

Paziente con insonnia cronica di nuova diagnosi

Rosalia Silvestri

Centro Interdipartimentale per la Medicina del Sonno
UOSD di Neurofisiopatologia e Disordini del Movimento
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, AOU Messina

Prima visita in ambulatorio

- Elvira ha 42 anni, lavora in banca come contabile
- Ha una relazione di convivenza stabile e una figlia adottiva di 6 anni
- Negli ultimi 6 mesi, riporta irregolarità del ciclo mestruale con spotting infraciclo
- Da circa 3 mesi, con insorgenza nel periodo delle restrizioni pandemiche, difficoltà all'addormentamento e frequenti risvegli notturni
- Labilità emotiva con deflessione del tono dell'umore, iperidrosi notturna, nicturia, tachicardia
- Il compagno ha notato russamento e soursauts notturni con gasping
- Al mattino risveglio programmato per lavoro alle ore 7.00: lamenta difficoltà a carburare e a concentrarsi, riportando sonno non ristoratore e frequenti rialzi pressori nella prima parte della giornata
- È inoltre preoccupata per difficoltà sul lavoro legate al fatto che non riesce a memorizzare le transazioni e ha difficoltà a ricordare le domande che le vengono poste dalla clientela allo sportello
- È terrorizzata dalla possibilità di potersi ammalare di Alzheimer come la madre

Dati Anamnestici

A Fam

- Positiva per: neoplasie, ipertensione arteriosa, Alzheimer, distiroidismo, OSA e insonnia, menopausa precoce

APR

- Adenotonsillectomia in età pediatrica
- Ovariectomia a 30 anni per teratoma seguita da ciclo di chemioterapia
- Emicrania classica perimestruale peggiorata nel corso dell'ultimo anno
- Hashimoto in eutiroidismo
- Anemia sideropenica
- Ipercolesterolemia in trattamento con integratori

Prima visita ambulatoriale

Esame obiettivo

- BMI: 28,5
- Circonferenza collo: 36 cm
- Circonferenza vita: 84
- PA: 125/90 mmHg
- Indice di Mallampati: $\frac{3}{4}$

EN

- Nei limiti, qualche difficoltà nel cammino a tandem; iperreflessia OT agli arti inferiori

Quali esami richiedereste?

72 Polisonnografia notturna/monitoraggio ambulatoriale cardiorespiratorio

11 Esami ematochimici/ormonali di laboratorio

17

Test neuropsicologici/psicometrici: Insomnia visual analogue scale (IVAS), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), STOP Bang, Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Beck Depression Inventory (BDI), Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ), Quality of Life SF-36, RLS- diagnostic single question

0 Valutazione cardiologica e neuroimaging

A) Polisonnografia notturna/monitoraggio ambulatoriale cardiorespiratorio

- La pz ha effettuato solo un monitoraggio ambulatoriale cardiorespiratorio multicanale
 - AHI: 11; SpO₂ media: 94%; T-90: 7.6%; SpO₂ minima: 88%
 - TST stimato: 5.5 ore con elevata WASO
 - Addormentamento all' 1.00 con SL: 74 min
 - Eventi apnoici, di tipo prevalentemente ostruttivo, sono distribuiti principalmente ad un'ora e mezza dall'addormentamento e nell'ultimo ciclo di sonno pre-risveglio definitivo
- Conclusioni: verosimile REM-OSA

B) Esami ematochimici/ormonali di laboratorio

- Nella norma: glicemia, insulinemia, funzionalità renale ed epatica
- Colesterolo: 237; HDL: 41
- Emocromo:
 - GR: 3.950.000
 - HB: 12,1
 - Sideremia: 45
 - Ferritina plasmatica: 9
 - PCR: 7
- Valori ormonali:
 - TSH: 2.98 (FT3 & FT4 nei limiti)
 - Progesterone: 0.25 ng/dl
 - E2: 250 pg/ml
 - FSH: 40 IU/L
 - LH: 25 IU/L
 - Cortisolo: 22 μ g/dl (9-24 al mattino)

