

QMC

Quaderni di Medicina e Chirurgia

Disturbi del Sonno e ruolo della Alfa-Lattoalbumina

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Disturbi del sonno e ruolo della alfa-lattoalbumina

Claudio Mencacci , Lucia Volonteri

Dipartimento Salute Mentale-Dipendenze-Neuroscienze, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

“Gli esseri umani sono preda di tre malattie croniche e incurabili: il bisogno di cibo, il bisogno di sonno e il bisogno di rispetto”
(Henry De Montherlant)

La simultanea espressione di disturbi del sonno, di sintomi della sfera ansiosa e della sfera depressiva rappresentano un riscontro frequente nella pratica medica in ambito psichiatrico sia in un *setting* di medicina generale, sia in un *setting* specialistico.

Le condizioni di stress elevato e le difficoltà che caratterizzano il vivere quotidiano contribuiscono ad aumentare la frequenza di nuovi casi di disturbi del sonno, d'ansia da disadattamento e di sviluppo di depressione. Ma non solo. La presenza contemporanea di disturbi del sonno, ansia e depressione aumenta notevolmente l'utilizzazione di risorse mediche e si associa a una maggiore cronicità dei disturbi, un più lento recupero, una maggiore frequenza di recidive e un'importante disabilità psico-sociale.

Lo stress, in quanto tale, costituisce una reazione dell'individuo a eventi esterni (una problematica familiare o scolastica o lavorativa) o interni all'organismo (una condizione di dolore fisico come una malattia internistica debilitante).

In ambito medico si considera stress ogni causa (fisica, chimica, psichica ecc.) capace di esercitare sull'organismo, con la sua azione prolungata, uno stimolo dannoso, provocandone di conseguenza la reazione, come tensione nervosa, logorio spesso non avvertito dal soggetto ma ugualmente dannoso. Esso può tradursi in un disturbo psichiatrico vero e proprio quando le condizioni di accumulo della tensione all'evento perturbante interrompono un equilibrio precedente del soggetto. In tali casi si può osservare l'insorgenza di disturbi del sonno, di ansia o depressivi.

Lo stress cronico produce anche frequenti alterazioni nei meccanismi dell'addormentamento e nel mantenimento del sonno.

La riduzione delle ore di sonno che ne consegue ha un effetto significativo sul Sistema Nervoso Centrale, amplificando il rischio di sviluppare altre patologie psichiatriche. È anche per tale motivo che con sempre maggiore

frequenza si osserva come condizioni di vita a elevato stress (comuni in molti contesti attuali) contribuiscano ad aumentare la frequenza di nuovi casi di disturbi d'ansia e depressivi.

La prevalenza dei disturbi affettivi comuni risulta molto elevata ¹. Ogni anno circa il 12% della popolazione presenta disturbi di ansia clinicamente significativi, il 7% di insonnia e il 5% di depressione maggiore ¹.

La riduzione della quantità e qualità del sonno è spesso il primo segnale di un percorso che si origina frequentemente dal riscontro di una patologia somatica acuta (ad es. infarto, ictus) o cronica (ad es. diabete, pneumopatia, patologie autoimmuni ecc.) o da altre condizioni di sofferenza (abuso di alcol, problematiche economiche per problemi correlati al gioco d'azzardo) (Fig. 1). L'esito del percorso è invariabilmente la patologia psichiatrica. Senza sonno non c'è salute mentale: questo risulta evidente dalle correlazioni tra insonnia, esordi e mantenimento di disturbi psichici in tutte le età.

I disturbi del sonno precedono, accompagnano e seguono moltissimi disturbi mentali in tutte le loro fasi. In particolare le donne ne sono maggiormente esposte, dal momento che presentano una naturale vulnerabilità correlata alle modificazioni ormonali che le accompagnano in tutte le fasi della loro vita.

“Sia il sonno che l'insonnia, oltre la giusta misura, sono malattie”
(Ippocrate di Coo)

I disturbi del sonno

I disturbi del sonno rappresentano un problema spesso misconosciuto, sottodiagnosticato e non adeguatamente trattato.

Poiché dal sonno sono regolati i più importanti ritmi biologici cardiovascolari, neuroendocrini e riproduttivi, un'alterazione in termini quantitativi e qualitativi di tale funzione, reiterata nel tempo, produce rilevanti effetti sull'equilibrio psico-fisico della persona, compromettendone l'efficienza funzionale globale, sino a predisporre all'insorgenza di patologie organiche e psichiche, nonché di disturbi della fertilità.

