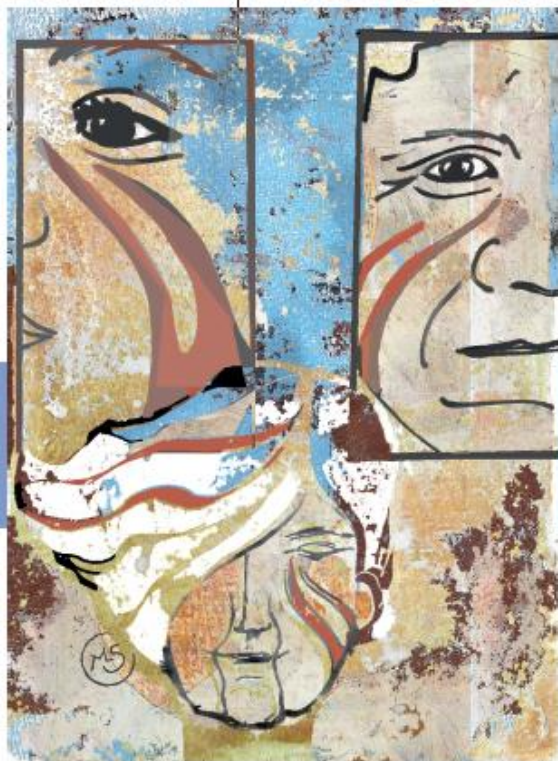


70° CONGRESSO  
NAZIONALE  
**SIGG**  
LIBERI E LONGEVI



17-20  
Dicembre  
2025  
Napoli



SOCIETÀ ITALIANA  
DI GERONTOLOGIA  
E GERIATRIA

Università degli  
Studi di Napoli  
Federico II  
Polo Didattico  
di SCAMPIA

## Gestione dei disturbi del sonno e sessualità: effetti della melatonina

**Enrico Mossello**

*Università degli Studi di Firenze  
Geriatrics per l'Alta Intensità, AOU Careggi*



# Epidemiologia dei disturbi del sonno

- Circa un terzo della popolazione ha almeno un sintomo dell'insonnia
- Il 10-15% delle persone ha un quadro conclamato comprendente la sonnolenza diurna
- Prevalenza maggiore nelle donne (1,4:1) e in età avanzata: 30-48% oltre i 65 anni

Morin CM, Jarrin DC, Sleep Med Clin, 2022

Patel D et al., J Clin Sleep Med, 2018

# Invecchiamento fisiologico e modificazioni del sonno

	Decreased ↓	Increased ↑
Sleep Parameter	<ul style="list-style-type: none"><li>• Total sleep time</li><li>• Sleep efficiency</li><li>• Slow wave sleep</li><li>• Rapid eye movement sleep</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Time awake after sleep onset (WASO)</li><li>• Number of arousals from sleep</li><li>• Sleep latency</li></ul>

Tempo di sonno complessivamente **ridotto** e **frammentato**

*Miner B, Kryger HM, Sleep Med Clin, 2017*

# Insonnia e comorbidità nell'anziano: una relazione bidirezionale

- Patologia psichiatrica (disturbo d'ansia, dell'umore)
- Patologia neurologica (demenza, malattia di Parkinson)
- Dolore cronico
- Cardiopatie
- Diabete mellito e sindrome metabolica
- Ipertensione arteriosa

# Focus: insonnia come fattore di rischio cardiovascolare



- Durata ottimale del sonno nell'adulto: 7-8 h/notte
- Valori minori o maggiori si associano a maggiore mortalità e maggior incidenza di patologia cardiovascolare
- Razionale biologico per essere fattore di rischio, ma ancora scarsi i dati di intervento

# Dimensioni della disfunzione sessuale

Maschile	Femminile
Desiderio sessuale	Desiderio sessuale
Eccitazione/erezione	Eccitazione genitale/Lubrificazione
Capacità di raggiungere l'orgasmo	Capacità di raggiungere l'orgasmo
Disturbi dell'eiaculazione	Dolore
Soddisfazione complessiva	

*Rosen R, Eur Urol Suppl, 2003*

*Goldstein I et al., Textbook of Female Sexual Function and Dysfunction: Diagnosis and Treatment, 2018*

# Prevalenza della disfunzione sessuale

**Maschile: dati molto variabili in relazione all'area geografica e all'età**

Particolarmente frequenti disfunzione erettile ed eiaculazione precoce

Prevalenza di disfunzione erettile dipendente dall'età:

1-10% prima dei 40 anni

2-15% 40-50 anni

20-40% 60-70 anni

50-100% 70-90 anni

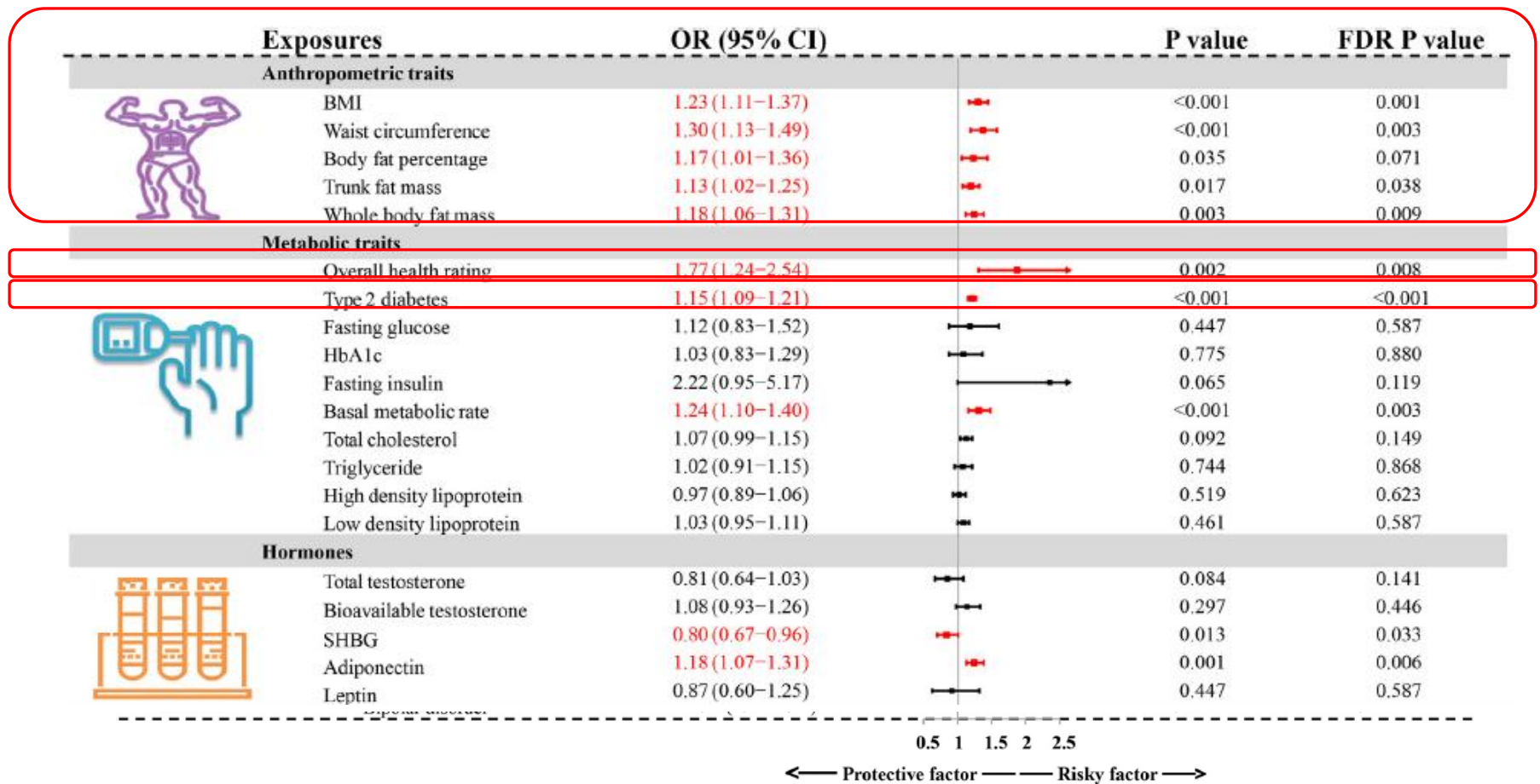
**Femminile: 40-50% senza evidente correlazione con l'età**

Variabilità rispetto alle aree geografiche e alle dimensioni valutate

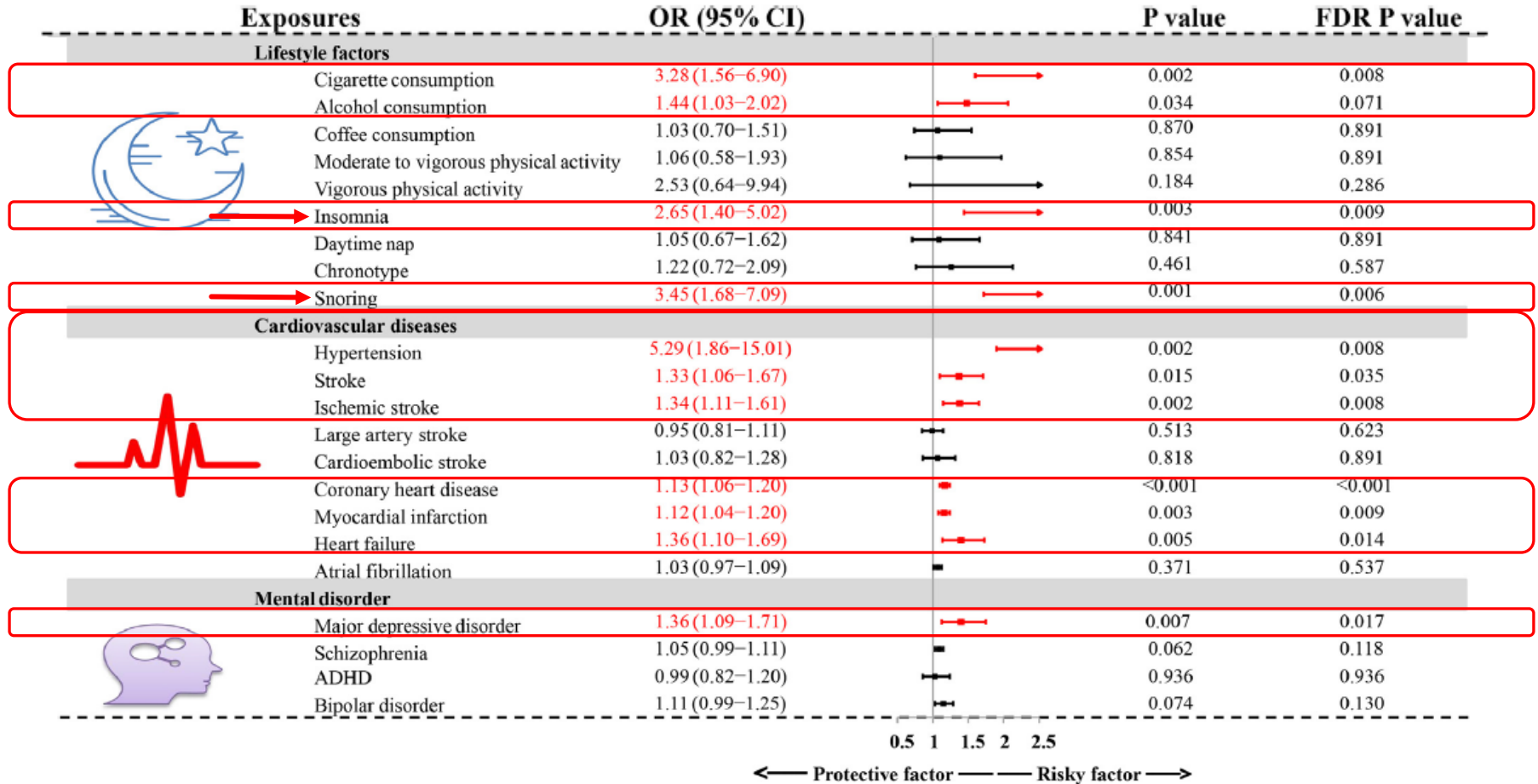
Particolarmente frequenti la riduzione del desiderio sessuale e la difficoltà a raggiungere l'orgasmo

# Predittori di disfunzione erettile (1)

Risultati di un ampio studio di randomizzazione mendeliana (associazione tra polimorfismi associati ai fattori di rischio e misura di esito).



