



# Insonnia cronica: epidemiologia, fisiopatologia, diagnosi

R. Silvestri

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

# Il sonno è un processo attivo ed è fondamentale per una buona salute fisica e mentale<sup>1,2</sup>

Ruoli proposti per il sonno<sup>1-7</sup>:

**Ripristino fisiologico**



**Conservazione dell'energia**



**Eliminazione degli scarti metabolici**



**Sintesi di macromolecole**



**Modulazione dei marker di infiammazione**

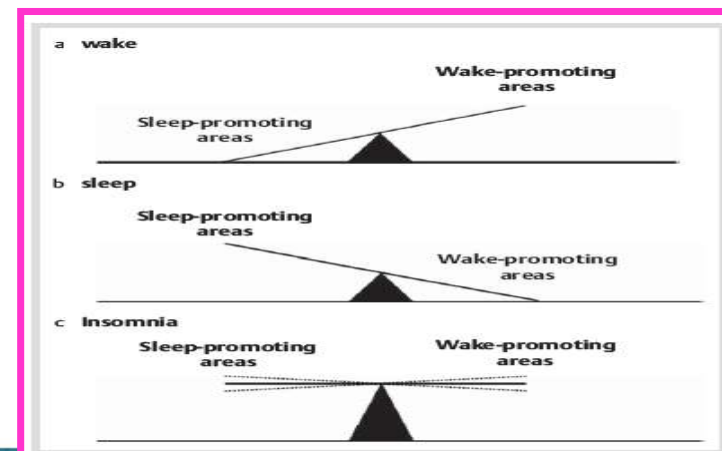
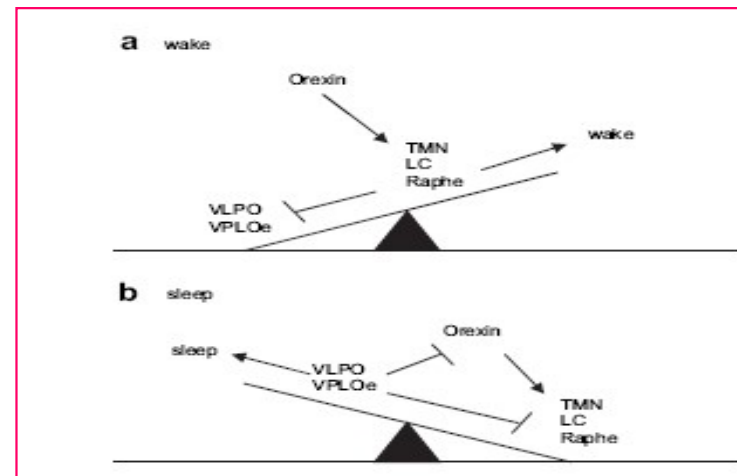
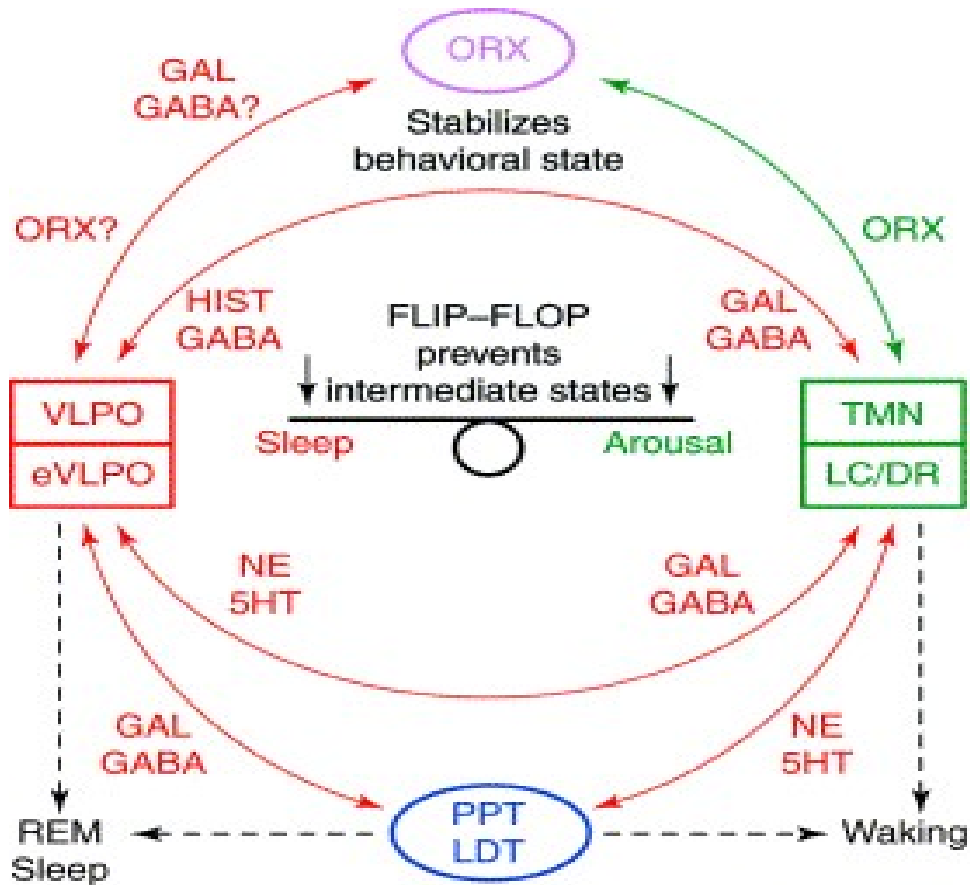


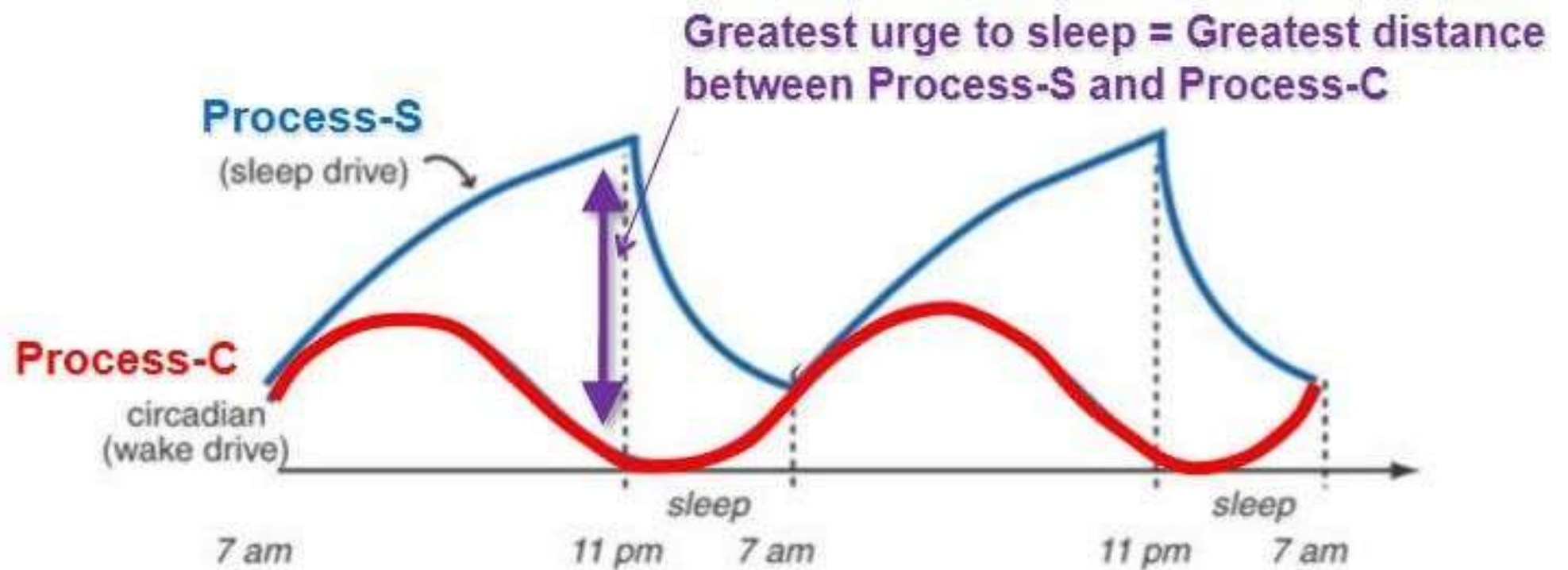
**Consolidamento della memoria**



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

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





# Considerazioni chiave sull'insonnia

- L'insonnia è un importante problema di salute pubblica<sup>1-3</sup>
- È una condizione altamente prevalente, sia come sintomo che come disturbo<sup>2</sup>
- Si presenta spesso in comorbidità con patologie psichiatriche, mediche e con altri disturbi del sonno<sup>3</sup>
- La diagnosi di insonnia si basa sulla descrizione soggettiva del paziente, non sempre corroborata da evidenze da PSG<sup>3</sup>

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

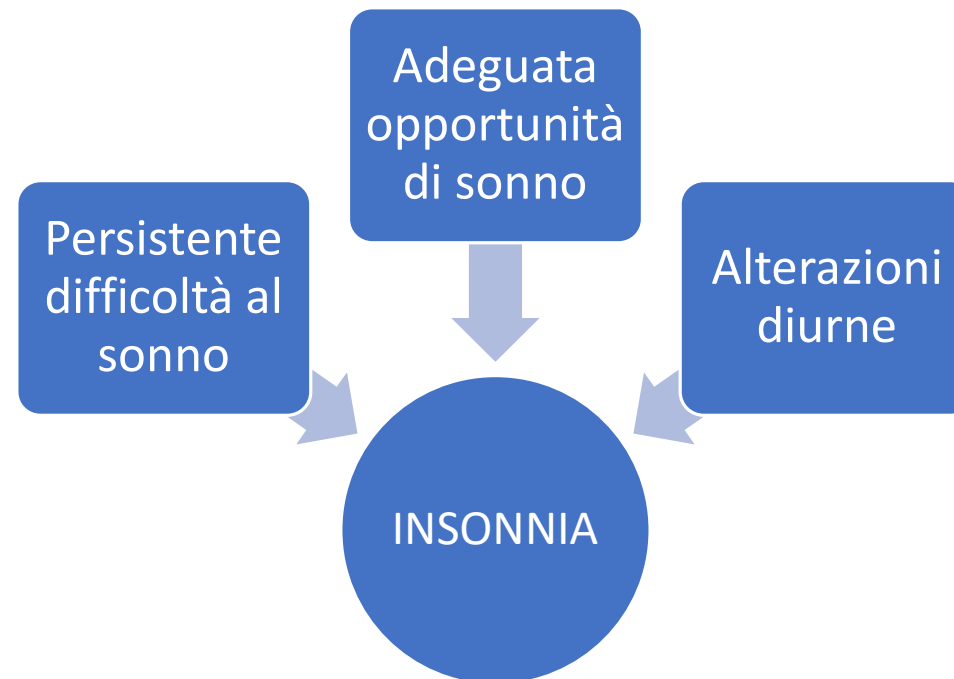
- A. The patient reports, or the patient's parent or caregiver observes, one or more of the following:
  - 1. Difficulty initiating sleep.
  - 2. Difficulty maintaining sleep.
  - 3. Waking up earlier than desired.
  - 4. Resistance to going to bed on appropriate schedule.
  - 5. Difficulty sleeping without parent or caregiver intervention.
- B. The patient reports, or the patient's parent or caregiver observes, one or more of the following related to the night-time sleep difficulty:
  - 1. Fatigue/malaise.
  - 2. Attention, concentration or memory impairment.
  - 3. Impaired social, family, occupational or academic performance.
  - 4. Mood disturbance/irritability.
  - 5. Daytime sleepiness.
  - 6. Behavioural problems (e.g. hyperactivity, impulsivity, aggression).
  - 7. Reduced motivation/energy/initiative.
  - 8. Proneness for errors/accidents.
  - 9. Concerns about or dissatisfaction with sleep.
- C. The reported sleep/wake complaints cannot be explained purely by inadequate opportunity (i.e. enough time is allotted for sleep) or inadequate circumstances (i.e. the environment is safe, dark, quiet and comfortable) for sleep.
- D. The sleep disturbance and associated daytime symptoms occur at least three times per week.
- E. The sleep disturbance and associated daytime symptoms have been present for at least 3 months.
- F. The sleep/wake difficulty is not better explained by another sleep disorder.

## **Diagnostic criteria for Chronic Insomnia Disorder according to ICSD-3 (AASM, 2014)**

Una persistente difficoltà ad iniziare, mantenere il sonno, non sempre associata alla riduzione della durata.

Il disturbo compare nonostante le opportunità e le circostanze ambientali siano adeguate per il sonno.

Il disturbo determina una qualche compromissione delle funzioni diurne.

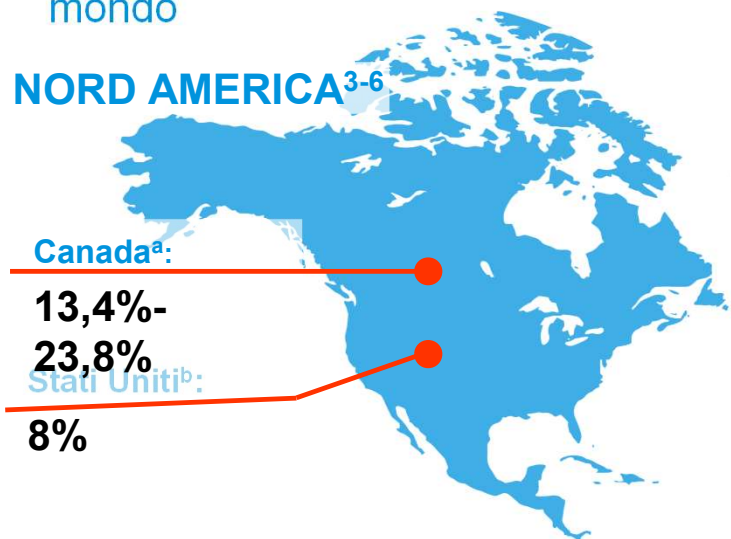




# La prevalenza mondiale del disturbo dell'insonnia è elevata e in aumento

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

## NORD AMERICA<sup>3-6</sup>



In tutto il mondo, si calcola che:<sup>2</sup>

~6% ha avuto una diagnosi di insonnia

~33% riferisce sintomi di insonnia

## EUROPA<sup>5,6</sup>

Regno Unito<sup>c</sup>:

5,7%-

7,9%

Francia<sup>c</sup>:

10%-20%

Spagna<sup>c</sup>:

6,4%-

11%

Norvegia<sup>c</sup>:

7,9%-20%

Germania<sup>c</sup>:

5,7%-

8,7%

Italia<sup>c</sup>:

7%-8,6%

La prevalenza aumenta:

- nelle **donne**<sup>1,2,7</sup>
- con l'**età**<sup>2,8</sup>
- con uno **status socioeconomico più basso e la disoccupazione**<sup>7,9-10</sup>

<sup>a</sup>Stime 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; <sup>b</sup>Stime 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; <sup>c</sup>Gli 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.