Gli effetti cumulativi a lungo termine dell'alterazione della

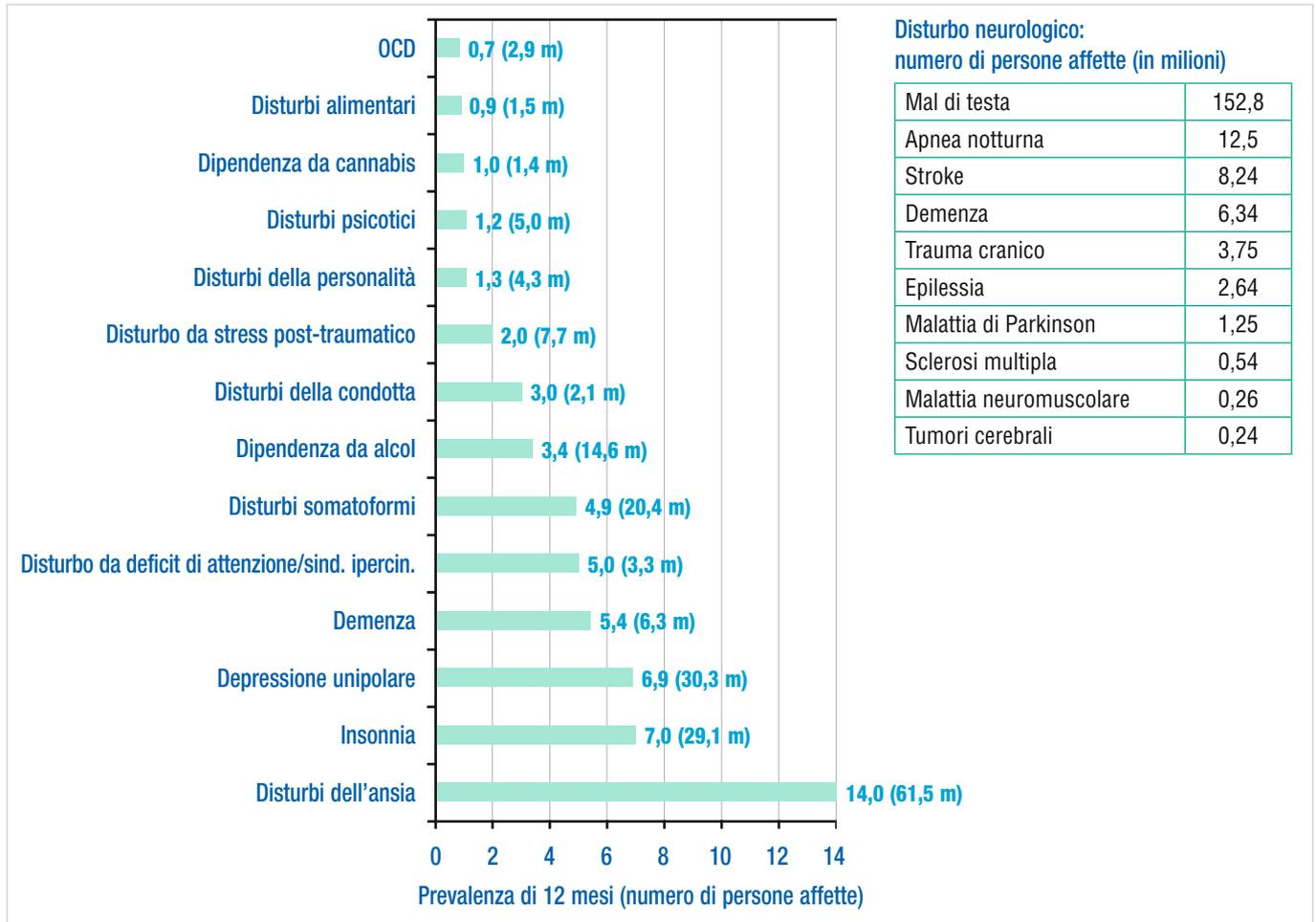


Figura 1. Prevalenza dei disturbi mentali (e numero stimato di persone affette in milioni).

durata del sonno e degli altri disturbi del sonno sono stati associati anche a deficit cognitivi significativi con riscontri nelle aree dell'attenzione, *working memory*, memoria episodica, *problem solving*.

