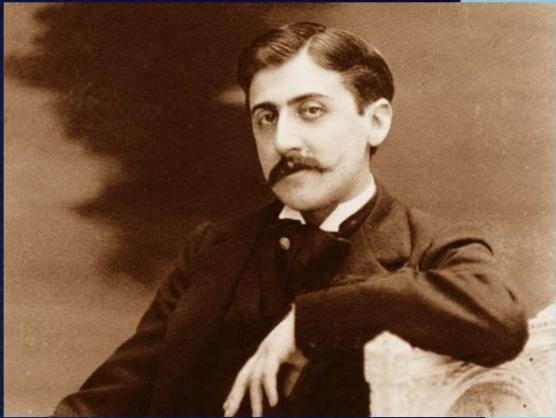


Disturbi del sonno durante la vita e rischio di demenza: differenze di genere

Babette Dijk, CDDC
ASL4, Chiavari (GE)
2/12/2022





Marcel Proust, 1871-1922

Per molto tempo, mi sono coricato presto la sera. A volte, non appena spenta la candela, mi si chiudevan gli occhi così subito che neppure potevo dire a me stesso: "M'addormento". E, una mezz'ora dopo, il pensiero che dovevo ormai cercar sonno mi ridestava; volevo posare il libro, sembrandomi averlo ancora fra le mani, e soffiare sul lume; dormendo avevo seguitato le mie riflessioni su quel che avevo appena letto, ma queste riflessioni avevan preso una forma un po' speciale; mi sembrava d'essere io stesso l'argomento del libro: una chiesa, un quartetto, la rivalità tra Francesco primo e Carlo quinto.



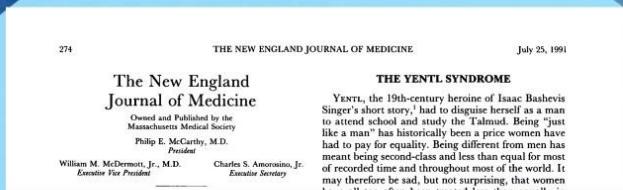
Disturbi del sonno durante la vita e rischio di demenza: differenze di genere

Babette Dijk, CDDC
ASL4, Chiavari (GE)
2/12/2022



Dalla parte
delle
bambine

insonnia



ELENA GIANINI
BELOTTI

Dalla parte delle bambine

UNIVERSALE
ECONOMICA
FELTRINELLI / SAGGI



Copyright © Mame 2011

"Le radici della nostra individualità ci sfuggono; altri le hanno coltivate per noi, a nostra insaputa"

La tradizionale differenza di carattere tra maschio e femmina non è dovuta a fattori "innati", bensì ai "condizionamenti culturali" che l'individuo subisce nel corso del suo sviluppo. Questa la tesi appoggiata da Elena Gianini Belotti e confermata dalla sua lunga esperienza educativa con genitori e bambini in età prescolare. Ma perché solo "dalla parte delle bambine"? Perché questa situazione è tutta "a sfavore del sesso femminile". La cultura alla quale apparteniamo - come ogni altra cultura - si serve di tutti i mezzi a sua disposizione per ottenere dagli individui dei due sessi il comportamento più adeguato ai valori che le preme conservare e trasmettere: fra questi anche il "mito" della "naturale" superiorità maschile contrapposta alla "naturale" inferiorità femminile. In realtà non esistono qualità "maschili" e qualità "femminili", ma solo "qualità umane". L'operazione da compiere dunque "non è di formare le bambine a immagine e somiglianza dei maschi, ma di restituire a ogni individuo che nasce la possibilità di svilupparsi nel modo che gli è più congeniale, indipendentemente dal sesso cui appartiene".

ELENA GIANINI BELOTTI è nata a Roma, dove vive. Dal 1960 al 1980 ha diretto il Centro Nasco Montessori di Roma. Per molti anni ha insegnato in un istituto professionale statale per assistenti all'infanzia. Collabora con quotidiani e periodici. Tra le altre sue opere: *Che razza di ragazze* (Savelli 1979), *Non di sola madre* (Rizzoli 1983), *Il fiore dell'ibisco* (Rizzoli 1985), *Amore e pregiudizi* (Mondadori 1988), *Adagio un poco mosso* (Feltrinelli 1993), *Pimpi ossei* (Feltrinelli 1995), *Prima le donne e i bambini* (Feltrinelli 1998), *April le porre all'alba* (Feltrinelli 1999), *Voli* (Feltrinelli 2001, Premio speciale della giuria del Premio Rapallo), *Prima della quiete. Storia di Italla Donati* (Rizzoli 2003), *Pane amaro. Un immigrato italiano in America* (Rizzoli 2006), *Circocircuito* (Rizzoli 2008), *L'ultimo Natale* (Nottetempo 2012).

Art director: Cristiano Guerri.
Cover design: Ufficio grafico Feltrinelli.
In copertina: Illustrazione del libro Alice
and the Caterpillar, 1898 ca.
© Blue Lantern Studio/Corbis.

euro 9,00

ISBN 978-88-07-88260-9
A standard linear barcode representing the ISBN number 978-88-07-88260-9.

9 788807 882609

insonnia

- 3 o più giorni alla settimana di sonno interrotto, cronica se persiste oltre i 3 mesi
- non sempre facile diagnosticare la cronicità dell'insonnia (spesso report tardivi)
- sottotipi; insonnia iniziale, intermedia o tardiva
- è presente nel 50% dei pazienti delle cure primarie
- non ci sono criteri per definire la gravità dell'insonnia
- comorbilità con malattie cardiometaboliche o patologie psichiatriche (depressione)
- il trattamento deve essere iniziato nonostante la possibile comorbilità

insonnia:
uomini e
donne

Sleep and Sleep Disorders 2

Insomnia

Michael L. Perlis, Donn Posner, Dieter Riemann, Celyne H Bastien, Joseph Teel, Michael Thorpe

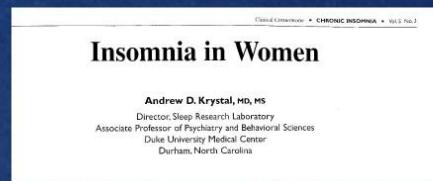
differenze sesso in insonnia

- l'insonnia è 1,5 volte più frequente nelle donne che negli uomini
- le differenze di sesso spiegate da molteplici fattori: biologici, psicologici, sociali
- le donne riportano più frequentemente sintomi somatici e mentali in termini di numero, intensità e frequenza
- le donne cercano più spesso un aiuto medico
- donne hanno più insonnia in tutti i gruppi di età, ma 1,73 volte di più nei pazienti anziani (più di 65 anni)