# Predittori di disfunzione erettile (2)



L'associazione di insonnia e russamento con la disfunzione erettile si perde in analisi multivariata, in particolare aggiustando per obesità

# Principali disturbi del sonno associati ad aumentato rischio di disfunzione sessuale

- Sindrome delle apnee ostruttive del sonno
- Nicturia
- Disturbo del sonno da lavoro a turni
- Insonnia

## Review Article

pISSN: 2287-4208 / eISSN: 2287-4690  
World J Mens Health 2019 Sep 37(3): 261-275  
<https://doi.org/10.5534/wjmh.180045>

The World Journal of  
**Men's Health**

## Sleep, Sleep Disorders, and Sexual Dysfunction

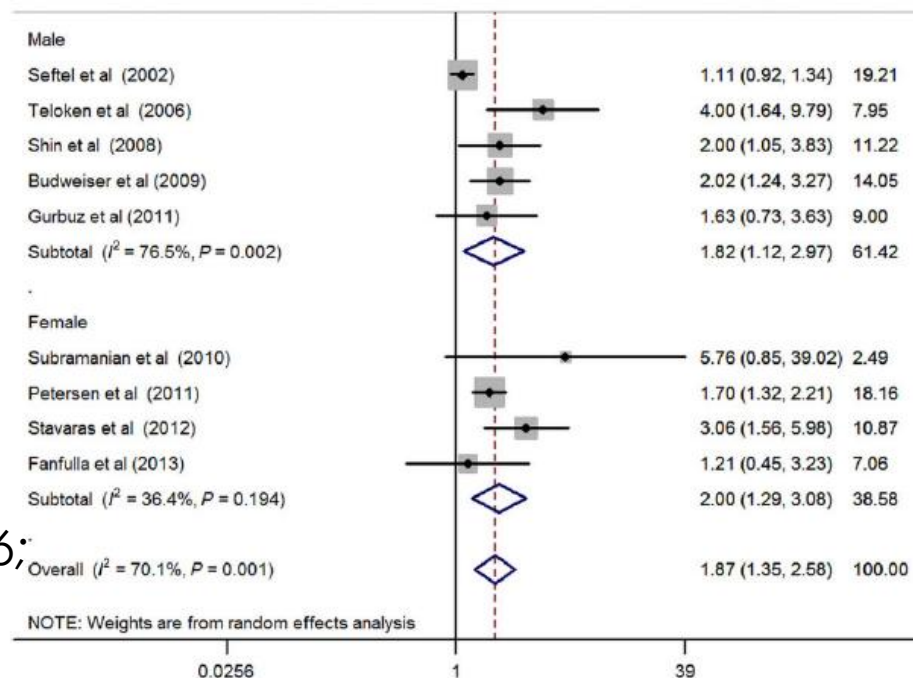
Jae Wook Cho<sup>1,2</sup>, Jeanne F. Duffy<sup>1</sup>

# Sindrome delle apnee ostruttive del sonno...

- Colpisce circa il 20% degli adulti e il 30-50% degli anziani
- Si associa con facile affaticabilità, sonnolenza, deficit cognitivo, aumento dei valori pressori, ne endoteliale, aumentato rischio di eventi cardio- e cerebrovascolari, demenza

## ...e rischio di disfunzione sessuale

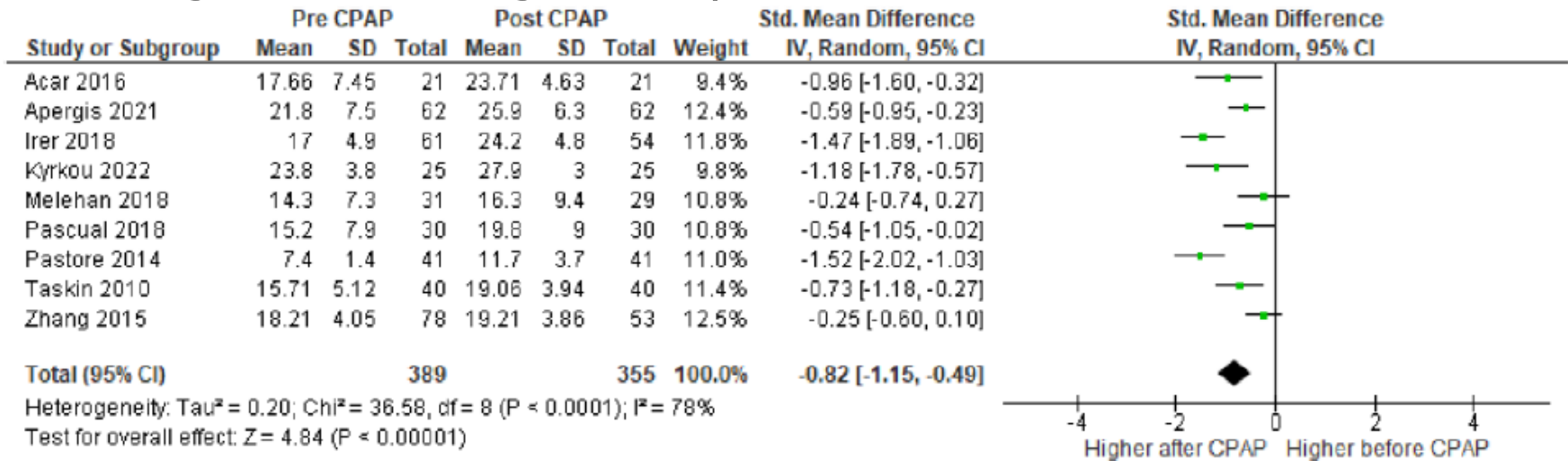
Aumento di rischio in entrambi i sessi dell'80-90% (ma elevata eterogeneità)



Heinzer R et al., *Lancet Respir Med*, 2016;  
Ercolano E et al., *Geroscience*, 2023;  
Liu L et al., *J Sex Med*, 2015

# (Potenziale) ruolo della CPAP nel trattamento della disfunzione sessuale associata

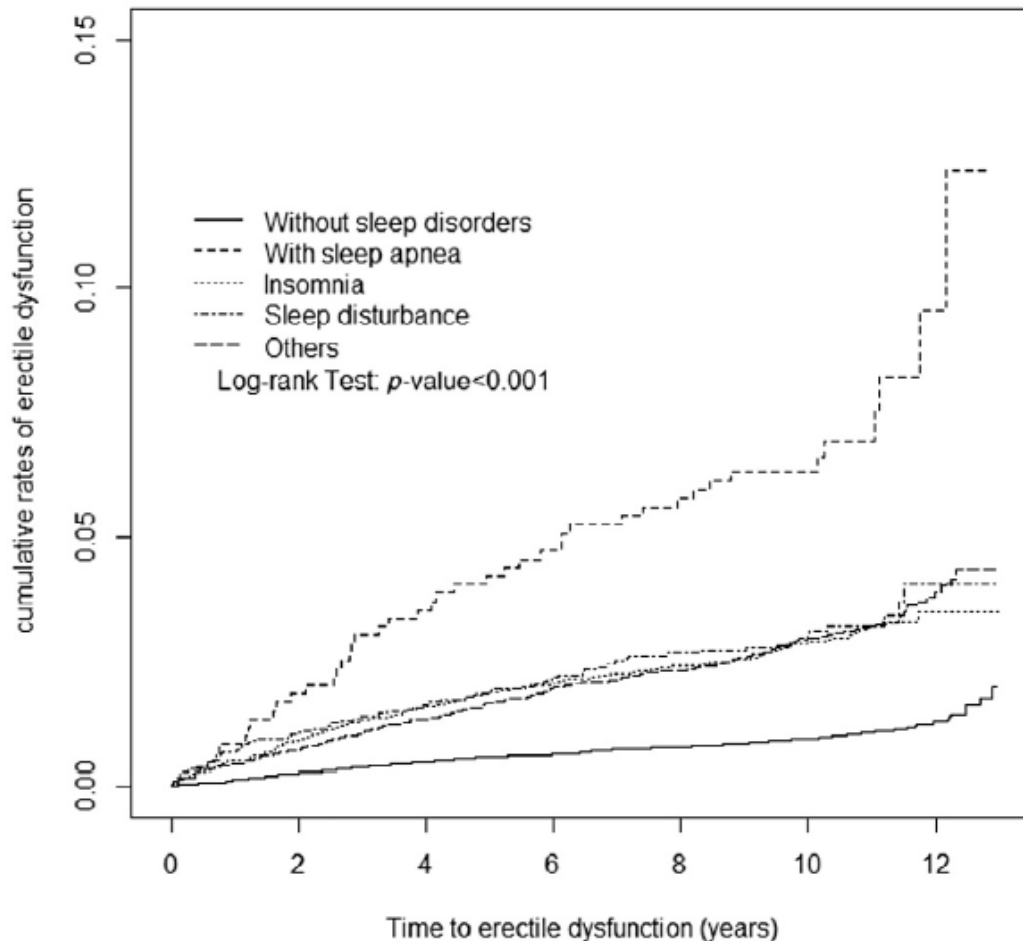
Beneficio sulla disfunzione erettile maschile (ma elevata eterogeneità tra gli studi)



Effetti psicoaffettivi complessi: miglioramento della soluzione dei conflitti di coppia, ma barriera all'intimità fisica

# Disturbi del sonno con e senza apnea e rischio di disfunzione sessuale

Aumento del rischio più marcato in uno studio longitudinale con follow-up fino a 15 anni (N=603 con OSAS, N=17182 con disturbi del sonno senza apnea, N=35570 controlli sani appaiati )



OSAS

HR 9.4 [6.5-13.7]

Disturbo del sonno, no apnea

HR 33.7 [3.1, 4.4]

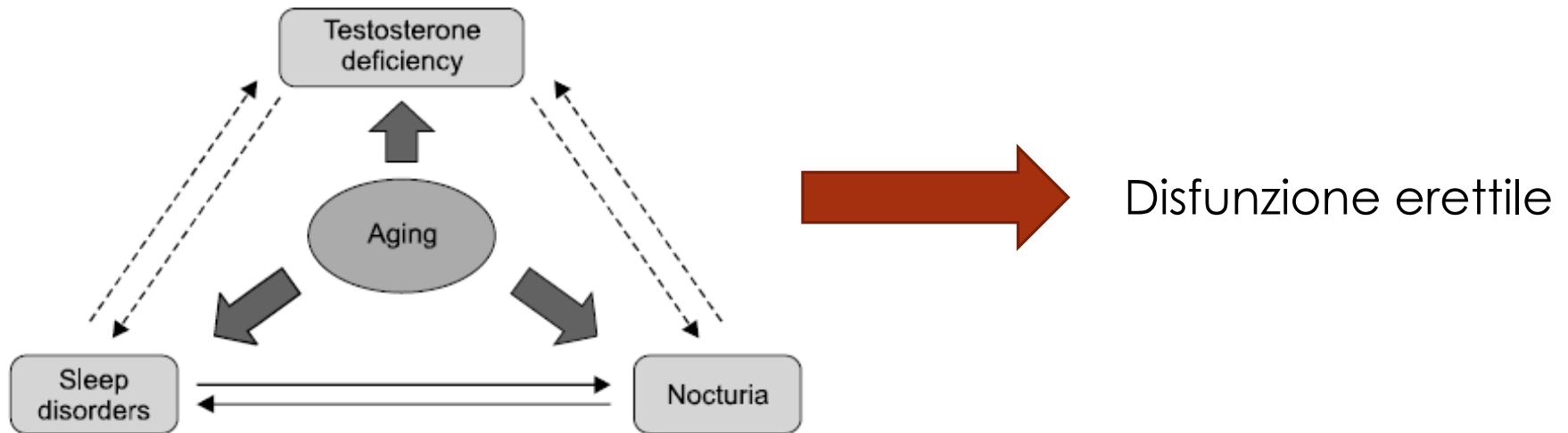
No disturbo del sonno

Chen KF et al., Sleep Med, 2016

# Nicturia e disfunzione erettile

Frequente ma non normale in età avanzata: aumentato rischio di astenia, sonnolenza diurna, cadute, mortalità.

