



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E
NEUROSCIENZE COGNITIVE

**DIETA MEDITERRANEA COME TERAPIA ADIUVANTE NELLA GESTIONE
DEL PAZIENTE CON INSONNIA CRONICA: CARATTERIZZAZIONE
SPECIALISTICA MULTIMODALE COMPRENSIVA DI DOSAGGIO DI miRNA
E PROFILO METABOLOMICO URINARIO COMPLETO**

Relatore:

Chiariss.ma *Prof.ssa ANNALISA PELOSI*

Secondo Relatore (Correlatore):

Chiariss.mo *Prof. LIBORIO PARRINO*

Controrelatore:

Dott. FRANCESCO RAUSA

Laureanda:

GIULIA MALAGUTTI

ANNO ACCADEMICO 2020 - 2021

RIASSUNTO

L'insonnia cronica è un disturbo invalidante. Solitamente, la cura dell'insonnia si basa sull'assunzione di farmaci, norme di igiene del sonno e sulla terapia di stampo cognitivo comportamentale (CBT-I). Di recente, è stato dimostrato che una dieta scorretta, il sovrappeso e la carenza di vitamine e minerali essenziali aumenti il rischio di incorrere in disturbi del sonno, tra cui appunto l'insonnia (Gangwisch et al., 2020). In modo particolare, una dieta ricca di zuccheri e grassi insaturi ed un eccessivo apporto calorico giornaliero, possono associarsi ad una scarsa qualità del sonno percepita (Zuraikat et al., 2020). Contrariamente, una dieta ricca di fibre e semi sarebbe maggiormente associata con una migliore profondità e qualità del sonno (St-Onge et al., 2016). La Dieta Mediterranea, a base di fibre, cereali, frutta e verdura di stagione, sembra incarnare perfettamente tali caratteristiche, essendo correlata al mantenimento di un peso adeguato e ad un migliore livello di salute generale. Abbiamo pertanto deciso di svolgere uno studio pilota, sperimentale, per indagare gli effetti di un intervento nutrizionale, basato sui principi della Dieta Mediterranea, in associazione alle cure tradizionali, per la cura dell'insonnia cronica. Il progetto proposto è uno studio sperimentale di intervento randomizzato controllato (Progetto SON-MED), svolto presso il Centro di Medicina del Sonno dell'Università di Parma in collaborazione con il Dipartimento di Nutrizione Umana dell'Università di Parma e con il Consiglio Nazionale per la Ricerca (CNR) di Lecce. Nel contesto del progetto 50 pazienti adulti saranno randomizzati in 2 gruppi: casi e controlli. Entrambi i gruppi riceveranno consigli comportamentali per la gestione dell'insonnia ed eventuali indicazioni farmacologiche, sulla base del giudizio clinico. In aggiunta, il gruppo di intervento nutrizionale (casi), riceverà contenuti educativi nutrizionali personalizzati, in linea con le raccomandazioni della Dieta Mediterranea. I controlli non saranno in nessun modo influenzati nelle loro scelte alimentari.

I pazienti verranno valutati in 4 differenti time points mediante un approccio multimodale che combina sia indagini soggettive (questionari per caratterizzare la qualità del sonno, la sonnolenza diurna, la qualità della vita, la gravità dell'insonnia, l'attività fisica giornaliera, diari alimentari), che misure oggettive (actigrafia, tampone salivare del profilo di miRNA (microRNA) e dosaggio del profilo metabolomico completo su urine) per verificare la risposta al trattamento. Il profilo metabolomico su urine consentirà sia di oggettivare l'aderenza alla dieta da parte del paziente (mediante la quantificazione di alcune molecole derivate dall'olio di oliva e da altri nutrienti essenziali), sia di valutare lo stato di salute del partecipante. I miRNA sono piccoli frammenti di RNA non codificanti che regolano l'espressione genica a livello post-trascrizionale. L'espressione dei miRNA nei tessuti biologici correla con diversi scenari clinici, tra cui l'insonnia stessa: possono pertanto essere considerati quali biomarcatori non invasivi di malattia.

Al momento della discussione della tesi il protocollo di studio è tuttora in corso, in fase di arruolamento. Ipotizziamo di identificare un beneficio clinico nei confronti dell'insonnia, derivante dal miglioramento dello stile di vita e dall'educazione nutrizionale del paziente. Laddove tale ipotesi venisse confermata, potrebbe cambiare radicalmente l'approccio del medico di medicina generale, del medico specialista e del terapeuta nei confronti di tale disturbo del sonno.

SOMMARIO

RIASSUNTO	3
INTRODUZIONE	9
CAPITOLO 1: IL SONNO	13
1.1. Il sonno e le sue peculiarità	13
1.1.1. <i>Cenni di fisiologia del sonno</i>	13
1.1.2. <i>Fasi del sonno</i>	17
1.1.3. <i>Come valutare il sonno</i>	19
1.2. Come il sonno incide sulla nostra vita	20
1.2.1. <i>Le funzioni primarie del sonno</i>	20
1.2.2. <i>Sonno, memoria e stress</i>	22
1.3. Le problematiche derivanti da un cattivo sonno e dalle sue alterazioni	27
1.3.1. <i>Identificazione clinica</i>	27
1.3.2. <i>Problematiche legate alla cattiva igiene del sonno</i>	30
1.3.3. <i>Smartphone e sonno</i>	35
CAPITOLO 2: ALIMENTAZIONE E DIETA MEDITERRANEA	39
2.1. Alimentazione umana e stile di vita	39
2.1.1. <i>Perché mangiamo?</i>	39
2.1.2. <i>Principi regolatori del comportamento alimentare e omeostasi nell'ingestione di liquidi</i>	43
2.1.3. <i>Stili di vita salutari e non</i>	47
2.2. La Dieta Mediterranea	52
2.2.1. <i>La sua storia</i>	52
2.2.2. <i>Componenti della Dieta Mediterranea</i>	57
2.3. Studi e benefici della Dieta Mediterranea: come possiamo integrarla nella nostra vita	60
2.3.1. <i>Studi a confronto</i>	60
2.3.2. <i>Altri benefici della Dieta Mediterranea</i>	63

CAPITOLO 3: CORRELAZIONE TRA INSONNIA CRONICA E DIETA MEDITERRANEA	67
3.1. I disturbi del sonno nel dettaglio: l'insonnia cronica	67
3.1.1. <i>Terapia dell'insonnia</i>	77
3.1.2. <i>Il legame tra insonnia e dieta scorretta</i>	82
3.2. Risvolti clinici, fisiologici e psicologici dell'insonnia cronica	86
3.2.1. <i>Livello biologico</i>	86
3.2.2. <i>Livello psicologico</i>	87
3.2.3. <i>Uno sguardo diverso sui disturbi del sonno: il Covid-19</i>	90
3.3. Potenziale impatto della correlazione tra Dieta Mediterranea e insonnia cronica	95
3.3.1. <i>Rischi, benefici e implicazioni</i>	95
3.3.2. <i>Sonno e microbiota intestinale</i>	98
3.3.3. <i>Il profilo metabolico urinario</i>	102
CAPITOLO 4: PRESENTAZIONE DEL PROTOCOLLO DI RICERCA	107
4.1. Introduzione: per un quadro generale	107
4.2. Obiettivi ed Ipotesi di riferimento	108
4.3. Protocollo di studio	109
4.4. Materiali e metodi.....	109
4.4.1. <i>Campione</i>	109
4.4.2. <i>Strumenti</i>	112
4.4.3. <i>Procedura</i>	118
4.5. Risultati.....	118
4.6. Discussione.....	119
4.6.1. <i>Potenziale impatto dello studio</i>	120
4.7. Conclusioni.....	121

BIBLIOGRAFIA	125
SITOGRAFIA	143
APPENDICI	147

INTRODUZIONE

Sonno e sogni sono da sempre elementi di grande interesse sia per il mondo scientifico e non, in quanto il sonno rappresenta uno dei comportamenti animali onnipresenti più misteriosi (Scammell et al., 2017). Diverse sono le ipotesi, talvolta anche di natura teologica, che nel tempo si sono susseguite riguardo la natura ed il comportamento durante il sonno, sia da parte della medicina, che della psicologia e delle neuroscienze moderne, in quanto il sonno rappresenta per gli esseri umani un tema affascinante ma tuttora poco indagato.

Sonno e sogni erano già argomento di interesse per gli *antichi*, ma in un'ottica diametralmente opposta a quella odierna: per esempio, per quanto concerne il tema del sogno, ad esso era adibita natura divinatoria, oppure era sfruttato per trarne auspici riguardo la comunità o possibili avvenimenti futuri (Barbieri, 2009). *L'interpretazione dei sogni* è il testo fondamentale con il quale, all'inizio del 1900, *Sigmund Freud* (1856-1939) attua una rivoluzione a livello culturale, sperimentale e clinica al tema dei sogni: tale teoria avrà un'enorme influenza sul mondo scientifico e tuttora rappresenta uno dei punti cardine della teoria psicoanalitica odierna.

Nonostante il grandissimo apporto dato alla psicoanalisi e la spinta di novità e cambiamento propri di tale teoria, essa rimane inconfutabile e pertanto priva di scientificità (Boag, 2017).

Di contro, Hobson e Pace-Scott (2002), hanno sviluppato un modello dell'attività cerebrale nel corso del sonno, il quale non basa la creazione dei sogni su conflitti interni e appagamento di desideri: l'attivazione di determinati meccanismi cerebrali porterebbe a produrre immagini frammentarie che il nostro cervello cerca di collegare tra di loro generando una "storia" coerente e plausibile, concependo così i sogni.

Tali teorie, incentrate sia sul tema del sonno che dei sogni, si mostrano come diametralmente opposte, (Boag, 2017) facendoci comprendere che sonno e sogni, fanno parte da sempre della vita stessa dell'uomo e dei mammiferi: sognare ci fa entrare in un mondo diverso e a tratti magico, che ci affascina e cattura la nostra curiosità spingendoci a scoprire cosa avviene quando dormiamo e soprattutto *perché* dormiamo.

L'alone di mistero che avvolge tale tematica non deve farci dimenticare che i disturbi del sonno, in particolare l'insonnia cronica, sono estremamente diffusi a livello di popolazione generale, e rappresentano una problematica estremamente invalidante, associandosi al rischio di insorgenza di varie patologie (cardiovascolari, obesità, diabete, depressione). Tali disturbi sono talvolta poco indagati e/o sottovalutati dalla popolazione generale venendo considerati come sintomi di altre patologie, piuttosto che malattie vere e proprie. Queste contrapposizioni tra passato e presente ci fanno capire come lo studio del sonno, della sua fisiologia e delle problematiche ad esso correlate, siano radicalmente cambiate nel corso degli anni acquisendo sempre maggiore scientificità, legandosi a diversi temi e questioni, tra qui lo stile di vita e l'alimentazione, portandoci a comprendere quanto ancora debba essere indagato e approfondito.

CAPITOLO 1:

IL SONNO

1.1. Il sonno e le sue peculiarità

1.1.1. Cenni di fisiologia del sonno

Il sonno può essere definito come un tipo di comportamento che si alterna alla *veglia*, identificabile come un alterato stato di coscienza contraddistinto da una postura supina, un'elevata soglia di stimolazione sensoriale, movimenti oculari lenti e per la presenza di un comportamento peculiare, ovvero il *sogno* (Zigmond et al., 2006). Il sonno è distinguibile da stati come il *coma* o l'*anestesia* in quanto è facilmente reversibile, contrapponendosi alla veglia per la creazione di una barriera percettiva con il mondo esterno. Esso è parte integrante della nostra intera esistenza in quanto passiamo circa un terzo della nostra vita dormendo: è comune a tutte le specie animali e rappresenta di per sé un comportamento di natura adattiva, necessario per il sostentamento alla vita. Veglia e sonno risultano essere processi complessi regolati principalmente da strutture situate nel *tronco encefalico*: il sonno è altresì disciplinato dalla secrezione di sostanze come melatonina e oressina (detta anche ipocretina), che vanno ad agire sul ritmo sonno-veglia. La veglia è uno stato complesso in quanto regolato da un insieme di vie ascendenti situate nella parte superiore del cervello. Nel 1949, Moruzzi e Magoun (citato in Zigmond et al., 2006), scoprirono che la formazione reticolare è fondamentale per mantenere lo stato di veglia cosciente, la quale sembra apparentemente essere sostenuta senza alcuno sforzo.

Pertanto, vari sistemi cerebrali mediano l'instaurazione della veglia e la sua desincronizzazione tramite proiezioni al talamo e al tronco encefalico (Fuller et al., 2006). Le caratteristiche principali dello stato di veglia implicano il mantenimento degli input sensoriali che provengono dai recettori del corpo, l'allocazione dell'attenzione, l'accesso alla memoria, il mantenimento della postura e la regolazione di una grande varietà di output motori.

Come detto precedentemente, il sonno viene regolato da diverse strutture site nel tronco encefalico e nel diencefalo, identificabili in:

- *nuclei serotoninergici*, siti a livello del rafe dorsale (DR);
- *nuclei colinergici*, siti nei nuclei peduncolo-pontini e nelle aree tegmentali dorso-laterali;
- *nuclei noradrenergici*, siti nel locus coeruleus (LC).

Tali sistemi producono eccitazione corticale attraverso due vie: una via dorsale che passa per il talamo, e una via ventrale che passa per l'ipotalamo (Fuller et al., 2006). L'*ipotalamo* contiene almeno due distinte popolazioni di neuroni che contribuiscono al mantenimento della veglia: tali neuroni contengono oressina (ipocretina) i quali sono attivati durante la veglia e comprendono anche concentrazioni di melanina, attivi durante la fase REM (sonno con movimenti oculari rapidi). Il nucleo preottico ventrolaterale (VLPO) dell'ipotalamo anteriore, insieme ad aree ipotalamiche e del prosencefalo basale contengono neuroni gabaergici e neuroni rilascianti galanina i quali contribuiscono al mantenimento della veglia e contemporaneamente la inibiscono favorendo così il sonno. Il danneggiamento dei neuroni di VLPO produce insonnia e sonno frammentato. Neuroni eccitatori noradrenergici e serotoninergici sono maggiormente attivati durante lo stato di veglia, mentre durante il sonno NREM (sonno ad onde lente) avviene un progressivo aumento dell'attività colinergica.

I circuiti neurali del ponte sono invece necessari alla regolazione del sonno REM. I nuclei noradrenergico e serotoninergico mediano le modificazioni del cervello-mente da uno stato veglia ad uno stato di sonno e tali nuclei contengono particolari popolazioni neuronali, definite *pacemaker*, attivati spontaneamente durante lo stato di veglia, e contrariamente quiescenti durante il sonno: all'inizio del sonno NREM l'attività di tali neuroni si riduce gradualmente e spontaneamente (Zigmond et al., 2006).

Pertanto, possiamo identificare *due* principali teorie che tentano di spiegare il complesso ciclo sonno-veglia, ovvero il modello neurobiologico e il modello psicofisico:

- 1) *Il modello neurobiologico* identifica il processo sonno-veglia come il risultato dell'interazione tra neuroni NE (noradrenalina), 5HT (serotonina) e neuroni ACh (acetilcolina).
- 2) *Il modello psicofisico* spiega come l'attività sincrona talamocorticale ridurrebbe la sensibilità al mondo esterno: durante la fase REM tramite l'influenza delle proteine prosencefaliche vigerebbe il predominio delle rappresentazioni interne di informazioni di natura visiva (Zigmond et al., 2006).

Perciò, l'encefalo sarebbe sottoposto a giornaliere modificazioni a livello sistemico, le quali altererebbero la coscienza, il comportamento e altresì l'omeostasi fisiologia. Al cuore di tali modificazioni vi sarebbe l'orologio circadiano: il mantenimento della veglia richiede infatti la competizione di differenti meccanismi attivi i quali promuovono e mediano il sonno, ossia i ritmi circadiani definiti anche come *processo C*. Parallelamente il ritmo sonno-veglia subisce anche una seconda e complementare regolazione da parte del cosiddetto processo, omeostatico, conosciuto come *processo S*, che dipende dalla durata dello stato di veglia e modula la spinta a riposare dell'individuo. In un sonno fisiologico i processi C ed S devono essere quanto più coordinati per garantire l'alternanza sonno-veglia.

I ritmi circadiani hanno un'oscillazione giornaliera e nei mammiferi tale "orologio biologico" è situato nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo (Scammell et al., 2017). Tale nucleo, se danneggiato, provoca la totale disorganizzazione dei ritmi sonno-veglia, dell'alimentazione e della temperatura del corpo.

Una delle principali funzioni dell'orologio circadiano è quella di integrare i segnali provenienti dall'esterno con quelli interni, in quanto il sistema circadiano sincronizza i cicli sonno-veglia con i cicli luce-buio: il ritmo circadiano sembra quindi "influenzare" la veglia durante il giorno, favorendo il sonno durante le ore notturne e poi dissipandosi nelle prime ore del mattino. Il processo S, di natura omeostatica, concerne il tempo necessario all'addormentamento, che è inversamente proporzionale alla veglia. Infine, un ultimo importante fattore è rappresentato dall'ormone *melatonina*, rilasciato dalla *ghiandola pineale*: tale rilascio è guidato dall'orologio circadiano ed è presente nelle ore di buio agendo a livello del sistema nervoso centrale (SNC); in questi termini potremmo definire il sonno come il risultato dell'azione tra processo C e processo S (Zigmond et al., 2006).

Il sonno è quindi distinguibile in due differenti sottotipi (*pattern bifasico*) in base a criteri fisiologici e comportamentali: sonno ad onde lente o non-REM (*NREM*) e quello con movimenti oculari rapidi REM (*Rapid Eye Movement*), alternati ciclicamente. Generalmente, in un uomo adulto ogni ciclo di sonno dura dai 90 ai 110 minuti, dove il primo terzo è caratterizzato dal sonno REM (Chokroverty, 2010). Il sonno N-REM rappresenta la maggioranza del sonno, circa il 75-80% caratterizzato per una maggiore profondità durante le ore notturne ed è suddivisibile in 3 fasi, mentre il sonno REM rappresenta circa il 20- 25% del sonno totale: esso si caratterizza per i peculiari movimenti oculari rapidi, tono muscolare assente e attività EEG veloci (Chokroverty, 2010).

I substrati neuroanatomici del sonno NREM si trovano nel nucleo preottico ventrolaterale dell'ipotalamo mentre quelli del sonno REM si pensa si trovino principalmente nel ponte (Chokroverty, 2010). Durante il sonno REM, corteccia cerebrale e sistema limbico sono attivi e l'attività elettrica è desincronizzata (stato definito come sonno paradosso), correlandosi positivamente con episodi quali sogni ed incubi, che di solito vengono ricordati vagamente se il soggetto viene svegliato in questa fase (Reading, 2013). I sogni sono più vividi rispetto a quelli che si sviluppano durante la fase di sonno NREM, sono spesso irrealistici e talvolta bizzarri: infatti, il sonno REM è definibile come uno stato cerebrale molto attivo nel quale sembra avvenire il consolidamento della memoria e l'elaborazione emotiva, anche se di per sé la funzione del sonno REM non è stata ancora del tutto chiarita (Scammell et al., 2017).

1.1.2. Fasi del sonno

Il sonno non è uniforme e può essere suddiviso in diversi stadi, con una sequenza ordinata e in parte prevedibile: il sonno NREM è divisibile in 3 fasi, le quali corrispondono all'aumento di intensità del sonno.

- *Stadio 1*: fase di *addormentamento*, dove vi è ancora una consapevolezza cosciente dell'ambiente esterno. Si presenta un iniziale rallentamento della frequenza EEG, caratterizzato da onde *Theta* (tra 3.5 e i 7.5 Hz), movimenti oculari lenti e grafoelementi ipnici tipici quali le punte al vertice.
- *Stadio 2*: sonno definito *leggero*, dove abbiamo una completa perdita di consapevolezza cosciente. Tale stadio è caratterizzato per un ulteriore rallentamento della frequenza EEG in banda theta e per la presenza di gruppi intermedi ad alta frequenza, detti *burst* di attività elettrica o *fusi del sonno* oltre che dai complessi K (Zigmond et al., 2006).

- *Stadio 3*: sonno definito *profondo*, dove compiono in maggior quantità le onde *Delta* (1- 3 Hz).
- *Stadio 5*: fase *REM*, o sonno paradossale. L'EEG si caratterizza per un'attività ad alta frequenza ma a bassa ampiezza (Pace-Schott e Hobson, 2002). Compaiono i cosiddetti Rapid-Eye-Movements, in opposizione di fase tra loro, da cui deriva la denominazione dello stadio stesso e in tono muscolare risulta completamente ridotto (atonia muscolare). I grafoelementi ipnici tipici di questa fase di sonno sono le onde a dente di sega.

Durante una normale notte di sonno, si attraversano quindi tutte e 3 le fasi, terminando poi con un primo ciclo di fase REM: i cicli successivi al primo hanno quindi una graduale riduzione, portando la durata della fase REM ad aumentare mano in mano che tali cicli si ripetono.

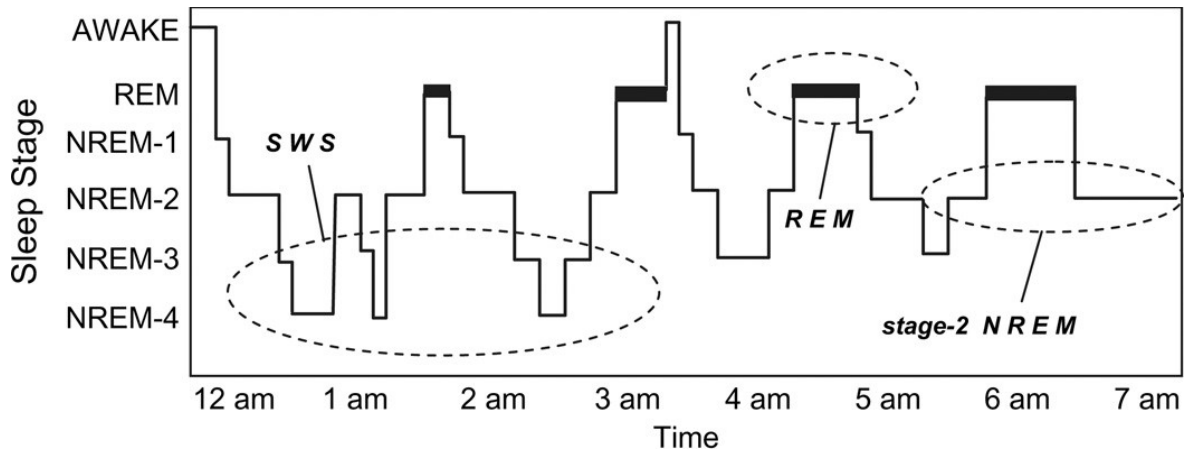


Figura 1. Il ciclo del sonno umano. Durante la notte, i cicli di sonno NREM e REM si alternano ogni 90 minuti in modo ultradiano, mentre il rapporto tra sonno NREM e REM si modifica. Durante la prima metà della notte, predominano gli stadi NREM 3 e 4 NREM (SWS), mentre nella seconda metà della notte prevalgono il sonno NREM e REM dello stadio 2. Anche i modelli EEG differiscono significativamente tra le fasi del sonno, con oscillazioni elettriche caratterizzate da onde delta lente che si sviluppano in SWS, complessi K e fusi del sonno che si verificano durante lo stadio 2 NREM e onde theta osservate durante REM (immagine e testo tratti da: van der Helm & Walker, 2011).

1.1.3. Come valutare il sonno

I criteri fisiologici per l'analisi del sonno si basano principalmente sui risultati di tre strumenti: EEG, elettro-oculografia (EOG) ed elettromiografia (EMG), (Chokroverty, 2010). Effettuare una cronologia del sonno è importante per avere una prima panoramica del paziente congiuntamente ai livelli di saturazione di ossigeno nel sangue per la diagnosi di apnee notturne ostruttive. Alcune apparecchiature di registrazione sono indispensabili per lo studio della fisiologia del sonno:

- *Elettroencefalogramma* (o EEG): traduce le onde cerebrali in onde elettriche.
- *Elettrooculogramma* (o EOG): permette di registrare i movimenti oculari.
- *Elettromiogramma* (EMG): permette di registrare i movimenti muscolari.
- *Polisonnografia* (PSG): registra contemporaneamente diversi parametri fisiologici (EEG, EMG, flussi di aria dal naso e dalla bocca, sforzo respiratorio...) e per tale motivo è fondamentale nella identificazione di numerosi disturbi del sonno.

Un altro importante strumento di laboratorio per la valutazione del sonno è rappresentato dall'actigrafia: tale tecnica utilizza un actigrafo, strumento simile ad un orologio, posto sul polso o sulla caviglia, il quale permette di registrare accelerazioni e decelerazioni dei movimenti del corpo, e indirettamente permette di identificare il ritmo sonno veglia del soggetto; le registrazioni possono anche essere effettuate per settimane in modo da rilevare i parametri fisiologici necessari. Il primo passo per la valutazione di un paziente con un disturbo del sonno deve basarsi quindi su un'attenta anamnesi insieme ad un esame fisico e ai dovuti test di laboratorio; oltre alle abitudini legate al sonno, l'anamnesi dovrebbe comprendere l'attuale storia medica del paziente, con eventuali malattie mediche, neurologiche e psichiatriche, nonché il consumo di alcol, droghe e la relativa storia clinica e familiare (Chokroverty, 2010).

Altri test possibili per una diagnosi completa possono essere rappresentati dai test multipli di latenza del sonno (MSLT) nel caso per esempio della narcolessia, o da studi di neuroimaging come tomografia o risonanza magnetica, per escludere malattie organiche di natura neurologica alla base del problema di sonno. In più, è possibile coinvolgere i pazienti tramite l'utilizzo di questionari self/report, come per esempio il Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse et al., 1989) o l'Insomnia Severity Index (Morin, 1993), i quali permettono in modo facile e veloce di acquisire dati importanti sulla storia clinica del paziente e i diari del sonno, nei quali il paziente registra il disturbo così come si presenta ed in totale autonomia. Nonostante i grandi vantaggi nel risparmio di tempo nella raccolta dati, talvolta questi ultimi due strumenti possono presentare svantaggi, in quanto il paziente potrebbe non essere obiettivo o sottostimare il disturbo stesso.

1.2. Come il sonno incide sulla nostra vita

1.2.1. Le funzioni primarie del sonno

Per diverso tempo, ci si è chiesti quale fosse la funzione primaria del sonno e se esso fosse essenziale, in quanto è uno dei pochi comportamenti universali: per il suo carattere anabolico, sembra rivestire prevalentemente la funzione di riposo e di ripristino, per conservare energie e riparare il logorio del corpo causato da movimento/esercizio/fatica. La funzione *biologica* del sonno rimane comunque un mistero irrisolto, anche se la sua mansione primaria sembra comunque restare il riposo, e la sua privazione, a lungo o a breve termine, può generare problemi nell'individuo: a breve termine, come ridotta attenzione e concentrazione, e a lungo termine come mortalità, obesità, diabete ecc. negli esseri umani (Chokroverty, 2010).

Il sonno è quindi essenziale, soprattutto per quanto concerne la sopravvivenza: si dimostra infatti adattivo per il mantenimento della forma fisica complessiva di un organismo e per il risparmio energetico che esso apporta, ripristinando l'energia persa durante il corso della giornata, riparando il tessuto cellulare, favorendo la termoregolazione e la regolazione metabolica. Ci si potrebbe domandare se tali obiettivi non possano essere raggiunti anche con un mite stato di veglia, ma l'essere inermi e la perdita di coscienza che si raggiungono durante il sonno sono caratteristiche che permettono al cervello di disintossicarsi dagli elementi nocivi e di rafforzare il processo mnemonico.

L'importanza del sonno è dimostrata da evidenze scientifiche (Rasch e Born, 2013) della privazione di sonno nei mammiferi, in quanto tale mancanza genera consistenti problematiche: gli animali deprivati del sonno mostrano degenerazioni a livello cognitivo ed emotivo portando altresì a deregolazioni nella temperatura corporea e nel peso. Il sonno sembra inoltre ricoprire un'importante funzione non solo in età adulta ma anche e soprattutto durante l'età infantile, in quanto i requisiti del sonno cambiano drasticamente dall'infanzia alla vecchiaia: i *neonati* presentano un modello di sonno polifasico che li porta a dormire per una quantità complessiva di circa 16 ore al giorno, andando a tararsi sulle 11 ore al giorno per i bambini compresi tra i 3 e i 5 anni di età; il modello di sonno in adolescenza si basa su circa 9-10 ore di sonno, andando a diminuire per un complessivo di 7-8 ore (sonno monofasico) in età adulta. Il sonno REM è prevalente nell'utero materno, andando poi a diminuire con l'avanzare dell'età, per stabilizzarsi su un normale modello adulto del 25%: a circa tre mesi di vita, il ciclo sonno REM/NREM si va quindi consolidando (Chokroverty, 2010). Tematica da non sottovalutare sono pertanto i disturbi del sonno durante l'*infanzia*, in quanto a differenza degli adulti, a eccezione degli incubi, i più piccoli raramente si lamentano dei disturbi legati al sonno.

Per questo motivo, è così fondamentale tenerli controllati in quanto le conseguenze di un cattivo sonno potrebbero avere un profondo effetto sullo sviluppo del cervello e del corpo (Reading, 2013). Il sonno ha l'importante funzione di far conservare le informazioni, favorendo l'apprendimento e le funzioni mnemoniche, sostenendo il consolidamento di tali memorie. Infine, il sonno sembra legarsi strettamente alla funzione immunitaria.

Nel prossimo paragrafo andremo ad analizzare più nel dettaglio questi ultimi due concetti.