Disturbi del sonno durante la vita e rischio di demenza: differenze di genere

Babette Dijk, CDDC
ASL4, Chiavari (GE)
2/12/2022





Insomnia nelle donne

- insonnia più frequente nelle donne, in conseguenza di sbalzi ormonali perimenopausali o fase luteale ciclo mestruale
- depressione e ansia più frequenti nelle donne e associate a insonnia
- anche insonnia primaria (senza comorbilità associata) è più frequente nelle donne
- trattamento con SSRI (disturbo disforico premestruale) o farmaci ipnotici o sedativi (per insonnia pura)
- comorbilità con ansia, depressione, apnee notturne, sonnambulismo
- insonnia nella menopausa associata a vampe di calore
- riguarda 30-60% delle donne in peri e post menopausa
- HRT possibile terapia

donne e
insonnia

insonnia e
malattia
cardiovascol
are

sonno,
genere,
demenza

Women and Insomnia

Ellen Hirschman Miller, MD

Insonnia nelle donne

- a qualunque età le donne con insonnia hanno più probabilità di sviluppare depressione
- gli estrogeni riducono la latenza della fase di addormentamento, riducono il numero di risvegli e aumentano le ore di sonno globali
- il numero di risvegli aumenta durante la fase luteale del ciclo menstruale
- bassi livelli di estrogeni associati a vampe di calore
- progesterone ha effetto ansiolitico per attivazione del GABA e agisce stimolando la respirazione (le donne in gravidanza non hanno apnee notturne!)

scale
valutazione

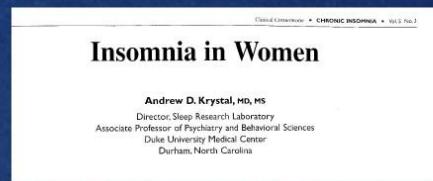
TABLE I. QUESTIONS FOR A SLEEP HISTORY.

- Do you have difficulty falling asleep?
- Do you feel excessively sleepy during the daytime?
- What is your sleep/wake schedule during the weekdays/weekends?
- How many hours do you sleep per night?
- How long does it take you to fall asleep after deciding to go to sleep?
- How many times do you wake up during a typical night?
- How long does it take to “get going” after you get out of bed?
- Do you snore loudly or stop breathing at night?
- Do you have crawling or aching feelings in your legs when trying to fall asleep?
- Do you kick or twitch your arms or legs during sleep?
- Do you walk in your sleep?
- Do you act out your dreams?
- How often do you take naps during the day?
- Do you ever tend to fall asleep when talking with someone?
- Do you ever tend to fall asleep while driving?

TABLE II. EPWORTH SLEEPINESS SCALE.

Situation	Chance of Dozing
● Sitting and reading	_____
● Watching television	_____
● Sitting inactive in a public place (eg, theater)	_____
● As a car passenger for an hour without a break	_____
● Lying down to rest in the afternoon	_____
● Sitting and talking to someone	_____
● Sitting quietly after lunch without alcohol	_____
● In a car, while stopped for a few minutes in traffic	_____
Total	_____

A total score >10 is abnormally sleepy. Reproduced with permission.⁶



Insomnia nelle donne

- insonnia più frequente nelle donne, in conseguenza di sbalzi ormonali perimenopausali o fase luteale ciclo mestruale
- depressione e ansia più frequenti nelle donne e associate a insonnia
- anche insonnia primaria (senza comorbilità associata) è più frequente nelle donne
- trattamento con SSRI (disturbo disforico premestruale) o farmaci ipnotici o sedativi (per insonnia pura)
- comorbilità con ansia, depressione, apnee notturne, sonnambulismo
- insonnia nella menopausa associata a vampe di calore
- riguarda 30-60% delle donne in peri e post menopausa
- HRT possibile terapia

donne e
insonnia

insonnia e
malattia
cardiovascol
are

sonno,
genere,
demenza

Sleep Duration, Insomnia, and Coronary Heart Disease Among Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative

Megan Sanders-Lincoln, PhD, MPH¹; Eric B. Loucks, PhD²; Bing Lu, MD, DrPH^{3,4*}; Mary A. Cawthon, PhD^{1,5}; Katherine Shaffer, MD⁶; Jennifer G. Johnson, PhD⁷; Jennifer L. Johnson, PhD⁸; Jennifer C. Johnson, PhD⁹; Jennifer C. Johnson, PhD¹⁰; Karen G. Hamborg, MD¹¹; Jennifer G. Johnson, PhD¹²; Jennifer G. Johnson, PhD, MPH¹³; Merilen Limacher, MD¹⁴; Lauren Hale, PhD¹⁵; and Charles R. Eaton, MD, MS¹⁶

disturbi del sonno e malattie coronariche in donne in post-menopausa

- una ridotta o aumentata durata del sonno è associata a cardiopatia coronarica e malattia cerebrovascolare
- meccanismo casuali possono essere dati dall'ipertensione, diabete e obesità
- insomnia associata a 45% di rischio di morbilità e mortalità da malattia cardiovascolare
- nella post menopausa soffre di insomnia il 33-51% delle donne
- le donne in postmenopausa hanno maggiore prevalenza di insomnia e di disturbi cardiovascolari
- c'è associazione tra lunga durata del sonno e malattia cardiovascolare in donne in postmenopausa che riferiscono insomnia
- basso stato socio-economico, basso livello di salute, depressione possono spiegare l'associazione
- basso stato socio-economico associato a alta prevalenza di obesità, disturbi mentali e malattia cardiovascolare

Dati

TABLE 1. DISTRIBUTION OF BASELINE DEMOGRAPHICS, RISK FACTORS, AND SLEEP CHARACTERISTICS IN THE WHI STUDY POPULATION (N=86,329) BY SLEEP DURATION

