altri disturbi mentali, medici e del sonno, per cui va sempre trattato.



La prevalenza mondiale del disturbo dell'insonnia è elevata e in aumento

L'insonnia è il disturbo del sonno più diffuso.¹ Le stime variano, la prevalenza è in costante aumento in tutto il mondo

NORD AMERICA³⁻⁶



In tutto il mondo, si calcola che:²

~6% ha avuto una diagnosi di insonnia

~33% riferisce sintomi di insonnia

EUROPA^{5,6}

Regno Unito^c:

5,7%-

7,9%

Francia^c:

10%-20%

Spagna^c:

6,4%-

11%

Norvegia^c:

7,9%-20%

Germania^c:

5,7%-

8,7%

Italia^c:

7%-8,6%

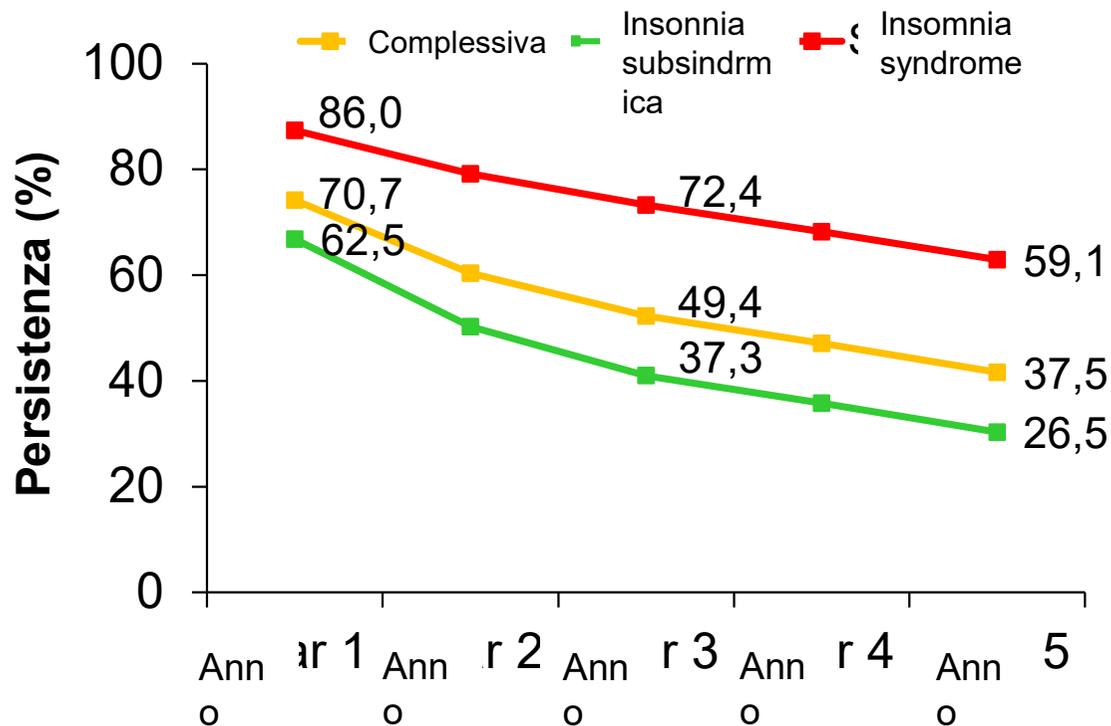
La prevalenza aumenta:

- nelle **donne**^{1,2,7}
- con l'**età**^{2,8}
- con uno **status socioeconomico più basso e la disoccupazione**^{7,9-10}

^aStime basate su un'indagine nazionale sui sintomi dell'insonnia notturna; gli intervalli riflettono i dati dell'indagine condotta nel 2002 e tra il 2014 e il 2015; ^bStime estrapolate da *Kantar Health-National Health and Wellness Survey* (NHWS; Stati Uniti, 2020), sulla base delle diagnosi autoriportate di insonnia diagnosticata da un medico e della popolazione di circa 250 milioni di adulti a metà anno, come da *World Population Prospects 2019* delle Nazioni Unite; ^cGli intervalli per l'UE5 riflettono le stime di prevalenza di Kantar Health - NHWS (UE5, 2020) e quelle riportate da Baglioni et al. 2020. Gli intervalli riflettono le diagnosi di insonnia secondo i vari manuali diagnostici, tra cui DSM-IV, DSM-5, ICSD-2, ICSD-3 e ICD-10. DSM-IV, Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, quarta edizione; ICD-10 = Classificazione internazionale delle malattie, decima revisione; ICSD-2 = Classificazione internazionale dei disturbi del sonno, seconda edizione. 1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013; 2. Ohayon MM. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):97-111; 3. Tjepkema M. *Health Rep*. 2005;17(1):9-25; 4. Chaput JP, et al. *Health Rep*. 2018;29(12):16-20; 5. Kantar Health Report – NHWS 2020; 6. Baglioni C, et al. *J Sleep Res*. 2020;29(2):e12967; 7. Schlack R, et al. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):740-748; 8. Leger D, et al. *J Sleep Res*. 2000;9(1):35-42; 9. Calem M, et al. *Sleep*. 2012;35(3):377-384; 10. Walsh JK, et al. *Sleep*. 2011;34(8):997-1101.

Persistenza dell'insonnia

Tassi di persistenza cumulativa di insonnia in un periodo di 5 anni in 1356 adulti con insonnia al basale



Gruppo sindrome da insonnia:

- I partecipanti soddisfacevano tutti i criteri diagnostici per l'insonnia

Gruppo insonnia subsindromica:

- I partecipanti hanno riferito sintomi di insonnia per almeno 3 notti/settimana senza soddisfare tutti i criteri per una sindrome da insonnia
- Partecipanti che erano insoddisfatti del loro sonno ma non presentavano sintomi di insonnia e quelli che usavano farmaci prescritti o prodotti da banco per favorire il sonno almeno 1 notte ma meno di 3 notti/settimana

STORIA NATURALE

Ricaduta nel 27% (Morin et al., 2009).

Il 17% dei pazienti era evoluto da sintomi notturni isolati (Fernandez-Mendoza et al., 2011)

Il più significativo fattore di rischio per l'insonnia è un precedente episodio (Kink et al., 1992)

FATTORI DI RISCHIO PER L'INSONNIA

GENERE FEMMINILE

- 1,5 volte maggiore nelle donne rispetto agli uomini

INVECCHIAMENTO

- >64% degli adulti con età > 65 anni

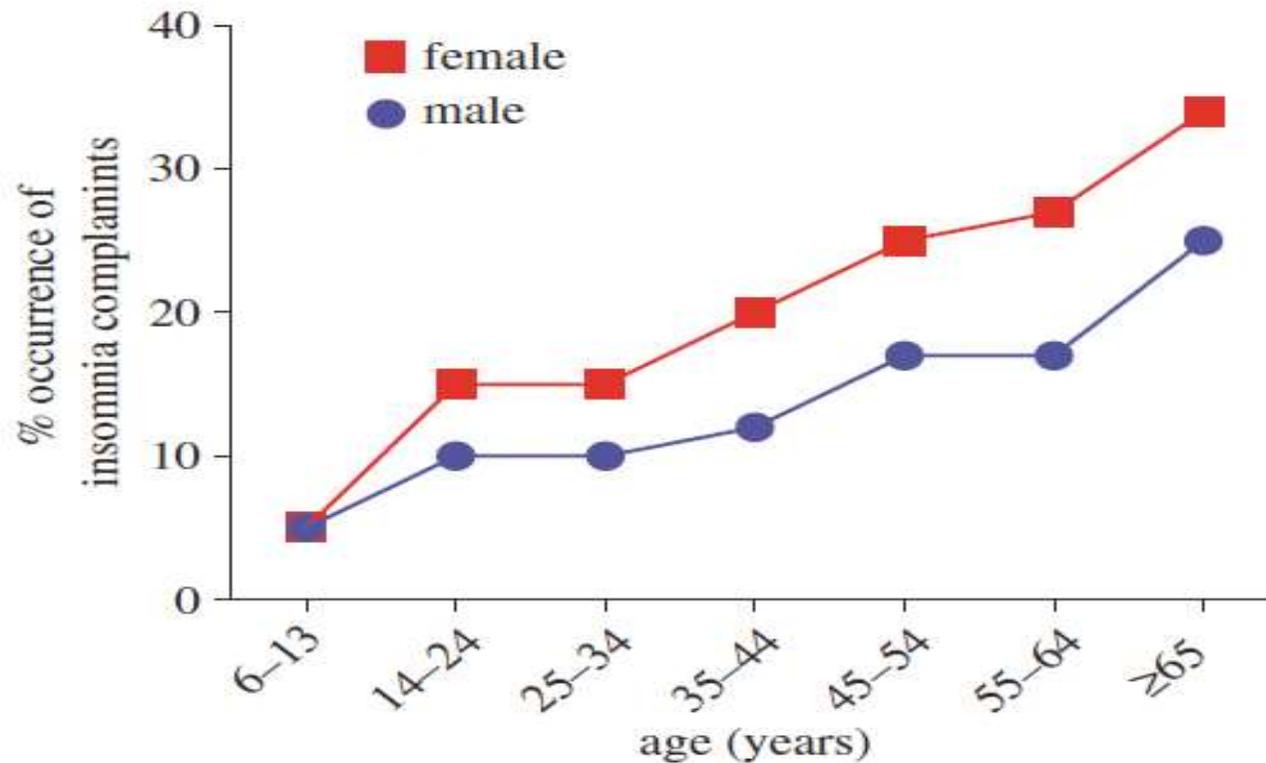
STATO LAVORATIVO

- Più frequente nei lavori turnisti

MALATTIE DEGENERATIVE

- Demenza

The 2005 Io State of the Science Conference ha identificato il sesso e l'età come i principali fattori di rischio per l'insonnia



Ancoli-Israel S, Roth T. 1999 Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. Sleep

Progetto Commissione AIMS Medicina di Genere

Sleep disorders in menopause: results from an Italian Multicentric Study.

Fabbrini M1, Aric  I, Tramonti F, Conduro R, Carnicelli L, De Rosa A, Di Perri C, Bonsignore MR, Zito A, Russo G, Pagliarulo MG, Guarnieri B, Cerroni G, Mennuni G, Della Marca G, Bonanni E, Silvestri R. Arch Ital Biol. 2015 Jun-Sep;153(2-3):204-13.

DISTRIBUZIONE DEI DISTURBI DEL SONNO

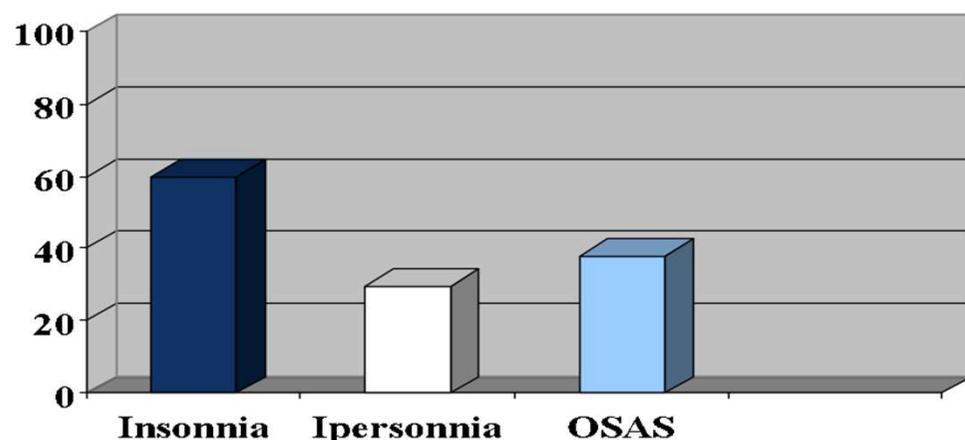
	Whole population	Premenopausal	Perimenopausal	Menopausal
OSAS	24.6%	22.5%	21.4%	28.6%
RLS	21.0%	16.7%	21.9%	20.2%
Insomnia	12.1%	9.5%	13.4%	13.3%
EDS	6.5%	5.9%	9.5%	9.5%
Poor sleep quality	44.7%	44.0%	53.8%	55.3%

Sleep disturbances in elderly subjects: an epidemiological survey in an Italian district

Bonanni E, Tognoni G, Maestri M, Salvati N, Fabbrini M, Borghetti D, Di Coscio E, Choub A, Sposito R, Pagni C, Iudice A, Murri L. Sleep disturbances in elderly subjects: an epidemiological survey in an Italian

E. Bonanni¹, G. Tognoni¹,
M. Maestri¹, N. Salvati²,
M. Fabbrini¹, D. Borghetti¹, E. Di
Coscio¹, A. Choub¹, R. Sposito¹,
C. Pagni¹, A. Iudice¹, L. Murri¹

Prevalenza percentuale dei disturbi del sonno



Il Munksgaard.

and has been
evaluate the
h chronic
s – The whole
municipality
went a clinical
ss, snoring
plied to the
7 subjects).
ile sleepiness in
most common
n, cognitive
1 that sleep
ely related to

