

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



**Relazione tra cronotipo, qualità del sonno e disturbi
dell'umore negli studenti universitari: uno studio
trasversale su 7.062 studenti nell'ambito della World
Mental Health International College Student (WMH-
ICS) Initiative**

Relatore

Prof. Andrea Amerio

Candidata

Chiara Emma Pietrafraccia

Correlatrice

Dott.ssa Michela Gagliardi

Anno accademico 2025-2026

Sommario

ABSTRACT.....	4
1 INTRODUZIONE	5
1.1 DISTURBI DELL'UMORE	5
1.1.1 Umore: fisiologia e psicopatologia	5
1.1.2 Evoluzione della classificazione nosografica e concetto di spettro:	5
1.2 DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE	6
1.2.1 Definizione, manifestazioni cliniche e criteri diagnostici	6
1.2.2 Specificatori.....	7
1.2.3 Epidemiologia	8
1.2.4 Eziopatogenesi e fattori di rischio	9
1.2.5 Decorso, prognosi e complicanze	10
1.3 DISTURBI BIPOLARI DI TIPO I E DI TIPO II.....	12
1.3.1 Definizione, manifestazioni cliniche e criteri diagnostici	12
1.3.2 Specificatori.....	13
1.3.3 Epidemiologia	14
1.3.4 Eziopatogenesi e fattori di rischio	14
1.3.5 Decorso, prognosi e complicanze.....	15
1.4 IL CRONOTIPO	17
1.4.1 Definizione e varianti di cronotipo	17
1.4.2 Organizzazione e sincronizzazione dei ritmi circadiani	18
1.4.3 Indicatori della temporalità circadiana: il cronotipo oltre la preferenza per gli orari di sonno e veglia	19
1.4.4 Fattori di variabilità del cronotipo	20
1.4.5 Cronotipo e stile di vita	21
1.4.6 Il fenomeno del jet lag sociale	21
1.5 RELAZIONE TRA CRONOTIPO E DISTURBI DELL'UMORE	22
1.5.1 Cronotipo e salute mentale.....	22
1.5.2 Cronotipo e disturbi affettivi: possibili meccanismi di associazione	23
1.5.3 Cronotipo e disturbo depressivo maggiore.....	24
1.5.4 Cronotipo e disturbo bipolare	25
1.6 SALUTE MENTALE NEGLI STUDENTI UNIVERSITARI.....	26
1.6.1 Epidemiologia dei problemi di salute mentale tra gli studenti universitari: un problema di salute pubblica	26
1.6.2 Fattori di vulnerabilità psicopatologica nella popolazione universitaria	27
1.6.3 Cronotipo e disturbi dell'umore negli studenti universitari: evidenze disponibili.....	29
2 RAZIONALE DELLO STUDIO	31
3 OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	31
4 MATERIALI E METODI	32
4.1 Disegno dello studio	32
4.2 Partecipanti e reclutamento.....	32
4.3 Raccolta dei dati	32
4.4 Variabili di interesse	33

4.4.1	Outcome	33
4.4.2	Esposizione.....	34
4.4.3	Possibile mediatore.....	34
4.4.4	Covariate	34
4.5	Analisi statistica	36
5	<i>RISULTATI</i>	37
5.1	Distribuzione delle caratteristiche selezionate in base al cronotipo	37
5.2	Disturbi dell'umore in base al cronotipo	39
5.3	Associazione tra cronotipo e disturbi dell'umore.....	40
5.4	Analisi di mediazione	42
6	<i>DISCUSSIONE.....</i>	44
7	<i>CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE</i>	47
8	<i>PUNTI DI FORZA E LIMITI</i>	48
9	<i>Bibliografia</i>	50

ABSTRACT

Introduzione: gli studenti universitari presentano un rischio aumentato di disturbi dell'umore durante la tarda adolescenza e la prima età adulta, fasi della vita in cui le preferenze circadiane, i ritmi sonno-veglia e i comportamenti correlati alla salute sono ancora in evoluzione.

Metodi: sono stati analizzati i dati trasversali degli studenti che hanno partecipato al progetto Health Mode On presso l'Università di Pavia, raccolti mediante un questionario online anonimo, strutturato in modo coerente con quello adottato dalla World Mental Health International College Student Initiative. Il disturbo depressivo maggiore (MDD) e i disturbi bipolari di tipo I e di tipo II (BD-I e BD-II) sia nel corso della vita sia nei 12 mesi precedenti, sono stati identificati mediante strumenti basati sulla Composite International Diagnostic Interview. Il cronotipo è stato valutato mediante la versione ridotta del Morningness–Eveningness Questionnaire, mentre la qualità del sonno mediante l'item 9 del Pittsburgh Sleep Quality Index.

Risultati: dei 7.062 studenti universitari inclusi nello studio, 1.642 (23.4%) presentavano un cronotipo serotino, 4.066 (57.1%) un cronotipo intermedio e 1.354 (19.5%) un cronotipo mattutino. Il cronotipo serotino è risultato associato a minore attività fisica, maggiore uso di sostanze, maggiore frequenza di avversità infantili, familiarità per disturbi mentali e peggiore qualità del sonno ($p < 0.001$). Nei modelli con aggiustamento completo, il cronotipo serotino è risultato associato al MDD sia nel corso della vita ($OR=1.55$; IC 95%: 1.35–1.78) sia nei 12 mesi precedenti ($OR=1.65$; 1.42–1.92), al BD-II nel corso della vita ($OR=1.52$; 1.00–2.30) e al BD-I/II sia nel corso della vita ($OR=1.36$; 1.02–1.80) sia nei 12 mesi precedenti ($OR=1.38$; 1.00–1.91). Una qualità del sonno molto scarsa spiegava il 33% dell'associazione con il MDD nei 12 mesi precedenti e il 40.4% dell'associazione con il BD-I/II nei 12 mesi precedenti.

Conclusioni: tra gli studenti universitari il cronotipo serotino è risultato indipendentemente associato a un insieme di caratteristiche comportamentali e psicosociali indicativo di una maggiore vulnerabilità e a una maggiore probabilità di presentare disturbi depressivi e dello spettro bipolare. Una scarsa qualità del sonno spiegava una quota sostanziale di tali associazioni, rafforzando l'ipotesi che il sonno possa rappresentare un importante meccanismo attraverso cui la preferenza circadiana si associa alla vulnerabilità affettiva.

1 INTRODUZIONE

1.1 DISTURBI DELL'UMORE

1.1.1 Umore: fisiologia e psicopatologia

L'umore rappresenta la disposizione affettiva prevalente della persona: uno stato emotivo interno, pervasivo e persistente, che colora l'esperienza soggettiva dell'individuo, influenzando la percezione e l'interpretazione di sé e del mondo.¹

Il tono dell'umore è caratterizzato da oscillazioni fisiologiche, ma può anche essere interessato da alterazioni patologiche. Le oscillazioni fisiologiche sono solitamente correlate ad eventi di vita, proporzionate ed appropriate rispetto all'oggetto ed al contesto, hanno una durata limitata e non determinano una significativa compromissione del funzionamento psicosociale, anzi hanno una funzione adattativa. Nelle alterazioni patologiche, invece, questa funzione adattativa viene meno: sono solitamente poco reattive agli stimoli, sproporzionate per intensità e durata, inappropriate rispetto al contesto e determinano una significativa compromissione del funzionamento personale.²

1.1.2 Evoluzione della classificazione nosografica e concetto di spettro:

Le alterazioni patologiche del tono dell'umore rappresentano l'elemento caratteristico dei disturbi che, secondo la precedente versione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, il DSM-IV-TR (2000), erano classificati nella categoria "Disturbi dell'umore". Nonostante nella pratica clinica questo termine sia ancora ampiamente utilizzato, nell'ultima versione del manuale, il DSM-5-TR (2022), questa categoria è stata sostituita da due categorie distinte, in base alla presenza o assenza di episodi ipomaniacali o maniacali: Disturbo bipolare e disturbi correlati (con presenza di episodi ipomaniacali o maniacali) e Disturbi depressivi (con assenza di questi). La categoria "Disturbo bipolare e disturbi correlati" comprende: disturbo bipolare I, disturbo bipolare II, disturbo ciclotimico, disturbo bipolare e disturbi correlati indotto da sostanze/farmaci, disturbo bipolare e disturbi correlati dovuto ad altra condizione medica, disturbo bipolare e disturbi correlati con altra specificazione, disturbo bipolare e disturbi correlati senza specificazione e disturbo dell'umore non specificato. La categoria "Disturbi depressivi" comprende invece: disturbo da disregolazione dell'umore dirompente, disturbo depressivo maggiore, disturbo depressivo persistente, disturbo disforico premestruale, disturbo depressivo indotto da sostanze/farmaci, disturbo depressivo dovuto

¹ «Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry, 12th Ed Robert Boland; Marcia»; Casey e Kelly, *Fish's Clinical Psychopathology*; Oyebode, *Sims' Symptoms in the Mind*.

² Casey e Kelly, *Fish's Clinical Psychopathology*; Oyebode, *Sims' Symptoms in the Mind*.

ad altra condizione medica, disturbo depressivo con altra specificazione, disturbo depressivo senza specificazione e disturbo dell'umore non specificato.³

Questa divisione dicotomica tra forme bipolari e forme unipolari è stata introdotta all'interno del manuale diagnostico con il DSM-III (1980), in considerazione delle differenze tra le due tipologie di disturbi, ma poco si adatta alla variabilità della realtà clinica, colorata da sfumature diverse, che difficilmente possono rientrare in una semplice categorizzazione di bianco e nero. Precedentemente al DSM-III, invece, si faceva riferimento al concetto unico di malattia maniaco-depressiva, definito dalla ricorrenza di episodi di alterazione dell'umore, indipendentemente dalla polarità, introdotto da Kraepelin a fine '800. Questo concetto è stato rielaborato da Akiskal e collaboratori nel 1999, con l'introduzione della teoria di spettro bipolare, che prevede, tra i due estremi, una varietà di condizioni intermedie. Un modello dimensionale in opposizione a quello categoriale del DSM, che oltre ai disturbi bipolari I e II, riconosce: DB-I ½ (depressione con protratta ipomania), DB-II ½ (depressione su temperamento ciclotimico), DB-III (depressione ricorrente con ipomania indotta da antidepressivi o altri farmaci somatici), DB-III ½ (oscillazioni dell'umore associate ad abuso di alcol/sostanze), DB-IV (depressione su temperamento ipertimico). La concezione di spettro bipolare, pur non essendo ancora stata integrata all'interno del DSM, riveste comunque tutt'oggi un ruolo rilevante nel dibattito scientifico, in quanto l'inquadramento più o meno corretto e preciso del paziente ha ovviamente importanti implicazioni terapeutiche e prognostiche.⁴

1.2 DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

1.2.1 Definizione, manifestazioni cliniche e criteri diagnostici

Il disturbo depressivo maggiore è un disturbo dell'umore, classificato secondo il DSM-5-TR all'interno dei Disturbi depressivi. È definito dalla presenza di almeno un episodio depressivo maggiore, in assenza di episodi maniacali o ipomaniacali. Per definire un episodio depressivo maggiore, devono essere presenti cinque o più dei seguenti sintomi: umore depresso o anedonia (uno dei quali dev'essere obbligatoriamente presente per porre diagnosi), significativa perdita o aumento di peso o appetito, insonnia o ipersonnia, agitazione o rallentamento psicomotorio, affaticabilità o mancanza di energie, sentimenti di autosvalutazione o colpa eccessiva o inappropriata, ridotta capacità di pensare, concentrarsi o prendere decisioni, ricorrenti pensieri di

³ American Psychiatric Association, «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™».

⁴ Ghaemi, «Bipolar Spectrum»; Akiskal et al., «Re-Evaluating the Prevalence of and Diagnostic Composition within the Broad Clinical Spectrum of Bipolar Disorders»; Akiskal e Pinto, «THE EVOLVING BIPOLAR SPECTRUM».

morte o ricorrente ideazione suicidaria e pianificazione o tentativo di suicidio. Questi sintomi non devono essere attribuibili all'utilizzo di sostanze o ad altra condizione medica e devono essere presenti quasi ogni giorno per almeno due settimane, ad eccezione dei pensieri di morte e dell'ideazione suicidaria, che devono essere ricorrenti e del tentativo o della pianificazione suicidaria, che possono verificarsi anche una sola volta. Devono inoltre essere di nuova insorgenza oppure rappresentare un peggioramento rispetto allo stato precedente dell'individuo e devono causare disagio clinicamente significativo oppure compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altri ambiti importanti.⁵

La sintomatologia del disturbo depressivo maggiore coinvolge quindi diversi domini, con possibile combinazione variabile di manifestazioni emotive, neurovegetative e cognitive. Di conseguenza, la presentazione clinica è molto eterogenea: pazienti che soddisfano i criteri per la medesima diagnosi possono presentare quadri sintomatologici significativamente differenti, sia per caratteristiche sia per rilevanza clinica, anche a parità di numero di sintomi presenti.⁶

1.2.2 Specificatori

Per caratterizzare in modo più accurato gli episodi depressivi maggiori, a fini diagnostici, prognostici e terapeutici, secondo il DSM, vengono usati degli specificatori: di gravità, di decorso e clinici.⁷

In base agli specificatori di gravità, l'episodio può essere classificato come lieve (nessuno o pochi sintomi in eccesso rispetto a quelli necessari per la diagnosi, di intensità contenuta e con compromissione funzionale limitata), moderato (con caratteristiche intermedie tra la forma lieve e quella severa) e severo (molti sintomi in eccesso rispetto al minimo necessario per la diagnosi, di intensità marcata e di grande interferenza con il funzionamento dell'individuo).⁸

Tra gli specificatori di decorso: peri-partum (con esordio in gravidanza o nelle quattro settimane successive al parto), stagionale (con insorgenza e remissione regolari, correlate a particolari periodi dell'anno; frequente, soprattutto nei giovani, l'esordio in autunno o inverno e il termine in primavera), in remissione totale (nessun sintomo negli ultimi due mesi) e in remissione parziale

⁵ American Psychiatric Association, «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™».

⁶ Malhi e Mann, «Depression»; Fried e Nesse, «Depression Is Not a Consistent Syndrome».

⁷ American Psychiatric Association, «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™»; Malhi e Mann, «Depression».

⁸ American Psychiatric Association, «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™».

(presenza di sintomi residui del precedente episodio depressivo maggiore, che però non raggiungono i criteri diagnostici o un periodo asintomatico che dura meno di due mesi).⁹ Infine, gli specificatori clinici considerano la presenza di sintomi accessori durante l'episodio depressivo maggiore: con caratteristiche ansiose (presenza di almeno due sintomi tra sensazione di tensione, di irrequietezza insolita, difficoltà di concentrazione a causa della preoccupazione, paura che possa accadere qualcosa di terribile e sensazione di poter perdere il controllo); con caratteristiche miste (almeno tre sintomi maniacali o ipomaniacali, senza soddisfare i criteri completi per un episodio maniacale o ipomaniacale); con caratteristiche melancoliche (almeno un sintomo tra perdita di piacere in tutte/quasi tutte le attività o perdita di reattività a stimoli piacevoli e almeno tre tra umore particolarmente depresso, peggioramento mattutino, risveglio precoce, marcata agitazione o rallentamento psicomotorio, significativa perdita di peso o appetito e sentimento di colpa eccessivo o inappropriato); con caratteristiche atipiche (presenza di reattività dell'umore e almeno due sintomi tra significativo aumento di peso o di appetito, ipersonnia, paralisi plumbea e marcata e persistente sensibilità al rifiuto interpersonale anche al di fuori degli episodi); con caratteristiche psicotiche (presenza di allucinazioni e/o deliri, congrui con l'umore, come deliri di colpa, di rovina, nichilistici, oppure incongrui, come deliri di grandezza o persecutori); con caratteristiche catatoniche (almeno tre sintomi tra stupor, catalessia, agitazione psicomotoria non influenzata da stimoli esterni, negativismo, mutismo, manierismi, stereotipie, smorfie, ecolalia, ecoprassia, flessibilità cerea, mantenimento di posture fisse).¹⁰

1.2.3 Epidemiologia

Il disturbo depressivo maggiore risulta il secondo disturbo mentale più comune al mondo dopo i disturbi d'ansia, interessando circa 236 milioni di persone al mondo, corrispondenti approssimativamente al 3% della popolazione mondiale, con frequenza circa 1.6 volte maggiore nelle donne rispetto agli uomini.¹¹

Il rischio di sviluppare il disturbo nel corso della vita è stimato intorno al 15-18%: quasi una persona su cinque sperimenta almeno un episodio nel corso della propria esistenza.¹² Tale rischio risulta maggiore nelle donne, che hanno un rischio stimato del 34% di sviluppare il disturbo entro i 75 anni, mentre lo stesso rischio negli uomini è stimato intorno al 20%: circa un uomo su cinque e una donna su tre potrebbero sviluppare il disturbo entro quell'età.¹³

⁹ American Psychiatric Association, «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™».

¹⁰ American Psychiatric Association, «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™».

¹¹ Santomauro et al., «Updated Trends in the Global Prevalence and Burden of Mental Disorders, 1990–2023».

¹² Malhi e Mann, «Depression».

¹³ McGrath et al., «Age-of-onset and cumulative risk of mental disorders».

È presente un primo picco di prevalenza durante la seconda e la terza decade di vita, seguito da un secondo picco, meno pronunciato, nella quinta e sesta decade, mentre il periodo di maggior rischio per l'esordio del primo episodio si estende circa dalla metà dell'adolescenza fino ai 45 anni, con un'età media di esordio intorno ai 25 anni.¹⁴

Il disturbo depressivo maggiore esercita un rilevante impatto sulla salute pubblica globale, rappresentando una delle principali cause di disabilità e perdita di salute a livello mondiale. Tale impatto può essere valutato mediante i disability-adjusted life years (DALYs), misura ottenuta dalla somma degli anni di vita persi per morte prematura e degli anni vissuti con disabilità. Secondo recenti stime del Global Burden of Disease Study 2023, il disturbo depressivo maggiore è responsabile di circa 47.5 milioni di DALYs, corrispondenti a circa l'1.7% di tutti i DALYs a livello mondiale, collocandosi al 15esimo posto tra le 304 cause considerate e costituendo quindi una delle principali problematiche di salute a livello globale.¹⁵

1.2.4 Eziopatogenesi e fattori di rischio

L'eziopatogenesi del disturbo depressivo maggiore è complessa e multifattoriale, risultato dell'interazione tra fattori individuali, genetici, biologici e psicologici e fattori ambientali, che possono contribuire in maniera variabile in pazienti diversi o anche in episodi diversi nello stesso paziente.¹⁶

Per quanto riguarda i fattori genetici, è nota l'esistenza di una familiarità ed è stata dimostrata un'ereditabilità di circa il 37%, su base poligenica, con il coinvolgimento di geni legati soprattutto alla struttura e alla funzione sinaptica, allo sviluppo neuronale e alla neurotrasmissione.¹⁷

Oltre alla predisposizione genetica, sembrano essere coinvolti diversi meccanismi biologici. Uno dei più rilevanti è rappresentato da una riduzione della trasmissione monoaminergica, riguardante quindi serotonina, noradrenalina e dopamina, infatti è proprio a questo livello che agiscono i principali farmaci antidepressivi. Potrebbe essere coinvolta anche un'iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, potenzialmente dovuta ad uno stress cronico, con alterazione del feedback negativo e aumento dei livelli di cortisolo, che potrebbe determinare modificazioni strutturali a livello sinaptico. Un ulteriore possibile meccanismo riguarda l'alterazione dei processi di neuroplasticità e neurogenesi, attraverso il coinvolgimento di proteine come il BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), un fattore neurotrofico i cui livelli risultano ridotti nei soggetti affetti.¹⁸ Il riscontro di alterazioni cerebrali è frequente e potrebbe avere un ruolo nella

¹⁴ Malhi e Mann, «Depression».

