

1. Marzo

## La misurazione della lunghezza dei telomeri è un indicatore clinico dei disturbi del sonno?

### La morte di un uomo antipatico

*Gli insonni non dormono perché si preoccupano,  
e si preoccupano perché non dormono.*  
Franklin Pierce Adam

L'insonnia e i disturbi del ritmo circadiano sono sempre più comuni nella società moderna e comportano sfide significative per la salute e il benessere delle persone. Un aspetto centrale è utilizzare un indicatore clinico per misurare i disturbi del sonno e la lunghezza dei telomeri potrebbe essere un indicatore ideale.

Esistono diversi metodi per studiare la lunghezza dei telomeri nel sangue (BTL) come un biomarcatore clinico.

**Il primo** è un approccio di studio osservazionale, che misura direttamente le lunghezze dei telomeri utilizzando coorti di pazienti trasversali o longitudinali e le confronta con una popolazione di individui abbinati per età e sesso.

Queste misurazioni dirette tracciabili possono essere considerate un riflesso dello stato di salute o malattia attuale di un individuo. Il crescente interesse per la medicina personalizzata, l'accesso alla genotipizzazione ad alto rendimento e la conseguente acquisizione di grandi volumi di dati genetici corroborano **il secondo metodo**, la randomizzazione mendeliana (MR).

La MR impiega varianti genetiche associate alla lunghezza dei telomeri per indicare la predisposizione al rischio di malattie in base alla composizione genomica dell'individuo. Quando valutati dalle cellule nel flusso sanguigno, i telomeri possono mostrare variazioni rispetto alle loro lunghezze geneticamente predisposte a causa di cambiamenti indotti dall'ambiente.

Queste alterazioni nella lunghezza dei telomeri agiscono come indicatori di salute cellulare, che, a loro volta, possono fornire lo stato di rischio di malattia.



**Claire Fasching** del Telomere Diagnostics ritiene che la misurazione BTL sia un marcatore dinamico di salute biologica e benessere che, insieme alle lunghezze dei telomeri definite geneticamente, può fornire spunti per un'assistenza sanitaria migliorata per l'individuo.

**Fasching CL. Telomere length measurement as a clinical biomarker of aging and disease. Crit Rev Clin Lab Sci. 2018 Nov;55(7):443-465.**



il Department of Psychobiology, Universidade

Federal de São Paulo nel report .

*Tempaku P et al*

**Long Sleep Duration, Insomnia, and Insomnia With Short Objective Sleep Duration  
Are Independently Associated With Short Telomere Length.**

*J Clin Sleep Med. 2018 Dec 15;14(12):2037-2045.*

Ha stabilito una associazione tra lunghezza dei telomeri corti, parametri del sonno e disturbi del sonno in un campione della popolazione generale adulta. (San Paolo, Brasile), 925 della coorte EPISONO (San Paolo, Brasile),

*Questi sono stati sottoposti a polisonnografia notturna e valutazione clinica e hanno ricevuto sangue periferico per l'estrazione del DNA. L'insonnia è stata diagnosticata in base al Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a edizione; e l'apnea notturna ostruttiva è stata definita in base all'indice di apnea-ipopnea. Per il fenotipo oggettivo dell'insonnia, è stata correlata la diagnosi di insonnia con il tempo totale di sonno dalla polisonnografia con un cutoff di 360 minuti, consentendo la classificazione di sei gruppi.*

La durata del sonno auto-risportata è stata utilizzata per classificare gli individui come dormienti **brevi (< 6 ore), medi (da 6 a 8 ore) lunghi (> 8 ore).**

La lunghezza del telomero dei leucociti è stata misurata utilizzando la reazione a catena della polimerasi quantitativa in tempo reale.

**Sulla base della sua distribuzione, è stato considerato**

la lunghezza del telomero leucocitario < 10° percentile come telomero corto

lunghezza del telomero leucocitario ≥ 10° percentile come telomero non corto.

Dopo l'aggiustamento per sesso, età e indice di massa corporea, solo il disturbo dell'insonnia (odds ratio [OR] = 2,654, intervallo di confidenza al 95% [CI] = 1,025-6,873,  $P = 0,044$ ), il disturbo dell'insonnia con durata totale del sonno < 360 minuti (OR = 4,205, 95% CI = 1,097-16,117,  $P = 0,036$ ) e i dormiglioni lunghi (OR = 2,177, 95% CI = 1,189-3,987,  $P = 0,012$ ) erano associati a telomeri corti.