1.2.2. Sonno, memoria e stress

Il sonno sembra quindi essere necessario per il consolidamento della memoria, in quanto esso rafforzerebbe i ricordi, al contrario dello stato di veglia, nel quale il cervello “si limita” a codificare le informazioni in entrata (Rasch e Born, 2013).

Il *modello modale* di memoria di Atkinson e Shiffrin (1968; citato in Carlson et al., 2008), ci dice che il flusso di informazioni in entrata può assumere tre forme, ovvero memoria sensoriale, memoria a breve termine e memoria a lungo termine: i processi di memoria si compongono di stadi quali codifica, ritenzione e recupero che a loro volta consentono l'apprendimento di informazioni, in modo tale che il materiale venga immagazzinato e ricordato al momento del bisogno. A livello neurofisiologico, l'integrità dei circuiti dell'ippocampo è essenziale per poter reiterare e codificare informazioni e ricordi, soprattutto per la formazione dei così detti ricordi espliciti, in quanto l'ippocampo ha diverse connessioni con numerose regioni di entrambi gli emisferi cerebrali. Una prima ipotesi sul perché il sonno sia necessario per il consolidamento della memoria deriva dagli studi di Ebbinghaus (1850-1909).

Il sonno agirebbe proteggendo in maniera passiva la memoria da influenze di natura retroattiva, in quanto si notò che le informazioni vengono progressivamente perse, ovvero cadono nella cosiddetta *curva dell'oblio* poco dopo averle immagazzinate; tale fenomeno si ridurrebbe progressivamente se successivamente alla ritenzione di tali memorie avviene il sonno (Rasch e Born, 2013). Il sonno agirebbe quindi da “rifugio temporaneo” che allontana l'effetto dell'interferenza, mantenendo la traccia mnestica intatta. A tale proposito, il sonno REM sembra giocare un ruolo fondamentale nel consolidamento della memoria, in quanto, come si evince da studi sul modello animale (Rasch e Born, 2013), gli animali, testati con EEG mostrano una maggiore quantità di sonno REM successivamente all'apprendimento.

Il sonno potrebbe essere altresì coinvolto nella cancellazione o nel filtraggio delle memorie: il sonno REM sembra essere implicato nella rimozione delle “memorie indesiderate”. Un'altra ipotesi correlata al contenuto emotivo del ricordo (Rasch e Born, 2013), risiederebbe nel fatto che l'attuazione delle fasi di sonno, in particolare del sonno REM, dopo un evento spiacevole o di natura avversa, rafforzerebbe il contenuto emotivo associato al ricordo ma contemporaneamente ne ridurrebbe il tono emotivo, ovvero ogni volta che il ricordo viene reiterato cala il contenuto emotivo ma ne viene rafforzato il ricordo a livello mnemonico: tale processo è di natura adattiva, permettendo di affrontare situazioni simili a quelle vissute in precedenza. L'organizzazione ciclica del sonno e quindi anche i sistemi di consolidamento e di memoria variano da specie a specie: la lunghezza dei cicli di sonno REM e NREM aumenta con le dimensioni dell'encefalo, così come il livello di profondità della fase NREM aumenta in proporzione alla maturazione cerebrale della specie (Hobson, 2005).

La complessità della fase NREM è propria dei sistemi talamocorticali, i quali riescono a raggiungere la loro maggiore maturazione nella specie umana: le differenze tra il sonno nelle diverse specie e le loro capacità mnestiche dipendono quindi dalla differenza nelle funzioni cerebrali (Pace-Schott e Hobson, 2002).

In riferimento al tema “sonno e memoria” ricordiamo anche l’ipotesi di Tononi e Cirelli (2014), sull’omeostasi sinaptica: durante il sonno a onde lente vengono “selezionate” le sinapsi da preservare e quelle da sacrificare, meccanismo noto come densità e curvatura delle onde lente o *downscaling sinaptico*: secondo tale linea di pensiero, il sonno rappresenterebbe il “prezzo da pagare” per la plasticità. Infatti, durante la veglia, stato in cui solitamente avviene apprendimento da parte del cervello, essa richiede il rafforzamento delle connessioni in tutto l’encefalo. Durante il sonno invece, l’attività sinaptica viene rinormalizzata e l’omeostasi cellulare ripristinata.

Questo processo di down-selection è implicato nei meccanismi di consolidamento e integrazione della memoria (Tononi e Cirelli, 2014).

Pertanto, il meccanismo di downscaling sinaptico permette alle sinapsi maggiormente attive durante il sonno di sopravvivere mentre le sinapsi che lavorano di meno vengono depresse dal sistema: le sinapsi più forti “sopravvivono” a discapito delle altre. Un’ulteriore evidenza (Tononi e Cirelli, 2014), è data dalla correlazione tra regolazione omeostatica di bisogno di sonno e rafforzamento dell’attività sinaptica: sia nei ratti che negli esseri umani, successivamente allo svolgimento di compiti, o di generiche attività di apprendimento si notava un rafforzamento sinaptico e, soprattutto negli esseri umani, si potevano constatare migliori prestazioni del compito dopo il sonno (Tononi e Cirelli, 2014).

Sonno, stress e compromissione del sistema immunitario sembrano essere fortemente correlati, e tale correlazione va tenuta in considerazione in una possibile diagnosi di disturbi del sonno. Come ci esplicano Carlson e colleghi (2008), lo stress è identificabile come “un pattern di risposte fisiologiche, comportamentali, emotive e cognitive a stimoli che possono essere reali o immaginari e che vengono percepiti come una minaccia al proprio benessere” (p.572).

Come riportato precedentemente, la privazione di sonno può avere effetti estremamente avversi sulla salute dell'uomo e nei mammiferi in generale, sia che la privazione sia dovuta ad uno stile di vita non salutare o a problematiche che rendono difficoltoso l'addormentamento, come i disturbi del sonno.

Le prove più evidenti derivano dagli esperimenti sulla privazione di sonno nei ratti, in quanto se essi venivano privati di sonno per un periodo di 4-6 settimane incorrevano in numerose degenerazioni: si nutrivano ma non erano in grado di mantenere il proprio peso apparendo sostanzialmente debilitati e deboli, così come non erano più in grado di mantenere la propria temperatura corporea costante.

Infine, sopraggiungeva la morte, validando la tesi secondo la quale il sonno sia un comportamento in grado conservare l'equilibrio metabolico, termico ed immunitario (Zigmond et al., 2006).

Per quanto concerne il sistema immunitario, ulteriori evidenze lo legano al sonno: l'asse cervello- ipofisi media le risposte degli organismi alle richieste ambientali che ci circondano, consentendoci di adattarci anche a stress di natura inaspettata. Tale asse è formato da neuroni ipotalamici i quali liberano l'ormone di rilascio delle corticotropine, e dal circolo locale ipofisario fluiscono per raggiungere la corticale del surrene dove le cellule glucocorticoidi producono l'ormone cortisolo.

Aumenti cronici della secrezione di corticosteroidi possono essere dannosi per l'organismo e in particolare per le cellule ipocampali. Lo stress può infatti influire fortemente sull'organismo a livello di memoria e apprendimento, permettendo da una parte di trarre vantaggio da una situazione stressante ma può altresì incidere sul nostro sistema immunitario e sulle nostre difese. Infatti, le citochine sono proteine prodotte dai leucociti che svolgono un ruolo fondamentale nella sua regolazione, andando altresì ad influenzare per esempio l'eccessiva sonnolenza diurna e una certa quantità di disturbi del sonno (Chokroverty, 2010).

Nell'encefalo è presente un particolare sistema, ovvero il *sistema glinfatico*, molto simile al sistema linfatico, responsabile della rimozione di sostanze di scarto presenti nel sistema nervoso centrale (SNC): la rete linfatica si estende in tutti i tessuti ma l'SNC è completamente privo di tali vasi. Oltre all'eliminazione di rifiuti, il sistema glinfatico è responsabile della redistribuzione di importanti composti come glucosio, lipidi ecc. (Jessen et al., 2015). Il meccanismo di pulizia si attiva solo durante il sonno, nel quale vengono allontanate dal SNC molecole potenzialmente tossiche per i mammiferi come, per esempio, la proteina β -amiloide e la proteina Tau.

L'eliminazione di tali sostanze dannose per l'organismo sembra inoltre essere coinvolta nelle malattie neurodegenerative, come la malattia di Alzheimer in quanto l'accumulo nel cervello delle placche amiloidi porterebbe ad una maggiore insorgenza del morbo (Jessen et al., 2015). Il bisogno fisiologico di dormire potrebbe quindi essere legato all'eliminazione di prodotti di scarto dannosi e le proprietà ristorative del sonno sarebbero legate alla pulizia e all'eliminazione di sostanze nocive da parte del sistema glinfatico; la frammentazione o la privazione del sonno altererebbe il funzionamento del sistema glinfatico favorendo l'infiammazione e la degenerazione del SNC, portando ad una maggior insorgenza di malattie neurodegenerative (Jessen et al., 2015).

L'aumento delle citochine pro-infiammatorie è stato evidenziato durante la privazione di sonno causando eccessiva sonnolenza diurna e aumento della produzione di TNF α (fattore di necrosi tumorale). Distinguiamo in questo caso stress acuti e brevi, i quali possono portare ad un potenziamento della risposta e quindi a benefici per il sistema immunitario, da stress prolungati e cronici, come per esempio una privazione di sonno prolungata: uno stress acuto e cronico sopprime e deregola la risposta immunitaria rendendo così più esposti ad infezioni, malattie autoimmuni e rallentamento del processo di guarigione (Koolhaas et al., 2011).

1.3. Le problematiche derivanti da un cattivo sonno e dalle sue alterazioni

1.3.1. Identificazione clinica

Tematiche e problematiche legate al sonno sono spesso sottovalutate dalla popolazione in generale, ma esse se non diagnosticate e correttamente seguite, possono fare incorrere i pazienti che ne soffrono in seri problemi di salute; alcuni fattori epidemiologici come il sesso femminile, la vecchiaia, il basso livello di istruzione, lo stress ecc (Chokroverty, 2010), possono andare ad incidere sulla qualità del sonno degli individui. Soprattutto durante l'infanzia un sonno adeguato è essenziale per rendere al meglio nella quotidianità, in caso contrario possono insorgere disturbi comportamentali, disturbi da deficit di attenzione, aumento del rischio di obesità (Chokroverty, 2010).

La Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno o International Classification of Sleep Disorders (ICSD, 2014), identifica i principali disturbi del sonno in otto categorie: 1) insonnia; 2) disturbi del sonno correlati alla respirazione; 3) ipersonnie di origine centrale non dovute a disturbi respiratori o altre cause; 4) disturbi del ritmo circadiano del

sonno; 5) parasonnie; 6) disturbi del sonno legati al movimento; 7) sintomi isolati e varianti normali; 8) altri disturbi del sonno.

Tale classificazione è essenziale per un buon approccio clinico e terapeutico al paziente. L'ICSD si configura infatti come una delle principali fonti diagnostiche, epidemiologiche e di analisi riguardo i disturbi del sonno e dell'insonnia e viene utilizzata da ricercatori e medici in tale campo: stilata per la prima volta nel 1990 è giunta oramai alla sua terza edizione (ICSD-3) grazie all'apporto dell'American Academy of Sleep Medicine e all'European Sleep Research Society (Samani, 2009).

Analizziamo brevemente i disturbi del sonno più significativi:

Insonnie: sono molto frequenti nella popolazione in generale e si caratterizzano per l'incapacità nel prendere o nel mantenere il sonno; quindi, sono identificabili come un'esperienza di sonno insufficiente e ripercussioni diurne negative. Oltre ai sintomi notturni, infatti, si possono identificare anche sintomi di altra natura definiti come indicatori di un problema di insonnia come stanchezza, irritabilità, difficoltà a concentrarsi ecc.; spesso non vengono trovate cause che spieghino l'origine del disturbo ma sembrerebbe che i soggetti che soffrono di insonnia siano maggiormente sensibili allo stress mostrandosi iperattivi agli stimoli ambientali (Reading, 2013).

Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (o anche definite OSAS, ovvero Obstructive Sleep Apnea Syndrome): è un disturbo molto prevalente ma maggiormente presente nel sesso maschile rispetto a quello femminile, di età superiore ai 40 anni e affetti da obesità o dismorfismi cranio-facciali (Chokroverty, 2010). I sintomi possono essere divisi in due categorie principali, ovvero sintomi diurni e sintomi notturni (come russamento copioso, soffocamento durante il sonno, attività motorie anomale).

È stata dimostrata una forte associazione tra OSAS, mortalità e problematiche specifiche come ipertensione, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, aritmia, ictus ecc. (Chokroverty, 2010).

Narcolessia: caratterizzata da sonnolenza diurna, cataplessia, allucinazioni ipnagogiche e sonno notturno disturbato. Ha una maggiore influenza tra gli adolescenti, principalmente tra i 15 e i 30 anni (Chokroverty, 2010).

Sindrome delle gambe senza riposo: è la sindrome più comune tra i disturbi del movimento, la quale aumenta con l'avanzare dell'età. Le manifestazioni che si verificano negli arti inferiori sono descritte dai pazienti come sgradevoli quali formicolio, dolori, crampi, urgenza di muovere gli arti inferiori dopo una situazione di riposo, in particolare nelle ore serali (Chokroverty, 2010). Tale condizione ha un profondo impatto sulla qualità del sonno in generale, portando a difficoltà nell'addormentamento e nel mantenere il sonno.

Parasonnie: sono manifestazioni ipermotorie di diversa tipologia, ovvero movimenti anomali durante il sonno o durante i risvegli del sonno, che possono manifestarsi durante il sonno NREM (es. sonnambulismo) o durante il sonno REM (es. REM sleep behaviour disorder). Tali disturbi possono essere spesso scambiati per manifestazioni epilettiche. Possono essere più o meno disturbanti nella vita del paziente, in quanto alcune possono generare semplicemente fastidio nel compagno di letto mentre altre possono portare svantaggi al paziente stesso, conducendolo al risveglio (Chokroverty, 2010).

Disturbi alimentari correlati al sonno o *Sleep-Related Eating Disorder (SRED)*: si tratta di un tipo di parasonnia caratterizzata da episodi ripetuti durante il sonno di ingestione compulsiva di cibi o bevande. In questo caso intendiamo un disturbo notturno del sonno associato ad un disturbo del comportamento alimentare.

Più comune nel sesso femminile, si compone di episodi ricorrenti che portano il soggetto a mangiare e bere in maniera involontaria, in uno stato di incoscienza totale o parziale durante i risvegli parziali nel sonno, mostrando talvolta comportamenti alimentari bizzarri, come consumo di sostanze non commestibili o sostanze tossiche (Zawilska et al., 2010); spesso al risveglio, i soggetti non conservano ricordi di quanto accaduto (Chokroverty, 2010). Tale condizione può essere di natura idiopatica o di comorbidità con altri disturbi del sonno. Diversa è la definizione di alimentazione incontrollata notturna o *Night Eating Syndrome (NES)*, la quale induce il soggetto ad alimentarsi in modo compulsivo in orari serali/notturni, in quantità maggiori rispetto al resto della giornata. I pazienti affetti da NES non si nutrono in relazione ad uno stimolo di natura fisiologica, ma bensì ad una dimensione psichica correlata al concetto di *voracità* e si caratterizza per iperfagia (alimentazione eccessiva) serale e notturna, anoressia mattutina e insonnia (Zawilska et al., 2010). I soggetti affetti da NES, al contrario di quelli colpiti da SRED, sono coscienti durante gli episodi di alimentazione notturna (Zawilska et al., 2010).

1.3.2. Problematiche legate alla cattiva igiene del sonno

Ma come si possono identificare le cause di un cattivo sonno e soprattutto di una cattiva igiene del sonno e come possiamo accertare le problematiche che vi ruotano attorno? Le *Linee Guida* datate maggio 2019 dell'AIMS (Associazione Italiana di Medicina del Sonno), identificano l'igiene del sonno come “una serie di comportamenti che fisiologicamente favoriscono un buon sonno notturno”. Molto spesso, alla base di un disturbo del sonno vi è il non rispetto delle buone regole di igiene del sonno, ovvero regole per un buono stile di vita, che non comprendono utilizzi farmacologici, per modificare abitudini e comportamenti che ristabiliscano un normale ciclo sonno-veglia.

Possiamo raggrupparle sommariamente in tre macrocategorie:

1. *Norme ambientali*: le più intuitive, come i fattori di luce, la tranquillità durante il riposo... eliminando gli elementi di disturbo, in quanto l'ambiente in cui si dorme non dovrebbe ospitare altro che ciò che serve per dormire (è sconsigliabile quindi collocare televisori, computer in camera da letto... per evitare di instaurare "legami" poco rilassanti con il luogo).
2. *Norme dietetiche*: assunzione di caffeina o simili bevande eccitanti, bevande alcoliche, fumo di sigaretta e una dieta ricca di zuccheri possono andare ad inficiare fortemente la qualità del sonno. Evitare, nelle ore serali pasti molto abbondanti e ad alto consumo di proteine, preferendo invece alimenti a base di carboidrati.
3. *Norme comportamentali*: come per esempio evitare sonnellini diurni, non impegnarsi in attività troppo pesanti a livello intellettuale ed emotivo (studiare, lavorare, giocare ai videogiochi) prima di coricarsi.

Una buona conoscenza dell'igiene del sonno andrebbe incoraggiata sia nei pazienti con disturbi del sonno sia nei medici di medicina generale, in quanto talvolta c'è scarsa consapevolezza riguardo tali argomenti; principalmente, i due elementi da migliorare e su cui puntare per ristabilire una corretta igiene del sonno sono il perfezionamento dell'ambiente nel quale si dorme e "ottimizzare" i comportamenti per generare un buon sonno (Reading, 2013; Samani, 2009): i rumori presenti nella stanza, sia provenienti dal proprio compagno di letto o dall'ambiente esterno andrebbero eliminati, in quanto considerati dannosi per prendere sonno, così come la temperatura della stanza, la quale non deve essere troppo alta o troppo bassa. Generalmente, circa 30 minuti prima dell'addormentamento, i soggetti, soprattutto quelli con una lieve insonnia, dovrebbero cercare di rilassarsi, evitando pasti abbondanti, bevande ricche di caffeina ed esercizio fisico molto intenso.

A questo proposito è stato però dimostrato che una sessione di esercizio moderata o lieve nelle prime ore serale può altresì favorire l'addormentamento (Reading, 2013; Samani 2009).

Una buona igiene del sonno quindi composta da un ciclo sonno-veglia regolare, è fortemente raccomandabile per chi soffre di problemi dell'addormentamento e soprattutto nei casi di insonnia, in quanto tale organizzazione sette giorni su sette aiuta a regolarizzare i ritmi circadiani. Appare fondamentale quindi instaurare un rituale di addormentamento e darsi anche un limite massimo di tale attività: se circa entro 20 minuti non ci si è ancora addormentati, è meglio alzarsi e rilassarsi in un'altra stanza finché non si percepisce di avere di nuovo sonno.

Fare leva sulle convinzioni e sugli stereotipi legati al sonno è altresì fondamentale per attuare una buona ristrutturazione cognitiva del pensiero del soggetto, come per esempio l'idea che sia strettamente necessario dormire per otto ore consecutive altrimenti non si attua un riposo efficace: la durata e la qualità del sonno dipendono essenzialmente da differenze individuali ed esperienze personali. Altre regole utili oltre quelle sopra citate sono: non usare il letto per altre attività, come per esempio guardare la televisione o lavorare, non protrarre eccessivamente il tempo in cui si sta a letto, evitare di usare apparecchi elettronici poco prima di coricarsi ecc.

È fondamentale quindi migliorare la qualità del sonno così come la sua durata e la sua efficienza, cementando un senso di controllabilità sul proprio sonno e riducendo il disagio che può caratterizzare la veglia. In ultima analisi, nella valutazione globale del sonno degli individui, occorre porre attenzione sulla variabilità individuale, ovvero sull'ipnotipo (brevi, normali o lunghi dormitori) ed il cronotipo dei soggetti, che può diversificarsi in allodola e gufo: i primi più attivi al mattino e con la tendenza a coricarsi presto, mentre i

secondi meno attivi durante la mattina e maggiormente performanti nelle ore serali (Mazzoleni, 2013).

Tutte queste regole presuppongono un sano stile di vita ma se tale igiene del sonno non è sufficiente si può ricorrere a:

- Terapia farmacologica: come per esempio la melatonina, evitando ovviamente l'*abuso* di tali sostanze per riuscire a riposare.
- Approccio cognitivo-comportamentale (CBT-I): che include, tra le altre, tecniche di rilassamento o il rinforzo positivo (per esempio tornando ad associare il riposo al letto).

Le conseguenze della privazione di sonno o di un cattivo sonno possono quindi essere molto dannose per gli animali, nei quali la privazione di sonno porta al decesso (Everson et al., 1989) e a deregolazioni immunitarie e della temperatura.

Nell'uomo, la privazione di sonno e le conseguenze di un sonno cattivo possono portare a un generale rallentamento della velocità e della reattività, perdita di attenzione e irritabilità; in più possono insorgere anche conseguenze a livello superiore per quanto riguarda la memoria, le funzioni esecutive e la percezione. La cognizione in sé sembra essere molto colpita dalla mancanza di sonno e in modo particolare la *componente emozionale*. Un sonno perturbato o più corto del normale può quindi inficiare le normali prestazioni cognitive e i vari compiti che l'essere umano può svolgere e la privazione di sonno totale porta ad un peggioramento di attenzione, memoria e velocità di elaborazione. Contrariamente, se il sonno viene aumentato, quindi si lasciano dormire i soggetti più tempo del normale, le prestazioni cognitive migliorano considerevolmente, avvalorando la tesi secondo la quale ci sarebbe una relazione lineare tra sonno e funzionamento cognitivo: dormire di più porta a migliori prestazioni e viceversa (Mantua e Simonelli,

2019). Ricordiamo però che, come dormire poco può risultare dannoso, anche un sonno troppo elevato (oltre le 10 ore) può aumentare la mortalità dell'individuo e risultare pericoloso.

L'aspetto cognitivo e i compiti ad esso correlati vengono spesso valutati in laboratorio mediante, per esempio, test di vigilanza psicomotoria, perché tali compiti sembrano essere fortemente connessi alla perdita di sonno: vigilanza e attenzione sono coinvolti in relazione alla loro importanza nei processi cognitivi che non riguardano solo ed esclusivamente compiti di natura basica, ma anche e soprattutto compiti di ordine superiore (Mantua e Simonelli, 2019). Tali processi di ordine superiore sono importanti in quanto permettono una traslazione sulla vita di tutti i giorni come per esempio guidare l'automobile, prendere decisioni, rendere sul lavoro ecc. Nonostante la relazione tra perdita di sonno e problemi cognitivi sia quantomeno intuitiva, i *processi biologici* sottostanti tale processo non lo sono altrettanto.

Un'interessante ipotesi, proposta da Mantua e Simonelli nel 2019, suppone la presenza di un "terzo fattore" non identificabile per spiegare la relazione in esame: depressione, disturbi del sonno... aumentano a loro volta il bisogno di sonno, andando ad influenzare anche le prestazioni cognitive. L'ipotesi è molto stimolante, comprovata anche dal fatto che per esempio la depressione sembra agire su determinati domini cognitivi e non su altri, come per esempio quello verbale o spaziale. I dati sulla correlazione tra sonno e capacità attentive e cognitive sono ad oggi scarsi, in quanto spesso a livello di ricerca e di diagnosi sui pazienti manca quel pool di informazioni riguardanti i fattori circadiani del sonno, come per esempio picchi pomeridiani, qualità oggettiva del sonno, turni di lavoro, frequenza di fasi di jetlag ecc. Senza tali dati la conoscenza della correlazione tra sonno, funzionamento cognitivo ed altre comorbidità possibili è tuttora incompleta (Mantua e Simonelli, 2019).

1.3.3. Smartphone e sonno

Un interessante spunto di riflessione che si collega ai disturbi del sonno e dell'addormentamento è sempre il maggior utilizzo di apparecchiature elettroniche durante il corso della giornata, prima di coricarsi per riposare e soprattutto durante le ore notturne: l'uso crescente di smartphone e apparecchiature wireless ha un forte impatto sul nostro stile di vita e anche sulla nostra salute, in quanto nonostante la tecnologia sia uno strumento indispensabile al giorno d'oggi e renda la nostra vita e la nostra quotidianità più semplici, sembrerebbe oramai riconosciuta la correlazione tra l'utilizzo eccessivo di smartphone e apparecchi wireless ed un cattivo sonno. Nelle nostre società fortemente industrializzate, l'utilizzo della tecnologia per diversi scopi di vita e i sempre più frequenti e disponibili viaggi aerei, i quali attraversano fusi orari diversi, hanno creato le basi per desincronizzare i nostri ritmi circadiani e, di conseguenza, il nostro sonno (Scammell et al., 2017). Utilizzare, specialmente nelle ore serali, dispositivi elettronici che emettono luce blu, ritarda i ritmi circadiani e di conseguenza anche il momento dell'addormentamento, in quanto tali luci vanno a sopprimere il rilascio di melatonina aumentando la stanchezza durante le prime ore del mattino, con effetti sul sonno, sulle prestazioni (lavorative e scolastiche) e la sicurezza. Negli ultimi 50' anni si è infatti verificata una complessiva diminuzione delle ore di sonno nella popolazione, con conseguenze negative sulla salute in generale (Chang et al., 2015). Il problema nell'utilizzare tali apparecchi elettronici prima di coricarsi, risiederebbe nelle lunghezze d'onda corte che questi emettono, in quanto la luce, anche a bassa intensità, è uno stimolo potentissimo per gli esseri umani, in grado di attivare lo stato di vigilanza/allerta, portando ad una maggiore fatica nell'addormentamento e ad un elevato stato di vigilanza anche nei giorni successivi (Chang et al., 2015).

Chang e collaboratori in uno studio del 2015 hanno evidenziato che per esempio, rispetto alla lettura di un libro stampato su carta, la lettura di un libro in e-book prima di coricarsi per dormire, diminuisce la sonnolenza, sopprime la secrezione dell'ormone melatonina e diminuisce l'attività EEG; secondariamente leggere un libro in formato e-book prima di coricarsi sembra allungare la latenza del sonno, con conseguenze indesiderate (stanchezza, fatica nell'addormentamento...) anche nei giorni successivi. Da tali risultati si evince che utilizzare la tecnologia e gli apparecchi elettronici in modo cosciente è molto importante, soprattutto per le conseguenze a lungo termine che possono avere sul nostro sonno (come insonnia, disturbi in fase di sonno e disturbi dell'addormentamento) e sulla nostra salute (cancro, malattie cardiovascolari, diabete).

Nel capitolo seguente esamineremo le conseguenze di uno stile di vita sano in particolare nel contesto della dieta e le sue conseguenze sulla qualità del sonno.

CAPITOLO 2:

ALIMENTAZIONE E DIETA MEDITERRANEA

2.1. Alimentazione umana e stile di vita

2.1.1. Perché mangiamo?

Nel precedente capitolo ci siamo concentrati principalmente sul tema del sonno e sulle sue peculiarità, toccando solamente in maniera parziale gli altri possibili effetti che uno stile di vita sano può avere sulla nostra persona. L'*alimentazione*, tra le altre, si configura infatti come un importante tassello della nostra vita, in grado di incidere sul nostro umore, sul nostro stato mentale e sulla nostra salute. Ma di per sé, cosa ci spinge a mangiare?

È valido considerare l'alimentazione come la risultante di un *sistema regolatore* formato da diverse componenti, quali: una variabile di natura sistemica (la caratteristica da regolare), un set-point (il valore ottimale della variabile sistemica), un rilevatore (che monitora il valore della variabile sistemica) e infine, un meccanismo correttivo che riporta la variabile sistemica al punto di partenza (Carlson et al., 2008). Inizialmente, il processo che disciplina il comportamento alimentare e i suoi relativi sistemi motivazionali, venne spiegato tramite la cosiddetta *teoria di riduzione della pulsione*, concepita da Clark Hull nel 1943 (citato in Carlson et al., 2008), la quale afferma che un bisogno fisiologico non soddisfatto genera appunto la pulsione, la quale guida il comportamento: un comportamento che viene appreso ridurrebbe quindi la pulsione.

Tale teoria sembrava però non essere del tutto esaustiva, in quanto è evidente che non tutti i comportamenti appresi sono il risultato di una pulsione non soddisfatta, come ad esempio i comportamenti che sono rinforzati dalla stimolazione sessuale, i quali rappresentano un'evidente eccezione (Carlson et al., 2008).

Si pose quindi l'accento sullo *stato della pulsione*, per il quale la pulsione deve essere mantenuta ad un livello ottimale per essere soddisfatta, ma nemmeno tale concetto sembrava spiegare in modo del tutto completo ed esaustivo come funzionasse il comportamento alimentare e altri comportamenti motivati. Pertanto, non è possibile rilegare il comportamento alimentare ad *una sola* ed esclusiva variabile teorica (Carlson et al., 2008). Anche se da un punto di vista prettamente fisiologico, il senso di fame e di sazietà possono sembrare concetti analoghi, in realtà i fattori che ci spingono a mangiare e quelli che invece inibiscono il senso di fame sono diversi in modo sostanziale: possiamo infatti identificare fattori di natura *fisiologica* e fattori di natura *sociale e culturale*.