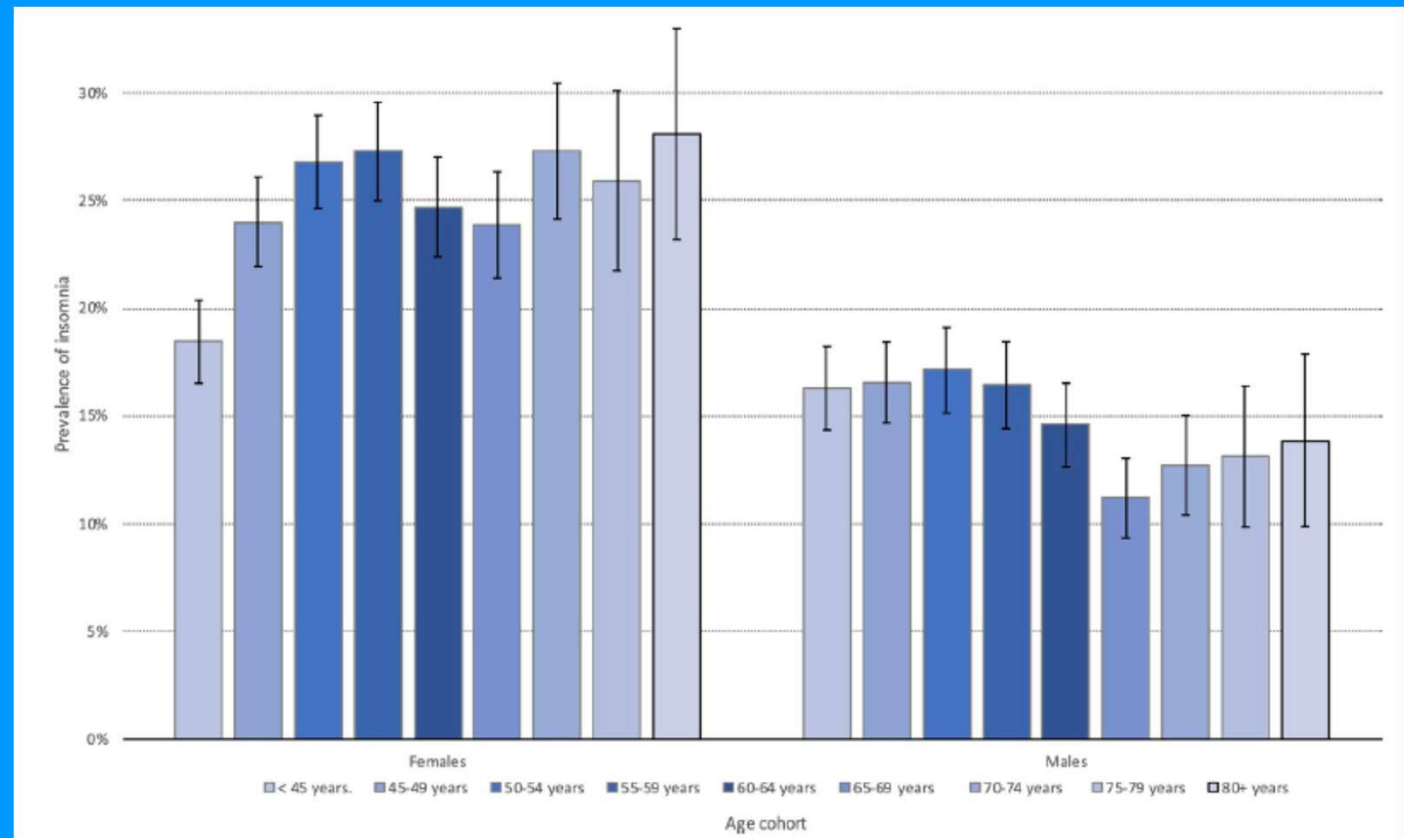
# Sleep patterns and insomnia in a large population-based study of middle-aged and older adults: The Tromsø study 2015–2016

*J Sleep Res.* 2021;30:e13095.

Børge Sivertsen<sup>1,2,3</sup>  | Ståle Pallesen<sup>4,5</sup>  | Oddgeir Friborg<sup>6</sup> |

The overall prevalence of insomnia according to the ICSD-3 criteria was 20%, significantly higher among women (24.8%) compared to men (14.9%).

Age was significantly and positively associated with the prevalence of insomnia among women, but not in men (age × sex interaction:  $p < .001$ ).



Prevalence of ICSD-3 insomnia

## Età e sesso F come fattori di rischio per la persistenza dell'insonnia

- Sopra i 65 anni, le % di remissioni diminuiscono
  - 2% insonnia persiste nei giovani, 4% negli anziani (Ford & Kamarow, 1989)
- La persistenza di insonnia correla con l'età (Morphy et al., 2007)

	Duration of insomnia		
	<6 months% [95% CI] <sup>a</sup>	6 months to 5 years% [95% CI]	> 5 years% [95% CI]
<i>Age groups</i>			
15–24	3.5 [2.8–4.2]*	7.3 [6.3–8.3]	5.3 [4.4–6.2]
25–44	1.4 [1.1–1.7]	6.3 [5.6–7.0]	8.7 [7.9–9.5]
45–64	1.0 [0.7–1.3]	6.6 [5.9–7.3]	13.3 [12.3–14.3]*
≥ 65	0.8 [0.4–1.2]	6.3 [5.2–7.4]	17.0 [15.6–18.4]*
<i>Gender</i>			
Male	1.1 [0.9–1.3]	4.8 [4.3–5.3]	8.7 [8.0–9.4]
Female	1.9 [1.6–2.2]*	9.2 [7.6–8.8]*	13.1 [12.3–13.9]*

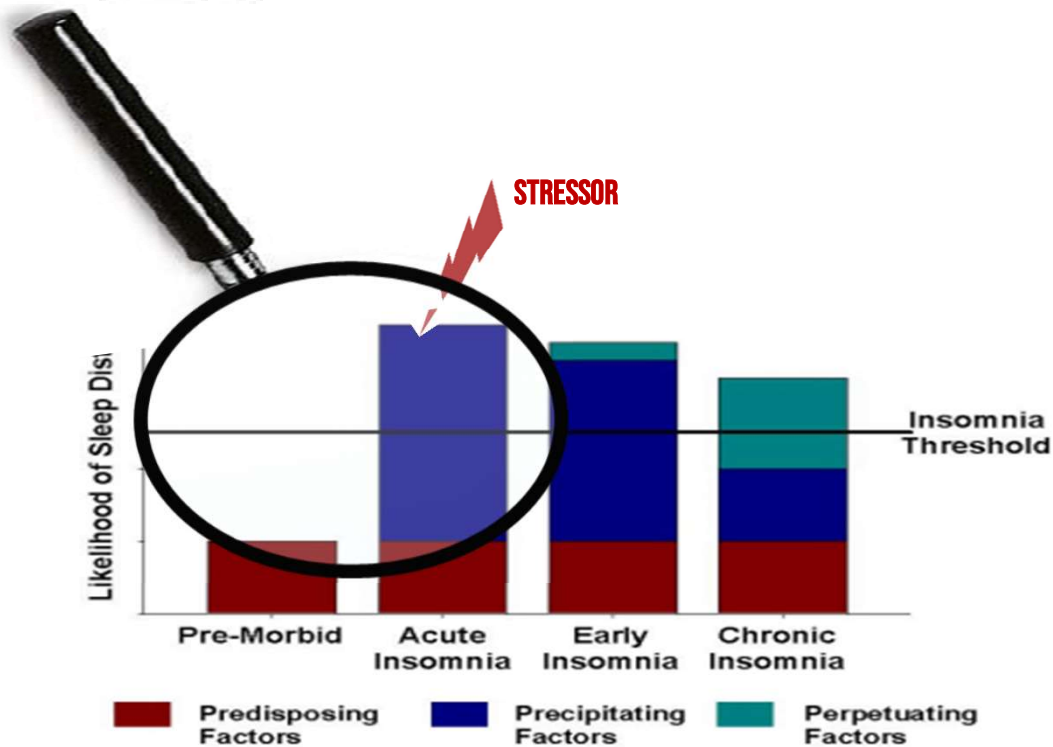
Ohayon & Roth, 2003



## 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)

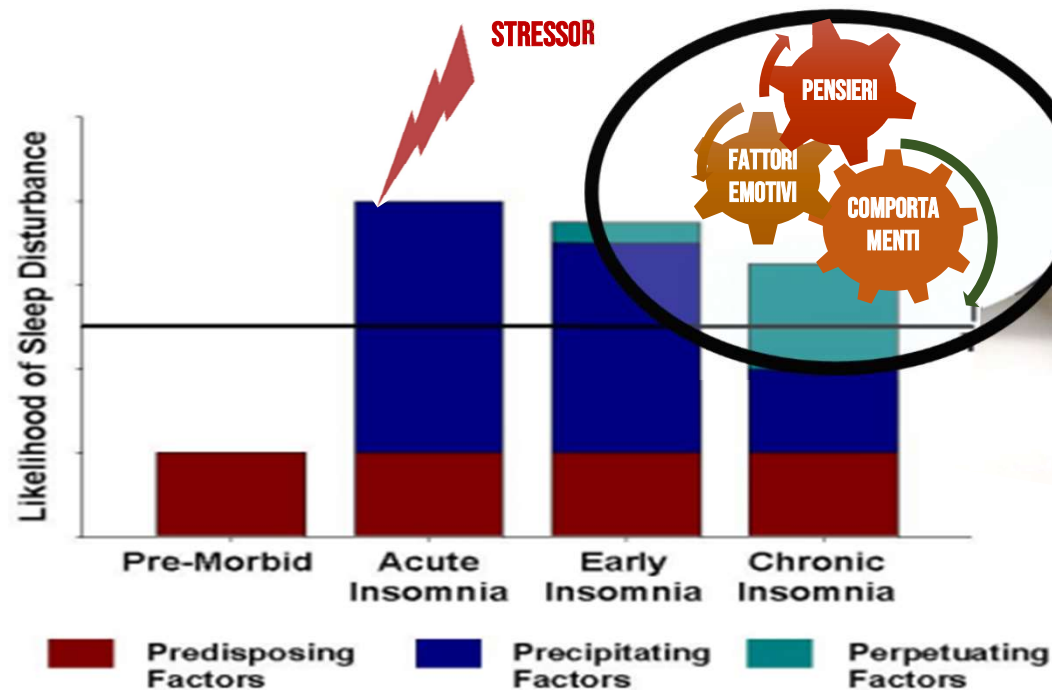
**Se l'insonnia acuta non va in remissione il rischio è che si possa cronicizzare.**



## 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**

# 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'orexinergico.
- 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, giustificando così le differenti vulnerabilità nelle diverse fasi della vita.

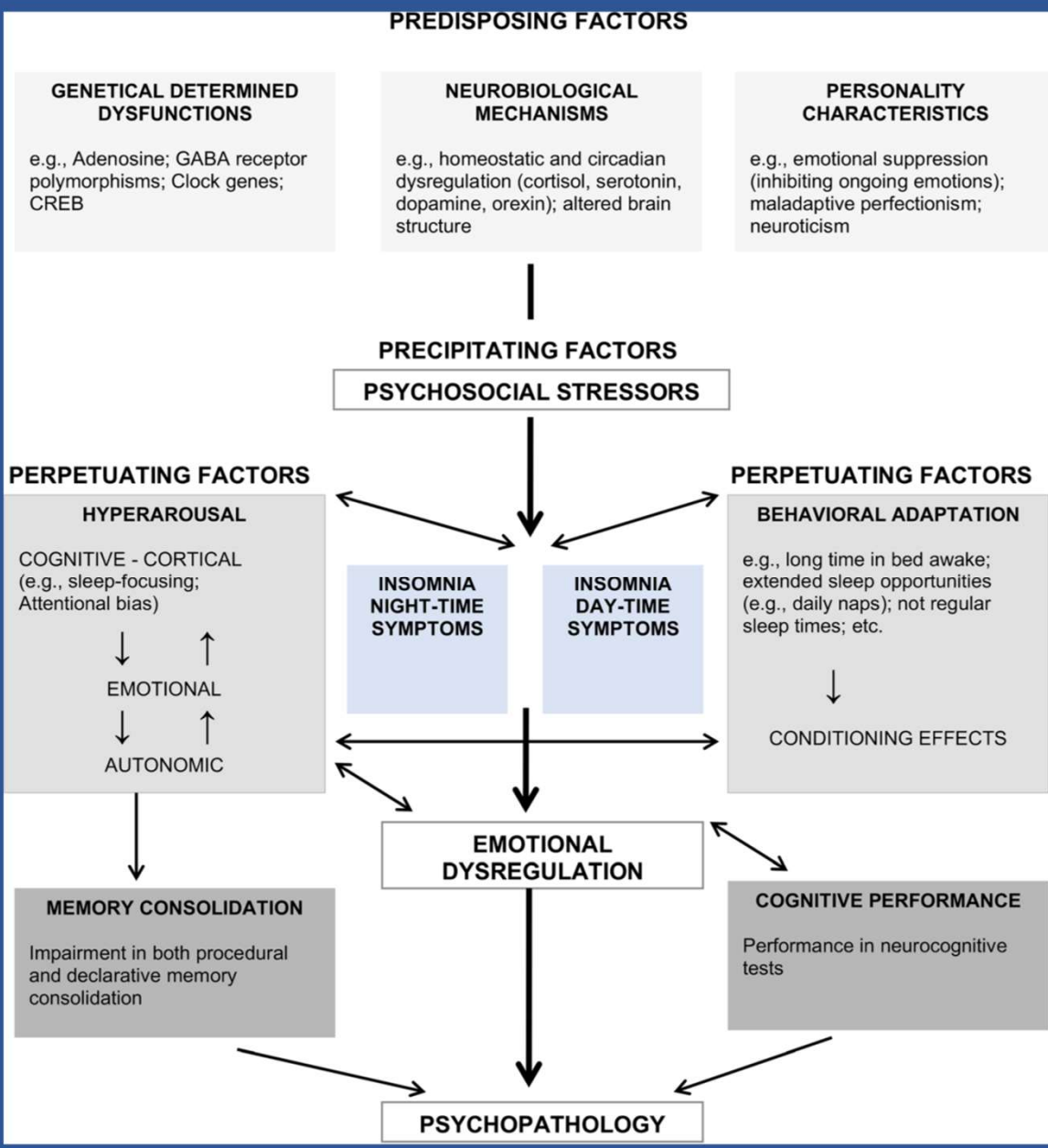
*Palagini et al., 2014*

Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future

RIEMANN ET AL.