C) Test neuropsicologici/psicometrici

- IVAS: 7/10
- ESS: 9
- PSQI: 9
- STOP-Bang: 4
- HAM-A: 21
- BDI: 18
- MEQ: 39
- Quality of Life SF-36: PCS: 80; MCS: 62
- Negativa alla domanda singola per diagnosi RLS

D) Valutazione cardiologica e neuroimaging

Visita Cardiologica

- **E. Obiettivo:** nei limiti, non edemi declivi, buon compenso emodinamico, PA: 120/90 mm/Hg
- **ECG:** RS: 89/min, non turbe della conduzione
- **Ecocolordoppler cardiaco:** normale diametria delle camere cardiache, ipertrofia del SIV, FE: 50%, lieve insufficienza mitralica e tricuspidalica, alterazioni del rilascio diastolico

RM encefalo: iperintensità microparcellari sottocorticali a sede fronto-parietale bilaterale in flair; nella norma il volume del sistema ventricolare e i solchi della base e della convessità

Diagnosi?

65 COMISA: comorbid Insomnia/OSA

35 Insonnia su base ansioso-depressiva

0 Insonnia da transizione menopausale

0 Disturbo del ritmo circadiano

A) COMISA: Comorbid Insomnia/OSA

SCIENTIFIC REPORTS | (2020) 10:34 | <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56478-9>

Association between excessive daytime sleepiness, REM phenotype and severity of obstructive sleep apnea

Agata Gabryelska * & Piotr Białasiewicz

- Prevale nelle donne dopo i 40 anni associata ad alto rischio cardiovascolare e complicanze metaboliche
- Forte sonnolenza diurna
- Trascurabile insonnia

B) Insonnia su base ansioso-depressiva

- Il riferito clinico della pz e l'esito dei test neuropsicologici confermano una reazione depressiva lieve con ansia moderata
- Le caratteristiche del sonno, tuttavia, non accreditano un risveglio precoce.
- Risultano preponderanti l'insonnia di tipo iniziale e centrale legata anche ad elementi di tipo organico (sintomi vasomotori, apnee).

C) Insonnia da transizione menopausale

- Il riferito anamnestico, i sintomi della pz e i valori ormonali di laboratorio confermano uno stato di perimenopausa in età precoce con accentuazione della labilità neurovegetativa e umorale.
- L'insonnia della perimenopausa è notoriamente caratterizzata da risvegli frequenti con aumento del tempo di veglia infranotturna ed è influenzata e comorbida alla deflessione del tono dell'umore.
- Caratteristiche anche le *défaillances* sul piano cognitivo

D) Disturbo del ritmo circadiano

- MEQ: 39 indica un profilo di tipo serotino-medio in una pz con **insonnia iniziale, tempo totale di sonno ridotto, risveglio mattutino in orario adeguato.**
- Si tratta, pertanto, di una tendenza probabilmente acuita dalla transizione ormonale senza franche caratteristiche di un disturbo da fase di sonno ritardata (DSPS)

Scelte Terapeutiche

8 CBT-I

75 Melatonina

8 Terapia ormonale

8 Benzodiazepine e Z-drugs

A) CBT-I

JAMA Intern Med. 2016 July 1; 176(7): 913–920. McCurry et al.

Telephone Delivered Cognitive-Behavior Therapy for Insomnia in Midlife Women with Vasomotor Symptoms: An MsFLASH Randomized Trial

- La pz ha una buona igiene del sonno, con naturale BRT.
- Al di là della qualità soggettivamente alterata del sonno, c'è un TST < 6h che in genere risulta poco influenzato dalla CBT-I

J Sleep Res. (2017) 26, 675–700

European insomnia guideline

European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia

CBT-I is recommended as first-line treatment for chronic insomnia in adults of any age (strong recommendation, high-quality evidence).

Practice Guidelines

Am Fam Physician. 2017 May 15;95(10):669-670.