Per quanto concerne i fattori fisiologici, siamo in grado di sintetizzare brevemente tale concetto affermando che la causa più rilevante della fame negli esseri umani è la riduzione del livello di sostanze nutrienti nel corpo e nel cervello, in quanto i principali carburanti che dispensano energia sono rappresentati da *glucosio* e *acidi grassi* (Carlson et al., 2008). Quando il nostro sistema digerente contiene quindi del cibo, le sostanze nutritive vengono poi assorbite dal corpo tramite la circolazione sanguigna, nutrendo così le cellule. Due sono le riserve maggiori presenti nel nostro corpo, ovvero una riserva a breve termine e una riserva a lungo termine: la prima è rappresentata dal glicogeno a livello di muscoli e fegato, mentre la seconda è identificabile nel tessuto adiposo (o tessuto grasso) il quale è in grado di convertire le sostanze nutrienti ingerite in trigliceridi (ovvero i grassi) ed immagazzinarli.

Di contro, quando il sistema digerente è vuoto, il glucosio ricavato dal glicogeno immagazzinato precedentemente nel fegato permette di nutrire il cervello, mentre gli acidi grassi del tessuto adiposo nutrono tutti gli altri muscoli (Carlson et al., 2008). La fisiologia dell'alimentazione e dell'immagazzinamento del cibo verrà ripresa nel paragrafo successivo in modo più approfondito.

Concentriamoci ora sui fattori di natura sociale e culturale: è evidente che, quando si avvicina l'orario dei pasti, sentiamo in maniera sempre più preponderante il senso di fame, dato sia dal bisogno fisiologico di mangiare ma anche e soprattutto dall'*abitudine*. Sostanzialmente mangiamo anche grazie a fattori culturali e sociali, ma anche in base a stimoli di natura ambientale, come per esempio l'orologio appeso sul muro o il fatto che gli altri intorno a noi stiano mangiando (Carlson et al., 2008).

In aggiunta al *quando* mangiare, impariamo fin da bambini anche *quanto* e *cosa* mangiare, perché la nostra famiglia, il nostro ambiente (e di conseguenza il nostro stile di vita) influenzano le nostre abitudini alimentari. Il cibo che mangiamo dipende anche dalla nostra cultura di appartenenza, dalle abitudini che instauriamo fin dall'infanzia e da ciò che ci viene insegnato (Carlson et al., 2008). Stile cognitivo, percezioni di natura sensoriale ma anche abitudini ed informazioni sugli alimenti possono concorrere alla formazione dello stile alimentare degli individui anche se, soprattutto nelle culture occidentali, vengono sistematicamente messi in atto comportamenti definibili come "disturbati", cioè devianti rispetto alle normali norme di comportamento alimentare nei confronti del cibo (Fagnani et al., 2015). Anche i fattori genetici rappresentano una variabile importante che concorre alla formazione delle nostre abitudini alimentari e tale correlazione con lo stile alimentare è stata indagata tramite studi gemellari, sia etero che monozigoti: la promozione di una dieta "sana" deve passare da una cospicua disponibilità di cibi vari nei soggetti biologicamente e geneticamente più sensibili

(Fagnani et al., 2015). In modi non dissimili, altri fattori fisiologici ci inducono anche a smettere di mangiare: il primo fattore è ovviamente rappresentato dal senso di sazietà che percepiamo una volta terminato un pasto, in quanto nello stomaco sono presenti recettori in grado di identificare la quantità di cibo ingerita, la sua composizione e il suo valore nutritivo (Carlson et al., 2008).

Altri indicatori per smettere di mangiare sono prodotti dal tessuto adiposo stesso, come l'ormone *leptina* (anche definito fattore Ob), che ha forti effetti sul metabolismo e sull'alimentazione: si correla positivamente con l'incidenza di obesità e la sua concentrazione nel sangue si configura come direttamente proporzionale all'adiposità di una persona (Zigmond et al., 2006).

Sovrappeso e obesità, soprattutto di natura infantile, stanno pericolosamente interessando la salute globale, tanto da coniare il termine *globesity*, in primis per quanto concerne i paesi occidentali. Oltre al problema della sovralimentazione, stili di vita non salutari e pericolosi mettono sempre più a rischio la salute degli esseri umani: la nostra vita, incessantemente frenetica, i pesanti turni di lavoro, il cattivo sonno ecc., possono farci cadere in abitudini sbagliate, dal punto di vista alimentare, come eccedere con il cosiddetto *junk food* (cibo spazzatura), vivere una vita sedentaria, abusare di prodotti a base di tabacco o di bevande alcoliche. Come esplicitato in Linee Guida per una Sana Alimentazione (2018), si stima che l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), stima che ben il 41% degli Europei non fa attività fisica e segue una dieta ricca di grassi insaturi, incorrendo pericolosamente in malattie cardiache, ictus, diabete di tipo 2.

2.1.2. Principi regolatori del comportamento alimentare e omeostasi nell'ingestione di liquidi

Il comportamento alimentare è stato *ed è* oggetto di numerosi studi e ricerche, in quanto la funzione principale dell'ingestione degli alimenti è quella di sostenere l'organismo. La regolazione biologica dell'appetito è molto complessa e facente parte del più articolato sistema endocrino, il quale controlla le riserve energetiche e le sue funzioni, comprendendo organi, tessuti e circuiti neurali presenti in tutto il corpo (MacLean et al., 2017).

A livello prettamente *biologico*, possiamo identificare due principi che concorrono alla spiegazione dell'ingestione e della scomposizione degli alimenti: il principio di svuotamento/riempimento e il principio dell'omeostasi calorica. Il primo principio, più "tradizionale", è basato sul concetto di *svuotamento/riempimento* dello stomaco, secondo il quale uno stomaco vuoto richiede un recupero delle riserve energetiche tramite l'assunzione di cibo (Zigmond et al., 2006). Il secondo principio, definibile come *omeostasi calorica*, influenzerebbe la frequenza dei pasti e alimentarsi favorirebbe indirettamente tale omeostasi fornendo i nutrienti necessari all'organismo. Il fine ultimo dell'omeostasi calorica è quindi quello di conservare il metabolismo cellulare e tre sono le categorie di macronutrienti (carboidrati, lipidi e proteine), in grado di fornire energia all'organismo, anche se l'uso di questi tre elementi da parte del corpo umano è disciplinato dal tipo di tessuto interessato, in quanto molti tessuti tendono ad ossidare i carboidrati sotto forma di glucosio o di acidi grassi liberi (Zigmond et al., 2006).

Il glucosio è un elemento estremamente importante per quanto concerne il regolare funzionamento del cervello, visto che quantità sufficienti di glucosio concorrono al normale mantenimento dell'omeostasi.

Il fegato, e di conseguenza la funzionalità epatica, si configurano come fondamentali nel trasporto di energia, così come la secrezione insulinica: l'insulina permette infatti la captazione del glucosio dal sangue in circolo durante il periodo di deposito del cibo e di sazietà (Zigmond et al., 2006).

Diversi sono i fattori indicanti lo stato di sazietà dell'organismo come l'odore, il gusto o la consistenza del cibo, ma anche fattori presenti a livello intestinale, come per esempio i segnali gastrici: la parete gastrica è ricca di recettori, i quali inviano i propri segnali all'*ipotalamo* e alla *corteccia*, la quale riceve quindi il segnale di sazietà.

Uno dei peptidi metabolicamente più rilevanti è la colecistochinina (CCK), così come il glucagone e l'insulina in quanto il CCK è secreto durante i pasti e influenza la digestione (Zigmond et al., 2006). L'ingestione del cibo è anche legata al peso corporeo dei soggetti, in quanto peso corporeo e appetito sono mediati dall'assorbimento di particolari ormoni in circolo nel corpo, come leptina e insulina. Tali concetti sul controllo dell'ingestione degli alimenti, si concentrano prevalentemente sulle funzioni di stomaco, intestino e sul ruolo del sangue e dei suoi nutrienti, mentre le teorie che contemplano il ruolo del cervello e del sistema nervoso emersero solo negli anni cinquanta e sessanta del '900, dove prese piede l'*ipotesi ipotalamica dei due centri* (MacLean et al., 2017): tramite lesioni discrete dell'ipotalamo ventromediale (VMH) e dell'ipotalamo ventrolaterale (VLH) nei ratti da laboratorio, si poterono apprezzare variazioni a livello gastrointestinale, nel peso, nella mobilità e negli stimoli originati dal cibo stesso (Zigmond et al., 2006).

Recentemente, come ci spiegano MacLean e colleghi (2017), è stata abbracciata una diversa prospettiva sul controllo dell'appetito, basata sull'interazione tra tessuto adiposo e segnali provenienti dall'intestino, la quale permette un inquadramento più completo di alcuni aspetti come obesità, perdita e recupero del peso corporeo.

Il controllo dell'appetito è quindi regolato da una serie di fattori endocrini, neurali e sensori nutrienti: come abbiamo detto precedentemente, leptina ed insulina svolgono importanti funzioni nella regolazione dell'appetito, facendo convergere i propri recettori nel nucleo arcuato dell'ipotalamo e nelle regioni del tronco cerebrale e anche in aree come per esempio il nucleo accumbens e l'amigdala, cioè zone coinvolte nei processi di apprendimento e memoria e di conseguenza, nei processi decisionali e gratificanti dell'ingestione di cibo (MacLean et al., 2017).

Anche gusto, segnali olfattivi, spesa energetica e assunzione energetica influenzano l'ingestione degli alimenti: soprattutto nei bambini nella fase di crescita, si è notata una spiccata preferenza per i cibi molto dolci o salati e una certa avversione per i cibi più amari. I più piccoli imparano infatti molto presto l'associazione tra cibo e sapore gradevole/sgradevole e tale apprendimento avviene tramite il rapporto madre-figlio per mezzo del liquido amniotico prima e dal latte materno poi (MacLean et al., 2017). Madri che seguono diete ricche di alimenti sani e nutrienti come frutta o verdura trasmettono tali "sapori" ai propri figli aiutandoli così ad accettare diversi gusti e contribuendo ad un migliore svezzamento; al contrario, bambini allattati esclusivamente con latte artificiale, sono esposti ad una minore quantità di gusti rendendo più difficile la possibilità di seguire una dieta varia e sana in età adulta. Inoltre, fornire al bambino una dieta povera di zucchero e di sale sembra anche avere un effetto protettivo da possibili malattie future (MacLean et al., 2017). Nonostante ciò, tramite una cospicua rassegna della letteratura, Fagnani e collaboratori nel 2015 hanno evidenziato come il peso dell'ambiente individuale abbia influenze pressoché marginali sugli infanti rispetto all'influenza dell'ambiente familiare.

L'ambiente individuale sembra giocare un ruolo di rilievo più avanti, nell'età adulta, in quanto, per esempio nel corso dell'adolescenza cominciano ad emergere anche i primi disturbi del comportamento alimentare nella popolazione in generale (Fagnani et al., 2015).

Infine, riportiamo i processi dell'ingestione di acqua e di liquidi, e il principio dell'omeostasi osmotica, la quale previene grandi spostamenti di acqua nel corpo, permettendo la normale circolazione del sangue e dei tessuti. Bere e mantenersi idratati è fondamentale in quanto l'acqua è indispensabile per il sostentamento alla vita e di tutte le funzioni fisiologiche dell'organismo, in quanto l'acqua ha l'importante ruolo di fungere da solvente per la maggior parte dei nutrienti: digestione, assorbimento, trasporto di sostanze ed eliminazione di scorie sono infatti dispendiate dall'acqua e dalle sue componenti. Oltre a fungere da lubrificante per articolazioni e tessuti, essa è essenziale anche nella respirazione (le mucose corporee devono essere umide per funzionare adeguatamente) e nella termoregolazione del corpo. I meccanismi fisiologici che controllano l'assunzione di liquidi e la conseguente idratazione sono lo *stato di sete* e il *riassorbimento di acqua dai reni*; come indicato nelle Linee Guida per una Sana Alimentazione(<https://www.crea.gov.it/documents/59764/0/LINEEGUIDA+DEFINITIVO+%281%29.pdf/3c13ff3d-74dc-88d7-0985-4678aec18537?t=1579191262173>) tali meccanismi dipendono da diversi fattori tra cui l'età, la dieta, i fattori ambientali, l'esercizio fisico ecc.

Comprendiamo quindi quanto sia complesso ed articolato il controllo biologico dell'appetito, in quanto normalmente le influenze biologiche possono esercitare sia un controllo blando sul comportamento alimentare dell'uomo, sia una forza trainante, andando a condizionare la quantità e la qualità del cibo che si ingerisce.

La variabilità individuale dei soggetti rappresenta un fattore imprescindibile nell'instaurazione di nuovi regimi alimentari e dietetici e non può essere in alcun modo ignorata (MacLean et al., 2017).

2.1.3. Stili di vita salutari e non

L'*evoluzione culturale* è identificabile come il fattore primario che porta a modellare lo stile di vita degli esseri umani, ed è indirizzata da fattori di natura *psicologica* (Carlson et al., 2008) piuttosto che da forze biologiche, come accade nell'evoluzione biologica. Tale evoluzione culturale è il risultato sia dell'intelligenza umana che della sua capacità fisica, portando con sé diverse innovazioni e modificazioni (sociali, artistiche, politiche ecc.), che vengono tramandate culturalmente e soprattutto geneticamente.

Non esiste un solo stile di vita possibile e predominante, in quanto la grande complessità e varietà del nostro mondo ci permettono di scegliere come meglio vivere, secondo le nostre esigenze e le nostre peculiarità; esistono e vengono riconosciuti però stili di vita più e meno salutari, ed anche più o meno pericolosi, i quali sono *paradossalmente* mantenuti costanti nonostante siano dannosi per gli esseri umani (Carlson et al., 2008). Anche se seguire stili di vita poco salutari, come mangiare in modo scorretto, fumare o bere alcolici in modo eccessivo ecc., ha conseguenze avverse e negative sulla salute dell'uomo, tali comportamenti possono essere mantenuti a causa di fattori di natura biologica e psicologica, radicati in noi in maniera ancestrale e molto difficilmente sradicabili.

Ma per quale motivo questo accade? Cerchiamo di dare una spiegazione a tale interrogativo cominciando a parlare dello *stile alimentare*: i nostri meccanismi di relazione con il cibo, risentono dei cambiamenti a livello evolutivo che si sono susseguiti nel tempo nella nostra specie.

Anticamente, le popolazioni non avevano a disposizione le enormi quantità di cibo che abbiamo al giorno d'oggi, soffrendo talvolta le carestie e di conseguenza la fame; in aggiunta, i popoli antichi si muovevano maggiormente a causa del nomadismo, consumando molta più energia e necessitando di maggiori riserve di cibo (Palanza e Parmigiani, 2016).

La nostra dieta è certamente mutata nel corso del tempo, in quanto consumiamo in prevalenze più cibi grassi e dolci a discapito di frutta, ortaggi e cereali. In qualche modo, tale nostra estrema predisposizione a preferire cibi grassi, dolci o salati, risiede in una naturale selezione evolutiva nel prediligere cibi nutrienti: il nostro metabolismo è estremamente avido e conservativo, tendendo a scegliere cibi grassi e nutrienti per sopravvivere, in quanto in antichità mangiare il più possibile rappresentava un vantaggio.

Anche la nostra più spiccata avversione verso il gusto amaro, ritenuto in antichità come dannoso/velenoso, ci porta a preferire gusti dolci o salati, valutati come più "sicuri" e conservativi (MacLean et al., 2017).

La discrepanza tra i nostri vecchi geni e le nostre condizioni di vita odierne sta proprio nella possibilità di trovare il cibo senza sforzo di alcun tipo portandoci ad avere peculiari problemi di salute, le cosiddette *malattie del benessere* (Palanza e Parmigiani, 2016), come patologie coronariche, cancro, diabete ecc. Il principale responsabile di tali patologie a livello cardiaco, come infarto o arteriosclerosi, risiede nel *colesterolo nel siero*, composto presente naturalmente nel nostro organismo, suddivisibile in HDL (lipoproteina ad alta intensità) e LDL (lipoproteina a bassa intensità). L'HDL (o "colesterolo buono") ad alti livelli nel sangue, sembra essere inversamente associato a patologie di natura coronarica, assumendo una funzione protettiva; al contrario l'LDL (o "colesterolo cattivo") è fortemente associato all'insorgenza di placche arteriosclerotiche

(Carlson et al., 2008). Anche la *forma fisica* e l'esercizio fisico, in generale, rivestono un ruolo importante nel conseguire uno stile di vita sano, prevenendo anche l'insorgenza di malattie, soprattutto di origine coronarica: sembra infatti che compiere esercizio fisico regolarmente (idealmente, circa '30 minuti al giorno), aumenti la probabilità di vivere più a lungo, migliorando le capacità respiratorie, cardiache ecc. e abbia inoltre forti influenze sul benessere psicologico.

È soprattutto l'attività di tipo aerobico ad accrescere notevolmente il flusso ematico e la capacità respiratoria, rafforzando di conseguenza l'attività cardiaca e polmonare (Carlson et al., 2008).

I meccanismi che controllano fisiologicamente l'alimentazione sono quindi generalmente ben funzionanti ma, nonostante ciò, talvolta in alcune persone essa non è controllata in modo efficace, degenerando le condizioni fisiche e di salute, incorrendo in stati di sovrappeso o sottopeso in maniera anomala/incontrollata: ricordiamo quindi l'obesità, l'anoressia nervosa e la bulimia nervosa.

Queste ultime due rientrano nei cosiddetti Disturbi Del Comportamento Alimentare o DCA, ovvero quadri clinici complessi (Militerni, 2020):

- *Obesità*: condizione medica caratterizzata da un eccessivo accumulo di grasso corporeo il quale rappresenta un alto rischio per la salute e per la possibile insorgenza di malattie cardiovascolari, diabete, ipertensione ecc.: maggiore è il grasso in eccesso maggiore è il rischio. Il peso può essere controllato in base all'*indice di Massa Corporea* (IMC o BMI, Body Mass Index), ovvero il rapporto tra il peso dell'individuo moltiplicato per il quadrato della sua altezza. L'obesità può avere diverse cause, sia fisiologiche che psicologiche, anche se soprattutto nei paesi

maggiormente sviluppati, dilaga oramai in maniera sempre più preoccupante (Carlson et al., 2008).

- *Anoressia nervosa* (AN): condizione patologica caratterizzata da una deliberata perdita di peso, la quale può essere indotta e sostenuta dal soggetto stesso, contraddistinta dalla forte preoccupazione nel prendere peso o nell'alterata percezione della propria immagine corporea: si definisce un basso peso, quello inferiore ad un minimo normale in conformità all'età e al sesso del soggetto (DSM-V, 2013; Militerni, 2020). Insorge durante l'adolescenza e tipicamente nel sesso femminile, anche se, in misura minore ma consistente, anche i maschi sembrano esserne colpiti (rapporto tra casi femminili e maschili è di circa 10:1): si ritiene però che i casi nel sesso maschile siano di più di quanto emerga. Tale patologia è apparentemente più diffusa nei paesi maggiormente sviluppati ed industrializzati e le cause possono essere diverse e molteplici tra cui fattori predisponenti individuali, famigliari e sociali (Militerni, 2020). Più il peso diminuisce, più il corpo deve sostenersi a livello energetico, intaccando la massa magra, le funzioni metaboliche ed endocrine degenerando talvolta in infertilità, rischio di amenorrea, osteoporosi ecc.
- *Bulimia nervosa* (BN): si caratterizza per un quadro patologico con periodica ricorrenza ad episodi di natura parossistica di assunzione massiccia di cibo a cui seguono condotte di eliminazione con relativo senso di perdita di controllo sulla situazione (DSM-V, 2013; Militerni, 2020). Sono presenti ricorrenti comportamenti diretti a prevenire l'assunzione del peso corporeo, come vomito autoindotto, utilizzo di lassativi/diuretici o altri medicinali, come per esempio il digiuno eccessivo o una smisurata attività fisica (DSM-V, 2013). Anch'essa ha insorgenza nella prima adolescenza (rapporto tra casi femminili e maschili è di circa 20:1), ma si differenzia dall'anoressia nevosa per la variante del peso corporeo che rimane pressoché costante

o invariata e non presentandosi esclusivamente in episodi di anoressia nervosa (DSM-V, 2013).

Le differenze nell'assunzione di cibo tra uomini e donne sembrano essere associate maggiormente alla pressione sociale e agli stimoli ambientali che hanno effetti diversi nei due sessi. Congiuntamente, nelle ragazze e soprattutto in *età prepuberale*, è presente l'innalzamento dei livelli di estradiolo, fattore associato all'insorgenza del disturbo alimentare; i ragazzi, al contrario, sembrano essere investiti dal fattore protettivo testosterone, che svolge il ruolo opposto all'estradiolo (Fagnani et al., 2015). Sono presenti anche altri disturbi del comportamento alimentare come, per esempio, il *disturbo da alimentazione incontrollata* o la *fame emotiva*, ma in questa sezione abbiamo posto l'accento solo sui più diffusi.

Fumo e assunzione di bevande alcoliche: il fumo e l'abuso di alcol hanno effetti simili. Prodotti a base di tabacco risultano molto dannosi per gli esseri umani, generando cancro ai polmoni e malattie cardiovascolari. Le problematiche correlate possono essere date sia dall'ingestione diretta sia a causa del fumo passivo. La *nicotina*, contenuta nelle sigarette esercita forti effetti sul cuore e sul SNC, generando dipendenza fisica e psicologica, anche se la nicotina non è l'unico responsabile, ma è bensì dannosa la sua combinazione con altre sostanze contenute nelle sigarette, come il catrame o il monossido di carbonio: la nicotina aumenta la frequenza cardiaca, mentre il monossido di carbonio compete con l'ossigeno nel legame all'emoglobina e deprime la muscolatura cardiaca dell'adeguato apporto di ossigeno necessario (Carlson et al., 2008). L'assunzione di bevande alcoliche ha forti effetti a livello fisico e psicologico, generando il cosiddetto stato di *euforia*. L'alcolismo è altresì identificabile come dipendenza da etanolo, sostanza psicoattiva che agisce sul funzionamento del SNC: più alcol viene consumato, più le cellule nervose vengono depresse, portando scarso controllo degli impulsi, perdita di memoria, incapacità

di prendere decisioni ecc. L'alcol viene assorbito molto rapidamente da stomaco ed intestino e viene redistribuito a livello circolatorio in tutto il resto del corpo, con effetti sul fegato e sulla funzionalità epatica (Carlson et al., 2008).

2.2. La Dieta Mediterranea

2.2.1. La sua storia

In che termini la *Dieta Mediterranea* può influire sullo stato di benessere di una persona? La relazione tra alimentazione corretta, salute e nutrizione è molto stretta e parlando di Dieta Mediterranea non si intende una semplice indicazione geografica, ma bensì un modello alimentare, o meglio uno *stile di vita*, legato al mantenimento della salute e alla prevenzione di determinate patologie. Sebbene l'identificazione di tale dieta come stile di vita sano ed universalmente riconosciuto sia avvenuta solo in seguito, sia il nome che il concetto principe di tale teoria della nutrizione sono stati ideati dal biologo e fisiologo statunitense *Ansel Keys* (1904- 2004) e dalla moglie *Margaret Haney*, biologa della Mayo Foundation. I due coniugi avevo già ideato in precedenza la cosiddetta Razione K (la lettera K proprio in onore di Keys), ovvero un kit alimentare di soccorso dato in dotazione all'esercito statunitense durante la Seconda Guerra Mondiale (Moro, 2016).

Proprio per tale invenzione particolarmente apprezzata dall'esercito americano, Keys, alla fine del secondo conflitto mondiale, venne invitato al primo congresso internazionale della FAO (Food and Agriculture Organization) e durante il suo intervento spiegò che mediamente in America circa il 50% degli uomini tra i 39 e i 59 anni moriva per complicanze cardiovascolari. (Moro, 2016).

Anche se all'epoca questo si configurava come un problema rilevante e le cause fossero ignote, i colleghi di Keys non sembravano interessati a tale problematica. Solamente Gino Bergami, professore di fisiologia al Policlinico di Napoli, mostrò interesse nei confronti di tale argomento dato che nel suo ospedale nel cuore del Sud Italia, eventi di natura occorreano *molto meno frequentemente*: il professor Bergamini invitò così Keys e la moglie nella regione Campania per studiare in modo più approfondito il motivo di tale discrepanza tra Italia e Stati Uniti d'America (Moro, 2016).

Keys e Haney prelevarono diversi campioni di sangue da uomini lavoratori in una acciaieria di Napoli e li confrontarono con quelli dei pazienti americani: i livelli di colesterolo dei pazienti italiani erano considerevolmente più bassi di quelli dei pazienti americani. I due studiosi si resero pertanto conto che la differenza sostanziale tra le due popolazioni in esame era da ricercarsi nella *dieta* seguita. Per verificare tale ipotesi, Keys con l'aiuto dello stesso Bergamini, ideò il più grande progetto di ricerca epidemiologica sulla nutrizione mai fatto prima di allora, ovvero il *Seven Countries Study* (o studio dei Setti Paesi), dove mise a confronto diete adottate negli Stati Uniti d'America, Italia, Grecia, Jugoslavia, Finlandia e Giappone, per verificare benefici e criticità a livello di salute cardiovascolare (Moro, 2016). Lo studio longitudinale dimostrò una evidente correlazione tra colesterolo nel sangue e consumo di grassi di origine animale e un indice di mortalità inferiore nei soggetti che seguivano un regime alimentare ricco di grassi saturi, con una dieta composta principalmente da verdure, frutta, carne bianca, pesce e un po' di pasta quando possibile (Moro, 2016).

Come ci spiega sempre Elisabetta Moro, “i Keys scoprirono (...) inoltre che i piatti simbolo della classe operaia erano la minestra di fagioli, di zucca, di piselli, di zucchine” (p.20), facendoci comprendere l'importanza dei legumi come sostituti della carne.

Il termine “Dieta Mediterranea” è infatti un’indicazione generica che può essere data a modelli dietetici di popolazioni che affacciano sul Mar Mediterraneo, luoghi con una stragrande presenza di alimenti come ortaggi, cereali, legumi ecc. Keys dimostrò gli evidenti benefici della Dieta Mediterranea sulla salute dei partecipanti allo studio in quanto tale tipo di dieta si associa positivamente con la prevenzione di malattie di natura cardiovascolare, diabete di tipo 2, obesità e malattie oncologiche (Tosti et al., 2018).

Tali risultati dovettero far ricredere i colleghi più scettici di Keys, in quanto sembrava paradossale, in un mondo dilaniato dalla fine della Seconda Guerra Mondiale, che una dieta povera seguita da alcuni contadini del Sud Italia fosse migliore di quella dei ricchi e facoltosi manager americani (Moro, 2016).

La Dieta Mediterranea si basa quindi su cucine tradizionali, specialmente di paesi come Italia e Grecia e viene successivamente inserita dall’UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization) nel 2010, tra i patrimoni immateriali dell’umanità per il suo enorme valore culturale. In *Linee Guida per una Sana Alimentazione* (2018) è definita infatti come “un patrimonio culturale immateriale millenario, vivo e in continua evoluzione, condiviso da tutti i Paesi del Mediterraneo, che incorpora saperi, sapori, ricette, prodotti alimentari, coltivazioni e spazi sociali legati al territorio” (p.141). L’UNESCO non ha quindi solo premiato la dieta in quanto tale, ma ha riconosciuto la DM come un complesso di abilità e conoscenze dallo spirito pratico ma anche tradizionale, in un connubio che va dal paesaggio alla tavola (Moro, 2016).

La DM è stata anche indicata come una delle diete più sostenibili del pianeta, per il suo minimo impatto sull’ambiente in una prospettiva di Green Economy.

La caratteristica principale della DM è la *varietà* con cui vengono assunti gli alimenti, uno stile di vita improntato sulla frugalità alimentare, con predisposizione per vegetali, frutta, un apporto energetico mai eccessivo e una costante ma moderata attività fisica.

Congiuntamente, l'adozione del modello di tale dieta consente la conservazione della cultura del cibo, della biodiversità e la conoscenza di alimenti locali.

Possiamo identificare sinteticamente in questo tipo di dieta, alimenti di origine vegetale, basso consumo di prodotti a base animale e di cibi altamente lavorati, con le seguenti caratteristiche di assunzione:

1. Varietà di cereali integrali e legumi minimamente lavorati.
2. Frutta e verdura fresca consumate quotidianamente e di stagione.
3. Utilizzo di olio extra-vergine di oliva prevalentemente a crudo.
4. Moderato consumo di pesce (preferibilmente quello azzurro).
5. Latticini (yogurt, formaggi...) in quantità ridotte. Eliminare il consumo di panna, burro e latte, ad eccezione del suo utilizzo nel caffè e nella preparazione dei cibi per neonati.
6. Consumare moderatamente ma con regolarità carni rosse lavorate (una, due volte alla settimana). In alternative alle carni, come alimenti proteici, preferire le uova o i legumi.
7. Limitare l'uso di sale e di bevande alcoliche durante i pasti.
8. Vino rosso consumato in quantità moderate, esclusivamente durante i pasti (Tosti et al., 2018).

Il meccanismo esatto che spieghi in modo preciso e puntuale come l'adesione ad una dieta in stile mediterraneo abbia effetti favorevoli non è ad oggi noto (Tosti et al., 2018). Essenzialmente però, i più importanti adattamenti indotti da tale modello dietetico sono identificabili in: a) protezione contro lo stress di tipo ossidativo, b) abbassamento del tasso ematico dei lipidi, c) protezione e modificazione dei fattori di crescita tumorale. (Tosti et al., 2018).

In aggiunta, l'adesione al modello di Dieta Mediterranea può avere effetti protettivi per quanto concerne malattie di natura vascolare, ictus, diabete, malattie di tipo allergico e recentemente, è stata evidenziata una associazione positiva anche per quanto riguarda le malattie neurodegenerative quali la malattia Parkinson e il morbo di Alzheimer (Tosti et al., 2018).