L'impatto negativo dell'insonnia sulla funzionalità cognitiva può riconoscere diversi fattori causali, tra cui l'alterazione della microstruttura del sonno, l'associazione con sintomi depressivi, affaticamento e ansia diurne.

Numerose osservazioni concordano nel sostenere anche una forte associazione tra insonnia e disregolazione emotiva (ad es., reattività, lability emotiva, oscillazioni timiche, rabbia), oltre che con il rischio di sviluppare disturbi ansiosi e comportamenti dipendenti da alcol e droga. L'insonnia è una condizione estremamente comune: il 30-50% degli adulti fa esperienza occasionale di difficoltà nel riposo notturno e il 6-13% soddisfa i criteri per un disturbo del sonno (DSM-5) ².

Il DSM-5 definisce insonnia una condizione di insoddisfazione relativa alla quantità o qualità del sonno, caratterizzata sia da difficoltà nell'iniziare il sonno che nel mantenerlo, che determina una condizione clinicamente significativa di distress o netta riduzione della funzionalità in diverse aree (ad es. sociale, occupazionale, comportamentale).

Viene riferita una predominante insoddisfazione riguardo la quantità o la qualità del sonno, associata a uno o più dei seguenti sintomi:

- difficoltà a iniziare il sonno;
- difficoltà a mantenere il sonno;
- risveglio precoce al mattino con incapacità a riaddormentarsi.

L'alterazione del sonno causa disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo, scolastico.

La difficoltà del sonno si verifica almeno 3 volte a settimana e persiste per almeno 3 mesi.

La diagnosi differenziale dei disturbi legati al sonno necessita di un approccio multidimensionale che tenga presente possibili condizioni mediche, psichiatriche e neurologiche coesistenti, poiché la coesistenza tra disturbo da insonnia e altre condizioni cliniche è la regola non l'eccezione ³.

Nonostante sia definita un disturbo del sonno, l'insonnia ha ripercussioni che si estendono ben oltre il periodo del sonno, interessando significativamente il periodo di veglia. Sintomi quali affaticamento diurno, ansia e disturbi dell'umore risultano più frequenti in soggetti affetti da insonnia (Fig. 2).

Circa i 3/4 dei pazienti trattati dal medico di medicina generale per insonnia manifestano anche un disturbo

psichiatrico in atto ⁵, quello più frequentemente associato risulta la depressione maggiore ⁶. Anche nel setting della Medicina Generale la prevalenza del disturbo da insonnia (DSM-5) è del 45% nel disturbo depressivo maggiore (DDM), seguito dal 33% nel disturbo d'ansia generalizzato, dal 25% nella schizofrenia e dal 24% nel disturbo bipolare.

L'insonnia severa è la più comune condizione presente in comorbidità con il DDM ⁷, tanto che è ipotizzabile che i due disturbi siano causalmente correlati o che condividano meccanismi patogenetici comuni. Inoltre i soggetti che presentano in comorbidità insonnia e DDM riportano frequentemente distorsioni cognitive in merito alla qualità del proprio riposo notturno e ruminazioni in merito al sintomo "insonnia" (Fig. 3).