¹⁵ Santomauro et al., «Updated Trends in the Global Prevalence and Burden of Mental Disorders, 1990–2023».

¹⁶ Marx et al., «Major Depressive Disorder»; Malhi e Mann, «Depression».

¹⁷ Marx et al., «Major Depressive Disorder».

¹⁸ Cui et al., «Major Depressive Disorder».

fisiopatologia del disturbo: a livello strutturale è presente soprattutto una riduzione del volume dell'ippocampo, mentre a livello funzionale risultano alterati i circuiti coinvolti nella regolazione emotiva, nei processi cognitivi e di ricompensa.¹⁹ È stato ipotizzato anche il coinvolgimento di fenomeni di neuroinfiammazione, in cui un aumento delle citochine infiammatorie (ad esempio IL-6 e TNF-alpha) potrebbero agire a livello delle cellule nervose, potenzialmente spiegando perché soggetti affetti da malattie infiammatorie croniche, malattie autoimmuni o infezioni severe, presentino un rischio aumentato di sviluppare depressione e la somministrazione terapeutica di alcune citochine (ad esempio INF-alpha) possa favorire l'insorgenza del disturbo. A questi processi neuroinfiammatori potrebbe contribuire anche un'alterazione del microbiota intestinale, potenzialmente correlata allo stress, con alterazione della barriera intestinale e aumento della produzione di mediatori proinfiammatori. Infatti, negli ultimi anni, è oggetto di studio il possibile ruolo del microbiota intestinale, che sembra coinvolto in una comunicazione bidirezionale con il sistema nervoso centrale, con possibile influenza reciproca tra disbiosi e depressione.²⁰ Infine, crescente interesse è rivolto al possibile coinvolgimento del cronotipo e della disregolazione dei ritmi circadiani, che verrà approfondito in seguito all'interno del capitolo dedicato.²¹

Alla vulnerabilità al disturbo potrebbero contribuire anche alcuni fattori psicologici, come introversione, tendenza alla ruminazione, strategie di coping maladattative e bassa autostima.²² Infine, i fattori ambientali rivestono un ruolo importante interagendo con la vulnerabilità individuale e spesso agendo come fattori precipitanti. Tra i fattori di rischio principali figurano le avversità in età infantile (quali abuso fisico, sessuale o emotivo, trascuratezza fisica ed emotiva, privazione affettiva, conflittualità familiare e perdita precoce di figure di riferimento). Altri importanti fattori di rischio sono gli eventi di vita negativi o stressanti (ad esempio lutti, separazioni affettive, conflitti interpersonali e la presenza di malattie fisiche croniche), ma anche determinanti sociali (come scarso supporto sociale e ridotte reti relazionali) e socioeconomici (ad esempio ridotti livelli di istruzione, disoccupazione e difficoltà economiche).²³

1.2.5 Decorso, prognosi e complanze

Nella maggior parte dei casi il disturbo depressivo maggiore ha un esordio graduale e può essere preceduto dalla manifestazione prodromica, di durata variabile da meno di un mese ad anni, di

¹⁹ Malhi e Mann, «Depression»; Marx et al., «Major Depressive Disorder».

²⁰ Cui et al., «Major Depressive Disorder»; Malhi e Mann, «Depression».

²¹ Bauducco et al., «Chronotype, Circadian Rhythms and Mood».

²² Remes et al., «Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression».

²³ Alon et al., «Social Determinants of Mental Health in Major Depressive Disorder»; Wang et al., «Risk Factors, Protective Factors, Peripheral Biomarkers, and Neurocognitive Markers Associated with Mood Disorders»; Marx et al., «Major Depressive Disorder».

sintomi sottosoglia, come frequentemente affaticabilità, riduzione delle energie, irritabilità, tensione e sintomi da somatizzazione.²⁴

Il disturbo vero e proprio può presentarsi come episodio singolo oppure in forma ricorrente, definita dalla presenza di almeno due episodi depressivi maggiori, separati da un periodo di almeno due mesi consecutivi, durante i quali non siano soddisfatti i criteri diagnostici.²⁵ Il rischio di ricorrenza sembra essere molto elevato: complessivamente quasi l'80% dei pazienti sperimenta almeno un altro episodio nel corso della vita. La probabilità di ricorrenza tende ad aumentare dopo ogni episodio e sembra essere maggiore in caso di sesso femminile, giovane età, sintomatologia particolarmente grave in corso di episodio, residua compromissione del funzionamento o presenza di sintomi subclinici in remissione e associazione con altri disturbi psichiatrici.²⁶

In caso di trattamento, gli episodi depressivi hanno generalmente una durata compresa tra tre e sei mesi e la maggior parte dei pazienti tende a recuperare entro un anno. Tuttavia, la percentuale di pazienti che mantiene un recupero stabile tende a diminuire nel tempo, passando dal 60% a due anni, al 40% a quattro anni, al 30% a sei anni e fino al 27% dei pazienti sviluppa un decorso cronico di malattia, con possibile evoluzione verso un disturbo depressivo persistente, caratterizzato dalla presenza di sintomatologia per almeno due anni, in assenza di periodi di remissione superiori a due mesi.²⁷ Alcuni fattori risultano associati a maggiori tassi di cronicizzazione, come la giovane età all'esordio, una maggiore durata e severità dell'episodio, un maggior numero di episodi, una familiarità per disturbi dell'umore, la comorbidità con altri disturbi psichiatrici e la scarsità di reti di supporto sociale.²⁸

Importanti fattori che possono influenzare il decorso e la prognosi sono le comorbidità, sia di tipo psichiatrico sia di tipo internistico. La comorbidità con altri disturbi psichiatrici è molto frequente, in particolare con disturbi d'ansia, soprattutto disturbo d'ansia generalizzata, disturbi da uso di sostanze e disturbi di personalità, soprattutto borderline, che possono portare ad un aumentato rischio di ricorrenza e persistenza del disturbo.²⁹ Tra le patologie internistiche, invece, è frequente l'associazione con patologie cardiovascolari, come cardiopatia ischemica e ictus, metaboliche, ad

²⁴ Benasi et al., «Prodromal Symptoms in Depression».

²⁵ American Psychiatric Association, «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™».

²⁶ Malhi e Mann, «Depression»; Hardeveld et al., «Prevalence and Predictors of Recurrence of Major Depressive Disorder in the Adult Population».

²⁷ Malhi e Mann, «Depression»; American Psychiatric Association, «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™».

²⁸ Hölzel et al., «Risk Factors for Chronic Depression — A Systematic Review»; Ten Have et al., «Recurrence and Chronicity of Major Depressive Disorder and Their Risk Indicators in a Population Cohort»; Hoertel et al., «A comprehensive model of predictors of persistence and recurrence in adults with major depression».

²⁹ Hasin et al., «Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States»; Hoertel et al., «A comprehensive model of predictors of persistence and recurrence in adults with major depression».

esempio diabete mellito e sindrome metabolica e neurologiche, tra cui la malattia di Alzheimer: questa relazione sembra essere di tipo bidirezionale e concorre ad aumentare in modo importante il rischio di mortalità.³⁰

Infine, il disturbo depressivo maggiore può associarsi a comportamenti suicidari: i soggetti affetti da questo disturbo presentano un rischio circa nove volte aumentato di morte per suicidio rispetto alla popolazione generale. Solitamente i tentativi di suicidio sono più frequenti nelle donne, mentre la mortalità per suicidio è maggiore negli uomini. Tra i fattori di rischio principali figurano precedenti minacce, tentativi o ideazioni suicidarie, sintomatologia più grave e sensazione di perdita di speranze. Altri fattori frequentemente associati sono i disturbi del sonno, i disturbi d'ansia e i disturbi da uso di sostanze³¹

1.3 DISTURBI BIPOLARI DI TIPO I E DI TIPO II

1.3.1 Definizione, manifestazioni cliniche e criteri diagnostici

I disturbi bipolari di tipo I e di tipo II sono disturbi dell'umore, classificati secondo il DSM-5-TR all'interno della categoria Disturbo bipolare e disturbi correlati. Sono caratterizzati dalla presenza di episodi maniacali (tipo I) o ipomaniacali (tipo II), variamente alternati ad episodi depressivi maggiori. Per definire un episodio maniacale o ipomaniacale è necessaria la presenza, in modo anomalo e persistente, di due sintomi cardine: umore espanso o irritabile e aumento dell'attività o dell'energia. Oltre a questi, è necessario che siano presenti almeno tre (o quattro se l'umore è solo irritabile) dei seguenti sintomi: autostima ipertrofica o senso di grandiosità, riduzione del bisogno di sonno, maggiore loquacità, fuga delle idee o sensazione di accelerazione dei pensieri, distraibilità, aumento dell'attività finalizzata o agitazione psicomotoria e eccessivo coinvolgimento in attività ad alto rischio di conseguenze dannose (come spese incontrollate, investimenti avventati o condotte sessuali a rischio). Questi sintomi devono essere presenti per la maggior parte del giorno e quasi ogni giorno e non devono essere attribuiti all'uso di sostanze o ad altra condizione medica. Per definire un episodio maniacale e quindi porre diagnosi di disturbo bipolare I, i sintomi devono essere presenti per almeno una settimana consecutiva (oppure qualsiasi durata se è necessaria l'ospedalizzazione) e devono essere sufficientemente gravi da causare una marcata compromissione del funzionamento del soggetto o da richiedere l'ospedalizzazione per prevenire comportamenti

³⁰ Berk et al., «Comorbidity between major depressive disorder and physical diseases».

³¹ Arnone et al., «Risk of Suicidal Behavior in Patients with Major Depression and Bipolar Disorder – A Systematic Review and Meta-Analysis of Registry-Based Studies»; Riera-Serra et al., «Clinical predictors of suicidal ideation, suicide attempts and suicide death in depressive disorder».

auto o etero-lesivi oppure devono essere presenti manifestazioni psicotiche (allucinazioni e deliri, congrui, come deliri di grandezza o incongrui, come deliri di persecuzione). Invece, per definire un episodio ipomaniacale, i sintomi devono essere presenti per almeno quattro giorni consecutivi, non devono causare marcata compromissione del funzionamento sociale o lavorativo, non devono necessitare di ospedalizzazione e non devono essere presenti manifestazioni psicotiche. Per fare diagnosi di disturbo bipolare II deve inoltre verificarsi anche almeno un episodio depressivo maggiore. La comparsa di un episodio maniacale, in qualsiasi momento del decorso clinico, comporta la riclassificazione diagnostica in disturbo bipolare di tipo I. In entrambi i tipi di disturbo bipolare, per definire la presenza di un episodio depressivo maggiore, vengono utilizzati gli stessi criteri riportati all'interno del capitolo dedicato al disturbo depressivo maggiore.³²

La diagnosi di disturbo bipolare può essere complessa: le fasi di mania o ipomania rappresentano l'elemento caratteristico di questi disturbi, ma frequentemente l'esordio è con un episodio depressivo e la polarità prevalente è depressiva, per questo spesso viene diagnosticata erroneamente una depressione unipolare e possono passare anche anni prima dell'inquadramento corretto.³³

Inoltre, per il disturbo bipolare di tipo II, un'ulteriore criticità diagnostica deriva dal fatto che l'ipomania non determina una marcata compromissione del funzionamento del soggetto, che potrebbe quindi non riconoscerne la natura patologica: per questo può essere importante integrare la storia del paziente con testimonianze esterne.³⁴

1.3.2 Specificatori

Anche per i disturbi bipolari I e II nel DSM esistono degli specificatori, che possono riguardare sia gli episodi depressivi sia i contropolari. Tra gli specificatori di decorso compare lo specificatore con cicli rapidi, definito dalla presenza, nei precedenti dodici mesi, di almeno quattro episodi affettivi, demarcati da remissione parziale o totale per almeno due mesi o dallo switch ad un episodio di polarità opposta. Tra gli specificatori clinici è rilevante citare quello con caratteristiche miste, che può essere applicato sia agli episodi ipomaniacali/maniacali sia agli episodi depressivi, in caso di compresenza di almeno tre sintomi di polarità opposta. Gli altri specificatori sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli già descritti nel capitolo del disturbo depressivo maggiore.³⁵

³² American Psychiatric Association, «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™».

³³ Singh et al., «Bipolar Disorder»; «Bipolar Disorder | NEJM».

³⁴ Berk et al., «Bipolar II disorder»; Singh et al., «Bipolar Disorder».

³⁵ American Psychiatric Association, «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™».

1.3.3 Epidemiologia

I disturbi bipolari interessano circa 35.7 milioni di persone nel mondo, corrispondenti a circa lo 0.5% della popolazione mondiale.³⁶ La prevalenza relativa dei due sottotipi risulta tuttavia difficile da definire con precisione, poiché le stime per il disturbo bipolare di tipo I e di tipo II separatamente presentano una considerevole variabilità tra gli studi.³⁷ Riguardo invece alle differenze di distribuzione nei due sessi, generalmente il disturbo bipolare I è considerato equamente distribuito, il tipo II invece più frequente nel sesso femminile, sebbene evidenze più recenti suggeriscano una possibile maggiore prevalenza nelle sesso femminile di entrambe le forme.³⁸

Il primo episodio di disturbo bipolare può avvenire in qualsiasi momento della vita: in molti casi esordisce in giovane età, con un'età media di 17 anni, ma esistono poi altri due picchi principali a 26 e 42 anni.³⁹

Il disturbo bipolare ha un impatto importante sulla salute pubblica globale: secondo le più recenti stime del Global Burden of Disease Study 2023, il disturbo bipolare risulta responsabile di circa 7.63 milioni di DALYs, corrispondenti a circa lo 0.3% dei DALYs complessivi a livello mondiale, collocandosi all'82esimo posto tra le 304 cause considerate.⁴⁰

1.3.4 Eziopatogenesi e fattori di rischio

L'eziopatogenesi del disturbo bipolare è complessa e multifattoriale. Tra tutti i fattori coinvolti, la predisposizione genetica rappresenta uno dei più rilevanti: è stata infatti stimata un'ereditabilità compresa tra il 60% e l'80%, su base poligenica, comprendente geni coinvolti nella regolazione dei canali ionici, nella trasmissione sinaptica, nella neuroplasticità e nel neurosviluppo, con forte ma non completa sovrapposizione genetica tra i due sottotipi del disturbo e parziale correlazione genetica con altri disturbi psichiatrici, come disturbo depressivo maggiore (soprattutto per il DB II) e schizofrenia (soprattutto per il DB I).⁴¹ Sembra rilevante anche il ruolo di meccanismi epigenetici, come la metilazione del DNA, che regolano l'espressione genica senza modificare la sequenza nucleotidica, influenzando lo sviluppo e la funzione cerebrale e potendo agire da mediatori nell'interazione tra la predisposizione genetica e i fattori ambientali.⁴²

³⁶ Santomauro et al., «Updated Trends in the Global Prevalence and Burden of Mental Disorders, 1990–2023».

³⁷ Berk et al., «Bipolar II disorder».

³⁸ Santomauro et al., «Updated Trends in the Global Prevalence and Burden of Mental Disorders, 1990–2023»; Oliva et al., «Bipolar Disorders».

³⁹ Oliva et al., «Bipolar Disorders».

⁴⁰ Santomauro et al., «Updated Trends in the Global Prevalence and Burden of Mental Disorders, 1990–2023».

⁴¹ O'Connell et al., «Genomics yields biological and phenotypic insights into bipolar disorder»; Oliva et al., «Bipolar Disorders».

⁴² Oliva et al., «Bipolar Disorders».

Sembrano coinvolti anche diversi meccanismi neurobiologici. Tra questi, è stata descritta una disfunzione dei mitocondri, fondamentali per la funzione, la plasticità e la resilienza neuronali, con alterazioni del metabolismo energetico cerebrale e possibile aumento dello stress ossidativo. Sono stati inoltre implicati processi immuno-infiammatori, potenzialmente correlati a predisposizione genetica, disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e infezioni e caratterizzati da alterazioni della risposta immunitaria e dall'aumento di mediatori proinfiammatori, che potrebbero contribuire alla compromissione dei circuiti coinvolti nei processi cognitivi e nella regolazione dell'umore. Nei soggetti affetti da questo disturbo sono state infatti descritte alterazioni cerebrali strutturali, con riduzione del volume della sostanza grigia soprattutto nelle regioni fronto-limbiche e funzionali, riguardanti i circuiti coinvolti nella regolazione delle emozioni, nelle funzioni cognitive, esecutive e di ricompensa.⁴³ Infine, crescente interesse è rivolto al possibile coinvolgimento del cronotipo e della disregolazione dei ritmi circadiani, che verrà approfondito in seguito all'interno del capitolo dedicato.⁴⁴

Per quanto riguarda i fattori ambientali, sembrano rilevanti soprattutto le avversità in età infantile, che risultano associate ad un aumentato rischio di sviluppare il disturbo. Gli eventi di vita stressanti potrebbero contribuire all'insorgenza o agire come fattori precipitanti gli episodi, sebbene il loro ruolo risulti meno chiaramente definito. L'uso di sostanze, soprattutto cannabis, potrebbe essere implicato, ma la natura della relazione con l'insorgenza del disturbo non è ancora del tutto chiarita. Infine, è stato ipotizzato il coinvolgimento di fattori pre e peri-natali, come prematurità, basso peso alla nascita e infezioni, ma le evidenze a riguardo sono per ora inconsistenti.⁴⁵

1.3.5 Decorso, prognosi e complicanze

Il disturbo bipolare presenta nella maggior parte dei casi un andamento ricorrente: oltre il 90% dei pazienti sperimenta almeno due episodi nel corso della vita e la maggior parte sviluppa episodi multipli, anche a seguito di trattamento. Il decorso è quindi caratterizzato dall'alternanza di episodi affettivi e periodi di remissione, ma spesso gli stati sub-sindromici risultano più frequenti delle manifestazioni complete. Il rischio di ricorrenza sembra maggiore nel primo anno dopo l'episodio di esordio e nei pazienti che non presentano episodi durante questo periodo il rischio di svilupparne negli anni successivi tende ad abbassarsi.⁴⁶ Le ricorrenze sembrano più frequenti nel disturbo bipolare II ed esistono inoltre fattori associati a maggior rischio di ricorrenza, come esordio in

⁴³ Singh et al., «Bipolar Disorder»; Oliva et al., «Bipolar Disorders».

⁴⁴ Melo et al., «Chronotype and Circadian Rhythm in Bipolar Disorder».

⁴⁵ Bortolato et al., «Systematic Assessment of Environmental Risk Factors for Bipolar Disorder»; Marangoni et al., «The Role of Environmental Exposures as Risk Factors for Bipolar Disorder»; Rodriguez et al., «Environmental Risk Factors in Bipolar Disorder and Psychotic Depression».