	N	$\leq 5\text{ h}$	Sleep time hours/day					P-value ^a
			6 h	7 h	8 h	9 h	$\geq 10\text{ h}$	
N	86,329	6820	23113	32643	19816	3465	472	
Age (years)	86,329	63.4 (7.7)	63.3 (7.5)	63.1 (7.3)	63.7 (7.1)	64.1 (7.2)	63.2 (7.4)	<0.01
Race (%)	86,089							
White	72,318	68.0	79.5	87.1	89.3	88.9	66.1	<0.01
Black/African American	6657	17.7	10.3	5.7	4.9	5.9	16.7	
Hispanic/Latino	3259	6.2	4.2	3.3	3.1	3.0	15.0	
Asian	2528	5.5	4.3	2.6	1.5	1.1	1.3	
Other	1327	2.6	1.8	1.4	1.3	1.2	0.9	
Education (%)	85,644							
Less than high school graduate	4112	9.0	5.2	3.8	4.3	4.9	18.3	<0.01
High school graduate	13,708	19.8	16.7	15.0	15.4	16.4	15.1	
Some college	30,927	40.1	37.3	35.0	35.3	35.7	33.6	
College graduate	36,897	31.2	40.8	46.2	44.9	43.0	33.1	
Income (% annual household)	80,031							
<\$20,000	11,922	24.8	16.6	12.5	13.5	15.1	35.2	<0.01
\$20,000-\$49,999	34,587	44.0	44.3	42.6	42.6	44.8	36.1	
$\geq \$50,000$	33,452	31.3	39.1	45.0	43.9	40.1	28.7	
Marital status (%)	85,915							
Married or marriage-like	53,929	52.5	58.2	64.7	68.2	65.8	53.0	<0.01
Single/divorced/widowed	31,986	47.5	41.8	35.3	31.8	34.2	47.0	
Body Mass Index (kg/m^2)	85,316	28.3 (6.5)	27.4 (5.9)	26.7 (5.6)	27.0 (5.6)	27.3 (5.8)	29.0 (6.5)	<0.01
Waist-to-hip ratio	85,850	0.82 (.08)	0.81 (.08)	0.80 (.08)	0.80 (.08)	0.81 (.08)	0.83 (.08)	<0.01
Systolic blood pressure (mm Hg)	86,217	128.2 (18.1)	126.7 (17.9)	125.9 (17.8)	126.7 (17.9)	127.6 (17.8)	130.5 (19.3)	0.05
Diastolic blood pressure (mm Hg)	86,202	75.4 (9.6)	74.9 (9.4)	74.6 (9.2)	74.9 (9.2)	75.0 (9.1)	76.2 (9.5)	0.03
Hyperlipidemia (%)	84,507							
Yes	7,920	10.1	9.7	9.0	9.1	10.4	11.6	<0.01
No	76,587	89.9	90.3	91.0	91.0	89.6	88.5	
Diabetes (%)	86,225							
Yes	2,942	5.7	3.5	2.8	3.0	3.5	4.7	<0.01
No	83,283	94.3	96.5	97.2	97.0	96.5	95.3	
Depression (% Short CES-D/DIS)	84,376							
Yes	9,219	25.0	13.6	8.1	7.3	11.2	25.9	<0.01
No	75,157	75.1	86.4	91.9	92.7	88.8	74.1	
Smoking (%)	85,244							
Never smoker	43,714	53.8	51.1	51.6	50.8	47.6	45.9	<0.01
Past smoker	36,252	38.6	42.2	42.6	43.6	45.3	45.1	
Current smoker	5278	7.7	6.7	5.8	5.6	7.1	9.0	
Alcohol intake (servings/wk)	86,137	1.7 (4.3)	2.3 (4.8)	2.6 (5.2)	3.0 (5.7)	3.4 (6.1)	2.7 (6.6)	<0.01
Physical activity (MET-hrs/wk)	85,533	12.2 (14.7)	13.6 (14.6)	14.3 (14.3)	14.3 (14.4)	13.3 (14.5)	11.3 (14.0)	<0.01
Reported snoring (%)	86,003							
Frequent 5 or > days/week	8,613	11.6	10.1	9.1	10.3	11.7	19.8	<0.01
Moderate 1 - 5 days/week	13,723	13.3	15.1	16.3	17.2	17.1	15.5	
No snoring	19,871	21.2	21.6	24.0	24.1	23.6	18.9	
Don't know	43,796	53.9	53.2	50.7	48.4	47.6	45.9	
WHIIRS ^b	84,879	11.2 (5.5)	7.8 (4.6)	5.9 (3.8)	5.0 (3.5)	4.9 (3.5)	6.0 (4.4)	<0.01
Charlson comorbidity index (%>2)	86,329							
>2 comorbid conditions	4,607	7.5	5.7	4.7	5.0	6.3	8.1	<0.01
≤ 2 comorbid conditions	81,722	92.5	94.3	95.3	95.0	93.7	92.0	

^aP-values represent chi-square test for categorical variables and ANOVA for means.

^bWHIIRS is a measure of perceived insomnia symptoms (scored 0-20); higher score indicates more severe insomnia.

H, hours; Hg, Mercury; Kg, kilograms; M, meters; Mm, millimeters; WHI, Women's Health Initiative; WHIIRS, Women's Health Initiative Insomnia Rating Scale; Wk, week.



Insomnia in Women

Andrew D. Krystal, MD, MS
Director, Sleep Research Laboratory
Associate Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Insomnìa nelle donne

- insomnìa più frequente nelle donne, in conseguenza di sbalzi ormonali perimenopausali o fase luteale ciclo mestruale
- depressione e ansia più frequenti nelle donne e associate a insomnìa
- anche insomnìa primaria (senza comorbilità associata) è più frequente nelle donne
- trattamento con SSRI (disturbo disforico premestruale) o farmaci ipnotici o sedativi (per insomnìa pura)
- comorbilità con ansia, depressione, apnee notturne, sonnambulismo
- insomnìa nella menopausa associata a vampe di calore
- riguarda 30-60% delle donne in peri e post menopausa
- HRT possibile terapia

donne e
insomnìa

insomnìa e
malattia
cardiovascol
are

sonno,
genere,
demenza

Published in final edited form as:
Alzheimers Dement.. 2016 January ; 12(1): 21–33. doi:10.1016/j.jalz.2015.03.004.

Sleep duration, cognitive decline, and dementia risk in older women

Jiu-Chuan Chen, MD, MPH, Sc.D.¹, Mark A. Espeland, PhD², Robert L. Brunner, PhD³, Laura C. Lovato, MS², Robert B. Wallace, MD, MSc⁴, Xiaoyan Leng, MD, PhD², Lawrence S. Phillips, MD⁵, Jennifer G. Robinson, MD, MPH⁴, Jane M. Kotchen, MD, MPH⁶, Karen C. Johnson, MD, MPH⁷, JoAnn E. Manson, MD, DrPH⁸, Marcia L. Stefanick, PhD⁹, Gloria E. Sarto, MD, PhD¹⁰, and W. Jerry Mysiw, MD¹¹

¹Department of Preventive Medicine, University of Southern California, Keck School of Medicine, CHP 236, 1540 Alcazar St., Los Angeles, CA

Sonno, genere, demenza

- conseguenze non solo a breve termine, ma anche a lungo termine della depravazione sensoriale
- US survey 32% degli over 60 riportano meno di 6 ore di sonno durante la settimana
- sonno autoriportato
- 7 anni di follow-up in pazienti donne cognitivamente intatte il sonno breve (<6 ore) e lungo (>8 ore) avevano più decadimento cognitivo e un rischio aumentato di demenza soprattutto AD rispetto a chi dormiva 7 ore
- l'associazione non può essere spiegata con fattori socio-economici, fattori di rischio per demenza o stili di vita
- brevi durata del sonno associato a rischio cardiovascolare
- lungo sonno riflette stato infiammatorio?

Dati

Table 2
Incidence Rates for Having Significant Cognitive Decline and MCI/Dementia by Sleep Duration in WHIMS Cohort, 1995–2008

≥8 points decrease in 3MS [†]	Hours of sleep per night				
	≤ 5	6	7	8	≥ 9
N	664	2078	2615	1562	286
Total person-years at risk	4549.26	15254.74	19776.87	11548.77	2036.58
Number of significant cognitive decline	88	269	246	169	30
Event rate (cases per 1000 person-years)*	19.34	17.63	12.44	14.63	14.73

MCI [‡] /dementia	Hours of sleep per night				
	≤ 5	6	7	8	≥ 9
N	693	2149	2686	1610	298
Total person-years at risk	4902.59	16352.33	21158.47	12387.62	2182.33
Number of MCI/dementia	65	188	163	110	23
Event rate (cases per 1000 person-years)*	13.26	11.50	7.70	8.88	10.54

Disturbi del sonno durante la vita e rischio di demenza: differenze di genere

Babette Dijk, CDDC
ASL4, Chiavari (GE)
2/12/2022





Alzheimer's & Dementia 11 (2015) 1090-1097

Alzheimer's
&
Dementia

Self-reported sleep disturbance is associated with
Alzheimer's disease risk in men