Aumenta il rischio di disfunzione sessuale, associato al deficit di testosterone; a sua volta il deficit di testosterone aumenta la nicturia



Beneficio della terapia con alfa-litici, anche sulla disfunzione erettile

# Disturbo del sonno da lavoro a turni e disfunzione erettile

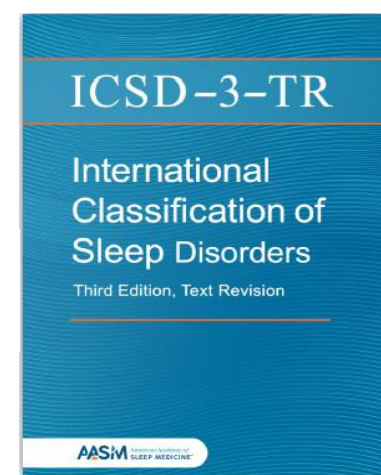
Il disturbo del sonno da lavoro a turni (Shift Work Sleep Disorder – SWSD), e non il lavoro a turni di per sé, si associa (tra l'altro) a disfunzione erettile

EF	Shift work vs no shift work			SWSD vs no SWSD		
	Coeff.	Std error	P-value	Coeff.	Std error	P-value
Shift work (yes/no)	0.81	0.75	.31			
SWSD (yes/no)				-2.80	0.88	.00
Age (years)	-0.17	0.03	.00	-0.19	0.03	.00
CCI	-1.18	0.52	.03	-0.99	0.75	.19
RAPA	0.31	0.18	.13	0.15	0.21	.48
Testosterone level (ng/dL)	0.00	0.00	.61	0.00	0.00	.55
Testosterone use (yes/no)	2.55	0.70	.00	2.90	0.80	.00
PDE5-inhibitor use (yes/no)	0.31	0.90	.83	-1.57	1.08	.15

L'associazione tra SWSD e disfunzione erettile non è spiegata dai livelli di testosterone (per quanto l'uso di terapia sostitutiva sia un fattore protettivo), ma dalla maggiore sonnolenza diurna

# **DISTURBO DA INSONNIA CRONICA**

## **Definizione (1)**



**A.** Il paziente, o il caregiver/genitore, riferiscono uno o più dei seguenti:

1. Difficoltà ad iniziare il sonno
2. Difficoltà a mantenere il sonno
3. Risveglio precoce
4. Resistenza ad andare a letto all'orario appropriato
5. Difficoltà ad addormentarsi senza l'intervento del caregiver

**B.** Il paziente, o il caregiver, riferiscono uno o più dei seguenti sintomi diurni conseguenti al sonno notturno disturbato

1. Fatica/malessere
2. Difficoltà di attenzione, concentrazione o malessere
3. Scarse performance lavorative o scolastiche, difficoltà nelle attività sociali e familiari
4. Disturbo dell'umore/irritabilità
5. Sonnolenza diurna
6. Disturbi comportamentali (aggressività, iperattività, impulsività, etc.)
7. Scarsa energia, ridotta motivazione ed energia
8. Predisposizione a commettere errori nelle ore diurne
9. Preoccupazione per il sonno disturbato

**SONNO**

**SINTOMI  
DIURNI**

# DISTURBO DA INSONNIA CRONICA

## Definizione (2)

**AMBIENTE  
ADEGUATO**

C. Il disturbo del sonno ed i sintomi diurni non possono essere spiegati da inadeguata opportunità (es. abbastanza tempo a disposizione per il sonno) o da inadeguate circostanze (es. fattori ambientali) che ostacolano il sonno

D. I sintomi notturni e diurni si manifestano almeno 3 giorni a settimana

E. I sintomi notturni e diurni si manifestano per almeno 3 mesi

**CRITERIO  
TEMPORALE**

F. L'alterazione del sonno non è giustificata dalla coesistenza di altri disturbi del sonno

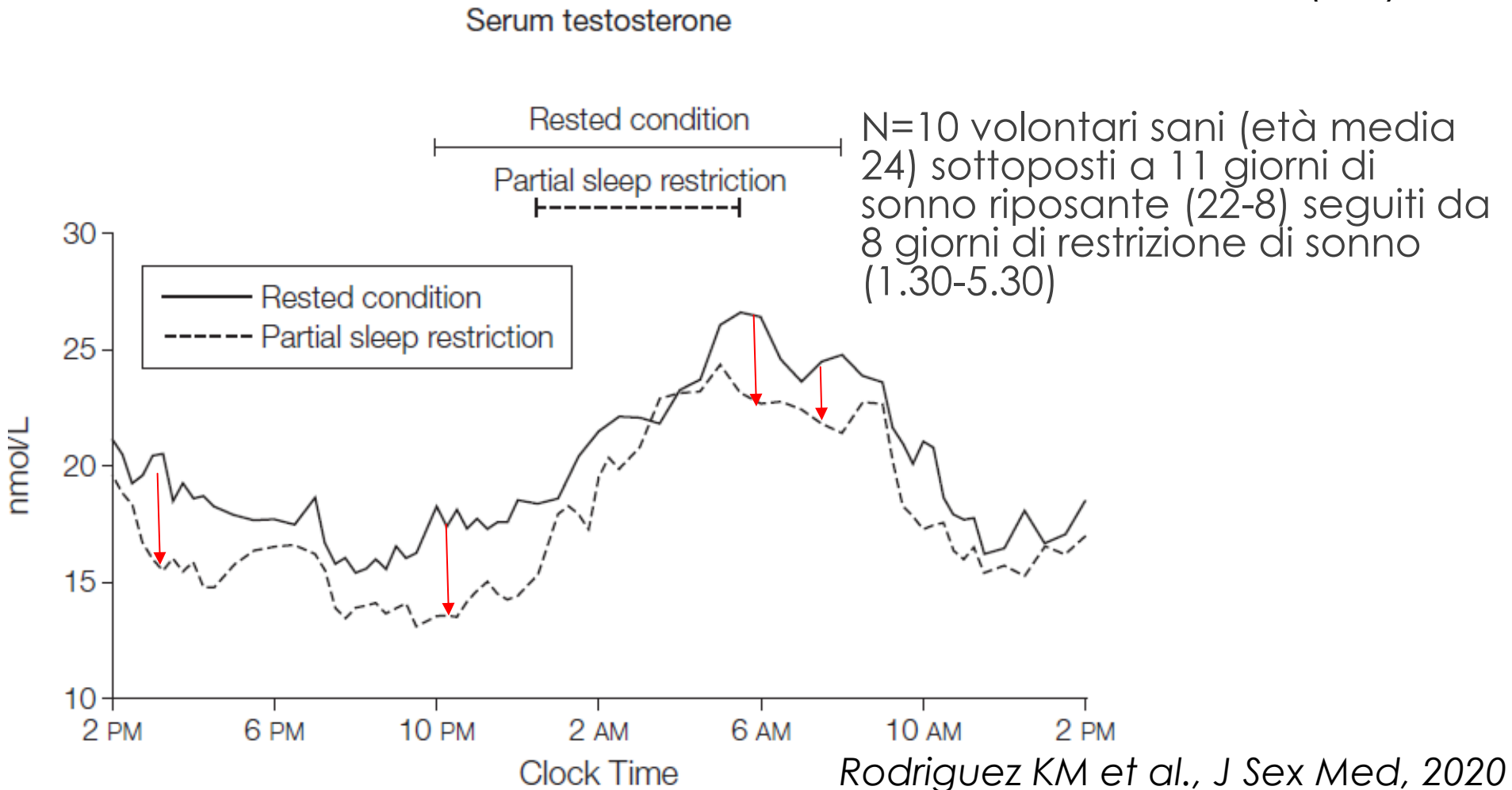
**ESCLUSIONE DI  
CAUSE SPECIFICHE**

Es. OSAS – Obstructive Sleep Apnea Syndrome  
RLS – Restless Legs Syndrome

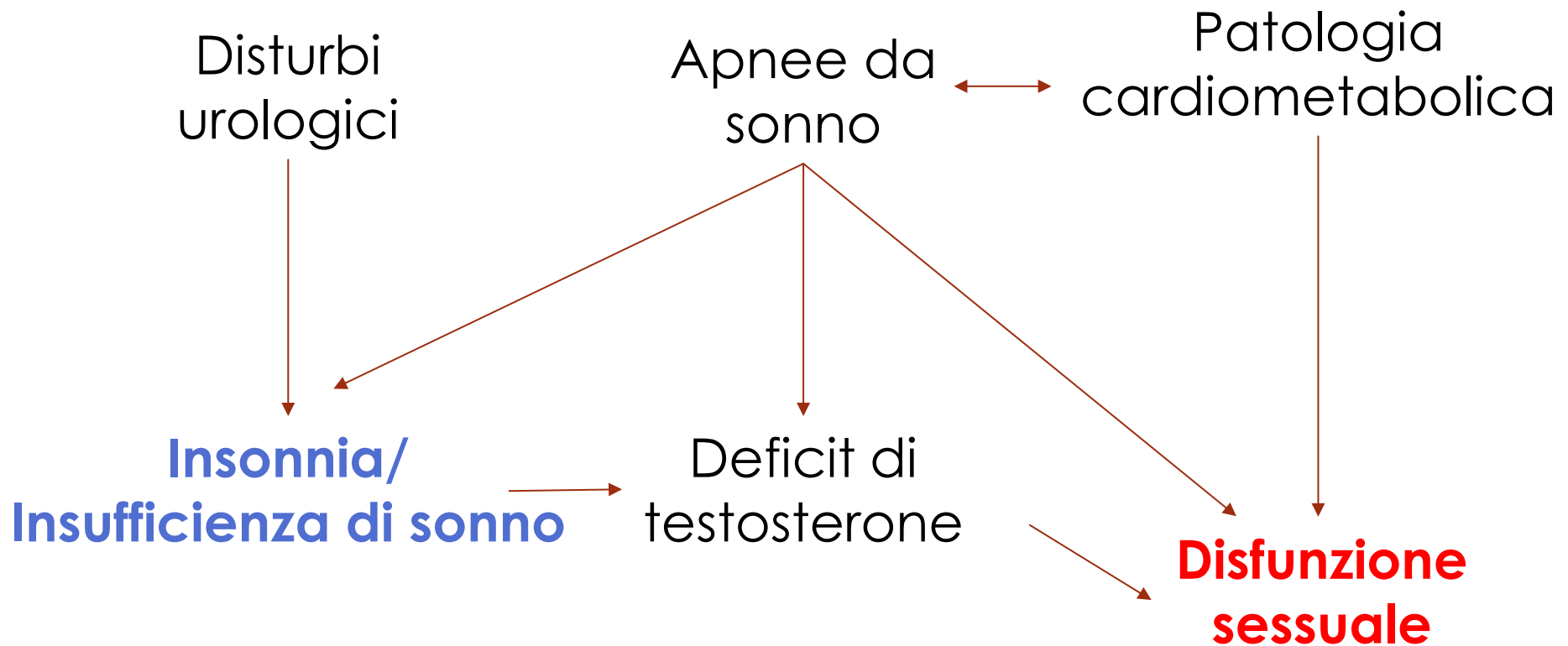
# Deprivazione di sonno e deficit di testosterone: dati sperimentali

La secrezione di testosterone è stimolata dal sonno REM ed è massima nella seconda fase della notte

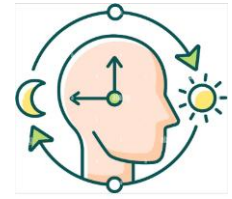
*Schmid SM et al, Clin Endocrinol (Oxf). 2012*