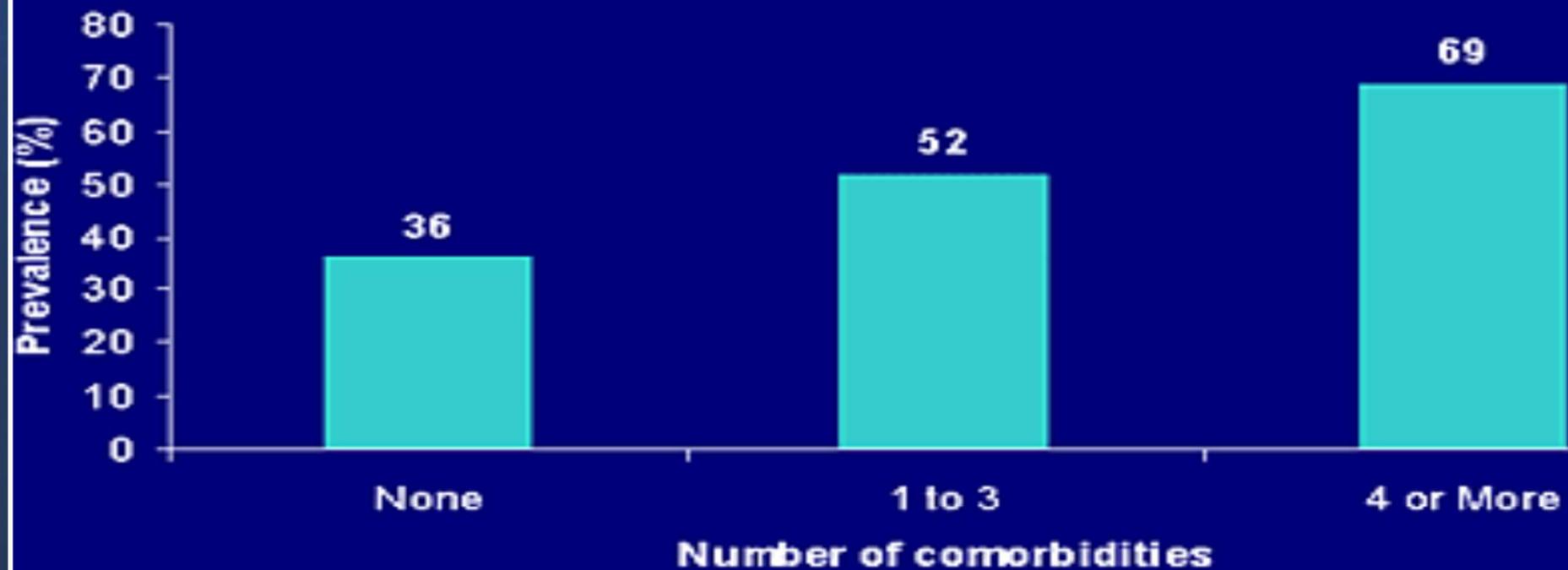
¹Department of Neurosciences and ²Department of Statistics and Mathematics Applied to Economy, University of Pisa, Pisa, Italy

Key words: aging; comorbidity; elderly; insomnia; OSAS; sleep, snoring

Enrica Bonanni, Department of Neurosciences, Neurological Clinic, University of Pisa, Via Roma 67, 56126 Pisa, Italy
Tel.: +39 050 992088
Fax: +39 050 992567
e-mail: e.bonanni@med.unipi.it

Accepted for publication December 17, 2009

Prevalence of Sleep Problems With Comorbid Illness



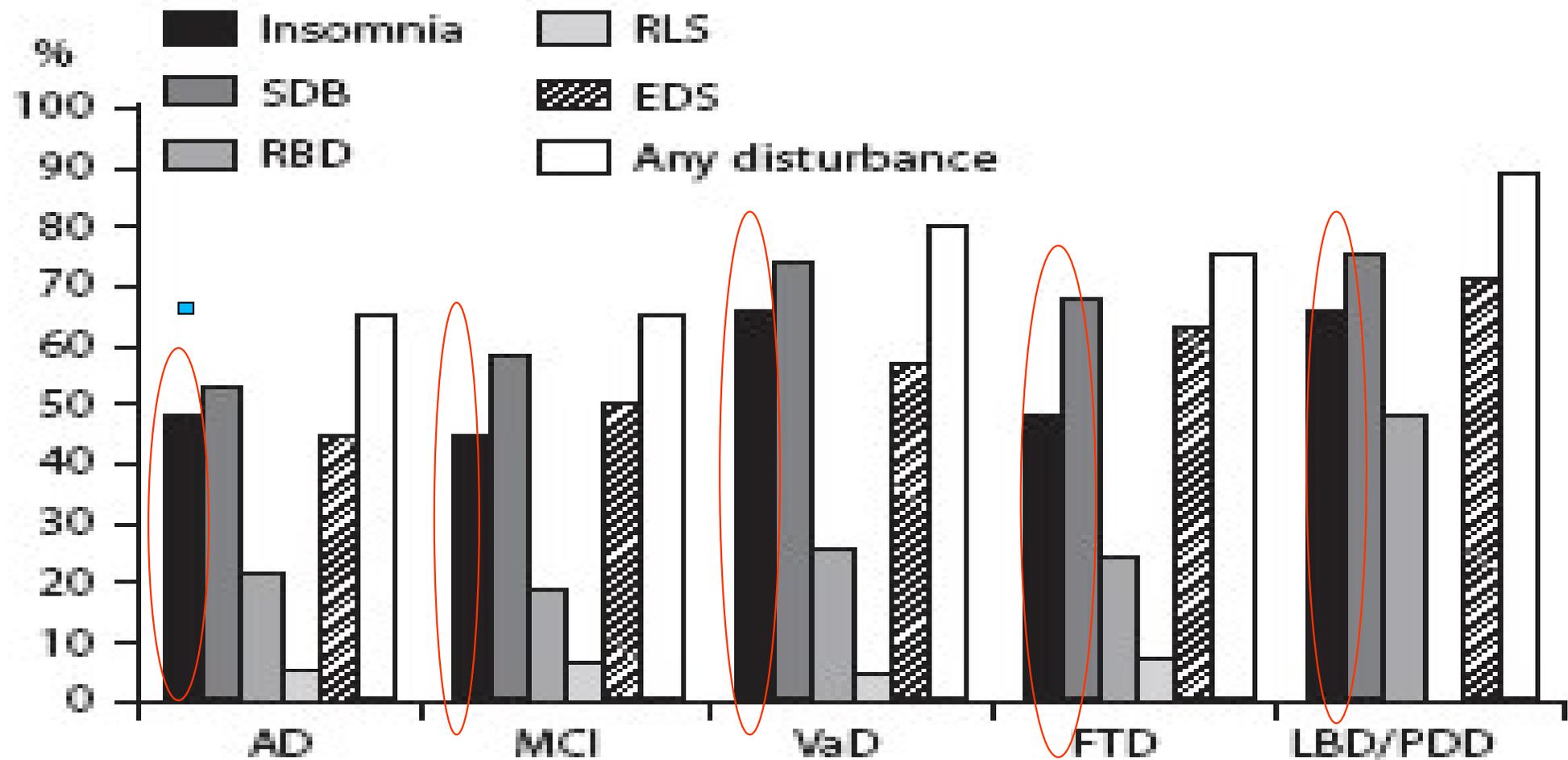
Foley D, et al. *J Psychosom Res.* 2004;56:497-502.

Table 2—Sleep-related Parameters Across Each Shift/Day Worker Sample

Sleep Parameter	Day Workers (n = 1950)	Night Workers (n = 162)	Rotating Workers (n = 337)	Total Sample all Workers (n = 2449)	Post-hoc comparisons
Total sleep time, h	6.8 ± 1.2	6.1 ± 1.5	6.7 ± 1.5	6.7 ± 1.3	N<D
Time in bed, h	7.4 ± 1.1	7.3 ± 2.1	7.6 ± 1.6	7.5 ± 1.3	-
Sleep efficiency, %	91.5 ± 14.4	88.2 ± 28.0	90.5 ± 19.0	91.2 ± 16.3	N<D
WE-WD difference, min	57.2 ± 85.6	60.9 ± 102.6	39.3 ± 102.0	55.0 ± 89.5	R<D
ESS score	8.0 ± 4.5	9.2 ± 5.2	8.6 ± 4.6	8.1 ± 4.5	N>D, R>D
ESS ≥ 10, %	32.7	44.8	35.8	34.0	N>D, N>R
ESS ≥ 13, %	15.5	24.7	20.3	16.8	N>D, R>D
Insomnia, %	8.6	18.5	15.7	10.2	N>D, R>D
Prevalence of insomnia or ES, %	18.0	32.1	26.1	20.1	N>D, R>D
“True Prevalence” of SWSD (%)	0	14.1	8.1	10.0	N>D, R>D

Data are presented as mean ± SD. Omnibus and posthoc comparisons were evaluated at a = .05; total sleep time and time in bed are weighted weekly means.

N refers to night shift; D, day shift; R, rotating shift; WE-WD; weekend total sleep time minus weekday total sleep time; see text for insomnia criteria; sleep efficiency is defined as total sleep time / time in bed × 100; “True prevalence” of shift work sleep disorder (SWSD) is defined as the differential prevalence of insomnia or excessive sleepiness (ES, an ESS [Epworth Sleepiness Scale] score ≥ 13) between each respective shift-work and day-work sample. Data for “true prevalence” in the total sample are 18.0%-(mean of rotating and night samples, 28.1%) = 10.0.



Caratteristiche essenziali

Inoltre il grado di disturbo del sonno richiesto per connotarne il significato clinico varia con l'età.

LS e veglia infrasonno

> 20 minuti bambini e giovani adulti

> 30 minuti mezza età e anziani

Il sintomo di risveglio precoce richiede che il sonno termini 30 minuti prima di quanto desiderato e una concomitante riduzione del tempo totale di sonno rispetto al pattern di sonno precedente.

Caratteristiche essenziali

I sintomi in veglia compromettono il normale funzionamento del soggetto.

Fatica

riduzione della motivazione, della concentrazione; attenzione; memoria

irritabilità e abbassamento del tono dell'umore.

eccessiva sonnolenza diurna ,

riduzione delle performances lavorative scolastiche e sociali.

errori e incidenti sul lavoro

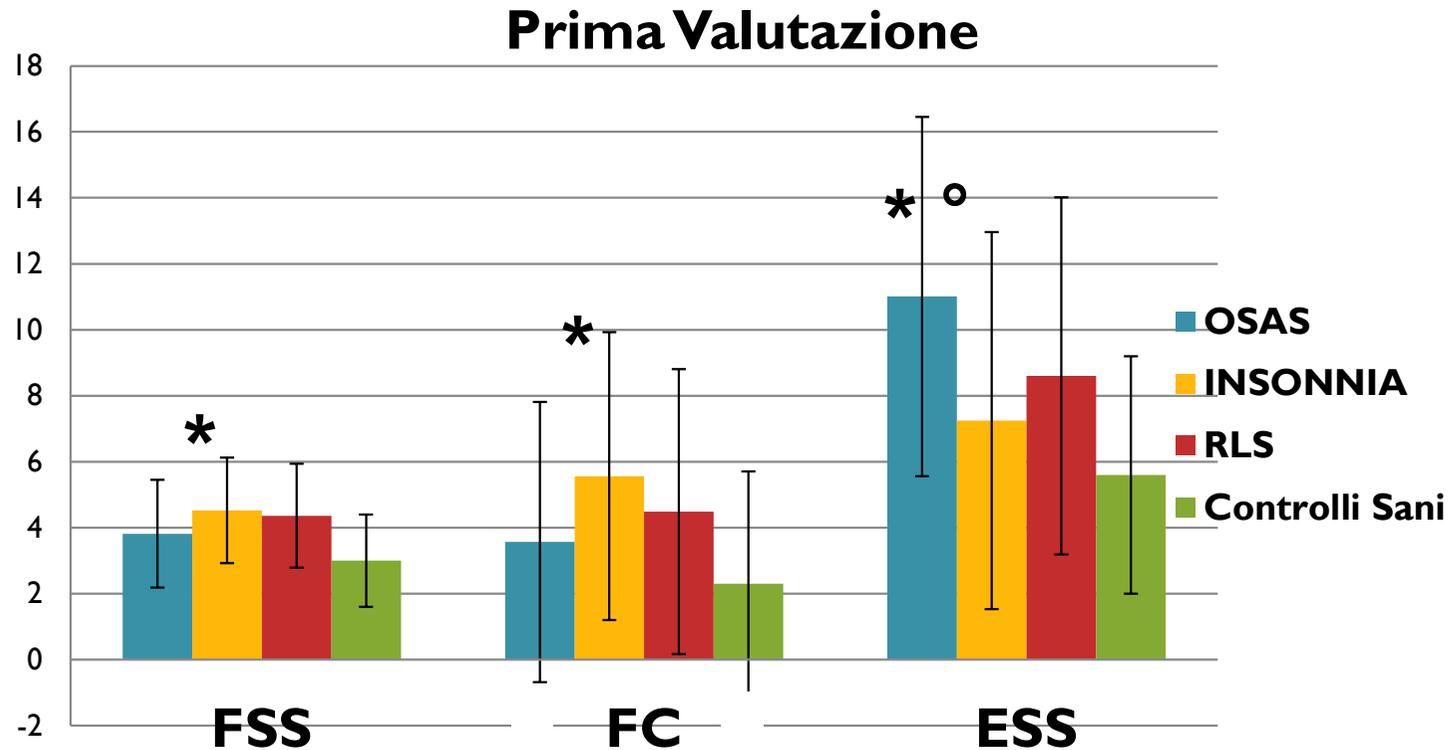
cefalea e disturbi gastrointestinali

Caratteristiche essenziali

- fatica = mancanza di energia
- Dd tra Fatica e EDS.
- Gli insonni nonostante il desiderio di dormire molti sono incapaci di farlo.

- Episodi di sonnolenza diurna frequenti e involontari sono più caratteristici di altri disturbi del sonno quali i disturbi del respiro in sonno, la narcolessia, l'ipersonnia idiopatica.

Fatica e Sonnolenza nei disturbi del sonno



$P < 0,05$ * OSAS vs Ins

° OSAS vs RLS

Caratteristiche associate

- eccessiva polarizzazione e preoccupazione riguardo le difficoltà del sonno e le possibili conseguenze diurne.
- pensieri intrusivi riguardo le difficoltà del sonno che si amplificano con l'avvicinarsi del momento di coricarsi.
- franca ansia riguardo il sonno.



Caratteristiche associate

Quando l'ansia e le preoccupazioni non sono focalizzate solamente sui problemi di sonno può essere presente una comorbidità per disturbo d'ansia.

Molti insonni cronici presentano un pattern di arousal condizionato in risposta a stimoli ambientali della camera da letto o allo sforzo conscio di iniziare il sonno. Questi pazienti dormono meglio fuori casa che nella loro abitazione.

gli insonni cronici spesso manifestano intenzioni coscienti di dormire e un eccessivo sforzo per dormire che rendono difficili iniziare il sonno

Fattori predisponenti

Fattori di personalità che producono sovrallarmismi riguardo la salute, il benessere generale, o il funzionamento diurno, possono aiutare come caratteristiche predisponenti poiché gli insonni cronici hanno spesso eccessiva preoccupazione per le conseguenze diurne dell'insonnia, e dedicano uno sforzo particolare a quelle che presumono essere pratiche favorevoli al sonno.

Tendenza ad internalizzare i fattori disturbanti

Difficoltà a dormire nei periodi di stress

Sonno leggero abituale

Precedenti episodi di sonno scadente o insonnia

I genitori con aspettative non realistiche sul sonno dei loro bambini possono predisporli all'insonnia mettendoli a letto troppo presto o assegnandogli un tempo eccessivo in letto. Eccessivo tempo di letto dopo il pensionamento

Pattern familiari

I vari studi riportano una familiarità nell'insonnia del 34%-55% ed è stata riportata un'aggregazione familiare con elevata ereditarietà.