Treatment of Chronic Insomnia in Adults: ACP Guideline

Key Points for Practice

- Cognitive behavior therapy should be the initial treatment option in persons with chronic insomnia.

1st Line Treatment: Psychoeducational Tx/ CBT-I

B) Melatonina

- PRM 2mg è efficace nella stabilizzazione del sonno, nell'insonnia iniziale e centrale di pz con età ≥ 55 anni, in particolare nelle donne
- Permette periodi di trattamento superiori ai 3 mesi senza effetti collaterali maggiori, né sintomi da withdrawal o effetto rebound alla sospensione
- È utile, altresì, nel regolare il profilo notturno della PA
- Sembra diminuire il rischio di sindrome metabolica con effetto positivo di neuroprotezione (Biggio et al., 2021)
- Discutibile, non comprovato, l'effetto sui VMS

C) Terapia ormonale

- **Menopause hormone therapy:**
 - Risulta particolarmente efficace sui VMS
 - Attraverso la stimolazione estrogenica possiede effetto antidepressivo con una azione diretta sul sonno e sulla termoregolazione
 - La componente progestinica ha inoltre funzione ansiolitico-sedativa con aumento del rilascio del GABA in corso di sonno NREM.
 - Tuttavia, va espressamente valutato il rischio cardio e cerebrovascolare delle singole pz e quello cancerogeno per la mammella.
 - La storia pregressa ed attuale della pz, nonché la giovane età, sembrerebbe indicare una prevalenza dei rischi sui possibili benefici

D) Benzodiazepine e Z-drugs

- Un trattamento a breve termine con benzodiazepine a emivita breve o z-drugs (zolpidem, zopiclone, eszopiclone) può essere indicato per brevi periodi ed, in particolare, l'eszopiclone risulta efficace nel trattamento dei VMS
- Possibili effetti collaterali includono, tuttavia:
 - Un effetto negativo sulla memoria e sul SDB
 - Un incremento dell'osteoporosi
 - Il rischio potenziale di abuso e di un'insonnia rebound alla sospensione
- Tra gli antidepressivi, l'escitalopram, citalopram e venlafaxina sono efficienti sui sintomi di insonnia in caso di comorbidità depressiva, con un'azione migliorativa sui VMS

Speciali considerazioni sul rischio neurodegenerativo nella nostra pz

Fattori di rischio:

- Fam+
- Menopausa precoce
- Insonnia centrale e comorbidità depressiva
- REM-OSA
- Hashimoto
- Ipertensione arteriosa

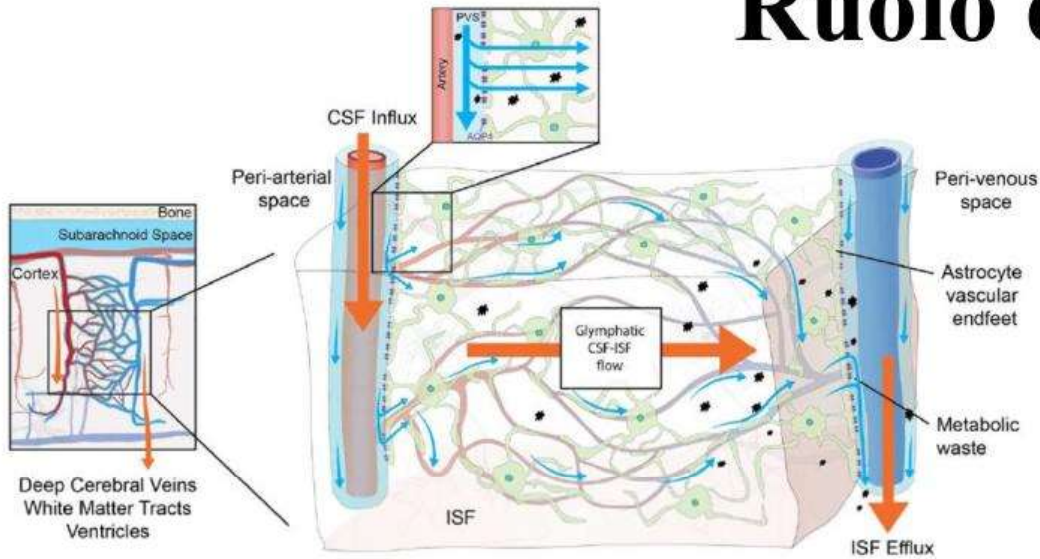
Fattori protettivi:

- Attività fisica
- Igiene del sonno adeguata
- Attività lavorativa
- Nucleo familiare solidale

Ruolo dell'orexina

Lancet Neurol. 2018 November ; 17(11): 1016–1024

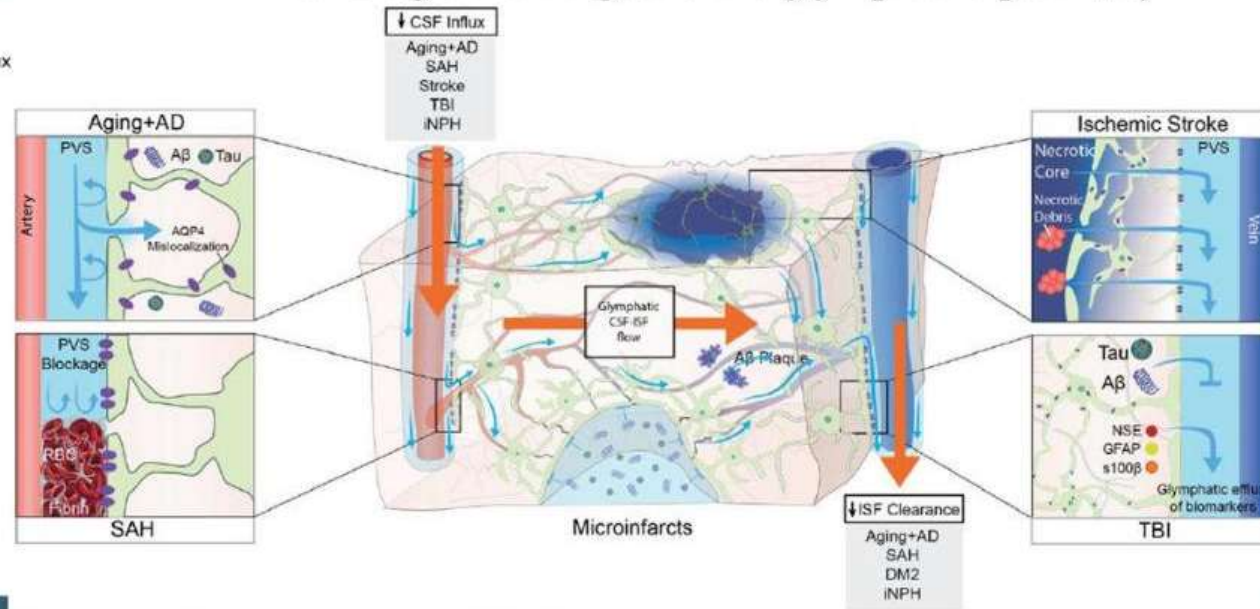
The glymphatic pathway in neurological disorders.
 Martin Kaag Rasmussen^{#1}, Humberto Mestre^{#2,3}, and Maiken Nedergaard



The glymphatic pathway

L'orexina aumenta con l'età, nell'insonnia dell'anziano, con TST oggettivamente ridotto ed incremento di WASO