# Disturbi del sonno, patologia cardiometabolica e disfunzione sessuale: possibili link fisiopatologici



# Regolazione del ciclo sonno-veglia



Nucleo soprachiasmatico (SCN) dell'ipotalamo  
Regolatore dei pattern Circadiani Endogeni del SNC  
("orologio biologico")

Sistemi che favoriscono la veglia

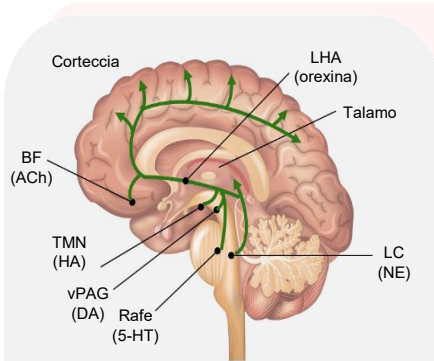
Sistemi che favoriscono il sonno

## Rami dell'ARAS (Sistema Reticolare ascendente attivante)

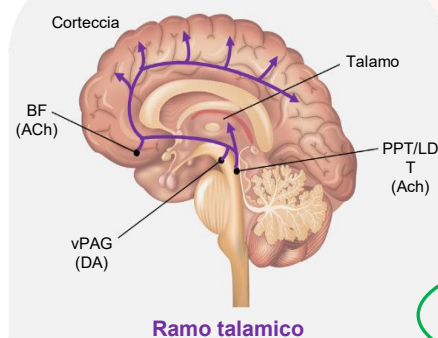
Neurotrasmettitori monoaminergici

- Noradrenalina (NE),
- Serotonina (5-HT)
- Dopamina (DA)
- Istamina (HA)
- Glutammato (Glu)
- Acetilcolina (ACh)

**Orexina (secreta da ipotalamo LHA)**



Rami del tronco-encefalo, prosencefalo basale e della corteccia cerebrale



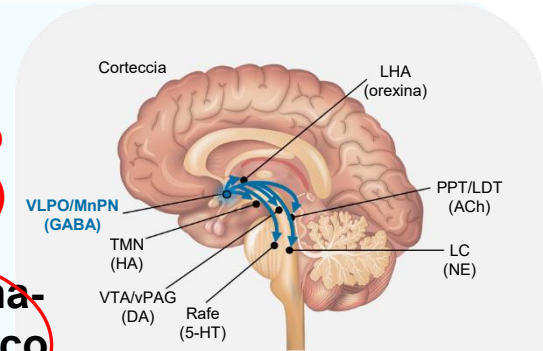
Ramo talamico

## Neuroni inibitori dell'ipotalamo (VLPO- MnPO)

• **Acido gamma-aminobutirrico (GABA)**

- Galanina

**Epifisi: Secrezione circadiana di melatonina**



Sistemi che favoriscono il sonno

- Aumento dell'attività durante il sonno NREM e REM rispetto alla veglia<sup>1,2</sup>

VLPO=Nucleo Preottico Ventro-Laterale

Saper CB et al. Neuron 2010;  
Riemann D, et al. Lancet Neurol 2015

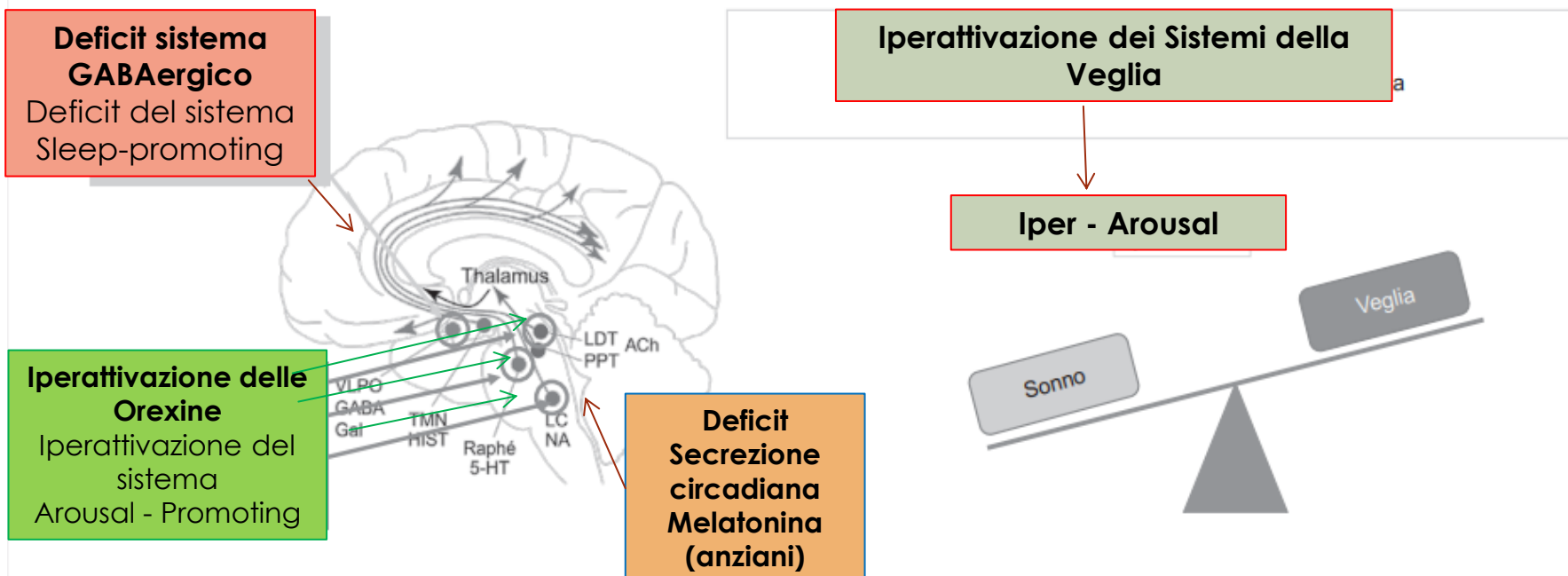
# Il "disturbo da insonnia": una overview sui modelli attuali e sul complesso link con i quadri psicopatologici

LAURA PALAGINI<sup>1</sup>, ANDREA FAGIOLINI<sup>2</sup>

Rivista di Psichiatria, 2023

<sup>1</sup>Clinica Psichiatrica UO Psichiatria 2, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana AUOP; <sup>2</sup>Clinica Psichiatrica, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese.

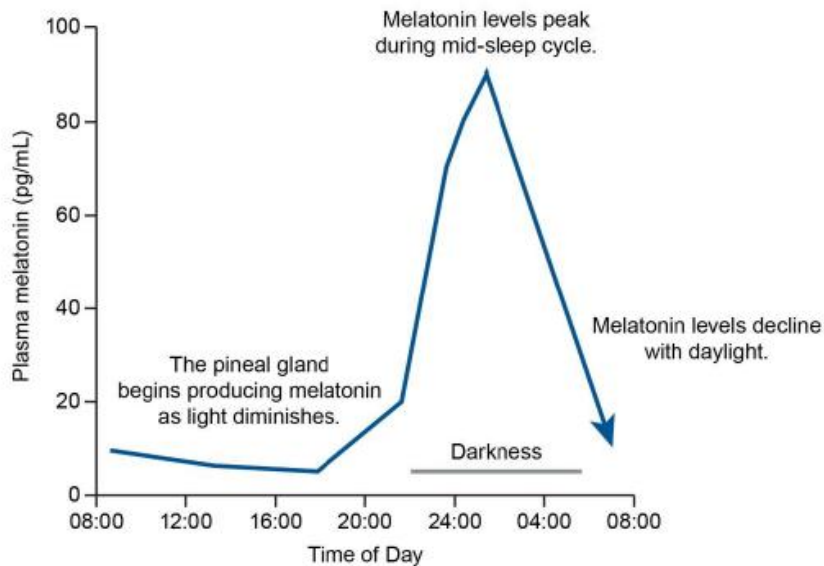
## Alterazioni della Regolazione del Sonno nell'Insonnia Cronica



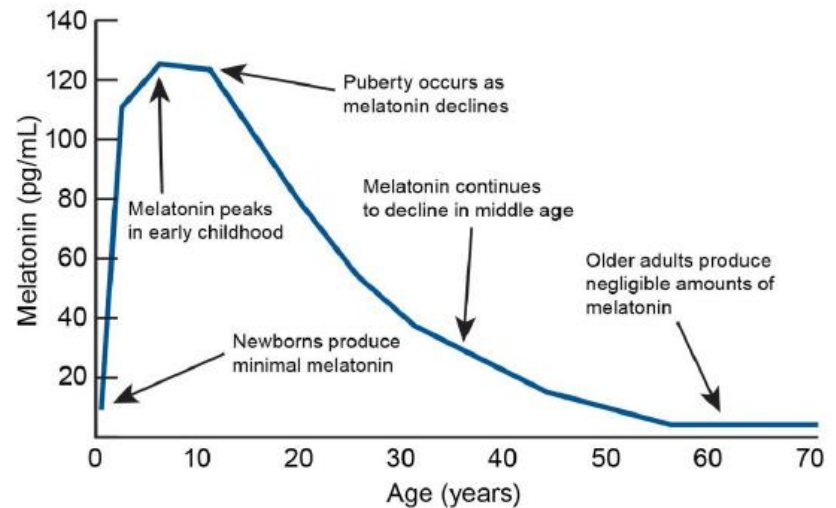
Categoria	Nucleo	Neurotrasmettitore	Attività durante il sonno	Attività durante la veglia
Sleep-promoting	VLPO	GABA	++	0
Arousal promoting	LC	Norepinefrina	0	++
Arousal promoting	RAPHE	Serotonina	0	++
Arousal promoting	TMN	Istamina	0	++
Arousal promoting	LHA	Orexina	0	++