Pur riconoscendo un'ampia variabilità interindividuale,

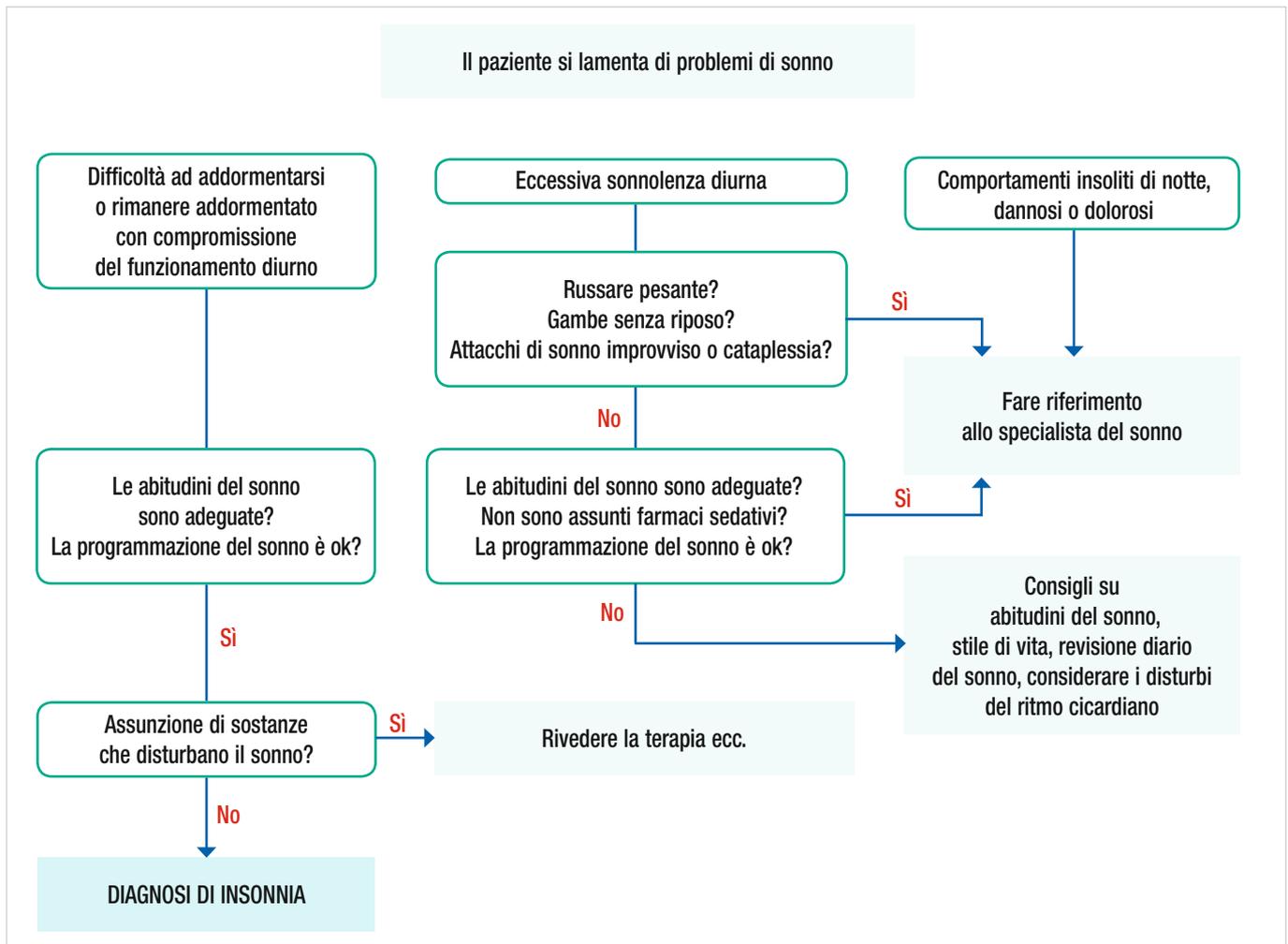


Figura 2. Insonnia: algoritmo diagnostico (da Wilson et al., 2010, mod.) ⁴.

una recente meta-analisi **identifica deficit cognitivi significativi in soggetti affetti da insonnia (in assenza di sintomi depressivi)**, rispetto ai controlli ⁸. Le aree maggiormente interessate sono: attenzione, *working memory*, memoria episodica, *problem solving*. Tali risultati vengono supportati da studi di fMRI (*functional Magnetic Resonance Imaging*), secondo cui soggetti affetti da insonnia presentano una **diminuita attivazione** delle regioni della corteccia prefrontale, frontoparietale e del nucleo caudato durante lo svolgimento di *task* neurocognitivi.

L'impatto negativo dell'insonnia sulla funzionalità cognitiva può riconoscere diversi fattori causali, tra cui l'alterazione della microstruttura del sonno, l'associazione con sintomi depressivi, affaticamento e ansia diurne. Numerose osservazioni concordano nel sostenere una forte associazione tra insonnia e disregolazione emotiva (ad es. reattività, labilità emotiva, oscillazioni timiche, rabbia).

*Un uomo può sopportare molto,
finché può sopportare se stesso.
Può vivere senza speranza, senza amicizie
senza libri ... senza musica ...
anche senza luce.
Ma un uomo non può vivere senza dormire*
(Munthe)

Terapia non farmacologica dell'insonnia

- *Igiene del sonno*. Esistono alcune regole da seguire: alzarsi sempre alla stessa ora al mattino, indipendentemente da quando si va a dormire; non fare attività fisica nel tardo pomeriggio, eseguire attività rilassanti prima di coricarsi, stanza a temperatura e luce adeguate, poche luci notturne, evitare caffeina,

nicotina, teina o camomilla nelle ore serali, bere alcol con moderazione.