**I risultati confermano l'esistenza di un'associazione tra insonnia, fenotipo dell'insonnia e durata del sonno lunga auto-riferita con il mantenimento della lunghezza dei telomeri.**

Alcuni studi suggeriscono che uomini e donne differiscono nella secrezione neuroormonale, nei processi biologici e nella morfologia cerebrale è ipotizzabile che tali differenze possano influenzare l'eziologia, la manifestazione e il decorso dei disturbi del sonno, tra cui l'insonnia e il ritmo circadiano.

**I ricercatori del Department of Neurology, Lithuanian University of Health Sciences e del Department of Neurology, Medical University of Innsbruck**



nel report

*Pajėdienė E et al.*

**Sex Differences in Insomnia and Circadian Rhythm Disorders:  
A Systematic Review.**

*Medicina (Kaunas). 2024 Mar 13;60(3):474.*

**Hanno presentato i dati di una revisione sistematica** finalizzata a sintetizzare la letteratura esistente sulle differenze di genere nell'insonnia e nei disturbi del ritmo circadiano.

*Sono stati ricercati articoli pubblicati dall'inizio fino al 5 settembre 2023, non più vecchi di cinque anni, nei database PubMed, MEDLINE, Epistemonikos e Cochrane. E' stata eseguita una ricerca sistematica utilizzando query MESH e non MESH: (differenze di genere) o (differenze tra uomini e donne) o (differenze tra uomini e donne) o (uomini e donne) E (insonnia) o (disturbo sonno-veglia\*) o (disturbo del ritmo sonno-veglia\*) o (disturbo del ritmo circadiano\*) o (interruzione del ciclo del sonno) o (disturbo del ciclo del sonno\*). Dei 2833 articoli esaminati, sono stati inclusi 11 studi.*

La prevalenza dell'insonnia è più alta tra le donne e il loro sonno è più regolare e stabile rispetto agli uomini. Gli studi che valutano l'impatto della situazione stressante associata al lockdown sull'insonnia di donne e uomini presentano risultati discordanti per quanto riguarda le differenze di genere. Il ritmo circadiano delle donne è risultato più stabile e meno frammentato rispetto a quello degli uomini. Tuttavia, la progressione del picco di attività con l'età è stata più pronunciata negli uomini. La letteratura attuale suggerisce che i fattori di rischio per l'insonnia e i disturbi del ritmo circadiano influenzano uomini e donne in modo diverso. Questi includono fattori cerebrovascolari e cardiometabolici, lavoro a turni e infezioni.

Gli effetti a lungo termine dell'insonnia sembrano essere più rilevanti per il sesso maschile, accorciando la durata della vita più che nelle donne.

## La morte di un uomo antipatico



Mark Earnest

Dipartimento di Medicina, Università del Colorado  
Anschutz Medical Campus, Aurora

**Earnest M.**

The Death of an Unlikable Man. N Engl

J Med. 2025 Feb 20;392(8):733-735

### **Il signor M. raramente superava le 18:00 senza assumere almeno una dose di morfina.**

Conoscevo il suo schema perché nel corso della mia specializzazione l'avevo ricoverato quattro volte in tre ospedali diversi. La storia era sempre la stessa. Si presentava al pronto soccorso (ED) a metà pomeriggio lamentando dolori al petto. Per chiunque non lo conoscesse o non avesse visto la sua voluminosa cartella clinica, la cicatrice che gli tagliava in due lo sterno era una prova inconfutabile che quest'uomo aveva una malattia cardiaca e il dolore che riferiva poteva indicare che uno dei bypass che gli portavano sangue al cuore si stava chiudendo.

Il suo elettrocardiogramma era anomalo da anni. Questa scoperta, unita al dolore e alla sua storia, lo hanno fatto passare rapidamente dal pronto soccorso all'unità di terapia intensiva (ICU) o unità di degenza, così da poterlo monitorare durante la misurazione degli enzimi cardiaci durante la notte. Poi, tra il bagliore verde del monitor cardiaco e il segnale acustico della pompa flebo, ogni volta si è svolto lo stesso dramma, come una versione medica del film *Ricomincio da capo*.