# La secrezione di melatonina nell'arco della giornata e della vita

## Ritmo circadiano

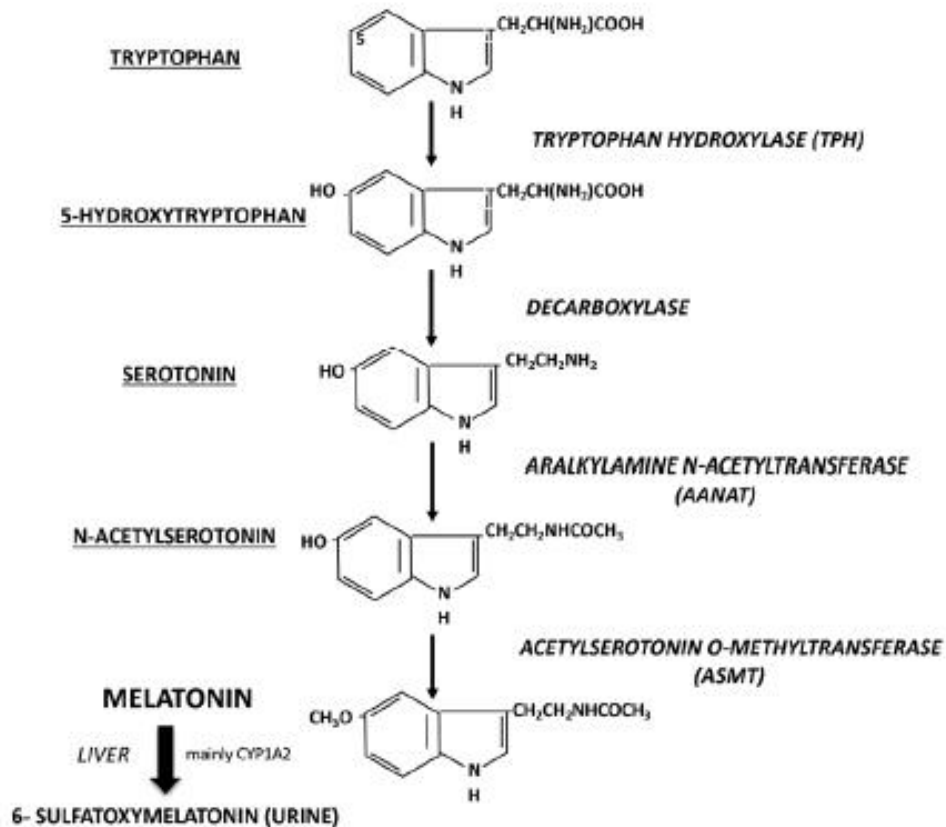


## Ciclo della vita



# La via biosintetica e il controllo della secrezione

## Biosintesi e catabolismo



## Controllo neurale

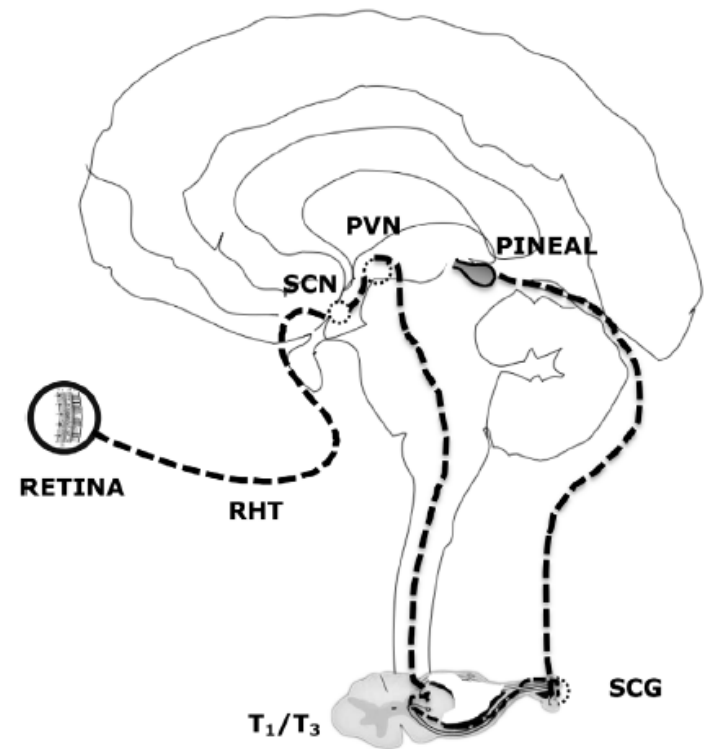
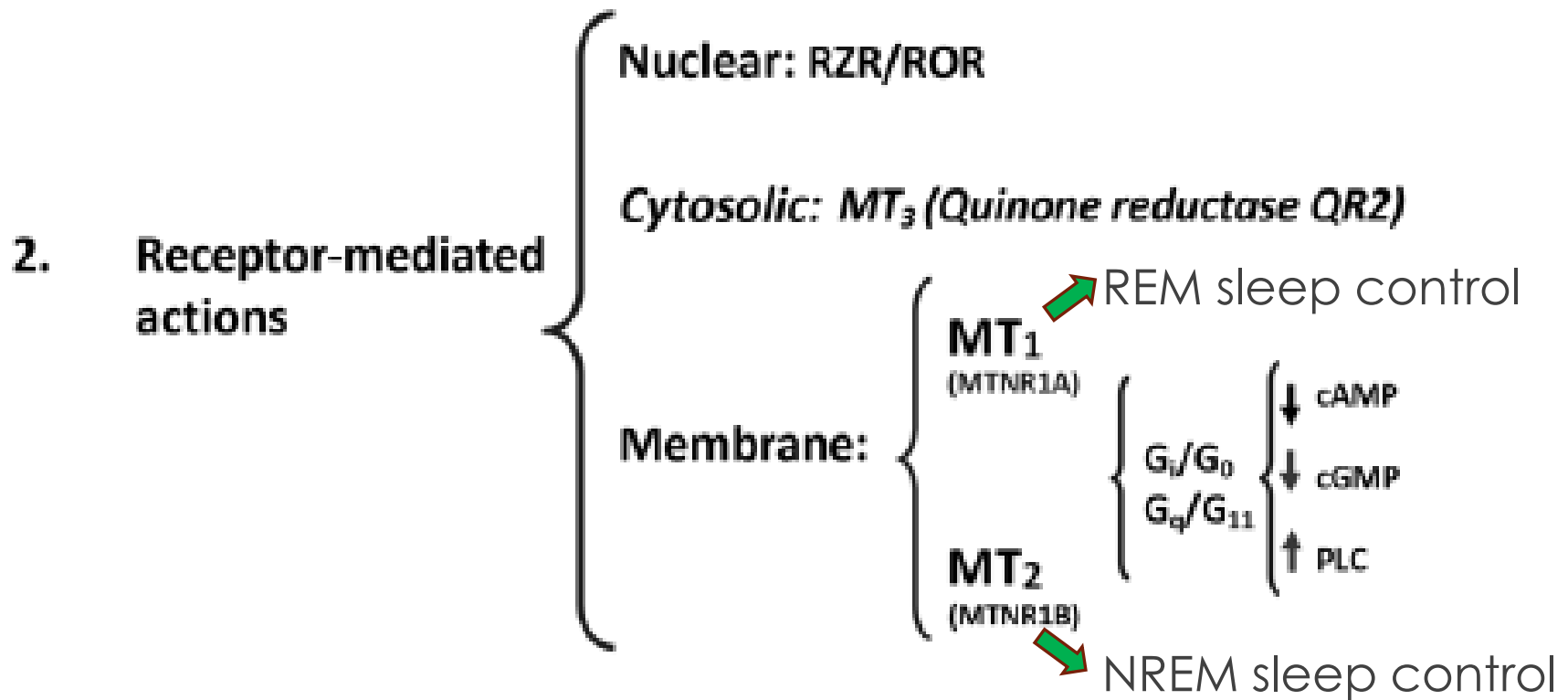


Figure 2. Neural control of pineal melatonin synthesis. RHT: retinohypothalamic tract. SCN: suprachiasmatic nucleus. PVH: paraventricular nucleus. SCG: superior cervical ganglion.

# Meccanismi di azione multipli

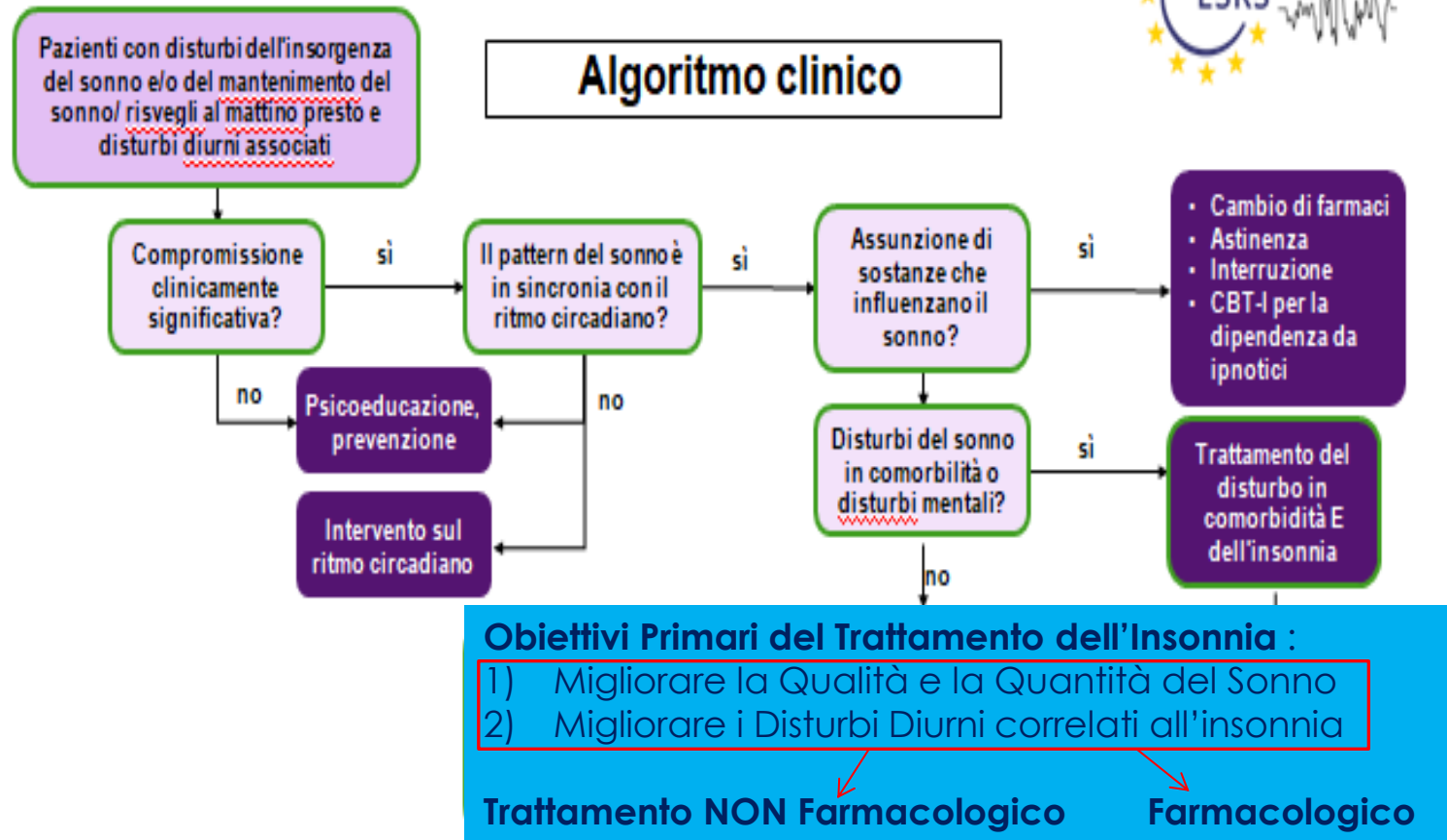
1. **Actions non-mediated by cellular receptors** → antioxidant



Amaral FGD, Cipolla-Neto J, Arch Endocrinol Metab, 2018

Comai S, Gobbi G, J Pin Res, 2024

# The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023



# The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023



## Raccomandazioni per il trattamento: Non farmacologico<sup>1</sup>

### Considerazioni terapeutiche

- Il disturbo da insonnia deve essere **trattato attivamente** ogni volta che si presenta **(A)**
- In presenza di comorbidità, il giudizio clinico deve decidere se deve essere trattata prima l'insonnia o la condizione di comorbidità o se entrambe devono essere trattate contemporaneamente **(A)**

### Terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia (CBTi)

- **Trattamento di prima linea** negli adulti di tutte le età, **indipendentemente dalle comorbidità (A)**
- Erogato di **persona o online (A)**
- Restrizione del sonno e controllo degli stimoli: i principi più attivi della CBTi **(B)**

### Altro

- Terapia della luce ed esercizio fisico: utili come terapie complementari alla CBTi **(B)**