- *Interventi cognitivo-comportamentali*. Controllo degli stimoli, tecniche di rilassamento muscolare e respiratorio, tecniche cognitive (impostare i propri pensieri al sonno), *biofeedback* ¹⁰.

Terapia farmacologica dell'insonnia

I trattamenti farmacologici disponibili per l'insonnia sono numerosi, sicuramente i più conosciuti sono le benzodiazepine, dotate di attività ansiolitica, ipnotico-sedativa, miorilassante e anticonvulsivante. Questo nutrito gruppo di molecole, che ha proprietà farmacodinamiche sovrapponibili, viene suddiviso in base all'emivita: breve (< 10 ore), intermedia (10-30 ore) e lunga (> 30 ore), o in funzione del metabolismo (ossidativo di nitriduzione, idrossilazione o glucuronazione). Più recentemente sono stati commercializzati un gruppo di agonisti non benzodiazepinici del recettore GABA A ¹⁰.

Alcuni farmaci antidepressivi possono avere un effetto positivo sul sonno, mentre altri lo peggiorano. La polisonnografia ha mostrato che i SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*) hanno un effetto di disturbo sul sonno ^{11 12}.

Gli antidepressivi che alterano il sonno sono paroxetina, fluoxetina, sertalina, venlafaxina e duloxetina, mentre altri come trazodone, mirtazapina, amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, doxepina, escitalopram, agomelatina e recentemente votioxetina hanno qualche effetto migliorativo sul sonno ^{10 12}.

Anche antipsicotici (quetiapina e olanzapina) e antistaminici hanno effetti di miglioramento del sonno ¹⁰.

Ridotti ancora, nonostante un importante utilizzo, gli stu-

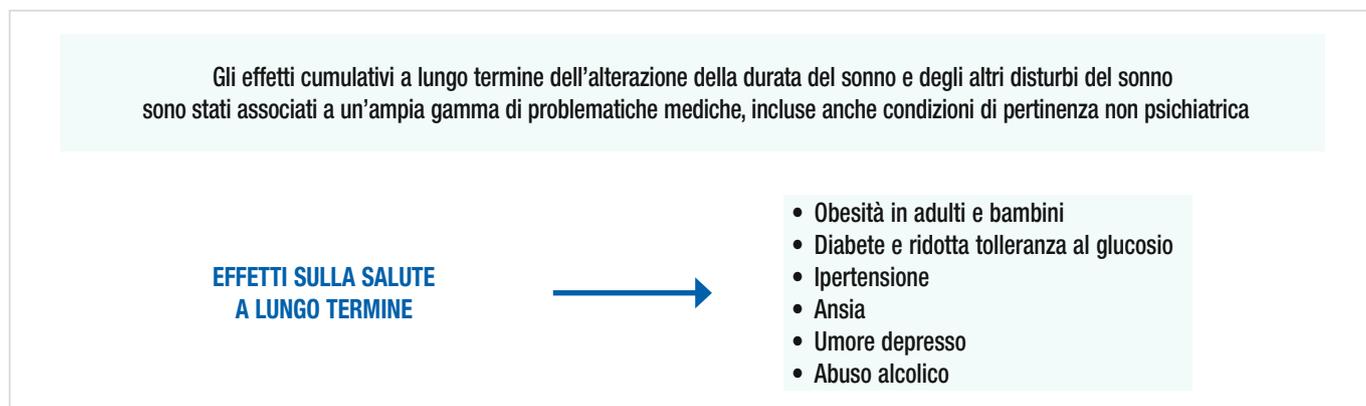


Figura 3.

Disturbi del sonno e salute pubblica (da Colten et al., 2006, mod.) ⁹.

di clinici che supportano l'efficacia dei fitoterapici, molto usati in questo ambito, tra cui i preparati di valeriana, passiflora¹³.