Nonostante la comunità scientifica si sia espressa nel tempo a favore di regimi nutritivi che favoriscono la salute metabolica dell'organismo, la relazione tra nutrizione e salute sembra essere presa seriamente in considerazione dalle persone solamente in un contesto dietetico volto, per esempio, alla perdita di peso o in particolari condizioni di salute, senza contare *l'impatto preventivo* che l'alimentazione può avere sulla nostra vita (Vitale et al., 2018).

In tal senso, l'ingestione di certi alimenti ha un forte impatto sulla salute non solo per quanto riguarda i singoli nutrienti ma soprattutto per le importanti interazioni date dai *non-nutrienti* come minerali, antiossidanti, fibre ecc. (Vitale et al., 2018).

2.2.2. Componenti della Dieta Mediterranea

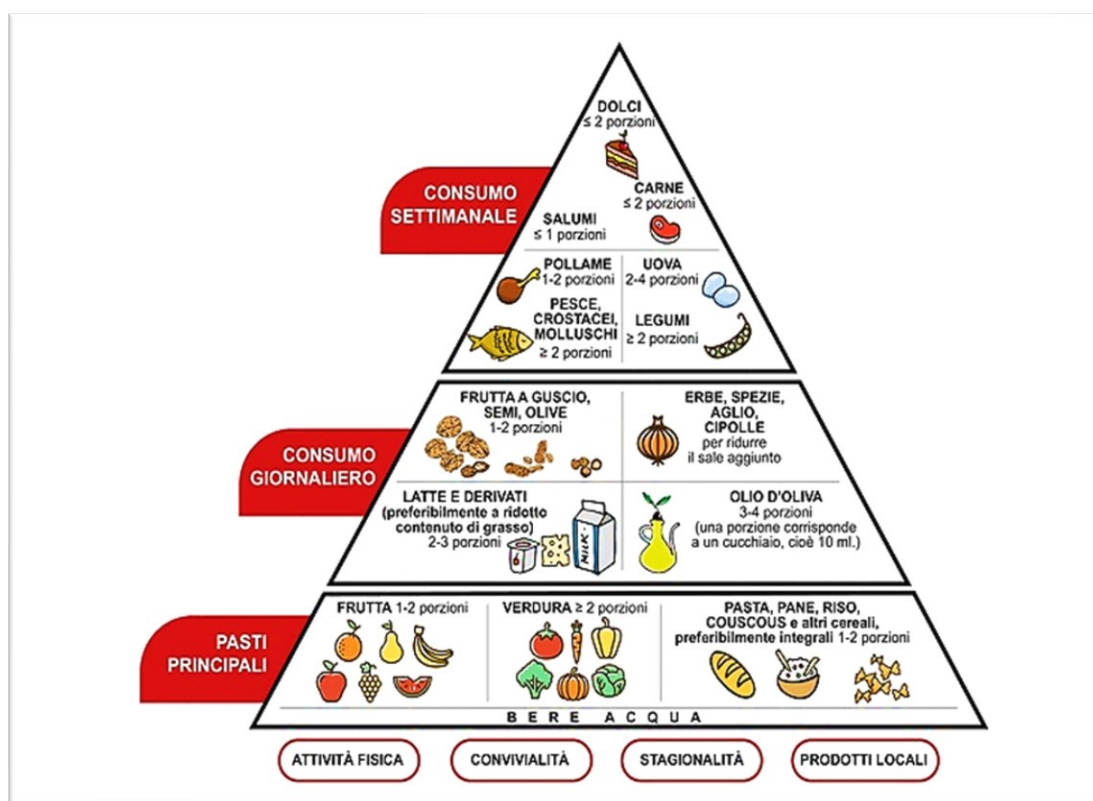


Figura 2. La Piramide Alimentare mediterranea. Componenti della Dieta Mediterranea suddivisi in base alle quantità di consumo giornaliero e settimanale (immagine tratta da <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/alimentazione/dieta-mediterranea-una-piramide-di-salute>, 2011).

Come si evince in *Figura 2*, possiamo immaginare la Dieta Mediterranea come una piramide, una forma semplice ed intuitiva creata inizialmente dalla Old Ways Association, come strumento pedagogico per invogliare la popolazione mondiale a seguire questo stile di vita (Moro, 2016). La piramide alimentare divide proporzionalmente gli alimenti e le attività da svolgere per il conseguimento di una dieta sana ed equilibrata: nella parte più in basso troviamo gli elementi più importanti, essenziali per un sano stile di vita, mentre più si sale meno il fabbisogno degli elementi indicati è necessario.

Alla base abbiamo quindi:

- *Attività fisica regolare associata a riposo adeguato*; i fabbisogni nutrizionali dell'individuo vanno personalizzati in base alle esigenze, soprattutto nei più piccoli. Dormire è considerato fondamentale in quanto permette un “reset” biologico globale e il consolidamento di nuove sinapsi.
- *Convivialità*: stare insieme, mangiare insieme e comunicare. Queste attività durante il pasto favoriscono la masticazione lenta.
- *Stagionalità, biodiversità e consumo di prodotti locali*: assumere il giusto fabbisogno di vitamine e minerali con il minor bisogno di conservazione.
- Infine, aggiungiamo le “*culinary activities*”: saper cucinare rendendosi consapevoli degli ingredienti, delle porzioni e dei condimenti (Dieta Mediterranea: una piramide di salute, 2011: <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/alimentazione/dieta-mediterranea-una-piramide-di-salute>).

Tutte le informazioni riguardo i principi nutritivi e le raccomandazioni per quanto riguarda i nutrienti e l'alimentazione sono contenute nel *LARN* (Livelli di Assunzione Raccomandata di Nutrizione), testo stilato dalla Società Italiana Nutrizione Umana¹, il quale racchiude il consensus generale basato su dati scientifici nazionali ed internazionale. Riguarda la popolazione in senso lato, cioè bambini, adulti anziani e donne in gravidanza.

¹ Se interessati, per approfondire il tema della nutrizione consultare il sito della Società Italiana Nutrizione Umana dedicata ai documenti (<https://sinu.it/>).

Ricordiamo i maggiori nutrienti necessari al nostro fabbisogno:

1. *Proteine*: il loro fabbisogno deve essere costante, soprattutto durante la crescita; le proteine di origine vegetale (per esempio contenute nei legumi) sono diverse da quelle di origine animale e preferibili in sostituzione della carne.
2. *Grassi*: devono essere assunti in quantità importanti in tenera età, includendo anche i grassi polinsaturi ricordando che una dieta ricca di grassi può avere effetti negativi soprattutto con l'avanzamento dell'età.
3. *Carboidrati*: sono il vero regolatore del metabolismo e la quantità da assumere dipende dalla attività muscolare che un individuo svolge.
4. *Oligonutrienti*: rappresentati dalla vitamina B12, sodio, ferro, zinco e calcio, necessari per un corretto funzionamento dell'organismo.
5. *Acidi grassi e omega 3*: cioè grassi polinsaturi, contenuti per esempio nel pesce azzurro, importanti per la protezione dell'apparato cardiovascolare, del sistema nervoso e dell'apparato visivo (Dieta Mediterranea: una piramide di salute, 2011: <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/alimentazione/dieta-mediterranea-una-piramide-di-salute>).

La Dieta Mediterranea essendo ricca di verdure, cereali, legumi, frutta e frutta secca, semi e olio extravergine di oliva concorre al corretto apporto di vitamine antiossidanti (vitamina C e E, Beta-carotene ecc.), sostanze fitochimiche e minerali, come per esempio il selenio, ricco di proprietà antiossidanti e protettore nei confronti dello stress ossidativo (Tosti et al., 2018), licopene (contenuto nei pomodori), sulforafano (presente nelle verdure crude) ed acido ferulico (presente nei cereali), (Tosti et al., 2018), indispensabili per il regolare funzionamento del nostro corpo.

Per concludere, possiamo definire la DM come un modello di dieta sostenibile, a livello di conservazione del territorio, socioculturale e conviviale, ponendo l'accento sull'importanza dello stare insieme, a tavola, conservando le tradizioni popolari, facendoci comprendere che tale modello alimentare è molto più della somma degli alimenti consumati.

Tali informazioni ci fanno comprendere l'importanza della Dieta Mediterranea e della nutrizione, in associazione a ciò che mangiamo, quanto mangiamo e all'impatto che gli alimenti che consumiamo hanno sulla nostra salute e sul nostro territorio (Tosti et al., 2018).

Ma quali sono gli specifici effetti benefici della Dieta Mediterranea sulla nostra salute e sulla salute del nostro pianeta? Mangiare in modo più sano può davvero aiutarci a vivere una vita in buona salute e soprattutto in maniera più sostenibile? Che impatto può avere uno stile di vita ispirato ai precetti della Dieta Mediterranea sul sonno?

Nel prossimo paragrafo una rassegna di studi sull'argomento chiarirà in modo più approfondito tali dubbi.

2.3. Studi e benefici della Dieta Mediterranea: come possiamo integrarla nella nostra vita

2.3.1. Studi a confronto

Gli studi di letteratura scientifica hanno documentato i benefici clinici derivanti dalla Dieta Mediterranea in diversi scenari. I primi effetti che possiamo notare con l'assunzione di questo tipo di regime dietetico sono soprattutto a *livello cardiovascolare*.

Le malattie cardiovascolari sono una delle principali cause di morte al mondo sia tra gli uomini che tra le donne e nella maggior parte dei casi sono generate dai livelli di colesterolo molto alti nel sangue. In uno studio tenutosi a Lione su pazienti che avevano già avuto in anamnesi un infarto miocardico, venne dimostrato che l'adesione ad un regime alimentare simile a quello mediterraneo, portava i soggetti coinvolti ad avere una riduzione del 70 % della mortalità per eventi di natura cardiovascolare (Tosti et al., 2018).

Il diabete di tipo 2, anche detto diabete mellito, si configura come una patologia metabolica dell'adulto data da un'alta concentrazione di glucosio a livello del sangue con refrattarietà all'azione dell'insulina, (Zigmond et al., 2006) favorita da sovrappeso e obesità. In uno studio condotto nel 2018, Vitale e collaboratori esplorarono l'associazione tra adozione dello stile alimentare mediterraneo ed insorgenza di diabete di tipo 2: dalle conclusioni di tale studio sembra evidente che la Dieta Mediterranea pur non potendo sostituire una terapia farmacologica ad hoc, riesca ad aiutare a tenere congiuntamente sotto controllo il peso, la quantità di zuccheri ingeriti e di conseguenza, la glicemia, diminuendo la probabilità di insorgenza di un evento cardiovascolare avverso (Vitale et al., 2018).

La restrizione calorica, senza incorrere nella malnutrizione, si è rivelata particolarmente efficace nella prevenzione di *tumori* sia in ratti che in scimmie da laboratorio; negli esseri umani ciò si traduce in una riduzione dei fattori ormonali implicati nella patogenesi dei tipi di cancro più "comuni" e anche nelle malattie definite dell'invecchiamento (Tosti et al., 2018). Nonostante il modello di Dieta Mediterranea non richieda un conteggio di calorie costante, consumare una minore quantità o addirittura sostituire del tutto, alimenti altamente lavorati e raffinati (carni rosse, salumi, cibi confezionati ecc.), con frutta, verdura, cereali e legumi, porta ad una significativa perdita di peso: in questo senso la perdita di peso corporeo si dimostra un fattore fondamentale, perché permette

l'abbassamento degli indici glicemici. In più, una dieta ricca di fibre come la Dieta Mediterranea è positivamente correlata con la prevenzione del tumore al colon, il tipo di tumore più diffuso nei paesi occidentali (Tosti et al., 2018). L'aumento dello *stress ossidativo*, ovvero alterazioni a livello cellulare e dei tessuti quando esposti ad agenti ossidanti, è fortemente implicato nella patogenesi delle malattie cardiovascolari, nella diagnosi di cancro e in altre patologie di natura cronica, inclusa la demenza (Tosti et al., 2018).

Assunzione di alimenti antiossidanti nella dieta (frutti rossi, verdura come spinaci o broccoli ecc.), può aiutare nella prevenzione delle cosiddette placche sclerotiche causate dalla ossidazione delle lipoproteine, ovvero il colesterolo. In un recente studio randomizzato (Tosti et al., 2018), soggetti che seguivano una Dieta Mediterranea con l'aggiunta di olio extra vergine di oliva (rigorosamente a crudo), presentavano una consistente riduzione del colesterolo LDL.

Per concludere, uno studio di metanalisi condotto da Sofi e collaboratori nel 2008, ha esaminato l'associazione tra l'aderenza alla Dieta Mediterranea e la probabilità di morte o di incorrere in patologie di natura cronica: è stata operata una analisi complessiva della letteratura che comprendeva ben 1,5 milioni soggetti sani e 40000 soggetti che avevano avuto eventi cardiaci fatali e non fatali. L'adesione al modello mediterraneo ha dimostrato una elevata associazione con un ridotto rischio di mortalità globale, ridotto rischio di mortalità per patologie cardiovascolari, minor incidenza di cancro, malattia di Parkinson e morbo di Alzheimer. Una maggiore aderenza ad uno stile alimentare mediterraneo può quindi avere un alto valore protettivo nei confronti della mortalità e delle morbilità in senso generale (Sofi et al., 2008). Tale studio è interessante perché permette di concentrarsi non tanto sulla relazione tra stile alimentare e presenza di malattie, ma bensì sui singoli componenti nutritivi e sulla dieta in toto.

2.3.2. Altri benefici della Dieta Mediterranea

Oltre agli evidenti benefici per la salute, l'adozione di uno stile di vita basato sul modello mediterraneo ha un enorme impatto sull'ambiente e sul territorio: il cambiamento climatico affligge sempre più fortemente il nostro pianeta, complici anche l'inquinamento, allevamenti e pesca intensiva e lo sfruttamento di risorse naturali limitate. È stato stimato tramite uno studio condotto da Sáez-Almendros e colleghi nel 2013 sulle *impronte ambientali dell'uomo e i modelli dietetici*, che l'assunzione di tale stile di vita ridurrebbe le emissioni di gas serra di circa il 72%. Congiuntamente, sarebbe anche in grado di ridurre lo sfruttamento del suolo e dei terreni agricoli del 58%, in quanto la filiera produttiva di carne e latticini è il maggiore produttore di diossido di carbonio (CO₂) del pianeta: di conseguenza, l'assunzione di un modello dietetico mediterraneo porterebbe ad un maggiore consumo di vegetali a discapito di prodotti di origine animale, eliminando, o per lo meno, riducendo di molto la quantità degli allevamenti intensivi (Sáez-Almendros et al., 2013). La minor quantità di allevamenti intensivi porterebbe quindi ad un minor dispendio di energia totale (stimato in circa il 52% in meno) e ad un minore consumo di acqua, per un totale complessivo di circa 2000 litri risparmiati ogni giorno (Sáez-Almendros et al., 2013). Contrariamente, l'adesione ad un modello dietetico prettamente occidentale, basato sul consumo di alimenti fortemente lavorati (carne, insaccati, alimenti confezionati), porterebbe ad un aumento dei valori indicati compreso tra il 12 e il 17 % (Sáez-Almendros et al., 2013). La Dieta Mediterranea è quindi uno stile di vita auspicabilmente adottabile, non solo per i suoi evidenti benefici sulla salute umana, ma anche per il suo evidente valore nel mantenimento delle attività tradizionali, della convivialità e in un utilizzo cosciente del territorio, creando un sodalizio imprescindibile tra *salute, nutrizione e consapevolezza*.

Proprio per l'importanza di tale connubio, è fondamentale porre maggiore attenzione sulla salute del cittadino, il quale dovrebbe essere maggiormente consapevole di modelli dietetici alternativi, e sulla salute pubblica in generale, attuando programmi di prevenzione e maggiore coscienza nei medici di base, un ponte fondamentale tra paziente medico specialista, psicologo, nutrizionista.

In questo senso, è fondamentale porre l'accento su due aspetti talvolta trascurati dai pazienti ma imprescindibilmente e indissolubilmente legati: nutrizione e igiene del sonno.

Nel prossimo capitolo indagheremo quindi la correlazione tra sonno e i suoi disturbi (in particolare nel contesto dell'insonnia cronica) e lo stile alimentare proposto dalla Dieta Mediterranea, per indagare la presenza di benefici e risvolti possibili sulla salute delle persone.

CAPITOLO 3:

CORRELAZIONE TRA INSONNIA CRONICA E DIETA MEDITERRANEA

3.1. I disturbi del sonno nel dettaglio: l'insonnia cronica

Dopo aver spiegato ed evidenziato le singole peculiarità dei due macro-argomenti (ovvero sonno e Dieta Mediterranea), ci concentreremo ora più nel dettaglio sul loro legame, partendo proprio da un disturbo del sonno assai diffuso e particolarmente invalidante per quanto concerne la popolazione in generale, ovvero l'*insonnia cronica*.

L'insonnia, si configura genericamente come un'esperienza di sonno insufficiente e/o di scarsa qualità o più precisamente, come: “una sensazione soggettiva di sonno insufficiente, insoddisfacente o non riposante, che causa disagio e può indurre disturbi diurni come sonnolenza, ansia e deficit di concentrazione e di memoria” (p.11), (Samani, 2009).

Nel primo capitolo, in particolare nel paragrafo 1.3.1., abbiamo citato la Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno o International Classification of Sleep Disorders (ICSD, 2014) e le otto categorie principali che la compongono. Gli attuali criteri diagnostici (ICSD-3) definiscono l'insonnia come una condizione clinica caratterizzata da:

Criterio A (almeno uno tra): 1) difficoltà a iniziare il sonno; 2) difficoltà a mantenere il sonno, 3) risveglio anticipato rispetto all'orario desiderato; 4) difficoltà ad andare a dormire ad un orario appropriato; 5) difficoltà a dormire senza l'intervento di un caregiver.

Criterio B evidenza di disturbi diurni secondari all'insonnia stessa tra cui: fatica/malessere, deficit di memoria/attenzione/concentrazione, compromissione delle performance sociali/lavorative/familiari/accademiche come conseguenza dell'insonnia, disturbo del tono dell'umore, sonnolenza diurna, disturbi comportamentali (iperattività/deficit di attenzione/aggressività), calo di motivazione/iniziativa/energia, maggiore rischio di errori/incidenti stradali, preoccupazione soggettiva per le problematiche di sonno.

Criterio C: il disturbo non deve essere meglio spiegato da impossibilità a dormire per mancanza di opportunità/circostanze sfavorevoli.

Criterio D: il disturbo perdura per almeno 3 volte a settimana.

Criterio E: il disturbo e i sintomi diurni persistono da almeno 3 mesi.

Criterio F: non esistono ulteriori spiegazioni alla base della sintomatologia del paziente.

L'esperienza di insonnia è generata da un'alterazione di meccanismi di natura fisiologica che disciplinano il sonno, i quali influenzano la sensazione soggettiva di benessere e alterano altresì lo stato cognitivo, psichico e somatico dell'individuo, incidendo negativamente sul funzionamento del sistema nervoso (Samani, 2009). I sintomi notturni, che consistono per esempio nella difficoltà nel prendere o mantenere il sonno, fatica nell'addormentarsi, riposare poco e male, sono i principali indicatori dello stato di insonnia, mentre i sintomi diurni, come per esempio astenia, sonnolenza, mancanza di

concentrazione... possono avere pesanti implicazioni sulla qualità della vita del soggetto che ne soffre, sia a livello fisico che psicologico.

In *Figura 3*, possiamo trovare un'immagine che descrive sinteticamente l'algoritmo clinico per il trattamento del paziente con disturbo d'addormentamento e/o di mantenimento del sonno. Se il disturbo si presenta come clinicamente rilevante, in associazione a cicli sonno-veglia sincronizzati con i ritmi circadiani, la prima strada da percorrere è quella della psico-educazione e della prevenzione tramite regole di igiene del sonno.

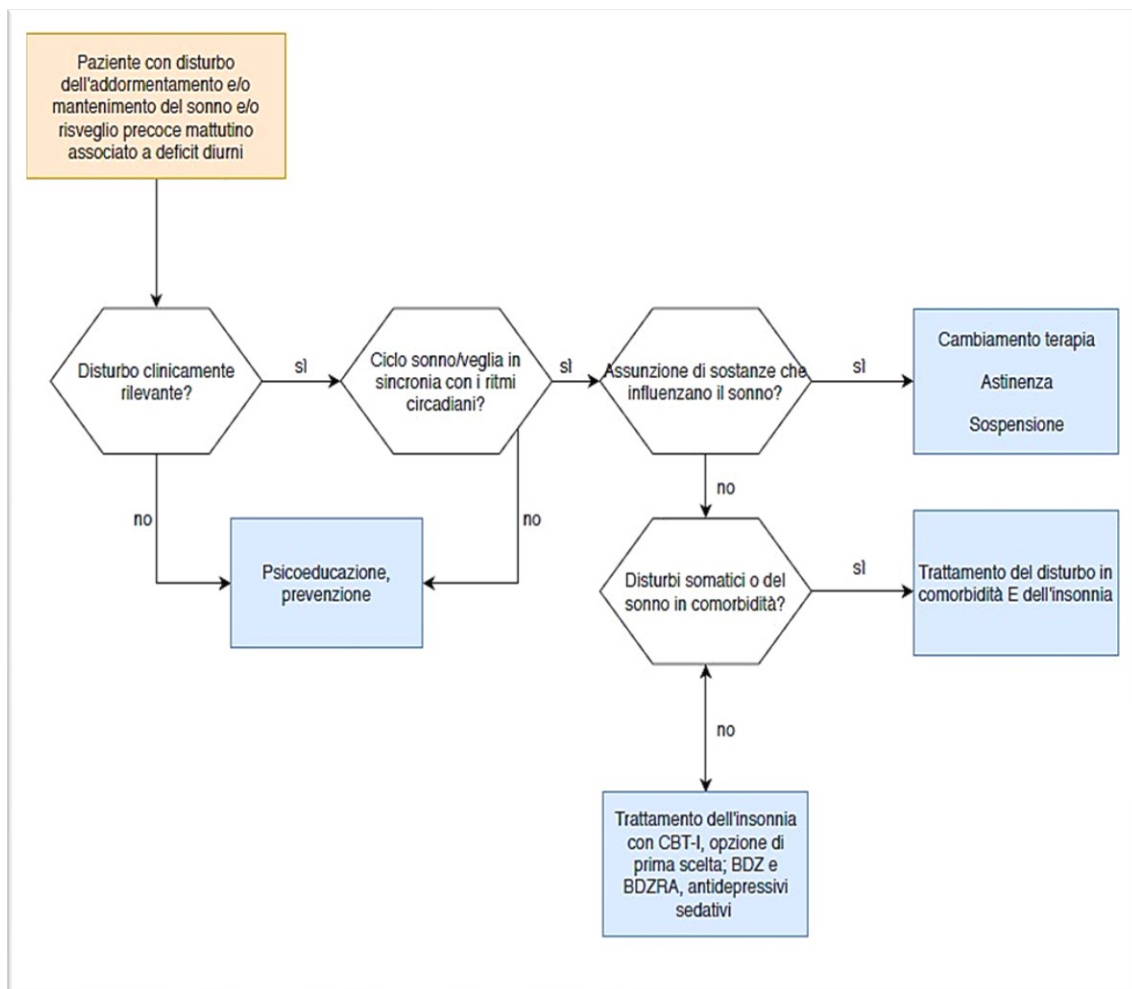


Figura 3. Algoritmo clinico per la diagnosi e il trattamento del disturbo da insonnia, <https://sonnomed.it/wp-content/uploads/2019/11/linee-guida-andrea.jpg>

Nel caso in cui, oltre a tali fattori si affiancasse l'assunzione di sostanze che influenzino il sonno, si può ricorrere a cambiamenti nella terapia attiva, astinenza o sospensione degli stessi farmaci. Se all'assunzione di sostanze *non* si aggiungono disturbi somatici in comorbidità, si può utilizzare, in prima istanza, la CBT-I, in associazione ad antidepressivi o sedativi. Per concludere, se si associano tra di loro disturbi clinicamente rilevanti, cicli sonno-veglia alterati, assunzione di sostanze e disturbi somatici, è utile trattare il disturbo in comorbidità e l'insonnia.

Nell'articolo di Thorpy sulla Classificazione dei disturbi del sonno del 2012, veniva proposta una categorizzazione di diversi tipi di insonnia, in base alla patogenesi del disturbo, ovvero: a) insonnia primaria, b) insonnia dovuta ad un disturbo mentale, c) insonnia paradossale, d) insonnia psicofisiologica, e) insonnia idiopatica f) insonnia correlata ad apnee notturne ecc. Tale distinzione non è spesso applicabile nella pratica clinica quotidiana, dove i diversi fenotipi di insonnia tendono a sovrapporsi tra loro. A questi sottogruppi è stato inoltre recentemente associato un ulteriore fenotipo: la forma con oggettiva breve durata del sonno (< 6 ore/notte e associata a elevato rischio cardiovascolare). Schematicamente possiamo affermare che le forme primarie di insonnia originano essenzialmente dalla complessità psicofisica del paziente (Samani, 2009). Le forme secondarie sono invece legate ad altre condizioni e/o malattie che possono essere sia di natura medica che psichiatrica, altri disturbi del sonno o anche dovute ad abuso di sostanze (Thorpy, 2012). Tale divisione, è presente sia nell' ICSID sia nel *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali* o DSM-V (American Psychiatric Association, 2013), anche se in questo caso la classificazione dell'insonnia è più generica e globale (Thorpy, 2012).

Il DSM-V permette la diagnosi del cosiddetto disturbo depressivo maggiore o *DDM* (definito anche come *Depressione Maggiore* o *Disturbo Unipolare*): è bene sottolineare che una tipica caratteristica della patologia depressiva risiede proprio nel fatto che i pazienti lamentano spesso insonnia, di natura iniziale e/o centrale oppure terminale, caratterizzata da risvegli mattutini precoci e sonno percepito come poco riposante. Secondo i criteri diagnostici, i soggetti devono presentare per un tempo complessivo di almeno 2 settimane, tutti o alcuni dei seguenti sintomi: umore depresso, perdita di interesse per le normali attività, ridotta capacità di pensare e/o concentrarsi e anche condizioni quali insonnia o ipersonnia (Incalzi et al., 2020).

Approfondiremo meglio la tematica riguardante la depressione nel paragrafo 3.2.2. dedicato agli aspetti psicologici legati all'insonnia.

Diversa è la situazione dell'insonnia acuta (*short-term insomnia disorder*), dove il problema di sonno si presenta per un periodo inferiore ai 3 mesi e che solitamente consegue a periodi di intenso stress personale/lavorativo/familiare (ICSD, 2014; Qaseem et al., 2016).

Per quanto riguarda la fisiopatologia dell'insonnia, è fondamentale ricordare il modello proposto da Spielman e collaboratori a metà degli anni Ottanta, ovvero il cosiddetto modello delle *3 P* per la patogenesi dell'insonnia. Tale modello, ritenuto uno dei più accettati ed accreditati nel mondo accademico/scientifico (Spielman, 1986), prevede che l'insonnia sia caratterizzata da: 1) fattori *Predisponenti*; 2) fattori *Precipitanti*; 3) fattori *Perpetuanti*, nei soggetti che soffrono di insonnia. Secondo Spielman (1986), alcuni soggetti a causa di fattori ereditari e ambientali (fattori *Predisponenti*) sarebbero maggiormente predisposti e vulnerabili all'insonnia, tendendo a cadere in maggior misura in uno stato di ruminazione mentale.

I fattori Precipitanti sarebbero invece rappresentati da ogni situazione che viene percepita dai soggetti come altamente stressante: lutti, divorzi, incidenti... sono eventi che possono verificarsi nel corso della vita di una persona, generando anche insonnia. La differenza si esplica però nella gestione degli eventi stessi e delle problematiche avverse ad esse correlate, in quanto in alcuni soggetti la *riflessione* sugli eventi accaduti occupa non solo le ore diurne ma anche quelle serali, allungando la latenza tra il momento in cui ci si reca a letto e quello in cui si prende effettivamente sonno. Infine, i fattori Perpetuanti sono rappresentati dalle condotte compensatorie (e disfunzionali) che un soggetto adotta per far fronte al disturbo di sonno che si è generato: alcuni esempi possono essere rappresentati dall'uso massiccio di ipnotici, dall'eccessivo tempo trascorso a letto, dal riposo pomeridiano o ancora dall'irregolarità nel ritmo sonno-veglia. Va sempre ricercato il fattore psicologico 'scatenante' e i meccanismi 'perpetuanti' l'insonnia, che ne condizionano la cronicizzazione.

L'insonnia è quindi uno dei tanti possibili disturbi del sonno presenti nella popolazione generale e si configura come un disturbo assai comune, il quale colpisce ovviamente la popolazione adulta, ma anche altre fasce di età: non è infrequente, soprattutto durante l'età evolutiva e in relazione alle abitudini di allattamento dei bambini più piccoli, presentare disturbi nella fase di addormentamento, visto che si possono presentare comportamenti che vanno dal rifiuto nell'andare a letto, a risvegli precoci durante la notte. Tali abitudini possono essere corrette tramite l'intervento dei caregiver stessi, che dovrebbero dare regole il più precise possibili sulle modalità di addormentamento (Thorpy, 2012). Anche nella popolazione anziana è stata riscontrata la presenza di insonnia, la quale si correla positivamente con ricoveri in residenze per anziani, disturbi del ritmo circadiano, ridotta esposizione a zeitgebers (luce, attività fisica, cibo) e/o altre comorbilità e morbilità accentuata (Incalzi et al., 2020).

Tale disturbo può gravare sulla salute generale dell'individuo e sulla percezione di qualità della vita di chi ne è affetto dal punto di vista lavorativo, sociale e familiare, procurando disagio, difficoltà nella sua gestione e talvolta anche nella comprensione delle cause sottostanti.