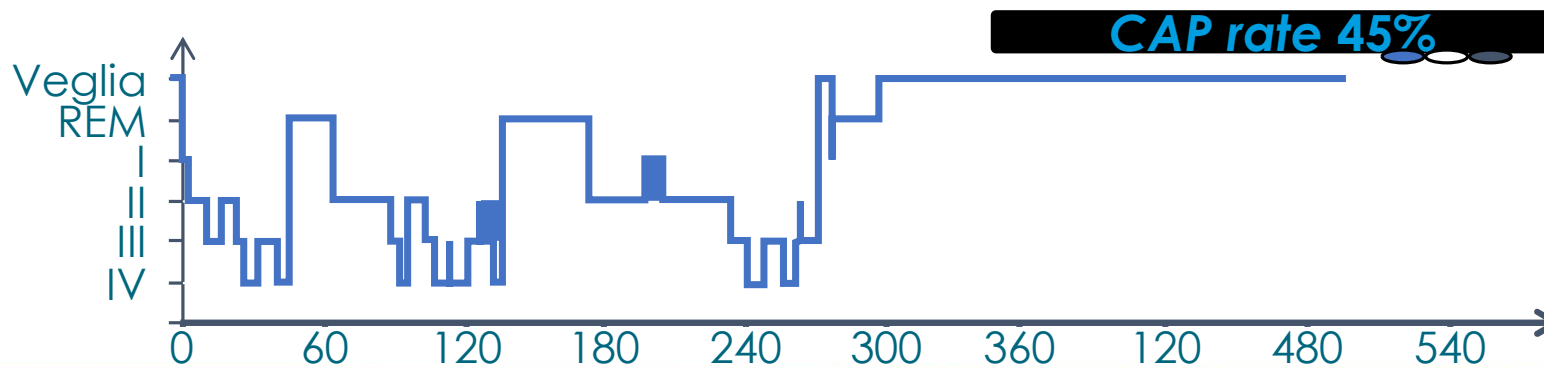
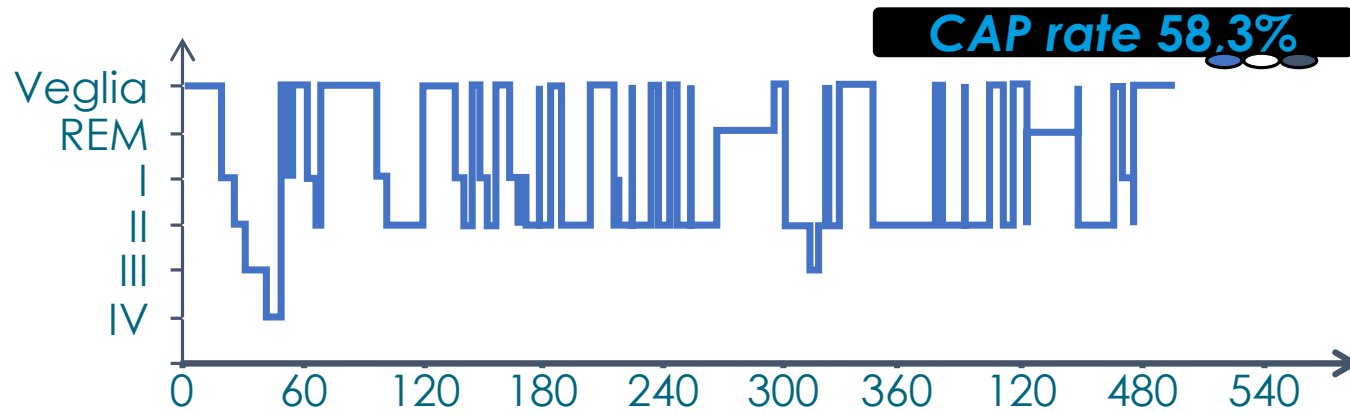
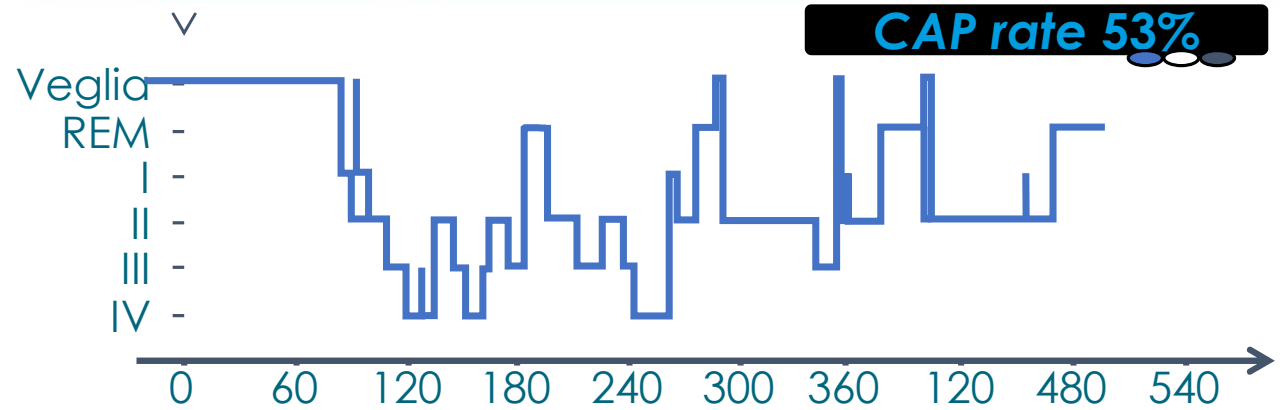
J Sleep Res. 2022;31:e13604.

# Comprehensive Insomnia Model



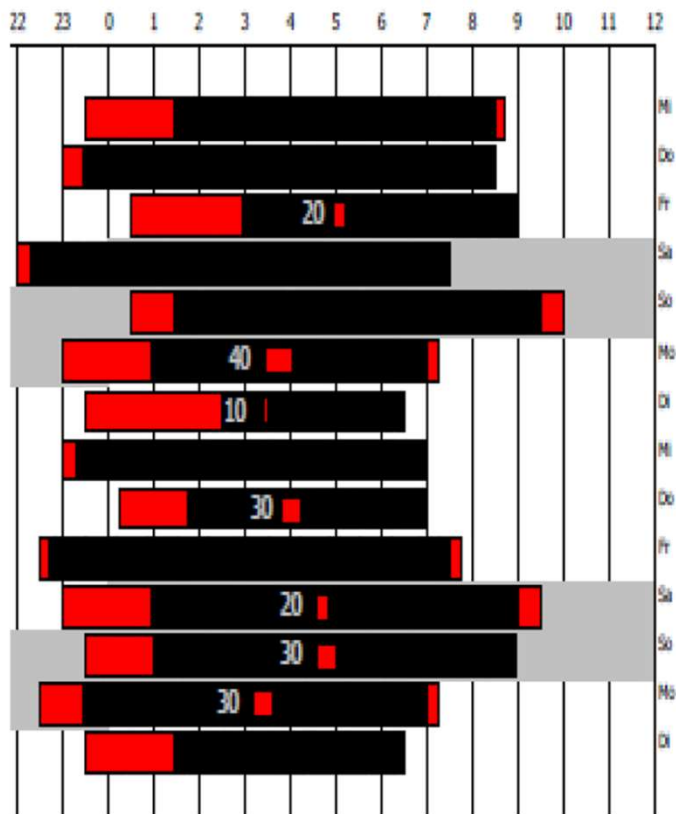
# Fenotipo di insonnia

- Iniziale
- Centrale
- Finale
- Sintomi diurni

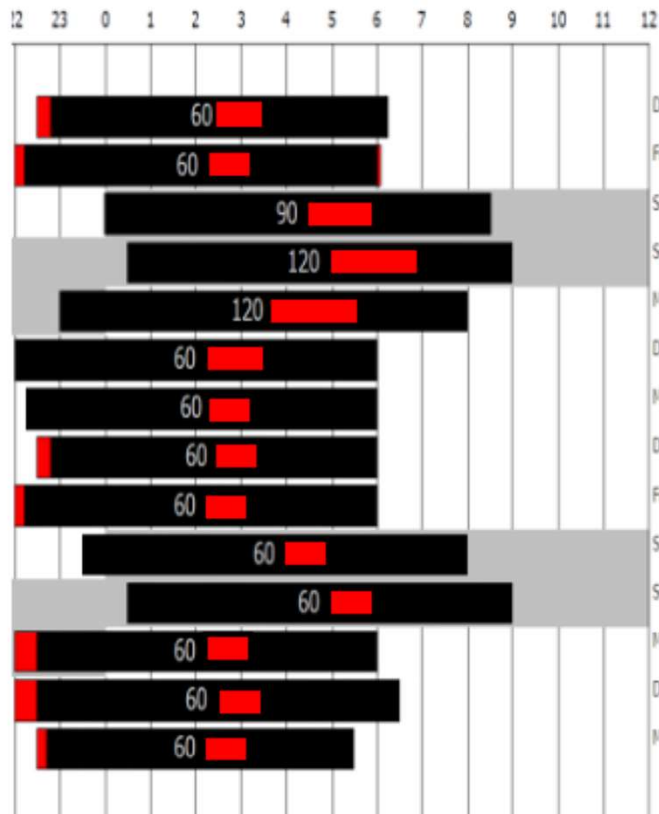




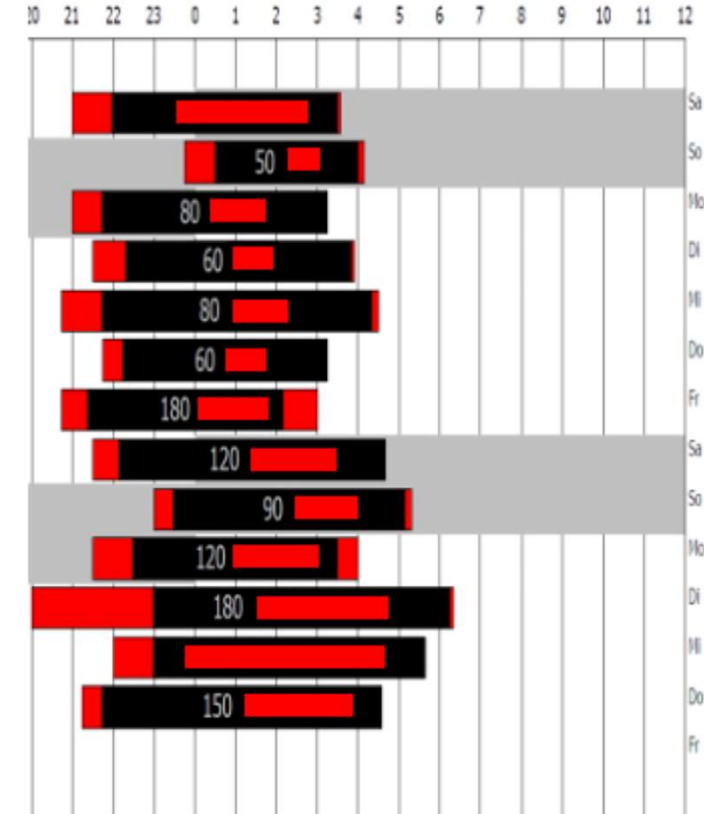
(a)



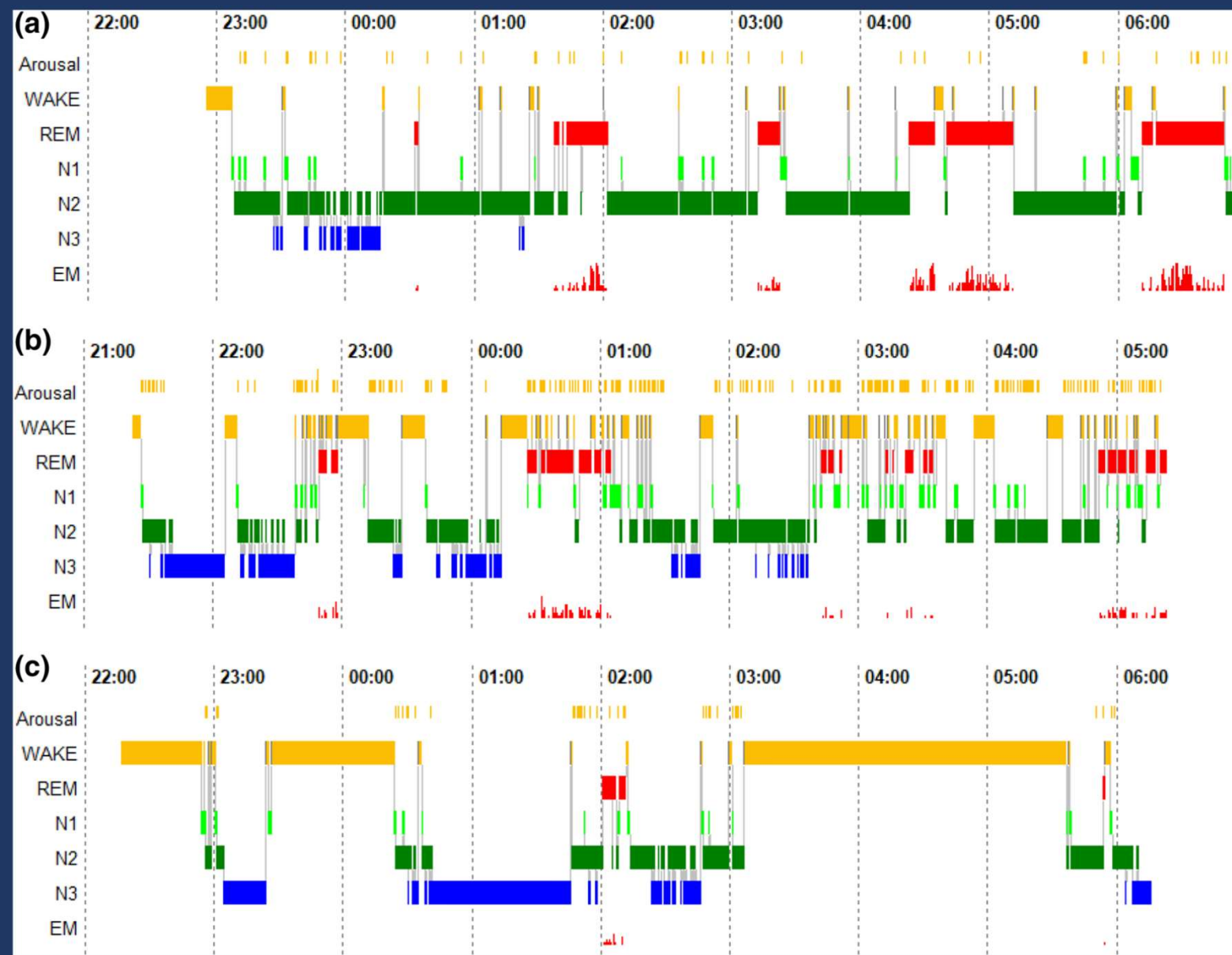
(b)