Studi su gemelli riportano tassi del 21-57% per l'insonnia globalmente considerata.

Nell'insonnia sono stati descritti specifici genotipi relativi alla regolazione del sonno, in particolare riguardanti geni "clock" e geni regolanti sistemi coinvolti nella regolazione del ciclo sonno veglia, tra cui il GABAergico e l'ipocretinergico.

Meccanismi epigenetici (alterazioni molecolari o cellulari correlate all'effetto di fattori o stimoli ambientali sull'espressione genica) potrebbero essere coinvolti nello sviluppo e nel mantenimento dell'insonnia e rendere conto della differente vulnerabilità in fasi diverse della vita.

Palagini et al., 2014

Fattori precipitanti

- Stress lavorativi
- morte del partner
- divorzio
- marcata modificazione degli orari di lavoro
- perdita del lavoro
- altri cambiamenti vitali maggiori
- Stimoli ambientali (luci, rumori, temperatura)
- Dolore e discomfort fisico
- Disturbi del sonno, medici e psichiatrici
- Effetti dei farmaci

Fattori perpetuanti

Iperarousal condizionato

Paura di non dormire

Abitudini e routines

Passare troppo tempo a letto

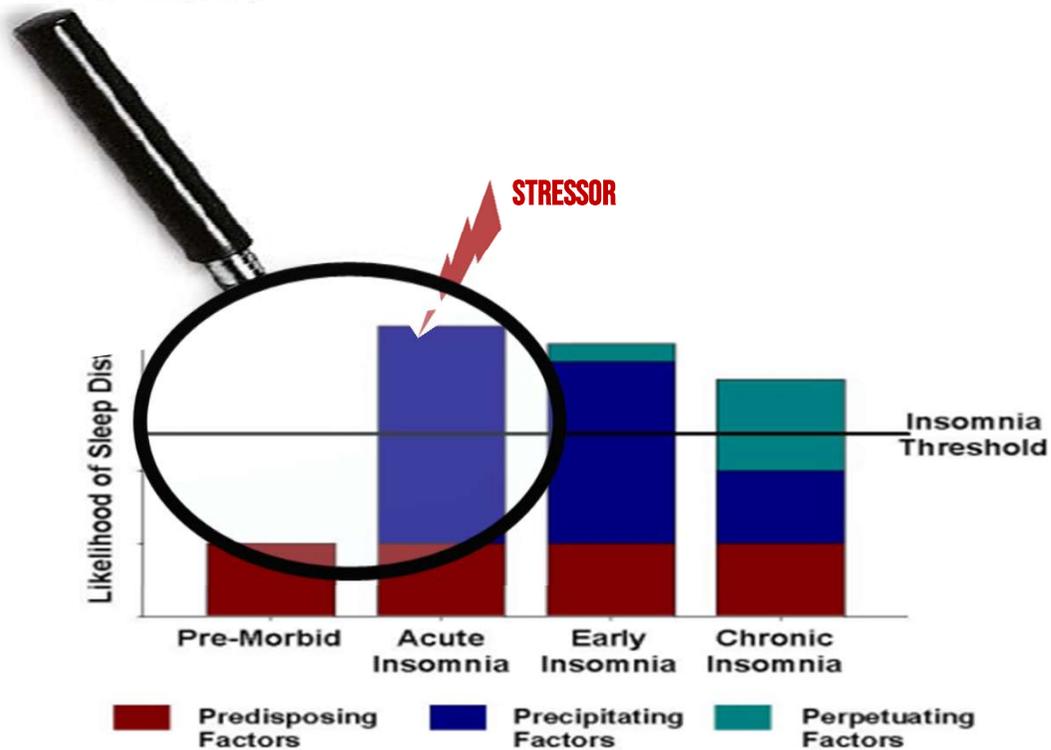
Sonnellini diurni



Modelli concettuali dell'insonnia

Il modello delle 3P – Fattori Predisponenti, Precipitanti, Perpetuanti

L'insonnia acuta



Si sviluppa in presenza di fattori **Predisponenti**- (familiarità, tratti di personalità, fattori ambientali) in occasione di eventi **Precipitanti** (eventi stressanti, patologie mediche, o psichiatriche, altri disturbi del sonno)

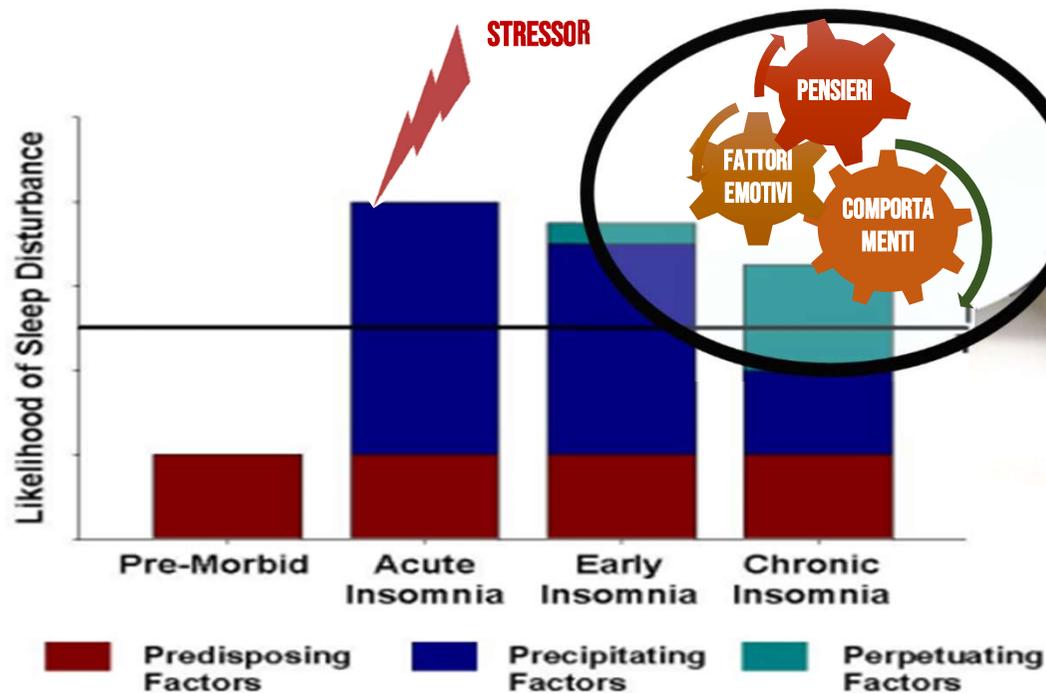
Se l'insonnia acuta non va in remissione il rischio è che si possa cronicizzare.



Modelli concettuali dell'insonnia

Il modello delle 3P – Fattori Predisponenti, Precipitanti, Perpetuanti

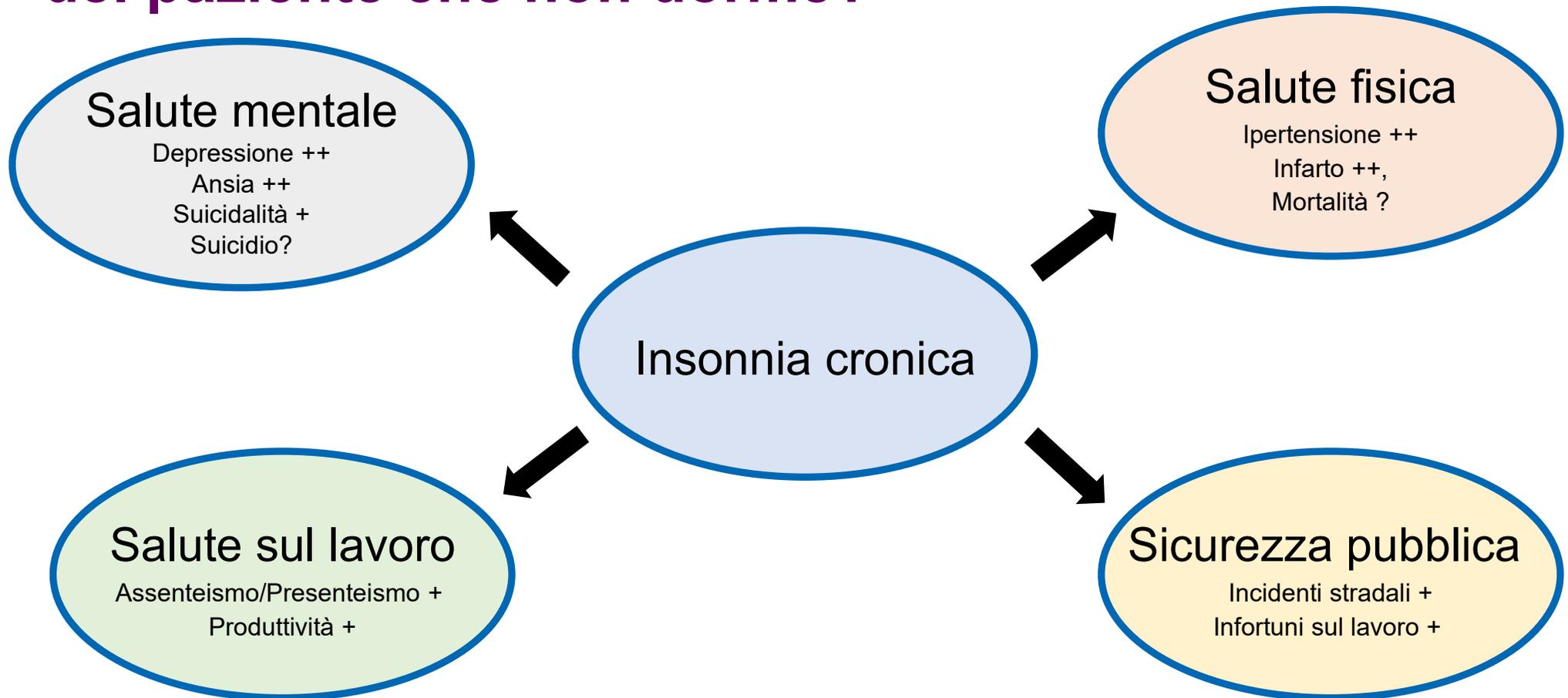
L'insonnia cronica



Un'insonnia acuta transitoria si può sviluppare in cronica perché si stabiliscono dei fattori **Perpetuanti** di natura psicologica e comportamentale

Il circolo vizioso dell'insonnia

Perché è importante l'inquadramento diagnostico del paziente che non dorme?



1. Baglioni C, et al. *J Affect Disord* 2011; 135:10-19; 2. Daley M, et al. *Sleep* 2009; 32:55-64; 3. Kyle SD, et al. *Sleep Med Rev* 2010; 14:69-82; 4. Laugsand LE, et al. *Circulation* 2011; 124:2073-81; 5. Sivertsen B, et al. *Am J Epidemiol* 2006; 163:1018-24;

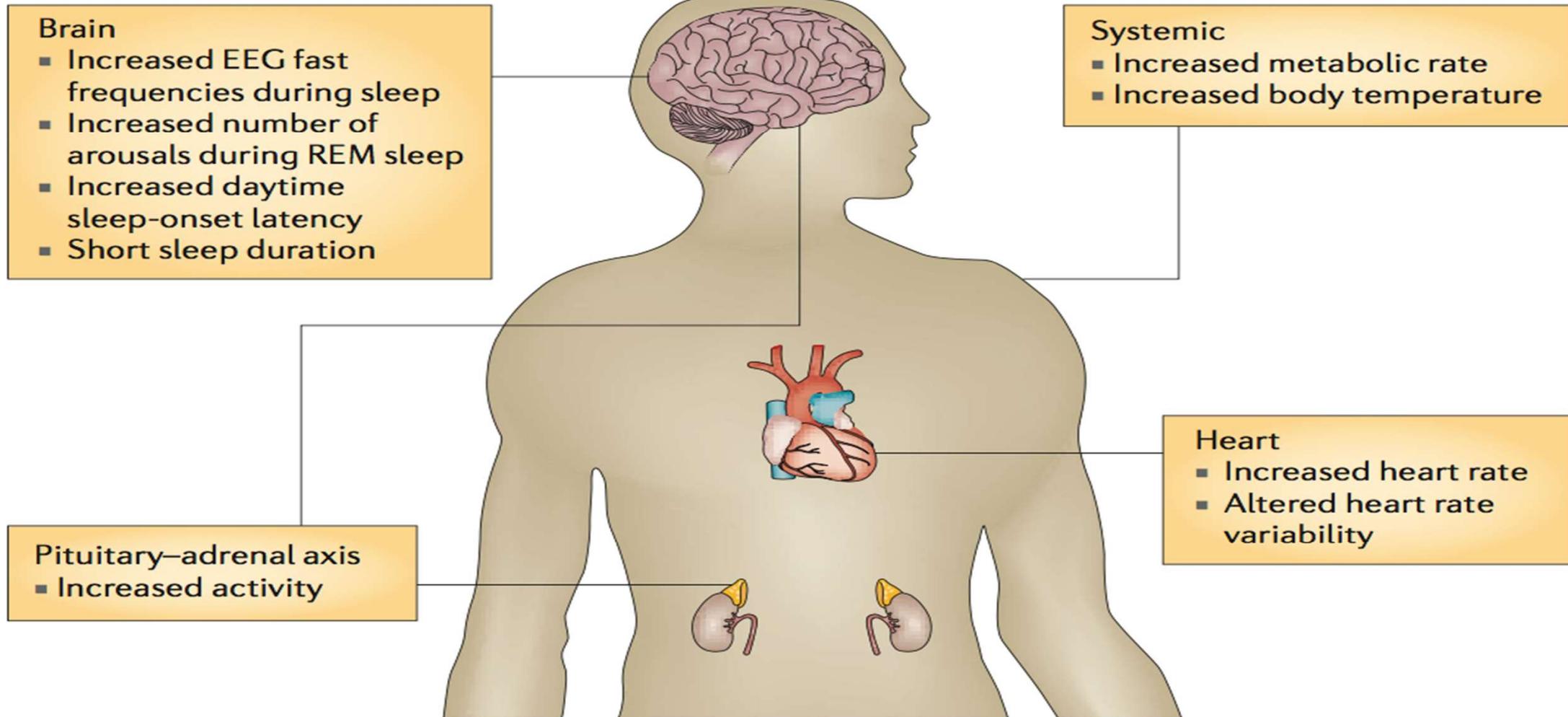
6. Vgontzas AN, et al. *Sleep* 2009 32:491-94; 7. Vgontzas AN, et al. *Sleep* 2010 33:1159-64; 8. Vgontzas AN, et al. *Sleep* 2012; 35:61-8

Patologia e fisiopatologia

Gli studi sulla fisiopatologia del disturbo d'insonnia cronica hanno focalizzato su una o più dimensioni del iperarousal in sonno ed in veglia

Questi studi confrontano insonni senza significative comorbidità con soggetti sani usando varie misure psicofisiologiche.