La supplementazione dietetica

Specialmente dopo eventi di stress, è possibile l'insorgenza in soggetti vulnerabili di disturbi del sonno e stati ansioso-depressivi subclinici, che non si qualificano per episodi depressivi definiti completamente secondo i criteri diagnostici attualmente previsti dai manuali nosografici, pur presentando segni di rilievo clinico capaci di produrre sofferenza nell'individuo. In questa condizione potrebbe risultare particolarmente vantaggioso avviare interventi di supplementazione dietetica finalizzata a migliorare la resistenza allo stress. Tali interventi passano, alla luce di una letteratura ormai consolidata, dal potenziamento della disponibilità di precursori serotoninergici, con la finalità di stimolare la trasmissione di 5-idrossitriptamina. La supplementazione dietetica di precursori di questo neurotrasmettitore, insieme ad altri micronutrienti noti (magnesio, vitamine del gruppo B, acido folico) per le attività esplicate a livello del Sistema Nervoso Centrale, può risultare una strategia di intervento sinergica utile nei disturbi lievi del sonno e ansioso-depressivi o per intervenire preventivamente in soggetti a rischio di sviluppare risposte disadattative allo stress.

Il precursore della serotonina più noto è L-triptofano (TRP), che è disponibile come supplemento dietetico e come tale è stato testato. I risultati ottenuti sulla sua efficacia come antidepressivo sono stati caratterizzati da evidenze limitate. Gli interventi sul funzionamento del sistema serotoninergico mediante supplementazione di triptofano o somministrazione di inibitori della ricaptazione della serotonina hanno migliorato il funzionamento cognitivo e sociale¹⁴.

Affinché triptofano possa essere utilizzato a livello cerebrale come precursore della serotonina, specialmente in soggetti vulnerabili allo stress, è indispensabile un'incremento alimentare di questo aminoacido secondo un rapporto vantaggioso rispetto ad altri grandi aminoacidi neutri (LNAA), quali tirosina, valina, metionina, isoleucina, leucina e fenilalanina. La maggior parte delle proteine della nostra dieta è tuttavia povera in triptofano e ricca dei competitori LNAA.

In questo senso si contraddistingue l'alfa-lattoalbumina che ha una composizione aminoacidica particolarmente ricca di triptofano rispetto al gruppo di LNAA per la sua captazione cerebrale. Questa proteina, più in dettaglio, contiene il 4,8% di triptofano contro l'1,1% della caseina. L'alfa-lattoalbumina è una sieroproteina del latte, del quale rappresenta un fattore nutritivo fondamentale¹⁴⁻¹⁶.

L'alfa-lattoalbumina, che rappresenta il 40% delle proteine del colostro, ha il compito di attivare i processi assorbitivi/difensivi dell'intestino. In 15-20 giorni riduce la permeabilità intestinale, consentendo solo a piccoli peptidi, provenienti dalla demolizione enzimatica delle proteine, l'accesso al sangue.

Questa sieroproteina controlla l'instaurazione di una corretta flora intestinale, impedendo alla flora disbiotica di attecchire. Grazie a queste sue azioni a livello intestinale controlla l'arrivo al cervello di importanti neurotrasmettitori o di aminoacidi che ne sono i precursori, inoltre controlla la sintesi di importanti neuropeptidi con azione di controllo cerebrale (Fig. 4).

È dimostrato come il sonno nel neonato sia essenziale per un corretto sviluppo cerebrale e come le concentrazioni plasmatiche di triptofano siano in grado di influenzare i pattern di sonno. È provato come la nutrizione con latte di formula supplementato con triptofano migliori il sonno nei bambini¹⁴⁻¹⁶. La serotonina, infatti, non passa la barriera ematoencefalica, ma è dimostrato come la sua sintesi intracerebrale sia in larga parte dipendente dalla disponibilità plasmatica di triptofano.

Anche negli adulti è dimostrato come la supplementazione di triptofano comporti il miglioramento della qualità del sonno, aumento del tempo totale di sonno, riduzione dei tempi dei risvegli, in soggetti con o senza insonnia. Un interessante lavoro dell'Università di Maastricht ha indagato gli effetti dell'assunzione serale di alfa-lattoalbumina sui livelli plasmatici di triptofano e su allerta e attenzione mattutine in soggetti con disturbi del sonno¹⁷. Gli autori ricordano come la serotonina abbia tra le sue funzioni anche quella di intervenire nella regolazione del sonno e nei processi cognitivi. Per questo 28 soggetti, metà dei quali con disturbi del sonno, sono stati arruolati in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo. I soggetti hanno dormito per due notti in un laboratorio del sonno in modo da poter valutare le performance mattutine dopo avere assunto la sera precedente una supplementazione di alfa-lattoalbumina o proteine placebo a basso contenuto di triptofano. I ricercatori hanno misurato i cambiamenti nel rapporto TRP/LNAA e valutato misure comportamentali e di attenzione a test specifici. L'assunzione di alfa-lattoalbumina serale ha determinato un aumento del 130% nel rapporto TRP/LNAA prima del coricarsi a letto ($p = 0,0001$), una modesta ma significativa riduzione della sonnolenza ($p = 0,013$) e un miglioramento delle performance dei processi di attenzione la mattina seguente ($p = 0,002$). Nei soggetti con stati di carenza di sonno è stato osservato anche un miglioramento nelle performance comportamentali ($p = 0,05$). Gli autori concludono che l'aumento della disponibilità cerebrale di TRP secondaria a