⁴⁶ Grande et al., «Bipolar Disorder»; Radua et al., «Meta-Analysis of the Risk of Subsequent Mood Episodes in Bipolar Disorder».

giovane età, presenza di sintomi residui in remissione e maggior numero di episodi precedenti.⁴⁷ Un maggior numero di episodi precedenti sembra anche associato ad un aumento progressivo della durata degli episodi, ad un aumento della gravità dei sintomi e ad una graduale riduzione della soglia necessaria alla loro insorgenza, infatti gli episodi successivi risultano meno associati alla presenza di stressori rispetto agli episodi iniziali.⁴⁸ In circa il 5-15% dei casi è possibile arrivare al fenomeno dei cicli rapidi, definito dalla presenza di almeno quattro episodi dell'umore nell'arco di dodici mesi, che non sembra una caratteristica stabile quanto più transitoria, più frequente nelle donne e nel disturbo bipolare di tipo II e associata a maggior rischio di comportamento suicidario e minore risposta al trattamento.⁴⁹

La manifestazione prevalente degli episodi affettivi è di solito depressiva, soprattutto nel disturbo bipolare di tipo II. La polarità del primo episodio potrebbe influenzare quella degli episodi successivi, ma sembra che spesso comunque si assista con le ricorrenze ad uno shift verso una prevalenza depressiva.⁵⁰ I pazienti con predominanza di manifestazioni depressive più frequentemente presentano esordio con episodio depressivo, diagnosi di disturbo bipolare di tipo II, e maggiore rischio di comportamento suicidario, mentre quelli con polarità prevalente maniacale tendono ad avere un esordio in giovane età con episodio maniacale, diagnosi di disturbo bipolare di tipo I e maggiore associazione con abuso di sostanze.⁵¹

La diagnosi di disturbo bipolare II rimane tale nella maggior parte dei pazienti, ma circa il 5–15% sviluppa nel corso della malattia un episodio maniacale, determinando la riclassificazione diagnostica a disturbo bipolare I, più frequentemente nei soggetti con esordio precoce.⁵²

Il disturbo bipolare risulta associato a deficit neuro-cognitivi a livello di funzioni esecutive, attenzione e memoria, in parte maggiormente accentuati durante gli episodi affettivi, ma complessivamente persistenti anche nelle fasi di remissione, con un importante impatto negativo sulla qualità di vita.⁵³

Questo disturbo è frequentemente in comorbidità con altri disturbi psichiatrici, soprattutto disturbi d'ansia e da uso di sostanze, che influenzano il decorso e la prognosi, associandosi a maggiore

⁴⁷ Radua et al., «Meta-Analysis of the Risk of Subsequent Mood Episodes in Bipolar Disorder»; Vázquez et al., «Recurrence Rates in Bipolar Disorder»; Perlis et al., *Predictors of Recurrence in Bipolar Disorder: Primary Outcomes From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)*.

⁴⁸ Kessing e Andersen, «Evidence for Clinical Progression of Unipolar and Bipolar Disorders».

⁴⁹ American Psychiatric Association, «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™»; Miola et al., «Prevalence and Outcomes of Rapid Cycling Bipolar Disorder».

⁵⁰ Grande et al., «Bipolar Disorder»; Radua et al., «Meta-Analysis of the Risk of Subsequent Mood Episodes in Bipolar Disorder»; Vázquez et al., «Recurrence Rates in Bipolar Disorder».

⁵¹ Grande et al., «Bipolar Disorder».

⁵² American Psychiatric Association, «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™»; Alloy et al., «Progression along the Bipolar Spectrum».

⁵³ Kurtz e Gerraty, «A Meta-analytic Investigation of Neurocognitive Deficits in Bipolar Illness».

durata degli episodi, maggiore gravità dei sintomi, maggiore rischio di comportamenti suicidari, maggiore compromissione cognitiva e funzionale del soggetto, minori tassi di remissione e peggiore risposta al trattamento.⁵⁴ È molto frequente anche l'associazione con una serie di comorbidità internistiche, soprattutto di tipo metabolico e cardiovascolare, come sindrome metabolica, obesità, diabete, dislipidemia e ipertensione, che contribuiscono ad un importante aumento della mortalità prematura.⁵⁵

Infine, il disturbo bipolare può associarsi a comportamenti suicidari: i soggetti affetti da questo disturbo presentano un rischio circa dodici volte aumentato di morte per suicidio rispetto alla popolazione generale, senza evidenti differenze tra tipo I e tipo II. Anche in questo caso solitamente i tentativi di suicidio sono più frequenti nelle donne, mentre la mortalità per suicidio è maggiore negli uomini. Tra i fattori di rischio principali rientrano: precedente tentativo di suicidio, sensazione di perdita di speranze, esordio precoce o con episodio depressivo, presenza di un episodio depressivo corrente o recente, maggiore gravità degli episodi affettivi, presenza di stati misti, comorbidità psichiatriche e familiarità per suicidio.⁵⁶

1.4 IL CRONOTIPO

1.4.1 Definizione e varianti di cronotipo

Il cronotipo può essere definito come la preferenza individuale per gli orari di sonno, di veglia e di svolgimento delle attività quotidiane e rappresenta l'espressione dell'organizzazione temporale individuale dei ritmi circadiani.⁵⁷

Sulla base di questa preferenza è possibile distinguere tre principali varianti di cronotipo: mattutino, serotino e intermedio. Gli individui con cronotipo mattutino, le cosiddette “allodole”, tendono ad addormentarsi e a svegliarsi presto e raggiungono il massimo delle prestazioni fisiche e mentali all'inizio del giorno. Al contrario, i soggetti con cronotipo serotino, i cosiddetti “gufi”, tendono ad addormentarsi e svegliarsi tardi e raggiungono il massimo rendimento verso la fine del giorno e nelle ore serali. Tra questi due estremi, nei quali rientra complessivamente circa il 40% della

⁵⁴ Léda-Rêgo et al., «Lifetime Prevalence of Psychiatric Comorbidities in Patients with Bipolar Disorder».

⁵⁵ Sinha et al., «Medical Comorbidities in Bipolar Disorder».

⁵⁶ Schaffer et al., «International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide»; Hawton et al., «Suicide and Attempted Suicide in Bipolar Disorder»; Biazus et al., «All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder».

⁵⁷ Roenneberg et al., «Life between Clocks»; Adan et al., «Circadian Typology».

popolazione, si collocano i soggetti con cronotipo intermedio, che non presentano una marcata tendenza verso la mattutinità o la serotinità e mostrano invece un'importante flessibilità.⁵⁸

È importante sottolineare che la durata abituale del sonno risulta indipendente rispetto al cronotipo: sia tra gli individui che dormono poco (indicativamente ≤ 6 ore per notte), sia tra quelli che dormono molto (≥ 9 ore) è possibile riscontrare l'intera distribuzione dei cronotipi.⁵⁹

1.4.2 Organizzazione e sincronizzazione dei ritmi circadiani

I ritmi circadiani rappresentano oscillazioni, con periodicità prossima alle 24h, di numerosi processi biologici e comportamentali. Queste oscillazioni interessano il ciclo sonno-veglia, le prestazioni fisiche e cognitive, la temperatura corporea, la secrezione ormonale (in particolare di cortisolo e melatonina), il metabolismo e l'alimentazione.⁶⁰

La ritmicità di questi processi è generata da un sistema di orologi biologici interni: un pacemaker principale, situato a livello del nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo e una serie di oscillatori secondari, localizzati a livello del sistema nervoso centrale e dei tessuti periferici. Questi orologi funzionano grazie all'attività di specifici geni e proteine, tramite un meccanismo molecolare di trascrizione, traduzione e degradazione, con ciclo giornaliero. La loro attività è sincronizzata con l'ambiente esterno attraverso diversi stimoli, come l'orario dei pasti o degli impegni sociali, ma il principale è l'alternanza luce/buio: i segnali luminosi, recepiti dalla retina, tramite il tratto retino-ipotalamico, vengono trasmessi al nucleo soprachiasmatico, che coordina così i diversi processi fisiologici sopracitati secondo l'alternanza giorno/notte e i pacemaker secondari affinché siano allineati con l'ambiente e tra di loro.⁶¹

L'orologio interno stabilisce con gli stimoli esterni una relazione temporale, chiamata fase di sincronizzazione, che dipende da caratteristiche proprie dello stimolo ambientale, come forza del segnale e momento della giornata in cui viene percepito, ma anche da caratteristiche proprie dell'orologio endogeno, in parte geneticamente determinate, come la durata del ritmo da esso generato e la sua sensibilità agli stimoli esterni. Individui diversi possono quindi sviluppare fasi di sincronizzazione diverse e di conseguenza una diversa organizzazione temporale dei ritmi circadiani: il cronotipo riflette proprio queste differenze interindividuali, che possono esprimersi con un ritardo o un'anticipazione rispetto ai segnali ambientali.⁶²

⁵⁸ Roenneberg et al., «Life between Clocks»; Adan et al., «Circadian Typology»; Chauhan et al., «Beyond sleep».

⁵⁹ Roenneberg et al., «Epidemiology of the Human Circadian Clock».

⁶⁰ Adan et al., «Circadian Typology»; Chauhan et al., «Beyond sleep».

⁶¹ Chauhan et al., «Beyond sleep»; Montaruli et al., «Biological Rhythm and Chronotype»; Gentry et al., «Human circadian variations».

⁶² Roenneberg et al., «Epidemiology of the Human Circadian Clock»; Roenneberg e Merrow, «Entrainment of the Human Circadian Clock».

1.4.3 Indicatori della temporalità circadiana: il cronotipo oltre la preferenza per gli orari di sonno e veglia

Il cronotipo non rappresenta semplicemente una preferenza individuale per determinati orari di sonno e veglia, ma riflette l'organizzazione temporale dei ritmi circadiani: le differenze tra i due cronotipi estremi possono essere osservate attraverso diversi parametri biologici e comportamentali, come il ritmo sonno-veglia, la secrezione di melatonina e cortisolo e la temperatura corporea.⁶³

Il ritmo sonno-veglia è regolato dall'interazione tra un processo omeostatico e un processo circadiano: il processo omeostatico determina l'accumulo progressivo della pressione del sonno durante la veglia e la sua dissipazione durante il sonno, mentre il processo circadiano genera un segnale promotore della veglia, massimo poco prima dell'orario abituale di addormentamento e minimo in prossimità del risveglio. Le differenze negli orari di addormentamento e risveglio tra cronotipo mattutino e serotino sembrano coinvolgere entrambi i processi: nei soggetti serotini è presente un ritardo della fase circadiana, con una più tardiva collocazione temporale dei segnali circadiani che regolano la propensione al sonno e alla veglia, associato ad un più lento accumulo di pressione del sonno durante la veglia.⁶⁴ Il ritmo sonno-veglia è il parametro più comunemente utilizzato per la valutazione del cronotipo e viene solitamente stimato tramite questionari autosomministrati.⁶⁵

La temperatura corporea centrale può essere influenzata da diversi fattori, come attività fisica e condizioni ambientali, ma in condizioni fisiologiche presenta un ritmo circadiano relativamente stabile: raggiunge il valore minimo nelle prime ore del mattino, aumenta durante il giorno, raggiunge il valore massimo nelle ore serali e poi diminuisce nuovamente durante la notte.⁶⁶ I soggetti serotini presentano un ritmo circadiano della temperatura corporea ritardato rispetto ai mattutini, con il picco minimo della temperatura più tardivo.⁶⁷

Anche la secrezione di cortisolo può essere modulata da diversi fattori, come la presenza di fattori stressanti, ma in condizioni fisiologiche presenta una marcata ritmicità circadiana: i suoi livelli iniziano ad aumentare nelle ultime ore della notte, raggiungono il valore massimo circa 30-45 minuti dopo il risveglio e diminuiscono progressivamente durante il giorno, fino a raggiungere i valori minimi durante la notte.⁶⁸ Nei soggetti serotini il ritmo del cortisolo risulta ritardato rispetto ai mattutini, con un'acrofase più tardiva.⁶⁹

⁶³ Adan et al., «Circadian Typology».

⁶⁴ Taillard et al., «Sleep Timing, Chronotype and Social Jetlag».

⁶⁵ Adan et al., «Circadian Typology».

⁶⁶ Geneva, «The Circadian Rhythm of Human Body Temperature – Clinical Implications and Review of the Literature».

⁶⁷ Lack et al., «Chronotype differences in circadian rhythms of temperature, melatonin, and sleepiness as measured in a modified constant routine protocol».

⁶⁸ Stalder et al., «The Cortisol Awakening Response».

⁶⁹ Bailey e Heitkemper, «CIRCADIAN RHYTHMICITY OF CORTISOL AND BODY TEMPERATURE».

Infine, la secrezione di melatonina rappresenta l'indicatore più affidabile della temporalità circadiana. I suoi livelli sono molto bassi durante il giorno e iniziano ad aumentare nelle ore serali con la diminuzione dell'esposizione alla luce, mantenendosi elevati durante la notte. L'inizio dell'aumento della secrezione di melatonina in condizioni di luce attenuata rappresenta un importante indicatore della fase del sistema circadiano: tende a verificarsi più tardivamente nei soggetti serotini rispetto ai soggetti mattutini, riflettendo il ritardo della fase circadiana che caratterizza la serotinità.⁷⁰

1.4.4 Fattori di variabilità del cronotipo

Il cronotipo è determinato dall'interazione tra fattori individuali e ambientali ed è un concetto dinamico, che può variare tra soggetti diversi ma anche nello stesso individuo nel corso della vita.⁷¹ Per quanto riguarda i fattori individuali, il cronotipo può variare significativamente in funzione dell'età: durante l'infanzia prevale un orientamento mattutino, in seguito, con l'adolescenza avviene un progressivo spostamento verso la serotinità, che ha massima espressione intorno ai vent'anni, dopodiché, con l'avanzare dell'età avviene un graduale ritorno verso la mattutinità, particolarmente evidente dopo i 60 anni.⁷²

Il sesso sembra contribuire, seppure modestamente, alla variabilità del cronotipo, con una tendenza media verso una maggiore serotinità negli uomini rispetto alle donne, che risulta più evidente nei giovani adulti e si attenua progressivamente con l'invecchiamento, fino a diventare minima intorno ai 40–50 anni. È stato quindi ipotizzato un possibile contributo dei fattori ormonali, ma le basi di questa differenza non sono ancora completamente chiarite.⁷³

Nella determinazione del cronotipo risulta importante anche la predisposizione genetica: la sua ereditabilità è stimata intorno al 50% e presenta un'architettura poligenica, che coinvolge numerosi geni implicati nel funzionamento del sistema degli orologi interni e quindi in grado di modificarne le caratteristiche intrinseche, come la durata del periodo endogeno e la sensibilità agli stimoli esterni.⁷⁴

Tra i fattori ambientali, l'esposizione luminosa rappresenta uno dei principali in grado di influenzare il cronotipo, in base alla sua intensità, ma anche al momento della giornata in cui viene avviene. Nel mondo moderno, la maggiore permanenza in ambienti chiusi e la diffusione dell'illuminazione artificiale hanno determinato una riduzione dell'esposizione alla luce naturale

⁷⁰ Kennaway, «The dim light melatonin onset across ages, methodologies, and sex and its relationship with morningness/eveningness».

⁷¹ Chauhan et al., «Beyond sleep».

⁷² Roenneberg et al., «Epidemiology of the Human Circadian Clock».

⁷³ Randler e Engelke, «Gender Differences in Chronotype Diminish with Age».

⁷⁴ Jones et al., «Genome-Wide Association Analyses of Chronotype in 697,828 Individuals Provides Insights into Circadian Rhythms»; Kalmbach et al., «Genetic Basis of Chronotype in Humans».

durante il giorno e un aumento dell'esposizione luminosa nelle ore serali e notturne: questa alterazione della distribuzione temporale della luce rispetto al ciclo naturale può favorire un ritardo della fase circadiana e quindi una tendenza verso una maggiore serotinità.⁷⁵

L'esposizione alla luce naturale varia anche in relazione alla stagione e alla posizione geografica, che potrebbero pertanto favorire modificazioni della fase circadiana e, di conseguenza, del cronotipo. L'entità e la direzione di queste modificazioni dipendono tuttavia da diversi fattori, tra cui la quantità, l'intensità, la modalità e la distribuzione temporale dell'esposizione luminosa, nonché la sensibilità individuale alla luce.⁷⁶

1.4.5 Cronotipo e stile di vita

Il cronotipo risulta associato alle abitudini alimentari, sia per quanto riguarda la scelta degli alimenti sia l'orario dei pasti: in particolare, rispetto alla mattutinità, la serotinità sembra associata ad un'alimentazione poco salutare e a orari dei pasti più tardivi. I soggetti con cronotipo serotino tendono anche a presentare livelli inferiori di attività fisica e a trascorrere una maggiore quantità di tempo in attività sedentarie, rispetto ai soggetti mattutini. Nel complesso quindi l'orientamento serotino risulta associato a una maggiore suscettibilità allo sviluppo di malattie metaboliche e cardiovascolari.⁷⁷

Associazioni con il cronotipo sono state osservate anche per il consumo di determinate sostanze: la serotinità risulta associata a maggiore consumo di alcol, caffeina, nicotina e cannabis. Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare tali associazioni: nei soggetti serotini l'alcol o la cannabis potrebbero essere utilizzati per favorire il rilassamento nelle ore serali, mentre sostanze stimolanti come la caffeina potrebbero contribuire a contrastare la maggiore sonnolenza nelle prime ore della giornata, ma la direzione causale non è ancora del tutto chiara.⁷⁸

1.4.6 Il fenomeno del jet lag sociale

Nel mondo moderno gli impegni sociali esercitano una notevole pressione sugli individui, che devono cercare di adattare i propri ritmi di vita agli obblighi della vita quotidiana. Tra il tempo biologico individuale e il tempo imposto dagli impegni sociali, lavorativi o scolastici, può quindi crearsi un disallineamento, dovuto all'incompatibilità tra i rispettivi orari. Tale disallineamento tende ad essere più marcato nei soggetti con cronotipo serotino: la loro fase circadiana più tardiva

⁷⁵ Wright et al., «Entrainment of the Human Circadian Clock to the Natural Light-Dark Cycle».

⁷⁶ Shawa et al., «Impact of seasons on an individual's chronotype».

⁷⁷ Teixeira et al., «Role of Chronotype in Dietary Intake, Meal Timing, and Obesity»; Sempere-Rubio et al., «Association between Chronotype, Physical Activity and Sedentary Behaviour»; Chauhan et al., «Beyond sleep».

⁷⁸ Meneo et al., «A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Young Adults' Sleep Habits and Substance Use, with a Focus on Self-Medication Behaviours»; Leger et al., «Sleep, Substance Misuse and Addictions».

favorisce infatti orari di addormentamento e risveglio più tardivi, che però possono risultare poco compatibili con gli impegni lavorativi o scolastici, che impongono invece un risveglio precoce.

Questo fenomeno risulta particolarmente rilevante durante l'adolescenza e la prima età adulta, periodi caratterizzati da una maggiore tendenza alla serotinità e nei quali gli orari scolastici o lavorativi possono entrare maggiormente in conflitto con la temporalità circadiana individuale.⁷⁹

Il jet lag sociale rappresenta una misura indiretta di questo disallineamento ed è calcolato come differenza tra il punto medio del sonno nei giorni interessati da obblighi lavorativi o scolastici e quello nei giorni liberi. Esprime quindi la differenza negli orari di sonno tra i giorni interessati da questi obblighi sociali, in cui il risveglio è solitamente imposto e i giorni liberi, in cui il soggetto può invece seguire il proprio orologio biologico. È tuttavia importante considerare che questa differenza potrebbe essere influenzata anche dal recupero, nei giorni liberi, del debito di sonno accumulato nei giorni lavorativi o di scuola.⁸⁰

Il disallineamento circadiano e il social jet lag sono associati a peggiore qualità e ridotta durata del sonno, con influenza negativa sulle prestazioni psico-fisiche e maggiore suscettibilità allo sviluppo di problemi di salute mentale.⁸¹

1.5 RELAZIONE TRA CRONOTIPO E DISTURBI DELL'UMORE

1.5.1 Cronotipo e salute mentale

Il cronotipo potrebbe avere implicazioni rilevanti nell'ambito della salute mentale: l'orientamento serotino sembra infatti associato ad un peggiore benessere psicologico generale e a diversi disturbi psichiatrici, nei confronti dei quali potrebbe rappresentare un fattore di suscettibilità, configurandosi come possibile fattore di vulnerabilità trans-diagnostico. Le associazioni più consistenti riguardano i disturbi dell'umore, il disturbo da uso di sostanze e la presenza di sintomi ansiosi, ma sembra possibile anche la correlazione con disturbi alimentari (soprattutto bulimia nervosa e binge eating disorder), ADHD (soprattutto a prevalenza inattentiva), disturbi del comportamento e disturbi psicotici, sebbene le evidenze a riguardo siano meno consistenti.⁸²

⁷⁹ Wittmann et al., «Social Jetlag»; Roenneberg et al., «Chronotype and Social Jetlag».