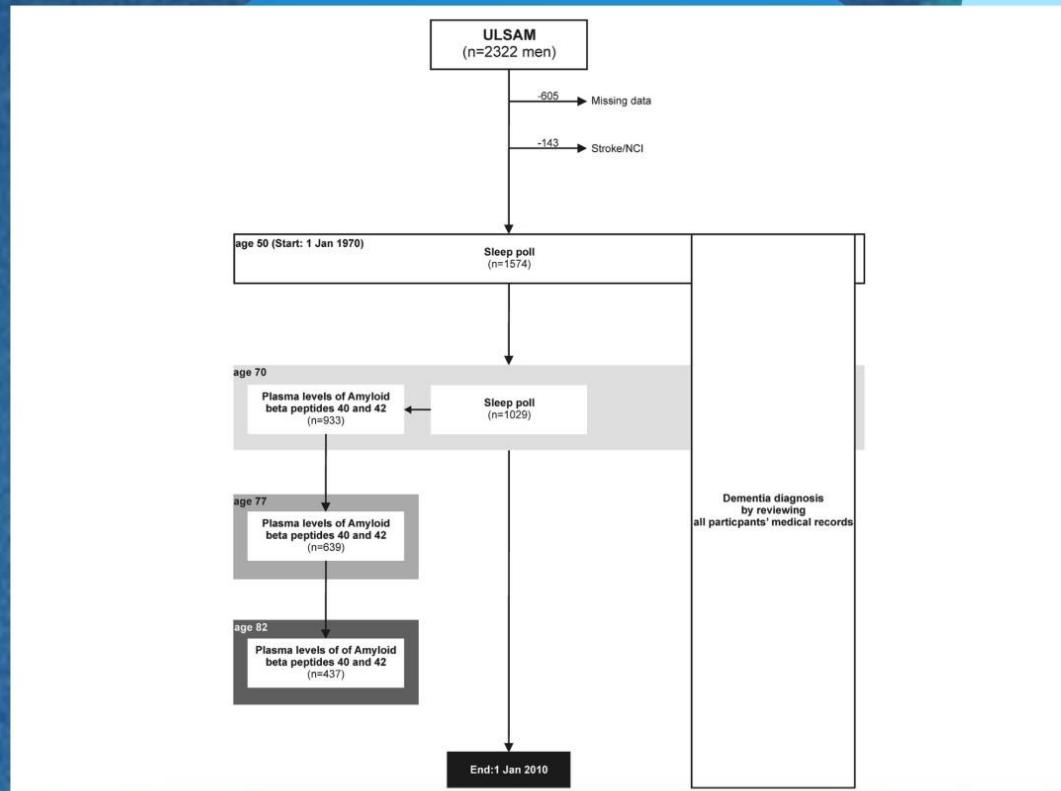
Christian Benedict^{a,*}, Liisa Byberg^b, Jonathan Cedernaes^a, Pleunie S. Hogenkamp^a,
Vilmantas Giedraitis^c, Lena Kilander^d, Lars Lind^d, Lars Lannfelt^d, Helgi B. Schiöth^a

Dati

insonnia e rischio di demenza

- una notte di depravazione di sonno in giovani uomini, aumenta la concentrazione di NSE e di S-100B, proteina presente nelle cellule gliali nel SNC e SNP
- studio su 70 uomini (età media 76 anni, 53-91 anni) del Baltimore Longitudinal Study of Aging: riduzione del sonno riferito associato con aumento della beta-amiloide
- a 50 anni uomini con riferiti disturbi del sonno soffrivano più di ipertensione e di diabete rispetto ai controlli ed erano meno attivi nel tempo libero
- uomini con disturbi del sonno riferiti avevano un rischio di 1,33 volte maggiore di sviluppare demenza nei 40 anni successivi
- l'associazione è più forte per AD

Eccessiva
sonnolenza
diurna
(EDS)



insonnia e
demenza

Table 2

Association between self-reported sleep disturbances and dementia risk in the Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM)

Characteristic	Sleep disturbance	No sleep disturbance	Model	HR (95% CI)	P
Persons at risk					
Age 50	342	1232	—	—	—
Age 70	236	793	—	—	—
All-cause dementia, n (%) baseline	72 (21)	198 (16)	A	1.33 (1.01–1.74)	.04
“	“	“	B	1.34 (1.02–1.76)	.03
“	“	“	C	1.33 (1.01–1.75)	.04
AD, n (% of all-cause dementia)	34 (47)	85 (43)	A	1.44 (0.97–2.14)	.07
“	“	“	B	1.51 (1.01–2.25)	<.05
“	“	“	C	1.51 (1.01–2.25)	<.05
VaD, n (% of all-cause dementia)	16 (22)	45 (23)	A	1.30 (0.73–2.30)	.37
“	“	“	B	1.26 (0.71–2.24)	.44
“	“	“	C	1.23 (0.69–2.20)	.48
AD–VaD, n (% of all-cause dementia)	4 (6)	9 (5)	A	1.62 (0.50–5.28)	.42
“	“	“	B	1.64 (0.50–5.34)	.41
“	“	“	C	1.78 (0.54–5.86)	.35
FTD, n (% of all-cause dementia)	2 (3)	4 (2)	A	1.87 (0.34–10.23)	.47
“	“	“	B	1.75 (0.32–9.67)	.52
“	“	“	C	1.76 (0.32–9.82)	.52
PDD/LBD, n (% of all-cause dementia)	3 (4)	11 (6)	A	1.01 (0.28–3.63)	.99
“	“	“	B	0.88 (0.24–3.25)	.85
“	“	“	C	0.85 (0.23–3.16)	.81
UND, n (% of all-cause dementia)	13 (18)	44 (22)	A	1.09 (0.59–2.03)	.78
“	“	“	B	1.14 (0.61–2.13)	.68
“	“	“	C	1.13 (0.60–2.10)	.71



Alzheimer's & Dementia 11 (2015) 1090-1097

Alzheimer's
&
Dementia

Self-reported sleep disturbance is associated with
Alzheimer's disease risk in men

Christian Benedict^{a,*}, Liisa Byberg^b, Jonathan Cedernaes^a, Pleunie S. Hogenkamp^a,
Vilmantas Gedratis^c, Lena Kilander^d, Lars Lind^d, Lars Lannfelt^d, Helgi B. Schiöth^a

Dati

insonnia e rischio di demenza

- una notte di depravazione di sonno in giovani uomini, aumenta la concentrazione di NSE e di S-100B, proteina presente nelle cellule gliali nel SNC e SNP
- studio su 70 uomini (età media 76 anni, 53-91 anni) del Baltimore Longitudinal Study of Aging: riduzione del sonno riferito associato con aumento della beta-amiloide
- a 50 anni uomini con riferiti disturbi del sonno soffrivano più di ipertensione e di diabete rispetto ai controlli ed erano meno attivi nel tempo libero
- uomini con disturbi del sonno riferiti avevano un rischio di 1,33 volte maggiore di sviluppare demenza nei 40 anni successivi
- l'associazione è più forte per AD