Ma quanto è effettivamente diffusa l'insonnia? La risposta varia a seconda dell'accezione che diamo all'insonnia, ovvero come 'sintomo' o come 'diagnosi' vera e propria. Il soffrire del sintomo insonnia (non necessariamente associato al corteo di conseguenze diurne precedentemente descritte) interessa fino al 30% della popolazione statunitense (ICSD, 2014; Qaseem et al., 2016).

Se invece analizziamo la prevalenza della sindrome da insonnia cronica la prevalenza risulta significativamente inferiore, seppur rilevante (ICSD, 2014; Qaseem et al., 2016).

In uno studio condotto in Europa, più precisamente in Germania da Hajak nel 2001, è stato stimato che la prevalenza di grave insonnia fosse di circa il 4%; al contrario di altri paesi facenti parte dell'unione Europea, tra cui Belgio, Gran Bretagna, Svezia e Irlanda, che presentavano dati che si aggiravano tra il 6 e il 22% di incidenza. Da tale studio sembra emergere anche che il disturbo sia più frequente nel sesso femminile, negli anziani (65 anni o più), nei soggetti divorziati, e in coloro che vivono nelle grandi città. Congiuntamente, i partecipanti allo studio di Hajak che soffrivano di insonnia a livello cronico, riportavano uno scarso apprezzamento per la qualità della vita in generale, al contrario di chi invece non soffriva di disturbi del sonno. L'insonnia sembra quindi avere un forte impatto sulla qualità della vita dei pazienti e sulla relativa assistenza medica della quale essi potrebbero beneficiare: i soggetti con insonnia grave sembrano presentare problematiche e sintomi disturbanti/disagio per un tempo lunghissimo (dai 2 ai 6 anni), prima di trovare soluzioni adeguate o addirittura senza ricevere cure adatte.

Tale condizione incide in maniera negativa sulla loro vita portandoli talvolta a richiedere assistenza medica in maniera non consona o non necessaria, innescando un circolo vizioso di appuntamenti medici e diagnosi mancate e/o errate (Chevalier et al., 1999). L'insonnia è una condizione che porta a forti ripercussioni in molti ambiti della vita e si stima infatti che solo nell'anno 2016, la spesa media complessiva per tutti i fattori che ruotano attorno all'insonnia (fra cui perdita della produttività lavorativa, incidenti automobilistici, abuso di sostanze e di alcolici associati per esempio a depressione, si aggirasse intorno ai 150-175 miliardi di dollari negli Stati Uniti d'America (Gangwisch et al., 2020).

Più recentemente, in uno studio francese condotto da François Beck e collaboratori (2013), è stata valutata la quantità di sonno totale e la prevalenza di insonnia cronica nel tempo in un campione (n=27.653) di età compresa tra i 15 e gli 85 anni nella popolazione francese: congiuntamente, sono stati valutati i fattori sociodemografici, i comportamenti e gli atteggiamenti in materia di salute, in modo particolare sulle abitudini di sonno. Il tempo medio di sonno dei soggetti è stato stimato in un complessivo di circa 7 ore e 13 minuti, più alto per le donne che per gli uomini, con una differenza media nel tempo di circa 11 minuti (Beck et al., 2013). Dall'analisi dei dati, è emerso che circa il 15,8 % della popolazione analizzata soddisfaceva i criteri per l'insonnia cronica (donne= 19,3%; uomini=11,9%), rimanendo stabile per la variabile età nelle donne, mentre è aumentava negli uomini nella fascia 15-19 anni e nella fascia 45-54 anni (Beck et al., 2013). Per concludere, l'insonnia è risultata correlare altresì con le variabili demografiche e lo stile di vita dei soggetti: situazioni di vita precarie, abuso di alcol o altre sostanze stupefacenti, contesti violenti e/o abusi. L'uso di tabacco non è risultato invece correlato all'insonnia (Beck et al., 2013).

L'insonnia si dimostra un grave problema di natura sanitaria anche negli Stati Uniti d'America dove circa il 6-10% degli adulti soffre di tale disturbo (Qaseem et al., 2016).

Per quanto riguarda la presenza, in generale, di disturbi del sonno negli Stati Uniti, quasi il 33% degli americani riferisce di soffrire di almeno un disturbo del sonno e il 9% dei soggetti parla di un problema abituale nell'addormentato (Ancoli-Israel e Roth, 1999; Samani, 2009). Raramente, gli statunitensi riferivano di aver consultato un medico (un qualsiasi medico di medicina generale, non uno specialista dei disturbi del sonno) per il problema di insonnia, medicandosi molto spesso o con farmaci da banco o abusando di bevande alcoliche per riuscire a dormire (Ancoli-Israel e Roth, 1999). Il problema del consulto medico riguardo l'insonnia emerge nel già citato studio di Hajak (2001), dove più della metà dei soggetti non si è mai rivolto ad un medico per la risoluzione del problema: tale dato sembra dimostrare che nonostante l'insonnia abbia un forte impatto sulla qualità della vita dei soggetti, raramente questa viene riconosciuta come una condizione di "malattia", portando i pazienti ad essere reticenti o rifiutanti nel farsi curare (Hajak, 2001).

In uno studio di analisi delle tendenze, condotto negli Stati Uniti da Ford e collaboratori (2014) è emerso che tra il 1999 e il 2010 le visite di natura ambulatoriale per problemi legati al sonno sono aumentate in maniera consistente, così come la prescrizione di farmaci (benzodiazepine e non) legati al sonno. Complessivamente, le visite ambulatoriali per insonnia come motivo dichiarato sono aumentate da 4.9 milioni nel 1999 a quasi 5.2 milioni nell'anno 2009 (Ford et al., 2014): durante tale periodo di tempo, l'insonnia è stata indicata come la ragione dichiarata per accedere alla visita ambulatoriale (tra lo 0.6 e lo 0.8%), mentre la presenza di altri disturbi del sonno come motivo di visita ambulatoriale si aggirava tra l'1,0% e l'1,2% (Ford et al., 2014). Nel periodo che va dal 1999 al 2010, le diagnosi di apnee ostruttive appaiono aumentate, in misura maggiore per gli uomini rispetto alle donne, così come sono aumentate le diagnosi di obesità e diabete negli Stati Uniti (Ford et al., 2014).

Parallelamente, la diagnosi di insonnia era maggiormente presente nel sesso femminile durante lo svolgimento delle visite ambulatoriali (Ford et al., 2014).

Per quanto riguarda la prescrizione di farmaci, nel caso specifico di benzodiazepine, tale tendenza non appare aumentare in modo significativo nel decennio preso in esame (2.2 milioni nel 1999 contro 3.9 milioni nel 2009). Al contrario, farmaci non benzodiazepinici o qualsiasi altro farmaco usato per dormire, vengono prescritti in maniera molto più massiccia: per esempio, la percentuale di sonniferi aumenta da 5.3 milioni nel 1999 a 23.3 milioni nel 2009 (Ford et al., 2014). Tali dati possono farci riflettere sul fatto che, nonostante esistano terapie anche di natura non farmacologica per l'insonnia, talvolta le scelte dei medici e dei professionisti della salute possono essere vincolate sia da pressioni di mercato che da vincoli temporali dati dalle visite ambulatoriali, prescrivendo un semplice farmaco da banco piuttosto che terapie alternative (Moloney et al., 2011).

Complessivamente, negli ultimi decenni l'interessamento e la comprensione dell'importanza di un sonno adeguato volto al mantenimento di una buona salute è aumentato notevolmente, in quanto si è compreso che una buona quantità e qualità del sonno sono correlate con una molteplicità di esiti sanitari, tra cui la mortalità (Ford et al., 2014). Congiuntamente, anche l'influenza della pubblicità di sonniferi in televisione o tramite altri mezzi di comunicazione riferita direttamente ai pazienti/consumatori, potrebbe aver aumentato la tendenza delle persone a discutere con il proprio medico dei disturbi del sonno, anche se tale correlazione manca di una solida base scientifica sottostante (Ford et al., 2014; Moloney et al., 2011). Nonostante ciò, i disturbi del sonno tra cui l'insonnia, continuano ad essere circondati da un'apparente sottostima: tale fenomeno potrebbe essere dovuto non solo al fatto che l'insonnia è spesso trascurata in senso generale, ma anche perché, essendo un disturbo del sonno, non viene inserita in cartella dal medico di medicina generale.

In aggiunta, a tali fattori si associa il fatto che per diverso tempo l'insonnia è stata identificata non come una malattia, ma solo come *sintomo* di altre patologie/complicanze (per esempio la depressione), portando a sottostimare il fenomeno nella sua interezza (Samani, 2009).

Per concludere, possiamo affermare che, a livello generale, l'insonnia sembra presentarsi prevalentemente nel sesso femminile aumentando con il progredire dell'età, anche se alcuni fattori, come la classe sociale, lo stato civile (single/divorziato/vedovo), fattori psicologici e stressanti possono avere un forte impatto sulla sua incidenza (Samani, 2009; Qaseem et al., 2016). Nonostante tali considerazioni, a seconda della sua definizione, la prevalenza di insonnia può variare di molto (dal 6 al 33%), a riprova del fatto che probabilmente solo una parte dei soggetti con insonnia si rechi nei dovuti centri per ricevere l'assistenza medica necessaria (Ford et al., 2014).

3.1.1. Terapia dell'insonnia

Per l'insonnia vengono spesso adoperate terapie di natura farmacologica, ricorrendo a sostanze quali benzodiazepine, z-drugs, antidepressivi, antistaminici, antiepilettici e/o antipsicotici da soli o in combinazione tra loro (Qaseem et al., 2016; Salisbury-Afshar, 2018). Possono inoltre essere utilizzate molecole ad azione cronoregolarizzatrice quali la melatonina (a rapido o a lento rilascio a seconda delle esigenze del paziente) o ancora prodotti fitoterapici. Recentemente sono entrati in commercio anche prodotti di nuova generazione quali gli antagonisti dell'orexina, uno dei principali neurotrasmettitori per il mantenimento della veglia (Qaseem et al., 2016; Salisbury-Afshar, 2018).

Nessuno dei farmaci elencati consente una cura patogenetica del problema insonnia: tutti i farmaci attualmente a disposizione sono trattamenti sintomatici (Qaseem et al., 2016;

Salisbury-Afshar, 2018). La terapia farmacologica andrebbe infatti utilizzata solo per brevi periodi di tempo (dalle 4 alle 5 settimane), senza l'utilizzo di farmaci per cicli prolungati (Salisbury-Afshar, 2018).

Il farmaco può comunque rappresentare un valido aiuto terapeutico ed esso dovrà possedere caratteristiche che riducano i sintomi, e in aggiunta sia facilmente tollerabile dal paziente, ovverosia che non abbia effetti collaterali, come alterazione delle funzioni cognitive, psicomotorie ecc. (Samani, 2009). Gli effetti della farmacocinetica (assunzione, distribuzione, metabolismo) del farmaco ipnotico possono potenzialmente influenzare *negativamente* alcuni aspetti della vita dei soggetti (emivita, abuso della sostanza, dipendenza), (Samani, 2009).

È bene tenere a mente che il trattamento dell'insonnia dovrebbe sempre essere personalizzato sulle necessità e caratteristiche del soggetto e che il miglioramento delle condizioni di insonnia e di qualità di vita dovrebbero basarsi, per lo meno a livello terapeutico, sul profilo ipnotico dello stesso, ovvero le ore di sonno che gli servono per riposare, i relativi ritmi sonno-veglia, le comorbidità, l'età e il sesso (Samani, 2009).

A conferma dell'importanza dei fattori psicologici nella patogenesi di questo disturbo, secondo le attuali linee guida (Qaseem et al., 2016; Salisbury-Afshar, 2018) la Cognitive Behavioural Therapy per Insonnia (CBT-I) rappresenta la prima linea di trattamento per la gestione dell'insonnia cronica nell'adulto di qualsiasi età (livello di raccomandazione forte, elevato livello di qualità delle evidenze scientifiche). Infatti, sia le linee guida dell'American College of Physicians e dell'American Academy of Sleep Medicine (Salisbury-Afshar, 2018), esortano gli adulti affetti da insonnia cronica ad utilizzare interventi di natura psicologica e comportamentale come trattamento di prima linea.

La CBT-I e la terapia cognitivo comportamentale per la depressione (CBT-D), vengono spesso impiegate come trattamenti di natura non farmacologica (o talvolta anche in associazione a farmaci) dell'insonnia cronica. La relazione tra sonno e depressione si configura infatti con un moto bidirezionale, per il quale l'uno influenza l'altra e viceversa, in quanto l'insonnia può essere potenzialmente predittore di un futuro episodio depressivo e congiuntamente, i sintomi notturni possono raffigurarsi come predittori (sintomi prodromici) dell'insorgenza di un episodio depressivo (Asarnow e Manber, 2019). In tale ottica, l'approccio sequenziale (trattare l'insonnia *prima* di trattare i sintomi depressivi) della terapia cognitivo comportamentale, sembra rivelarsi estremamente promettente ed incoraggiante nel trattamento dei pazienti: l'impegno nella cura dell'insonnia si rivela quindi puntuale e assolutamente necessario, anche in un'ottica di nuove possibili terapie, soprattutto nel contesto delle patologie depressive (Asarnow e Manber, 2019).

Nello specifico, è stato dimostrato (Riemann et al., 2017) che l'utilizzo della CBT-I ha un impatto molto positivo sull'insonnia, dal punto di vista del disturbo stesso, dei sintomi e delle comorbidità annesse. La CBT-I porta a cambiamenti nei fattori precipitanti e perpetuanti proposti da Spielman (1986), nella componente comportamentale sull'ipereccitazione cognitiva tipica dell'insonnia (Schwartz et al., 2012).

La CBT-I è identificabile come un trattamento multicomponente molto efficace composto da tecniche comportamentali e cognitive (Schwartz et al., 2012), tra cui psico-educazione ed igiene del sonno, training di rilassamento, controllo degli stimoli/impulsi, terapia di restrizione del sonno, terapia cognitiva, e altri approcci possibili come, per esempio, l'ipnoterapia (Riemann et al., 2017). Solitamente, questo tipo di terapia viene applicata faccia a faccia (tra paziente e terapeuta), o in piccoli gruppi da un professionista qualificato in sessioni di circa quattro-otto incontri (Riemann et al., 2017).

Le tecniche di rilassamento includono tutte quelle procedure cliniche volte a ridurre l'ansia o la tensione di tipo somatico o pensieri di natura intrusiva/disturbante che si verificano prima di coricarsi, tramite il training autogeno o la meditazione. Nelle strategie comportamentali rientra la restrizione di sonno, che come ci spiegano Riemann e collaboratori (2017), è “un metodo progettato per ridurre il tempo trascorso a letto alla quantità effettiva di sonno ottenuta” (p. 682): il terapeuta cerca di indirizzare il paziente verso una finestra temporale di sonno sempre più equilibrata tramite, per esempio, i diari del sonno, rendendo il paziente consapevole di quanto effettivamente dorme. Il controllo degli stimoli/impulsi è volto invece a ristabilire un programma sonno-veglia il più coerente possibile, tramite un insieme di regole, come per esempio andare a dormire solo quando si ha sonno o non fare riposini durante l'arco della giornata (Riemann et al., 2017). Le terapie di stampo cognitivo comportamentale sembrano quindi possedere un forte valore terapeutico: è stato evidenziato, tramite la revisione di 48 studi clinici su pazienti insonni, che quasi l'80% percepiva beneficio da terapie cognitivo-comportamentali perpetuate per almeno 6 mesi (Moloney et al., 2011). Nonostante la ricerca si sia per molto tempo concentrata sul trattamento di tipo cognitivo comportamentale per l'insonnia nel suo complesso, pochi studi ne hanno esaminato a fondo i meccanismi sottostanti (Schwartz et al., 2012). La CBT-I e la farmacoterapia sono state ritenute di equiparabile efficacia nel trattamento dell'insonnia, ma la differenza principale tra le due si esplica nell'efficacia a lungo termine che la tale trattamento psicologico possiede (Schwartz et al., 2012). Basandosi sui modelli di insonnia, si ritiene (Schwartz et al., 2012) che un certo numero di mediatori siano implicati nello spiegare perché l'intervento terapeutico abbia così tanta efficacia, per esempio, ridurre significativamente il tempo trascorso a letto quando non si ha sonno, oppure attuare un pisolino per interrompere i ritmi omeostatici in modo tale da diminuire la pulsione di sonno (Schwartz et al., 2012).

Nel complesso, i soggetti che seguivano la CBT-I, riducevano il tempo trascorso a letto e i sonnellini nell'arco della giornata, ma le variabili in esame sono molte e diversificate: la mancanza di distinzione tra mediatori, moderatori di sonno e variabilità individuale pone non pochi interrogativi sulla natura delle loro relazioni e su come la CBT-I agisca su di essi (Schwartz et al., 2012). Pertanto, nonostante la solida base teorica sottostante il trattamento della CBT-I, non è ad oggi noto quali siano i mediatori responsabili dei cambiamenti e dei miglioramenti da essa derivati (Schwartz et al., 2012). Sulla base dei modelli teorici dell'insonnia, si suppone però che la CBT-I miri a colpire domini comportamentali, cognitivi ed iper-attivanti che una volta modificati possono migliorare l'esperienza di sonno (Schwartz et al., 2012).

Congiuntamente, per quanto concerne la psico-educazione, una buona igiene del sonno e uno stile di vita adeguato sono fattori essenziali da tenere a mente, in quanto influenzano in modo significativo la qualità e la quantità di sonno, utilizzando le già precedentemente elencate norme comportamentali, dietetiche, et cetera (Linee Guida AIMS 2019; Linee Guida per una Sana Alimentazione, 2018). Pertanto, seguire determinate regole di igiene del sonno (dieta, esercizio fisico), modificare l'ambiente (luce, rumore) ridurre lo stress lavoro-correlato (o il carico scolastico, per i più giovani), potrebbe ridurre significativamente i sintomi di insonnia (Moloney et al., 2011).

Nonostante ciò, non per tutti i soggetti le buone regole di igiene del sonno hanno lo stesso effetto e sono un valido rimedio al problema dell'insonnia, così come anche determinate condizioni possono rappresentare un fattore di disturbo per alcuni e non per altri - pensiamo per esempio ad un letto "scomodo" - in quanto-, la *variabilità individuale* è un fattore imprescindibile in questo senso (Thorpy, 2012). Conoscere e classificare in modo preciso e puntuale i disturbi del sonno è quindi fondamentale per i medici di medicina generale nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti, consentendo anche maggiore

comunicazione tra i professionisti della salute e standardizzando i dati con lo scopo di acquisire nuovi elementi sui disturbi del sonno. Originariamente, i disturbi del sonno non erano ben conosciuti, soprattutto nel panorama psichiatrico e pertanto le distinzioni presenti nell'ICSD e nel DSM-V erano tutt' al più volte a scopi accademici/di ricerca. Sarebbe auspicabile, in relazione ai progressi scientifici in atto, redigere un solo manuale di classificazione generale dei disturbi del sonno (Thorpy, 2012).

3.1.2. Il legame tra insonnia e dieta scorretta

Abbiamo discusso delle varie sfaccettature, sia cliniche che eziologiche, riguardanti l'insonnia e la sua classificazione nei maggiori manuali diagnostici. Più specificatamente, soprattutto per quanto concerne igiene del sonno e stili di vita, possiamo identificare un'ipotesi peculiare, per quel che riguarda l'inquadramento e la possibile prevenzione dell'insonnia: recentemente infatti, Gangwisch e collaboratori (2020), hanno evidenziato come una dieta ricca di fibre, cereali e verdure, in contrapposizione ad una dieta ricca di zucchero e alimenti fortemente lavorati, possa essere associata ad una migliore qualità del sonno e a una sua maggiore profondità del riposo.

Il *rapporto dieta-sonno* è sicuramente un ambito emergente nel panorama medico/psichiatrico attuale in quanto sono stati recentemente esplorati i rapporti tra macronutrienti e l'assunzione di carboidrati (St-Onge et al., 2016); a tali recenti indagini, si aggiunge il fatto che sembra emergere il rapporto tra cattivo sonno ed assunzione massiccia di carboidrati e dolciumi, con un conseguente innalzamento degli indici glicemici (Gangwisch et al., 2020). In un ampio studio prospettico condotto da Gangwisch e collaboratori su donne in post menopausa è emerso lo stretto rapporto tra indici glicemici elevati e maggior incidenza di insonnia, in associazione a uno stile di vita meno salutare e a un BMI più elevato.

Una dieta ricca di zucchero e di alimenti fortemente lavorati, porterebbe a un conseguente innalzamento degli indici glicemici di riferimento, conducendo ad un sonno disturbato o a relativa insonnia. Contrariamente, il consumo di cereali, fibre e verdura a foglia verde è stato associato con una minore incidenza di insonnia: le verdure più consumate negli Stati Uniti d'America, paese con un alto tasso di disturbi del sonno, sono le patate, tuberi ad altissimo contenuto glicemico, e sconsigliate nelle diete per soggetti diabetici, mentre le verdure a un più basso indice glicemico (lattuga, pomodori, cipolle), vengono consumate di rado (Gangwisch et al., 2020).

La durata del sonno e i relativi sintomi di insonnia sono stati correlati positivamente con diversi problemi di salute, in modo particolare con malattie di natura cardiovascolare: la breve durata di una notte di sonno, sintomi di insonnia o sonno disturbato, si associano maggiormente a diete fortemente ricche di grassi e a abitudini alimentari scorrette, come mangiare spesso fuori casa oppure saltare la colazione, scarso consumo di verdure, ingestione di bevande gassate o alimenti altamente zuccherati (Castro-Diehl et al., 2018). È stato quindi suggerito che una dieta in stile mediterraneo possa mitigare o addirittura ridurre gli effetti dei disturbi del sonno o dell'insonnia stessa, limitando inoltre il rischio di ipertensione, esiti cardiovascolari avversi, diabete, Alzheimer, tumore al colon...ed in particolare ridurre il deterioramento cognitivo, il rischio di incidenti/infortuni e migliorare la qualità della vita in generale (Castro-Diehl et al., 2018).

Anche nello studio di Muscogiuri e collaboratori del 2020, incentrato sul rapporto fra Dieta Mediterranea e obesità, sembra emergere fortemente la correlazione positiva tra tale regime dietetico alimentare e buon sonno: nei soggetti studiati tramite il progetto OPERA (Obesity, Programs of Nutrition, Education, Research and Assessment of the best treatment), ovvero un assessment tenutosi nella città di Napoli per prevenire l'obesità, appare evidente l'associazione tra girovita inferiore, BMI più basso e sonno non

disturbato in associazione al regime di Dieta Mediterranea. La valutazione del sonno dovrebbe quindi avere maggiore rilevanza nella gestione dell'obesità, in quanto un regime alimentare corretto può avere forti ripercussioni sui possibili disturbi del sonno (Muscogiuri et al., 2020). Un interessante punto sul quale porre attenzione è l'analisi delle covariate, cioè le variabili statistiche che variano in modo prevedibile, come per esempio il sesso, l'etnia o il livello di istruzione: nello studio di Castro-Diehl e collaboratori del 2018, è stato evidenziato come donne, caucasiche o cinesi, non fumatrici e con un livello di istruzione più elevato, seguissero maggiormente i dettami della Dieta Mediterranea e che conducessero una notte di sonno di almeno 6/8 ore senza sintomi di insonnia. Contrariamente, i soggetti che registravano una bassa adesione alla Dieta Mediterranea avevano più probabilità di riferire un sonno disturbato o con sintomi di insonnia. Tale disparità sembrerebbe confermare la tesi secondo la quale una dieta ricca di zucchero e carboidrati concorrerebbe ad una cattiva qualità del sonno complessivo.

Una spiegazione plausibile potrebbe potenzialmente risiedere nel processo antiinfiammatorio e di riduzione dello stress ossidativo sottostante la Dieta Mediterranea (Castro-Diehl et al., 2018): essendo questa dieta ricca di grassi polinsaturi, essa concorre ad ottenere effetti protettivi nei confronti delle malattie cardiovascolari, nell'abbassamento dell'insulina e del colesterolo, aiutando nel controllo del peso, ma soprattutto dell'umore (pensiamo per esempio alle sindromi depressive molto comuni nei casi di grave insonnia cronica). Contrariamente, il processo neuroinfiammatorio, dovuto ad una dieta scorretta, contribuirebbe ad un sonno disturbato e non riposante (Castro-Diehl et al., 2018). Gli stessi autori propongono anche un'altra interessante alternativa che potrebbe legare sonno e Dieta Mediterranea: è una dieta che abbonda di piante e di semi, ricchi di sostanze (per esempio serotonina e melatonina) che potrebbero potenzialmente incidere sui ritmi sonno-veglia dei soggetti consumatori.

Particolari modelli dietetici come quello di stampo mediterraneo, sembrano quindi influenzare il sonno: l'assunzione di carboidrati e zuccheri sembra influenzare negativamente la qualità del sonno ad onde lente e del sonno REM, mentre l'assunzione di particolari cibi, tra cui latte, pesce grasso, succo di amarene e kiwi sembra sorprendentemente condizionare l'architettura generale del sonno (St-Onge et al., 2016).

Il rapporto favorevole tra qualità del sonno e aderenza alla Dieta Mediterranea è stato confermato anche da studi osservazionali/cross-over recenti sviluppatasi nel contesto della pandemia Covid-19: è emerso che l'aderenza ad una nutrizione sana basata sui precetti della DM ed associata ad uno stile di vita attivo, riduceva il rischio di disturbi del sonno nei soggetti costretti alla quarantena (Grant et al., 2021).

In aggiunta, uno scarso apporto di proteine è stato associato ad una bassa qualità del sonno complessivo, soprattutto per gli uomini; anche un eccessivo apporto di carboidrati nella dieta viene associato con problematiche relative al sonno, come apnee ostruttive o insonnia, in misura maggiore per gli uomini rispetto alle donne (St-Onge et al., 2016).

Complessivamente, possiamo trarre la conclusione che l'associazione con una dieta in stile mediterraneo, insieme ad una moderata attività fisica, porti a modelli di sonno più favorevoli (Castro-Diehl et al., 2018), anche se non è attualmente del tutto chiaro il processo che permette il reciproco collegamento tra i due fattori in esame, ovvero se l'assunzione alimentare influenzi il sonno o viceversa (St-Onge et al., 2016).

Cercheremo, nei paragrafi che seguono ed in particolare nel capitolo conclusivo, di trovare risposte a tali interrogativi, per analizzare nuove prospettive di studio e campi di indagine diversificati.

3.2. Risvolti clinici, fisiologici e psicologici dell'insonnia cronica

3.2.1. Livello biologico

Diversi studi (Castro-Diehl et al., 2018; Muscogiuri et al., 2020), sembrano dimostrare che i cosiddetti “buoni dormitori” presentino un girovita inferiore, un BMI più basso e una aderenza alla Dieta Mediterranea molto più spiccata, al contrario dei “cattivi dormitori” che presentano girovita molto maggiori ed un BMI elevato. Tale meccanismo, che lega cattivo sonno e massa corporea, sembra essere legato al tessuto adiposo presente in soggetti obesi e gravemente obesi: l'adipe provoca restringimento delle vie aeree dei soggetti, ed è noto che una maggiore quantità di tessuto adiposo genera secrezione di citochine pro-infiammatorie, le quali sarebbero coinvolte nella regolazione del sonno (Muscogiuri et al., 2020). Il principale fattore che legherebbe invece buono sonno, girovita inferiore e Dieta Mediterranea sarebbe rappresentato dal gruppo di alimenti racchiusi in tale dieta piuttosto che singoli alimenti, come grassi polinsaturi e proteine (Muscogiuri et al., 2020). L'aderenza ad un regime alimentare mediterraneo sembra quindi ridurre il girovita e il BMI nel suo complesso prevenendo e proteggendo il soggetto da eventuali disturbi del sonno, in quanto la perdita di peso può avere importanti effetti sia su fattori cardiovascolari che endocrini, sia a livelli neuropsicologico che neurocomportamentale.

L'adesione ad un modello di Dieta Mediterranea ridurrebbe statisticamente il rischio di apnee ostruttive, disturbo del sonno potenzialmente associato all'insonnia cronica e che in generale compromette la qualità del riposo notturno (Dobrosielski et al., 2017). In uno studio condotto da Gianfredi e collaboratori nell'anno 2018 su una coorte di 185 studenti di infermieristica dell'Università di Perugia, viene indagato il rapporto tra abitudini alimentari, sonno disturbato, igiene del sonno e dismetabolismo: i problemi di sonno tendevano a crescere maggiormente in base all'età degli studenti esaminati, soprattutto

per quanto riguardava l'insonnia, associandosi a positivamente a variabili come l'indice BMI (p-value = 0.0127), l'abitudine tabagica, il profilo accademico e la qualità della vita in generale (Gianfredi et al., 2018). Gli autori ipotizzano poi che il sonno abbia un importante ruolo nel controllo del peso e dell'insulino-resistenza. La relazione tra sonno di breve durata e l'insulino-resistenza dipenderebbe dalla presenza di alti livelli di cortisolo nelle ore serali, aumento della secrezione dell'ormone della crescita e relativa deregolazione del controllo neuroendocrino dell'appetito (Gianfredi et al., 2018). Se quindi da un lato “mangiare male” può comportare un peggioramento della qualità del riposo notturno, allo stesso modo dormire male può modulare appetito e metabolismo, in una complessa relazione bi-univoca.

