

22. Aprile

Sonno pandemico : jet lang sociale (*Parte prima*)

*Dio benedica chi ha inventato il sonno,
mantello che avvolge i pensieri di tutti gli uomini,
cibo che soddisfa ogni fame,
peso che equilibra le bilance e accomuna
il mandriano al re, lo stolto al saggio.*
Miguel de Cervantes

Il **sonno** è una delle attività fisiologiche importanti svolte da tutte le specie animali. Contrariamente alla credenza prevalente di molti, il sonno non è più considerato un periodo di inattività dalla comunità scientifica del sonno. In effetti, è associato a diverse importanti funzioni richieste per una vita sana: ringiovanimento, consolidamento della memoria, modulazione della funzione immunitaria e regolazione della secrezione ormonale.

La pandemia ha influenzato il **sonno** in diversi modi. Per una parte considerevole della popolazione, il sonno è peggiorato in termini di *qualità, durata e tempi*, ma per una piccola parte è migliorato. Il sonno è stato influenzato da diversi fattori durante la pandemia di COVID-19.

I *lockdown* senza precedenti hanno limitato gli **zeitgeber** (p. es., l'attività fisica, l'esposizione alla luce del giorno, il ritmo sociale, l'esposizione allo schermo, il tempo di assunzione di cibo) che regolano il ciclo sonno-veglia. Gli studi hanno anche dimostrato che un numero considerevole di persone sperimenta angoscia associata a incertezze relative al corso del trattamento e all'esito dell'infezione da SARS-CoV-2, nonché al loro impiego.

Insieme, questi problemi hanno portato a cambiamenti nella durata, nei tempi e nella qualità del sonno negli individui *vulnerabili*. Per altri, il blocco è stato una tregua che ha aumentato la durata del sonno e migliorato la qualità del sonno, come suggerito dalla riduzione del **jet lag sociale**.

Qualità del sonno:

Tra gli adulti

La salute del sonno comprende almeno sei parametri, vale a dire la **regolarità** del programma sonno-veglia, la **durata** del sonno, i **tempi** del sonno e della veglia, la **soddisfazione** per il sonno, **l'efficienza del sonno** e la **prontezza** diurna. Queste sono tutte misure indirette della qualità del sonno. Nei diversi sondaggi una **cattiva salute** del sonno è stata segnalata da *un quarto alla metà* dei partecipanti adulti di età compresa tra *18 e 94 anni*.

Esiste una "geografia" del sonno, con una salute peggiore tra i residenti dei paesi **dell'America Latina e dei Caraibi** rispetto ai residenti del **Nord America, dell'Europa e dell'Asia centrale**. Una revisione sistematica riporta che nella popolazione generale, quasi *un terzo* aveva segnalato disturbi del sonno.

In un'analisi aggregata del sonno ottenuta attraverso diversi questionari, è stato dimostrato che i disturbi del sonno sono più elevati tra gli **operatori sanitari (40%)**. Simile alla popolazione generale, anche tra gli operatori sanitari è stata notata una *variazione geografica* dei disturbi del sonno; inferiore in Cina rispetto ad altri paesi come il Bahrain e l'Iraq.

Contrariamente alla deduzione intuitiva, è difficile commentare in modo affidabile se **la prevalenza** sia effettivamente aumentata tra il **personale sanitario** durante la pandemia poiché sembrava paragonabile al tempo pre-pandemico.

Una revisione sistematica di *studi trasversali* ha riportato che la **qualità** del sonno era scarsa durante la pandemia, non solo negli **operatori sanitari** (indipendentemente dal loro coinvolgimento nella gestione dei pazienti COVID-19 durante la pandemia) ma anche tra gli **individui non ospedalizzati** (indipendentemente dallo stato di infezione da SARS-CoV-2).

È interessante notare che nella maggior parte degli studi è stata segnalata **una scarsa qualità del sonno** nonostante si trascorresse più tempo a letto. Questa è una situazione simile **all'insonnia paradossale** in cui, nonostante un'adeguata durata del sonno, il sonno non è "rigenerante" forse a causa di una maggiore persistenza dell'attivazione corticale.

I pazienti con infezione da SARS-CoV-2 costituiscono la maggior parte del gruppo in cui la qualità del sonno era valutata "scarsa" durante la pandemia (quasi tre quarti segnalati). Ciò è in contrasto con un'altra meta-analisi, che ha riportato che solo il **34%** dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 aveva un sonno disturbato o di scarsa qualità.

Contrariamente alle segnalazioni di scarsa o peggioramento della qualità del sonno nella maggior parte degli studi, una minoranza della popolazione (**6%**) ha riportato un miglioramento del sonno durante la pandemia.

Complessivamente i dati disponibili mostrano **che esiste una variazione geografica tra i soggetti che segnalano una scarsa qualità del sonno sia nella popolazione generale che nei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV-2.**

Questi fattori potrebbero anche enfatizzare il ruolo della genetica nella loro vulnerabilità (p. es., è stato riscontrato che i **geni MEIS1 e BTBD-9** iper-espressi nell'insonnia, aumentano il rischio della "sindrome delle gambe senza riposo" e in particolare di sviluppare disturbi del sonno in associazione a fattori ambientali.