Eccessiva
sonnolenza
diurna
(EDS)

incidenza popolazione generale

- 8-22% se valutata con Epworth Sleepiness Scale
- fattori di rischio: depressione, insonnia, dolore cronico, fumo, scarso consumo di caffè
- fattori indipendenti: sesso maschile, scarsa qualità del sonno, sindrome apnee ostruttive, obesità, diabete
- eccessivo sonno notturno (>9h/notte) più frequente nelle donne (9,2%) rispetto agli uomini (7,6%) con aumento dopo i 65 anni.

complicanze

OSAS

Sleep and Sleep Disorders 1



Understanding and approaching excessive daytime sleepiness

Sindrome apnee ostruttive

- prevalenza 10-20% adulti, 30-80% anziani
- peggioramento della qualità di vita e comorbilità cardiovascolare
- donne con OSAS sono a maggior rischio di sviluppare demenza
- associazione tra sonnolenza diurna e decadimento cognitivo
- OSAS in pazienti con ApoE2 e Apoe3 associata a biomarker di AD
- aumento deposito proteina tau (e possibile danno ippocampale) e beta-amiloide

campione

Table 1
Patient sociodemographic, clinical, and sleep characteristics

SDB clinical groups	Normal (n = 25)	SDB mild (n = 51)	SDB moderate and/or severe (n = 19)
Age (y) (mean ± SD)	65.3 ± 8.2	67.8 ± 7.0	70.1 ± 8.8
Female (%)	68.0%	58.8%	57.9%
BMI (mean ± SD)	24.2 ± 3.9	25.5 ± 3.6 ^a	28.9 ± 9.0 ^c
Years of education (mean ± SD)	16.2 ± 2.0	17.2 ± 1.7	16.3 ± 2.4
Hypertension (%)	24.0	29.4	31.6
Cardiovascular disease (%)	8.0	9.8	15.8
Diabetes (%)	8.0	7.8	5.3
Thyroid disease (%)	12.0	17.6	21.1
ApoE4+ (%)	28.0	31.4	31.6
ApoE3+ (%)	52.0	62.7	57.9
Epworth sleepiness scale (mean ± SD)	5.5 ± 4.2	5.4 ± 3.6	6.4 ± 4.7
AHI4% (mean ± SD)	2.3 ± 1.2	8.3 ± 2.7 ^d	30.7 ± 14.5 ^d
AH1all (mean ± SD)	11.0 ± 3.8	22.6 ± 6.5 ^d	43.5 ± 17.9 ^d
Mean nocturnal SpO ₂ (mean ± SD)	95.8 ± 0.7	95.1 ± 1.1 ^b	93.9 ± 1.5 ^d

incidenza popolazione generale

- 8-22% se valutata con Epworth Sleepiness Scale
- fattori di rischio: depressione, insonnia, dolore cronico, fumo, scarso consumo di caffè
- fattori indipendenti: sesso maschile, scarsa qualità del sonno, sindrome apnee ostruttive, obesità, diabete
- eccessivo sonno notturno (>9h/notte) più frequente nelle donne (9,2%) rispetto agli uomini (7,6%) con aumento dopo i 65 anni.

complicanze

OSAS

Sleep and Sleep Disorders 1



Understanding and approaching excessive daytime sleepiness

complicanze

- aumento di mortalità e morbidità per patologie cardiovascolari, psichiatriche e neurodegenerative
- i pazienti con EDS da apnee del sonno hanno maggior rischio di ipertensione, diabete, eventi cardiovascolari e di mortalità rispetto a pazienti con apnee ostruttiva senza sonnolenza diurna
- in EDS il rischio cardiovascolare aumenta dopo i 65 anni

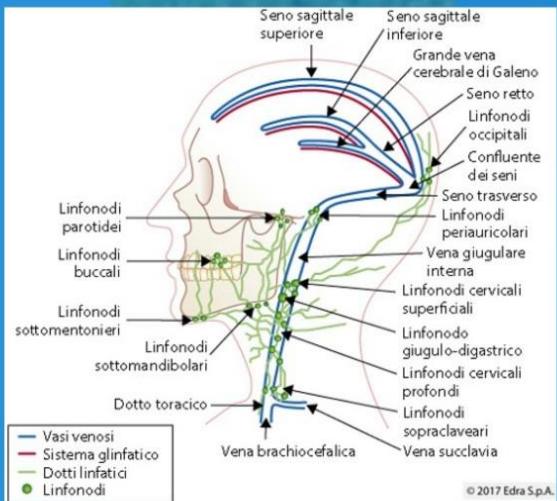
anziani

anziani

- pazienti anziani senza anamnesi di patologie cardiovascolari ma con EDS hanno un aumentato rischio di patologia cardiovascolare e di stroke nei 5 anni successivi alla diagnosi
- EDS e prolungati sonnellini pomeridiani sono associati a aumento di declino cognitivo e demenza di Alzheimer
- gli uomini che fanno un sonnellino per più di due ore al giorno avevano il 66% in più di probabilità di sviluppare demenza rispetto a quelli che riposavano per meno di 30 minuti e il declino cognitivo è più marcato nei lunghi dormitori (>9 ore a notte) rispetto a l gruppo di riferimento (6-8 ore)

patogenesi

patogenesi



- ruolo sempre più importante del sistema glinfatico e nel suo ruolo sonno dipendente di clearance della proteina amiloido
- EDS può essere il sintomo di apnee ostruttive, che può portare a declino cognitivo tramite ipossia, neuroinfiammazione, ridotta clearance glinfatica e distruzione diretta del sonno profondo del sonno REM
- il sonno può essere disturbato nelle fasi iniziali della demenza di Alzheimer o altri disturbi neurodegenerativi

Disturbi del sonno durante la vita e rischio di demenza: differenze di genere

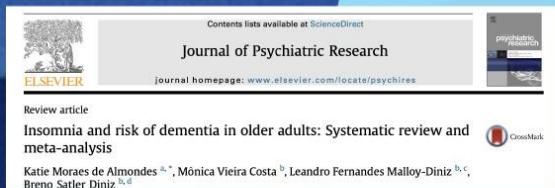
Babette Dijk, CDDC
ASL4, Chiavari (GE)
2/12/2022



rischio di demenza

- i disturbi del sonno possono essere conseguenza di compromissione cerebrale nei disturbi neurocognitivi
- RBD è frequente nelle sinucleopatie (MSA, PD, DLB) che in AD e FTD
- insonnia associata a deficit cognitivo della memoria di lavoro, memoria episodica, funzioni esecutive
- insonnia associata a declino cognitivo accelerato nei successivi 3 anni
- relazione non chiara e possibili confondenti come uso dei benzodiazepine, comorbilità con diabete e depressione (comuni nell'insonnia e fattori di rischio per demenza)

modificazioni
del sonno e
demenza



beta-
amiloide

metanalisi

permanenza
letto e
cognitività

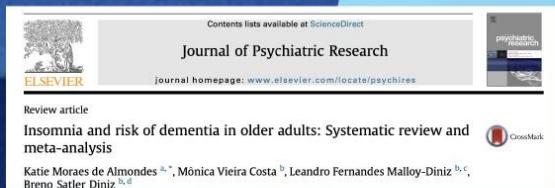
metanalisi

- insomnìa associata a alto rischio di incidenza di demenza (RR 1,53)
- rischio aggiustato per età, sesso, scolarità, stato di salute, fattori di rischio cardiovascolari, genotipo ApoE, uso ipnoinducenti
- insomnìa aumenta rischio demenza per la sua presenza nello stress
- insomnìa associata a incremento dell'ACTH e della secrezione di cortisolo
- deterioramento del nucleo soprachiasmatico con l'età
- fattori di rischio per demenza associati a disturbi del sonno
- uso di benzodiazepine aumenta il rischio di demenza
- insomnìa con deprivazione del sonno e come sintomo di altre malattie è associata a rischio di demenza