(c)



**FIGURE 1** Sleep diary data from different patients with insomnia. (a) An insomnia patient who shows an increased sleep-onset latency. (b) A patient with insomnia experiencing difficulty in maintaining sleep. (c) A patient with mixed insomnia showing difficulty in both sleep onset and sleep maintenance

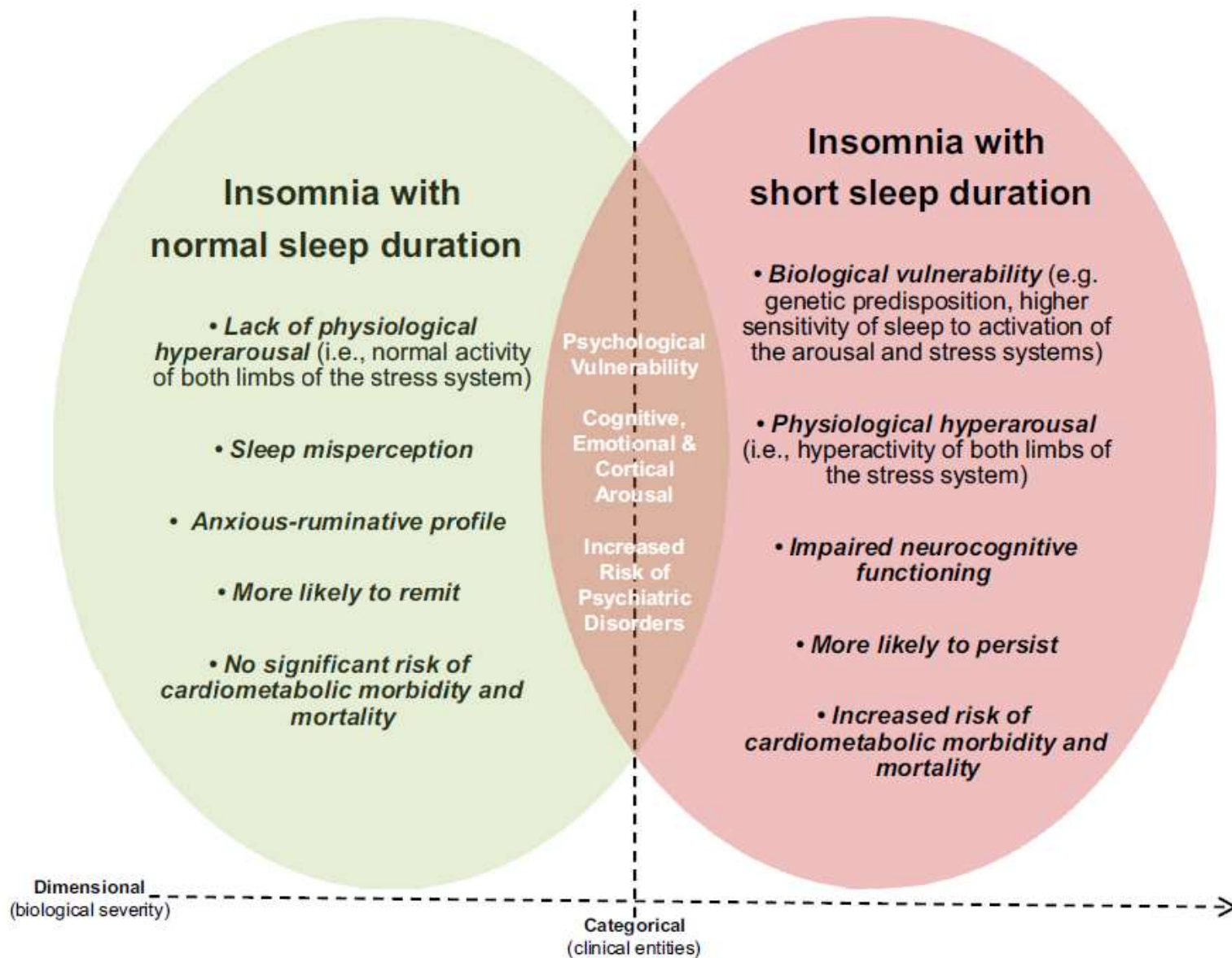


**(a) Polysomnographic profile of a good sleeper**

- The y-axis displays arousal (micro-arousals), wake and sleep stages (rapid eye movement [REM], stage N1, N2 and N3) as well as eye movements.
- The x-axis is the time axis.

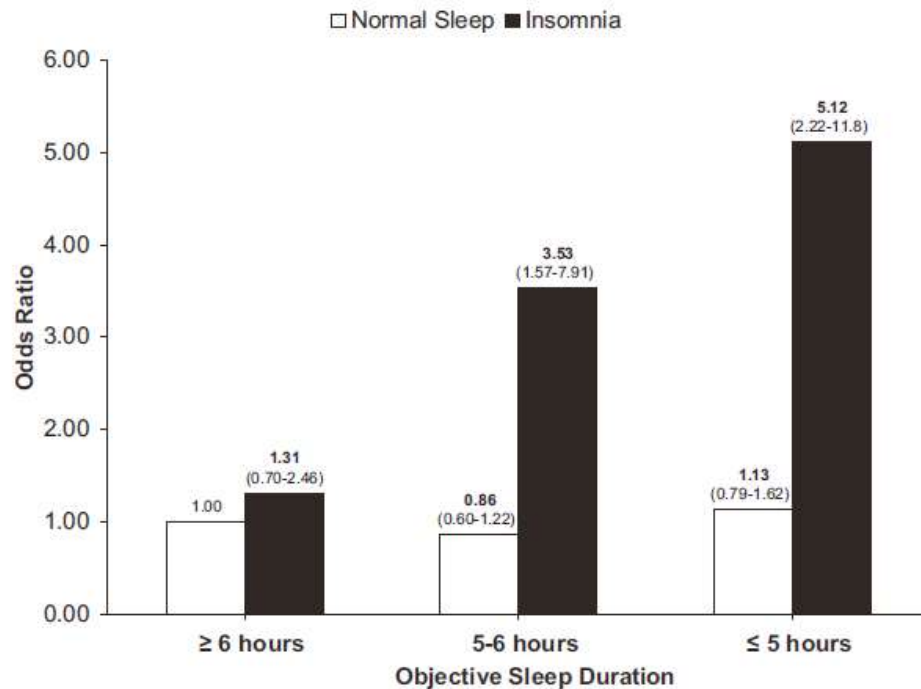
**(b) A patient with insomnia who has only a slightly reduced total sleep time, but a high number of arousals during sleep and a fragmented REM sleep.**

**(c) A patient with insomnia who has an objectively shortened sleep duration**

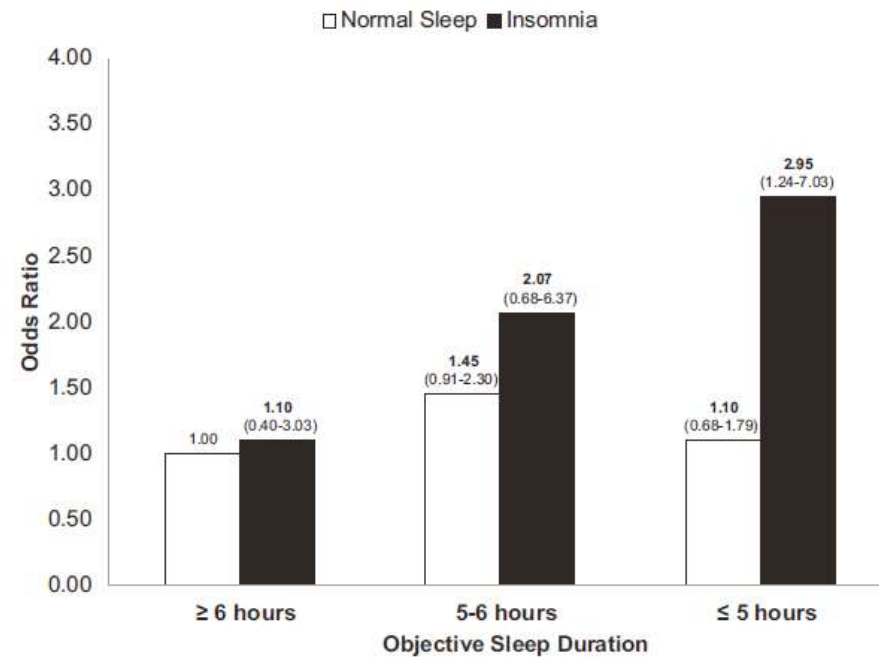


La durata del sonno oggettivamente valutata permette pertanto di operare una distinzione fenotipica, cui corrispondono differenti e specifici meccanismi fisiopatologici (Vgontzas et al., 2013).

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



*ipertensione*



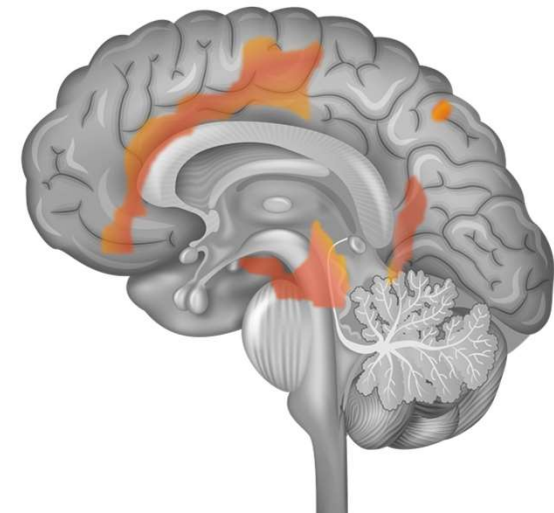
*diabete*

L'insonnia associata ad un sonno di breve durata, valutata con metodiche oggettive, presenta un' aumentata incidenza di ipertensione e di diabete (Vgontzas et al., 2013)

# Evidenza che l'insonnia è un disturbo di segnalazione di veglia iperattivo, o iperarousal

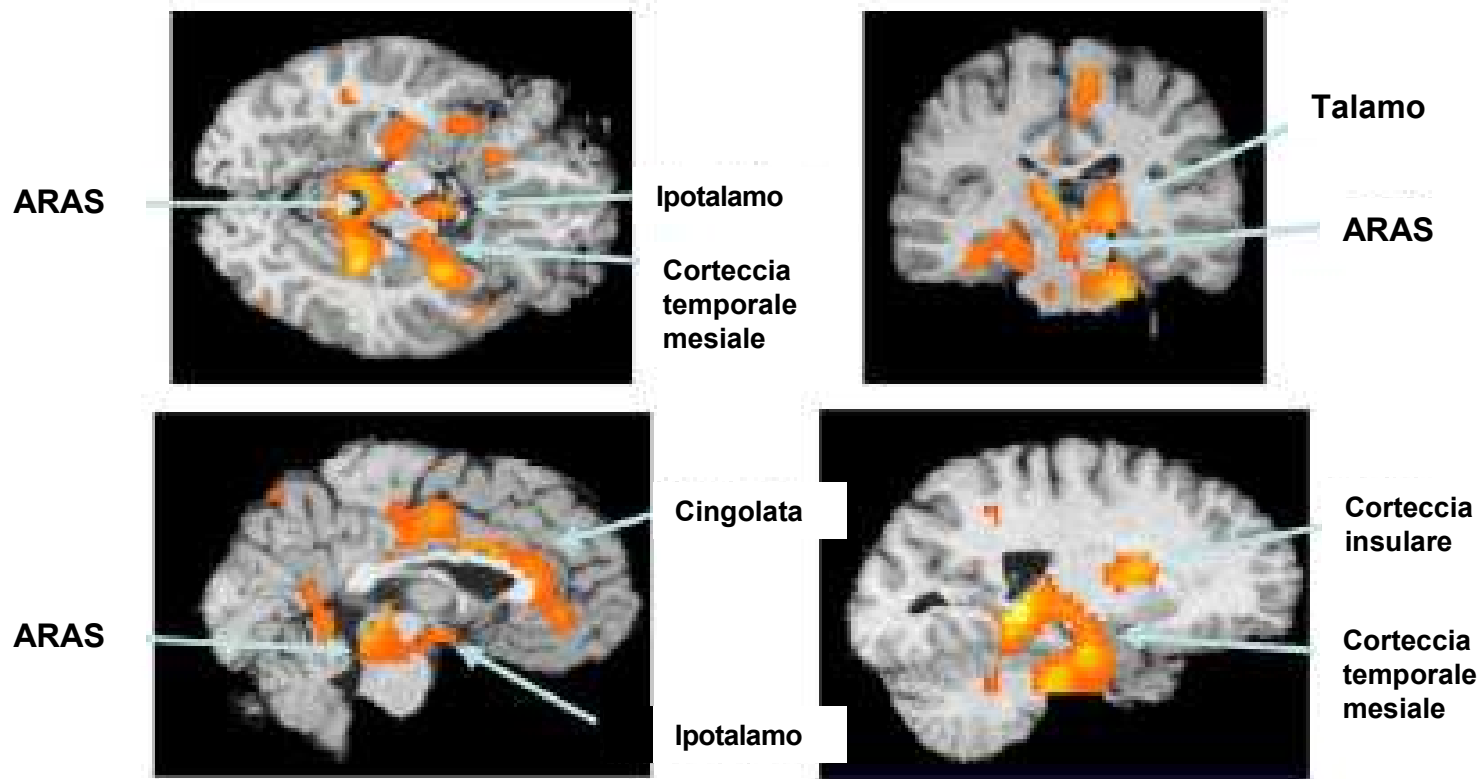
## Un modello neurobiologico dell'insonnia