Latte bovino. Totale proteine: 3,3 g/100 ml

Totale proteine 20%	
Proteine del siero di latte	
β -lattoglobulina	52%
α -lattoalbumina	17%
Immunoglobuline (IgG, IgA, IgM)	10%
Siero albumina	5%
Lattoferrina	1,5%
Glicomacropeptide	12%
Altri	2,5%
Totale proteine 80%	
Caseine	
β -caseina	36%
κ -caseina	14%
α_{S1} -caseina	40%
α_{S2} -caseina	10%

Latte umano. Totale proteine: 0,95 g/100 ml

Totale proteine 60%	
Proteine del siero di latte	
β -lattoglobulina	0%
α -lattoalbumina	36%
Immunoglobuline (IgG, IgA, IgM)	17%
Siero albumina	6%
Lattoferrina	25%
Glicomacropeptide	ND
Altri	10%
Totale proteine 40%	
Caseine	
β -caseina	68%
κ -caseina	20%
α_{S1} -caseina	12%
α_{S2} -caseina	0%

Composizione aminoacidica di proteine isolate.

Aminoacidi	Milligrammi di aminoacidi per grammo di proteine						
	α -La	Siero	Caseina	Uova	Manzo	Soia	Grano
Istidina	30	22	25	26	34	19	20
Isoleucina	60	55	47	56	44	49	42
Leucina	108	122	89	94	82	78	68
Lisina	109	112	76	76	90	51	26
Metionina	10	23	26	39	29	13	17
Cisteina	48	30	3	26	11	12	22
Fenilalanina	41	36	51	66	39	43	58
Treonina	43	45	44	45	44	38	28
Valina	43	52	59	73	46	47	43

α -LA: α -lattoalbumina.

Figura 4.

Lattoalbumina (da Layman et al., 2018, mod.)¹⁴. La lattoalbumina costituisce circa il 22% delle proteine totali e il 36% delle proteine del siero del latte umano (il 3,5 e il 17% di quello bovino). È ricca di aminoacidi essenziali e, in confronto con il latte non materno e altre proteine, è particolarmente ricca di AA, quali triptofano, lisina, cisteina e AA a catena ramificata.

La particolare composizione aminoacidica la rende peculiare: per arricchire il latte di formula per “assomigliare a quello materno”; in supplementazione per modulare funzioni neurologiche, quali sonno e depressione.

una supplementazione serale specifica con alfa-lattoalbumina rinforza l'allerta mattutina grazie a un miglioramento dello stato di sonno¹⁷⁻¹⁹.

In conclusione, l'influenza delle proteine della dieta su umore e funzioni cognitive e sonno rimane al momento molto interessante ma in parte speculativa, probabil-

mente per la debolezza di alcuni del design degli studi effettuati. Risultano quindi necessari ulteriori studi per definire con chiarezza il ruolo delle *dietary proteins*, il rapporto dose-effetto, la durata e l'impatto sui livelli di triptofano e, in ultima analisi, gli effetti su umore e comportamento e sonno¹⁹.