rischio di demenza

- i disturbi del sonno possono essere conseguenza di compromissione cerebrale nei disturbi neurocognitivi
- RBD è frequente nelle sinucleopatie (MSA, PD, DLB) che in AD e FTD
- insonnia associata a deficit cognitivo della memoria di lavoro, memoria episodica, funzioni esecutive
- insonnia associata a declino cognitivo accelerato nei successivi 3 anni
- relazione non chiara e possibili confondenti come uso dei benzodiazepine, comorbilità con diabete e depressione (comuni nell'insonnia e fattori di rischio per demenza)

modificazioni
del sonno e
demenza



beta-
amiloide

metanalisi

permanenza
letto e
cognitività

A Change in Sleep Pattern May Predict Alzheimer Disease

Elizabeth A. Hahn, Ph.D., Hui-Xin Wang, Ph.D., Ross Andel, Ph.D.,
Laura Fratiglioni, M.D., Ph.D.

Dati

cambio pattern sonno e demenza

- esaminate cambiamenti auto-riportati del sonno (profondità e durata) in relazione a incidenza di demenza da qualsiasi causa: riduzione della durata di sonno di almeno due ore è associata a aumento del rischio di demenza, soprattutto AD.
- i pazienti a rischio sono soprattutto donne
- associazione non spiegata da età, scolarità, genere, stili di vita o fattori vascolari
- cambiamenti del sonno possono spiegare associazione con demenza tramite i sintomi depressivi
- cascata ipotalamo-ipofisi-surrene da disturbi del sonno, depressione o entrambi
- cambiamento del sonno può precipitare o seguire a sintomi depressivi da iniziale espressione clinica di demenza

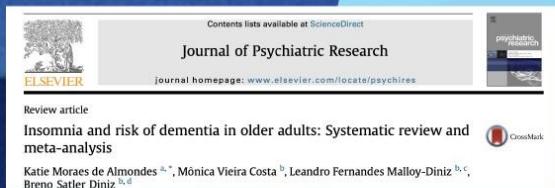
TABLE 1. Characteristics of the Study Population and Participants with and Without Sleep Disturbances

Variable	Entire Sample (N = 214)	Sleep Disturbances (N = 87)	No Sleep Disturbances (N = 127)	df	p
Age, y	83.38 ± 4.87	84.1 (4.6)	82.9 (5.0)	212	0.073
Female	172 (80.4)	80 (92.0) ^c	92 (72.4)	1	0.000
More than 7 years education	105 (49.1)	41 (47.7)	64 (50.4)	1	0.697
MMSE	27.47 ± 1.44	27.4 (1.4)	27.5 (1.5)	212	0.585
apoE e4 ^a	46 (21.5)	16 (29.6)	30 (30.3)	1	0.931
Lifestyle factors					
Living alone	158 (73.8)	70 (80.5)	88 (69.3)	1	0.068
Drinking alcohol	193 (90.2)	77 (89.5)	116 (92.1)	1	0.527
Current or former smoker	56 (26.2)	19 (21.8)	37 (29.1)	1	0.233
Physical activity	70 (32.7)	25 (28.7)	45 (35.4)	1	0.305
Depressive symptoms ^b	56 (26.3)	33 (38.4) ^c	23 (18.1)	1	0.001
Physical functional dependence ^d	41 (19.2)	20 (23.3)	21 (16.5)		
Any vascular factors	103 (48.1)	48 (55.2)	55 (43.3)	1	0.088
Any pain or breathing problems	159 (74.3)	70 (80.5)	89 (70.1)	1	0.088
Use sleeping pills at baseline	58 (27.1)	40 (46.0) ^c	18 (14.2)	1	0.000
Incident all-cause dementia	61 (28.5)	29 (33.3)	32 (25.2)	1	0.195
Incident AD	47 (22.0)	24 (29.3)	23 (19.5)	1	0.109

rischio di demenza

- i disturbi del sonno possono essere conseguenza di compromissione cerebrale nei disturbi neurocognitivi
- RBD è frequente nelle sinucleopatie (MSA, PD, DLB) che in AD e FTD
- insonnia associata a deficit cognitivo della memoria di lavoro, memoria episodica, funzioni esecutive
- insonnia associata a declino cognitivo accelerato nei successivi 3 anni
- relazione non chiara e possibili confondenti come uso dei benzodiazepine, comorbilità con diabete e depressione (comuni nell'insonnia e fattori di rischio per demenza)

modificazioni
del sonno e
demenza



beta-
amiloide

metanalisi

permanenza
letto e
cognitività



sonno e beta-amiloide

- disturbi del sonno frequenti durante progressione AD
- correlazione tra placche amiloidi e disturbi del sonno nel topo
- i disturbi del sonno iniziano anni prima dell'esordio di AD
- aMCI hanno riduzione del sonno REM e a onde lente e alta prevalenza di disturbi del sonno autoportati
- livelli di beta-amiloide modulati dal ciclo sonno-veglia con picchi durante attività fisica e riduzioni durante il sonno
- aumento beta-amiloide coincide con frammentazione del sonno a onde lente
- aumento beta-amiloide porta a perdita di sonno o viceversa?
- riduzione regioni corticali bersaglio di deposito di amiloide

meccanismi
causal

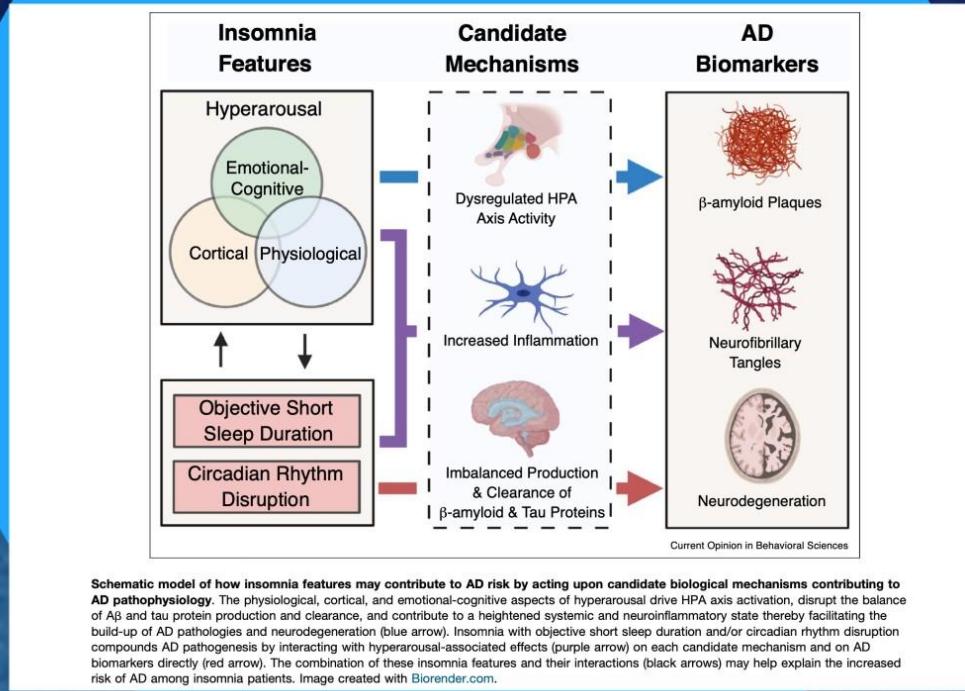


Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect

Behavioral
Sciences

Candidate mechanisms linking insomnia disorder to
Alzheimer's disease risk
Miranda G Chappel-Farley^{1,2}, Kitty K Lui³, Abhishek Dave³,
Ivy Y Chen³ and Bryce A Mander^{2,3}