### Raccomandazioni

**(A) Molto forte**

**(B) Forte**

**La CBTi potrebbe non essere disponibile o adeguata per tutti i pazienti<sup>2</sup>**

1. Riemann D, et al. *J Sleep Res.* 2023;32:e14035. *Behav Sleep Med.* 2016;14:687-98.

# Componenti della terapia cognitivo-comportamentale dell'insonnia

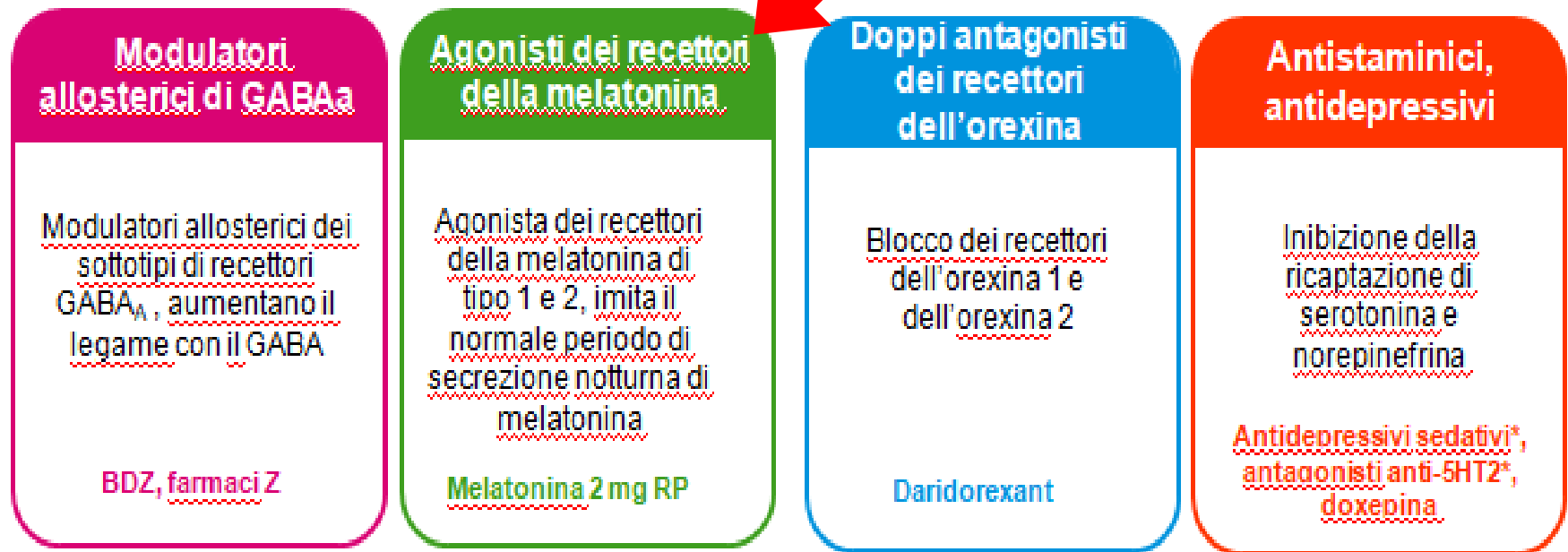
**Table 2. Components of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia.**

Component	Intended Effect	Specific Directions for Patients
Sleep restriction	Increase sleep drive and stabilize circadian rhythm	Reduce time in bed to perceived total sleep time (not less than 5–6 hours), choose specific hours on the basis of personal preference and circadian timing, increase time in bed gradually as sleep efficiency improves
Stimulus control	Reduce arousal in sleep environment and promote the association of bed and sleep	Attempt to sleep when sleepy, get out of bed when awake and anxious at night, use the bed only for sleep or sexual activity (e.g., no watching TV in bed)
Cognitive therapy	Restructure maladaptive beliefs regarding daytime and health consequences of insomnia	Maintain reasonable expectations about sleep; review previous insomnia experiences, challenging perceived catastrophic consequences
Relaxation therapy	Reduce physical and psychological arousal in sleep environment	Practice progressive muscle relaxation, breathing exercises, or meditation
Sleep hygiene	Reduce behaviors that interfere with sleep drive or increase arousal	Limit caffeine and alcohol, keep bedroom dark and quiet, avoid daytime or evening napping, increase exercise (not close to bedtime), remove bedroom clock from sight

# The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023



I trattamenti farmacologici per il disturbo di insonnia differiscono per i loro meccanismi d'azione



Riemann D, et al. *J Sleep Res.* 2023;32(6):e14035.

Melatonina a lento rilascio → efficace non solo nell'induzione, ma anche nel mantenimento del sonno nella seconda metà della notte

# Melatonina

- Formulazione di **melatonina 2 mg a rilascio prolungato (RP)** ha **ricevuto autorizzazione EMA per utilizzo negli insonni > 55 anni di età.**
- Ramelton → agonista selettivo recettore melatonina. Al momento non autorizzato in Europa.
- Metanalisi evidenziano scarsa efficacia del trattamento con melatonina a rapido rilascio e Ramelton nei pazienti insonni.
- Estrema variabilità delle formulazioni di melatonina in commercio.

**The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023**

*Riemann D. et al. J Sleep Res 2023 32:e14035*

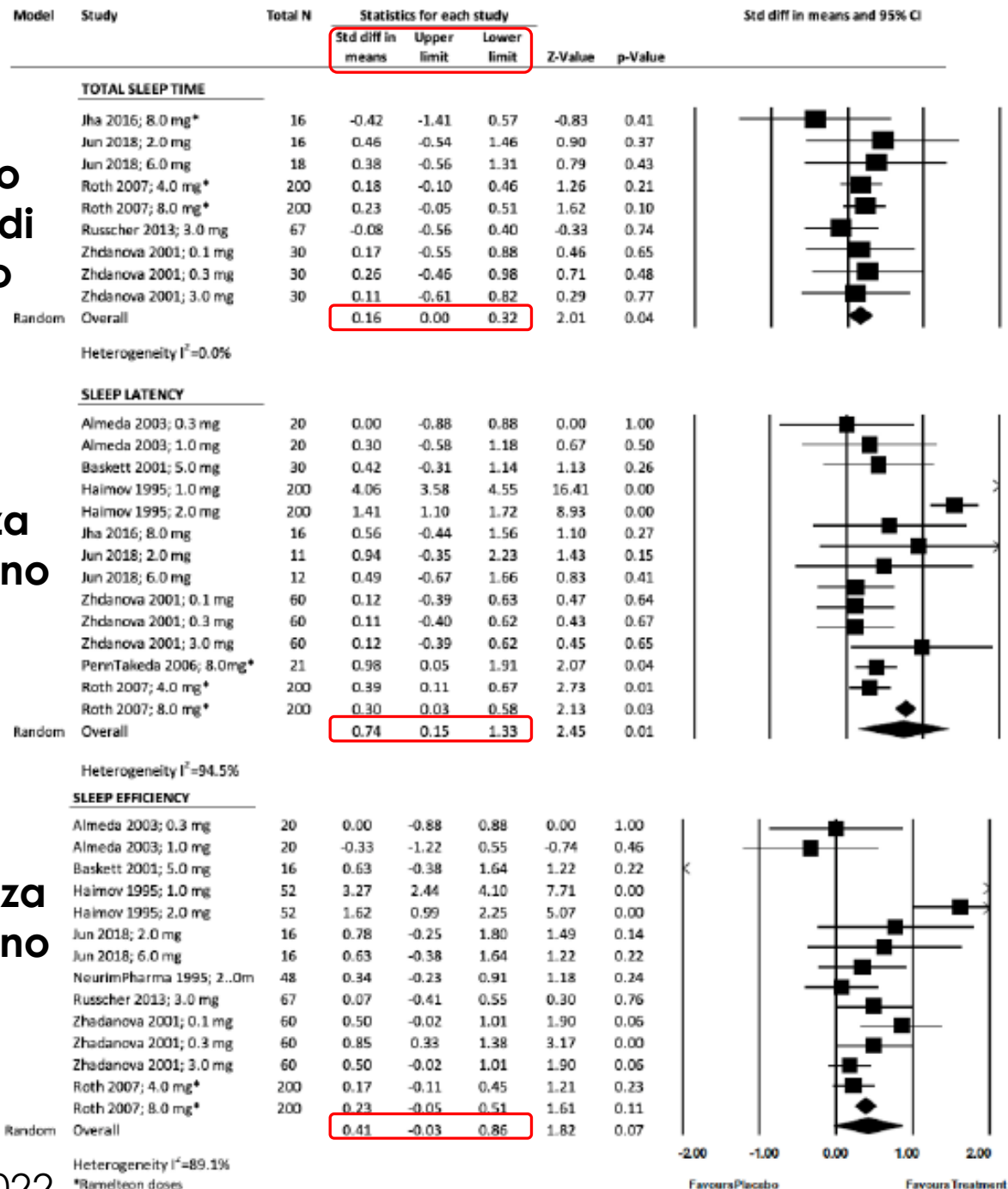
# Efficacia della melatonina nell'insonnia dell'anziano: metaanalisi

N=16 RCT + 5 studi controllati in aperto, di cui n=14 condotti con con melatonina (range di dose 0.3-6 mg, mediana 2 mg)