⁸⁰ Wittmann et al., «Social Jetlag»; Roenneberg et al., «Chronotype and Social Jetlag».

⁸¹ Caliendo et al., «Social Jetlag and Related Risks for Human Health».

⁸² Taylor e Hasler, «Chronotype and Mental Health»; Kivelä et al., «Chronotype and Psychiatric Disorders».

1.5.2 Cronotipo e disturbi affettivi: possibili meccanismi di associazione

I meccanismi alla base della relazione tra cronotipo e disturbi dell'umore non sono ancora completamente chiariti, ma sembrano avere natura multifattoriale.⁸³

Un possibile meccanismo di collegamento potrebbe essere il disallineamento dei ritmi circadiani, con conseguente loro alterazione. I fattori ambientali che interferiscono con questi ritmi, come cambiamenti negli orari di sonno o nel ciclo luce-buio sembrano infatti poter favorire l'insorgenza o l'aggravamento degli episodi affettivi. Inoltre, nei soggetti affetti da disturbi dell'umore sono frequenti alterazioni della ritmicità circadiana di diversi processi biologici, alcuni dei quali coinvolti nella regolazione dell'umore, come la trasmissione monoaminergica e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, nonché del ciclo sonno-veglia, il cui possibile ruolo verrà approfondito di seguito. Una causa comune di disallineamento è rappresentata dalla discrepanza tra la temporalità biologica individuale e gli orari imposti dagli obblighi sociali, che interessa soprattutto i soggetti con cronotipo serotino, potendo così contribuire a spiegare la loro maggiore vulnerabilità nei confronti di questi disturbi.⁸⁴

Un ulteriore possibile meccanismo coinvolto è rappresentato dalle alterazioni del sonno, che potrebbero mediare almeno in parte la relazione tra cronotipo serotino e disturbi affettivi: il cronotipo serotino risulta associato ad alterazioni del sonno, che non solo costituiscono manifestazioni frequenti dei disturbi dell'umore, ma possono anche precedere e contribuire alla loro insorgenza. Tra queste alterazioni, la scarsa qualità del sonno sembra avere il ruolo più rilevante nella mediazione.⁸⁵

Anche fattori genetici potrebbero contribuire all'associazione tra cronotipo e disturbi affettivi: sembra esserci una parziale sovrapposizione tra i determinanti genetici dei fenotipi circadiani e quelli associati alla suscettibilità ai disturbi dell'umore, suggerendo la possibile presenza di una vulnerabilità poligenica parzialmente condivisa, che riguarderebbe sia la regolazione circadiana sia altri processi biologici rilevanti per la regolazione dell'umore.⁸⁶

Alcuni meccanismi potrebbero contribuire in particolare alla maggiore vulnerabilità depressiva associata al cronotipo serotino. Tra questi, sono state descritte differenze nei processi di regolazione ed elaborazione delle emozioni: la serotinità è stata associata a un maggiore utilizzo di strategie di regolazione emotiva meno adattive, con maggiore soppressione espressiva e minore rivalutazione

⁸³ Zou et al., «Chronotype, circadian rhythm, and psychiatric disorders».

⁸⁴ Zou et al., «Chronotype, circadian rhythm, and psychiatric disorders»; Dollish et al., «Circadian Rhythms and Mood Disorders».

⁸⁵ Selvi et al., «Heterogeneity of Sleep Quality in Relation to Circadian Preferences and Depressive Symptomatology among Major Depressive Patients»; McCarthy et al., «Neurobiological and behavioral mechanisms of circadian rhythm disruption in bipolar disorder», 2022; Van den Berg et al., «Chronotype and depressive symptoms in students».

⁸⁶ McCarthy et al., «Neurobiological and behavioral mechanisms of circadian rhythm disruption in bipolar disorder», 2022.

cognitiva, oltre che a una maggiore tendenza alla ruminazione e a un'elaborazione preferenziale delle informazioni emotive negative. Anche i sistemi di ricompensa e motivazione potrebbero essere coinvolti, poiché la serotinità è stata associata a una minore responsività alla ricompensa e a una minore affettività positiva, caratteristiche che potrebbero contribuire alla maggiore vulnerabilità depressiva.⁸⁷

1.5.3 Cronotipo e disturbo depressivo maggiore

Numerosi studi dimostrano l'esistenza di un'associazione tra cronotipo e disturbo depressivo maggiore: complessivamente emerge una maggiore vulnerabilità depressiva nei soggetti con orientamento serotino e, al contrario, un possibile ruolo protettivo dell'orientamento mattutino.⁸⁸ Il cronotipo intermedio, invece, sembra associato ad un maggior rischio di sviluppare depressione rispetto al mattutino, ma inferiore rispetto al serotino, suggerendo quindi l'esistenza di un gradiente nell'associazione tra cronotipo e sintomatologia depressiva.⁸⁹

Le evidenze sulla temporalità e sulla modalità della relazione tra cronotipo serotino e disturbi depressivi sono tuttavia limitate, pertanto non è completamente chiaro se l'orientamento serotino rappresenti un fattore predisponente o una caratteristica emergente o accentuata in relazione al disturbo depressivo. In alcuni studi però questa correlazione è risultata di simile entità sia in campioni clinici che non clinici, suggerendo quindi che la serotinità possa essere un fattore di vulnerabilità depressiva che precede la manifestazione del disturbo conclamato.⁹⁰

L'orientamento serotino sembra anche correlato a maggior gravità della sintomatologia depressiva, più frequente presenza di ideazione o comportamenti suicidari e minori tassi di remissione.⁹¹

È importante considerare che il cronotipo rappresenta un tratto individuale relativamente stabile, ma non immutabile. In alcuni studi è stato notato che sue modificazioni nel tempo potrebbero accompagnarsi a modificazioni della sintomatologia depressiva: una riduzione della gravità dei sintomi depressivi sembrerebbe associata ad uno spostamento del cronotipo verso una fase più precoce.⁹²

Tra i disturbi depressivi, l'associazione con il cronotipo serotino sembra rilevante per il disturbo depressivo maggiore, soprattutto nei casi di disturbo attuale, mentre nei soggetti in remissione

⁸⁷ Wittmann et al., «Social Jetlag»; Zou et al., «Chronotype, circadian rhythm, and psychiatric disorders»; Hasler et al., «Morningness-eveningness and depression».

⁸⁸ Dong et al., «Chronotype and Depression».

⁸⁹ Merikanto et al., «Circadian Preference Links to Depression in General Adult Population»; Kitamura et al., «Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions».

⁹⁰ Norbury, «Diurnal preference and depressive symptomatology»; Au e Reece, «The Relationship between Chronotype and Depressive Symptoms».

⁹¹ Zhao et al., «Role of chronotype in depression»; Chan et al., «Eveningness and Insomnia».

⁹² Druiven et al., «Stability of chronotype over a 7-year follow-up period and its association with severity of depressive and anxiety symptoms».

questa relazione risulta più debole. Nell'ambito del disturbo depressivo maggiore, l'orientamento serotino, oltre a configurarsi come indicatore di vulnerabilità, fattore correlato ad una sintomatologia più severa, a una maggior suicidalità e a ridotti tassi di remissione, sembra anche associarsi ad importanti oscillazioni giornaliere dell'umore, con peggioramento di questo soprattutto al mattino.⁹³

1.5.4 Cronotipo e disturbo bipolare

Diversi studi hanno riscontrato nei soggetti con disturbo bipolare una maggiore prevalenza del cronotipo serotino, che sembra indipendente dalla polarità degli episodi e dallo stato dell'umore.⁹⁴

Le evidenze relative a possibili differenze tra disturbo bipolare di tipo I e disturbo bipolare di tipo II nell'associazione con il cronotipo serotino sono limitate e contrastanti: molti studi non hanno riscontrato differenze significative tra i due sottotipi⁹⁵, sebbene in alcuni casi sia emersa una tendenza verso un orientamento più tardivo nei soggetti con disturbo bipolare di tipo II, soprattutto riguardo all'orario di coricamento⁹⁶. Secondo altri studi, invece, l'orientamento serotino sembra maggiormente associato al disturbo bipolare di tipo II ed è stato ipotizzato che possa contribuire al decorso tipico di questo disturbo, più cronico e con predominanza di sintomi depressivi.⁹⁷

Secondo alcuni studi negli individui con disturbo bipolare l'orientamento serotino sembra rappresentare una caratteristica stabile⁹⁸; tuttavia, altri studi hanno rilevato nei soggetti bipolari una maggiore instabilità del cronotipo nel tempo, non esclusivamente riconducibile allo stato affettivo corrente: sia i pazienti con disturbo bipolare I sia quelli con disturbo bipolare II presenterebbero una maggiore probabilità di passare, nel corso degli anni, da un cronotipo precoce ad uno tardivo e di permanere in questa categoria una volta avvenuta la transizione; inoltre, nei pazienti con disturbo bipolare di tipo II sembrerebbe aumentata anche la probabilità della transizione inversa, da cronotipo tardivo a precoce.⁹⁹

L'associazione tra orientamento serotino e disturbo bipolare sembra interessare più frequentemente soggetti giovani e sembra essere correlata ad un'età di esordio più precoce e a una maggiore

⁹³ Antypa et al., «CHRONOTYPE ASSOCIATIONS WITH DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS IN A LARGE COHORT STUDY».

⁹⁴ Melo et al., «Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder»; Seleem et al., «The longitudinal course of sleep timing and circadian preferences in adults with bipolar disorder».

⁹⁵ Wood et al., «Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals»; Seleem et al., «The longitudinal course of sleep timing and circadian preferences in adults with bipolar disorder»; Chung et al., «Circadian Rhythm Characteristics in Mood Disorders».

⁹⁶ Chung et al., «Circadian Rhythm Characteristics in Mood Disorders».

⁹⁷ Seo et al., «The Relationship between Morningness-Eveningness and Mood Symptoms and Quality of Life in Euthymic State of Mood Disorders».

⁹⁸ Vidafar et al., «Late chronotype predicts more depressive symptoms in bipolar disorder over a 5 year follow-up period».

⁹⁹ Sperry et al., «Bipolar Disorder Is Characterized by Chronotype Instability».

frequenza di episodi affettivi, del fenomeno dei cicli rapidi, di ideazione e comportamenti suicidari e di comorbidità con altri disturbi psichiatrici, come disturbi d'ansia e disturbi da uso di sostanze, ma anche con patologie internistiche, come alterazioni metaboliche (maggiore massa grassa e ipertrigliceridemia).¹⁰⁰ Inoltre, i soggetti bipolari serotini sembrano manifestare maggior frequenza e severità di sintomi depressivi, con rischio aumentato di avere un decorso di malattia a prevalenza depressiva nel tempo e un minor numero di episodi di mania o ipomania. Spesso presentano anche una peggiore qualità di vita,¹⁰¹ un ridotto funzionamento, una prognosi più negativa¹⁰² e un'aumentata possibilità di ricorrenza.¹⁰³

1.6 SALUTE MENTALE NEGLI STUDENTI UNIVERSITARI

1.6.1 Epidemiologia dei problemi di salute mentale tra gli studenti universitari: un problema di salute pubblica

La salute mentale degli studenti universitari rappresenta un importante problema di salute pubblica: molti di essi soddisfano i criteri diagnostici per almeno un disturbo mentale comune, con picco dei problemi di salute mentale prima dei 24 anni e tasso di suicidi in apparente aumento.¹⁰⁴

Secondo un recente studio, basato sui dati della WHO World Mental Health International College Student initiative, comprendente 72.288 studenti universitari del primo anno, provenienti da 77 università e 18 paesi diversi, la prevalenza di almeno un disturbo mentale risultava essere del 57.4% nei 12 mesi precedenti e del 65.2% nel corso della vita, con persistenza elevata nei 12 mesi precedenti. In particolare, tra i disturbi più frequenti rientravano il disturbo da stress post-traumatico, il disturbo da uso di sostanze, il disturbo d'ansia generalizzata, il disturbo depressivo maggiore e il disturbo bipolare. Nello specifico, per i disturbi dell'umore, la prevalenza stimata lifetime e nei precedenti 12 mesi era rispettivamente del 23.3% e 20.5% per il disturbo depressivo maggiore e del 4.9% e 4.3% per il disturbo bipolare I/II; inoltre, per i casi di disturbo lifetime la persistenza nei 12 mesi precedenti era dell'86.5% per il MDD e dell'85.9% per il BD.¹⁰⁵ Secondo un altro recente studio, un'umbrella review comprendente 62 metanalisi e 1.655 studi primari, per

¹⁰⁰ Romo-Nava et al., «Evening Chronotype as a Discrete Clinical Subphenotype in Bipolar Disorder».

¹⁰¹ Seo et al., «The Relationship between Morningness-Eveningness and Mood Symptoms and Quality of Life in Euthymic State of Mood Disorders»; Vaidar et al., «Late chronotype predicts more depressive symptoms in bipolar disorder over a 5 year follow-up period».

¹⁰² Melo et al., «Chronotype in bipolar disorder».

¹⁰³ Gonzalez et al., «Using Chronobiological Phenotypes to Address Heterogeneity in Bipolar Disorder».

¹⁰⁴ Sheldon et al., «Prevalence and Risk Factors for Mental Health Problems in University Undergraduate Students».

¹⁰⁵ Mason et al., «Prevalence, Age-of-Onset, and Course of Mental Disorders among 72,288 First-Year University Students from 18 Countries in the World Mental Health International College Student (WMH-ICS) Initiative».

un totale di oltre 8.7 milioni di partecipanti, tra gli studenti universitari risulta molto frequente la presenza di sintomi depressivi, sintomi ansiosi, disturbi del sonno, stress e in percentuale minore ideazione o comportamenti suicidari. Inoltre, è emerso che sintomi depressivi, disturbi del sonno e ideazione suicidaria sembrano essere particolarmente frequenti negli studenti di ambito sanitario.¹⁰⁶ Secondo altre evidenze, tra gli studenti universitari dei primi anni potrebbe essere comune anche la presenza concomitante di più disturbi psichiatrici, soprattutto di tipo internalizzante: livelli più elevati di comorbidità sembrano associarsi a un rischio significativamente maggiore di ideazione e comportamenti suicidari.¹⁰⁷ Negli anni più avanzati del percorso universitario potrebbero tuttavia divenire più frequenti i disturbi esternalizzanti, come il disturbo da abuso di sostanze: solitamente emergono verso i 20 anni e lo stile di vita universitario, spesso caratterizzato da sonno irregolare, aumentato stress e uso sperimentale di sostanze, potrebbe aumentarne il rischio di esordio.¹⁰⁸ Interessanti, in questo contesto, i risultati di una recente metanalisi italiana, che ha revisionato 27 studi, per un totale di 22.928 partecipanti, evidenziando che, rispetto agli studenti di altri paesi, gli studenti italiani sembrerebbero presentare più elevati livelli di stress e ansia. Questo potrebbe essere legato al periodo di studi solitamente più lungo, che può ritardare l'indipendenza economica, portando spesso a dover rimanere a convivere con la famiglia, con il rischio di insorgenza o esacerbazione di tensioni familiari, che possono influire negativamente sul benessere psicologico.¹⁰⁹

1.6.2 Fattori di vulnerabilità psicopatologica nella popolazione universitaria

Nel complesso, gli anni universitari rappresentano un periodo sensibile, ricco di stressori che possono esacerbare disturbi preesistenti o creare una vulnerabilità a svilupparne di nuovi. La vulnerabilità psicopatologica degli studenti universitari non origina esclusivamente dall'esperienza accademica, ma si inserisce spesso su condizioni o disturbi già esorditi nella early/middle adolescence, sui quali possono successivamente agire gli ulteriori fattori stressanti propri della vita universitaria.¹¹⁰ Il rischio sembra più elevato nel momento di transizione all'università, che coincide con il passaggio dalla tarda adolescenza verso l'età adulta¹¹¹: i giovani adulti sono avviati verso una maggiore indipendenza e quindi maggiore autonomia, ma questo comporta anche un cambiamento nei ruoli sociali e la necessità di assumersi nuove responsabilità. Questa fase è caratterizzata

¹⁰⁶ Paiva et al., «Prevalence of Mental Disorder Symptoms among University Students».

¹⁰⁷ Auerbach et al., «Mental Disorder Comorbidity and Suicidal Thoughts and Behaviors in the World Health Organization World Mental Health Surveys International College Student Initiative».

¹⁰⁸ Auerbach et al., «The WHO World Mental Health Surveys International College Student Project».

¹⁰⁹ Gambolò et al., «Exploring mental health of Italian college students».

¹¹⁰ Mason et al., «Prevalence, Age-of-Onset, and Course of Mental Disorders among 72,288 First-Year University Students from 18 Countries in the World Mental Health International College Student (WMH-ICS) Initiative»; Auerbach et al., «The WHO World Mental Health Surveys International College Student Project».

¹¹¹ Sheldon et al., «Prevalence and Risk Factors for Mental Health Problems in University Undergraduate Students».

dall'esplorazione della propria identità e del proprio ruolo nel mondo, avviando la costruzione della propria vita, che però ha ancora una struttura instabile, riguardo, ad esempio, alle relazioni sociali, alla scelta del corso e della carriera futura.¹¹²

In generale, i fattori di vulnerabilità sembrano essere molteplici: alcuni sono correlati ad una suscettibilità individuale, mentre altri sono legati alla transizione e all'esperienza accademica. Tra i fattori individuali rientrano: presenza di malattie fisiche o disabilità, precedente storia di problemi di salute mentale o familiarità per psicopatologia, disturbi del sonno, bassa autostima, disregolazione emotiva, strategie di coping e problem-solving disfunzionali, eventi di vita negativi, avversità in età infantile e in misura minore alcuni stili di vita poco salutari, come ridotta attività fisica, fumo, consumo di alcol e droghe. Tra i fattori legati alla transizione e all'esperienza universitaria, invece, assumono rilievo isolamento sociale o ridotte connessioni sociali, difficoltà di adattamento, mancanza di motivazione, preoccupazione per il proprio rendimento, insicurezza per le proprie capacità, alti livelli di stress, elevate richieste e pressioni accademiche, presenza di un'atmosfera molto competitiva, sentire la necessità di dover avere successo, difficoltà economiche, insoddisfazione per la futura carriera professionale o preoccupazione per le limitate possibilità di lavoro e infine sonno irregolare, molto comune tra gli studenti e potenzialmente legato al tentativo di seguire i ritmi e le richieste universitarie.¹¹³ Inoltre, spesso alcuni studenti, nel tentativo di migliorare le prestazioni cognitive e la performance accademica, ricorrono all'uso di sostanze stimolanti, come caffeina ma anche modafinil o metilfenidato, rischiando così di aumentare lo stress e il disagio psicologico, con possibile ulteriore peggioramento del rendimento e creazione di un circolo vizioso.¹¹⁴

Tuttavia, sembrano esistere anche diversi fattori protettivi, come la presenza di solide reti sociali di supporto, lo svolgimento di attività ricreative, che facilitano lo sviluppo di connessioni sociali e possono contribuire a migliorare l'umore e una serie di caratteristiche personali che possono aiutare nell'adattamento, come la determinazione ed efficaci strategie di coping, problem solving e regolazione emotiva.¹¹⁵

È importante considerare che le problematiche psicologiche possono influenzare il percorso universitario, associandosi ad uno scarso rendimento accademico e ad un elevato tasso di

¹¹² Paiva et al., «Prevalence of Mental Disorder Symptoms among University Students»; Auerbach et al., «The WHO World Mental Health Surveys International College Student Project».