Pathological changes to the glymphatic pathway



Sleep-disordered breathing and the risk of Alzheimer's disease

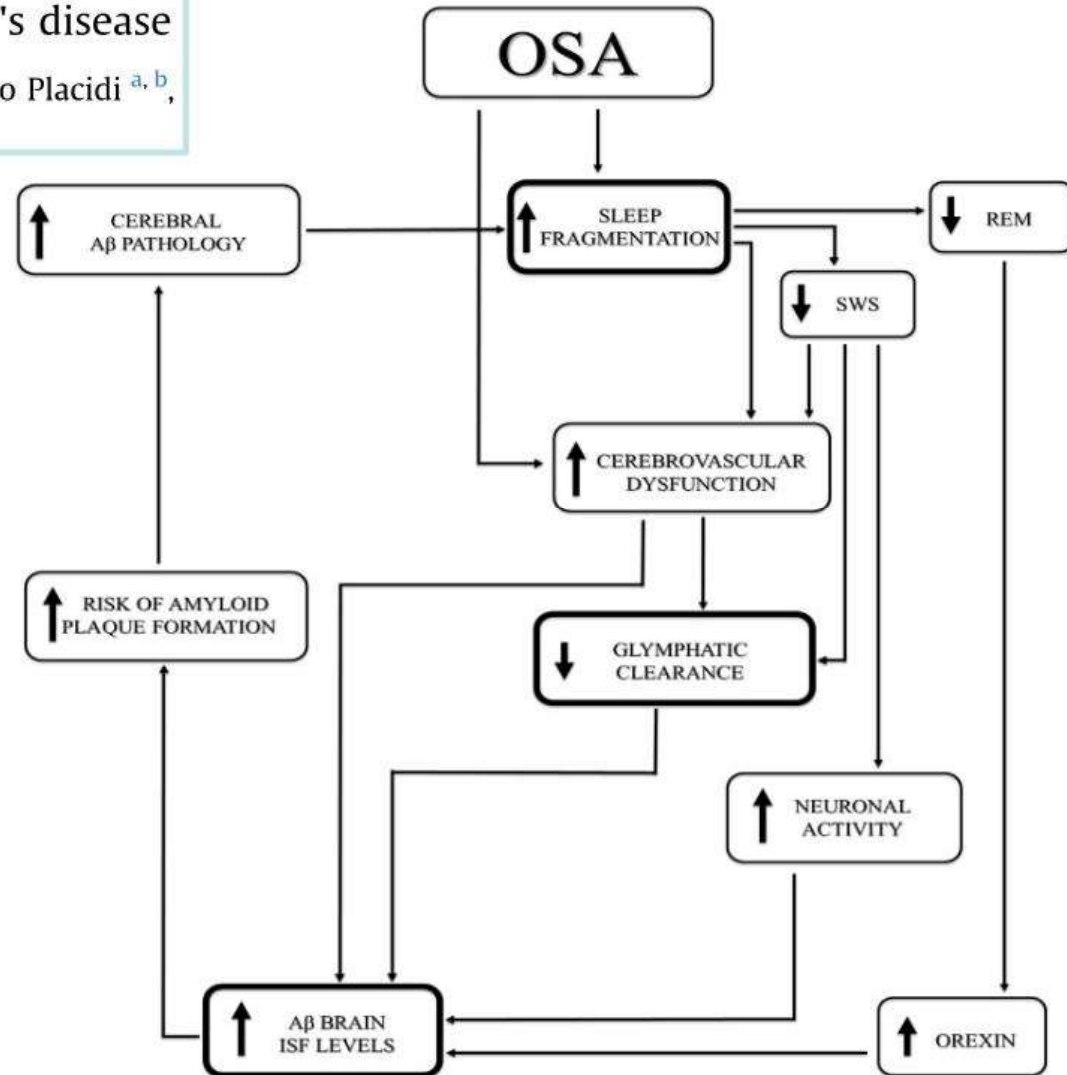
Claudio Liguori ^{a, b, *}, Michelangelo Maestri ^c, Matteo Spanetta ^a, Fabio Placidi ^{a, b},
 Enrica Bonanni ^c, Nicola B. Mercuri ^{b, d}, Biancamaria Guarnieri ^{e, f}

> BJOG. 2010 Mar;117(4):488-92. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02474.x. Epub 2010 Jan 26.