3.2.2. Livello psicologico

Come detto in precedenza, l'insonnia può rappresentare un problema consistente nella vita di coloro che ne soffrono, non solo a livello biologico incidendo sulla salute fisica degli individui, ma anche e soprattutto sul *piano psicologico*. In questo senso, la depressione e gli stati depressivi possono rappresentare un fattore particolarmente invalidante e congiuntamente, una parte consistente di soggetti depressi lamenta un corollario di sintomi compatibili con l'insonnia (Incalzi et al., 2020).

Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM), è una condizione assai diffusa nel continente europeo, tra gli adulti in età lavorativa in particolare nei centri urbani, con un'alta prevalenza in Irlanda e Regno Unito (12,8-17,1%), una bassa prevalenza in Spagna (2,6%) e una media prevalenza (6-9,3 %) nei restanti paesi (Ayuso-Mateos et al., 2001). La prevalenza del disturbo, sempre per quanto concerne il continente europeo, si configura come maggiormente elevata nella popolazione femminile (Ayuso-Mateos et al., 2001).

A livello globale, appare come un disturbo esteso, il quale colpisce sia la sfera mentale che fisica, configurandosi come una malattia cronica, la quale compromette il normale funzionamento di vita degli individui (Liu et al., 2020).

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la depressione affliggerebbe globalmente circa 350 milioni di persone (Smith, 2014), ma nonostante tale indice, essa rimane ampiamente non diagnostica e non trattata, a causa sia dello stigma sociale a cui è legata, sia per mancanza di risorse economiche e terapie efficaci per alcuni pazienti (Fried e Nesse 2015; Smith, 2014).

Prendendo in considerazione solamente i *9 sintomi cardine* proposti nel DSM-V, comprendiamo che il disturbo depressivo maggiore non è in realtà una sindrome “coerente” come invece può apparire, in relazione ai punteggi standardizzati che vengono utilizzati per valutare la stessa: vengono presi maggiormente in considerazione i sintomi principali mentre i sintomi specifici sono spesso accantonati, facendo emergere come sia in realtà presente una sorta di eterogeneità nascosta, mettendo in discussione, tramite gli stessi sintomi la diagnosi di DDM (Fried e Nesse, 2015).

I sintomi depressivi si combinano in modi diversi, dando vita a fenotipi individuali peculiari: idealmente, come ci spiegano Fried e Nesse 2015, esisterebbero ben 227 possibili profili di sintomi unici di disturbo depressivo maggiore, permettendoci di comprendere che i criteri diagnostici per il DDM non sono del tutto “soddisfacenti” per elaborare una diagnosi precisa e puntuale. Nonostante ciò, vale la pena sottolineare il fatto che tutti e *dieci* i sottotipi più comuni di tale disturbo presentano la condizione di insonnia (Incalzi et al., 2020). L'insonnia sembra quindi rientrare a pieno titolo nei core symptoms della sindrome depressiva maggiore.

È stato proposto di utilizzare due *modelli di rete psicopatologica*, che vanno ad esaminare le relazioni tra i sintomi, in quanto i sintomi stessi non sarebbero generati da una causa comune.

Nel caso dell'insonnia, per esempio, si genera stanchezza nell'individuo, sia fisica che mentale, difficoltà a concentrarsi, rallentamento psicomotorio ecc., in modo del tutto indipendente dal tipo di sindrome che il paziente presenta. Facendo riferimento a tale teoria della rete, le correlazioni presenti tra i sintomi somatici che insorgono nella sindrome depressiva *non* sarebbero *specifiche* per la malattia stessa, ma più semplicemente un sintomo somatico porterebbe ad alimentare la presenza di altri sintomi simili, cadendo così in un circolo vizioso (Fried e Nesse, 2015). Tali spiegazioni sono necessarie per distinguere la semplice insonnia dalla sua comorbilità con malattie di natura psichiatrica, visto che per moltissimo tempo l'insonnia è stata identificata come il naturale effetto di disturbi dell'umore, ansia e depressione (Samani, 2009).

I pazienti affetti da insonnia cronica hanno maggiore probabilità di sviluppare con il tempo un disturbo depressivo; inoltre è emerso che (Incalzi et al., 2020; Samani 2009), pazienti insonni, trattati farmacologicamente per la depressione, miglioravano i sintomi dell'insonnia rispetto ai non trattati. Diversi studi (Park et al., 2013; Perlis et al., 1997), hanno dimostrato che quasi il 93% dei pazienti depressi, mostrava almeno 1 sintomo di insonnia e che il 64%, presentava in contemporanea insonnia precoce, centrale e tardiva. C'è quindi un'alta prevalenza di pazienti depressi che soffre di insonnia.

A conferma della stretta interdipendenza che esiste tra insonnia e depressione, clinicamente vengono spesso utilizzati farmaci antidepressivi per la cura dell'insonnia cronica.

Un esempio interessante di trattamento è rappresentato dal *trazodone* (Incalzi et al., 2020) un antagonista dei recettori 5-HT_{2A} per la serotonina, del recettore α 1- adrenergico fungendo da inibitore per l'ormone serotonina (SRI), che viene impiegato nella cura e nel trattamento del Disturbo Depressivo Maggiore con insonnia.

Tale farmaco possiede un profilo peculiare per le sue componenti e il suo impiego, in dosi appropriate, può rappresentare un valido aiuto nel trattamento dei soggetti affetti da disturbo depressivo, calmierando altresì i sintomi dell'insonnia cronica (Incalzi et al., 2020).

Per concludere, in riferimento ai benefici derivanti dall'adozione di un regime di Dieta Mediterranea, è stata segnalata una correlazione (Ibarra et al., 2014) tra depressione e alcuni componenti macronutrienti contenuti nella Dieta Mediterranea, come zinco, selenio, vitamina B12. Si tratta di una potenziale associazione inversa tra punteggi di depressione e alcuni livelli sierici dei suddetti macronutrienti, i quali sono aumentati considerevolmente dopo l'assunzione di tale regime dietetico (Ibarra et al., 2014). In aggiunta, il regime dietetico mediterraneo influenzerebbe il sonno, fungendo da protezione nei riguardi di alcune patologie, come stress o ansia, le quali sono molto spesso riconducibili ai disturbi del sonno, in particolare l'insonnia (Gianfredi et al., 2018).

3.2.3. Uno sguardo diverso sui disturbi del sonno: il Covid-19

Nell'inverno del 2019, è stato identificato a Wuhan, in Cina e in particolare nella provincia dell'Hubei, un nuovo Coronavirus, ovvero una grave malattia di natura respiratoria e con impatto multisistemico causata dal SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2). I coronavirus sono una tipologia di virus presente nel regno animale, che possono talvolta infettare anche l'essere umano: apparentemente, SARS-CoV-2 è stato trasmesso

dall'animale all'uomo tramite il mercato del pesce di Huanan, una provincia della Cina, per poi diffondersi rapidamente in tutto il globo alla fine dell'anno 2019 (Di Renzo et al., 2020). Il SARS-CoV-2 si è rivelato un tipo di virus estremamente contagioso e pericoloso e a causa della grande incidenza di casi in Cina e nel resto del mondo, il 30 Gennaio 2020, l'OMS ha dichiarato lo stato di emergenza sanitaria mondiale per fare fronte alla enorme mole di contagi: conseguentemente, i governi di tutto il mondo hanno deciso di imporre stati di isolamento, o lockdown, ai cittadini. Come rilevato dalla OMS, l'Italia è stato uno dei paesi europei maggiormente colpiti dal Coronavirus e nel quale sono state utilizzate forme di contenimento del contagio molto consistenti, come divieto di assembramenti, di viaggi e di situazioni di convivialità, come scuola o lavoro e l'utilizzo di sistemi di protezione come le mascherine: tali regole hanno sicuramente contribuito al contenimento del virus, evitando il contagio e la conseguente morte di soggetti più o meno fragili, facendo dell'Italia un paese virtuoso sotto tale punto di vista.

Tuttavia, sul piano *psicologico*, lo stato di isolamento nelle proprie abitazioni private, ha suscitato nei soggetti sentimenti come rabbia, frustrazione, smarrimento, sfociando poi in condizioni di ansia, disagio o noia (Franceschini et al., 2020).

Il forte stress risultante dalla situazione, il dover gestire lavoro, famiglia o anche la mera solitudine nelle proprie case insieme alla paura costante di contrarre il virus, hanno modificato pesantemente le abitudini di vita quotidiana: i fattori di stress legati alla situazione pandemica, l'esposizione a luci artificiali tramite device e la disregolazione dei ritmi circadiani potrebbero aver potenzialmente inciso sulla qualità del sonno dei cittadini italiani (e ovviamente anche del resto del mondo) e sulle potenziali condizioni di ansia e depressione (Franceschini et al., 2020).

Dal punto di vista dello stile di vita oltre ovviamente alla condizione di isolamento, le abitudini alimentari sono sostanzialmente mutate nel corso della pandemia da Covid-19, generando profondi cambiamenti da un punto di vista sociale, economico e sanitario.

La nuova condizione di isolamento si è sostanzialmente scontrata con la possibilità di continuare ad avere una vita de tutto “sana” dal punto di vista delle abitudini alimentari, dove un accesso limitato alla spesa quotidiana (composta quindi da ortaggi e frutta fresca e prodotti di stagione) potrebbe avere fatto spazio a cibi pronti, snack e cibo spazzatura (Di Renzo et al., 2020). Da non sottovalutare, è anche l’aspetto di comfort food che i cibi spazzatura possiedono, in quanto facili da reperire e da consumare. Secondariamente, la condizione stressante di pandemia e i sentimenti ad essa correlati, potrebbero aver portato le persone a ricercare gratificazioni fisiologiche tramite il cibo e la sovralimentazione, in combinazione alla minore possibilità di svolgere attività fisica.

Di Rienzo e collaboratori hanno svolto uno studio sulle abitudini alimentari (in particolare con aderenza alla Dieta Mediterranea) e gli stili di vita che si sono modificati durante la pandemia da Covid-19: il peso corporeo dei soggetti è stato percepito come maggiore durante il periodo di lockdown e l’aderenza alla Dieta Mediterranea è stata maggiormente seguita dalla popolazione di età compresa tra i 18 e i 30 anni, al contrario della popolazione di mezza età o anziana. Gli autori segnalano anche un aumento dell’attività fisica nella popolazione in generale, così come la volontà di smettere di fumare. Conseguentemente, una parte di popolazione (circa il 15%), ha espresso la volontà di acquistare prodotti biologici, come frutta o verdura, presso coltivatori locali. Lo studio rivela altresì la presenza di maggiori ricette ed alimenti fatti in casa (pane, pizza, dolci ecc.) e una diminuzione del prodotto confezionato. Il senso di fame e di sazietà sembra essere sostanzialmente mutato nella condizione di pandemia, giustificando almeno in parte la percezione generale degli individui nell’aumento di peso (Di Renzo et al., 2020).

Sul versante delle abitudini riguardanti il sonno, molti sono i cambiamenti che si sono verificati nel corso della pandemia: Franceschini e collaboratori durante l'anno 2020, hanno valutato la qualità complessiva del sonno e i livelli di ansia e stress in un campione di cittadini italiani sottoposti ad isolamento dovuto alla condizione di Coronavirus: la condizione pandemica sembra peggiorare significativamente la qualità del sonno dei soggetti, dove il 55% dei partecipanti riporta modelli di sonno perturbato durante il periodo delle restrizioni.

Contemporaneamente, sempre nel medesimo studio, si evince il forte impatto sul benessere psicologico dei soggetti, con fattori di rischio peculiari per lo sviluppo di disturbi del sonno come per esempio il sesso femminile, l'aver perso un parente/persona cara durante la pandemia, ansia o stress (Franceschini et al., 2020). Lo studio rivela quindi una forte associazione, nella popolazione italiana, tra disturbi del sonno e disagio psicologico dove ansia, stress, depressione ecc., provati in modo costante e continuativo durante i mesi di pandemia, deregolano l'attività dell'asse ipotalamo- ipofisi-surrene (HPA), generando un sonno non riposante e i relativi disturbi del sonno: lo stress della condizione sembra quindi rappresentare un carico troppo esoso per l'individuo, innescando un circolo vizioso che colpisce la sfera emotiva e del benessere (Franceschini et al., 2020). Non solo il sonno in se, ma anche l'attività onirica dei soggetti è stata colpita dalla condizione di isolamento, in quanto le persone hanno cominciato a riportare sogni più vividi o anche incubi estremamente paurosi e terrificanti: tale condizione potrebbe essere spiegata dal fatto che la pandemia può essere identificata come una esperienza fortemente traumatica e stressante, che ha importanti effetti sul sistema nervoso, correlandosi con una forte ansia provata durante lo stato di veglia (Scarpelli et al., 2020).

Cambiamenti sociodemografici in relazioni ai cambiamenti psicologici dovuti al Covid-19 dal punto di vista psicologico, suggeriscono un potere predittivo dell'ansia/stress sull'intensità degli incubi: coerentemente, dopo un evento traumatico, con evidenze dimostrate in studi sia sull'11 settembre sia sul terremoto dell'Aquila del 2006, i sogni sono più vividi e con più frequenza di incubi (Scarpelli et al., 2020). Il sogno/incubo frequente e vivido potrebbe quindi essere un tentativo della mente, o meglio della memoria, di elaborare ed analizzare la pandemia, una sorta di trauma collettivo che ha portato a forti cambiamenti nello stile di vita e nei potenziali stressor quotidiani, come una sorta di Post-Traumatic Stress Disorder, o PTSD (Scarpelli et al., 2020).

L'obbligo di rimanere a casa dato dalla condizione pandemica ha quindi mutato le abitudini quotidiane della popolazione in generale e anche dei ritmi lavorativi (per es., rimanere a casa in smart working), alterando i ritmi del sonno e del cosiddetto *jet-lag sociale*, ovvero la discrepanza nel punto medio tra ore di sonno nei giorni lavorativi e nei giorni liberi (Brandão et al., 2021). L'orario di addormentamento è stato traslato ad orari più tardivi, soprattutto nei giovani e nei soggetti che hanno iniziato a lavorare da casa, pregiudicando in negativo la qualità del sonno, aumentando la probabilità di sviluppare sintomi di insonnia.

Ad incentivare la probabilità di sviluppare insonnia in questa particolare condizione, non è però solo la presenza del *jet-lag sociale*, ma anche e soprattutto i ritmi sonno-veglia regolati sulla base dei normali cicli di luce e di buio: proprio tale naturale alternanza di luce e buio porta ad avere picchi di umore positivo più alti durante la mattinata per andare scemando nelle ore notturne/tardive. Lo spostamento dei soggetti dell'orario di addormentamento e del relativo risveglio mattutino potrebbe aver modificato questo naturale ciclo, portando all'instaurazione di un meccanismo esogeno per il quale l'umore si concretizza come peggiore, più depresso, presenza di anedonia e un relativo aumento

di sonno/stanchezza. La presenza di tale jet-lag sociale, in relazione alla condizione pandemica, potrebbe quindi aumentare in modo esponenziale la presenza di sintomi di insonnia (Brandão et al., 2021).

Da queste sintetiche informazioni comprendiamo che il Covid-19 ha imposto di modificare i nostri ritmi di vita e le nostre abitudini incidendo sia sulla nostra salute fisica che mentale. Comprendere come cambia il sonno, l'attività onirica e le abitudini alimentari può darci fondamentali informazioni sul benessere delle persone. L'interesse sulla salute pubblica dei cittadini dovrebbe quindi vertere non soltanto sulle questioni medico biologiche, ma anche e soprattutto sulle scienze umane e i relativi stili di vita, studi comportamentali e sociali, comprese le abitudini alimentari, in quanto una alimentazione equilibrata riveste un ruolo essenziale nella prevenzione delle malattie di natura virale, soprattutto nella popolazione più anziana (Di Renzo et al., 2020). Ad oggi, le sane abitudini alimentari costituiscono un tassello fondamentale per la prevenzione di diverse patologie e possono ed auspicabilmente ridurre la virulenza dell'infezione da Coronavirus, ovvero la sua gravità una volta che si sia manifestata (Di Renzo et al., 2020).

3.3. Potenziale impatto della correlazione tra Dieta Mediterranea e insonnia cronica

3.3.1. Rischi, benefici e implicazioni

L'impatto che lo stile di vita delle persone può avere sul sonno è un fattore che viene spesso citato, ma sempre abbastanza superficialmente e lasciato in secondo piano, tendendo a dimenticare le preziose risorse che la *prevenzione* in medicina può portare.

Appare evidente che alcuni modelli dietetici possono potenzialmente influenzare la quantità e la qualità di sonno e pertanto la ricerca clinica si dovrebbe concentrare sull'analisi di alimenti che potrebbero potenzialmente influenzare il sonno, senza gravare in maniera massiva sui modelli dietetici tradizionali delle persone. Attualmente, non è disponibile un approccio dietetico basato sulla prevenzione dei disturbi del sonno o mirato ad ottenere un sonno potenzialmente tranquillo e riposante (St-Onge et al., 2016), ma possiamo affermare che l'inclusione o l'esclusione di alcuni peculiari alimenti nella propria dieta può favorire o meno l'attività notturna (St-Onge et al., 2016). Il consumo di diete iperproteiche sembra mitigare di molto la probabilità di incorrere in episodi di veglia durante il riposo, contrariamente a diete di controllo, così come l'ingestione di carboidrati sembra influire sull'architettura del sonno: l'assunzione dei carboidrati influisce sul sonno REM e sulla qualità del sonno in generale, in quanto i carboidrati sono alimenti ricchi di *triptofano*, precursore della serotonina che induce il sonno. È stato rilevato (Afaghi et al., 2007), che pasti ricchi di carboidrati, quindi ad alti indici glicemici, hanno effetti sul sonno e soprattutto sulla latenza del sonno nei "dormitori sani": un pasto ad alto indice glicemico somministrato 4 ore prima dell'addormentamento si è rivelato efficace per soggetti affetti da disturbi del sonno. Una particolare menzione merita anche l'analisi delle proprietà di alcuni alimenti peculiari, citati anche in precedenza, tra cui latte, pesce grasso e frutta (come per esempio ciliegie, amarene e kiwi) in quanto essi sembrano avere effetti benefici sulla qualità del sonno: per esempio kiwi e ciliegie o amarene contengono melatonina e antiossidanti, il pesce contiene omega-3 che è un buon regolatore della serotonina, e il latte, in elevate quantità, influisce sulla qualità del sonno per la presenza di triptofano. Tuttavia, questi appaiono come dati ancora troppo pionieristici e con necessità di ulteriori approfondimenti per avere una forte influenza su possibili terapie (St-Onge et al., 2016).

L'aderenza alla Dieta Mediterranea, dieta ricca di acidi grassi polinsaturi e, sostanze fitochimiche, come i polifenoli, si caratterizza quindi per delle peculiari proprietà antiinfiammatorie sull'organismo in generale, e si associa naturalmente ad una moderata attività fisica, abitudine sana sia per il corpo che per le notti di sonno: i "buoni dormitori" sembrano svolgere maggiore attività fisica rispetto ai "cattivi dormitori", portando alla conclusione che l'attività fisica ha effetto sia sullo stato di salute fisico che mentale (Muscogiuri et al., 2020).

Un'altra interessante correlazione riguarda gli effetti cronobiologici sull'organismo, e risiede nell'occupazione lavorativa dei pazienti che soffrono di disturbi del sonno: il lavoro a turni (svolto per esempio da infermieri, medici, operai specializzati ecc.), appare maggiormente associato all'insorgenza di obesità, diabete, malattie cardiovascolari... in quanto tali problematiche sembrano essere associate all'alterazione dei ritmi circadiani dei soggetti che svolgono tali occupazioni (Lund et al., 2001). Il lavoro a turni si dimostra in questo senso come fattore di rischio, sia per quanto riguarda la salute in generale che la qualità della vita, indipendentemente dallo sviluppo di sovrappeso e obesità centrale (Croce et al., 2007).

Dal punto vista squisitamente psicologico, abbiamo molte volte detto che i disturbi del sonno possono avere forti ripercussioni sulla vita degli individui che ne soffrono; pertanto un approccio improntato al benessere e a uno stile di vita sano potrebbe concretamente migliorare la condizione di chi è affetto da disturbi del sonno: uno studio randomizzato condotto da Reid e collaboratori (2010), su soggetti che soffrivano di insonnia (da almeno 3 mesi), ha dimostrato che l'adozione di buone regole di igiene del sonno e soprattutto l'attività fisica aerobica miglioravano considerevolmente la qualità del sonno, la memoria e l'umore. La qualità della vita e lo stato di salute fisica e psichica dei soggetti sono stati valutati con il questionario SF-36 (Ware, 1999), dimostrando che l'intervento ha avuto

effetto su diversi ambiti della vita dei partecipanti, portando ad effetti sulla vitalità e sullo stato di salute mentale degli stessi. Inoltre, come detto precedentemente, l'assunzione di alimenti del gruppo della Dieta Mediterranea ha una funzione protettiva e preventiva nei confronti di alcune patologie mentali, che si legano a stressor ambientali, ansia e disturbi del sonno (Muscogiuri et al., 2020), e, al contrario la loro inadeguata assunzione farebbe incorrere la popolazione in danni ossidativi seri (Di Renzo et al., 2020).

Proprio perché non attualmente presente un piano dietetico ad hoc o comunque programmi di prevenzione per quanto concerne i disturbi del sonno (in particolare nel contesto dell'insonnia), è fondamentale avviare un processo rieducativo a livello di popolazione generale, sottolineando l'importanza e il legame indissolubile tra dieta, stile di vita e sonno (St-Onge et al., 2016). Per mantenersi in buona salute è auspicabile seguire in generale una dieta povera di grassi, avere sane abitudini (esercizio fisico, buona igiene del sonno), e seguire i dettami della Dieta Mediterranea, composta da frutta di stagione, cereali integrali a base di fibre ecc. è un ottimo modo per migliorare la salute in generale e attuare congiuntamente un'attività di prevenzione. In questo senso, i benefici nell'adozione di tale stile di vita si configurano come superiori ai rischi che il cittadino potrebbe incontrare, ad eccezione di possibili allergie alimentari.

3.3.2. Sonno e microbiota intestinale

Il sonno gioca un ruolo cardine nello sviluppo, nella crescita e nelle funzioni del sistema immunitario, comprovando altresì l'ipotesi secondo cui un sonno di breve durata sarebbe collegato ad esiti fisici avversi, tra cui anche la mortalità (Matenchuk et al., 2020). Una parte fondamentale della vita degli eucarioti, è rappresentata dalla presenza dei ritmi circadiani, i quali oscillano durante l'arco dell'intera giornata, influenzando vari aspetti

del metabolismo. Il ritmo sonno-veglia dei mammiferi è suddivisibile in due sistemi, ovvero un orologio circadiano *principale* e un orologio circadiano *periferico*. L'orologio principale (sito nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo), segue il normale ciclo luce-buio, rilasciando serotonina e noradrenalina. L'orologio periferico, si compone invece di diversi organi all'interno del corpo, i quali rispondono agli stimoli ambientali e regolano altresì l'espressione genica dell'orologio circadiano principale. L'orologio periferico risponde a stimoli dati dal sistema nervoso, dalla temperatura corporea e anche dai cicli di alimentazione/ digiuno. L'assunzione di cibo può pertanto modulare l'espressione e la regolazione sia dell'orologio circadiano periferico sia di quello principale, attivando il sistema immunitario e accelerando la disfunzione metabolica (Matenchuk et al., 2020).

Di recente (Broussard et al., 2016; Krueger e Opp, 2016; Matenchuk et al., 2020), la ricerca si è prevalentemente incentrata su alcuni punti fondamentali, tra cui interazioni specifiche tra ritmi circadiani e microbiota intestinale e ruolo terapeutico potenziale nella modulazione del suddetto microbiota per migliorare il sonno. L'accezione "microbiota" si riferisce, nello specifico, alla raccolta di trilioni di microrganismi che abitano il tratto intestinale, e tali microrganismi regolano diversi aspetti della fisiologia dell'organismo, compresa appunto la funzione immunitaria (Fung et al., 2017). Esso è identificabile come l'insieme di diversi microbi, tra cui batteri, funghi e virus che vivono, oltre che sulla nostra pelle, nel nostro tratto gastrointestinale nell'ambiente acido dello stomaco umano ed animale (Fülling et al., 2019; Karl et al., 2018). Nonostante alcune diatribe, esiste un certo grado di accordo sul fatto che un microbiota diversificato, per composizione e contenuto genetico, sia considerabile come sano (Karl et al., 2018). Il microbiota sembra possedere la capacità di regolare lo sviluppo, la funzione ed anche il comportamento cerebrale (Fung et al., 2017) e in tal senso, l'intestino è paragonabile ad un "secondo cervello", la cui comunicazione viene mediata dal Sistema nervoso autonomo e dal

sistema enterico (Fülling et al., 2019). Il rapporto tra microbiota ed encefalo si identifica pertanto come bidirezionale: così come il microbiota può alterare la funzione cerebrale, il cervello può modificare la motilità e la permeabilità gastrointestinale (Sanford et al., 2021). Pertanto, è stato suggerito che il microbiota intestinale possa modulare sia il funzionamento neuronale sia la neurogenesi fetale e adulta (Fung et al., 2017).

Un secondo interessante aspetto risiede nell'ipotesi secondo cui il microbiota umano possa giocare un ruolo fondamentale nella patogenesi di diverse malattie a livello di salute cronica globale, dal comune asma al diabete mellito (Matenchuk et al., 2020). Le interazioni tra microbiota intestinale, sistema immunitario e cervello, sono considerate infatti come mediatori critici di malattia (Sanford et al., 2021). Il microbiota e i suoi metaboliti esibiscono la propria ritmicità diurna rispondendo principalmente alle condizioni di alimentazione e di digiuno: tale punto si rivela cruciale, in quanto un jetlag persistente, una dieta scorretta e la carenza del cosiddetto gene CLOCK, possono portare alla diminuzione della natura oscillatoria della carica batterica intestinale. Tale carica batterica può essere potenzialmente ristabilita tramite la cosiddetta "alimentazione limitata". Tra i fattori che influenzano maggiormente la carica batterica del microbiota e le sue funzioni, vi sono l'esposizione durante la prima infanzia ad interventi medici (parto cesareo, profilassi antibiotica), condizioni di stress acuti e infine la dieta, in quanto essa è uno dei fattori che hanno più influenza sul microbiota intestinale degli adulti (Matenchuk et al., 2020).

Per quanto riguarda il sonno, pochi studi hanno indagato gli effetti della restrizione di sonno sul microbiota intestinale, ma è comunque valido affermare che un sonno inadeguato (idealmente <7 ore), attiva una risposta allo stress stimolando l'asse HPA a rilasciare cortisolo (Karl et al., 2018).

In secondo luogo, è stato evidenziato che, per esempio, nei roditori privati di sonno era presente un aumento dello stress ossidativo, una progressiva morte delle cellule dell'intestino e una relativa infezione dei tessuti corporei provenienti dalle cellule dello stesso intestino (Karl et al., 2018). Tale scoperta può farci comprendere come la privazione di sonno possa influenzare sia l'immunosoppressione che la disfunzione batterica intestinale, facilitando la traslocazione batterica dell'intestino nella circolazione sistemica (Karl et al., 2018). Possiamo quindi immaginare il microbiota come una sorta di barriera naturale, che ci protegge da agenti patogeni, stimolando l'immunitario e le sue difese. Il mantenimento della barriera consente all'organismo ospite di ricevere i benefici forniti dal microbiota intestinale, tra cui il normale apporto di nutrienti, la prevenzione dagli agenti patogeni e il mantenimento del normale equilibrio della mucosa intestinale (Sanford et al., 2021). La mancanza di protezione da parte della suddetta barriera può portare alla cosiddetta traslocazione batterica, ovvero il passaggio del microbiota vivo, e del rilascio delle tossine che lo compongono al di fuori dell'intestino (Sanford et al., 2021).

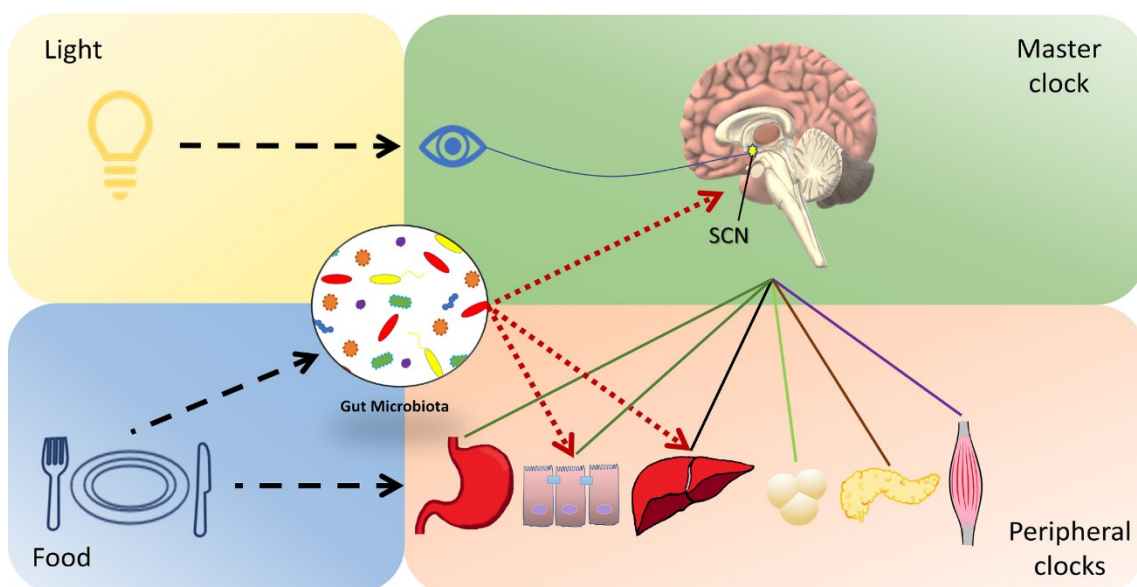


Figura 4. Fattori interni ed esterni che possono influenzare le naturali oscillazioni del microbiota intestinale. Tra di esse, annoveriamo carenza del cosiddetto gene clock, ritmi luce-buio sfasati ed alimentazione scorretta (immagine e testo tratti da Matenchuk et al., 2020).