- 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 sani<sup>1</sup>
- 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<sup>1,2</sup>
- L'affaticamento diurno nell'insonnia può riflettere una diminuzione dell'attività della corteccia pre-frontale dovuta a un sonno insufficiente<sup>1</sup>



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)

# Evidenze di neuroimaging funzionale per l'iperarousal nell'insonnia



Strutture cerebrali con declino del metabolismo relativo dalla veglia agli stati di sonno NREM in pazienti con insonnia

La diminuzione del metabolismo relativo era minore nei pazienti con insonnia rispetto ai partecipanti sani (comprese le strutture coinvolte nella promozione dell'arousal)

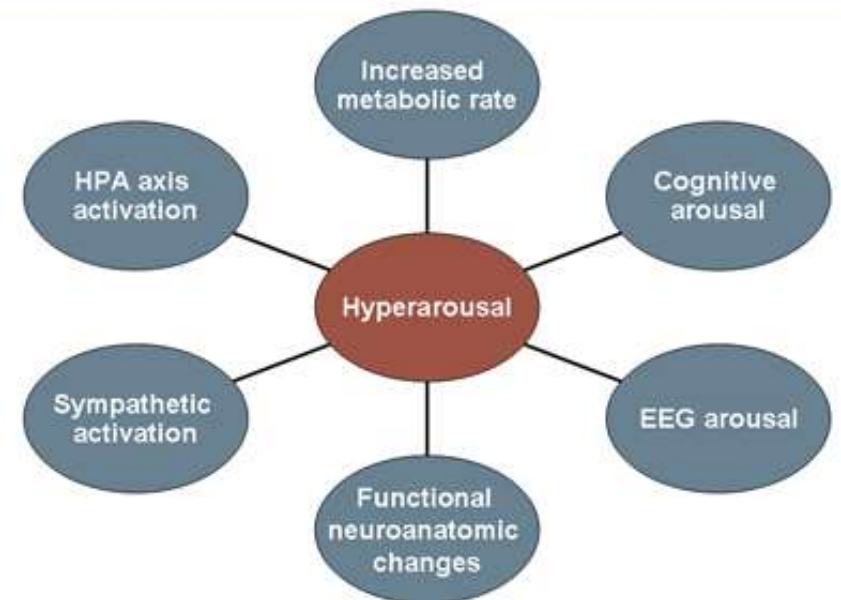
ARAS (ascending reticular activating system), sistema attivatore reticolare ascendente; NREM (non-rapid eye movement), movimento oculare non rapido.

Nofzinger E, et al. *Am J Psychiatry* 2004;161:2126-8

## Physiologic Arousal in Insomnia

- Increased metabolic rate (Bonnet and Arand, 1995)
- Increased body temperature (Lushington et al, 2000)
- Increased heart rate (Stepanski, 1988)
- Increased EEG high-frequency/low-frequency ratio (Bonnet, 1998)
- Increased catecholamines (McClure et al, 2001)
- Increased high-frequency EEG (Perlis, 2001)

## Hyperarousal in Insomnia



# Valutazione oggettiva del sonno

Benchè la polisonnografia non sia indicata nella valutazione routinaria dell'insonnia può, essere utile per escludere altri disturbi del sonno comorbidi all'insonnia, e a meglio definirne le caratteristiche fisiopatologiche.

LS ↑

N1 ↑

N3 ↓

Veglia infrasonno ↑

↑ arousal in REM

TTS ↓

## MARKERS QUALITA' DEL SONNO

- Durata (Efficienza del Sonno)
- Profondità (Stadio N3 o SWS)
- Continuità (Risvegli coscienti)
- Stabilità (Microrisvegli periodici = CAP)

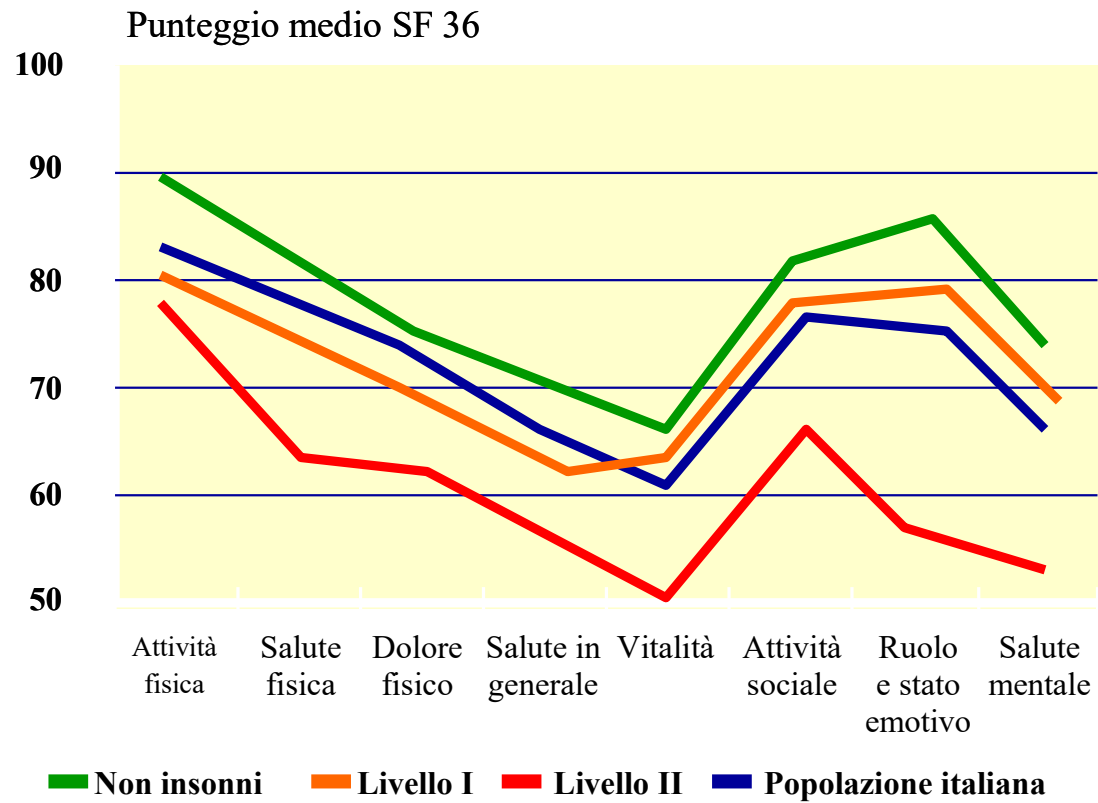


# Insonnia Paradossa (Misperception Insomnia)

- Il paziente lamenta insonnia severa senza però evidenza di un disturbo oggettivo del sonno e senza che le performance diurne siano compromesse coerentemente con il grado di deficit di sonno riferito
- Prevalenza: <5% dei pazienti con insonnia
- Durata: almeno un mese
- PSG: normale (le stime di TST sono spesso non più del 50% di quello obiettivamente registrato)
- Specifici correlati EEG di veglia soggettiva nel sonno di questi pz (Stephan et al., 2021; Kao et al., 2021)

## La qualità di vita è interessata dall' insonnia?

### Qualità della vita (SF 36)



## Alterazioni somatiche nell'insonnia

- Astenia, vertigini, cefalee
- Alterazioni dei riflessi e del tono muscolare
- Abbassamento della soglia del dolore
- Aumento della temperatura corporea e del metabolismo energetico
- Diminuzione globale dell'efficienza dell'individuo
- Maggiore incidenza delle malattie psicosomatiche collegate allo stress (ipertensione, ulcera gastrica, colon irritabile, disturbi anginosi, ecc.)

# Alterazioni psichiche nell'insonnia

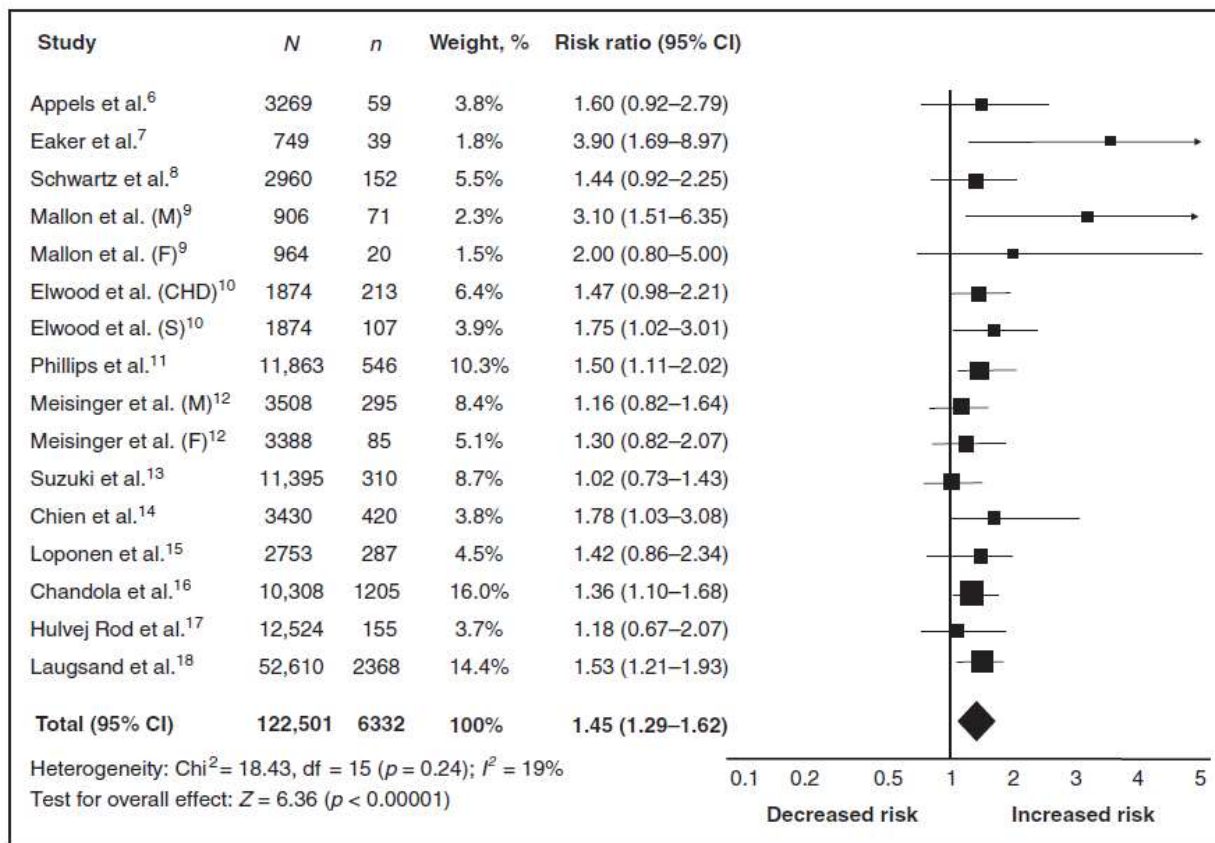
- Diminuita capacità di attenzione e di concentrazione
- Diminuita vigilanza e reattività agli stimoli
- Turbe della memoria
- Perdite transitorie della coscienza (microsonni o "*lapses*")
- Alterazioni emotive e del tono dell'umore (ansietà, irritabilità, depressione, ipocondria)
- Manifestazioni di tipo psicotico: allucinazioni, depersonalizzazione, dissociazione, deliri, disorientamento spazio-temporale (in alcuni soggetti predisposti, in insonnie particolarmente gravi o provocate sperimentalmente)

## Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis

Francesco Sofi<sup>1,2,3</sup>, Francesca Cesari<sup>1</sup>, Alessandro Casini<sup>3</sup>,  
Claudio Macchi<sup>1</sup>, Rosanna Abbate<sup>2</sup> and Gian Franco Gensini<sup>1</sup>

# Insomnia cronica e fattori di rischio

Chi soffre di insonnia ha un 45% di rischio in più di morbidità / mortalità cardiovascolare rispetto a chi non ne è affetto



# 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**<sup>1</sup>
- 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 donne<sup>3</sup>

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

# 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<sub>1c</sub>.



**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  $\geq 150$  min/week of moderate-intensity physical activity (i.e. uses large muscle groups, rhythmic in nature) OR  $\geq 75$  min/week vigorous-intensity activity spread over  $\geq 3$  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.



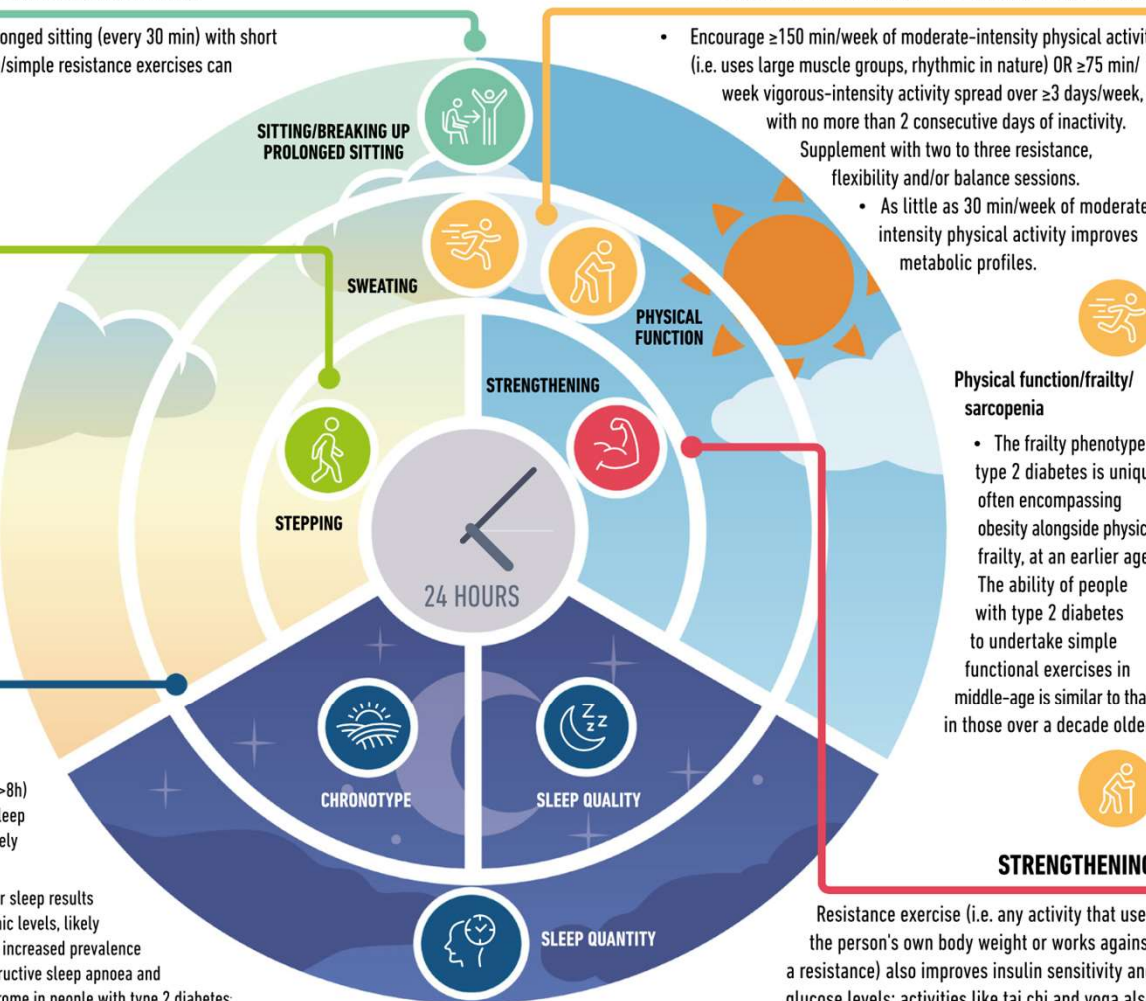
## Physical function/frailty/sarcopenia

- 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.