¹¹³ Sheldon et al., «Prevalence and Risk Factors for Mental Health Problems in University Undergraduate Students»; Gambolò et al., «Exploring mental health of Italian college students».

¹¹⁴ Gambolò et al., «Exploring mental health of Italian college students».

¹¹⁵ Gambolò et al., «Exploring mental health of Italian college students»; Campbell et al., «Factors that influence mental health of university and college students in the UK».

abbandono degli studi, ma possono anche associarsi a persistenti problemi mentali e fisici a lungo termine, difficoltà relazionali ed esiti occupazionali sfavorevoli.¹¹⁶

1.6.3 Cronotipo e disturbi dell'umore negli studenti universitari: evidenze disponibili

Negli anni universitari, che spesso coincidono con la tarda adolescenza-prima età adulta, è frequente il cronotipo serotino: la tendenza alla serotinità è infatti particolarmente marcata in queste fasi della vita e inizia successivamente ad attenuarsi, con un graduale spostamento verso la mattutinità.¹¹⁷ Tuttavia, nei diversi studi sulla popolazione universitaria, la distribuzione dei cronotipi appare piuttosto eterogenea, soprattutto per quanto riguarda le due tipologie estreme, mentre il cronotipo intermedio risulta generalmente il più rappresentato.¹¹⁸

Nella popolazione universitaria risultano molto frequenti il fenomeno del jet lag sociale e una scarsa qualità del sonno, con particolare rilevanza nei soggetti con cronotipo serotino. Il timing del sonno, il social jet lag e la qualità del sonno sembrano essere influenzati anche dall'organizzazione temporale dell'attività accademica: nei periodi coincidenti con la sospensione o la fine delle lezioni sono frequenti orari di sonno più tardivi, riduzione del social jet lag, migliore qualità e maggior durata del sonno, con effetti più evidenti nei soggetti con orientamento serotino.¹¹⁹

L'orientamento serotino risulta infatti frequentemente associato ad una peggiore qualità del sonno, con aumentata latenza di addormentamento, ridotta durata del sonno, aumentata sonnolenza diurna e aumentato jet lag sociale, che contribuisce ad influenzare negativamente il sonno.¹²⁰

L'orientamento serotino appare anche associato a maggior presenza e severità di sintomi depressivi e sembra addirittura poter essere un predittore del loro successivo sviluppo.¹²¹ Questa associazione potrebbe essere mediata parzialmente dalla scarsa qualità del sonno che tipicamente interessa i soggetti serotini e che a sua volta rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di sintomatologia depressiva.¹²² Inoltre, le relazioni tra cronotipo serotino, scarsa qualità del sonno e sintomatologia depressiva potrebbero essere modulate da fattori individuali: in particolare, livelli

¹¹⁶ Sheldon et al., «Prevalence and Risk Factors for Mental Health Problems in University Undergraduate Students».

¹¹⁷ Domenie et al., «A Journey Through Chronotype Changes in University Students».

¹¹⁸ Van den Berg et al., «Chronotype and depressive symptoms in students»; Zhou et al., «Chronotype and Depressive Symptoms»; Qu et al., «Association of chronotype, social jetlag, sleep duration and depressive symptoms in Chinese college students»; Liu et al., «Longitudinal Association between Chronotype and Depressive Symptoms among College Students»; Phong et al., «Social jetlag and related circadian factors among medical students».

¹¹⁹ Domenie et al., «A Journey Through Chronotype Changes in University Students»; Montagnese et al., «A Circadian Hygiene Education Initiative Covering the Pre-pandemic and Pandemic Period Resulted in Earlier Get-Up Times in Italian University Students».

¹²⁰ Phong et al., «Social jetlag and related circadian factors among medical students»; Van den Berg et al., «Chronotype and depressive symptoms in students».

¹²¹ Van den Berg et al., «Chronotype and depressive symptoms in students»; Liu et al., «Longitudinal Association between Chronotype and Depressive Symptoms among College Students».

¹²² Van den Berg et al., «Chronotype and depressive symptoms in students».

più elevati di resilienza sembrano esercitare un ruolo protettivo, attenuando il legame della serotinità e della scarsa qualità del sonno con la sintomatologia depressiva.¹²³

Un altro possibile mediatore della correlazione tra serotinità e sintomi depressivi potrebbe essere lo stress percepito, che risulta a sua volta associato allo sviluppo di sintomatologia depressiva: nei soggetti serotini, una fonte di stress potrebbe essere la difficoltà ad adattare il proprio ritmo circadiano agli orari sociali e accademici, spesso prevalentemente mattutini.¹²⁴ Elevati livelli di jet lag sociale nei serotini sembrano infatti associarsi ad una maggiore probabilità di presentare sintomi depressivi, sebbene questo fattore, considerato indipendentemente dal cronotipo, non mantenga un'associazione significativa con la sintomatologia depressiva.¹²⁵ Un aumento dello stress percepito potrebbe anche essere legato all'esperienza universitaria: elevati livelli di stress accademico risultano fortemente associati alla presenza di sintomi depressivi, più frequentemente nei soggetti con cronotipo serotino.¹²⁶

Le evidenze relative alla relazione tra cronotipo e spettro bipolare nella popolazione universitaria sono ancora limitate e non del tutto concordanti. In un ampio studio condotto su oltre 8.500 studenti universitari, il cronotipo serotino è risultato associato a una maggiore presenza lifetime di sintomi ipomaniacali, con associazione progressivamente maggiore passando dal cronotipo mattutino a quello intermedio e serotino.¹²⁷ Al contrario, in un precedente e più piccolo studio condotto su 140 studenti di Medicina, non è stata osservata un'associazione significativa tra la dimensione morningness-eveningness e le caratteristiche ipomaniacali.¹²⁸

Tra gli studenti serotini sembrano inoltre più frequenti alcune abitudini comportamentali potenzialmente sfavorevoli, tra cui un maggiore consumo di caffeina, anche nelle ore serali, che potrebbe contribuire alla scarsa qualità del sonno frequente in questi soggetti, il fumo, l'uso di droghe e il consumo di alcol, con possibile maggior rischio di sviluppare un disturbo da uso di sostanze.¹²⁹

Infine, il cronotipo sembra associarsi al rendimento accademico: secondo alcuni studi, i soggetti mattutini sembrano avere migliori risultati accademici, ma è importante considerare che lezioni o esami svolti al mattino presto possono influenzare negativamente la prestazione dei soggetti

¹²³ Zhou et al., «Chronotype and Depressive Symptoms».

¹²⁴ Liu et al., «Longitudinal Association between Chronotype and Depressive Symptoms among College Students».

¹²⁵ Qu et al., «Association of chronotype, social jetlag, sleep duration and depressive symptoms in Chinese college students».

¹²⁶ Romo-Nava et al., «The Association between Chronotype and Perceived Academic Stress to Depression in Medical Students».

¹²⁷ Lee et al., «The Relationship between Circadian Typology and Lifetime Experiences of Hypomaniac Symptoms».

¹²⁸ Mokros et al., «Sleep Quality, Chronotype, Temperament and Bipolar Features as Predictors of Depressive Symptoms among Medical Students».

¹²⁹ Van den Berg et al., «Chronotype and depressive symptoms in students»; Prat e Adan, «Influence of Circadian Typology on Drug Consumption, Hazardous Alcohol Use, and Hangover Symptoms».

serotini.¹³⁰ Questa apparente associazione del cronotipo serotino con peggiori risultati accademici potrebbe essere legata anche all'alta prevalenza del social jet lag in questi soggetti, che potrebbe portare a deprivazione di sonno, a sua volta correlata ad una peggiore prestazione accademica.¹³¹

2 RAZIONALE DELLO STUDIO

Nonostante le evidenze disponibili suggeriscano un'associazione tra cronotipo e disturbi dell'umore, la letteratura presenta ancora alcune importanti limitazioni.

Un primo limite della letteratura riguarda la definizione degli esiti psicopatologici considerati. La maggior parte degli studi è concentrata sulla presenza di sintomatologia affettiva, mentre sono meno numerose le ricerche che hanno valutato specificamente il disturbo depressivo maggiore e il disturbo bipolare. A questo aspetto è legata una limitazione di carattere metodologico: molti studi sono infatti basati su scale finalizzate prevalentemente alla valutazione dimensionale dei sintomi, mentre più raramente sono stati utilizzati strumenti strutturati basati su i criteri diagnostici del DSM, che consentano di identificare in maniera più specifica la presenza dei singoli disturbi.

Un'ulteriore criticità riguarda il controllo dei potenziali fattori confondenti: molti studi non hanno infatti tenuto adeguatamente conto di variabili potenzialmente rilevanti in grado di influenzare questa relazione, limitando la possibilità di stabilire in quale misura l'associazione osservata tra cronotipo e psicopatologia sia indipendente da esse.

Infine, le evidenze in letteratura relative agli studenti universitari riguardo all'associazione tra cronotipo e disturbo bipolare risultano ancora particolarmente limitate.

3 OBIETTIVI DELLO STUDIO

Sulla base di queste considerazioni, il presente studio ha indagato la relazione tra cronotipo e disturbi dell'umore, in particolare disturbo depressivo maggiore (MDD) e disturbo bipolare (BD), sia nel corso della vita sia nei 12 mesi precedenti, negli studenti universitari che hanno partecipato

¹³⁰ Montagnese et al., «A Circadian Hygiene Education Initiative Covering the Pre-pandemic and Pandemic Period Resulted in Earlier Get-Up Times in Italian University Students».

¹³¹ Tonetti et al., «Association between Circadian Preference and Academic Achievement».

al progetto Health Mode On (HMO) presso l'università di Pavia, condotto nell'ambito della World Mental Health International Student (WMH-ICS) Initiative.

L'ipotesi dello studio è che il cronotipo serotino sia associato a una maggiore probabilità di presentare un disturbo depressivo maggiore o un disturbo bipolare e che tali associazioni siano parzialmente mediate da una scarsa qualità del sonno.

4 MATERIALI E METODI

4.1 Disegno dello studio

È stato condotto uno studio trasversale su studenti universitari, nell'ambito del progetto Health Mode On (HMO) coordinato dall'Università di Pavia. Lo studio prevedeva la compilazione di un questionario online, anonimo ed autosomministrato, strutturato in modo coerente con quello adottato dalla World Mental Health International College Student Initiative, al fine di consentire la comparabilità con le evidenze internazionali.

4.2 Partecipanti e reclutamento

La popolazione di riferimento includeva tutti gli studenti iscritti all'Università di Pavia tra novembre 2025 e gennaio 2026. I criteri di inclusione comprendevano: essere correntemente iscritti all'Università di Pavia, indipendentemente dall'anno di corso e dal corso di studi, avere un'età maggiore o uguale a 18 anni e fornire il consenso informato per via elettronica.

Il reclutamento dei partecipanti è stato effettuato attraverso i canali di comunicazione istituzionali, tra cui le mailing lists dell'università e le piattaforme ufficiali dedicate agli studenti ed è stato promosso tramite l'invio di promemoria di partecipazione.

4.3 Raccolta dei dati

Il questionario era disponibile in italiano e in inglese ed è stato somministrato attraverso la piattaforma Qualtrics®, in conformità con i requisiti del consorzio WMH-ICS. La compilazione era in forma anonima, attraverso l'utilizzo di dispositivi elettronici personali e richiedeva circa 20-40

minuti, a seconda del percorso seguito all'interno del questionario. I partecipanti potevano interrompere la compilazione in qualsiasi momento, senza penalizzazione. Per favorire la partecipazione, coloro che completavano il questionario potevano ricevere piccoli incentivi, tra cui voucher e agevolazioni relative alle attività sportive dell'università, secondo procedure standardizzate.

I dati sono stati archiviati su server istituzionali protetti, accessibili esclusivamente al personale di ricerca autorizzato e sono state applicate procedure standard di controllo qualità, comprendenti la verifica di incongruenza nelle risposte, tempi di compilazione non plausibili e dati mancanti.

Il questionario comprendeva diverse sezioni relative alle caratteristiche sociodemografiche, alla salute generale, alla sintomatologia psicopatologica, ai comportamenti a rischio e al contesto di vita. Gli outcome di salute mentale sono stati valutati mediante strumenti di screening validati, derivati dalle Composite International Diagnostic Interview Screening Scales (CIDI-SC) e da strumenti correlati alla WMH-ICS.¹³² Tali strumenti sono stati utilizzati per ricavare indicatori di probabili disturbi, definiti secondo i criteri del DSM e riferiti sia all'intero corso della vita sia ai 12 mesi precedenti. Inoltre, attraverso un processo di consenso eDelphi strutturato, che ha coinvolto un gruppo multidisciplinare di esperti, è stata sviluppata un'intera sezione dedicata alla raccolta di informazioni relative a diverse abitudini di vita, comportamenti a rischio per la salute e indicatori di benessere.¹³³

4.4 Variabili di interesse

4.4.1 Outcome

Ai fini del presente studio, gli outcome considerati comprendono il disturbo depressivo maggiore (MDD), il disturbo bipolare di tipo I (BDI), il disturbo bipolare di tipo II (BDII) e un qualsiasi disturbo bipolare di tipo I o II (BDI/II). Questi outcome sono stati valutati mediante strumenti validati, derivati dalla Composite International Diagnostic Interview Screening Scales (CIDI-SC), per ricavare indicatori basati sui criteri del DSM di probabili disturbi, sia nel corso della vita sia nei 12 mesi precedenti. La CIDI-SC comprende domande iniziali di screening, che per il disturbo depressivo maggiore indagano la presenza di umore depresso e anedonia e per il disturbo bipolare la presenza di umore espanso, elevato o irritabile in modo anomalo e persistente. In caso di risposta

¹³² Cuijpers et al., «The World Health Organization World Mental Health International College Student initiative».

¹³³ Mosconi et al., «Rapid e-Delphi Design of a Survey on Student Lifestyles, Psychological, and Contextual Factors Integrating the World Mental Health International College Student Assessment in the Italian Higher Education Setting».

positiva vengono valutati ulteriori item, volti ad approfondire la sintomatologia e la presenza di disagio clinicamente significativo o compromissione funzionale.¹³⁴

4.4.2 Esposizione

La principale variabile di esposizione è rappresentata dal cronotipo, valutato mediante la versione ridotta del Morningness–Eveningness Questionnaire (rMEQ), comprendente 5 item che valutano gli aspetti ritenuti più rappresentativi della mattutinità-serotinità: l’orario della giornata in cui il soggetto percepisce di raggiungere il massimo livello di efficienza, l’orario preferito per il risveglio e per l’addormentamento, il livello di stanchezza percepito nella prima mezz’ora dopo il risveglio e l’autovalutazione complessiva del proprio cronotipo. Il punteggio complessivo può variare da 4 a 25, con punteggi più elevati indicativi di una maggiore tendenza alla mattutinità.¹³⁵ Sulla base del punteggio ottenuto i partecipanti sono stati classificati in tre categorie: cronotipo serotino (4-10), intermedio (11-18) o mattutino (19-25).

4.4.3 Possibile mediatore

La qualità del sonno, considerata come possibile mediatore della relazione tra cronotipo e disturbi dell’umore, è stata valutata attraverso l’item 9 del Pittsburgh Sleep Quality Index, che indaga la qualità soggettiva complessiva del sonno nell’ultimo mese, mediante la domanda “nel corso dell’ultimo mese, come valuteresti complessivamente la qualità del tuo sonno?”. Le possibili risposte erano: 1) molto buona 2) abbastanza buona 3) abbastanza scarsa 4) molto scarsa. Per l’analisi di mediazione la categoria “qualità del sonno molto scarsa” è stata contrapposta a tutte le altre categorie, per identificare il fenotipo più grave di qualità del sonno.

4.4.4 Covariate

Come covariate sono state considerate caratteristiche sociodemografiche e accademiche, fattori correlati allo stile di vita, storia familiare di problemi psichiatrici e avversità in età infantile. Le variabili sociodemografiche includevano l’età (suddivisa nelle fasce 18-20, 21-22, 23-24, 25-36) e l’identità di genere (maschile, femminile o diversa dal sesso biologico). Il funzionamento accademico è stato valutato mediante un indicatore composito, che combinava la media dei voti e la condizione di ritardo nel percorso di studi. La media dei voti è stata classificata come bassa (<24/30), intermedia (24–26,99/30) o alta ($\geq 27/30$); tali categorie sono state successivamente combinate con la condizione di ritardo nel percorso di studi, per ottenere una

¹³⁴ Kessler et al., «Composite International Diagnostic Interview Screening Scales for DSM-IV Anxiety and Mood Disorders».

¹³⁵ Adan et al, *Horne & Östberg Morningness-Eveningness Questionnaire: A Reduced Scale*.

variabile relativa al funzionamento accademico articolata su tre livelli: “alto” per gli studenti in corso con una media dei voti alta, “intermedio” per gli studenti con voti intermedi o voti alti ma in ritardo nel percorso di studi, “basso” per gli studenti con una media dei voti bassa indipendentemente dalla condizione di ritardo e per gli studenti con voti intermedi in ritardo nel percorso. Il funzionamento accademico è stato descritto come parte del profilo degli studenti, ma non è stato usato come variabile primaria di aggiustamento, poiché potrebbe plausibilmente rappresentare una conseguenza sia dell’alterazione del sonno e dei ritmi circadiani, sia dei problemi di salute mentale.

I fattori relativi allo stile di vita comprendevano:

- L’indice di massa corporea (BMI)
- L’attività fisica, valutata mediante l’International Physical Activity Questionnaire – Short Form (IPAQ-SF), basata su 9 item che indagano il livello di attività fisica (frequenza, intensità e durata) e il tempo trascorso in attività sedentarie negli ultimi sette giorni¹³⁶
- Il fumo di tabacco e l’utilizzo di sigarette elettroniche nei 12 mesi precedenti
- Il consumo di alcol nei 12 mesi precedenti, valutato mediante il punteggio Alcohol Use Disorders Identification Test – Consumption (AUDIT-C), comprendente 3 item riguardo frequenza del consumo di alcol, quantità media assunta e frequenza di binge drinking¹³⁷
- L’uso nel corso della vita di cannabis, cocaina e altre sostanze stupefacenti
- La durata del sonno, valutata mediante l’item 4 del Pittsburgh Sleep Quality Index, che indaga il numero medio di ore di sonno per notte nell’ultimo mese, mediante la domanda “nel corso dell’ultimo mese, quante ore effettive di sonno hai dormito per notte?”¹³⁸

La storia psichiatrica familiare e le avversità in età infantile sono state trattate come domini concettualmente distinti, per evitare di sovrapporre la vulnerabilità familiare alle avversità direttamente vissute dal partecipante. La storia psichiatrica familiare comprendeva la presenza di problemi di salute mentale, problemi legati ad alcol o droghe, tentativi di suicidio o suicidio. Le avversità in età infantile sono state valutate mediante un indicatore sintetico delle avversità in età precoce riferite dallo studente.