Hallmarks of hyperarousal



Reperti obiettivi

Benchè la polisonnografia non è indicata nella valutazione routinaria dell'insonnia può essere utile per escludere altri disturbi del sonno tra alcuni pazienti che sembrano incontrare i criteri per disturbo di insonnia cronica.

LS > 30mni

WASO > 30 min

TTS ↓

N1 ↑ ; N3 ↓

arosal REM

MARKERS QUALITA' DEL SONNO

Durata (Efficienza del Sonno)

Profondità (Stadio N3 o SWS)

Continuità (Risvegli coscienti)

Stabilità (Microrisvegli periodici = CAP)

CANCELLO TALAMICO

Perturbazione stimola la
corteccia



INIZIALMENTE tenta di preservare la continuità del sonno attraverso una sincronizzazione fasica EEG (A1).



SE STIMOLO INTENSO: alterazioni EEG A2 ed A3 che tendono a svegliare il soggetto



SE STIMOLO MOLTO INTENSO: soggetto si sveglia



Clinical Neurophysiology 114 (2003) 1715–1723



www.elsevier.com/locate/clinph

CAP variables and arousals as sleep electroencephalogram markers for primary insomnia[☆]

Mario Giovanni Terzano^{*}, Liborio Parrino, Maria Cristina Spaggiari, Vincenzo Palomba, Mariano Rossi, Arianna Smerieri

Sleep Disorders Center, Department of Neurology, University of Parma, Via del Quartiere, 4, 43100 Parma, Italy

Accepted 22 April 2003



Brain Research Bulletin 63 (2004) 377–383

BRAIN
RESEARCH
BULLETIN

www.elsevier.com/locate/brainresbull

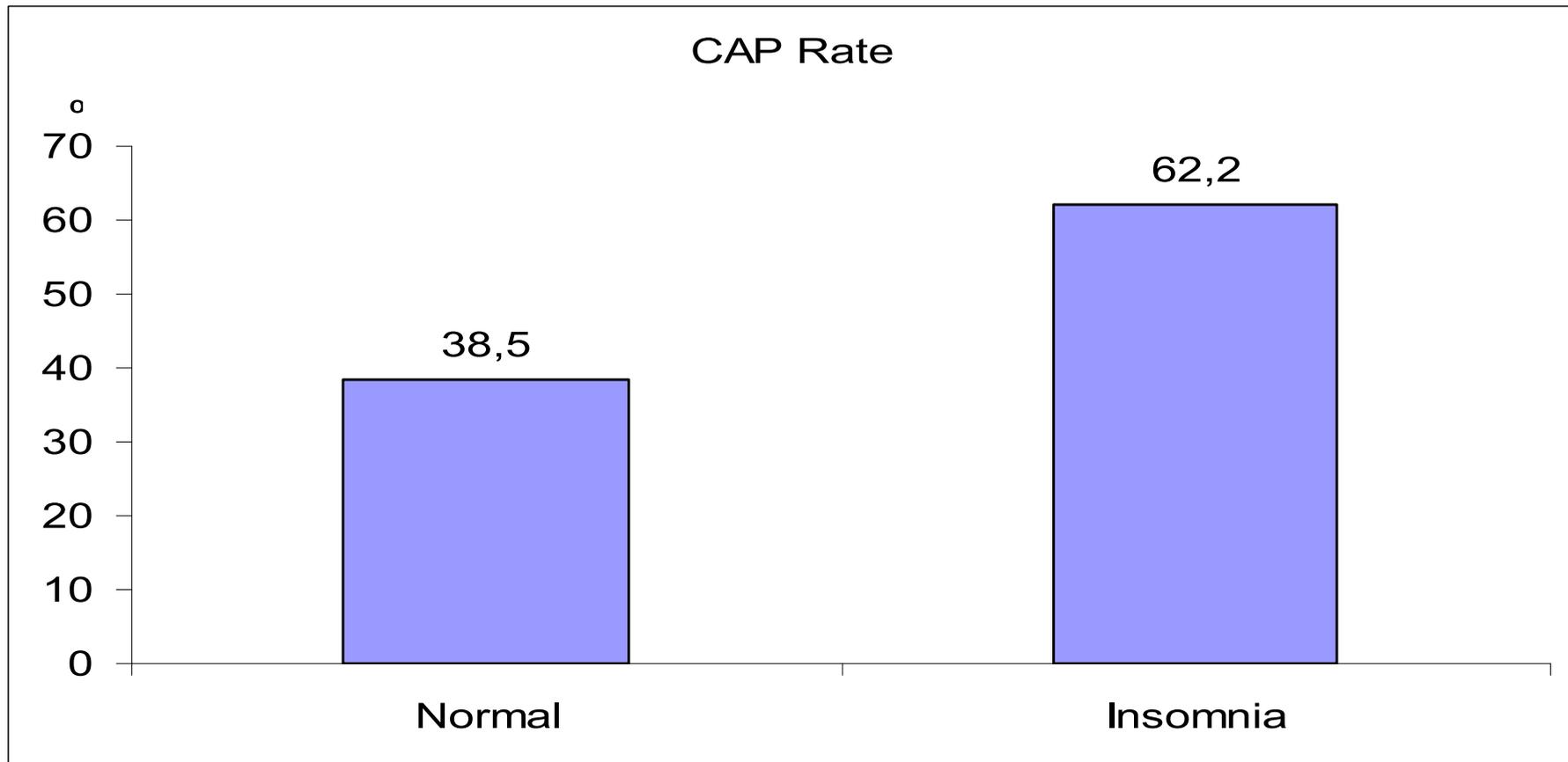
Is insomnia a neurophysiological disorder? The role of sleep EEG microstructure

Liborio Parrino^a, Franco Ferrillo^b, Arianna Smerieri^a, Maria Cristina Spaggiari^a, Vincenzo Palomba^a, Mariano Rossi^a, Mario Giovanni Terzano^{a,*}

^a *Department of Neuroscience, Sleep Disorders Center, University of Parma, Parma, Italy*

^b *Sleep Disorders Center, DISM, University of Genoa, Genoa, Italy*

Available online 17 May 2004

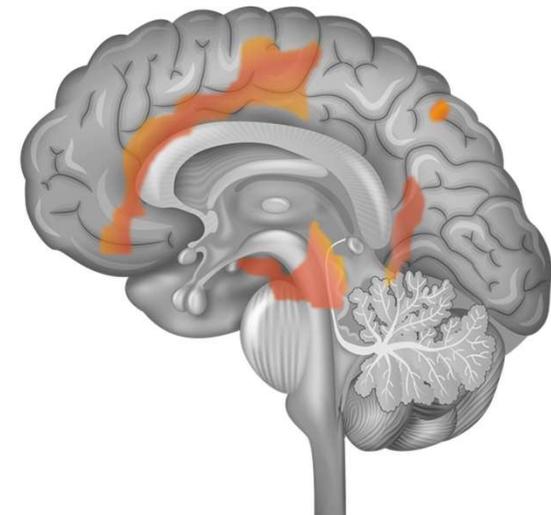


In untreated disturbed sleep, CAP rate is **increased** compared to normal controls

Evidenza che l'insonnia è un disturbo da veglia iperattiva, o iperarousal

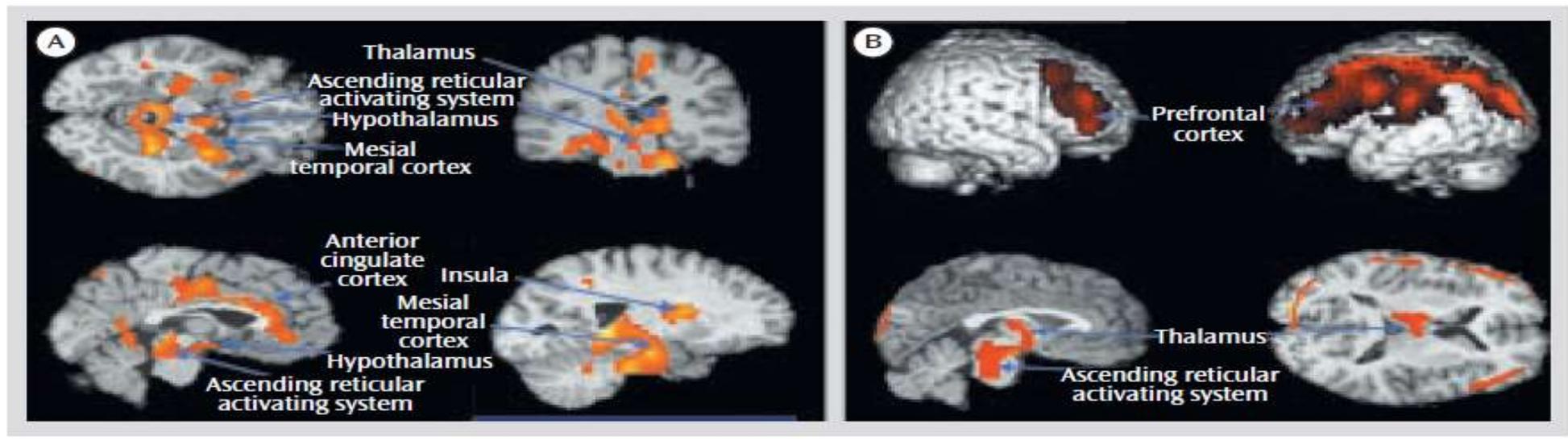
Un modello neurobiologico dell'insonnia

- Uno studio che ha utilizzato la PET ha rilevato una maggiore attività metabolica nelle regioni cerebrali che favoriscono la veglia durante la transizione veglia-sonno NREM nei pazienti con insonnia rispetto ai dormitori sani¹
- L'incapacità di addormentarsi può derivare dall'incapacità dei meccanismi di arousal di diminuire l'attività nel passaggio dallo stato di veglia a quello di sonno^{1,2}



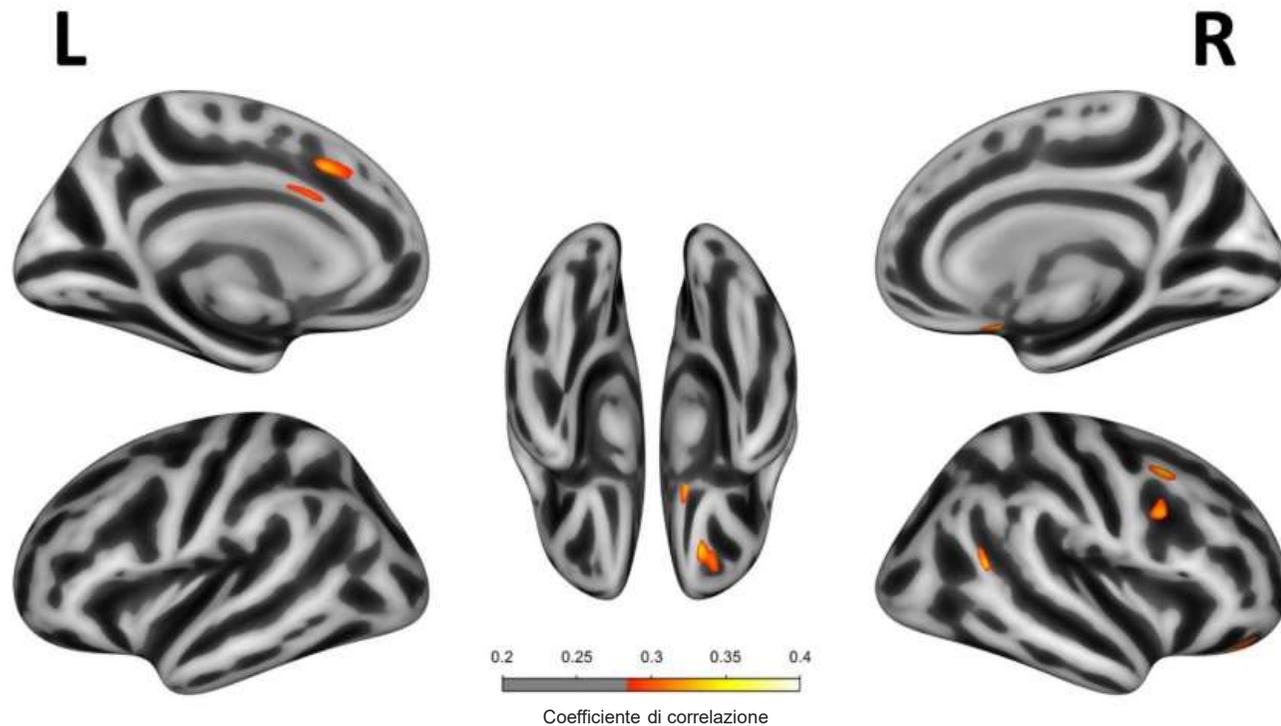
Regioni cerebrali in cui il tasso metabolico non è diminuito dalla veglia al sonno nei pazienti con insonnia rispetto ai partecipanti sani (adattato da Nofzinger, *et al.* 2004)

L'affaticamento diurno nell'insonnia può riflettere una diminuzione dell'attività della corteccia prefrontale dovuta a un sonno insufficiente¹



Nofzinger et al., (*Am J Psychiatry* 2004; 161:2126–2129)

Specifiche regioni della materia grigia corticale e sottocorticale sono associate alla gravità dell'insonnia



Higher ISI scores correlated with lower cortical thickness

- This included the right orbitofrontal, right superior and caudal middle frontal areas, and the right temporoparietal junction and left anterior cingulate regions
- Regions involved in hyperarousal hypothesis are therefore affected

Insonnia: outcome avversi per la salute



Disturbi della funzionalità
diurna e prestazioni individuali



Rischi cardiometabolici



Rischi legati ai disturbi mentali



Rischi neurodegenerativi

L'insonnia porta a compromissione del funzionamento diurno¹⁻⁴

Outcome negativi associati all'insonnia nel real-world

Assenteismo e presenzialismo sul posto di lavoro⁵



2x
Giorni di lavoro persi^a

+125%
Aumento del presenzialismo con errori sul lavoro^a

Aumento del rischio di incidenti automobilistici⁶



2.1x
Probabilità di incidenti tra il personale militare statunitense⁷

2.2x
Probabilità di incidenti tra gli autisti di camion italiani⁶

Tassi più elevati di infortuni e di ricoveri al pronto soccorso^{8,b,c}



+8%
Ferite, avvelenamenti, e altre condizioni cliniche associate ad una causa esterna

+11%
Ricoveri al Pronto Soccorso

+14%
Cadute

^aRispetto alle persone senza insonnia; ^bRispetto alla popolazione generale; ^cI numeri sono arrotondati.