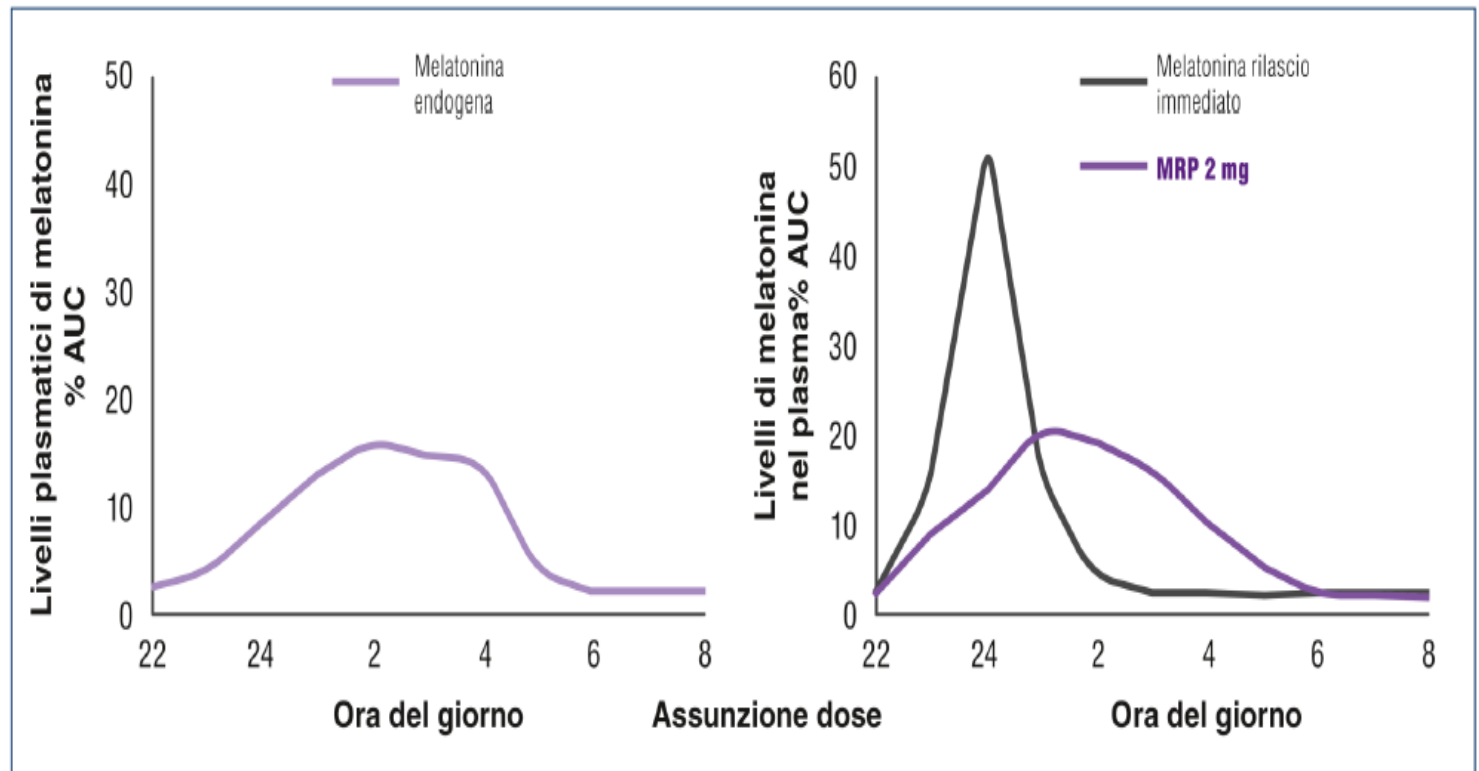
**Tempo totale di sonno**

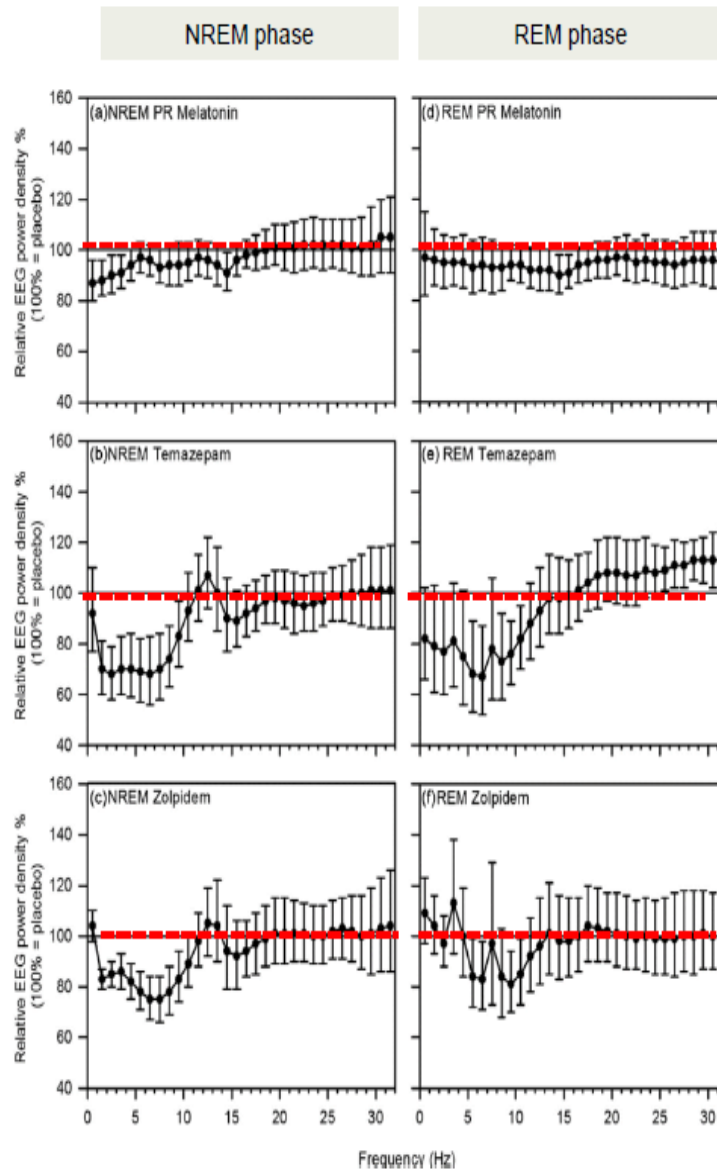
**Latenza del sonno**

**Efficienza del sonno**

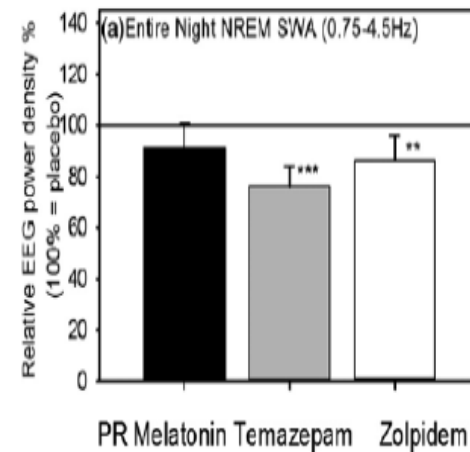


# Melatonina a rilascio prolungato (MRP) 2 mg





## MRP 2 MG PRESERVA LA FISOLOGICA ARCHITETTURA DEL SONNO RISPETTO AGLI IPNOTICI SEDATIVI

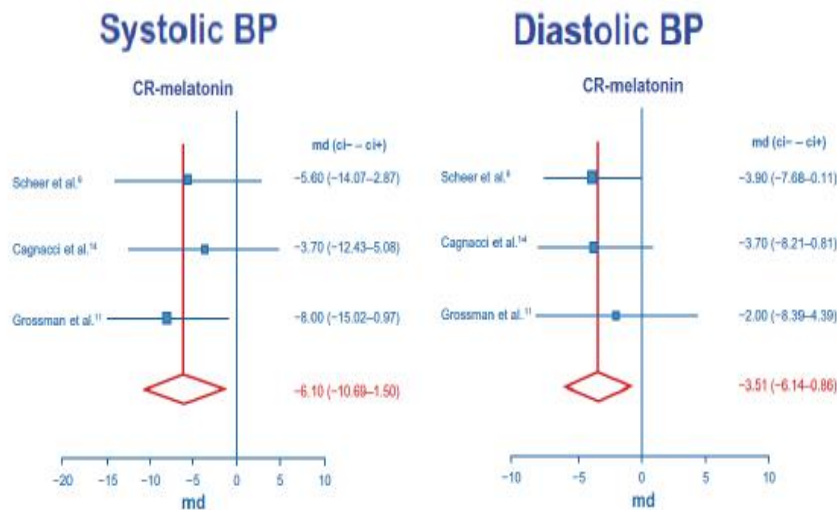


# Melatonin Reduces Night Blood Pressure in Patients with Nocturnal Hypertension

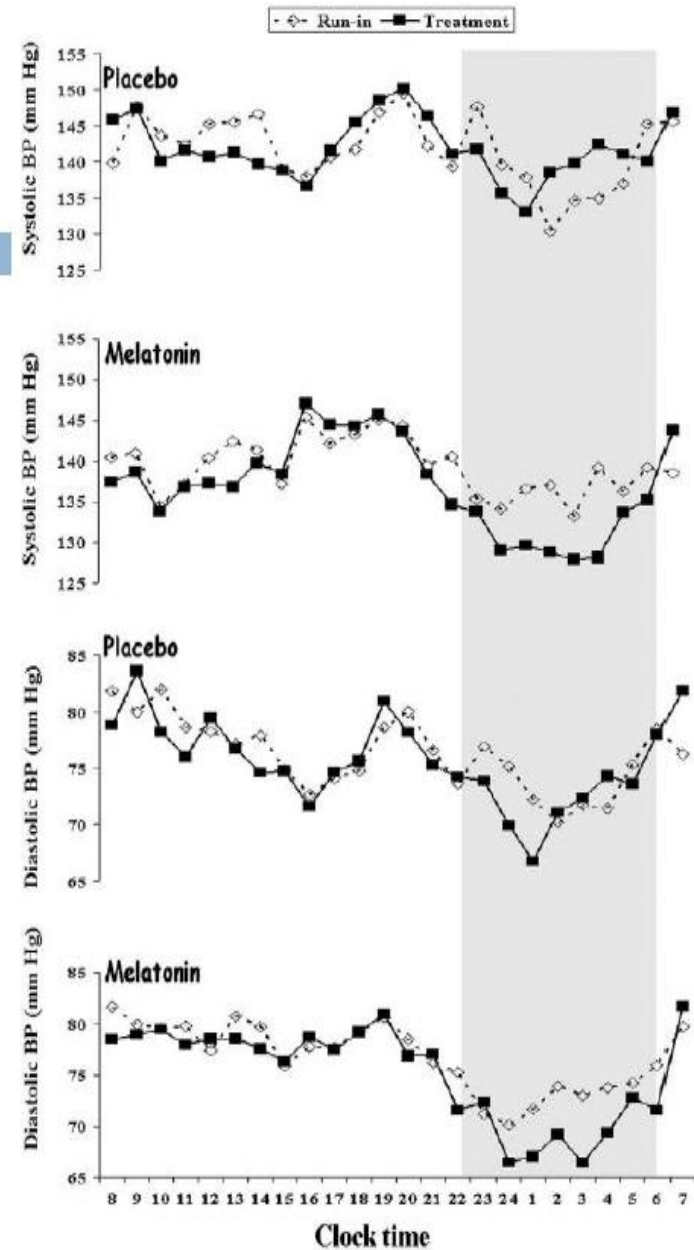
Ehud Grossman, MD,<sup>a</sup> Moshe Laudon, PhD,<sup>b</sup> Ridvan Yalcin, MD,<sup>c</sup> Hakan Zengil, PhD,<sup>d</sup> Edna Peleg, PhD,<sup>a</sup> Yehonatan Sharabi, MD,<sup>a</sup> Yehuda Kamari, MD,<sup>a</sup> Zila Shen-Orr, M.Sc,<sup>e</sup> Nava Zisapel, PhD<sup>b,f</sup>

The American Journal of Medicine (2006) 119, 898-902

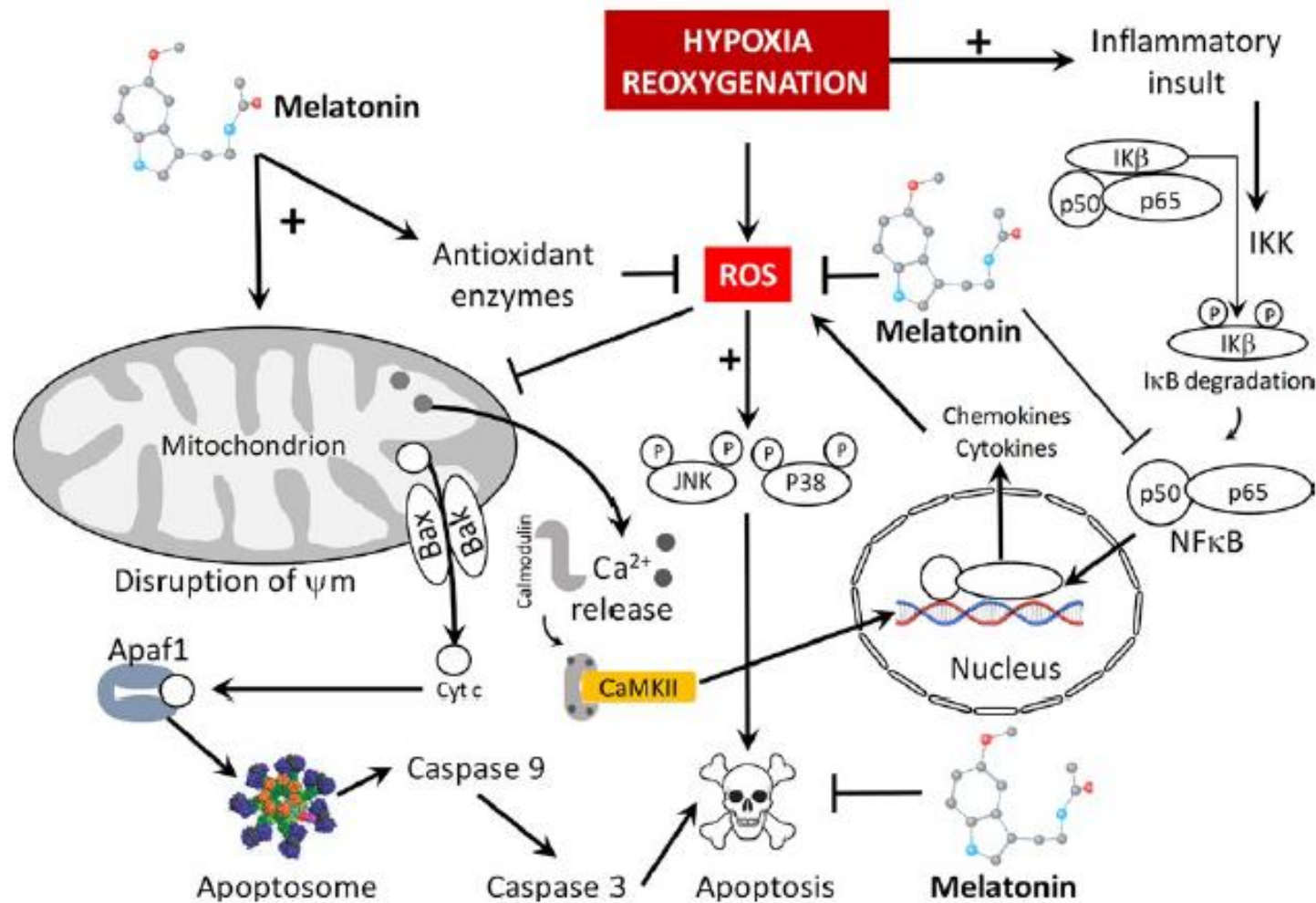
Il trattamento con melatonina RP 2 mg riduce l'ipertensione notturna