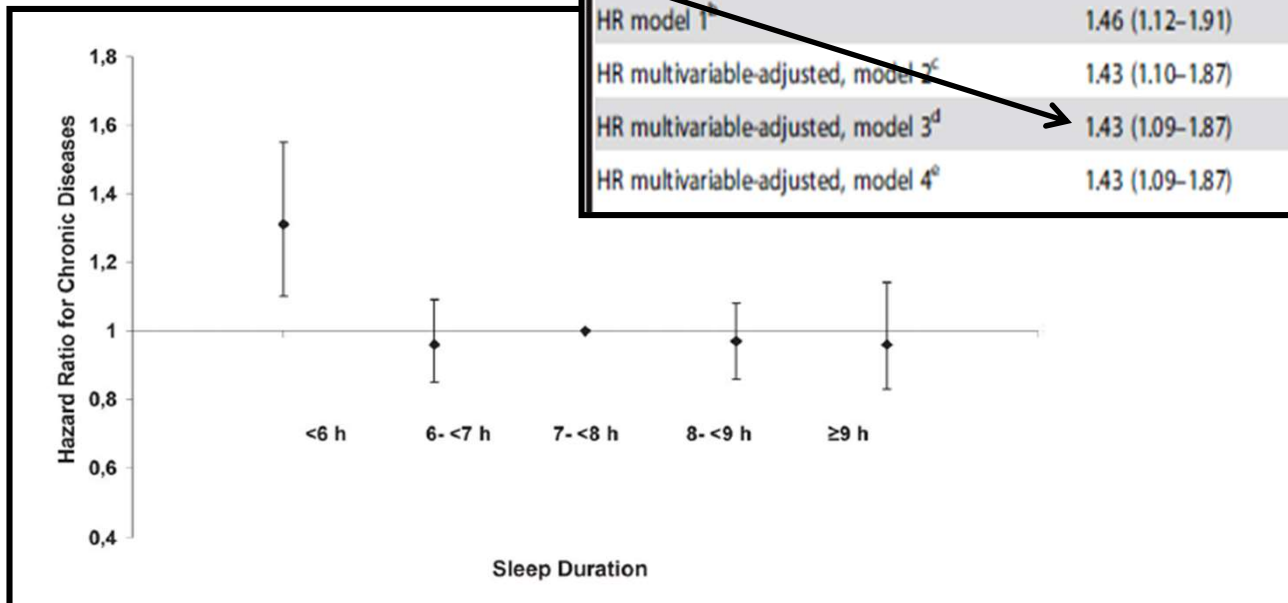
I disturbi del sonno sono comuni nel diabete di tipo 2 e si associano a disturbi della quantità, qualità e durata del sonno. Sono associati ad un aumentato rischio di obesità e compromissione del funzionamento diurno e del metabolismo del glucosio.

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

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

Un sonno ridotto è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di neoplasia. L'analisi di numerose covariate non modifica l'effetto stimato.

	<6 h/day	6-<7 h/day	7-<8 h/day	8-<9 h/day	≥9 h/day
<b>Overall chronic disease (cases/person-years)<sup>a</sup></b>	162/9 282	376/36 006	790/78 263	511/47 561	203/13 276
Crude rate per 1000 person-years	17.5	10.4	10.1	10.7	15.3
HR model 1 <sup>b</sup>	1.54 (1.30–1.83)	1.02 (0.90–1.15)	1.0	1.00 (0.90–1.12)	1.09 (0.93–1.27)
HR multivariable-adjusted, model 2 <sup>c</sup>	1.47 (1.24–1.74)	0.99 (0.88–1.13)	1.0	0.99 (0.88–1.11)	1.02 (0.87–1.20)
HR multivariable-adjusted, model 3 <sup>d</sup>	1.33 (1.12–1.57)	0.96 (0.85–1.09)	1.0	0.97 (0.86–1.08)	0.97 (0.83–1.14)
HR multivariable-adjusted, model 4 <sup>e</sup>	1.31 (1.10–1.55)	0.96 (0.85–1.09)	1.0	0.96 (0.86–1.08)	0.97 (0.83–1.14)
<b>Cancer (cases/person-years)<sup>f</sup></b>	66/9 282	154/36 006	328/78 263	229/47 561	69/13 276
Crude rate per 1000 person-years	7.1	4.3	4.2	4.8	5.2
HR model 1 <sup>g</sup>	1.46 (1.12–1.91)	1.00 (0.83–1.21)	1.0	1.04 (0.88–1.23)	0.82 (0.63–1.06)
HR multivariable-adjusted, model 2 <sup>h</sup>	1.43 (1.10–1.87)	0.99 (0.82–1.20)	1.0	1.03 (0.87–1.23)	0.79 (0.61–1.04)
HR multivariable-adjusted, model 3 <sup>d</sup>	1.43 (1.09–1.87)	0.99 (0.82–1.20)	1.0	1.03 (0.87–1.22)	0.79 (0.60–1.03)
HR multivariable-adjusted, model 4 <sup>e</sup>	1.43 (1.09–1.87)	0.99 (0.82–1.20)	1.0	1.03 (0.87–1.22)	0.79 (0.60–1.03)



OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

## Association of Sleep Duration with Chronic Diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study

Anne von Ruesten<sup>1\*</sup>, Cornelia Weikert<sup>1</sup>, Ingo Fietze<sup>2</sup>, Heiner Boeing<sup>1</sup>



Sleep Med Rev 2018

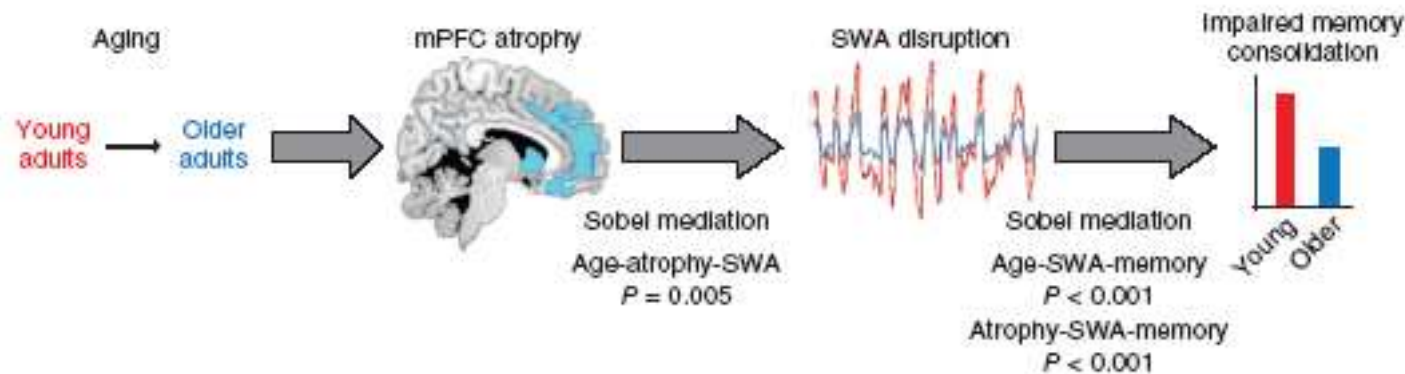
## **Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis**

Shi LChen 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.**
- The subgroup analysis showed that **insomnia** increased the risk of AD but not vascular or all-cause dementia
- **SDB** was associated with a higher incidence of all-cause dementia, AD, and vascular dementia.
- This meta-analysis suggests that **sleep disturbances may predict the risk of incident dementia**.

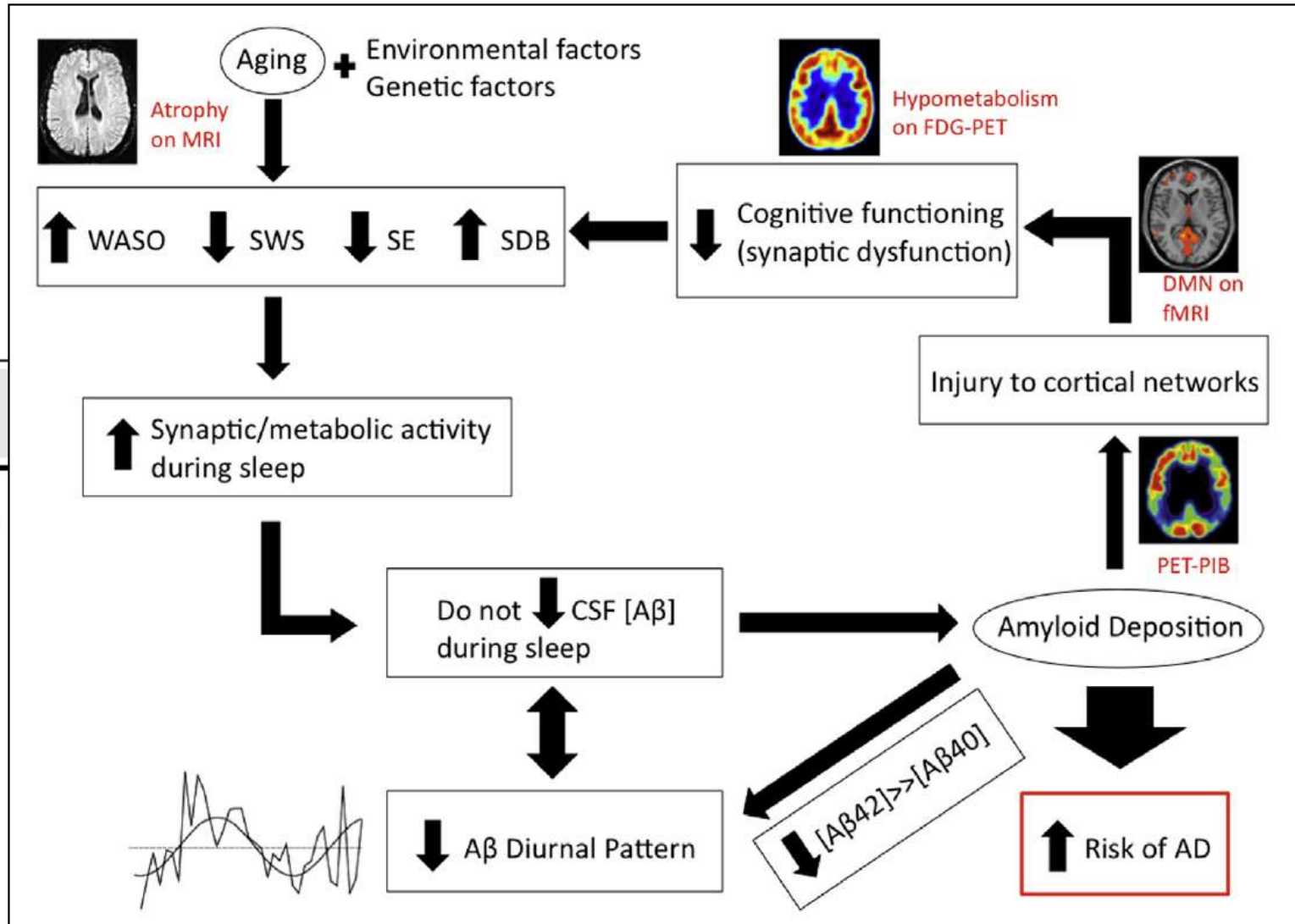
# Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging

Bryce A Mander<sup>1</sup>, Vikram Rao<sup>1</sup>, Brandon Lu<sup>2</sup>, Jared M Saletin<sup>1</sup>, John R Lindquist<sup>1</sup>, Sonia Ancoli-Israel<sup>3</sup>, William Jagust<sup>4,5</sup> & Matthew P Walker<sup>1,4</sup>



**Figure 6** Model schematic of mediation findings. Aging is associated with gray matter atrophy, which mediates the degree of SWA disruption, with SWA in turn mediating the degree of impaired memory retention.

Such findings suggest that sleep disruption in the elderly, mediated by structural brain changes, represents a contributing factor to age-related cognitive decline in later life.