Plasma orexin-A levels in postmenopausal women: possible interaction with estrogen and correlation with cardiovascular risk status

M Sh E A El-Sedeek ¹, A A Korish, M M Deef

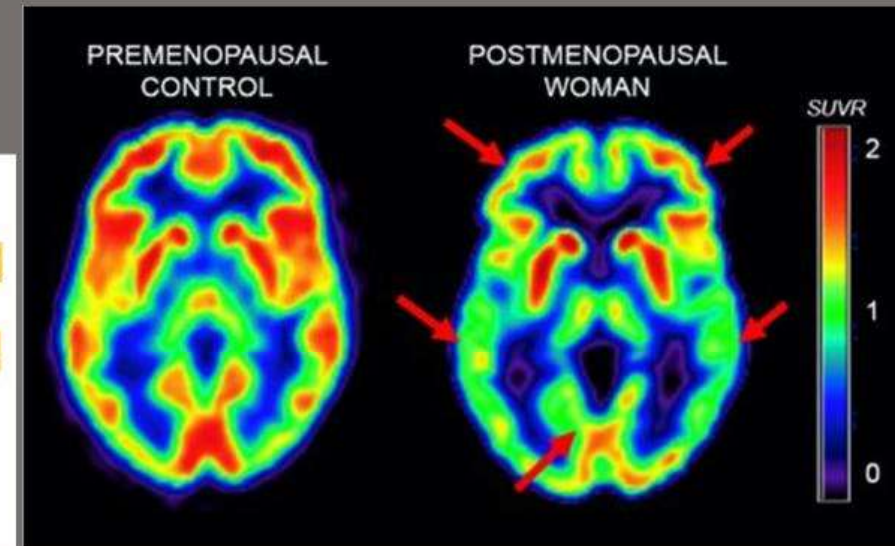
- O**
- S**
- A**
- SD cronica con aumento WASO e orexina
 - ICH con attivazione e deposito liquorale di beta-amiloide 42
 - Modello reversibile di neurodegenerazione (CPAP)



Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection

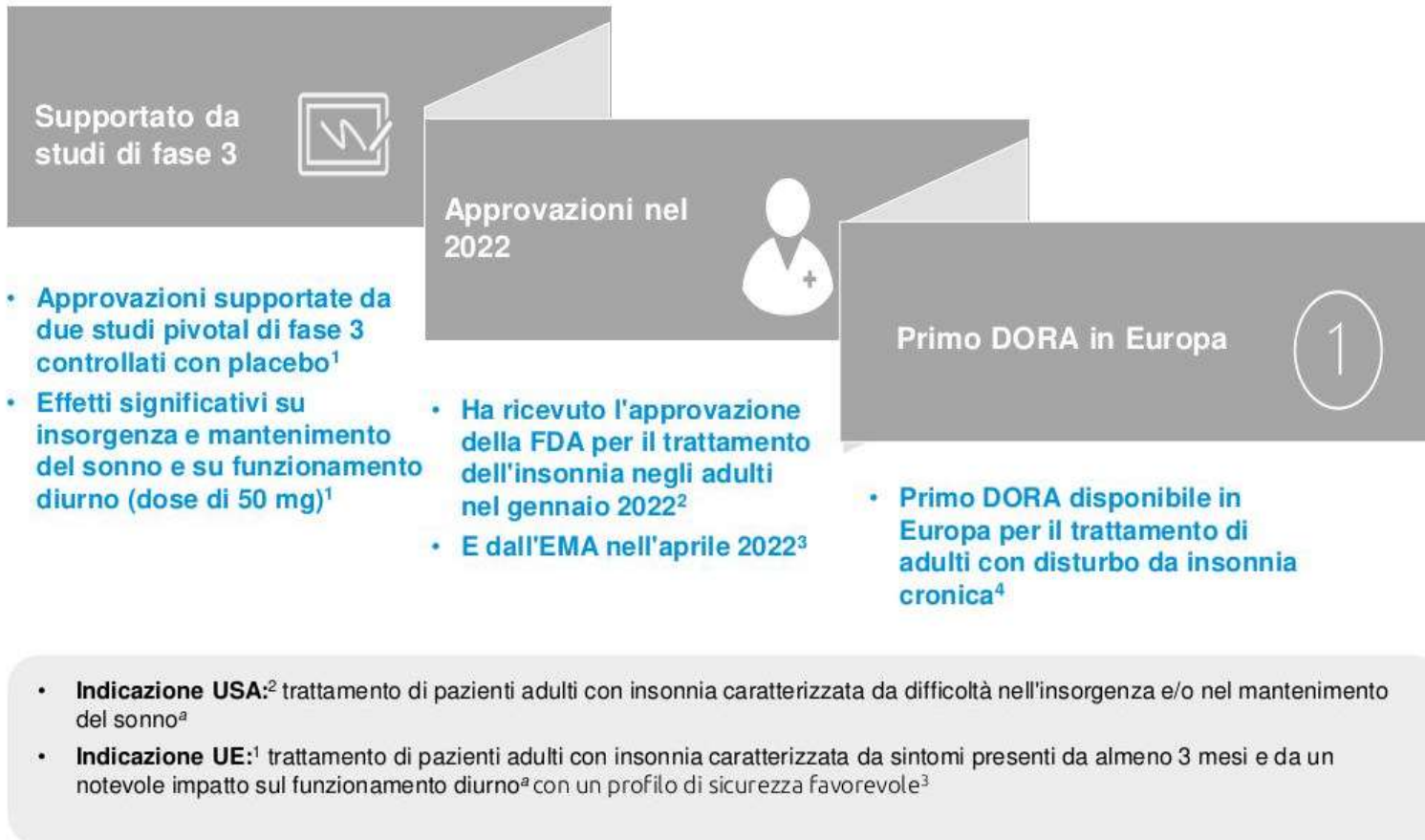
O. Scheyer¹, A. Rahman¹, H. Hristov¹, C. Berkowitz¹, R.S. Isaacson¹, R. Diaz Brinton², and L. Mosconi¹

depression and impairment in multiple cognitive domains. Preclinical studies have shown that, during MT, the estrogen network uncouples from the brain bioenergetic system. The resulting hypometabolic state could serve as the substrate for neurological dysfunction. Indeed, translational brain imaging studies demonstrate that 40-60 year-old perimenopausal and postmenopausal women exhibit an AD-endophenotype characterized by decreased metabolic activity and increased brain amyloid-beta deposition as compared to premenopausal women and to age-matched men. This review discusses the MT as a window of opportunity for therapeutic interventions to compensate for brain bioenergetic crisis and combat the subsequent increased risk for AD in women.



On ¹⁸F-FDG PET, as compared to premenopausal women, **perimenopausal and postmenopausal women exhibited hypometabolism in the same brain regions as clinical AD patients**, as well as correlated reductions in platelet mitochondrial cytochrome oxidase activity, a rate limiting step in ATP production.

Daridorexant: il più recente DORA ad aver ricevuto l'approvazione della FDA e il primo DORA a ricevere l'approvazione dell'EMA



^aCome per altri DORA, daridorexant deve essere usato con cautela nei pazienti anziani perché può causare sonnolenza, che può aumentare il rischio di cadute (sebbene gli studi clinici non abbiano mostrato un aumento dell'incidenza di cadute con daridorexant rispetto a placebo)^{2,3}.

EMA = Agenzia Europea dei Medicinali.

1. Mignot E, et al. *Lancet Neurol.* 2022;21(2):125-139; 2. Quviviq (daridorexant) Prescribing Information; 3. Quviviq (daridorexant) Summary of Product Characteristics; 4. QUVIVIQ (daridorexant) recommended for approval in Europe as a new treatment for adults with insomnia disorder. Idorsia. Accessed June 21, 2022. www.idorsia.com/media/news-details?newsId=2696669.



Thank you for listening!