¹³⁶ Craig et al., «International Physical Activity Questionnaire».

¹³⁷ Bush, «The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C) An Effective Brief Screening Test for Problem Drinking».

¹³⁸ Buysse et al., «The Pittsburgh Sleep Quality Index».

4.5 Analisi statistica

Per tenere conto del potenziale bias di mancata risposta, sono stati costruiti pesi di post-stratificazione basati sulle distribuzioni di età e sesso dell'intera popolazione di studenti e applicati al campione dei rispondenti.

La distribuzione dell'intero campione di 7.062 studenti universitari secondo le variabili di interesse è stata descritta in termini di frequenze e percentuali e le differenze tra i gruppi sono state valutate mediante il test del chi-quadrato.

Per indagare le associazioni tra cronotipo e disturbi dell'umore sono stati utilizzati modelli di regressione logistica multivariabile e per valutare il potenziale ruolo di mediatore della qualità del sonno in tali relazioni sono state usate analisi di mediazione.

Per chiarire le relazioni ipotizzate tra cronotipo, qualità del sonno, disturbi dell'umore e covariate considerate è stato costruito un grafo aciclico diretto (Directed Acyclic Graph, DAG): il cronotipo serotino è stato specificato come esposizione, il disturbo depressivo maggiore (MDD) e il disturbo bipolare di tipo I/II (BD-I/II) nei 12 mesi precedenti come esiti e la qualità del sonno molto scarsa come principale potenziale mediatore binario (**Figure 1 e 2**). Età, identità di genere, storia psichiatrica familiare e avversità infantili sono state considerate potenziali cause comuni o fattori di vulnerabilità antecedenti all'esposizione. Le abitudini di vita sono state interpretate con cautela, poiché potrebbero agire come fattori confondenti, indicatori di una vulnerabilità condivisa o variabili situate a valle lungo il percorso causale.

In primo luogo, sono state stimate le associazioni tra le categorie di cronotipo e ciascun esito relativo ai disturbi dell'umore (ossia MDD, BD-I, BD-II e BD-I/II), sia nel corso della vita sia nei 12 mesi precedenti, mediante modelli di regressione logistica multivariabile, utilizzando il cronotipo intermedio come categoria di riferimento. Sono stati costruiti tre modelli con aggiustamento progressivo: il Modello 1, aggiustato per età (variabile continua) e identità di genere; il Modello 2, ulteriormente aggiustato per categoria di BMI, livello di attività fisica, durata del sonno (variabile continua), fumo di tabacco nei 12 mesi precedenti, consumo di alcol nei 12 mesi precedenti e uso nel corso della vita di cannabis, cocaina e altre sostanze stupefacenti; il Modello 3, ulteriormente aggiustato per le avversità infantili. I risultati sono espressi come odds ratio (OR) con i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (IC 95%).

Successivamente, per quantificare il ruolo di mediazione della scarsa qualità del sonno (ossia "molto scarsa" rispetto a tutte le altre categorie) nell'associazione tra cronotipo e disturbi dell'umore, sono state condotte due analisi di mediazione utilizzando PROC CAUSALMED (SAS/Stat®): una per il MDD nei 12 mesi precedenti e una per il BD-I/II nei 12 mesi precedenti. Le analisi sono state limitate al confronto tra le categorie di cronotipo serotino e intermedio e

aggiustate per le stesse covariate del Modello 3, includendo il cronotipo mattutino come ulteriore covariata dummy. L'effetto diretto naturale (natural direct effect, NDE), l'effetto indiretto naturale (natural indirect effect, NIE), l'effetto totale (total effect, TE) e la proporzione mediata sono stati stimati sulla scala degli OR. L'NDE rappresenta l'effetto del cronotipo serotino sull'esito non mediato dalla qualità del sonno, il NIE rappresenta l'effetto mediato dalla qualità del sonno. La proporzione mediata è stata calcolata come rapporto tra l'eccesso di rischio relativo dovuto all'effetto indiretto naturale e l'eccesso di rischio relativo totale. Gli IC al 95%, corretti per il bias, sono stati calcolati mediante bootstrap utilizzando 2.000 ricampionamenti.

5 RISULTATI

Dei 7.062 studenti universitari inclusi nelle presenti analisi, 1.642 (23.2%) sono stati classificati come appartenenti al cronotipo serotino, 4.066 (57.6%) al cronotipo intermedio e 1.354 (19.2%) al cronotipo mattutino.

5.1 Distribuzione delle caratteristiche selezionate in base al cronotipo

Diverse caratteristiche sociodemografiche, relative allo stile di vita, alla famiglia e all'età infantile differivano significativamente in base alla categoria di cronotipo (**Tabella 1**).

Gli studenti con cronotipo serotino erano più frequentemente di sesso maschile ($p<0.01$) e più giovani ($p<0.01$), riportavano più frequentemente bassi livelli di attività fisica ($p<0.01$), frequenza più elevata di fumo di tabacco ($p<0.01$), utilizzo di sigarette elettroniche ($p<0.01$) ed elevato consumo di alcol ($p<0.01$) nei 12 mesi precedenti, oltre a più frequente uso di cannabis ($p<0.01$) e altre sostanze ($p=0.04$) nel corso della vita, rispetto agli studenti con cronotipo intermedio e mattutino ($p<0.01$). La qualità del sonno risultava marcatamente peggiore nel gruppo con cronotipo serotino: soltanto il 7.9% riferiva una qualità del sonno molto buona, rispetto al 13.4% degli studenti con cronotipo intermedio e al 21.4% di quelli con cronotipo mattutino ($p<0.01$). Gli studenti con cronotipo serotino riportavano inoltre percentuali più elevate di avversità infantili (70% vs 60.8% vs 57%; $p<0.01$), di storia familiare di problemi di salute mentale (29.1% vs 21.8% vs 21.1%; $p<0.01$) e di storia familiare di problemi di alcol e droghe (9.3% vs 6.5% vs 6.5% $p<0.01$).

Table 1. Distribution (numbers and weighted percentages) of demographic, academic, lifestyle, family-related and early-life characteristics, according to chronotype category, among 7,062 university students. Health Mode On project, Italy, 2025.

	Total		Eveningness		Neutral		Morning		<i>p</i> -value ^o
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Total	7062	100.0	1642	23.4	4066	57.1	1354	19.5	
Age group									<0.01
18-20	1941	24.1	461	24.9	1157	25.1	323	20.5	
21-22	2030	24.1	465	23.8	1188	24.6	377	22.9	
23-24	1534	20.3	373	21.2	876	20.3	285	19.4	
25-36	1557	31.5	343	30.2	845	30.1	369	37.2	
Gender identity									<0.01
Male	2739	43.0	689	46.2	1564	42.4	486	40.9	
Female	4222	55.6	924	52.0	2453	56.4	845	57.4	
Different from biological sex	101	1.4	29	1.9	49	1.2	23	1.7	
Academic functioning score									0.01
High	1757	23.5	367	21.7	1040	24.1	350	23.9	
Medium	457	7.9	126	9.3	243	7.4	88	7.7	
Low	1141	16.0	285	17.0	667	16.4	189	13.5	
<i>Not applicable*</i>	3707	52.6	864	52.0	2116	52.0	727	54.9	
BMI category									0.38
Underweight (<18.5)	628	8.3	146	8.5	365	8.3	117	8.2	
Normal weight (18.5-24.9)	4985	69.6	1124	67.5	2894	70.2	967	70.5	
Overweight (25.0-29.9)	1142	17.5	294	18.9	630	16.9	218	17.5	
Obesity (>=30.0)	307	4.6	78	5.1	177	4.6	52	3.9	
MET intensity category (IPAQ-SF)									<0.01
Low	1235	17.7	360	21.6	668	16.9	207	15.3	
Moderate	2163	30.8	509	31.8	1270	31.1	384	28.4	
High	3664	51.6	773	46.5	2128	52.0	763	56.3	
Tobacco smoking, last 12 months									<0.01
No	4309	61.5	801	49.4	2516	62.3	992	73.5	
Yes	2753	38.5	841	50.6	1550	37.7	362	26.5	
E-cigarette use, last 12 months									<0.01
No	5968	85.0	1272	78.1	3463	85.7	1233	91.2	
Yes	1094	15.0	370	21.9	603	14.3	121	8.8	
Alcohol consumption, AUDIT-c category, last 12 months									<0.01
Low	5335	75.5	1077	65.6	3113	76.6	1145	84.6	
Moderate	1413	20.0	444	27.0	811	19.9	158	11.7	
High	213	3.0	92	5.6	93	2.3	28	2.1	
<i>missing</i>	101		29		49		23		
Lifetime use of cannabis									<0.01
No	5111	71.7	1024	61.6	3003	73.2	1084	79.4	
Yes	1951	28.3	618	38.4	1063	26.8	270	20.6	
Lifetime use of cocaine									0.11
No	6937	98.0	1609	97.6	4004	98.3	1324	97.6	
Yes	125	2.0	33	2.4	62	1.7	30	2.4	
Lifetime use of any other street drugs (e.g., opioids, LSD, speed, ecstasy)									0.04
No	6887	97.2	1589	96.3	3973	97.4	1325	97.7	
Yes	175	2.8	53	3.7	93	2.6	29	2.3	
Sleep quality, last 30 days									<0.01
Very good	1004	13.7	132	7.9	563	13.4	309	21.4	
Fairly good	4155	59.0	803	48.3	2544	62.7	808	60.9	
Fairly bad	1630	23.2	562	34.4	855	21.2	213	15.7	

	Total		Eveningness		Neutral		Morning		p-value ^o
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Very bad	273	4.1	145	9.3	104	2.7	24	2.0	
Family history of mental health problems									<0.01
No	5465	76.6	1190	70.9	3199	78.2	1076	78.9	
Yes	1597	23.4	452	29.1	867	21.8	278	21.1	
Family history of alcohol or drug problems									<0.01
No	6566	92.8	1496	90.7	3808	93.5	1262	93.5	
Yes	496	7.2	146	9.3	258	6.5	92	6.5	
Family history of attempted suicide or suicide									0.06
No	6916	97.7	1596	96.9	3991	98.0	1329	98.0	
Yes	146	2.3	46	3.1	75	2.0	25	2.0	
Any childhood adversity									<0.01
No	2717	37.8	504	30.0	1626	39.2	587	43.0	
Yes	4345	62.2	1138	70.0	2440	60.8	767	57.0	

^op-value from the Chi-square test.

*Subgroups of students who did not have an average vote were: Freshman, First year of Master's Degree, Post-graduates. Abbreviations: IPAQ-SF: International Physical Activity Questionnaire Short Form; MET: metabolic equivalent of task; AUDIT-C: Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption.

5.2 Disturbi dell'umore in base al cronotipo

La distribuzione dei disturbi dell'umore differiva significativamente in base alla categoria di cronotipo (**Tabella 2**).

Gli studenti con cronotipo serotino riportavano più frequentemente MDD sia nel corso della vita sia nei 12 mesi precedenti. Nello specifico, il 30.5% dei partecipanti con cronotipo serotino soddisfaceva i criteri per MDD nel corso della vita, rispetto al 20% dei partecipanti con cronotipo intermedio e al 16.1% di quelli con cronotipo mattutino ($p<0.01$). Similmente, il 25% dei partecipanti con cronotipo serotino riportava MDD nei 12 mesi precedenti, rispetto al 15.2% dei soggetti con cronotipo intermedio e all'11.5% dei partecipanti con cronotipo mattutino ($p<0.01$). Il cronotipo serotino era inoltre associato a percentuali più elevate di disturbi bipolari. Il disturbo bipolare di tipo II e il disturbo bipolare di tipo I/II sia nel corso della vita sia nei 12 mesi precedenti erano significativamente più frequenti nei soggetti con cronotipo serotino (BD II lifetime $p=0.01$ e 12 months $p=0.04$, BD I/II lifetime e 12 months $p<0.01$), mentre il disturbo bipolare di tipo I sia nel corso della vita sia nei 12 mesi precedenti mostrava un'associazione al limite della significatività statistica (rispettivamente $p=0.07$ e $p=0.05$).

Table 2. Distribution of lifetime and 12-month mood disorders according to chronotype category, among 7,062 university students. Health Mode On project, Italy, 2025.

	Eveningness		Neutral		Morning		<i>p</i> -value°
	n	%	n	%	n	%	
<i>Lifetime</i>							
MDD							<0.01
No	1174	69.8	3271	80.0	1144	83.9	
Yes	468	30.5	795	20.0	210	16.1	
BD-I							0.07
No	1593	96.9	3985	97.9	1321	97.7	
Yes	49	3.1	81	2.1	33	2.3	
BD-II							0.01
No	1600	97.3	4008	98.7	1328	97.8	
Yes	42	2.7	58	1.3	26	2.2	
BD-I/II							<0.01
No	1551	94.2	3927	96.6	1295	95.5	
Yes	91	5.8	139	3.4	59	4.5	
<i>Last 12 months</i>							
MDD							<0.01
No	1254	75.0	3456	84.8	1205	88.5	
Yes	388	25.0	610	15.2	149	11.5	
BD-I							0.05
No	1601	97.4	4003	98.3	1330	98.3	
Yes	41	2.6	63	1.7	24	1.7	
BD-II							0.04
No	1612	98.0	4025	99.1	1336	98.4	
Yes	30	2.0	41	0.9	18	1.6	
BD-I/II							<0.01
No	1571	95.47	3962	97.3	1312	96.7	
Yes	71	4.6	104	2.7	42	3.3	

^o*p*-value from the Chi-square test.

BD-I: Bipolar I disorder; BD-II: Bipolar II disorder; BD-I/II: Bipolar I or II disorder; MDD: Major Depressive Disorder.

5.3 Associazione tra cronotipo e disturbi dell'umore

I risultati dei tre modelli di regressione logistica multivariabile sono riportati nella **Tabella 3**.

Dopo l'aggiustamento completo per le variabili sociodemografiche, relative allo stile di vita, all'uso di sostanze e alle avversità infantili (Modello 3), il cronotipo serotino rimaneva significativamente associato a MDD sia nel corso della vita (OR 1.55, 95% CI 1.35–1.78) sia nei 12 mesi precedenti (OR 1.65, 95% CI 1.42–1.92). Risultava inoltre associato al BD I/II nel corso della vita (OR=1.36, 95% CI 1.02–1.80) e con significatività borderline al BD I/II nei 12 mesi precedenti (OR 1.38, 95% CI 1.00–1.91) e al BD II lifetime (OR 1.52, 95% CI 1.00–2.30).

Le associazioni con il disturbo bipolare I sia lifetime sia nei 12 mesi precedenti e con il disturbo bipolare di tipo II nei 12 mesi precedenti, risultavano attenuate dopo l'aggiustamento completo e non più statisticamente significative.

Al contrario, il cronotipo mattutino risultava associato a minori odds di MDD, sia nel corso della vita, sia nei 12 mesi precedenti, in tutti i modelli.

Table 3. Odds ratios (ORs) and corresponding 95% confidence intervals (Cis) for lifetime and 12-month mood disorder, according to evening and morning chronotype (reference: neutral chronotype). Health Mode On project, Italy, 2025.

	Model 1 ^a	Model ²	Model 3 ^c
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
<i>Lifetime</i>			
MDD			
Evening	1.70 (1.49–1.95)	1.62 (1.41–1.86)	1.55 (1.35–1.78)
Morning	0.69 (0.59–0.82)	0.72 (0.61–0.86)	0.74 (0.62–0.88)
BD-I			
Evening	1.52 (1.06–2.18)	1.31 (0.90–1.90)	1.22 (0.84–1.77)
Morning	1.21 (0.80–1.83)	1.38 (0.91–2.09)	1.42 (0.93–2.16)
BD-II			
Evening	1.84 (1.23–2.76)	1.59 (1.05–2.40)	1.52 (1.00–2.30)
Morning	1.35 (0.84–2.15)	1.52 (0.95–2.45)	1.56 (0.97–2.51)
BD-I/II			
Evening	1.68 (1.28–2.20)	1.44 (1.08–1.90)	1.36 (1.02–1.80)
Morning	1.27 (0.93–1.74)	1.45 (1.06–2.00)	1.50 (1.09–2.06)
<i>Last 12 months</i>			
MDD			
Evening	1.82 (1.58–2.11)	1.73 (1.49–2.01)	1.65 (1.42–1.92)
Morning	0.65 (0.54–0.79)	0.67 (0.55–0.82)	0.69 (0.56–0.84)
BD-I			
Evening	1.64 (1.10–2.45)	1.36 (0.90–2.06)	1.27 (0.84–1.93)
Morning	1.10 (0.68–1.77)	1.29 (0.79–2.09)	1.33 (0.82–2.17)
BD-II			
Evening	1.87 (1.16–3.01)	1.59 (0.97–2.59)	1.53 (0.94–2.49)
Morning	1.30 (0.74–2.28)	1.52 (0.86–2.68)	1.54 (0.87–2.73)
BD-I/II			
Evening	1.75 (1.29–2.38)	1.46 (1.06–2.02)	1.38 (1.00–1.91)
Morning	1.18 (0.82–1.70)	1.39 (0.96–2.02)	1.43 (0.98–2.08)

BD-I: Bipolar I disorder; BD-II: Bipolar II disorder; BD-I/II: Bipolar I or II disorder; MDD: Major Depressive Disorder

Model 1: logistic regression model adjusted by age (continuous) and gender identity.
 Model 2: logistic regression model further adjusted by BMI, physical activity, sleep duration (continuous), tobacco smoking in the last 12 months, alcohol consumption in the last 12 months (AUDIT-c score category), lifetime use of cannabis, cocaine and other street drugs.
 Model 3: logistic regression model further adjusted by childhood adversity.

5.4 Analisi di mediazione

I risultati delle analisi di mediazione basate sul DAG sono riportati nella **Tabella 4**.
 Per il MDD nei 12 mesi precedenti, l’effetto totale (TE) del cronotipo serotino era pari a OR=1.66 (95% bootstrap CI 1.41–1.94, $p<0.001$). L’effetto diretto naturale (NDE), dopo aver tenuto conto della qualità del sonno, rimaneva statisticamente significativo (OR 1.44, 95% bootstrap CI 1.23–1.69, $p<0.001$), così come l’effetto indiretto naturale (NIE), ovvero quello mediato da una qualità del sonno molto scarsa (OR 1.15, 95% bootstrap CI 1.11-1.19, $p<0.001$). Circa il 33.0% (95% bootstrap CI 24.0-46.3, $p<0.001$) dell’associazione totale tra cronotipo serotino e MDD nei 12 mesi precedenti risultava mediato da una qualità del sonno molto scarsa.
 Per il disturbo bipolare di tipo I o II nei 12 mesi precedenti, l’effetto totale era pari a OR=1.39 (95% CI 1.00–1.93, $p<0.077$), quindi non significativo, come l’effetto diretto (NDE) (OR 1.23, 95% CI 0.87–1.71, $p=0.257$). L’effetto indiretto naturale invece (NIE) risultava statisticamente significativo (OR 1.13, 95% CI 1.07–1.20, $p<0.001$), con una proporzione mediata stimata pari al 40.4% (95% CI 14.3–252.1, $p=0.037$). Tuttavia, l’ampio intervallo di confidenza riflette la limitata potenza statistica relativa a questo risultato, che deve pertanto essere interpretato con cautela.

Table 4. Diagram Acyclic Graph (DAG)-informed mediation analyses of the associations between evening chronotype and 12-month MDD and BD I/II, mediated by very bad sleep quality. Health Mode On project, Italy, 2025.