La flebo di nitroglicerina, che ha ricevuto nonostante le sue proteste, non ha fatto nulla per il dolore e gli ha causato mal di testa. Solo la morfina, ha insistito, ha alleviato il dolore, che secondo il protocollo, riceveva sempre, di solito molto prima delle 6:00. Prima della morfina, le sue lamentele si concentravano sul dolore al petto. Dopo la morfina, si è lamentato di tutto il resto: il letto, il cibo, le cure infermieristiche. Per lo più ha tenuto duro con i dottori, ma ha lasciato che le infermiere se la prendessero non appena i dottori erano fuori dalla vista. Il suo pulsante di chiamata squillava incessantemente e lui ricompensava la loro attenzione con imprecazioni e insulti.

Alle 10:00, oltre a chiedere altra morfina, si lamentava della sua incapacità di dormire. Era troppo dannatamente rumoroso! Le fottute luci erano troppo dannatamente luminose! Come diavolo si poteva far dormire in un buco come quello? L'Ativan, insisteva, era l'unica cosa che funzionava. Di solito, le infermiere dovevano chiamare il medico di ammissione per avere l'ordine. Alla terza o quarta volta che lo ricoverai, avevo imparato a evitare la chiamata scrivendo l'ordine per l'Ativan e dando alle infermiere la discrezione di darglielo quando lo chiedeva e, col tempo, aumentando la discrezione che concedevo loro con la quantità che potevano dare. Dopo una o due dosi di Ativan, si addormentava. Al mattino, avevamo tre serie di risultati degli enzimi cardiaci e potevamo dire con sicurezza che non aveva avuto un infarto.

Confermava assonnato che il dolore era passato e diceva che non vedeva l'ora di tornare a casa. Lo dimettevamo con dei farmaci che non avrebbe mai preso e con una visita cardiologica ambulatoriale a cui non si sarebbe mai presentato.

Il signor M. era famoso. La maggior parte dei miei colleghi residenti lo aveva incontrato a un certo punto, ed era riuscito a inimicarsi quasi tutti. Sembrava che fosse ugualmente antipatico fuori dall'ospedale: in tutte le volte che mi ero preso cura di lui, non aveva mai ricevuto visite. C'erano un paio di ex mogli che aveva menzionato, e alcuni bambini che vedeva raramente, ma nessuno veniva a trovarlo o a portarlo a casa.

L'ultimo ricovero si è svolto allo stesso modo, ma con un colpo di scena: qualcuno al pronto soccorso aveva deciso di somministrargli la terapia litica, uno dei farmaci "antitrombotici" che usavamo regolarmente prima che la cateterizzazione d'urgenza diventasse lo standard di cura.

La tirocinante che lavorava con me era piuttosto inesperta: era il suo primo mese in terapia intensiva. Ho indicato il sangue che trasudava dalla sua flebo e le ho spiegato come il farmaco che aveva ricevuto aveva reso il suo sangue incapace di coagulare per un po', esponendolo al rischio di un'emorragia potenzialmente letale. Le ho anche raccontato la mia esperienza con il signor M., facendole sapere che aveva una storia di belligeranza e dandole il permesso di usare morfina e Ativan a seconda della situazione. Mentre le facevo il briefing, un'infermiera che conoscevo bene si è fermata di fronte a me, con le mani sui fianchi, roteando gli occhi. *"Sembra che stasera abbiamo pescato la pagliuzza corta"*, ha detto, agitando il pollice verso la stanza del signor M. Ho annuito.

Proprio come da copione, il signor M. ha ricevuto la morfina per il dolore toracico in corso e più tardi un po' di Ativan. Era una notte movimentata, quindi non avevo idea di quando si fosse addormentato e non avevo nemmeno notato il fatto insolito che non avevo ricevuto una sola pagina su di lui dall'unità di terapia intensiva o dal tirocinante.

Mentre correvo in clinica la mattina dopo, ho fatto un giro di mattina presto con il tirocinante prima di un rapido check-out con il nostro medico curante. Il signor M. stava ancora dormendo quando siamo arrivati nella sua stanza, il vassoio della colazione intatto. Secondo la sua cartella, aveva ricevuto più della sua solita dose di Ativan.