meccanismi fisiopatologici tra insonnia e demenza



rischio di demenza

- i disturbi del sonno possono essere conseguenza di compromissione cerebrale nei disturbi neurocognitivi
- RBD è frequente nelle sinucleopatie (MSA, PD, DLB) che in AD e FTD
- insonnia associata a deficit cognitivo della memoria di lavoro, memoria episodica, funzioni esecutive
- insonnia associata a declino cognitivo accelerato nei successivi 3 anni
- relazione non chiara e possibili confondenti come uso dei benzodiazepine, comorbilità con diabete e depressione (comuni nell'insonnia e fattori di rischio per demenza)

modificazioni
del sonno e
demenza



beta-
amiloide

metanalisi

permanenza
letto e
cognitività

Associations of sleep timing and time in bed with dementia and cognitive decline among Chinese older adults: A cohort study

Rui Liu MD^{1,2} | Yifei Ren MD^{1,2} | Tingting Hou MD, PhD^{1,2,3} |
Xiaoyan Liang MD^{1,2} | Yi Dong MD^{1,2} | Yongxiang Wang MD, PhD^{1,2,3} |
Lin Cong MD, PhD^{1,2,3} | Xiang Wang MD, PhD^{1,2,3} | Yu Qin MD² |
Juan Ren MD^{1,2} | Shireen Sindi PhD^{4,5,6} | Shi Tang MD, PhD^{1,2,3} |
Yifeng Du MD, PhD^{1,2,3} | Chengxuan Qiu PhD^{1,2,4}

Dati

cognitività e durata del sonno

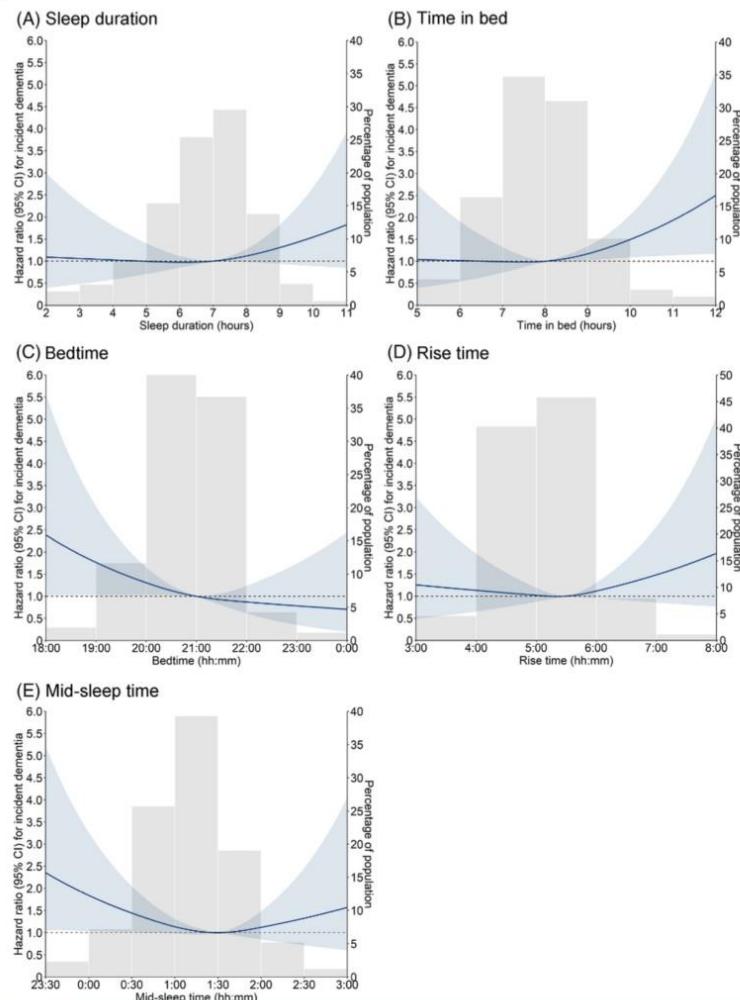
- studio cinese 1982 partecipanti di oltre 60 anni senza demenza
- in Cina il 5% degli abitanti anziani ha demenza
- con l'età cambia la qualità, la quantità, il ritmo circadiano con ridotta durata ed efficacia del sonno, ridotta qualità del sonno, spostamento in avanti dell'ora del riposo, sonnolenza diurna
- i contadini cinesi vanno a letto prima, si alzano prima, dormono peggio e sono più a rischio di demenza

conclusioni



TABLE 1 Characteristics of study participants at baseline
(n = 1982)

Characteristics	Participants
Age (years), mean (SD)	70.05 (4.76)
Age groups, n (%)	
60–74 years	1646 (83.0)
≥75 years	336 (17.0)
Women, n (%)	1181 (59.6)
Education level, n (%)	
Illiteracy	758 (38.2)
Primary school	916 (46.2)
Middle school and above	308 (15.5)
BMI (kg/m^2), n (%) ^a	
<24	716 (40.2)
24–27.9	684 (38.4)
≥28.0	380 (21.3)
Alcohol consumption, n (%)	685 (34.6)
Ever smoking, n (%)	684 (34.5)
Hypertension, n (%)	1435 (72.4)
Diabetes, n (%)	280 (14.1)
Dyslipidemia, n (%)	530 (26.7)
Coronary heart disease, n (%)	377 (19.0)
Stroke, n (%)	172 (8.7)
<i>APOE e4</i> allele carrier, n (%) ^a	295 (15.5)
Sleep duration (hours), mean (SD)	7.09 (1.57)
Time in bed (hours), mean (SD)	8.25 (1.18)
Bedtime (hh:mm), mean (SD)	09:14 p.m. (00:52)
Rise time (hh:mm), mean (SD)	05:29 a.m. (00:46)
Mid-sleep time (hh:mm), mean (SD)	01:22 a.m. (00:35)
Sleep efficiency (%), mean (SD)	86.00 (16.00)
PSQI score, mean (SD)	5.73 (3.92)
ESS score, mean (SD)	4.57 (4.62)
MMSE score, mean (SD)	22.00 (5.35)