Effect	Pathway	OR (95% Bootstrap CI)	P-value
MDD			
Total Effect (TE)	<i>Evening chronotype → 12-month MDD</i>	1.66 (1.41–1.94)	<0.001
Direct Effect (NDE)	<i>Evening chronotype → 12-month MDD (effect not mediated by very bad sleep quality)</i>	1.44 (1.23–1.69)	<0.001
Indirect Effect (NIE)	<i>Evening chronotype → Very bad sleep quality → 12-month MDD (effect mediated through very bad sleep quality)</i>	1.15 (1.11–1.19)	<0.001
Percentage Mediated	<i>Excess in OR Indirect / Excess in OR Total Effect</i>	33.0% (24.0–46.3)	<0.001
BD-I/II			
Total Effect (TE)	<i>Evening chronotype → BD-I/II disorder (12-month)</i>	1.39 (1.00–1.93)	0.077

Direct Effect (NDE)	<i>Evening chronotype → BD-I/II (12-month) (effect not mediated by very bad sleep quality)</i>	1.23 (0.87–1.71)	0.257
Indirect Effect (NIE)	<i>Evening chronotype → Very bad sleep quality → BD-I/II (effect mediated through very bad sleep quality)</i>	1.13 (1.07–1.20)	<0.001
Percentage Mediated	<i>Excess in OR Indirect / Excess in OR Total Effect</i>	40.4% (14.3–252.1)	0.037

BD-I/II: Bipolar I or II disorder; MDD: Major Depressive Disorder.

Figure 1. Diagram Acyclic Graph (DAG) for the causal mediation analysis of very bad sleep quality in the association between evening chronotype and 12-months Major Depressive Disorder.

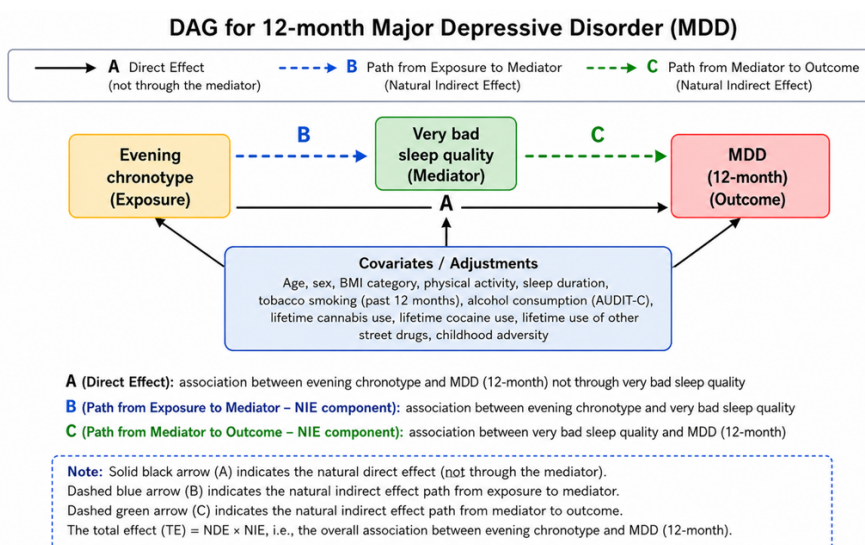
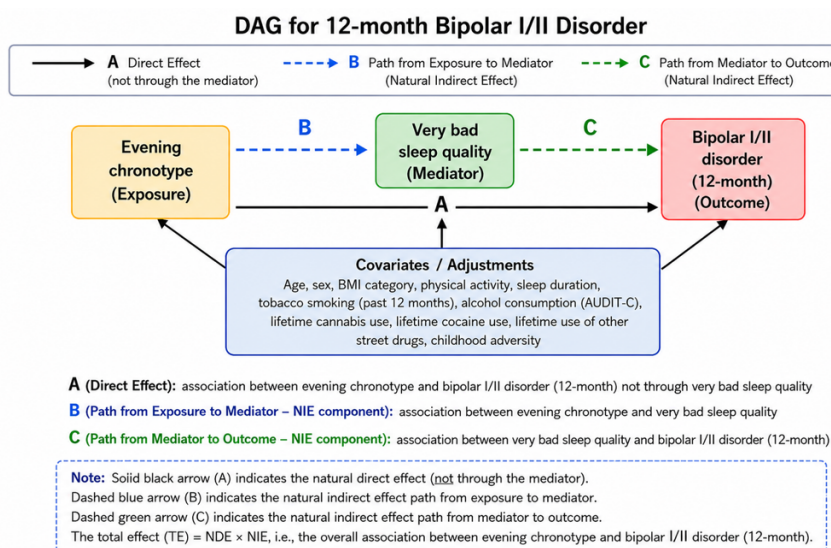


Figure 2. Diagram Acyclic Graph (DAG) for the causal mediation analysis of very bad sleep quality in the association between evening chronotype and 12-months Bipolar I/II Disorder.



6 DISCUSSIONE

In questo ampio studio trasversale su oltre 7.000 studenti universitari italiani, il cronotipo è risultato indipendentemente associato ai disturbi dell'umore, alla qualità del sonno e a una vasta gamma di caratteristiche comportamentali e psicosociali.

Nel confronto tra i diversi profili di cronotipo, la serotinità è risultata in modo costante maggiormente associata ad esiti sfavorevoli di salute mentale, ad una peggiore qualità del sonno e ad abitudini di vita non salutari. Inoltre, è risultato che una qualità del sonno molto scarsa spiegava parzialmente l'associazione tra cronotipo serotino e disturbi dell'umore nei 12 mesi precedenti, supportando l'ipotesi che il sonno rappresenti un'importante via che collega la preferenza circadiana alla vulnerabilità affettiva.

Un risultato rilevante del presente studio è la caratterizzazione della distribuzione dei cronotipi all'interno di un'ampia popolazione di studenti universitari: circa un quarto dei partecipanti è stato classificato come serotino, la maggior parte presentava un cronotipo intermedio e quasi un quinto un cronotipo mattutino. Questa distribuzione è coerente con evidenze precedenti che mostrano uno spostamento verso la serotinità durante l'adolescenza e la prima età adulta, periodi caratterizzati da profondi cambiamenti nella biologia circadiana, insieme a crescenti richieste sociali e accademiche.¹³⁹

Rispetto ai coetanei con cronotipo intermedio e mattutino, gli studenti con cronotipo serotino mostravano un profilo comportamentale e psicosociale marcatamente meno favorevole, caratterizzato da livelli inferiori di attività fisica, maggiore frequenza di fumo di tabacco, uso di sigarette elettroniche, consumo di alcol e uso di cannabis, nonché una maggiore esposizione ad avversità infantili e una più forte storia familiare di problemi di salute mentale. Questi risultati sono in linea con precedenti studi che indicano che la serotinità è associata a comportamenti meno salutari e maggiore vulnerabilità psicosociale durante la prima età adulta.¹⁴⁰

Anche la qualità del sonno variava considerevolmente tra i gruppi di cronotipo: solo il 7.9% degli studenti serotini riferiva una qualità del sonno molto buona, rispetto al 13.4% dei soggetti con cronotipo intermedio e al 21.4% dei mattutini. Al contrario, una qualità del sonno molto scarsa era nettamente più frequente tra gli studenti serotini: il 9.3% degli studenti serotini riferiva una qualità del sonno molto scarsa, rispetto al 2.7% dei soggetti con cronotipo intermedio e al 2% dei mattutini.

¹³⁹ Fitzsimmons et al., «Sleep and Circadian Predictors of Academic Performance and Retention in STEM Pathways»; Karan et al., «Sleep-Wake Timings in Adolescence».

¹⁴⁰ Che et al., «The association of chronotype, sleep duration and trajectories of health-risk behaviors among college students»; Mirghani et al., «Breakfast skipping, late dinner intake and chronotype (eveningness-morningness) among medical students in Tabuk City, Saudi Arabia»; Xie et al., «Domino effect of evening chronotype».

Questi risultati sono coerenti con la concezione secondo cui gli individui con cronotipo serotino sperimentano persistenti difficoltà nell'allineare il proprio orologio circadiano endogeno con gli orari imposti dalle attività accademiche e sociali.¹⁴¹ Questo disallineamento cronico può tradursi in jet lag sociale, irregolarità del ritmo sonno-veglia, compromissione del funzionamento diurno e della regolazione emotiva: tutti fattori implicati nella fisiopatologia e nella persistenza dei disturbi dell'umore.¹⁴²

Un altro importante risultato di questo studio è la forte associazione tra cronotipo serotino e disturbo depressivo maggiore: rispetto ai soggetti con cronotipo intermedio e mattutino, gli studenti serotini mostravano una maggiore prevalenza di disturbo depressivo maggiore sia nel corso della vita sia nei 12 mesi precedenti. La costanza e l'entità di queste differenze indicano un chiaro gradiente di rischio affettivo tra le categorie di cronotipo e sono strettamente in linea con una crescente raccolta di evidenze che identifica la serotinità come un importante correlato circadiano della psicopatologia depressiva.¹⁴³

Un andamento simile è stato osservato per i disturbi dello spettro bipolare: gli studenti con cronotipo serotino presentavano una maggiore prevalenza sia lifetime sia nei 12 mesi precedenti di disturbo bipolare di tipo II e di un qualsiasi disturbo bipolare di tipo I o II complessivamente, rispetto ai soggetti con cronotipo intermedio e mattutino. È stato ripetutamente dimostrato che gli individui con disturbo bipolare presentano una maggiore prevalenza di cronotipo serotino, che si associa a maggiore instabilità circadiana, disregolazione emotiva e aumentata attivazione comportamentale.¹⁴⁴

È importante sottolineare che l'associazione tra cronotipo serotino e disturbi dell'umore è rimasta solida nei modelli con aggiustamento progressivo: anche dopo aver controllato per un'ampia gamma di potenziali fattori confondenti, la serotinità risultava associata in modo indipendente a maggiore probabilità di disturbo depressivo maggiore sia nel corso della vita sia nei 12 mesi precedenti e di BD-II lifetime e BD I/II sia lifetime che nei 12 mesi precedenti. Questi risultati indicano che l'aumentato rischio associato al cronotipo serotino non può dipendere esclusivamente da fattori comportamentali o ambientali e supportano invece l'ipotesi che il cronotipo possa

¹⁴¹ Lo et al., «Cognitive Performance, Sleepiness, and Mood in Partially Sleep Deprived Adolescents»; Taillard et al., «Sleep Timing, Chronotype and Social Jetlag».

¹⁴² Gao et al., «Social Jet Lag and Mental Health Outcomes»; Manjareeka et al., «Perceived Stress and Academic Achievement among Medical Students with Different Chronotypes»; Nowakowska-Domagala et al., «The Relationship between Chronotype, Dispositional Mindfulness and Suicidal Ideation among Medical Students».

¹⁴³ Axelsson e Balter, «Associations between Chronotype and Psychiatric Symptoms across the Adult Lifespan»; Dong et al., «Chronotype and Depression»; Togo et al., «Association between Depressive Symptoms and Morningness-Eveningness, Sleep Duration and Rotating Shift Work in Japanese Nurses».

¹⁴⁴ Caiolo et al., «Evening Chronotype Is Associated with Affective Temperaments, Emotional Dysregulation, and Bipolar-Spectrum Features»; Melo et al., «Chronotype and Circadian Rhythm in Bipolar Disorder».

costituire un fattore indipendente di vulnerabilità cronobiologica per i disturbi dell'umore,¹⁴⁵ in linea con le crescenti evidenze che identificano la disregolazione dei ritmi circadiani come un meccanismo trans-diagnostico alla base dei disturbi affettivi.¹⁴⁶ Al contrario, il cronotipo mattutino risultava costantemente associato a minore probabilità di disturbo depressivo maggiore sia lifetime sia nei 12 mesi precedenti, rafforzando precedenti evidenze secondo cui la mattutinità potrebbe conferire una relativa protezione nei confronti della psicopatologia depressiva.¹⁴⁷

Diversi meccanismi biologici e comportamentali potrebbero spiegare le associazioni osservate. Il disallineamento circadiano cronico, derivante dalla discrepanza tra l'orologio circadiano endogeno e gli orari sociali imposti dall'esterno, è stato associato a compromissione della regolazione emotiva, aumentata reattività allo stress, peggior funzionamento sociale e ridotto benessere psicologico.¹⁴⁸ Inoltre, gli individui con cronotipo serotino sembrano essere maggiormente suscettibili alla ruminazione, all'affettività negativa e a strategie di coping disadattive, ciascuna delle quali rappresenta un consolidato fattore di rischio per la depressione.¹⁴⁹ Oltre a questi processi psicologici, evidenze convergenti suggeriscono che l'alterazione dei ritmi circadiani possa modificare i sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nella regolazione dell'umore, in particolare le vie serotoninergiche e dopaminergiche, delineando un quadro biologicamente plausibile attraverso cui la serotinità potrebbe aumentare la suscettibilità ai disturbi dell'umore.¹⁵⁰

Le analisi di mediazione sottolineano ulteriormente il ruolo centrale della qualità del sonno nella relazione tra cronotipo e psicopatologia affettiva: una qualità del sonno molto scarsa spiegava circa un terzo dell'associazione tra cronotipo serotino e disturbo depressivo maggiore nei 12 mesi precedenti, fornendo un supporto empirico ai modelli teorici che propongono i disturbi del sonno come una delle principali vie che collegano la preferenza circadiana alla depressione.¹⁵¹ Gli individui serotini hanno maggiori probabilità di presentare orari di sonno irregolari, jet lag sociale e alterazioni croniche del sonno, poiché gli orari di sonno-veglia da loro preferiti sono frequentemente incompatibili con le richieste accademiche e sociali.¹⁵² A loro volta, queste alterazioni possono favorire i sintomi depressivi attraverso molteplici meccanismi di interazione, tra

¹⁴⁵ Axelsson e Balter, «Associations between Chronotype and Psychiatric Symptoms across the Adult Lifespan»; Togo et al., «Association between Depressive Symptoms and Morningness-Eveningness, Sleep Duration and Rotating Shift Work in Japanese Nurses».

¹⁴⁶ Smith et al., «Test of the Reward/Circadian Rhythm Dysregulation Model of Risk for Bipolar Spectrum Disorders at a Micro Time Scale Using Multilevel Moderated Mediation.»

¹⁴⁷ Dong et al., «Chronotype and Depression».

¹⁴⁸ Chiu et al., «Chronotype Preference Matters for Depression in Youth».

¹⁴⁹ Zou et al., «Impact of Chronotype on Depression».

¹⁵⁰ McCarthy et al., «Neurobiological and behavioral mechanisms of circadian rhythm disruption in bipolar disorder», 2022.

¹⁵¹ Van den Berg et al., «Chronotype and depressive symptoms in students».

¹⁵² Selvi et al., «Heterogeneity of Sleep Quality in Relation to Circadian Preferences and Depressive Symptomatology among Major Depressive Patients».

cui una compromissione dell'elaborazione emotiva, una disregolazione dei sistemi di risposta allo stress e alterazioni delle vie neurobiologiche coinvolte nella regolazione affettiva.¹⁵³

La qualità del sonno spiegava anche una quota sostanziale dell'associazione tra cronotipo serotino e disturbi dello spettro bipolare: l'effetto indiretto raggiungeva la significatività statistica, ma l'ampio intervallo di confidenza relativo alla proporzione mediata stimata richiede un'interpretazione cauta e potrebbe verosimilmente riflettere la prevalenza relativamente bassa dei disturbi bipolari e la conseguente riduzione della precisione statistica. Tuttavia, questi risultati sono coerenti con le crescenti evidenze secondo cui i disturbi del sonno sono intrinsecamente correlati alla psicopatologia dello spettro bipolare e potrebbero rappresentare sia un indicatore precoce di vulnerabilità alla malattia sia un fattore di rischio modificabile di instabilità affettiva.¹⁵⁴

L'approccio basato sul DAG aggiunge un importante livello interpretativo a questi risultati: anziché considerare tutte le variabili relative allo stile di vita come comuni fattori confondenti, la presente analisi riconosce esplicitamente che alcuni comportamenti associati alla serotinità potrebbero trovarsi lungo il percorso causale che conduce dalla preferenza circadiana alla salute mentale. Pertanto, i modelli completamente aggiustati dovrebbero essere interpretati come stime conservative dell'associazione residua tra cronotipo e disturbi dell'umore dopo aver tenuto conto di un ampio profilo comportamentale, piuttosto che come stime di un puro effetto causale totale. Questa distinzione è essenziale per evitare un eccessivo aggiustamento e per identificare potenziali obiettivi modificabili per la prevenzione.

7 CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Nel complesso, questi risultati mostrano che il cronotipo serotino era associato in modo indipendente ad un profilo caratterizzato dalla coesistenza di molteplici fattori di vulnerabilità comportamentale e psicosociale e ad una maggiore probabilità di disturbi depressivi e dello spettro bipolare tra gli studenti universitari. La scarsa qualità del sonno spiegava una quota sostanziale di tali associazioni, rafforzando l'ipotesi che il sonno rappresenti un meccanismo fondamentale attraverso il quale la preferenza circadiana si associa alla vulnerabilità affettiva.

¹⁵³ McCarthy et al., «Neurobiological and behavioral mechanisms of circadian rhythm disruption in bipolar disorder», 2022; Chiu et al., «Chronotype Preference Matters for Depression in Youth».

¹⁵⁴ Mokros et al., «Evening chronotype as a bipolar feature among patients with major depressive disorder»; Carpenter et al., *Evidence for Internal Misalignment of Circadian Rhythms in Youth With Emerging Mood Disorders*.

I risultati del presente studio hanno importanti implicazioni cliniche e di salute pubblica. Considerata l'elevata prevalenza del cronotipo serotino e dei disturbi dell'umore nelle popolazioni universitarie, la valutazione del cronotipo potrebbe rappresentare un approccio semplice, applicabile su larga scala e a basso costo per identificare gli studenti con rischio aumentato di disturbi affettivi. L'integrazione della valutazione del cronotipo nei servizi sanitari rivolti agli studenti potrebbe facilitare l'identificazione precoce dei soggetti vulnerabili e favorire l'attuazione di interventi preventivi mirati. In particolare, strategie finalizzate a migliorare l'igiene del sonno, promuovere la regolarità circadiana e ridurre il disallineamento tra orari biologici e sociali potrebbero risultare di particolare beneficio per gli studenti con cronotipo serotino. A livello istituzionale, le università potrebbero inoltre trarre beneficio dall'adozione di iniziative di promozione della salute che affrontino esplicitamente il sonno e la salute circadiana attraverso programmi psicoeducativi, screening sistematici del sonno e, ove possibile, una maggiore flessibilità nell'organizzazione degli orari accademici.

8 PUNTI DI FORZA E LIMITI

Lo studio presenta diversi punti di forza rilevanti:

- Si basa su un ampio campione universitario, che ha consentito di indagare sia gli esiti depressivi sia quelli dello spettro bipolare.
- L'impiego di strumenti standardizzati della WMH-ICS Initiative aumenta la comparabilità con le evidenze internazionali sulla salute mentale degli studenti.
- La valutazione simultanea di cronotipo, qualità del sonno, abitudini di vita, storia psichiatrica familiare e avversità infantili ha consentito una caratterizzazione più completa del profilo di vulnerabilità associato alla serotinità.