Vascular Health and Risk Management 2011;7:577-584

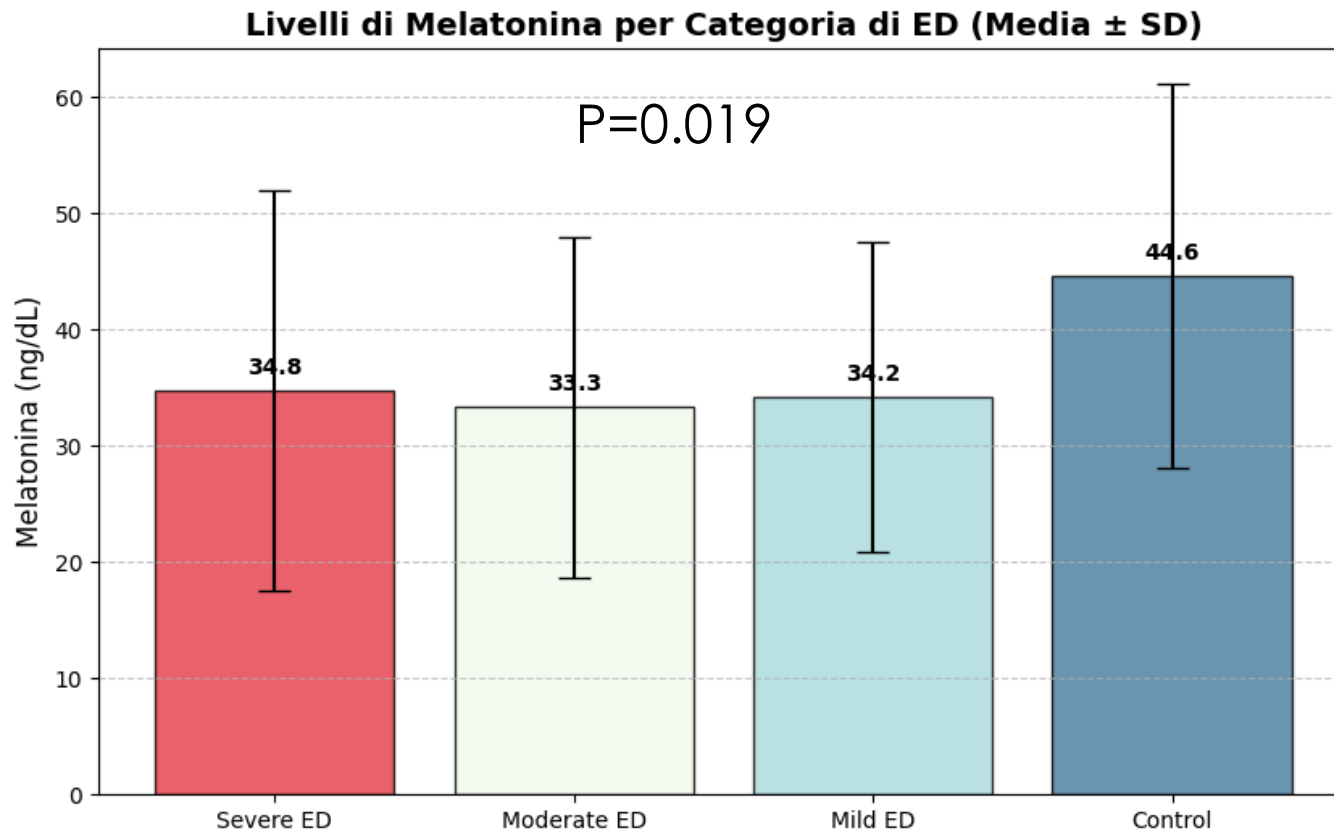


# Melatonina: azione antiossidante



# Melatonina e disfunzione erettile: dati osservazionali

Studio osservazionale che confronta i livelli di melatonina tra soggetti con disfunzione erettile di varia gravità e controlli (N=84)

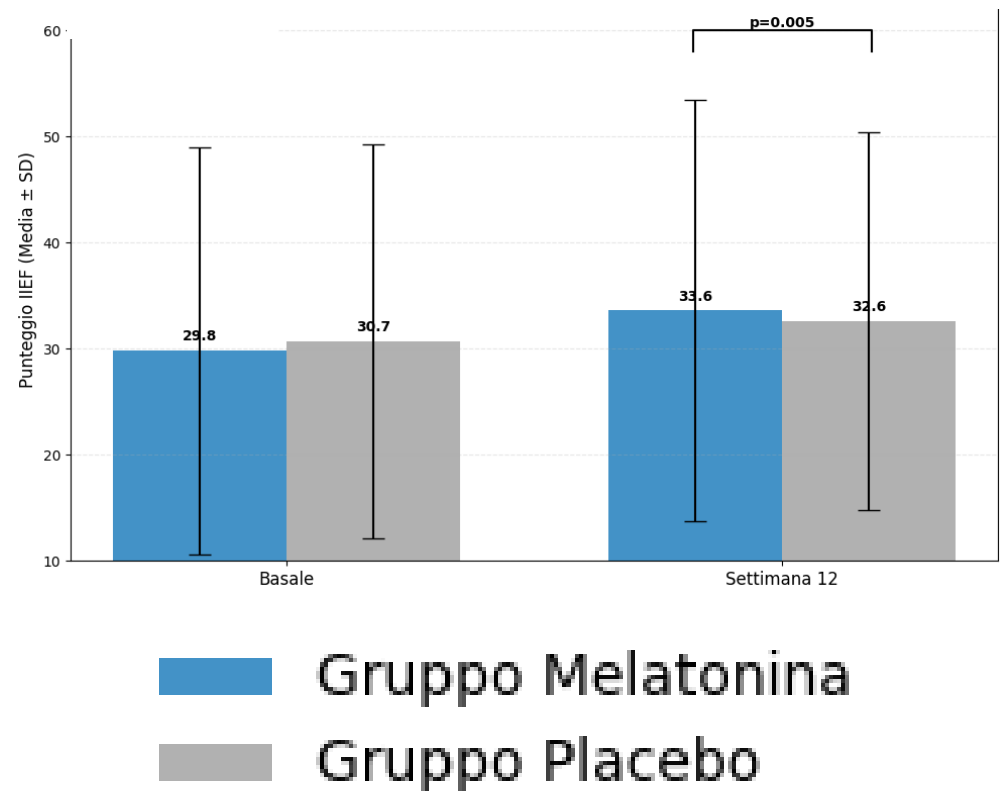


# Possibili effetti della melatonina sulla funzione sessuale maschile (1)

RCT esplorativo sugli effetti della melatonina vs. placebo sullo stato mentale di soggetti in trattamento con metadone per dipendenza da oppioidi N=54 (età media 43), melatonina 10 mg vs. placebo, f/u 12 settimane

Risultati: miglioramento di disturbi del sonno (Pittsburgh Sleep Quality Index), sintomi depressivi, sintomi ansiosi, capacità antiossidante del plasma

## International Index of Erectile Function



# Possibili effetti della melatonina sulla funzione sessuale maschile (2)

RCT sugli effetti di melatonina 9 mg vs. zolpidem 10 mg vs. placebo sullo stato mentale di soggetti in trattamento con metadone per dipendenza da oppioidi

## International Index of Erectile Function

Associato a riduzione di sintomi depressivi e stress

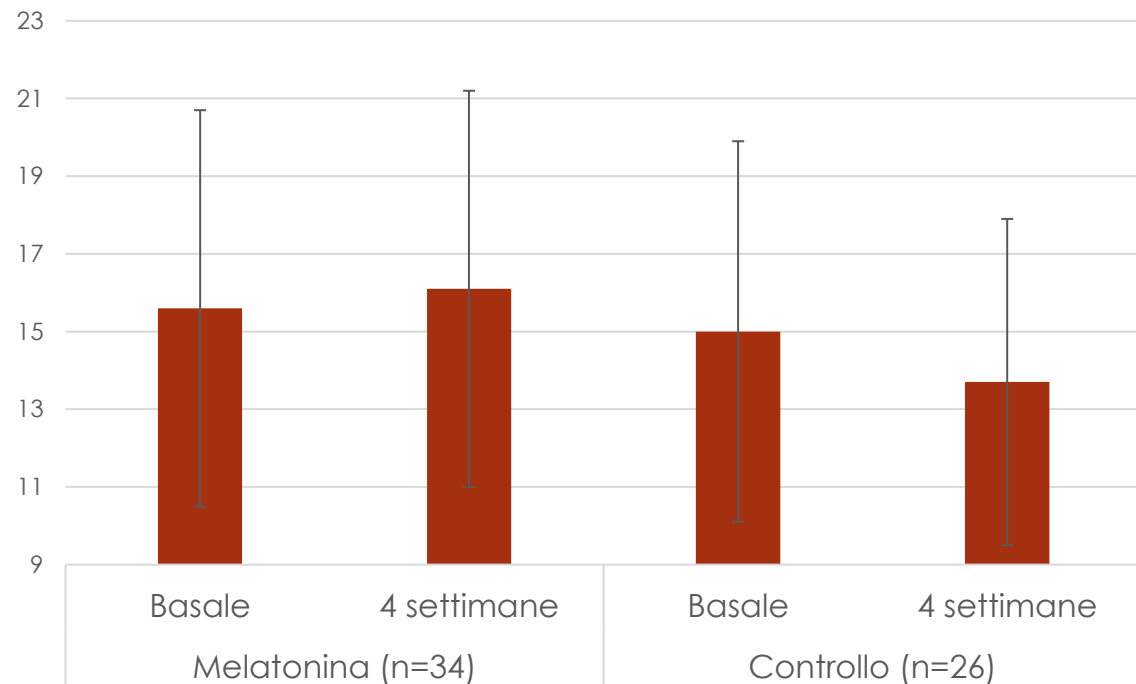
Study variables		Before the intervention M ± SD	One-month after M ± SD	P <sup>1</sup>
Erectile dysfunction	Melatonin	15.17 ± 6.82	14.76 ± 8.16	0.514
	Zolpidem	15.35 ± 7.32	14.38 ± 8.67	0.108
	Control	14.78 ± 7.75	13.28 ± 8.85	0.014*
Orgasmic function	Melatonin	5.82 ± 1.73	5.82 ± 1.84	0.998
	Zolpidem	5.73 ± 1.91	5.52 ± 2.10	0.456
	Control	5.93 ± 1.74	5.71 ± 1.90	0.325
Sexual desire	Melatonin	5.52 ± 1.65	6.64 ± 1.64	<0.0001*
	Zolpidem	5.88 ± 1.62	6.401 ± 1.79	0.034*
	Control	6.15 ± 1.54	6.37 ± 1.68	0.415
Intercourse satisfaction	Melatonin	6.76 ± 3.07	7.44 ± 3.98	0.191
	Zolpidem	6.91 ± 3.16	6.32 ± 3.96	0.203*
	Control	7.09 ± 3.76	5.93 ± 3.82	0.023*
Overall satisfaction	Melatonin	5.32 ± 2.51	6.50 ± 2.04	0.001*
	Zolpidem	5.29 ± 2.69	5.35 ± 2.46	0.863
	Control	5.28 ± 2.72	5.34 ± 2.39	0.837
Total	Melatonin	38.61 ± 13.38	41.17 ± 14.51	0.035*
	Zolpidem	39.17 ± 14.69	38.00 ± 16.47	0.335
	Control	39.25 ± 15.46	38.59 ± 15.64	0.576

# Possibili effetti della melatonina sulla funzione sessuale femminile

RCT sugli effetti di melatonina 6 mg vs. vs. placebo su sintomi post-menopausali e funzione sessuale di donne post-tumore mammario (età media 50)

*Associato a riduzione di sintomi post-menopausali*

## Female Sexual Function Index



# Messaggi principali

- Diversi disturbi del sonno si associano alla presenza di disfunzione sessuale e possono contribuire alla sua patogenesi con diversi meccanismi: apnee da sonno, deficit di testosterone, sonnolenza diurna, stress cronico
- Di fronte ad una problematica sessuale è doveroso cercare – e se possibile trattare – un eventuale disturbo del sonno, soprattutto OSAS
- La melatonina a lento rilascio è il primo livello nella regolarizzazione del disturbo del sonno nell'anziano e potrebbe contribuire anche al trattamento della disfunzione sessuale