Bibliografia

- ¹ Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21:655-79.
- ² American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5*. Arlington, VA: APA 2013.
- ³ Seow LSE, Verma SK, Mok YM, et al. *Evaluating DSM-5 insomnia disorder and the treatment of sleep problems in a psychiatric population*. J Clin Sleep Med 2018;14:237-44.
- ⁴ Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. *British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders*. J Psychopharmacol 2010;24:1577-601.
- ⁵ Benca RM. *Diagnosis and treatment of chronic insomnia: a review*. Psychiatr Serv 2005;56:332-43.
- ⁶ Staner L. *Comorbidity of insomnia and depression*. Sleep Med Rev 2010;14:35-46.
- ⁷ Sutton EL. *Psychiatric disorders and sleep issues*. Med Clin North Am 2014;98:1123-43.
- ⁸ Levenson JC, Benca RM, Rumble ME. *Sleep related cognitions in individuals with symptoms of insomnia and depression*. J Clin Sleep Med 2015;11:847-54.
- ⁹ Colten HR, Altevogt BM; Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research. *Sleep disorders and sleep deprivation. An unmet public health problem*. Washington (DC): National Academies Press (US) 2006.
- ¹⁰ Buysse DJ, Rush AJ, Reynolds CF 3rd. *Clinical management of insomnia disorder*. JAMA 2017;318:1973-4.
- ¹¹ Gursky JT, Krahn LE. *The effects of antidepressants on sleep: a review*. Harv Rev Psychiatry 2000;8:298-306.
- ¹² Holshoe JM. *Antidepressants and sleep: a review*. Perspect Psychiatr Care 2009;45:191-7.
- ¹³ Taibi DM, Landis CA, Petry H, et al. *A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective*. Sleep Med Rev 2007;11:209-30.
- ¹⁴ Layman DK, Lönnerdal B, Fernstrom JD. *Applications for alpha-lactalbumin in human nutrition*. Nutr Rev 2018;76:444-60.
- ¹⁵ Markus CB, Olivier B, Panhuysen GE, et al. *The bovine protein alpha-lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the other large neutral amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress*. Ann J Clin Nutr 2000;71:1536-44.
- ¹⁶ Markus CB, Oliver B, de Haan HF. *Whey protein rich in alpha-lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performances in stress-vulnerable subjects*. Am J Clin Nutr 2002;75:1051-6.
- ¹⁷ Markus CR, Jonkman LM, Lammers JHCM, et al. *Evening intake of alpha-lactalbumin increases plasma tryptophan availability and improve morning alertness and brain measures of attention*. Am J Clin Nutr 2005;81:1026-33.
- ¹⁸ Schneider-Helmert D. *Interval therapy with L-tryptophan in severe chronic insomniacs. A predictive laboratory study*. Int Pharmacopsychiatry 1981;16:162-73.
- ¹⁹ Silber BY, Schmitt JA. *Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep*. Neurosci Biobehav Rev 2010;34:387-407.

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Edizione
Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

Marketing Dept Pacini Editore Medicina
Andrea Tognelli
Medical Projects and Publishing Director
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it
Fabio Poponcini
Sales Manager • Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it
Alessandra Crosato
Junior Sales Manager • Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it
Manuela Mori
Advertising Manager • Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione
Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

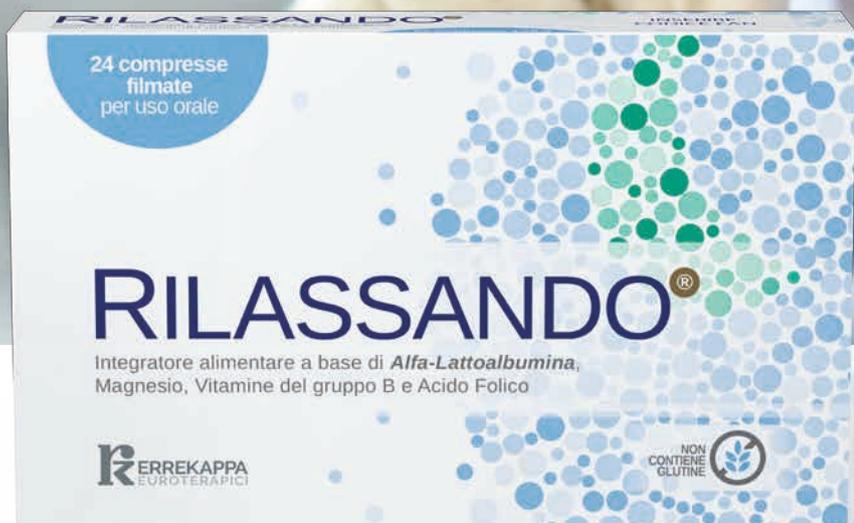
© Copyright by Pacini Editore Srl • Pisa

Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998
Quaderni di Medicina e Chirurgia 2019, Suppl. n. 1 al n. 1
L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di Febbraio 2019
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

IO
SCELGO
DI STARE
BENE.



**Controlla l'ansia.
Migliora la capacità
di adattamento allo stress.**