# Le comorbidità dell'insonnia

- Con altri disturbi del sonno
- Con disturbi medici
- Con disturbi psichiatrici
- Con uso/abuso di farmaci e sostanze

# Diagnosis and Treatment of Insomnia Comorbid with Obstructive Sleep Apnea

Leon Lack, PhD\*, Alexander Sweetman, BPsych (Hons)

## KEY POINTS

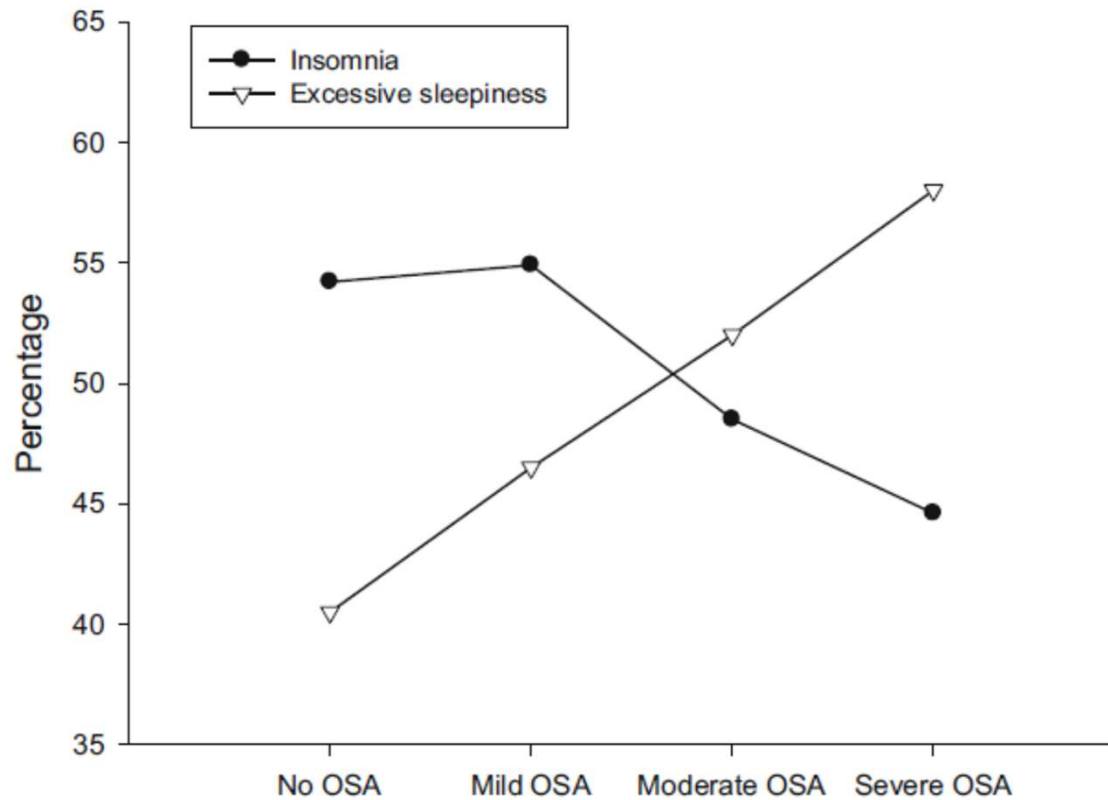
- The prevalence of insomnia comorbid with obstructive sleep apnea (OSA) is high.
- Comorbid insomnia-OSA is a severe sleep disorder and reduces positive airway pressure treatment acceptance and adherence.
- Drug treatment of comorbid insomnia is not recommended.
- Cognitive behavior therapy for insomnia is effective and durable and promises to improve comorbid patient outcomes in sleep medicine clinics.
- Clinics should include diagnosis and treatment of comorbid insomnia in their normal operation.

Sleep Med Clin. 2016 Sep;11(3):379-88.  
doi: 10.1016/j.jsmc.2016.05.006. Epub 2016 Jul 21.

## 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

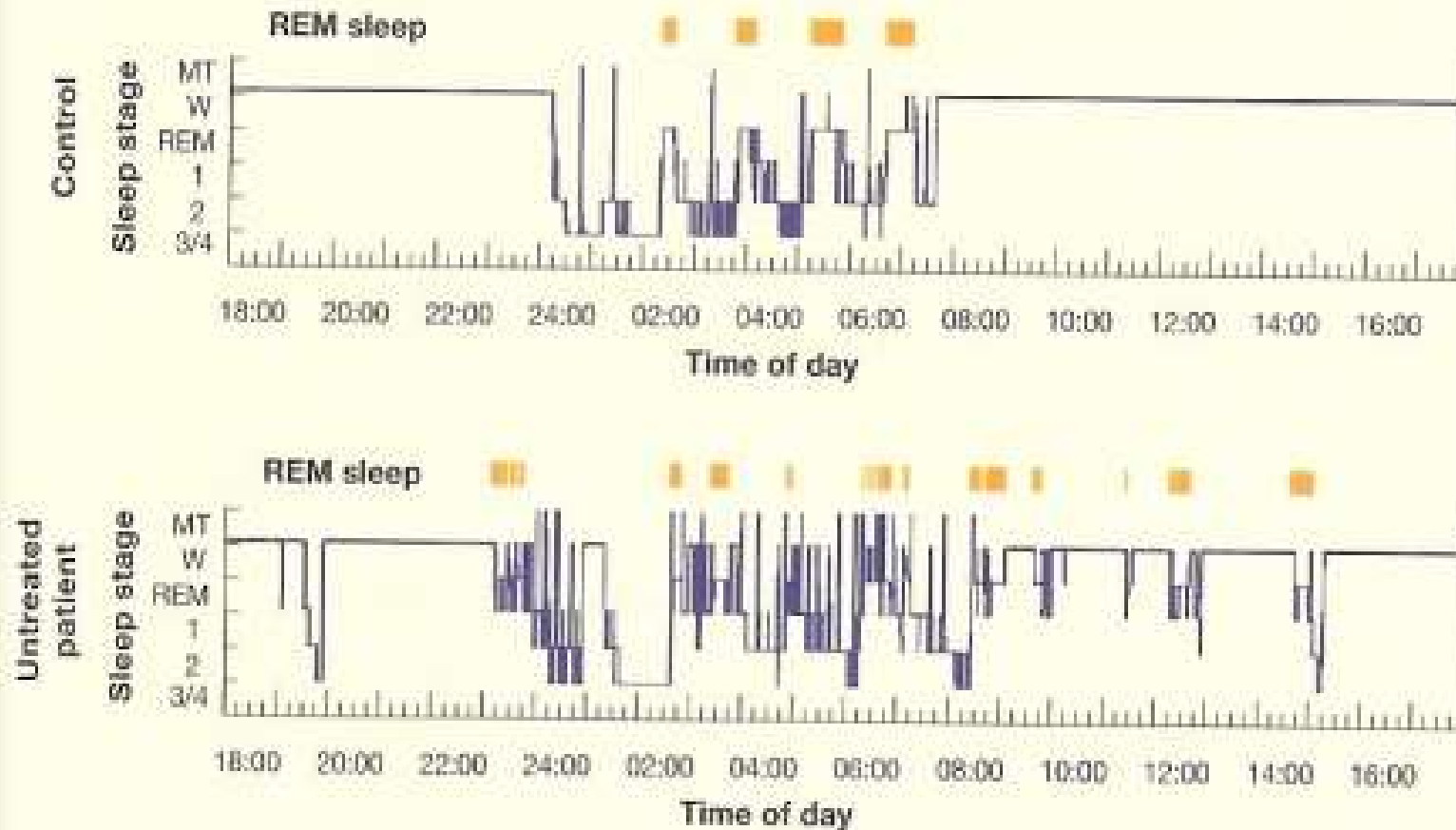


obstructive sleep apnea (OSA) severity. No OSA, AHI <5; mild OSA, AHI 5–14.9; moderate OSA, AHI 15–29.9; severe OSA, AHI 30 or higher

# RLS

- L'insonnia rappresenta uno dei sintomi predominanti della sindrome: di tipo iniziale e centrale, legata al disturbo sensori-motorio
- È presente una forte componente da iperarousal legata all'alterazione glutamatergica e adenosinergica
- Caratteristica l'assenza di sonnolenza diurna e l'attenuazione del disturbo nelle prime ore del mattino

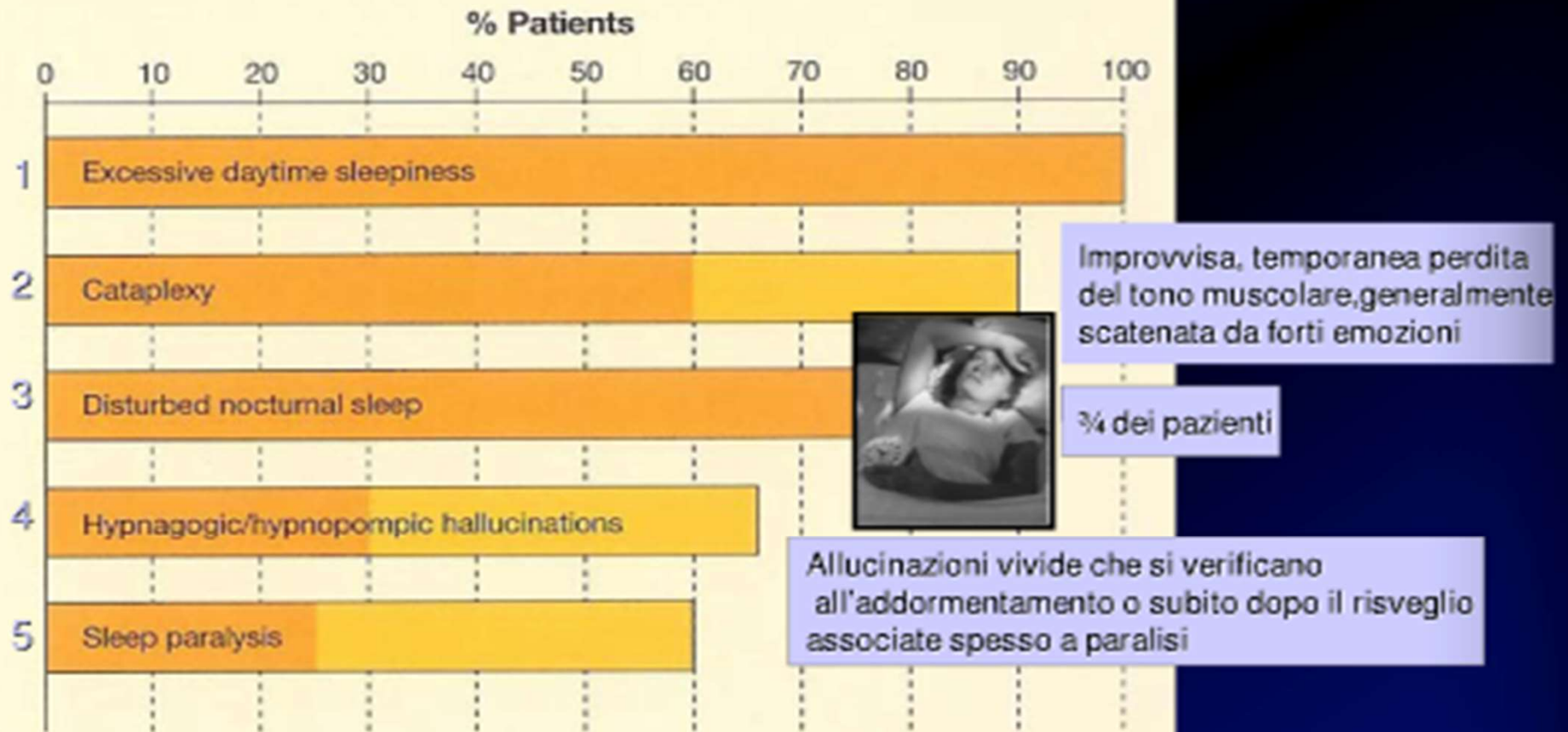
## Sonno notturno disturbato: Ipnoγραμμα di un soggetto normale e di uno narcolettico



Orange boxes indicate periods of REM sleep



## Il sonno notturno disturbato nei narcolettici



Gli altri sintomi in comorbidity rappresentano le red flags per il sospetto di narcolessia

# BEHAVIORALLY INDUCED INSUFFICIENT SLEEP (BIIS)

**Circa un terzo della popolazione adulta mondiale soffre di privazione cronica di sonno**

La sonnolenza diurna eccessiva è il risultato di una riduzione del fabbisogno individuale di sonno, biologicamente determinato.

Circa il 30% degli adulti negli USA dorme meno di 7 ore per notte.

Frequente nei giovani; interessa in ugual misura uomini e donne.

**Restrizioni di sonno imposte autonomamente sono difficili da riconoscere soprattutto nei pazienti che necessitano di più ore di sonno rispetto alla media.**

La privazione cronica di sonno si può manifestare anche come irritabilità, irrequietezza, difficoltà di concentrazione e disforia.

Spesso vi è una tendenza ad allungare il periodo di sonno durante i periodi di vacanza.



# Comorbidità con disturbo medico

- Asma e disturbi gastrointestinali
- Distiroidismo
- Scompenso cardiaco
- Sindromi infiammatorie croniche
- Malattie reumatologiche autoimmuni
- Incontinenza urinaria
- Malattie neurologiche
  - Stroke
  - Disturbi del movimento (PD, GTS, HC)
  - Epilessia

## 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 212

**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

# 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)

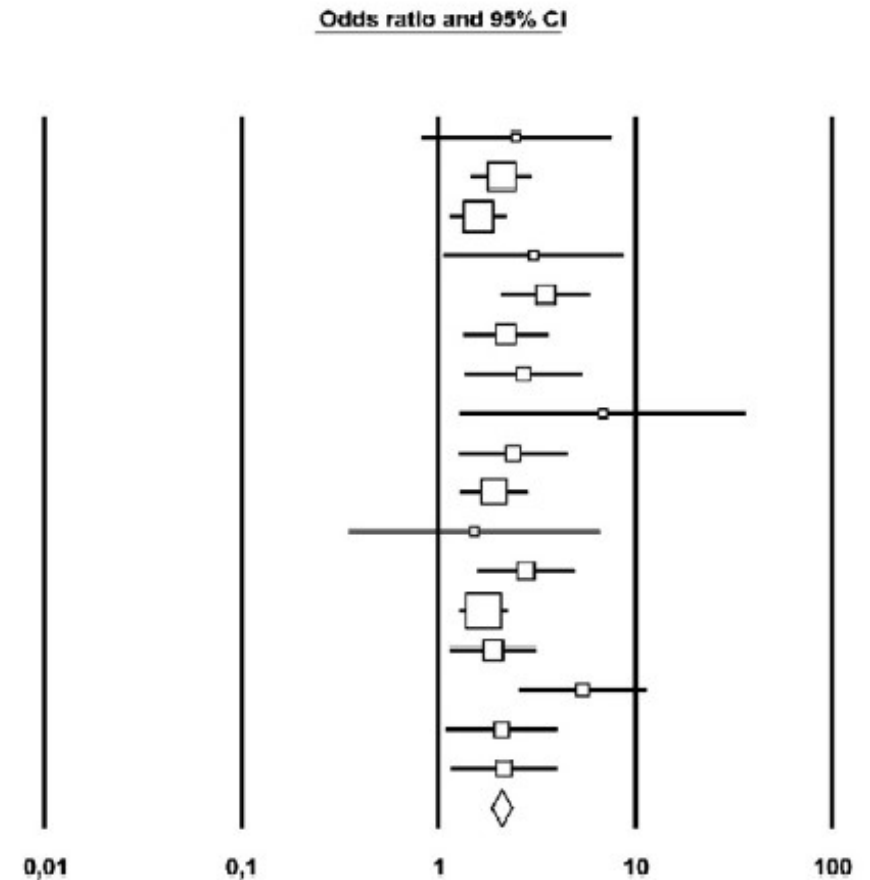


## Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies

Chiara Baglioni<sup>a,\*</sup>, Gemma Battagliese<sup>b</sup>, Bernd Feige<sup>a</sup>, Kai Spiegelhalder<sup>a</sup>, Christoph Nissen<sup>a</sup>, Ulrich Voderholzer<sup>a,c</sup>, Caterina Lombardo<sup>b</sup>, Dieter Riemann<sup>a</sup>