1. Kulakci Altinas H, et al. *Int J Nurs Pract* 2019;25:e12766; 2. Avidan AY, et al. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:955-62; 3. Jiang Y, et al. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:4623; 4. Laugsand LE, et al. *Sleep* 2014;37:1777-86; 5. Léger D, et al. *Sleep* 2002;25:625-9. 6. Erikson EA, et al. *MSMR* 2017;24:2-11; 7. Garbarino S, et al. *PLoS One* 2017;12:e0187256. 8. Grandner MA, et al. *Annals Clin Psych* 2022;18:3-5. Abstract 004

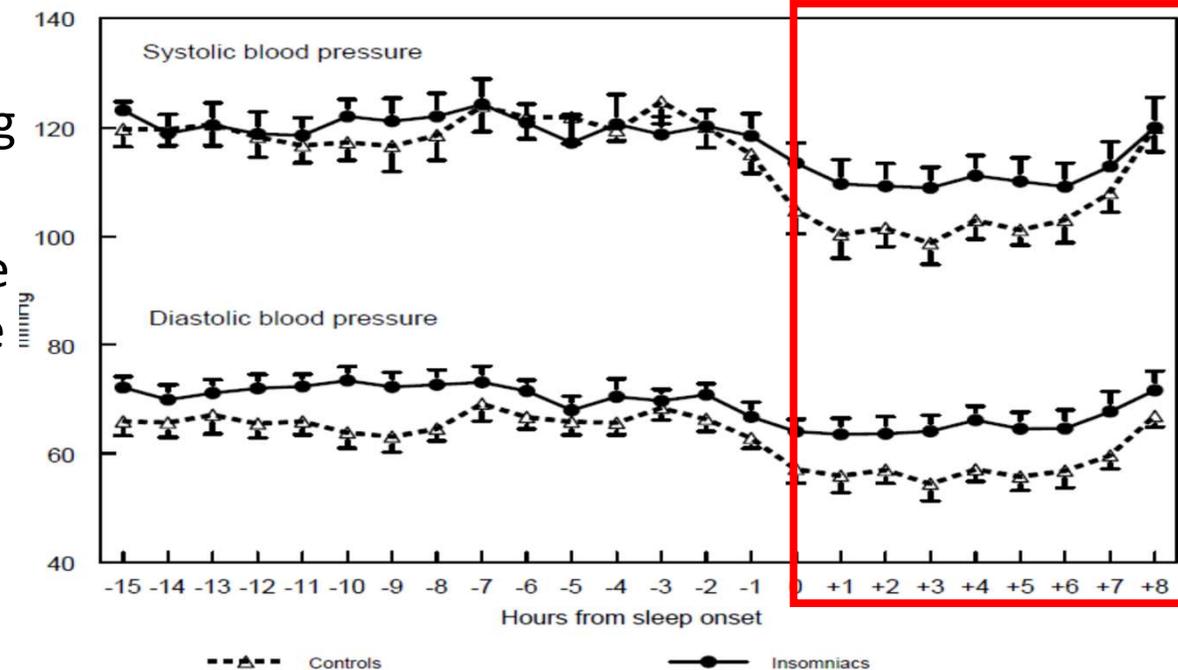
NOCTURNAL BLOOD PRESSURE IN CHRONIC INSOMNIA

Nighttime Blood Pressure in Normotensive Subjects With Chronic Insomnia: Implications for Cardiovascular Risk

Sleep, 2009

Paola A. Lanfranchi, MD^{1,2}; Marie-Hélène Pennestri, BSc²; Lorraine Fradette, BSc²; Marie Dumont, PhD^{2,3}; Charles M. Morin, PhD⁴; Jacques Montplaisir, MD, PhD^{2,3}

- Nei soggetti normotesi con insonnia cronica sono presenti una SBP notturna più elevata e un'attenuazione del dipping della SBP tra il giorno e la notte¹
- Un'alterazione del profilo della pressione arteriosa nelle persone insonni potrebbe essere uno dei meccanismi implicati nel legame tra insonnia e morbidità e mortalità cardiovascolare documentato da studi epidemiologici

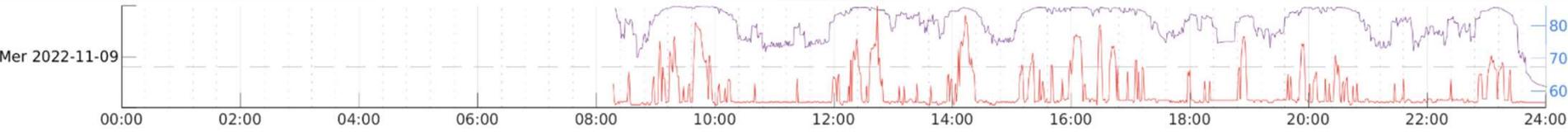


Insonnia e rischio di ipertensione

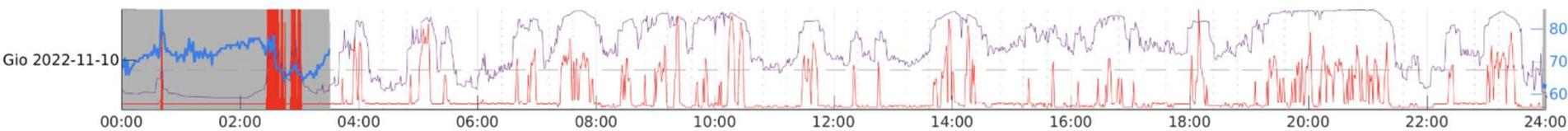
- I risultati di una meta-analisi di studi prospettici di coorte indicano che l'insonnia è associata a un rischio significativamente maggiore di **ipertensione**¹
- I dati di 11 623 partecipanti ispanici/latini in 6 anni di follow-up hanno rivelato che:
 - l'insonnia era associata ad ipertensione incidente (OR, 1,37; IC95%: 1,11-1,69)
 - l'associazione tra insonnia e ipertensione incidente era più forte tra gli uomini che tra le donne³

1. Li L, et al. *Sleep Med Rev* 2021;56:101403;

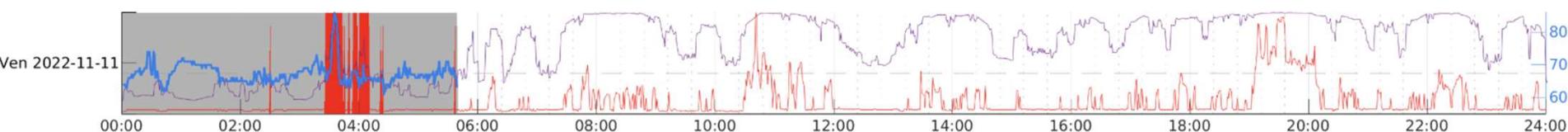
2022-11-15



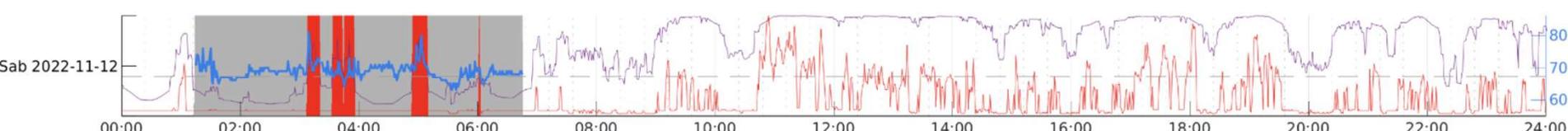
TST:3.0h
SE:86.3% *
WASO:29.0 min
Ind. framment. mov.: 98.1 %
Num. risvegli notturni: 6
Onset-offset: 23:58 - 03:28



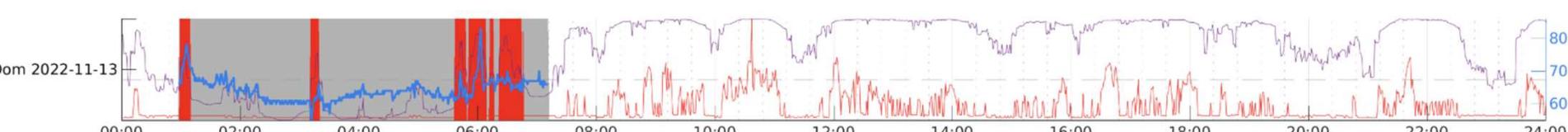
TST:5.0h
SE:88.0% *
WASO:41.0 min
Ind. framment. mov.: 80.8 %
Num. risvegli notturni: 9
Onset-offset: 23:55 - 05:37



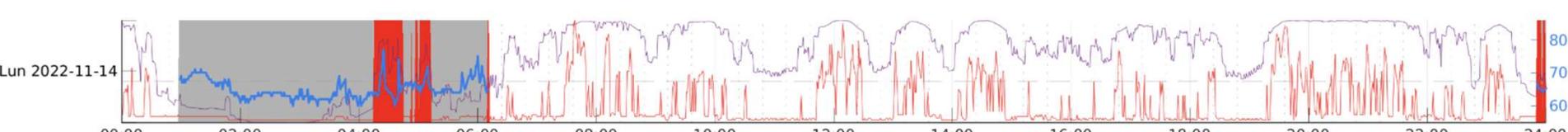
TST:4.7h
SE:84.0% **
WASO:53.0 min
Ind. framment. mov.: 96.1 %
Num. risvegli notturni: 5
Onset-offset: 01:12 - 06:43



TST:4.9h
SE:78.9% **
WASO:79.0 min
Ind. framment. mov.: 40.4 %
Num. risvegli notturni: 7
Onset-offset: 00:56 - 07:09



TST:4.4h
SE:84.7% **
WASO:48.0 min
Ind. framment. mov.: 44.9 %
Num. risvegli notturni: 5
Onset-offset: 00:56 - 06:09



TST:5.2h
SE:85.8% *
WASO:52.0 min
Ind. framment. mov.: 47.0 %
Num. risvegli notturni: 8
Onset-offset: 23:49 - 05:54



Valori medi:
TST:4.5±0.8h/die
WASO:50.3±16.6min/die
SE:84.6%±3.1% **
Ind. framment. mov.: 67.9%
Num. risvegli notturni: 6.7
SRI: 74.5%
Onset-offset: 00:28 - 05:51



ELSEVIER

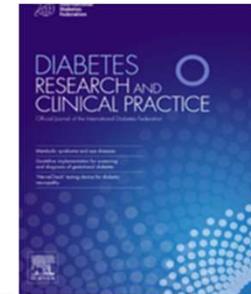
Contents available at [ScienceDirect](#)

Diabetes Research
and Clinical Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



International
Diabetes
Federation



Review

Systematic review of clinical practice guidelines to identify recommendations for sleep in type 2 diabetes mellitus management



Dormire bene è considerata una componente chiave dello stile di vita nella gestione del diabete di tipo 2 [124], con linee guida di pratica clinica che promuovono l'importanza dell'igiene del sonno [113].

IMPORTANCE OF 24-HOUR PHYSICAL BEHAVIOURS FOR TYPE 2 DIABETES

SITTING/BREAKING UP PROLONGED SITTING

Limit sitting. Breaking up prolonged sitting (every 30 min) with short regular bouts of slow walking/simple resistance exercises can improve glucose metabolism.



STEPPING

- An increase of only 500 steps/day is associated with 2-9% decreased risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality.
- A 5 to 6 min brisk intensity walk per day equates to ~4 years' greater life expectancy.



SLEEP

Aim for consistent, uninterrupted sleep, even on weekends.



Quantity - Long (>8h) and short (<6h) sleep durations negatively impact HbA_{1c}.



Quality - Irregular sleep results in poorer glycaemic levels, likely influenced by the increased prevalence of insomnia, obstructive sleep apnoea and restless leg syndrome in people with type 2 diabetes



Chronotype - Evening chronotypes (i.e. night owl: go to bed late and get up late) may be more susceptible to inactivity and poorer glycaemic levels vs morning chronotypes (i.e. early bird: go to bed early and get up early).

SWEATING (MODERATE-TO-VIGOROUS ACTIVITY)

- Encourage ≥ 150 min/week of moderate-intensity physical activity (i.e. uses large muscle groups, rhythmic in nature) OR ≥ 75 min/week vigorous-intensity activity spread over ≥ 3 days/week, with no more than 2 consecutive days of inactivity. Supplement with two to three resistance, flexibility and/or balance sessions.
- As little as 30 min/week of moderate-intensity physical activity improves metabolic profiles.