L'ho immaginato particolarmente bellicoso con l'infermiera la sera prima e lei che si prendeva tutto il margine di manovra che i miei ordini gli avevano concesso. Ho messo le nocche sulla cicatrice sul suo petto e ho strofinato con una pressione crescente per eccitarlo. Ha aperto gli occhi, ha borbottato qualcosa sul lasciarlo solo, li ha chiusi di nuovo e si è addormentato. Ho fatto un rapido esame neurologico. Le sue pupille erano a posto. Ha mosso tutte e quattro le estremità. Ho parlato con il tirocinante su come invertire i farmaci che aveva ricevuto: flumazenil per invertire l'Ativan e, se non avesse funzionato, naloxone per la morfina. Assicurati che torni alla normalità, ho detto. Ho incontrato brevemente il nostro medico curante e poi mi sono diretto alla clinica.

Un paio d'ore dopo, tra un paziente e l'altro della clinica, ho chiamato il tirocinante per chiedere del signor M. Lui aveva risposto di invertire l'Ativan, mi ha rassicurato. Ho finito la clinica e sono andato dritto nella sua stanza quando sono tornato in ospedale. *"Come sta il signor M?"* ho chiesto all'infermiera diurna quando sono passato davanti alla scrivania. *"Bene"*, ha risposto. *"Dorme come un bambino"*.

Era sdraiato sulla schiena quando sono entrato. Un vassoio del pranzo intatto aveva sostituito la colazione non consumata.

## "Signor M.?"

Nessuna risposta. Alzai la voce e gli strofinai il petto sfregiato. Ancora nessuna risposta. Gli sollevai le palpebre e gli puntai la mia torcia sulle pupille. La destra era normale, ma la sinistra era spalancata e non si muoveva in risposta alla luce. I successivi 90 minuti furono una macchia. Una TAC statica rivelò la grande raccolta di sangue che premeva sul suo cervello. Gli infilammo un tubo nella trachea e lo collegammo a un respiratore. Guardai mentre i neurochirurghi gli praticavano un foro nel cranio e gli collegavano l'attrezzatura per monitorare la pressione attorno al cervello. Durante tutto il tempo, il signor M. rimase perfettamente immobile. Non si sarebbe mai più lamentato.

Abbiamo provato il numero di telefono che aveva lasciato per un contatto di emergenza, ma era stato disconnesso. L'unica persona che siamo riusciti a contattare è stato il suo padrone di casa, che non aveva idea di alcun familiare o contatto stretto. Sembrava chiaro che il signor M. fosse solo al mondo.

Il senso di colpa mi ha trovato rapidamente. *Primum non nocere*. Avevo fatto del male a quest'uomo e avevo compromesso le sue cure per il mio stesso comfort e la mia convenienza. Stava morendo sotto i miei occhi. I sintomi che avrebbero potuto allertarmi del suo pericolo, la sua sonnolenza e il suo silenzio, non hanno fatto suonare alcun allarme perché nessuno di noi era ansioso di scambiare il silenzio con imprecazioni e conflitti.

## Avevo delegato troppo?

### Condividere il mio pregiudizio aveva dato agli altri il permesso di abbassare la guardia?

Un paio di giorni e qualche esame dopo, era chiaro che il signor M. non si sarebbe mai più svegliato. Abbiamo spento il ventilatore e abbiamo osservato il polso sul monitor cardiaco rallentare gradualmente e poi fermarsi. È morto da solo, senza essere rimpianto e senza essere addolorato.

Francis Peabody aveva ragione. *"Il segreto della cura del paziente sta nel prendersi cura del paziente"*. Ma che dire dei pazienti di cui è difficile prendersi cura? La vigilanza è la compagna naturale dell'empatia; la compiacenza, ho scoperto, si insinua in sua assenza. Vegliando al capezzale del signor M. mentre la sua vita scivolava via, ho trovato l'empatia che mi era sfuggita mentre era in vita. Ho iniziato con una domanda. *Com'era da bambino?* Seguirono altre domande.

### Quali traumi o incidenti neurologici avevano plasmato l'uomo che era diventato? In quale momento il mondo smise di considerarlo una vittima e iniziò a vederlo come un carnefice? In quale momento era troppo tardi per cambiare rotta?

Queste domande si sono rivelate utili nel tempo, quando è stato mio dovere prendermi cura di persone che vivono la loro vita senza essere amate. Mentre ero in piedi accanto al corpo senza vita del signor M. e immaginavo l'inizio del suo viaggio fino a quel momento, la sua sofferenza è diventata più chiara, così come le opportunità che avevo perso di capirla. Al suo capezzale, ho scoperto un corollario all'assioma del dottor Peabody: a volte è più facile prendersi cura del bambino che il paziente era che dell'adulto che è diventato.



E' più buio di quanto non pensiate....