*J. Affect. Disord.*, 2011

Study name	Statistics for each study				
	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Szklo-Coxe et al 2010	2,49	0,83	7,48	1,62	0,10
Kim et al 2009	2,10	1,48	2,97	4,20	0,00
Buyssse et al 2008	1,60	1,16	2,21	2,85	0,00
Cho et al 2008	3,05	1,07	8,72	2,08	0,04
Jansson-Fröjmark & Lindblom 2008	3,51	2,11	5,83	4,84	0,00
Roane & Taylor 2008	2,20	1,35	3,60	3,15	0,00
Morphy et al 2007	2,71	1,37	5,37	2,86	0,00
Perlis et al 2006	6,86	1,30	36,14	2,27	0,02
Hein et al 2003	2,40	1,28	4,51	2,72	0,01
Roberts et al 2002	1,92	1,30	2,83	3,30	0,00
Johnson et al 2000	1,53	0,36	6,56	0,57	0,57
Mallon et al 2000	2,78	1,59	4,88	3,58	0,00
Foley et al 1999	1,70	1,29	2,24	3,80	0,00
Chang et al 1997	1,90	1,16	3,10	2,57	0,01
Weissman et al 1997	5,40	2,59	11,26	4,50	0,00
Breslau et al 1996	2,10	1,10	4,00	2,25	0,02
Vollrath et al 1989	2,16	1,17	3,99	2,46	0,01
FIXED MODEL	2,10	1,86	2,38	11,96	0,00



I pazienti insonni non depressi presentano un rischio doppio di sviluppare depressione rispetto alle persone senza difficoltà di sonno

# 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

## Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders

Maurice M Ohayona, Thomas Rothb

- Sono stati intervistati 14,915 soggetti, tra i 15 e i 100 anni rappresentativi della popolazione di Regno Unito, Germania, Italia, e Portogallo mediante Sleep-EVAL system.
- I sintomi di insonnia comparivano prima dei disturbi d'ansia nel 18% dei casi, decorrevano paralleli nel 39% e **dopo il disturbo d'ansia nel 44%**
- I sintomi di insonnia sono comparsi **prima di un disturbo dell'umore nel 40% dei casi**, simultaneamente nel 29% dei casi e dopo l'esordio nel 29%



# Insonnia e rischio di disturbi neurodegenerativi



- I disturbi del sonno contribuiscono al declino cognitivo e potrebbero anche aumentare il rischio di **demenza da malattia di Alzheimer** aumentando il carico di  $\beta$ -amiloide<sup>1</sup>
- La deprivazione cronica di sonno **compromette la memoria e la funzione del lobo frontale**, e una lunga durata dell'insonnia e una scarsa qualità del sonno contribuiscono a una **riduzione bilaterale del volume dell'ippocampo**<sup>2</sup>
- I dati di una revisione sistematica e di una meta-analisi suggeriscono che i disturbi del sonno possono predire il rischio di **demenza**<sup>3,4</sup>
- Uno studio condotto su 30.097 canadesi di età compresa tra i 45 e gli 85 anni suggerisce che nella valutazione del **rischio neurodegenerativo**, la differenziazione dei sottotipi di insonnia può aumentarne la precisione<sup>5</sup>
  - Nei test oggettivi di deambulazione, i partecipanti con **insonnia da insorgenza del sonno**, avevano un equilibrio peggiore (OR, 1,33, IC95%: 1,16-1,52) e una velocità di deambulazione minore (OR, 1,52; IC95%: 1,34-1,73)
  - I partecipanti con **insonnia da insorgenza del sonno** hanno ottenuto risultati peggiori nei test di fluenza verbale (OR, 1,24; IC95%: 1,06-1,43), memoria immediata (OR, 1,23; IC95%: 1,08-1,41) e memoria prospettica (OR, 1,29; IC95%: 1,11-1,50)

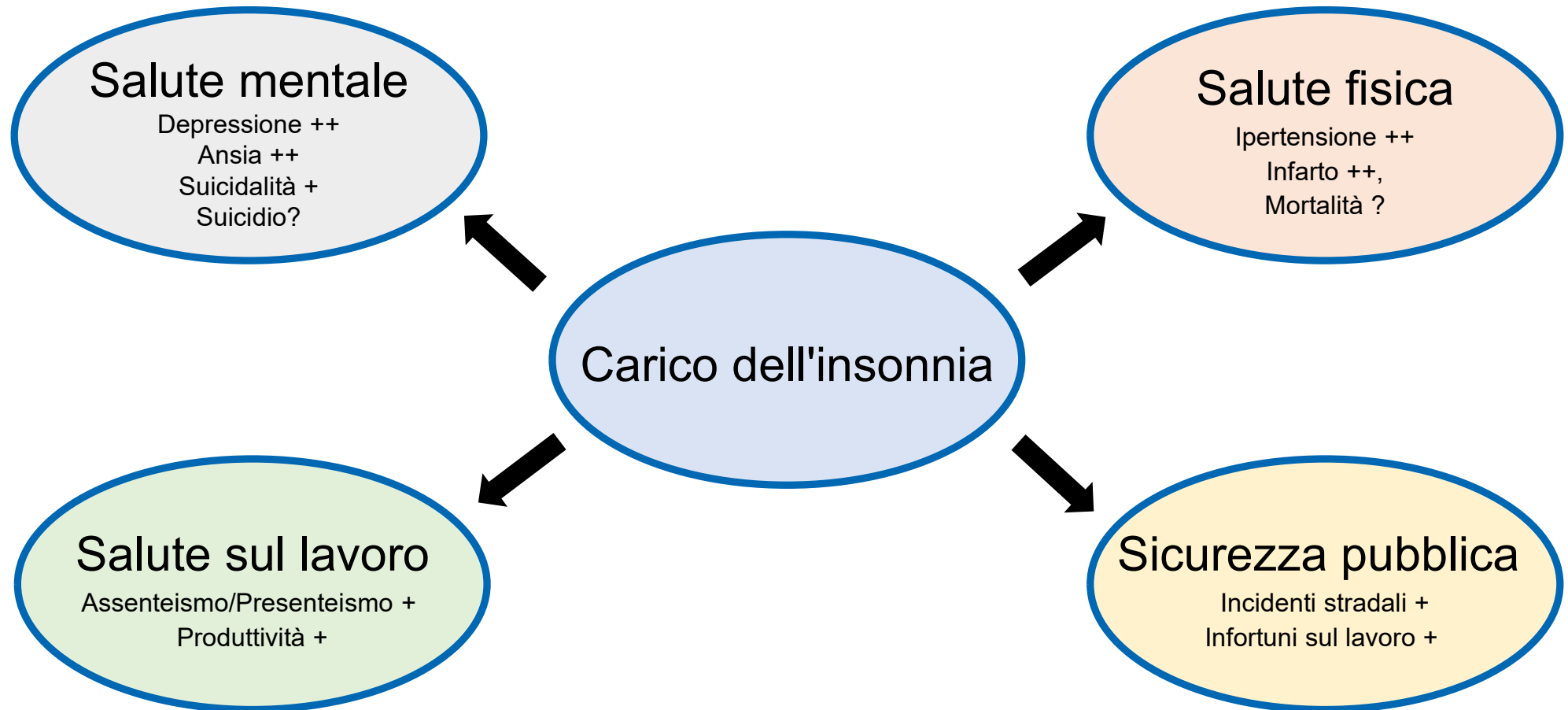
IC, intervallo di confidenza; OR, odds ratio

1. Irwin MR, et al. *Lancet Neurol* 2019;18:296–306; 2. Noh HJ, et al. *J Clin Neurol* 2012;8:130–8; 3. Beydoun HA, et al. *Sleep Med* 2021;80:158–66; 4. Shi L, et al. *Sleep Med Rev* 2018;40:4–16; 5. Chun W, et al. *J Clin Sleep Med* 2022;18:345–59

# Insonnie iatrogena

- Da cortisonici
- Da analettici respiratori
- Da beta-bloccanti
- Da antibiotici (ciprofloxacina)
- Da immunosoppressori
- Da stimolanti (anfetamine e metilfenidato)
- Da antidepressivi (bupropione, SSRIs)
- Uso o withdrawal da sostanze: alcol, nicotina, cannabis, cocaina, anfetamine)

# Carico dell'insonnia



# L'insonnia porta a compromissione del funzionamento diurno<sup>1-4</sup>

## Outcome negativi associati all'insonnia nel real-world

### Assenteismo e presenzialismo sul posto di lavoro<sup>5</sup>



**2x**  
Giorni di lavoro persi<sup>a</sup>

**+125%**  
Aumento del presenzialismo con errori sul lavoro<sup>a</sup>

### Aumento del rischio di incidenti automobilistici<sup>6</sup>



**2.1x**  
Probabilità di incidenti tra il personale militare statunitense<sup>7</sup>

**2.2x**  
Probabilità di incidenti tra gli autisti di camion italiani<sup>6</sup>

### Tassi più elevati di infortuni e di ricoveri al pronto soccorso<sup>8,b,c</sup>



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

**+11%**  
Ricoveri al Pronto Soccorso

**+14%**  
Cadute

<sup>a</sup>Rispetto alle persone senza insonnia; <sup>b</sup>Rispetto alla popolazione generale; <sup>c</sup>I 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

## The Associations of Insomnia With Costly Workplace Accidents and Errors *Results From the America Insomnia Survey*

Victoria Shahly, PhD; Patricia A. Berglund, MBA; Catherine Coulovrat, MD; Timothy Fitzgerald, PhD;  
Goeran Hajak, MD; Thomas Roth, PhD; Alicia C. Shillington, PhD; Judith J. Stephenson, SM;  
James K. Walsh, PhD; Ronald C. Kessler, PhD

**Proiezione dei costi annuali sulla popolazione USA (in milioni di dollari)  
degli incidenti ed errori sul posto di lavoro associati con insonnia,  
corretta e non corretta per condizioni comorbide.**

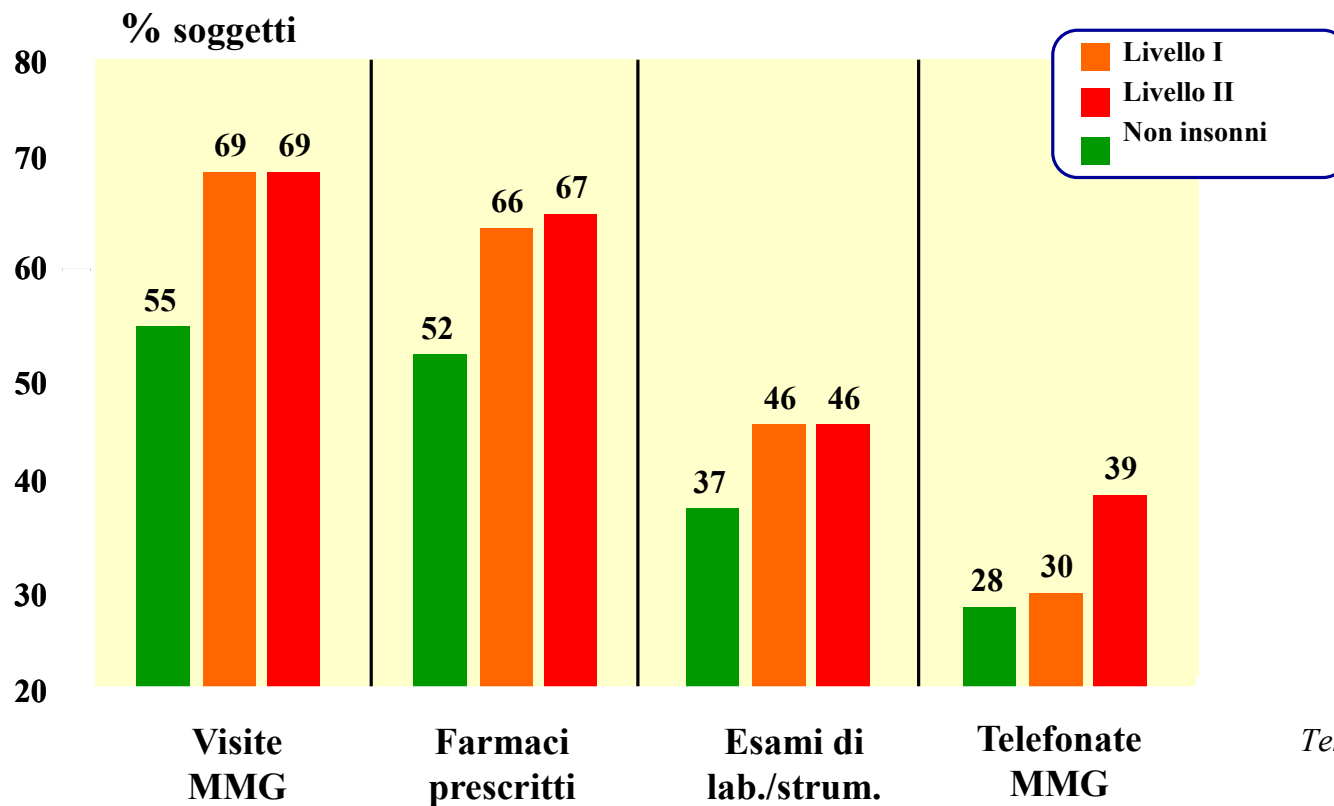
	Incidenti	Errori	Entrambi
Senza controllo	442.4*	30884.0*	31326.4*
Con controllo	378.8*	31784.0*	32157.8*

\*  $P < 0.05$  (vs non insonni)

*Arch Gen Psychiatry. 2012;*

## Quante risorse sanitarie utilizza l'insonne?

*Consumo di risorse sanitarie (8 settimane precedenti) (n=3.284)*



*Terzano et al, Sleep Medicine, 2004*

# Costi dell' insonnia

## Ospedalizzazione

Weyerer e Dilling, 1999	Tasso di ospedalizzazione 21,9% (insonnia grave) vs. 12.2% (buoni dormitori)
Kales et al. 1984	Tasso di ospedalizzazione annua per gli insonni=15.7%
Leger et al., 2002	il 18% degli insonni e il 9% dei buoni dormitori sono stati ospedalizzati negli scorsi 12 mesi

Grazie per  
l'attenzione



"Insomnia is very common. Try not to  
lose any sleep over it."