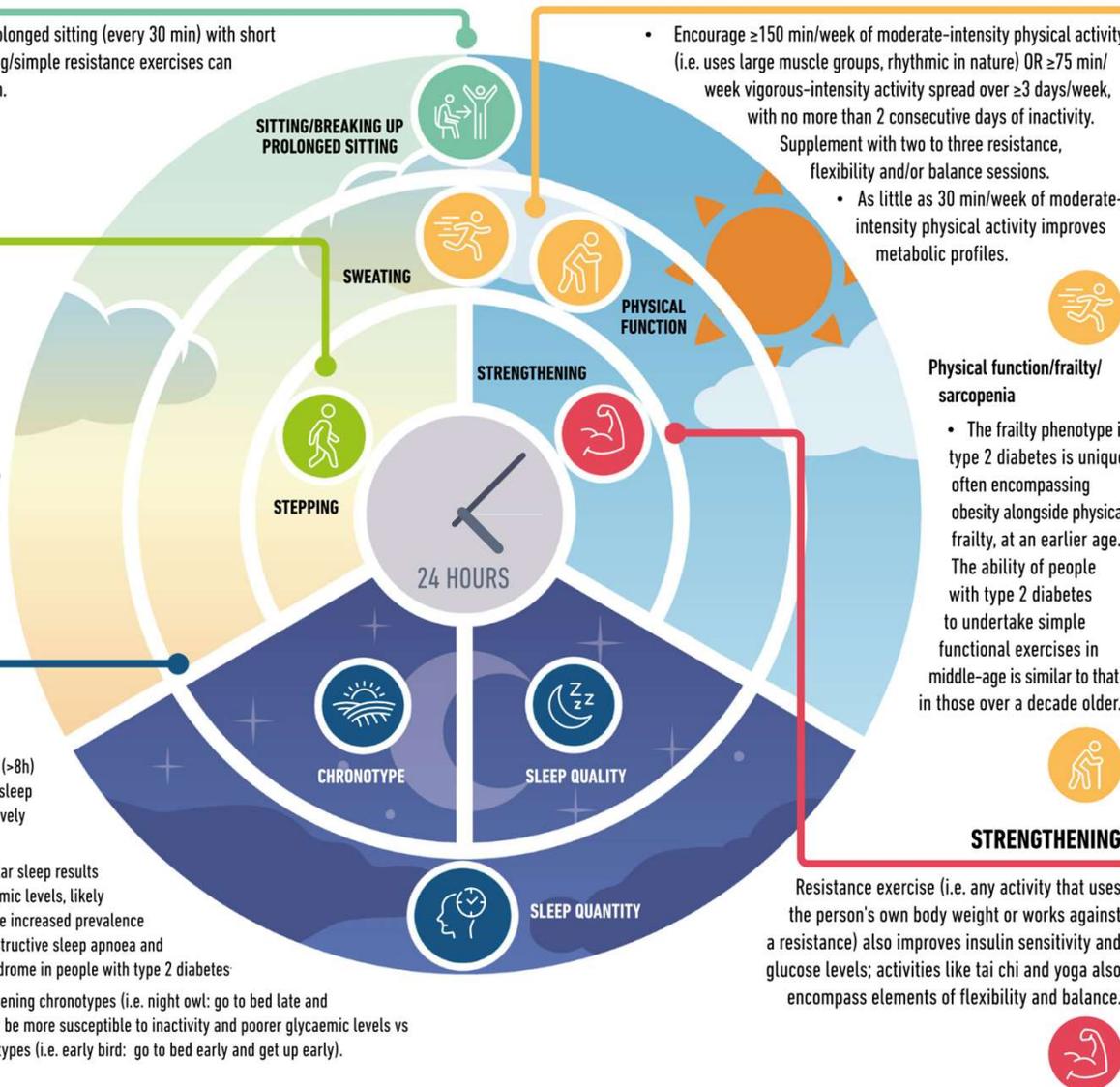
Physical function/frailty/sarcopenia

- The frailty phenotype in type 2 diabetes is unique, often encompassing obesity alongside physical frailty, at an earlier age. The ability of people with type 2 diabetes to undertake simple functional exercises in middle-age is similar to that in those over a decade older.



STRENGTHENING

Resistance exercise (i.e. any activity that uses the person's own body weight or works against a resistance) also improves insulin sensitivity and glucose levels; activities like tai chi and yoga also encompass elements of flexibility and balance.



I disturbi del sonno sono comuni nel diabete di tipo 2 e causano disturbi nella quantità, qualità e tempi del sonno e sono associati ad un aumentato rischio di obesità e compromissione del funzionamento diurno e del metabolismo del glucosio [114, 115].

Estendendo la durata del sonno dei corti dormitori, è possibile migliorare la sensibilità all'insulina e ridurre l'apporto calorico [117, 125].

Il sonno di recupero del fine settimana da solo non è sufficiente per invertire l'impatto del sonno insufficiente [126]

Insonnia e rischio di disturbi mentali

- I dati di una revisione sistematica e di una meta-analisi mostrano che l'insonnia è un fattore predittivo significativo per l'insorgenza di:
 - **depressione** (10 studi; OR, 2,83; IC95%: 1,55–5,17)
 - **ansia** (6 studi; OR, 3,23; IC95%: 1,52–6,85)
 - **abuso di alcool** (2 studi; OR, 1,35; IC95%: 1,08–1,67)



Insonnia ansia e depressione

aspetti clinici

Insonnia	ansia	depressione
precede l'insorgenza	+	++
segue l'insorgenza	++	+ +
decorre parallela	+/-	+
residua precede l'insorgenza della recidiva	+ +	++ +++

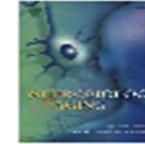
Cervena K, et al., 2005, Tsuno et al 2005,
Neckelmann 2007, Riemann 2013

Sleep Med Rev 2018

Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis

Shi L Chen SJ Ma MY Bao YPHan Y Wang YM Shi J Vitiello MVLu L.

- overall sleep disturbances, their subtypes (e.g., insomnia, sleep disordered breathing [SDB]), and other sleep problems (e.g., excessive daytime sleepiness, sleep-related movement disorder, circadian rhythm sleep disorder, and nonspecific sleep problems) / incident all-cause dementia and **Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia subtypes**.
- systematic search of the PubMed, EMBase, ISI Web of Science, and PsycINFO databases for **longitudinal studies** that were published **up to October 28, 2016**.
- **12,926 papers retrieved**.
- **Eighteen longitudinal studies** that included 246,786 subjects at baseline and 25,847 dementia cases after an average 9.49 y of follow-up were eligible for inclusion.
- **Compared with individuals without sleep disturbances, subjects who reported sleep disturbances had a higher risk of incident all-cause dementia, AD, and vascular dementia.**

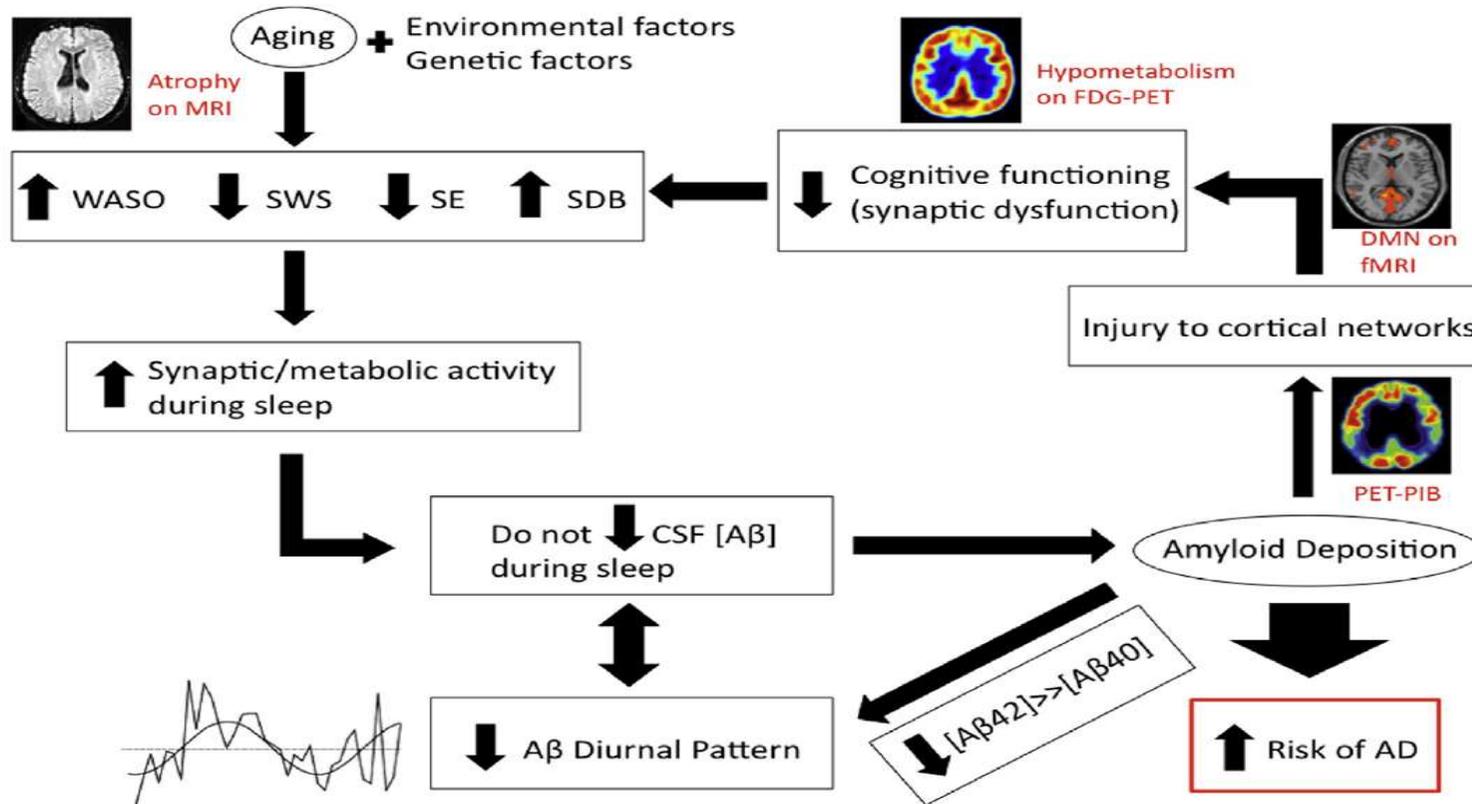


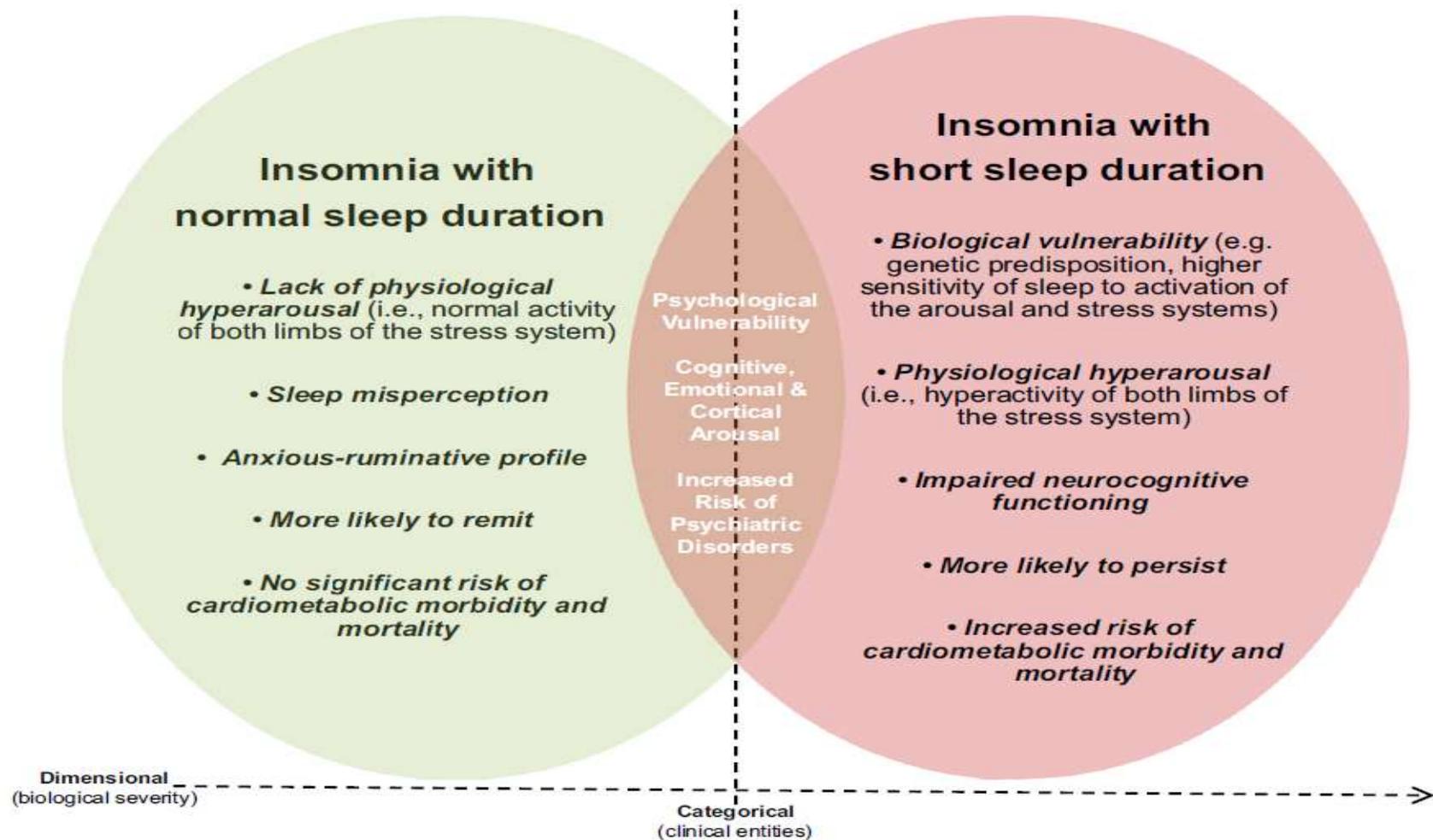
Review

Amyloid- β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis



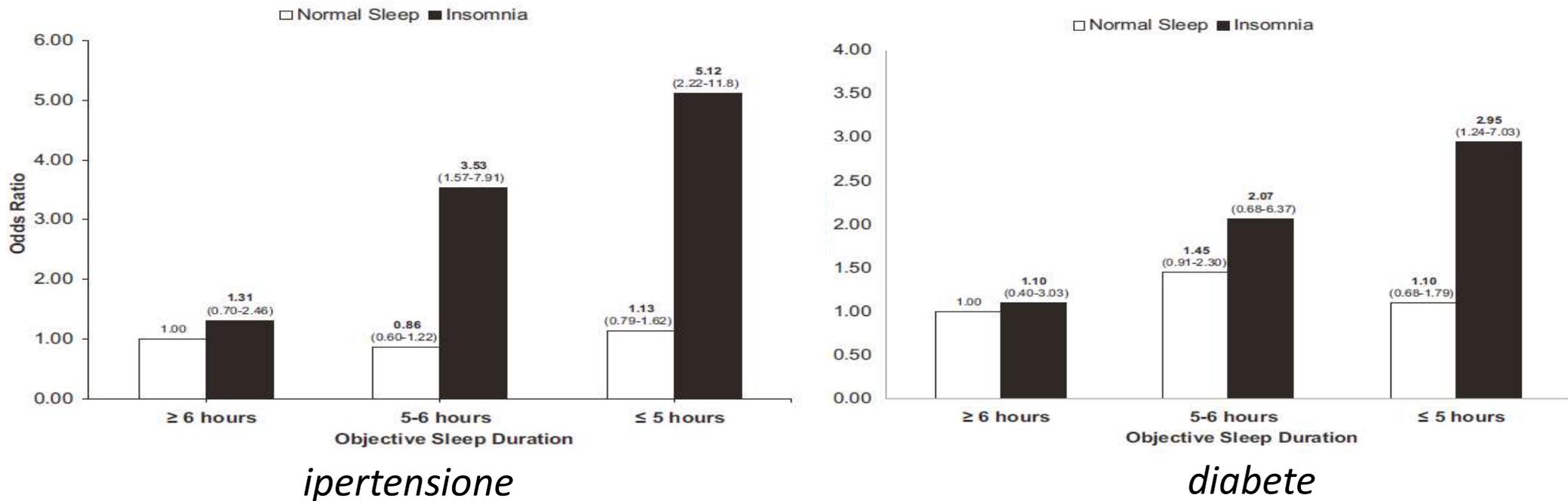
Brendan P. Lucey^{a,*}, Randall J. Bateman^{a,b,c}





La durata del sonno oggettivamente valutata permette pertanto di operare una distinzione fenotipica, cui corrispondono differenti e specifici meccanismi fisiopatologici (Vgontzas et al., 2013).