Per quanto concerne l'alimentazione, una dieta ricca di grassi porterebbe a smorzare la ritmicità del microbiota, mentre l'assunzione di diete limitate o addirittura la restrizione alimentare, possono portare alla proliferazione di batteri "buoni" all'interno dell'intestino (Zarrinpar et al., 2014). La dieta, si rivela quindi intrinsecamente legata alla composizione del microbiota intestinale, in quanto essa è il principale nutrimento per i microbi che lo compongono: l'alterazione a livello alimentare può portare infatti ad un potenziale rimodellamento del microbiota in pochissimi giorni. Pertanto, possiamo affermare che processi infiammatori, sonno e microbiota (e di conseguenza la dieta) sono collegati in maniera *bidirezionale* e di conseguenza, il microbiota intestinale può rivelarsi un buon candidato per indagare il rapporto tra quantità di sonno insufficiente, ritmi circadiani irregolari e cattiva salute generale (Matenchuk et al., 2020). In ultima analisi, lo studio del microbiota intestinale potrebbe in futuro diventare un prezioso marker per la diagnosi di insonnia, in quanto, come dimostrato dallo studio condotto da Liu e collaboratori nel 2019, l'insonnia cronica sembra alterare la composizione del microbiota. Tale utilizzo delle proprietà del microbiota potrebbe fornire un approccio alternativo di cura, per valutare la componente insonnia da un punto di vista oggettivo senza essere in alcun modo influenzato dall'individualità dei soggetti studiati (Liu et al., 2019).

3.3.3. Il profilo metabolico urinario

I microRNA (o miRNA) sono piccole molecole endogene di RNA in grado di modulare l'espressione genica delle cellule; i miRNA possono essere dosati a livello salivare, una pratica *non invasiva* che permette di valutare l'espressione genica di alcune patologie, inclusi i disturbi del sonno (Saus et al., 2010).

Il fattore più interessante è dato dal fatto che tali molecole stanno aprendo, nella pratica clinica, importanti prospettive diagnostiche, soprattutto nel contesto della qualità del sonno e anche della dieta.

I miRNA sono infatti modulatori dell'orologio circadiano, fattore cardine nella fisiopatologia del Disturbo Depressivo Maggiore, in quanto molto spesso soggetti depressi lamentano disfunzioni nel ritmo sonno-veglia, nell'appetito, nel tono dell'umore: i miRNA e i loro siti bersaglio, potrebbero quindi configurarsi come possibili fattori predisponenti del Disturbo Depressivo, ipotizzando una relazione tra suscettibilità alla malattia e relativo orologio biologico (Saus et al., 2010). Oltre alla suscettibilità, sono stati studiati i fenotipi circadiani di pazienti con DDM: è emersa la presenza di alcuni particolari geni, come per esempio il gene *CLOCK*, associato ad insonnia precoce e plausibilmente coinvolto in una maggiore suscettibilità alla depressione maggiore nei soggetti che lo possiedono, o il gene *PER3*, associato ad un peggioramento dell'umore nelle ore serali e sindrome della fase del sonno ritardata (Saus et al., 2010). Tramite l'analisi del polimorfismo genetico, è emerso che cambiamenti a livello molecolare del gene *CLOCK*, come bersaglio dei miRNA, influenzerebbero l'architettura del sonno (Saus et al., 2010) e, che per esempio, nei topi da laboratorio, non verrebbe influenzata solo l'architettura, ma anche la sua quantità (Naylor et al., 2000). Negli esseri umani, il polimorfismo del gene *CLOCK* è stato associato ad una maggiore preferenza serale e ciclo del sonno ritardato (Mishima et al., 2005). Dall'altra parte, dal punto di vista dell'alimentazione, il profilo metabolico urinario può consentire di esplorare in modo minimamente invasivo le variazioni dei metaboliti e dei pathways ad essi associati, identificando i possibili percorsi metabolici associati a qualità del sonno e dieta.

Comprendiamo quindi che lo studio dei miRNA e dei loro siti bersaglio può rivelarsi molto proficuo nella ricerca di possibili patologie e nella comprensione dei ritmi sonno-veglia in particolar modo in associazione alle sindromi depressive.

Nonostante la mole di letteratura che, nel corso degli anni, si è accumulata al fine di chiarificare il legame fra insonnia e dieta alimentare (mediterranea), le risposte a tale dilemma restano comunque fra loro troppo spesso diversificate e confinate nel ruolo di mera teoria.

Nel capitolo che segue saranno illustrati materiali e metodi dello studio sperimentale caso-controllo argomento della presente tesi.

CAPITOLO 4:

PRESENTAZIONE DEL PROTOCOLLO DI RICERCA

4.1. Introduzione: per un quadro generale

Tradizionalmente, la cura dell'insonnia si basa sull'assunzione di farmaci (antidepressivi, trazodone, benzodiazepine, zdrugs) e/o sulla terapia di stampo cognitivo comportamentale (CBT-I). Recentemente, è stato dimostrato che una dieta scorretta, il sovrappeso e la carenza di vitamine e minerali essenziali, aumenti il rischio di sviluppare disturbi del sonno, tra cui l'insonnia (Gangwisch et al., 2020). In particolare, è stato dimostrato che una dieta ricca di zuccheri e grassi insaturi ed un eccessivo apporto calorico giornaliero, possono potenzialmente associarsi ad una scarsa qualità del sonno percepita (Zuraikat et al., 2020). Contrariamente, una dieta ricca di fibre e semi sarebbe maggiormente associata con una migliore profondità e qualità del sonno in generale (St-Onge et al., 2016).

La Dieta Mediterranea a base di fibre, cereali, frutta e verdura di stagione, sembra incarnare perfettamente tali caratteristiche, essendo associata solitamente al mantenimento di un peso adeguato e rappresentando un fattore preventivo per quanto concerne malattie cardiovascolari, oncologiche e croniche (Dinu et al., 2018).

Nel presente progetto di ricerca, intendiamo esplorare la relazione che sussiste tra Dieta Mediterranea e insonnia cronica, utilizzando un approccio multidisciplinare.

A fini esplicativi, ricordiamo che a causa della pandemia da Sars-Cov2 la quale affligge oramai da ben tre anni l'Italia ed il resto del mondo, il presente progetto di ricerca ha subito forti rallentamenti nel reclutamento dei soggetti sperimentali, nella conseguente analisi dei risultati e ovviamente nei tempi previsti per la sua esecuzione e relativa conclusione.

4.2. Obiettivi ed Ipotesi di riferimento

Misurare in modo *oggettivo* le conseguenze della dieta (in generale) sulla qualità del sonno e sul relativo benessere percepito degli individui è complesso, e la maggior parte degli studi disponibili in letteratura si limita ad una valutazione soggettiva dell'impatto della dieta sulla qualità del sonno (mediante questionari o scale di valutazione self-report). Il progetto di ricerca SON-MED si pone l'obiettivo di analizzare la correlazione tra stile alimentare e sonno tramite l'utilizzo di misure oggettive e soggettive.

L'*Ipotesi principale* di questa ricerca è che la Dieta Mediterranea possa contribuire a ridurre i sintomi dell'insonnia cronica.

L'*obiettivo principale* dello studio è quello di misurare l'impatto dell'intervento nutrizionale basato sui precetti della Dieta Mediterranea, rispetto alla cura convenzionale (farmaci e/o CBT-I), sulla gravità dell'insonnia. Per la misurazione di tale obiettivo verranno conteggiate il numero di notti al mese in cui il paziente riferisce la persistenza di un sonno disturbato (endpoint primario).

Gli *obiettivi secondari* della ricerca comprendono una serie di misurazioni (oggettive e soggettive) che consentono di stimare la sonnolenza diurna, qualità della vita, il tono dell'umore, lo stile di vita e la composizione corporea, come dettagliato in seguito

(endpoints secondari). In particolare, tra le indagini oggettive, precisiamo che i soggetti arruolati saranno sottoposti ad una *registrazione actigrafica* per la registrazione del livello di attività giornaliera e del ritmo sonno-veglia, ad una misurazione su tampone salivare del loro profilo di miRNA (microRNA) e al dosaggio del profilo metabolomico completo su urine.

4.3. Protocollo di studio

Lo studio ha ricevuto l'approvazione del Comitato Etico (CE) presso l'Università di Parma. I referenti del progetto sono il Prof. Liborio Parrino, la Dott.ssa Carlotta Mutti, il Dott. Francesco Rausa e la Dott.ssa Silvia Pizzarotti; il personale del Centro di Medicina del Sonno di Parma si occuperà dell'aspetto pratico (esami MCR, controllo pressorio ecc.). Gli esiti della ricerca saranno messi a disposizione gratuitamente dai partecipanti che ne vorranno fare richiesta.

4.4. Materiali e metodi

4.4.1. Campione

I pazienti arruolati saranno retrospettivamente selezionati tra i soggetti adulti afferenti all'ambulatorio di Medicina del Sonno dell'AOU di Parma e affetti da insonnia cronica. Il disegno si identifica come studio sperimentale di intervento randomizzato controllato.

Criteri di inclusione:

- Soggetti di età compresa tra 25-60 anni, affetti da insonnia cronica di mantenimento (secondo i criteri diagnostici dell'International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3, 2014).
- Punteggio alla scala di Pittsburgh (PSQI) maggiore o uguale a 5.
- Assenza di coesistenti disturbi del sonno (in particolare disturbi respiratori o motori in sonno: AHI < 5 fasi/h, PLM index < 15 fasi/h ad un precedente monitoraggio cardiorespiratorio, MCR).
- Adesione allo studio e firma del consenso informato da parte del paziente.

Criteri di esclusione:

- Età < 25 anni o > 60 anni.
- Gravi disturbi psichiatrici in anamnesi (depressione maggiore, schizofrenia, disturbo di personalità).
- Comorbidità neurologiche (es. demenza, epilessia, sclerosi multipla, malattia di Parkinson).
- Celiachia, allergie o intolleranze alimentari in corso di definizione diagnostica
- Patologie gastrointestinali sintomatiche per dispepsia (difficoltà digestiva), disturbi intestinali o gastrici di rilievo.
- Malattie infiammatorie sistemiche (es. malattie reumatologiche, artrite reumatoide, vasculiti ...).
- Coesistenza di disturbi del sonno quali: disturbi respiratori in sonno, mioclono notturno, epilessia notturna, parasonnia (in particolare saranno esclusi i pazienti che alla registrazione mediante MCR dovessero avere: AHI > 5 fasi/h, PLM index > 15 fasi/h).

Tutti i pazienti randomizzati (casi e controlli) riceveranno consigli comportamentali per la gestione dell'insonnia ed eventuali indicazioni terapeutiche (esempio assunzioni di farmaci quali antidepressivi, integratori). In aggiunta, il gruppo di intervento nutrizionale (casi), riceverà contenuti educativi nutrizionali personalizzati, in linea con le raccomandazioni della Dieta Mediterranea. Le abitudini alimentari del gruppo di controllo *non* verranno invece influenzate dagli sperimentatori.

Ad entrambi i gruppi verrà chiesto di *non modificare* il proprio livello di attività fisica abituale.

Il disegno dello studio si articola su *4 time-points* successivi: **Tempo 0** (arruolamento), **Tempo 1** (dopo circa 4 settimane dall'arruolamento - solo per il gruppo di intervento dietetico), **Tempo 2** (dopo circa 8 settimane dall'arruolamento - solo per il gruppo di intervento dietetico), **Tempo 3** (dopo 12 settimane dall'arruolamento - casi e controlli).

Durante tali time-endpoints, i pazienti verranno valutati mediante un approccio multimodale che combinerà sia indagini soggettive (questionari per caratterizzare la qualità del sonno, la sonnolenza diurna, la qualità della vita, la gravità dell'insonnia, l'attività fisica giornaliera, diari alimentari), che misure oggettive (misure antropometriche, actigrafia, tampone salivare del profilo di miRNA (microRNA) e dosaggio del profilo metabolomico completo su urine) per verificare la risposta al trattamento.

Infatti, è bene ricordare che i miRNA sono definibili come piccoli frammenti di RNA non codificanti che regolano l'espressione genica a livello post-trascrizionale. L'espressione dei miRNA nei tessuti biologici correla con diversi scenari clinici, tra cui l'insonnia stessa (Saus et al., 2010). Tramite la loro misurazione, i miRNA salivari potranno essere considerati quali biomarcatori non invasivi di malattia.

Il *profilo metabolomico* su urine, mediante cromatografia associata a spettrometria di massa ad alta definizione, consentirà sia di oggettivare l'aderenza alla dieta da parte del paziente (mediante la quantificazione di alcune molecole derivate dall'olio di oliva e da altri nutrienti essenziali), sia di valutare lo stato di salute del partecipante.

Per quanto concerne le *misure antropometriche*, i pazienti saranno sottoposti alla misurazione di peso e relativo BMI, altezza e circonferenza vita; congiuntamente saranno sottoposti alla misurazione di pressione arteriosa e frequenza cardiaca da parte dello staff del Centro del Sonno di Parma.

4.4.2. Strumenti

Per quanto concerne invece i questionari utilizzati, essi includono:

1. Questionario Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI; Buysse et al., 1989).

Il PSQI è un questionario di autovalutazione standardizzato che indaga la qualità del sonno nell'arco dell'ultimo mese trascorso. Si compone di 19 item che generano le 7 relative componenti di sonno, ovvero qualità soggettiva del sonno, latenza di sonno, durata, efficienza abituale del sonno, eventuali disturbi in sonno, utilizzo di farmaci per indurre il sonno e impedimento/disfunzione diurna (Buysse et al., 1989; Morin et al., 2011). I primi 4 item sono domande aperte, mentre i restanti item (da item 5 a item 19) sono valutati su scala Likert a 4 punti. Un punteggio complessivo (da 0 a 21) si ottiene dalla somma delle 7 componenti di sonno: un punteggio >5 configura una cattiva qualità del sonno (Morin et al., 2011). Il PSQI si configura quindi come un buono strumento di screening, molto semplice da somministrare utile sia per valutare qualità e quantità di sonno e relativi disturbi di sonno: inoltre, esso si configura anche come un buon strumento clinico, rivelandosi come un indicatore della componente insonnia in quanto è in grado

di differenziare tra buoni dormitori e soggetti affetti da disturbi del sonno severi e non (Backhaus et al., 2002).

2. Questionario Epworth Sleepiness Scale (ESS; Johns, 1991).

Si tratta di una scala di autovalutazione che permette di misurare il grado di sonnolenza diurna di chi lo compila. Il test permette di valutare la possibilità di addormentarsi o di appisolarsi in 8 situazioni della vita quotidiana (per esempio, seduti mentre si legge, seduti mentre si guarda la televisione, in automobile fermi nel traffico per alcuni minuti ecc.). Tale test è estremamente utilizzato nel contesto della medicina del sonno e si compone di 8 item su una scala da 0 a 3 punti (es. 0=probabilità nulla; 3=massima probabilità). Il punteggio può variare da 0 a 24, e i punteggi vengono interpretati come segue:

- da 0 a 10: normale intervallo di sonnolenza di un adulto sano
- da 11 a 14: sonnolenza lieve
- da 15 a 17: sonnolenza moderata
- da 17 a 24: sonnolenza grave/patologica

Ai soggetti viene chiesto di valutare quanta probabilità c'è che si appisolino o si addormentino nelle otto situazioni, in base all'ultimo periodo di tempo trascorso. Viene operata una distinzione tra il semplice sonnecchiare ed il sentirsi semplicemente stanchi. Un punteggio uguale o superiore a 11 indica una sonnolenza che dovrebbe essere tenuta sotto controllo (Johns, 1991). L'ESS si dimostra uno strumento di screening estremamente efficace nel valutare il grado di sonnolenza durante l'arco della giornata di un soggetto, in quanto un elevato grado di sonnolenza può potenzialmente associarsi ad altre problematiche quali OSA, sindrome delle gambe senza riposo, narcolessia (Johns, 1991).

3. Questionario Beck Depression Inventory (BDI; Beck et al., 1961).

Il BDI è uno dei test psicometrici più noti ed utilizzati in ambito medico-psichiatrico per determinare il grado depressivo dei soggetti e la dinamica del suo cambiamento. Esso si configura come uno strumento standardizzato, un inventario self-report che si articola in tre versioni, ovvero la versione originale del 1961, la versione rivista del 1978 (BDI-I-1A) e l'ultima versione del 1996, il BDI-II (American Psychological Association, 2020). La versione breve si compone di 13 item mentre il BDI-II è composto da 21 item: entrambe le versioni indagano le caratteristiche tipiche della depressione.

4. Questionario Short-Form Health Survey (SF36; Ware, 1999).

Si tratta di una indagine (in forma breve) volta alla valutazione della qualità della vita e dello stato di salute fisica e psichica dei soggetti. SF-36 è un questionario self-report e somministrabile dagli stessi sperimentatori che si compone di 36 domande su una scala multi-item, le quali valutano otto categorie di salute, ovvero: 1) limitazioni nelle attività fisiche dovute a problemi di salute; 2) limitazioni nelle attività sociali dovute a problemi fisici e/o emotivi; 3) limitazioni nelle normali attività casalinghe dovute a problemi di salute fisica; 4) dolore fisico; 5) stato di salute mentale generale (stress psicologico e relativo benessere); 6) limitazioni nelle normali attività casalinghe a causa di problemi emotivi; 7) vitalità (energia e fatica); e 8) percezioni generali sulla propria salute (Ware et al., 1992).

5. Questionario Insomnia Severity Index (ISI; Morin, 1993).

Tale questionario è una breve misura di screening dell'insonnia, estremamente utilizzato nel contesto della medicina del sonno. L'ISI è uno strumento standardizzato self-report ma anche somministrabile dagli stessi sperimentatori, composto da 7 item misurati mediante una scala Likert a 5 punti (es. 0 = nessun problema; 4 = problema molto grave).

Vengono valutate la difficoltà nell'addormentarsi e nel mantenere il sonno, il grado di soddisfazione del paziente, l'interferenza dell'insonnia durante le attività giornaliere, l'impedimento dato dall'insonnia e il grado di preoccupazione causato dalla stessa (Morin et al., 2011).

Il punteggio può variare da 0 a 28 e viene calcolato sommando i punteggi, che si attribuiscono come segue:

- da 0 a 7: insonnia non significativa
- da 8 a 14: insonnia subclinica
- da 15 a 21: insonnia clinica moderata
- da 21 a 28: insonnia grave

Come dimostrato da numerose ricerche (Bastien et al., 2001; Morin et al., 2011), l'ISI presenta una elevata coerenza interna e si configura come una misura estremamente affidabile per valutare la difficoltà nell'addormentarsi percepita dai pazienti. L'ISI si rappresenta anche come uno strumento estremamente sensibile nell'individuare i cambiamenti nelle notti di sonno percepite.

6. Questionario International Physical Activity Questionnaire (IPAQ; Mannocci et al., 2012).

Il questionario IPAQ è uno strumento standardizzato self-report che valuta il grado di attività fisica dei soggetti che lo compilano. Tale questionario è stato reso disponibile pubblicamente e gratuitamente (https://sites.google.com/site/theipaq/questionnaire_links) dagli stessi autori. Il test è stato adattato e validato culturalmente alla lingua italiana da Mannocci e collaboratori nel 2012.

Esistono due versioni (per tutte le lingue) del questionario, ovvero una versione breve, la quale indaga il livello di attività fisica negli ultimi sette giorni, e una versione lunga, che valuta il livello di attività fisica abituale.

Vengono proposti tre livelli di attività fisica, ovvero:

1. Livello basso, che corrisponde a punteggi bassi: i soggetti soddisfano solamente 2/3 criteri delle categorie indagate.
2. Livello medio/moderato, che corrisponde a punteggi medi/moderati in tal modo ripartiti: 3 o più giorni di attività vigorosa di almeno 20 minuti al giorno, o 5 o più giorni di attività di intensità moderata/camminata di almeno 30 minuti al giorno o 5 o più giorni di qualsiasi combinazione di attività (per esempio, camminata o attività di moderata/ vigorosa intensità), che raggiungano un minimo di 600 MET-min/settimana.
3. Livello alto, che corrisponde a punteggi alti, in tal modo ripartiti: attività intensità o vigorosa per almeno 3 giorni accumulando almeno 1500 MET-minuti/ settimana o 7 o più giorni di qualsiasi combinazione di attività (per esempio camminata, o attività di intensità moderata/ vigorosa) che raggiungono un minimo di almeno 3000 MET-minuti/settimana (<https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol>).

Le versioni di IPAQ, sia lunga che corta, sottoposte alla popolazione italiana, sembrano possedere buone proprietà di affidabilità (Mannocci et al., 2012).

7. Questionario di Aderenza alla Dieta Mediterranea (MEDI-Lite; Sofi et al., 2017).

Il questionario si compone di 9 semplici e veloci item, self-report o somministrabili dagli sperimentatori, che permettono di determinare il consumo giornaliero dei 9 gruppi

alimentari principali, ovvero: frutta, verdura, cereali, legumi, pesce, carne e prodotti a base di carne, latticini, alcol, olio d'oliva. Il questionario, nella sua versione originale in lingua inglese è stato pubblicato nel 2014 dalla Public Health Nutrition.

Per costruire il questionario sono stati scelti dapprima i valori soglia per determinare l'aderenza alla Dieta Mediterranea e successivamente sono state calcolate le medie di consumo alimentare di tutti i valori ottenuti. Per concludere, per ciascun gruppo alimentare sono stati calcolati i valori medi di tutte le mediane con l'aggiunta di due deviazioni standard. Tali indicatori sono stati scelti come valori soglia per identificare le tre categorie di consumo per ogni gruppo alimentare (Sofi et al., 2017).

Da tale calcolo, è stato possibile identificare il consumo giornaliero/settimanale degli alimenti tipici della Dieta Mediterranea.

L'assegnazione del punteggio avviene come segue:

- 2 punti alla categoria di consumo più elevata
- 1 punto alla categoria intermedia
- 0 punti alla categoria più bassa

Viceversa, per i prodotti *non* tipici della Dieta Mediterranea, i punteggi sono assegnati come segue:

- 2 punti alla categoria di assunzione più bassa
- 1 punto all'assunzione intermedia
- 0 punti al consumo più elevato

Per il consumo di alcolici:

- 2 punti alla categoria media (1-2 unità alcoliche/die)
- 1 punto alla categoria più bassa (1 unità alcolica/die)

- 0 punti alla categoria di consumo più alta (>2 unità alcoliche/die)

Per l'assunzione di olio di oliva:

- 2 punti per l'uso regolare
- 1 punto per l'uso frequente
- 0 punti per l'uso occasionale

4.4.3. Procedura

I partecipanti saranno invitati a scaricare un'applicazione per dispositivo mobile o web sviluppata ad hoc, che agevolerà il follow-up clinico e che fornirà al paziente informazioni nutrizionali (consigli di ricette, dieta, educazione nutrizionale) al fine di migliorare la compliance del paziente.

Inoltre, tutti i questionari previsti potranno essere compilati da tutti i partecipanti tramite l'applicazione "RicercaAlimentare", oppure potranno essere compilati in formato cartaceo, a discrezione del volontario e del personale medico. Inoltre, come precedentemente illustrato, i volontari del gruppo di intervento nutrizionale riceveranno ulteriori contenuti educativi e consigli nutrizionali, oltre alle informazioni ricevute in precedenza.

4.5. Risultati

Al momento della discussione del progetto, il protocollo di studio è in corso di svolgimento, in fase di arruolamento. Pertanto, non è attualmente possibile riportare risultati. Lo studio, infatti, si presenta infatti come uno *studio pilota*, rivolto ad una casistica iniziale di 50 soggetti, e tale stima è stata derivata principalmente dalla natura

esplorativa dello studio (progetto pilota), da una logica di fattibilità locale e dalle risorse economiche e strumentali disponibili.

4.6. Discussione

Come detto in precedenza, l'impatto che lo stile vita (dieta, attività fisica, benessere in generale) può avere sul sonno, si delinea come un aspetto ancora poco indagato nella letteratura internazionale. A tal proposito, risulta sì ampiamente valutato il rapporto tra dieta e sonno, ma solo per quel che concerne l'assunzione di nutrienti ed alimenti specifici (Castro-Diehl et al., 2018); sono invece pochi gli elementi a comprovare la relazione peculiare tra Dieta Mediterranea e insonnia cronica, che risulta il principale obiettivo di tale progetto di ricerca. Si ipotizza infatti che l'aumento della neuroinfiammazione contribuisca ad uno scarso sonno e che la Dieta Mediterranea coadiuvi ad una generale riduzione dei livelli di glucosio e colesterolo, riducendo allo stesso tempo lo stress ossidativo globale e contribuendo ad un generale controllo del peso corporeo (Castro-Diehl et al., 2018). In tal senso, appare fondamentale comprendere se la tempistica con la quale vengono ingeriti certi alimenti specifici possa potenzialmente modulare il sonno notturno, e come taluni alimenti, come per esempio prodotti latte-caseari o particolari frutti, possano influenzare la quantità e soprattutto la qualità del sonno (St-Onge et al., 2016).

Parallelamente a tali problematiche emergenti nella letteratura, vi sono altre possibili criticità a livello pratico e teorico che rendono complessa l'esplorazione di tale tematica. È di certo noto il beneficio dell'assunzione di una dieta in stile mediterraneo (mangiare molta frutta e verdura di stagione, limitare il consumo di carne, assumere grandi quantità di fibre ecc.), trovandosi in linea con le raccomandazioni dietetiche per la salute della popolazione generale (St-Onge et al., 2016).

Appare molto più complesso invece “educare” la popolazione sulla relazione tra sonno e assunzione di cibo, nonché sul tema di salute e prevenzione (St-Onge et al., 2016).

Ulteriori problematiche potrebbero potenzialmente risiedere nella difficoltà oggettiva del reclutare partecipanti con le caratteristiche necessarie, quindi, per esempio, soggetti senza coesistenti disturbi del sonno o per quanto concerne il fattore età (si vedano, per esempio, i criteri di esclusione ed inclusione presenti nel protocollo di studio).

Ancora, la tematica indagata e l’impegno necessario nello svolgere la ricerca potrebbero rappresentare un fattore di disturbo: una modifica delle abitudini alimentari può infatti risultare più o meno difficoltosa o invalidante per alcuni partecipanti, come seguire una dieta specifica, attenersi a determinate regole di comportamento alimentare, modificare il proprio modo di mangiare e quindi di vivere. In aggiunta, l’impegno e il tempo richiesti per eseguire lo studio (seguire uno schema di dieta, compilare periodicamente il diario alimentare ecc.) necessari per poter ottenere risultati, potrebbe rappresentare una difficoltà per alcuni partecipanti, rendendo in questo modo i risultati meno attendibili.

4.6.1. Potenziale impatto dello studio

Nonostante le criticità potenziali, è auspicabile che la dimostrazione di un beneficio derivante dal miglioramento delle abitudini alimentari nel paziente con insonnia cronica possa potenzialmente modificare l’approccio verso questa malattia da parte del medico specialista, estendendolo al di là della mera cura farmacologica/psicoterapica. Tale beneficio potrebbe giovare, ovviamente, alla categoria di pazienti afflitti da insonnia cronica e alla popolazione in generale, ma anche ai medici e agli specialisti in medicina del sonno, ponendosi come un potenziale strumento di screening.

Per quanto concerne invece la verifica oggettiva mediante misurazione dei miRNA e tramite verifica del profilo metabolomico su urine, tale misurazione consentirebbe di indagare l'impatto reale della nutrizione sulla qualità del sonno, in maniera non invasiva.

La misurazione dei miRNA ci consentirà di esplorare in maniera diversa ed innovativa il rapporto tra insonnia e dieta e le sue conseguenze sul benessere generale, in modo tale da poter anche modificare l'approccio alla malattia, sia dal punto di vista della medicina che della psicologia, arricchendo così la letteratura sull'argomento. Tale misura ricalca quindi l'obiettivo principale della ricerca, ovvero sia di trattare l'insonnia in modo diverso rispetto alla cura convenzionale (farmaci e/o CBT-I), aggiungendo un nuovo elemento di trattamento.

È bene ricordare che, nonostante la divisione in gruppi (casi e controlli), ciascun paziente arruolato avrà comunque accesso al normale percorso di cura e assistenza per la gestione dell'insonnia cronica, in accordo con le attuali raccomandazioni di esperti e linee guida.

4.7. Conclusioni

Nonostante non sia ancora stato possibile procedere con la raccolta e l'analisi dei dati a causa di molteplici problematiche principalmente legate alla pandemia in atto, ipotizziamo comunque di poter identificare un beneficio clinico nei confronti dell'insonnia, derivante dal miglioramento dello stile di vita e dall'educazione nutrizionale del paziente. Laddove tale ipotesi venisse confermata, potrebbe cambiare radicalmente l'approccio del medico di medicina generale, del medico specialista e del terapeuta nei confronti di tale disturbo del sonno, elementi da non sottovalutare dal punto di vista della prevenzione e di cura del paziente. Si rivela infatti più semplice immaginare che l'alimentazione di tipo dietetico possa avere un ruolo di rilievo nella regolazione del

sonno: auspicabilmente, regolare il sonno tramite la dieta può rivelarsi una strategia possibile, sia dal punto di vista della facilità con la quale tale strategia si può applicare, sia dal punto di vista economico (Zhao et al., 2020).