Tra bambini e adolescenti

La qualità del sonno scadente è stata osservata tra *i bambini* e gli adolescenti non ospedalizzati provenienti da Spagna e India. Il team di **Dutta** ha riferito di un peggioramento del sonno in **un terzo dei bambini** in India. Tuttavia, la qualità del sonno non è migliorato durante la pandemia. Sembrava peggiorare nella fase iniziale del lockdown per poi rimanere stabile. E rispetto agli adulti, una percentuale maggiore di bambini (**43%**) ha riportato un sonno più profondo durante il blocco.

Programma sonno-veglia

Tra gli adulti

Durante la pandemia di COVID-19 sono stati segnalati due cambiamenti importanti nel programma sonno-veglia: fase del sonno ritardata ed estensione del tempo di sonno. In un sondaggio *online* (**Disrupted Sleep During a Pandemic**) condotto in **59** paesi, quasi il **50%** al **60%** della popolazione adulta ha segnalato il passaggio a un'ora di coricarsi più tardi e a un'ora di veglia più tarda.

Tuttavia, le cifre variano tra gli studi e uno studio indiano in particolare ha riportato che solo un terzo dei soggetti aveva orari sonno-veglia ritardati. L'estensione del sonno ha comportato una riduzione del **jet lag sociale** durante i blocchi e ha mantenuto un **ritmo circadiano** coerente per

settimane. Difficoltà nell'inizio del sonno (circa 39%) e nel mantenimento del sonno (32%) è stata segnalata dalla popolazione adulta durante la pandemia di COVID-19.

Tra bambini e adolescenti

Ad oggi non sono disponibili meta-analisi sul programma sonno-veglia. I risultati di diversi studi individuali, d'altra parte, sembravano contraddirsi a vicenda. Uno studio ha riportato un cambiamento nelle abitudini dell'andare a dormire e svegliarsi più tardi nei giorni feriali, ma non nei fine settimana (che erano già in ritardo anche prima del blocco).

Il tempo di *coricarsi ritardato* e il tempo di veglia ritardato sono stati segnalati tra i bambini di età compresa tra 3 e 16 anni.

Ciò potrebbe essere correlato al prolungamento della *latenza dell'inizio del sonno*, sia nei giorni feriali che nei fine settimana. Allo stesso modo, anche la *frequenza dei sonnellini* è aumentata dopo il blocco in uno studio, mentre è diminuita in un altro.

Durata del sonno

Tra gli adulti

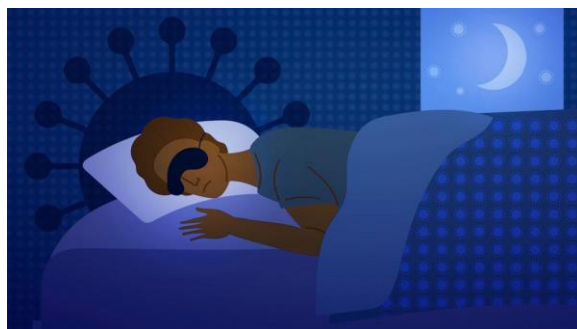
In media, durante la pandemia è stata segnalata una durata totale del sonno di **7 ore** tra gli adulti. Coloro che dormivano per meno di **6-8** ore prima della pandemia avevano una durata del sonno ridotta durante la pandemia, mentre coloro che dormivano di solito per **6-8** ore durante il periodo pre-pandemico, non hanno segnalato alcun cambiamento nella durata del sonno o hanno avuto un aumento tempo trascorso dormendo.

Tra bambini e adolescenti

Nei bambini di età compresa tra *3 e 18 anni*, c'è stato un **aumento del tempo di sonno totale**. In uno studio, metà dei bambini dormiva 12 ore al giorno e solo un quarto dormiva meno di 8 ore al giorno. Essendo trasversale nel design, questo studio non è stato in grado di commentare il cambiamento nella durata del sonno. C'è stato un aumento del tempo di sonno totale nei giorni feriali, ma non ci sono stati cambiamenti nei fine settimana dopo il blocco. Questo varia anche geograficamente, con una variazione maggiore in Italia rispetto alla Spagna.

Raggruppamenti basati sulla modifica del programma sonno-veglia

Sulla base del cambiamento nel programma sonno-veglia durante la pandemia, in uno studio Di **Gupta e Kumar** del *Department of Neurology, Division of Sleep Medicine, All India Institute of Medical Sciences* identificano 3 popolazioni: tempo prolungato a letto (63% soggetti), tempo ridotto a letto (13%) e sonno ritardato (24%). (Kumar N 2022)



Riferimento

Kumar N et al. . **Disrupted Sleep During a Pandemic**. Sleep Med Clin. 2022 Mar;17(1):41-52.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 22 aprile 2021