Fenotipi di Insonnia: L'insonnia associata a ridotta durata di sonno



L'insonnia associata ad un sonno di breve durata, valutata con metodiche oggettive, presenta un'augmentata incidenza di ipertensione e di diabete

Durata

L'insonnia può essere acuta o cronica.

Tra le forme acute, ci possono essere *insonnie occasionali*, legate a situazioni contingenti specifiche (performance scolastica, colloquio di lavoro, trasloco ecc.) e *insonnie transitorie* come quelle stagionali.

Tra le forme croniche si distinguono le *insonnie persistenti* e le *insonnie recidivanti*.

Gravità

Fermo restando che ogni paziente ha un proprio fabbisogno di sonno, stabilito dall'ipnotipo (breve o lungo dormitore), la gravità dell'insonnia dipende dal numero di notti insonni per settimana.

L'insonnia è grave quando è presente per almeno tre notti alla settimana e per almeno un mese.

Tipo

Riferita al periodo temporale di comparsa nel corso della notte, si distingue l'insonnia iniziale, quando si ha difficoltà di addormentamento, l'insonnia centrale, quando il sonno è frammentato, l'insonnia terminale, quando si ha il risveglio precoce verso mattina.

DIFFICOLTA' DI ADDORMENTAMENTO

- **scarsa igiene del sonno**
(errate abitudini di vita che contrastano il sonno)

- insonnia psicofisiologica o condizionata
(preoccupazione di non riuscire a dormire e delle ripercussioni sull'attività diurna)

- sindrome delle gambe senza riposo (irrequietezza degli arti, soprattutto inferiori, da seduti o distesi, a letto, alla sera)

- disturbo del ritmo circadiano da "fase di sonno ritardata" (bisogno di dormire avvertito solo a ore tarde)

- ansia

- uso di sostanze psicostimolanti

- stress psicosociali

Sottotipi clinici e fisiopatologici

Insonnia da **inadeguata igiene del sonno**:

Si presume derivi da o sia sostenuta da attività della vita quotidiana che sono incompatibili con una buona qualità del sonno e una normale vigilanza diurna.

- napping;
- orari estremamente variabili di sonno e veglia;
- uso rotinario di sostanze che ostacolano il sonno (caffeina, tabacco, alcool) troppo vicino all' ora di coricarsi;
- impegnarsi in attività fisiche , mentali o emozionali troppo impegnative in prossimità dell' ora di coricarsi;
- uso consueto del letto e della camera da letto per
- attività diverse dal sonno;
- ambiente del sonno non confortevole.



Farmaci e sostanze che possono causare insonnia

- stimolanti (metilfenidato, modafinil)
- anoressizzanti (sibutramina)
- antiasmatici (metilxantine, beta-stimolanti)
- antidepressivi (clomipramina, bupropione, fluoxetina, sertalina)
- beta-bloccanti
- calcioantagonisti (verapamil)
- cortisonici
- antimetaboliti
- estratti tiroidei
- antibiotici (chinolonici, rifampicina, isoniazide)
- antivirali (aciclovir)
- sostanze di uso voluttuario e di abuso (alcol, nicotina, caffeina, amfetamine, cocaina, oppioidi, ecstasy, ansiolitici).



I sintomi sensitivi nella RLS

Parole chiave: smania, tortura,, nervosismo, sensazione di tirare dei nervi

Simile a : punture di spilli, scariche elettriche, trapanamento, formicolio, indolenzimento, acqua che scorre, fasciatura che comprime, animaletti in movimento dentro le gambe...

Sensazioni termiche: fuoco interno, calore, freddo, gelo

Componente motoria

“agitazione, nervosismo, irrequietezza, inquietudine, smania, impazienza”

Nelle stesse sedi e contemporaneamente ai sintomi sensitivi

Si interrompe solo con il movimento

STRATEGIE MOTORIE

Camminare

Muoversi e stirarsi nel letto

Massaggiarsi, sfregarsi

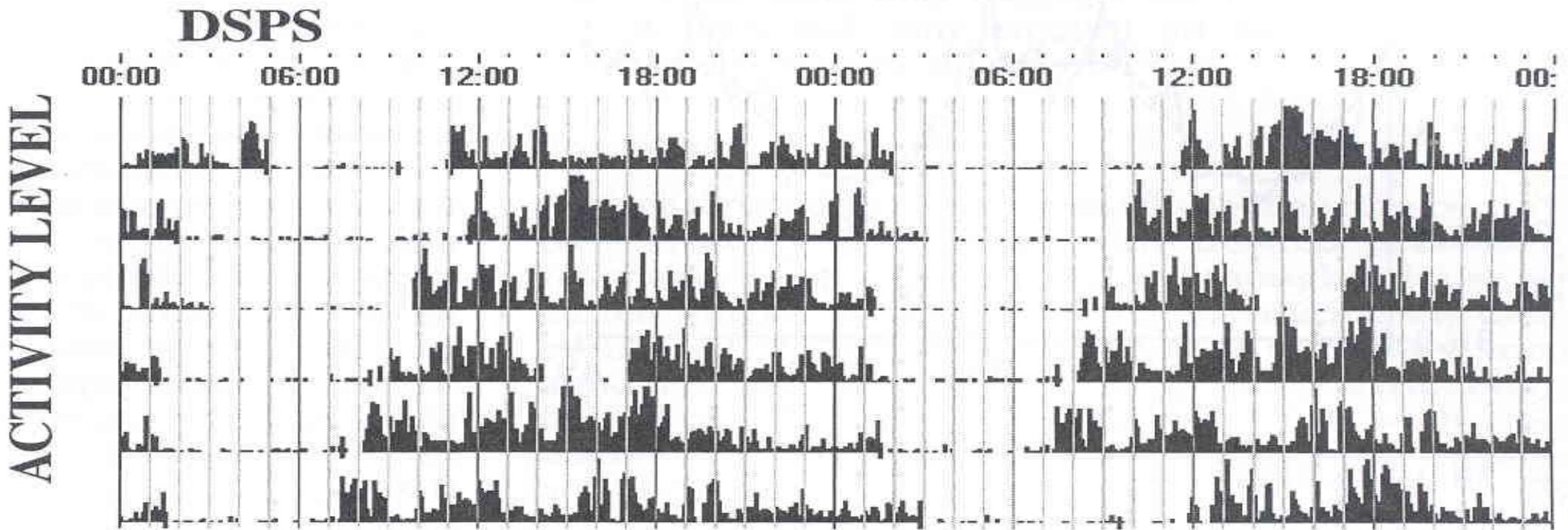
Pestare a terra i piedi nudi

Ginnastica, cyclette

Pedalamento a letto

SINDROME DA FASE DEL SONNO RITARDATO

Esempio di actigrafo



Difficoltà a mantenere il sonno

Mioclono notturno

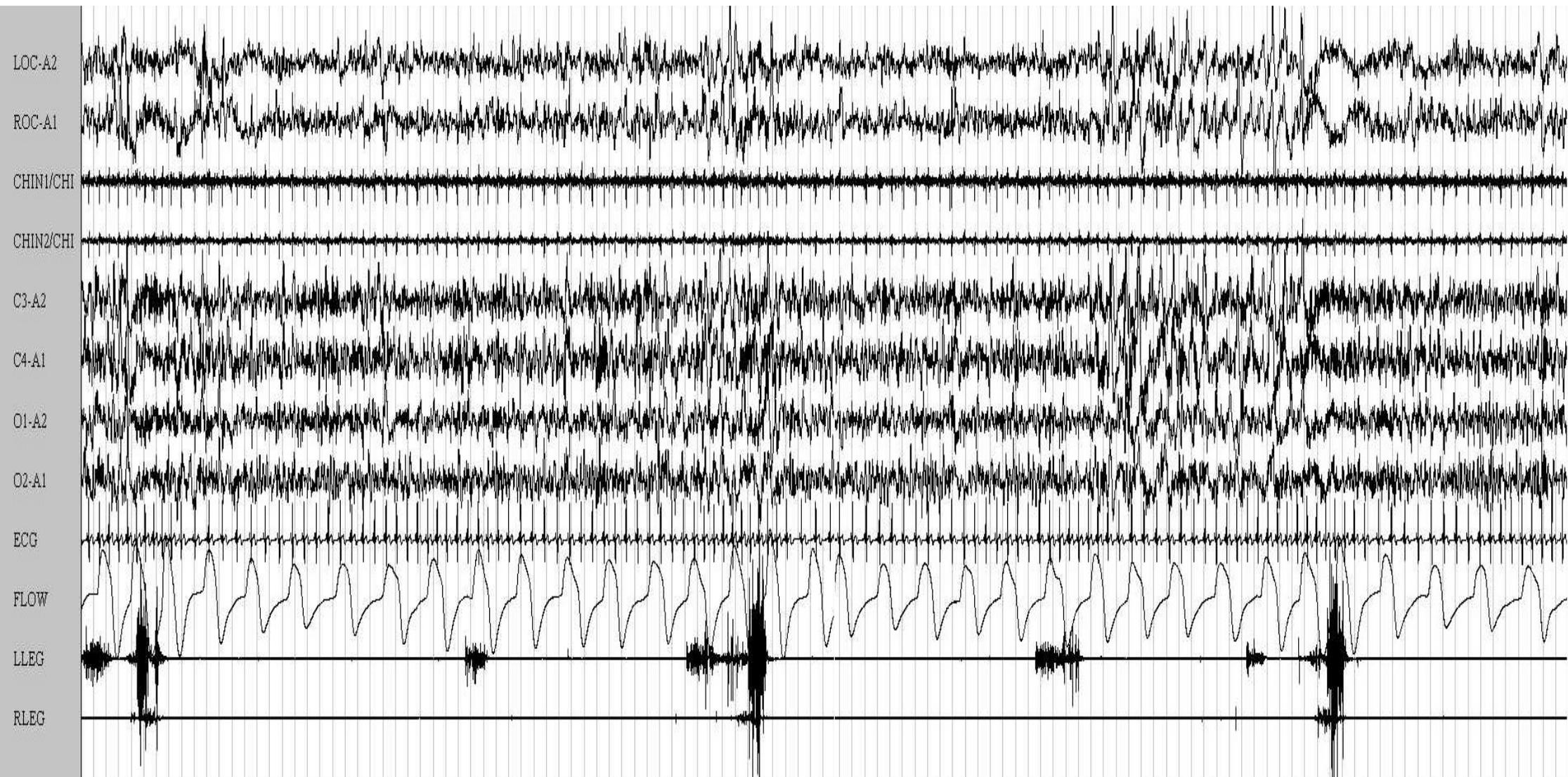
Osas

patologie internistiche

sindromi dolorose

eccesso di alcolici

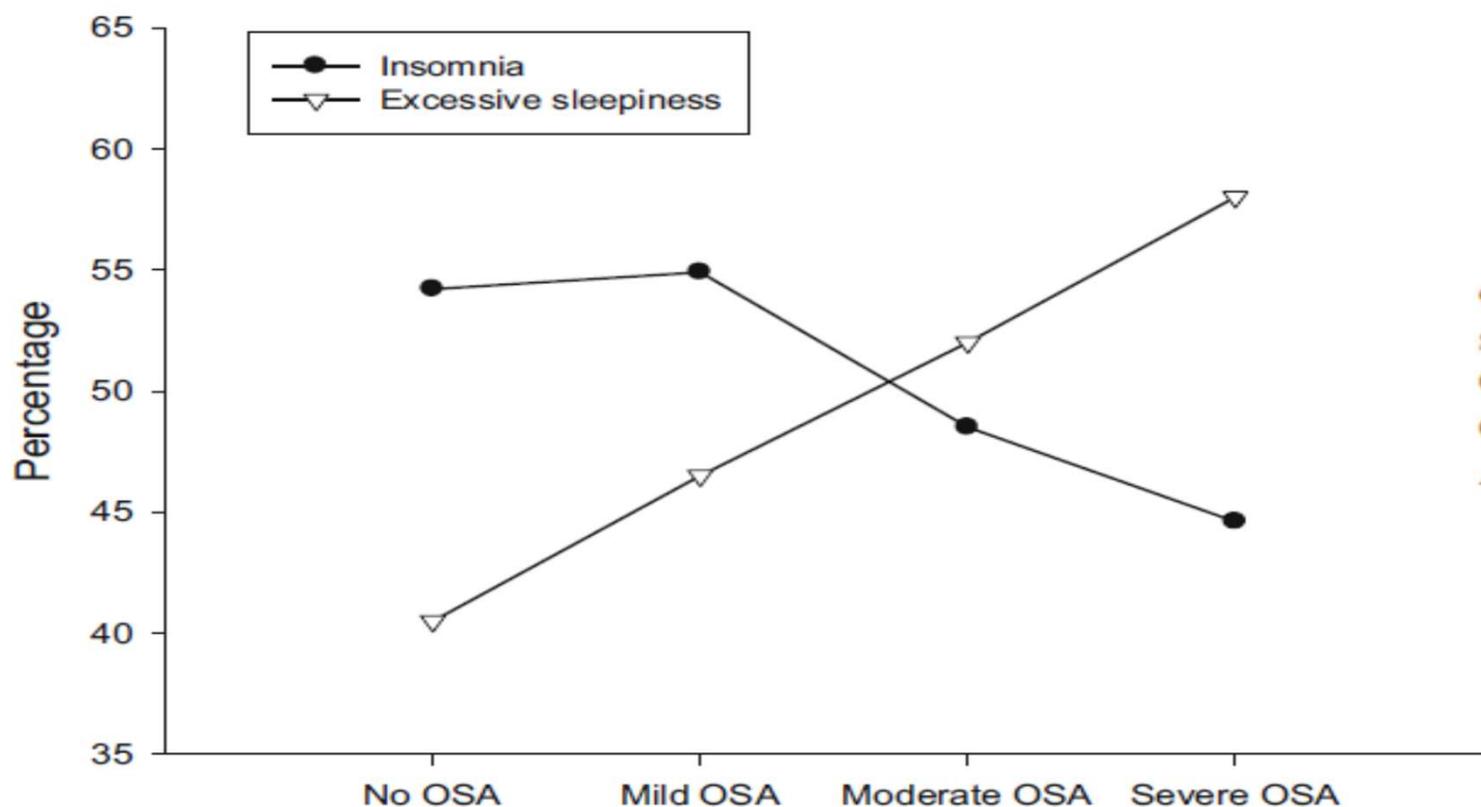
farmaci



Prevalence of excessive sleepiness is higher whereas insomnia is lower with greater severity of obstructive sleep apnea