conclusioni

- associazione a J tra la durata del sonno e l'ora di andare a letto con riscontro di demenza e una J inversa tra il l'ora di metà sonno e il rischio di demenza
- una lunga durata del sonno, un lungo tempo passato a letto o l'andare a letto presto sono associati a un aumentato rischio di demenza
- l'associazione più evidente tra adutli di età 60-74 anni e uomini
- un tempo lungo e persistente passato a letto, un persistente tempo di coricarsi troppo precoce o troppo tardo associato e peggioramento maggiore del MMSE
- un aumentato tempo passato a letto e una precoce ora di coricarsi anticipano le demenza anche in persone integre al base line
- TIB (time in bed) è un indicatore composto da durata del sonno, frammentazione del sonno e latenza del sonno

rischio di demenza

- i disturbi del sonno possono essere conseguenza di compromissione cerebrale nei disturbi neurocognitivi
- RBD è frequente nelle sinucleopatie (MSA, PD, DLB) che in AD e FTD
- insonnia associata a deficit cognitivo della memoria di lavoro, memoria episodica, funzioni esecutive
- insonnia associata a declino cognitivo accelerato nei successivi 3 anni
- relazione non chiara e possibili confondenti come uso dei benzodiazepine, comorbilità con diabete e depressione (comuni nell'insonnia e fattori di rischio per demenza)

modificazioni
del sonno e
demenza



beta-
amiloide

metanalisi

permanenza
letto e
cognitività

Disturbi del sonno durante la vita e rischio di demenza: differenze di genere

Babette Dijk, CDDC
ASL4, Chiavari (GE)
2/12/2022





carta del rischio cognitivo

- domande sul sonno: breve (<6 ore), normale (7-8 ore), lungo (>9 ore),
- facilità al risveglio: quanto ti è facile alzarti all mattino?
- fai dei riposini durante il giorno?
- quanto facilmente ti assopisci (anche se non vuoi?)?

fattori di
rischio

carta del
rischio

Table 3. Potentially Modifiable Risk Factors for Dementia in Men and Women in Training Data Set

Factor	Risk factor prevalence, %	HR (95% CI) for dementia	Unweighted PAF, %	Commonality	Weighted PAF, %
Men					
Educational level, nondegree	65.2	1.32 (1.13-1.54)	17.26	11.87	6.44
BMI, <18.5	0.2	1.96 (0.92-4.17)	0.19	12.51	0.07
Alcohol use, <3 times/wk	3.2	1.19 (0.81-1.74)	0.54	9.03	0.20
Employment, not paid	38	1.58 (1.33-1.87)	18.6	9.66	6.94
Sleepiness					
Sometime	22.4	1.27 (1.11-1.45)	5.70	5.70	2.13
Usually	2.9	1.66 (1.28-2.15)	1.91	5.70	0.71
Respiratory disease	18.7	2.23 (1.95-2.54)	18.70	3.55	6.97
Cerebrovascular disease	3.0	3.20 (2.73-3.76)	6.19	-3.88	2.31
Diabetes	7.7	1.34 (1.14-1.58)	2.17	1.94	1.01
Hypertension	25.4	1.60 (1.39-1.83)	13.22	7.34	4.93
Total					31.71
Women					
Educational level, nondegree	68.0	1.35 (1.13-1.61)	19.22	8.81	13.57
BMI, <18.5	0.7	1.30 (0.69-2.45)	0.21	4.72	0.15
Alcohol use, <3 times/wk	3.4	1.20 (0.87-1.66)	0.68	9.09	0.48
Employment, not paid	44.1	1.55 (1.26-1.89)	19.52	5.84	13.78
Sleepiness					
Sometimes	19.4	1.11 (0.96, 1.30)	2.09	0.81	1.48
Usually	2.4	1.51 (1.10-2.07)	1.21	0.81	0.85
Smoking					
Previous	31.8	1.15 (0.99-1.32)	4.55	17.71	3.21
Now	8.5	1.18 (0.92-1.50)	1.51	17.71	1.06
Respiratory disease	16.5	1.49 (1.28-1.73)	7.48	11.58	5.28
Cerebrovascular disease	1.7	2.98 (2.42-3.68)	3.26	8.19	2.30
Diabetes	4.2	1.79 (1.46-2.19)	3.21	5.16	2.27
Hypertension	18.7	1.64 (1.41-1.91)	10.69	10.67	7.55
Cardiovascular	3.9	1.47 (1.21-1.79)	19.4	10.31	1.37
Total					53.35

Table 2. Point Score for Each Exposure Factor in Men and Women*

Exposure factor	Reference value	Men		Women	
		Regression coefficient	Difference	Points	Regression coefficient
<i>Age, y</i>					
35-40	38		-2.25	-10	-2.55
40-45	43		-1.50	-7	-1.70
45-50	48		-0.75	-3	-0.85
50-55	53 ^b	0.15			0.17
55-60	58		0.75	3	0.85
60-65	63		1.50	7	1.70
65-73	68		2.25	10	2.55
<i>Educational level</i>					
Degree	0 ^b			Reference	Reference
No degree	1	0.28	0.28	1	0.30
<i>BMI</i>					
<18.5	1	0.67	0.67	3	0.26
18.5 to <25	0 ^b			Reference	Reference
25 to <30	1	-0.25	-0.25	-1	-0.28
≥30	1	-0.31	-0.31	-1	-0.55
<i>Smoking</i>					
Never	0 ^b			Reference	Reference
Previous	1	-0.14	-0.14	-1	0.14
Now	1	-0.05	-0.05	0	0.16
<i>Frequency of alcohol consumption</i>					
Never	0 ^b			Reference	Reference
<3 times/wk	1	0.17	0.17	1	0.18
≥3 times/wk	1	-0.29	-0.29	-1	-0.25
<i>Employment status</i>					
Paid	0 ^b			Reference	Reference
Not paid	1	0.46	0.46	2	0.44
<i>Early awakening</i>					
Not very easy	0 ^b			Reference	Reference
Fairly easy	1	-0.28	-0.28	-1	-0.23
Very easy	1	-0.23	-0.23	-1	-0.21
<i>Sleepiness</i>					
Never/rarely	0 ^b			Reference	Reference
Sometimes	1	0.24	0.24	1	0.11
Often/all of the time	1	0.51	0.51	2	0.41
<i>Insomnia</i>					
Never/rarely	0 ^b			Reference	Reference
Sometimes	1	-0.25	-0.25	-1	-0.64
Usually	1	-0.45	-0.45	-2	-0.79
<i>Snore</i>					
No	0 ^b			NA	NA
Yes	1	-0.15	-0.15	-1	NA
<i>Cardiovascular disease</i>					
No	0 ^b			NA	Reference
Yes	1	NA	NA	NA	0.39
<i>Respiratory disease</i>					
No	0 ^b			Reference	Reference
Yes	1	0.80	0.80	3	0.40

(continued)

Disturbi del sonno durante la vita e rischio di demenza: differenze di genere

Babette Dijk, CDDC
ASL4, Chiavari (GE)
2/12/2022





Etel Adnan, 1925-2021

Spesso penso a che cosa sarebbe stata la razza umana se avesse vissuto di notte.

Se avesse dormito durante la cieca luce dei nostri giorni. Forse saremmo stati più sensibili all'amore. Chi lo sa? Forse sarebbe stata pacifica e profetica... in strada verso differenti futuri... chi lo sa?

Ti invito a non dormire questa notte.