Veicolazione attraverso la mucosa orale

La somministrazione orale di vaccini è una modalità di immunizzazione interessante a causa della sua accettabilità e della sua facilità di somministrazione. La ricerca ha dimostrato che la somministrazione di vaccini utilizzando la somministrazione di vettori virali o non virali di proteine eterologhe per via orale è altamente efficace. (Fooks AR 2000). I vaccini somministrati per via orale, in particolare i particolati, sono riconosciuti dalle microfold cells capaci di intercettare e trasportare gli antigeni direttamente ai linfociti intraepiteliali e ai tessuti linfoidei sottoepiteliali, utilizzando il trasporto vescicolare transepiteliale. (che campionano l'antigene) nei PEYER'S PATCH dell'intestino e dalle cellule dendritiche che vi risiedono (Holmgren, J. & Czerkinsky 2005) Attualmente, pochi vaccini (quelli contro la poliomielite, la febbre tifoide e il colera) possono essere somministrati per via orale e la maggior parte di questi si basa su patogeni vivi attenuati tuttavia la loro somministrazione orale di vaccini non viventi si è dimostrata estremamente impegnativa, a causa della scarsa stabilità di proteine, peptidi e DNA nell'ambiente acido e ricco di enzimi del tratto gastrointestinale (Brown, WR 1996)

Diverse strategie, compreso l'uso di particelle polimeriche biodegradabili e LIPOSOMI, sono state adottate per proteggere gli antigeni nel tratto gastrointestinale ricorrendo ad adiuvanti come ad esempio enterotossine colerica e sono stati utilizzati con successo anche per l'immunizzazione orale nel settore veterinario. Tuttavia, la tossicità di queste enterotossine limita le loro applicazioni nell'uomo (Eriksson, K. & Holmgren, J. 20002) Una revisione dettagliata degli adiuvanti mucosali è disponibile. (Freytag, LC & Clements 2005)

Tecniche di Veicolazione L'incapsulamento di antigeni in microsferiche polimeriche biodegradabili (specialmente poli (lattideco-glicolide), PLG) è stato utilizzato con successo per l'immunizzazione orale di animali contro HBV, TT e altri antigeni.

Sono stati usati anche molti altri materiali per incapsulare gli antigeni, ma un chiaro vantaggio di qualsiasi materiale particolare non è ovvio (Stertman, L., 2004, Ren, JM et al 2002). Oltre a proteggere gli antigeni dall'ambiente gastrointestinale ostile, è stato suggerito che le microsferiche aiutino l'immunizzazione attraverso il rilascio prolungato di antigeni, il che potrebbe superare la necessità di dosi di richiamo, che sono tipicamente richieste per i vaccini somministrati per iniezione intramuscolare. Sono stati proposti anche meccanismi aggiuntivi, come il rilascio intracellulare diretto di antigeni attraverso la fagocitosi delle particelle, per spiegare l'attività adiuvante delle microsferiche polimeriche. Anche la somministrazione orale di vaccini a DNA che sono stati incapsulati in PLG o microsferiche di chitosano ha ricevuto notevole attenzione (Roy, K 1999). Sono state proposte anche diverse strategie che implicano l'uso di anticorpi, IgA o lectine per indirizzare le microsferiche ai linfociti

I liposomi convenzionali non sono particolarmente stabili nell'ambiente gastrico, quindi i liposomi polimerizzati sono stati sviluppati come veicoli per vaccini orali (Chen 1996). Si è tentato di modificare la composizione dei liposomi utilizzando lipidi di archeobatteri per facilitare l'assorbimento del vaccino da parte delle cellule presentanti l'antigene (Patel, GB 2002). Entrambe le particelle lipidiche su scala nanometrica costituite da lipidi, adiuvanti e antigeni, noti come complessi immunostimolanti (ISCOM) e fantasmi batterici che sono batteri privi del loro contenuto citoplasmatico, sono stati utilizzati con successo anche come portatori di vaccini negli animali.

Fantasmi batterici I fantasmi batterici, le cui proprietà superficiali assomigliano a quelle dei batteri vivi, sono altamente immunogenici e sono quindi potenti adiuvanti. (Jalava, K., 2003). Nonostante i notevoli sforzi, l'immunizzazione orale con antigeni incapsulati è ancora limitata da diversi problemi specifici per questa via. L'efficacia dell'immunizzazione orale è stata stabilita in diversi studi sugli animali (principalmente sui topi), ma l'esperienza clinica in questo campo è stata mista (Katz, DE 2003). In particolare, i titoli degli anticorpi sierici dopo la somministrazione orale di TT o DT incapsulati con liposomi

all'uomo erano variabili ed erano inferiori a quelli osservati per gli animali (Mirchamsy, H. 1996) In un altro studio clinico, l'immunizzazione orale contro E. coli enterotossigenico utilizzando un antigene fattore di colonizzazione incapsulato in microsfeere ha reso protezione contro la successiva provocazione solo nel 30% dei pazienti. In uno studio più recente, la somministrazione orale dell'antigene CS6 incapsulato con PLG da E. coli ha generato cellule secernenti l'antigene e una risposta IgA, ma le differenze tra le risposte generate dall'antigene incapsulato e non incapsulato non erano grandi 112 . (Katz, DE et al 2003)

(Per le references e le conclusioni vai all'edizione integrale)