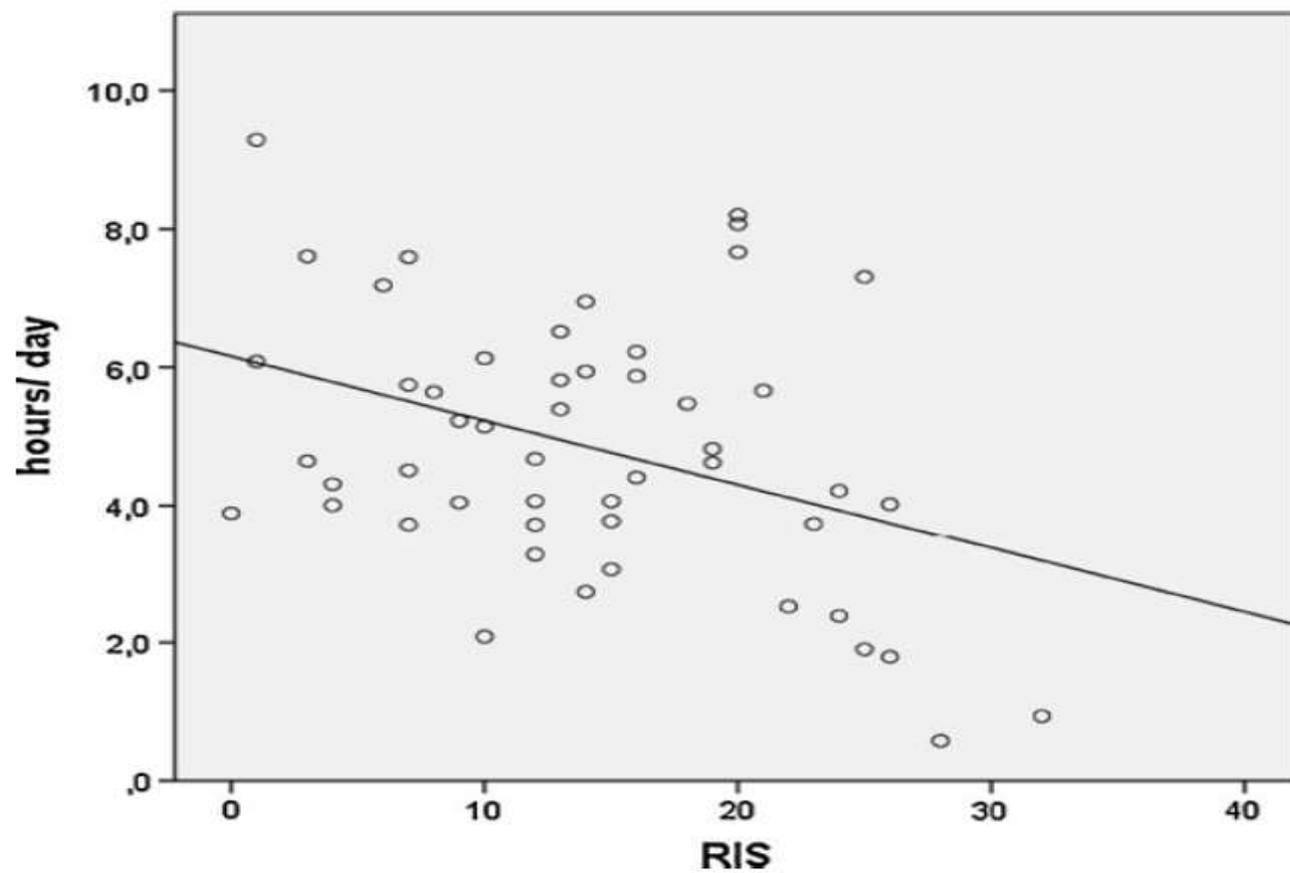
Bjørn Bjorvatn • Sverre Lehmann • Shashi Gulati • Harald Aurlen • Ståle Pallesen • Ingvild W. Saxvig

Sleep Breath (2015) 19:1387–1393



obstructive sleep apnea (OSA) severity. No OSA, AHI <5; mild OSA, AHI 5–14.9; moderate OSA, AHI 15–29.9; severe OSA, AHI 30 or higher

Fig. 1 Correlation of the Regensburg Insomnia Scale (RIS) and the 6-month compliance



Pieh et al., 2013

Il sonno disturbato è associato alle reumatiche e dolorose

Rheumatologic disorders	Sleep symptoms	PSG/actigraphy predominant changes	Correlation with disease flare	Correlation with increased pain level	Associated primary sleep disorders
Rheumatoid arthritis	Somnolence Fatigue Pain Depression	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Sleep fragmentation ↑ Arousal Index ↑ Number of awak. ↑ Alpha intrusion 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Total Sleep Time ↓ Sleep Latency ↑ Sleep Efficiency ↑ Time Awake 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Arousal Index ↑ Time Awake 	Sleep state misperception ¹³ OSA ^{3,5} RLS ^{3,8} PLMS ³
Sjogren's syndrome	Somnolence Fatigue Pain Depression	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Total Sleep Time ↓ Sleep Efficiency ↑ Time Awake 	N/A	N/A	PLMS ¹⁷
Fibromyalgia	Somnolence Fatigue Depression Pain Insomnia	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Arousal Index ↑ Alpha intrusion ↑ Stage 1 ↓ Sleep Efficiency ↓ Stage 2 spindles ↓ SWS 	N/A	↓ Stage 2 spindles	OSA ^{45,46} RLS ^{45,46} PLMS ⁴⁵
Osteoarthritis	Somnolence Pain Depression Insomnia	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Sleep fragmentation ↑ Stage 1 	N/A	↑ Sleep fragmentation	DYSCHITOTOSIS N/A

Il sonno disturbato aumenta il rischio di patologie dolorose

**Pain Sensitivity and Recovery
From Mild Chronic Sleep Loss**

Rohers et al Sleep 2012

**Sleep loss and REM sleep loss
are hyperalgesic.**

Rohers et al Sleep 2006

**Do sleep disorders
contribute to pain sensitivity?**

Okifuji et al 2012

**Sleep and pain sensitivity
in adults**

Sirvesten et al Pain 2015

**Un sonno disturbato riduce
la soglia del dolore e aumenta
la sensibilità al dolore**

**The effects of total sleep deprivation, selective sleep
interruption on pain tolerance
thresholds in healthy subjects.**

Onen et al J Sleep Res. 2000

**Sleep deprivation and
pain perception**

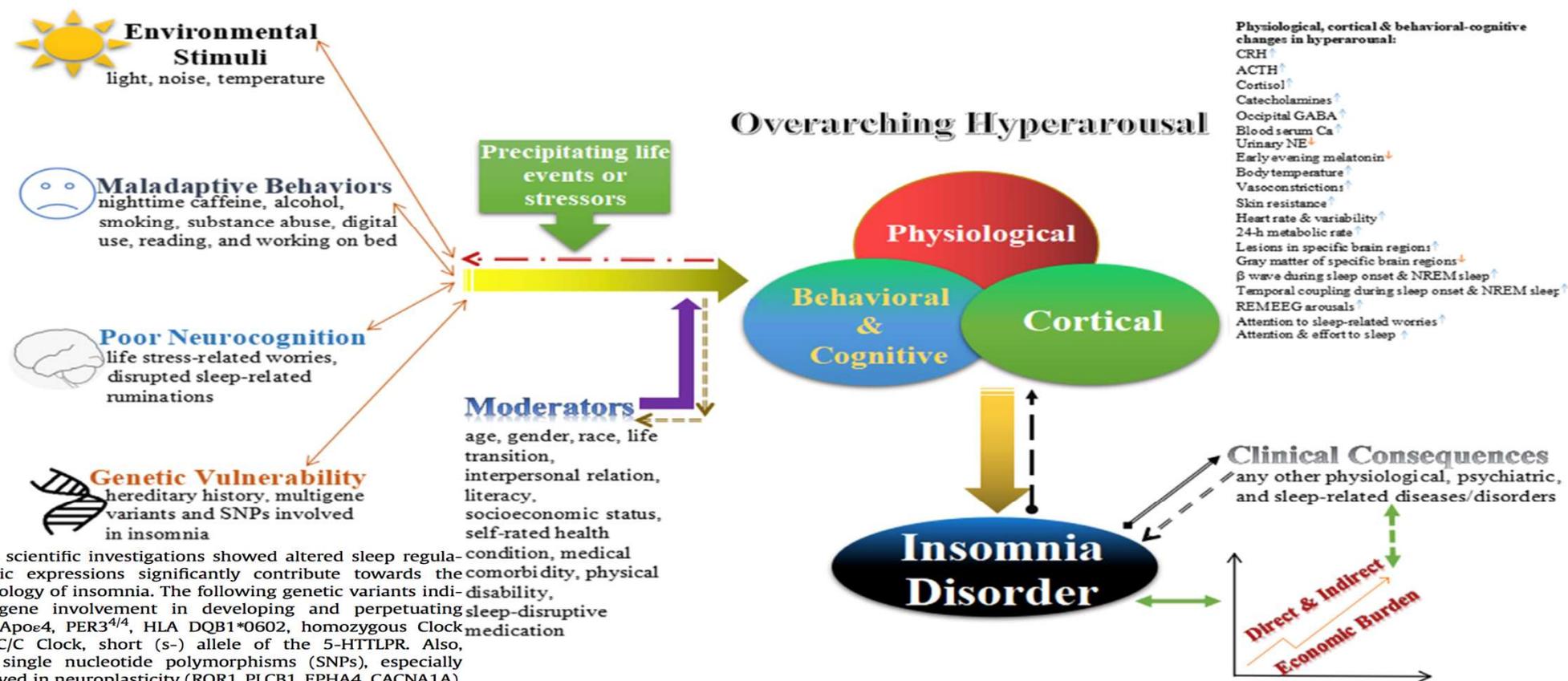
Lautenbacher et al Sleep Medicine Reviews 2006

**The effects of sleep deprivation on pain inhibition
and spontaneous pain in women.**

Smith et al Sleep 2007

RISVEGLIO PRECOCE

- DEPRESSIONE
- ALCOOL
- ANTICIPO DI FASE



Besides, scientific investigations showed altered sleep regulatory genetic expressions significantly contribute towards the pathophysiology of insomnia. The following genetic variants indicate multigene involvement in developing and perpetuating insomnia: *ApoE4*, *PER3^{4/4}*, *HLA DQB1*0602*, homozygous *Clock* gene 3111C/C *Clock*, short (s-) allele of the 5-HTTLPR. Also, numerous single nucleotide polymorphisms (SNPs), especially those involved in neuroplasticity (*ROR1*, *PLCB1*, *EPHA4*, *CACNA1A*), stress sensitivity (*STK39*, *USP25*, *MARP10*), neural reactivity (*GABRB1*, *DLG2*), and psychic health (*NPAS3*) [66–70].

of insomnia disorder. SNPs = Single Nucleotide Polymorphisms; Ca = Calcium; CRH = Corticotrophin-Releasing Hormone; ACTH = Adrenocorticotrophic Hormone; GABA = γ-Aminobutyric Acid; NE = Norepinephrine; NREM = Non-Rapid Eye Movement; REM = Rapid Eye Movement; EEG = Electroencephalography; ↑ = Increased compared to the control; ↓ = Decreased compared to the control.

Conclusioni

- Il sistema dell'Orexina gioca un ruolo chiave nella stabilizzazione del ciclo sonno-veglia
- L'insonnia è una condizione di iperarousal associata a un'alterazione del funzionamento diurno e a un aumento del rischio di incidenti e di ricoveri al pronto soccorso
- L'insonnia non trattata è associata a un aumento del rischio di disturbi psichiatrici, cardiometabolici e neurodegenerativi

High Risk Populations: Impact of Co-morbidity on Insomnia Prevalence

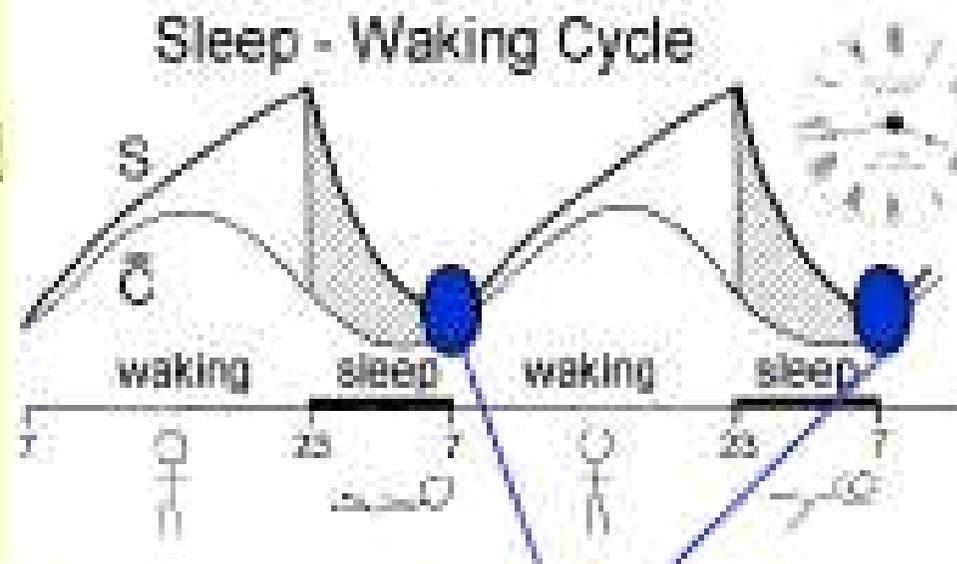


Klink M, et al, *Arch Intern Med.* 1992;152:1634-1637.

The 2-Process Model

The level of
Process S is
determined by
the amount of
prior
wakefulness.

The level of
Process C
fluctuates across
day and night.



When Process S decays to the
current level of Process C,
sleep terminates.

Process S and Process C
interact to control sleep/wake
alternation.