Si rivela molto più complesso dimostrare la relazione tra determinati elementi nutrizionali e il benessere notturno in sonno: tale differenza può essere spiegata tramite la diversità nella composizione degli alimenti stessi e della capacità di assorbimento di elementi nutritivi da parte di stomaco ed intestino di ciascun individuo (Zhao et al., 2020). Auspicabilmente, altri studi di più ampio respiro, devono essere operati in letteratura per giungere a risposte concrete su tali differenze, in quanto alcuni dati dimostrano certamente la validità di alcuni alimenti nutrizionali, mentre altri risultati rimangono rilegati alla mera ipotesi (Zhao et al., 2020). Alcuni modelli dietetici possono quindi rivelarsi, per lo meno in via ipotetica, come modulatori di sonno (St-Onge et al., 2016).

Nonostante ciò, la letteratura presente sembra evidenziare che l'assunzione della Dieta Mediterranea ha modelli di sonno più favorevoli rispetto a diete definibili come "non salutari" (Castro-Diehl et al., 2018). Sebbene la relazione tra dieta e sonno possa identificarsi come bidirezionale, appare comunque presente un'associazione causale tra l'assunzione di carboidrati nelle ore serali e una maggiore latenza del sonno (Castro-Diehl et al., 2018). Tale dato è importante perché ci permette di fare luce sia sulle proprietà antiinfiammatorie della Dieta Mediterranea, sui fattori di protezione riguardo lo stress ossidativo, sul rischio cardiovascolare avverso e sul diabete mellito (Castro-Diehl et al., 2018).

BIBLIOGRFIA

- Afaghi, A., O'Connor, H., & Chow, C. M. (2007). High-glycemic-index carbohydrate meals shorten sleep onset. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *85*(2), 426-430. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.2.426>
- American Academy of Sleep Medicine (2014) International classification of sleep disorders, 3rd edn. American Academy of Sleep Medicine, Darien.
- American Academy of Sleep Medicine. (2005). International classification of sleep disorders. *Diagnostic and coding manual*, 51-55.
- American Psychiatric Association, (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Authors.
- American Psychological Association. Publication Manual of the American Psychological Association, (2020).
- Ancoli-Israel, S., & Roth, T. (1999). Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. *Sleep*, *22 Suppl 2*, S347–S353.
- Asarnow, L. D., & Manber, R. (2019). Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Depression. *Sleep Medicine Clinics*, *14*(2), 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2019.01.009>
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 2, pp. 89-195). Academic Press.

- Ayuso-Mateos, J. L., Vázquez-Barquero, J. L., Dowrick, C., Lehtinen, V., Dalgard, O. S., Casey, P., Wilkinson, C., Lasa, L., Page, H., Dunn, G., Wilkinson, G., & ODIN Group (2001). Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *The British Journal of Psychiatry : the Journal of Mental Science*, *179*, 308–316. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.4.308>
- Backhaus, J., Junghanns, K., Broocks, A., Riemann, D., & Hohagen, F. (2002). Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*(3), 737–740. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00330-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00330-6)
- Barbieri, G. L. (2009). *Psicologia dinamica: Tra teoria e metodo*. Edizioni Libreria Cortina.
- Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, *2*(4), 297–307. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-4)
- Beck, A.T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*, 561-571.
- Beck, F., Richard, J. B., & Léger, D. (2013). Prévalence et facteurs sociodémographiques associés à l'insomnie et au temps de sommeil en France (15-85ans) [Insomnia and total sleep time in France: prevalence and associated socio-demographic factors in a general population survey]. *Revue Neurologique*, *169*(12), 956–964. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.02.011>
- Boag S. (2017). On Dreams and Motivation: Comparison of Freud's and Hobson's Views. *Frontiers in Psychology*, *7*, 2001. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.02001>

- Brandão, L., Martikainen, T., Merikanto, I., Holzinger, B., Morin, C. M., Espie, C. A., Bolstad, C. J., Leger, D., Chung, F., Plazzi, G., Dauvilliers, Y., Matsui, K., De Gennaro, L., Sieminski, M., Nadorff, M. R., Chan, N. Y., Wing, Y. K., Mota-Rolim, S. A., Inoue, Y., Partinen, M., ... Cedernaes, J. (2021). Social Jetlag Changes During the COVID-19 Pandemic as a Predictor of Insomnia - A Multi-National Survey Study. *Nature and Science of Sleep*, *13*, 1711–1722. <https://doi.org/10.2147/NSS.S327365>
- Broussard, J. L., & Van Cauter, E. (2016). Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, *23*(5), 353–359. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000276>
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Carlson, N. R., Heth, D. C., Miller, H., Donahoe, J.W., Martin, N.G. (2008). *Psicologia. La Scienza del Comportamento*. VI edizione. PICCIN-NUOVA LIBRARIA SPA.
- Carney, C. E., Buysse, D. J., Ancoli-Israel, S., Edinger, J. D., Krystal, A. D., Lichstein, K. L., & Morin, C. M. (2012). The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep*, *35*(2), 287–302. <https://doi.org/10.5665/sleep.1642>

- Castro-Diehl, C., Wood, A. C., Redline, S., Reid, M., Johnson, D. A., Maras, J. E., Jacobs, D. R., Jr, Shea, S., Crawford, A., & St-Onge, M. P. (2018). Mediterranean diet pattern and sleep duration and insomnia symptoms in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Sleep, 41*(11), zsy158. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy158>
- Chang, A. M., Aeschbach, D., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2015). Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 112*(4), 1232–1237. <https://doi.org/10.1073/pnas.1418490112>
- Chevalier, H., Los, F., Boichut, D., Bianchi, M., Nutt, D. J., Hajak, G., Hetta, J., Hoffmann, G., & Crowe, C. (1999). Evaluation of severe insomnia in the general population: results of a European multinational survey. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England), 13*(4 Suppl 1), S21–S24. <https://doi.org/10.1177/026988119901304S04>
- Chokroverty S. (2010). Overview of sleep & sleep disorders. *The Indian Journal of Medical Research, 131*, 126–140.
- Croce, N., Bracci, M., Ceccarelli, G., Barbadoro, P., Prospero, E., & Santarelli, L. (2007). BMI nei lavoratori a turni in relazione alle abitudini alimentari ed all'attivit a fisica. *GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA DEL LAVORO ED ERGONOMIA, 29*(3), 488.

- Di Renzo, L., Gualtieri, P., Pivari, F., Soldati, L., Attinà, A., Cinelli, G., Leggeri, C., Caparello, G., Barrea, L., Scerbo, F., Esposito, E., & De Lorenzo, A. (2020). Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 229. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02399-5>
- Dinu, M., Pagliai, G., Casini, A., & Sofi, F. (2018). Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(1), 30–43. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.58>
- Dobrosielski, D. A., Papandreou, C., Patil, S. P., & Salas-Salvadó, J. (2017). Diet and exercise in the management of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease risk. *European Respiratory Review : an Official Journal of the European Respiratory Society*, 26(144), 160110. <https://doi.org/10.1183/16000617.0110-2016>
- Everson, C. A., Bergmann, B. M., & Rechtschaffen, A. (1989). Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep*, 12(1), 13–21. <https://doi.org/10.1093/sleep/12.1.13>
- Fagnani, C., Toccaceli, V., Delfino, D., Medda, E., & Stazi, M. A. (2015). DETERMINANTI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE: IL CONTRIBUTO DEGLI STUDI SUI GEMELLI. *Epidemiol Prev*, 39(5-6), 350-359.

- Ford, E. S., Wheaton, A. G., Cunningham, T. J., Giles, W. H., Chapman, D. P., & Croft, J. B. (2014). Trends in outpatient visits for insomnia, sleep apnea, and prescriptions for sleep medications among US adults: findings from the National Ambulatory Medical Care survey 1999-2010. *Sleep*, *37*(8), 1283–1293. <https://doi.org/10.5665/sleep.3914>
- Franceschini, C., Musetti, A., Zenesini, C., Palagini, L., Scarpelli, S., Quattropani, M. C., Lenzo, V., Freda, M. F., Lemmo, D., Vegni, E., Borghi, L., Saita, E., Cattivelli, R., De Gennaro, L., Plazzi, G., Riemann, D., & Castelnuovo, G. (2020). Poor Sleep Quality and Its Consequences on Mental Health During the COVID-19 Lockdown in Italy. *Frontiers in Psychology*, *11*, 574475. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.574475>
- Fried, E. I., & Nesse, R. M. (2015). Depression is not a consistent syndrome: an investigation of unique symptom patterns in the STAR* D study. *Journal of Affective Disorders*, *172*, 96-102.
- Fuller, P. M., Gooley, J. J., & Saper, C. B. (2006). Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *Journal of Biological Rhythms*, *21*(6), 482–493. <https://doi.org/10.1177/0748730406294627>
- Fülling, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019). Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus.... *Neuron*, *101*(6), 998–1002. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.008>
- Fung, T. C., Olson, C. A., & Hsiao, E. Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*, *20*(2), 145–155. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>

- Gangwisch, J. E., Hale, L., St-Onge, M. P., Choi, L., LeBlanc, E. S., Malaspina, D., Opler, M. G., Shadyab, A. H., Shikany, J. M., Snetselaar, L., Zaslavsky, O., & Lane, D. (2020). High glycemic index and glycemic load diets as risk factors for insomnia: analyses from the Women's Health Initiative. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *111*(2), 429–439. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz275>
- Gianfredi, V., Nucci, D., Tonzani, A., Amodeo, R., Benvenuti, A. L., Villarini, M., & Moretti, M. (2018). Sleep disorder, Mediterranean Diet and learning performance among nursing students: inSOMNIA, a cross-sectional study. *Annali di Igiene : Medicina Preventiva e di Comunita*, *30*(6), 470–481. <https://doi.org/10.7416/ai.2018.2247>
- Grant, F., Scalvedi, M. L., Scognamiglio, U., Turrini, A., & Rossi, L. (2021). Eating Habits during the COVID-19 Lockdown in Italy: The Nutritional and Lifestyle Side Effects of the Pandemic. *Nutrients*, *13*(7), 2279. <https://doi.org/10.3390/nu13072279>
- Hajak, G., & SINE Study Group. Study of Insomnia in Europe (2001). Epidemiology of severe insomnia and its consequences in Germany. *European archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *251*(2), 49–56. <https://doi.org/10.1007/s004060170052>
- Hobson J. A. (2005). Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature*, *437*(7063), 1254–1256. <https://doi.org/10.1038/nature04283>
- Hull, C. L. (1943). Principles of behavior: An introduction to behavior theory

- Ibarra, O., Gili, M., Roca, M., Vives, M., Serrano, M. J., Pareja, A., García-Campayo, J., Gómez-Juanes, R., & García-Toro, M. (2014). The Mediterranean diet and micronutrient levels in depressive patients. *Nutricion Hospitalaria*, *31*(3), 1171–1175. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.3.8124>
- Incalzi, R. A., Caraci, F., Cuomo, A., Fagiolini, A., & Ferini Strambi, L. F. (2020). Trattamento personalizzato dei fenotipi di depressione: ruolo del trazodone nella depressione con insonnia [Personalized treatment of depression phenotypes: role of trazodone in depression with insomnia]. *Rivista di Psichiatria*, *55*(6), 371–379. <https://doi.org/10.1708/3503.34896>
- Jessen, N. A., Munk, A. S., Lundgaard, I., & Nedergaard, M. (2015). The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochemical Research*, *40*(12), 2583–2599. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6>
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*, *14*(6), 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
- Karl, J. P., Hatch, A. M., Arcidiacono, S. M., Pearce, S. C., Pantoja-Feliciano, I. G., Doherty, L. A., & Soares, J. W. (2018). Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. *Frontiers in Microbiology*, *9*, 2013. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02013>

- Koolhaas, J. M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S. F., Flügge, G., Korte, S. M., Meerlo, P., Murison, R., Olivier, B., Palanza, P., Richter-Levin, G., Sgoifo, A., Steimer, T., Stiedl, O., van Dijk, G., Wöhr, M., & Fuchs, E. (2011). Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(5), 1291–1301. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.003>
- Krueger, J. M., & Opp, M. R. (2016). Sleep and Microbes. *International Review of Neurobiology*, *131*, 207–225. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2016.07.003>
- Liu, B., Lin, W., Chen, S., Xiang, T., Yang, Y., Yin, Y., Xu, G., Liu, Z., Liu, L., Pan, J., & Xie, L. (2019). Gut Microbiota as an Objective Measurement for Auxiliary Diagnosis of Insomnia Disorder. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 1770. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01770>
- Liu, Q., He, H., Yang, J., Feng, X., Zhao, F., & Lyu, J. (2020). Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of Psychiatric Research*, *126*, 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002>
- Lund, J., Arendt, J., Hampton, S. M., English, J., & Morgan, L. M. (2001). Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica. *The Journal of Endocrinology*, *171*(3), 557–564. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1710557>
- MacLean, P. S., Blundell, J. E., Mennella, J. A., & Batterham, R. L. (2017). Biological control of appetite: A daunting complexity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *25* Suppl 1(Suppl 1), S8–S16. <https://doi.org/10.1002/oby.21771>

- Mannocci, A., Di Thiene, D., Del Cimmuto, A., Masala, D., Boccia, A., De Vito, E., & La Torre, G. (2012). International Physical Activity Questionnaire: validation and assessment in an Italian sample. *Italian Journal of Public Health*, 7(4).
- Mantua, J., & Simonelli, G. (2019). Sleep duration and cognition: is there an ideal amount?. *Sleep*, 42(3), zsz010. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz010>
- Martin, J. L., & Hakim, A. D. (2011). Wrist actigraphy. *Chest*, 139(6), 1514–1527. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1872>
- Matenchuk, B. A., Mandhane, P. J., & Kozyrskyj, A. L. (2020). Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. *Sleep Medicine Reviews*, 53, 101340. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101340>
- Mazzoleni, F. Disturbi del sonno (2013). *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale N.*
- Militeri, R. (2020). *Neuropsichiatria infantile*. VI Edizione. Idelson-Gnocchi.
- Mishima, K., Tozawa, T., Satoh, K., Saitoh, H., & Mishima, Y. (2005). The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 133B(1), 101–104. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30110>
- Moloney, M. E., Konrad, T. R., & Zimmer, C. R. (2011). The medicalization of sleeplessness: a public health concern. *American Journal of Public Health*, 101(8), 1429–1433. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2010.300014>

- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: Psychological assessment and management*. Guilford press.
- Morin, C. M., Belleville, G., Bélanger, L., & Ivers, H. (2011). The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*, *34*(5), 601-608.
- Moro, E. (2016). La dieta mediterranea UNESCO. Un modello di sviluppo sostenibile tra mito e realtà. *LaborEst*, (12), 17-24.
DOI: <http://dx.medra.org/10.19254/LaborEst.12.03>
- Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *1*(4), 455–473.
- Muscogiuri, G., Barrea, L., Aprano, S., Framondi, L., Di Matteo, R., Laudisio, D., Pugliese, G., Savastano, S., Colao, A., & on behalf of the OPERA PREVENTION Project (2020). Sleep Quality in Obesity: Does Adherence to the Mediterranean Diet Matter?. *Nutrients*, *12*(5), 1364.
<https://doi.org/10.3390/nu12051364>
- Naylor, E., Bergmann, B. M., Krauski, K., Zee, P. C., Takahashi, J. S., Vitaterna, M. H., & Turek, F. W. (2000). The circadian clock mutation alters sleep homeostasis in the mouse. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*, *20*(21), 8138–8143.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-21-08138.2000>
- Pace-Schott, E. F., & Hobson, J. A. (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(8), 591–605. <https://doi.org/10.1038/nrn895>

- Palanza, P., & Parmigiani, S. (2016). Why human evolution should be a basic science for medicine and psychology students. *Journal of Anthropological Sciences = Rivista di Antropologia : JASS, 94*, 183–192. <https://doi.org/10.4436/JASS.94034>
- Park, S. C., Kim, J. M., Jun, T. Y., Lee, M. S., Kim, J. B., Jeong, S. H., & Park, Y. C. (2013). Prevalence and Clinical Correlates of Insomnia in Depressive Disorders: The CRESCEND Study. *Psychiatry Investigation, 10*(4), 373–381. <https://doi.org/10.4306/pi.2013.10.4.373>
- Perlis, M. L., Giles, D. E., Buysse, D. J., Thase, M. E., Tu, X., & Kupfer, D. J. (1997). Which depressive symptoms are related to which sleep electroencephalographic variables?. *Biological Psychiatry, 42*(10), 904–913. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00439-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00439-8)
- Qaseem, A., Kansagara, D., Forcica, M. A., Cooke, M., Denberg, T. D., & Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians (2016). Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine, 165*(2), 125–133. <https://doi.org/10.7326/M15-2175>
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Reviews, 93*(2), 681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
- Reading, P. (2013). *ABC of sleep medicine* (Vol. 175). John Wiley & Sons.
- Reid, K. J., Baron, K. G., Lu, B., Naylor, E., Wolfe, L., & Zee, P. C. (2010). Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep Medicine, 11*(9), 934–940. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.014>

Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., Espie, C. A., Garcia-Borreguero, D., Gjerstad, M., Gonçalves, M., Hertenstein, E., Jansson-Fröjmark, M., Jennum, P. J., Leger, D., Nissen, C., Parrino, L., Paunio, T., Pevernagie, D., Verbraecken, J., Weeß, H. G., ... Spiegelhalder, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, 26(6), 675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>

Sáez-Almendros, S., Obrador, B., Bach-Faig, A., & Serra-Majem, L. (2013). Environmental footprints of Mediterranean versus Western dietary patterns: beyond the health benefits of the Mediterranean diet. *Environmental Health : a Global Access Science Source*, 12, 118. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-118>

Salisbury-Afshar E. (2018). Management of Insomnia Disorder in Adults. *American Family Physician*, 98(5), 319–322.

Samani, F. (2009). “Dottore, non ho chiuso occhio...” Il medico di medicina generale e il paziente con insonnia. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale N.*

Sanford, L. D., Wellman, L. L., Ciavarra, R. P., Oldfield, E. C., 4th, Shams, R., Copare, J. L., & Johnson, D. A. (2021). Differential Effect of Light and Dark Period Sleep Fragmentation on Composition of Gut Microbiome and Inflammation in Mice. *Life (Basel, Switzerland)*, 11(12), 1283. <https://doi.org/10.3390/life11121283>

- Saus, E., Soria, V., Escaramís, G., Vivarelli, F., Crespo, J. M., Kagerbauer, B., Menchón, J. M., Urretavizcaya, M., Gratacòs, M., & Estivill, X. (2010). Genetic variants and abnormal processing of pre-miR-182, a circadian clock modulator, in major depression patients with late insomnia. *Human Molecular Genetics*, *19*(20), 4017–4025. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq316>
- Scammell, T. E., Arrigoni, E., & Lipton, J. O. (2017). Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron*, *93*(4), 747–765. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.014>
- Scarpelli, S., Alfonsi, V., Mangiaruga, A., Musetti, A., Quattropiani, M. C., Lenzo, V., Freda, M. F., Lemmo, D., Vegni, E., Borghi, L., Saita, E., Cattivelli, R., Castelnuovo, G., Plazzi, G., De Gennaro, L., & Franceschini, C. (2021). Pandemic nightmares: Effects on dream activity of the COVID-19 lockdown in Italy. *Journal of Sleep Research*, *30*(5), e13300. <https://doi.org/10.1111/jsr.13300>
- Schwartz, D. R., & Carney, C. E. (2012). Mediators of cognitive-behavioral therapy for insomnia: a review of randomized controlled trials and secondary analysis studies. *Clinical Psychology Review*, *32*(7), 664–675. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.06.006>
- Smith, K. Mental health: A world of depression. *Nature* **515**, 180–181 (2014). <https://doi.org/10.1038/515180a>
- Sofi, F., Cesari, F., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2008). Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *337*, a1344. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1344>

- Sofi, F., Dinu, M., Pagliai, G., Marcucci, R., & Casini, A. (2017). Validation of a literature-based adherence score to Mediterranean diet: the MEDI-LITE score. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, *68*(6), 757–762. <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1287884>
- Sofi, F., Macchi, C., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2014). Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutrition*, *17*(12), 2769–2782. <https://doi.org/10.1017/S1368980013003169>
- Spielman, A. J. (1986). Assessment of insomnia. *Clinical Psychology Review*, *6*(1), 11–25.
- St-Onge, M. P., Mikic, A., & Pietrolungo, C. E. (2016). Effects of Diet on Sleep Quality. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, *7*(5), 938–949. <https://doi.org/10.3945/an.116.012336>
- Thorpy M. J. (2012). Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *9*(4), 687–701. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0145-6>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, *81*(1), 12–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
- Tosti, V., Bertozzi, B., & Fontana, L. (2018). Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *73*(3), 318–326. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>

- van der Helm, E., & Walker, M. P. (2011). Sleep and Emotional Memory Processing. *Sleep Medicine Clinics*, 6(1), 31–43. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2010.12.010>
- Vitale, M., Masulli, M., Calabrese, I., Rivellesse, A. A., Bonora, E., Signorini, S., Perriello, G., Squatrito, S., Buzzetti, R., Sartore, G., Babini, A. C., Gregori, G., Giordano, C., Clemente, G., Grioni, S., Dolce, P., Riccardi, G., Vaccaro, O., & TOSCA.IT Study Group (2018). Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study. *Nutrients*, 10(8), 1067. <https://doi.org/10.3390/nu10081067>
- Ware, J. E., Jr, & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 30(6), 473–483.
- Ware, J. E., Jr. (1999). SF-36 Health Survey. In M. E. Maruish (Ed.), *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment* (pp. 1227–1246). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Zarrinpar, A., Chaix, A., Yooseph, S., & Panda, S. (2014). Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metabolism*, 20(6), 1006-1017
- Zawilska, J. B., Santorek-Strumiłło, E. J., & Kuna, P. (2010). Nocne zaburzenia jedzenia--obraz kliniczny i leczenie [Nighttime eating disorders--clinical symptoms and treatment]. *Przegląd Lekarski*, 67(7), 536–540.
- Zhao, M., Tuo, H., Wang, S., & Zhao, L. (2020). The Effects of Dietary Nutrition on Sleep and Sleep Disorders. *Mediators of Inflammation*, 2020, 3142874. <https://doi.org/10.1155/2020/3142874>

Zigmond., M.J., Bloom, F.E., Landis, S. C., Roberts, J. L., Squire, L. R. (2006).

Neuroscienze. VI edizione. Vol. 1-2. Edises Editore.

Zuraikat, F. M., Makarem, N., Liao, M., St-Onge, M. P., & Aggarwal, B. (2020).

Measures of Poor Sleep Quality Are Associated With Higher Energy Intake and Poor Diet Quality in a Diverse Sample of Women From the Go Red for Women Strategically Focused Research Network. *Journal of the American Heart Association*, 9(4), e014587. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014587>

SITOGRAFIA

Dieta Mediterranea (11-07-2017).

<https://www.unesco.it/it/PatrimonioImmateriale/Detail/384>. Estratto da:

<https://www.unesco.it/>. Consultato il: 10-02-2022

Dieta Mediterranea: una piramide di salute. Magazine: il portale di chi crede nella ricerca. <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/alimentazione/dieta-mediterranea-una-piramide-di-salute>. PUBBLICATO IL 04-07-2011. CONSULTATO IL 10-02-2022

Igiene del sonno: Le regole di igiene del sonno (7 maggio 2019).

<https://sonnomed.it/2019/07/05/le-regole-di-igiene-del-sonno>/Estratto da:

Sonnomed-Associazione Italiana medicina del sonno. <https://sonnomed.it/>.

Consultato il: 10-02-2022

Linee guida per una sana alimentazione. A cura di Centro di ricerca alimenti e nutrizione.

Revisione 2018. <https://www.crea.gov.it/web/alimenti-e-nutrizione/-/linee-guida-per-unasana-alimentazione-2018>. Consultato il: 25-01-2022

Ministero della Salute (2020). *Covid-19, in GazzettaufficialeilDecreto #Iorestoacasa*.

March 10, 2020. Disponibile al

link: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?id=4186&lingua=italiano>. Consultato il: 12-02-2022

Ministero della Salute, (2020). FAQ–Covid-19, domande e risposte. *online*].

<https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/archivioFaqNuovoCoronavirus.jsp>

CONSULTATO IL: 12-02-2022

World Health Organization. (2020). *Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak, 18 March 2020* (No. WHO/2019-nCoV/MentalHealth/2020.1). World Health Organization.

APPENDICI

Sintomi del disturbo depressivo maggiore presenti nel DSM-V (2013; tratto da Incalzi et al., 2020):

1. umore depresso (per bambini e adolescenti, questo può anche manifestarsi come umore irritabile);
2. ridotto interesse, riduzione o perdita di piacere in quasi tutte le attività (anedonia); appiattimento o perdita di reattività affettiva del paziente (per es., dell'espressione emotiva);
3. insonnia o ipersonnia;
4. agitazione o ritardo psicomotorio;
5. significativi cambiamenti di peso o disturbi dell'appetito; per i bambini, ciò può significare non riuscire a raggiungere l'aumento di peso atteso;
6. fatica o perdita di energia;
7. sentimenti di inutilità; autosvalutazione
8. diminuita capacità di pensare o di concentrarsi; indecisione;
9. pensieri ricorrenti di morte, idee suicidarie ricorrenti senza un piano specifico o un tentativo di suicidio o un piano specifico per il suicidio.

Facsimile di diario di sonno in lingua originale, tratto da: Carney et al., 2012.

General Instructions

What is a Sleep Diary? A sleep diary is designed to gather information about your daily sleep pattern.

How often and when do I fill out the sleep diary? It is necessary for you to complete your sleep diary every day. If possible, the sleep diary should be completed within one hour of getting out of bed in the morning.

What should I do if I miss a day? If you forget to fill in the diary or are unable to finish it, leave the diary blank for that day.

What if something unusual affects my sleep or how I feel in the daytime? If your sleep or daytime functioning is affected by some unusual event (such as an illness, or an emergency) you may make brief notes on your diary.

What do the words "bed" and "day" mean on the diary? This diary can be used for people who are awake or asleep at unusual times. In the sleep diary, the word "day" is the time when you choose or are required to be awake. The term "bed" means the place where you usually sleep.

Will answering these questions about my sleep keep me awake? This is not usually a problem. You should not worry about giving exact times, and you should not watch the clock. Just give your best estimate.

Item Instructions

Use the guide below to clarify what is being asked for each item of the Sleep Diary.

Date: Write the date of the morning you are filling out the diary.

1. *What time did you get into bed?* Write the time that you got into bed. This may not be the time that you began "trying" to fall asleep.

2. *What time did you try to go to sleep?* Record the time that you began "trying" to fall asleep.

3. *How long did it take you to fall asleep?* Beginning at the time you wrote in question 2, how long did it take you to fall asleep.

4. *How many times did you wake up, not counting your final awakening?* How many times did you wake up between the time you first fell asleep and your final awakening?

5. *In total, how long did these awakenings last?* What was the total time you were awake between the time you first fell asleep and your final awakening. For example, if you woke 3 times for 20 minutes, 35 minutes, and 15 minutes, add them all up (20+35+15= 70 min or 1 hr and 10 min).

6. *What time was your final awakening?* Record the last time you woke up in the morning.

7. *What time did you get out of bed for the day?* What time did you get out of bed with no further attempt at sleeping? This may be different from your final awakening time (e.g. you may have woken up at 6:35 a.m. but did not get out of bed to start your day until 7:20 a.m.)

8. *How would you rate the quality of your sleep?* "Sleep Quality" is your sense of whether your sleep was good or poor.

9. *Comments* If you have anything that you would like to say that is relevant to your sleep feel free to write it here.

Sample								
Today's date	4/5/11							
1. What time did you get into bed?	10:15 p.m.							
2. What time did you try to go to sleep?	11:30 p.m.							
3. How long did it take you to fall asleep?	55 min.							
4. How many times did you wake up, not counting your final awakening?	3 times							
5. In total, how long did these awakenings last?	1 hour 10 min.							
6. What time was your final awakening?	6:35 a.m.							
7. What time did you get out of bed for the day?	7:20 a.m.							
8. How would you rate the quality of your sleep?	<input type="checkbox"/> Very poor <input checked="" type="checkbox"/> Poor <input type="checkbox"/> Fair <input type="checkbox"/> Good <input type="checkbox"/> Very good	<input type="checkbox"/> Very poor <input type="checkbox"/> Poor <input type="checkbox"/> Fair <input type="checkbox"/> Good <input type="checkbox"/> Very good	<input type="checkbox"/> Very poor <input type="checkbox"/> Poor <input type="checkbox"/> Fair <input type="checkbox"/> Good <input type="checkbox"/> Very good	<input type="checkbox"/> Very poor <input type="checkbox"/> Poor <input type="checkbox"/> Fair <input type="checkbox"/> Good <input type="checkbox"/> Very good	<input type="checkbox"/> Very poor <input type="checkbox"/> Poor <input type="checkbox"/> Fair <input type="checkbox"/> Good <input type="checkbox"/> Very good	<input type="checkbox"/> Very poor <input type="checkbox"/> Poor <input type="checkbox"/> Fair <input type="checkbox"/> Good <input type="checkbox"/> Very good	<input type="checkbox"/> Very poor <input type="checkbox"/> Poor <input type="checkbox"/> Fair <input type="checkbox"/> Good <input type="checkbox"/> Very good	<input type="checkbox"/> Very poor <input type="checkbox"/> Poor <input type="checkbox"/> Fair <input type="checkbox"/> Good <input type="checkbox"/> Very good
9. Comments (if applicable)	I have a cold							

Facsimile di actigrafia, tratto da: Martin & Hakim, 2011.