Nell'interpretazione dei risultati di questo studio devono però essere considerate alcune limitazioni:

- Il disegno trasversale non consente di stabilire relazioni causali né di trarre conclusioni sui rapporti temporali tra cronotipo, qualità del sonno e disturbi dell'umore. Saranno necessari studi longitudinali per chiarire la direzione di tali associazioni e determinare se i disturbi del sonno rappresentino un meccanismo causale che collega la preferenza circadiana alla psicopatologia affettiva.
- Tutte le variabili sono state valutate mediante strumenti di autovalutazione e sono pertanto suscettibili a bias di rievocazione e di risposta.

- I disturbi dell'umore sono stati valutati mediante strumenti di screening, ottenendo quindi indicatori di possibili disturbi, non diagnosi cliniche.
- La qualità del sonno è stata valutata mediante un singolo item, anziché attraverso questionari multidimensionali validati o valutazioni oggettive del sonno, con una possibile limitazione della precisione nella caratterizzazione del sonno.
- Il cronotipo è stato valutato mediante la versione breve a cinque item del MEQ che, nonostante la sua validità consolidata, potrebbe non cogliere pienamente la natura multidimensionale della preferenza circadiana.
- Sebbene le analisi di mediazione siano state condotte sulla base di un DAG esplicito, la loro validità dipende da assunzioni forti, tra cui il corretto ordinamento temporale e l'assenza di fattori confondenti non misurati nelle relazioni esposizione-esito, esposizione-mediatore o mediatore-esito. Tali assunzioni non possono essere pienamente verificate sulla base dei dati raccolti nel presente studio.
- Il tasso di risposta è stato del 34% e il campione è stato ottenuto da un'unica università italiana, potendo potenzialmente limitare la generalizzabilità dei risultati.

9 Bibliografia

- Adan, Ana, Simon Archer, Maria Paz Hidalgo, Lee Di Milia, Vincenzo Natale, e Christoph Randler. «Circadian Typology: A Comprehensive Review». *Chronobiology International* 29 (novembre 2012). <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.719971>.
- Adan et al, Ana. *Horne & Östberg Morningness-Eveningness Questionnaire: A Reduced Scale*. 1991.
- Akiskal, Hagop S., Marc L. Bourgeois, Jules Angst, Robert Post, Hans-Jürgen Möller, e Robert Hirschfeld. «Re-Evaluating the Prevalence of and Diagnostic Composition within the Broad Clinical Spectrum of Bipolar Disorders». *Journal of Affective Disorders* 59 (settembre 2000): S5–30. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00203-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00203-2).
- Akiskal, Hagop S., e Olavo Pinto. «THE EVOLVING BIPOLAR SPECTRUM». *Psychiatric Clinics of North America* 22, fasc. 3 (1999): 517–34. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70093-9](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70093-9).
- Alloy, Lauren B., Snežana Urošević, Lyn Y. Abramson, et al. «Progression along the Bipolar Spectrum: A Longitudinal Study of Predictors of Conversion from Bipolar Spectrum Conditions to Bipolar I and II Disorders». *Journal of Abnormal Psychology* 121, fasc. 1 (2012): 16–27. <https://doi.org/10.1037/a0023973>.
- Alon, Noy, Natalia Macrynika, Dylan J. Jester, et al. «Social Determinants of Mental Health in Major Depressive Disorder: Umbrella Review of 26 Meta-Analyses and Systematic Reviews». *Psychiatry Research* 335 (maggio 2024): 115854. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115854>.
- American Psychiatric Association. «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™». *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision* (Washington, DC) 5 (2022).
- Antypa, Niki, Nicole Vogelzangs, Ybe Meesters, Robert Schoevers, e Brenda W. J. H. Penninx. «CHRONOTYPE ASSOCIATIONS WITH DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS IN A LARGE COHORT STUDY: Research Article: Chronotypes in Depression and Anxiety». *Depression and Anxiety* 33, fasc. 1 (2016): 75–83. <https://doi.org/10.1002/da.22422>.
- Arnone, Danilo, Sendhil Raj Karmegam, Linda Östlundh, et al. «Risk of Suicidal Behavior in Patients with Major Depression and Bipolar Disorder – A Systematic Review and Meta-Analysis of Registry-Based Studies». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 159 (aprile 2024): 105594. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105594>.
- Au, Jacky, e John Reece. «The Relationship between Chronotype and Depressive Symptoms: A Meta-Analysis». *Journal of Affective Disorders* 218 (agosto 2017): 93–104. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.021>.
- Auerbach, Randy P., Philippe Mortier, Ronny Bruffaerts, et al. «Mental Disorder Comorbidity and Suicidal Thoughts and Behaviors in the World Health Organization World Mental Health Surveys International College Student Initiative». *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 28, fasc. 2 (2019): e1752. <https://doi.org/10.1002/mpr.1752>.

- Auerbach, Randy P., Philippe Mortier, Ronny Bruffaerts, et al. «The WHO World Mental Health Surveys International College Student Project: Prevalence and Distribution of Mental Disorders». *Journal of abnormal psychology* 127, fasc. 7 (2018): 623–38. <https://doi.org/10.1037/abn0000362>.
- Axelsson, John, e Leonie Jt Balter. «Associations between Chronotype and Psychiatric Symptoms across the Adult Lifespan». *Translational Psychiatry* 15, fasc. 1 (2025): 522. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03782-w>.
- Bailey, Sandra L., e Margaret M. Heitkemper. «CIRCADIAN RHYTHMICITY OF CORTISOL AND BODY TEMPERATURE: MORNINGNESS-EVENINGNESS EFFECTS». *Chronobiology International* 18, fasc. 2 (2001): 249–61. <https://doi.org/10.1081/CBI-100103189>.
- Bauducco, Serena, Cele Richardson, e Michael Gradisar. «Chronotype, Circadian Rhythms and Mood». *Current Opinion in Psychology* 34 (agosto 2020): 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.09.002>.
- Benasi, Giada, Giovanni A. Fava, e Jenny Guidi. «Prodromal Symptoms in Depression: A Systematic Review». *Psychotherapy and Psychosomatics* 90, fasc. 6 (2021): 365–72. <https://doi.org/10.1159/000517953>.
- Berk, Michael, Asier Corrales, Roth Trisno, et al. «Bipolar II disorder: a state-of-the-art review». *World Psychiatry* 24, fasc. 2 (2025): 175–89. <https://doi.org/10.1002/wps.21300>.
- Berk, Michael, Ole Köhler-Forsberg, Megan Turner, et al. «Comorbidity between major depressive disorder and physical diseases: a comprehensive review of epidemiology, mechanisms and management». *World Psychiatry* 22, fasc. 3 (2023): 366–87. <https://doi.org/10.1002/wps.21110>.
- Biazus, Taís Boeira, Gabriel Henrique Beraldi, Lucas Tokeshi, et al. «All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder: a large-scale systematic review and meta-analysis». *Molecular Psychiatry* 28, fasc. 6 (2023): 2508–24. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02109-9>.
- «Bipolar Disorder | NEJM». *New England Journal of Medicine*, s.d. Consultato 21 giugno 2026. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1906193>.
- Bortolato, Beatrice, Cristiano A. Köhler, Evangelos Evangelou, et al. «Systematic Assessment of Environmental Risk Factors for Bipolar Disorder: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses». *Bipolar Disorders* 19, fasc. 2 (2017): 84–96. <https://doi.org/10.1111/bdi.12490>.
- Bush, Kristen. «The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C) An Effective Brief Screening Test for Problem Drinking». *Archives of Internal Medicine* 158, fasc. 16 (1998): 1789. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.16.1789>.
- Buyse, Daniel J., Charles F. Reynolds, Timothy H. Monk, Susan R. Berman, e David J. Kupfer. «The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research». *Psychiatry Research* 28, fasc. 2 (1989): 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).

- Caiolo, Stefano, Alessandro Miola, Giancarlo Pontoni, et al. «Evening Chronotype Is Associated with Affective Temperaments, Emotional Dysregulation, and Bipolar-Spectrum Features: An Observational Study in 1997 Adults from a Large Community Sample». *Journal of Affective Disorders* 409 (settembre 2026): 121914. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2026.121914>.
- Caliandro, Rocco, Astrid A. Streng, Linda W. M. van Kerkhof, Gijsbertus T. J. van der Horst, e Inês Chaves. «Social Jetlag and Related Risks for Human Health: A Timely Review». *Nutrients* 13, fasc. 12 (2021): 4543. <https://doi.org/10.3390/nu13124543>.
- Campbell, Fiona, Lindsay Blank, Anna Cantrell, et al. «Factors that influence mental health of university and college students in the UK: a systematic review». *BMC Public Health* 22 (settembre 2022): 1778. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13943-x>.
- Carpenter, Joanne S., Jacob J. Crouse, Mirim Shin, et al. *Evidence for Internal Misalignment of Circadian Rhythms in Youth With Emerging Mood Disorders*. s.d.
- Casey, Patricia, e Brendan Kelly. *Fish's Clinical Psychopathology: Signs and Symptoms in Psychiatry*. 5^a ed. Cambridge University Press, 2024. <https://doi.org/10.1017/9781009372688>.
- Chan, Joey Wing Yan, Siu Ping Lam, Shirley Xin Li, et al. «Eveningness and Insomnia: Independent Risk Factors of Nonremission in Major Depressive Disorder». *Sleep* 37, fasc. 5 (2014): 911–17. <https://doi.org/10.5665/sleep.3658>.
- Chauhan, Satyam, Ray Norbury, Kaja Christina Faßbender, Ulrich Ettinger, e Veena Kumari. «Beyond sleep: A multidimensional model of chronotype». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 148 (maggio 2023): 105114. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105114>.
- Che, Wanyu, Chenfang Wang, Shuman Tao, et al. «The association of chronotype, sleep duration and trajectories of health-risk behaviors among college students: a cohort study». *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 19 (gennaio 2025): 4. <https://doi.org/10.1186/s13034-025-00861-0>.
- Chiu, Wen-Hsuan, Hao-Jan Yang, e Po-Hsiu Kuo. «Chronotype Preference Matters for Depression in Youth». *Chronobiology International* 34, fasc. 7 (2017): 933–41. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1327441>.
- Chung, Jae Kyung, Kyu Young Lee, Se Hyun Kim, et al. «Circadian Rhythm Characteristics in Mood Disorders: Comparison among Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder and Recurrent Major Depressive Disorder». *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 10, fasc. 2 (2012): 110–16. <https://doi.org/10.9758/cpn.2012.10.2.110>.
- Craig, Cora L., Alison L. Marshall, Michael Sj??Str??M, et al. «International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity». *Medicine & Science in Sports & Exercise* 35, fasc. 8 (2003): 1381–95. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>.
- Cui, Lulu, Shu Li, Siman Wang, et al. «Major Depressive Disorder: Hypothesis, Mechanism, Prevention and Treatment». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 9, fasc. 1 (2024): 30. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>.
- Cuijpers, Pim, Randy P. Auerbach, Corina Benjet, et al. «The World Health Organization World Mental Health International College Student initiative: An overview». *International Journal*

of *Methods in Psychiatric Research* 28, fasc. 2 (2019): e1761.
<https://doi.org/10.1002/mpr.1761>.

Dollish, Hannah, Mariya Tsyglakova, e Colleen A. McClung. «Circadian Rhythms and Mood Disorders: Time to See the Light». *Neuron* 112, fasc. 1 (2024): 25–40.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.09.023>.

Domenie, Esther D., Davide Erminelli, Gianluca Giusti, et al. «A Journey Through Chronotype Changes in University Students». *Journal of Biological Rhythms*, 10 maggio 2026, 07487304261445541. <https://doi.org/10.1177/07487304261445541>.

Dong, Xianjian, Jieyu Liu, Xinxin Wang, e Ze Liang. «Chronotype and Depression: A Global Systematic Review and Meta-Analysis». *Psychiatry Research* 358 (aprile 2026): 116945.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2026.116945>.

Druiven, Stella J. M., Johanna H. M. Hovenkamp-Hermelink, Stefan E. Knapen, et al. «Stability of chronotype over a 7-year follow-up period and its association with severity of depressive and anxiety symptoms». *Depression and Anxiety* 37, fasc. 5 (2020): 466–74.
<https://doi.org/10.1002/da.22995>.

Fitzsimmons, Corinne L., Jason R. Carter, e Michael K. Scullin. «Sleep and Circadian Predictors of Academic Performance and Retention in STEM Pathways: A Longitudinal Study in University Freshmen». *Advances in Physiology Education* 50, fasc. 2 (2026): 394–401.
<https://doi.org/10.1152/advan.00313.2025>.

Fried, Eiko I., e Randolph M. Nesse. «Depression Is Not a Consistent Syndrome: An Investigation of Unique Symptom Patterns in the STAR*D Study». *Journal of Affective Disorders* 172 (febbraio 2015): 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.010>.

Gambolò, Luca, Roberta Pireddu, Marta D'Angelo, et al. «Exploring mental health of Italian college students: a systematic review and meta-analysis». *Discover Mental Health* 5, fasc. 1 (2025): 91. <https://doi.org/10.1007/s44192-025-00229-y>.

Gao, Lijuan, Juan Gao, e Zhibin Zeng. «Social Jet Lag and Mental Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Acta Psychologica* 259 (settembre 2025): 105419.
<https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2025.105419>.

Geneva, Ivayla I. «The Circadian Rhythm of Human Body Temperature – Clinical Implications and Review of the Literature». *Chronobiology International* 42, fasc. 7 (2025): 945–58.
<https://doi.org/10.1080/07420528.2025.2511268>.

Gentry, Nicholas W., Liza H. Ashbrook, Ying-Hui Fu, e Louis J. Ptáček. «Human circadian variations». *The Journal of Clinical Investigation* 131, fasc. 16 (s.d.): e148282.
<https://doi.org/10.1172/JCI148282>.

Ghaemi, S. Nassir. «Bipolar Spectrum: A Review of the Concept and a Vision for the Future». *Psychiatry Investigation* 10, fasc. 3 (2013): 218–24.
<https://doi.org/10.4306/pi.2013.10.3.218>.

Gonzalez, Robert, Suzanne D. Gonzalez, e Michael J. McCarthy. «Using Chronobiological Phenotypes to Address Heterogeneity in Bipolar Disorder». *Molecular Neuropsychiatry* 5, fasc. Suppl 1 (2020): 72–84. <https://doi.org/10.1159/000506636>.

- Grande, Iria, Michael Berk, Boris Birmaher, e Eduard Vieta. «Bipolar Disorder». *The Lancet* 387, fasc. 10027 (2016): 1561–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X).
- Hardeveld, F., J. Spijker, R. De Graaf, W. A. Nolen, e A. T. F. Beekman. «Prevalence and Predictors of Recurrence of Major Depressive Disorder in the Adult Population». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 122, fasc. 3 (2010): 184–91. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01519.x>.
- Hasin, Deborah S., Aaron L. Sarvet, Jacquelyn L. Meyers, et al. «Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States». *JAMA Psychiatry* 75, fasc. 4 (2018): 336–46. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602>.
- Hasler, Brant P., John J. B. Allen, David A. Sbarra, Richard R. Bootzin, e Rebecca A. Bernert. «Morningness-eveningness and depression: Preliminary evidence for the role of BAS and positive affect». *Psychiatry research* 176, fasc. 2–3 (2010): 166–73. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.06.006>.
- Hawton, Keith, Lesley Sutton, Camilla Haw, Julia Sinclair, e Louise Harriss. «Suicide and Attempted Suicide in Bipolar Disorder: A Systematic Review of Risk Factors». *The Journal of Clinical Psychiatry* 66, fasc. 06 (2005): 693–704. <https://doi.org/10.4088/JCP.v66n0604>.
- Hoertel, Nicolas, Carlos Blanco, Maria A. Oquendo, et al. «A comprehensive model of predictors of persistence and recurrence in adults with major depression: Results from a national 3-year prospective study». *Journal of psychiatric research* 95 (dicembre 2017): 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.07.022>.
- Hölzel, Lars, Martin Härter, Christina Reese, e Levente Kriston. «Risk Factors for Chronic Depression — A Systematic Review». *Journal of Affective Disorders* 129, fasc. 1–3 (2011): 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.03.025>.
- Jones, Samuel E., Jacqueline M. Lane, Andrew R. Wood, et al. «Genome-Wide Association Analyses of Chronotype in 697,828 Individuals Provides Insights into Circadian Rhythms». *Nature Communications* 10, fasc. 1 (2019): 343. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08259-7>.
- Kalmbach, David A., Logan D. Schneider, Joseph Cheung, et al. «Genetic Basis of Chronotype in Humans: Insights From Three Landmark GWAS». *Sleep* 40, fasc. 2 (2016): zsw048. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw048>.
- «Kaplan_ & _Sadock's_Synopsis_of_Psychiatry,_12th_Ed_Robert_Boland;Marcia». s.d.
- Karan, Maira, Sunhye Bai, David M. Almeida, Michael R. Irwin, Heather McCreath, e Andrew J. Fuligni. «Sleep-Wake Timings in Adolescence: Chronotype Development and Associations with Adjustment». *Journal of youth and adolescence* 50, fasc. 4 (2021): 628–40. <https://doi.org/10.1007/s10964-021-01407-1>.
- Kennaway, David J. «The dim light melatonin onset across ages, methodologies, and sex and its relationship with morningness/eveningness». *Sleep* 46, fasc. 5 (2023): zsad033. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad033>.
- Kessing, L. V., e P. K. Andersen. «Evidence for Clinical Progression of Unipolar and Bipolar Disorders». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 135, fasc. 1 (2017): 51–64. <https://doi.org/10.1111/acps.12667>.

- Kessler, R. C., J. R. Calabrese, P. A. Farley, et al. «Composite International Diagnostic Interview Screening Scales for DSM-IV Anxiety and Mood Disorders». *Psychological Medicine* 43, fasc. 8 (2013): 1625–37. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002334>.
- Kitamura, Shingo, Akiko Hida, Makiko Watanabe, et al. «Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions». *Chronobiology international* 27 (ottobre 2010): 1797–812. <https://doi.org/10.3109/07420528.2010.516705>.
- Kivelä, Liia, Marinos Rodolfos Papadopoulos, e Niki Antypa. «Chronotype and Psychiatric Disorders». *Current Sleep Medicine Reports* 4, fasc. 2 (2018): 94–103. <https://doi.org/10.1007/s40675-018-0113-8>.
- Kurtz, Matthew M., e Raphael T. Gerraty. «A Meta-analytic Investigation of Neurocognitive Deficits in Bipolar Illness: Profile and Effects of Clinical State». *Neuropsychology* 23, fasc. 5 (2009): 551–62. <https://doi.org/10.1037/a0016277>.
- Lack, Leon, Michelle Bailey, Nicole Lovato, e Helen Wright. «Chronotype differences in circadian rhythms of temperature, melatonin, and sleepiness as measured in a modified constant routine protocol». *Nature and Science of Sleep* 1 (novembre 2009): 1–8. <https://doi.org/10.2147/nss.s6234>.
- Léda-Rêgo, Gabriela, Paula Studart-Bottó, Pedro Abbade, et al. «Lifetime Prevalence of Psychiatric Comorbidities in Patients with Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Psychiatry Research* 337 (luglio 2024): 115953. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115953>.
- Lee, Kounseok, Hye-Kyung Lee, Sunhae Kim, e Seok Hyeon Kim. «The Relationship between Circadian Typology and Lifetime Experiences of Hypomanic Symptoms». *Psychiatry Research* 298 (aprile 2021): 113788. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113788>.
- Leger, Damien, Raphaël Andler, Jean-Baptiste Richard, et al. «Sleep, Substance Misuse and Addictions: A Nationwide Observational Survey on Smoking, Alcohol, Cannabis and Sleep in 12,637 Adults». *Journal of Sleep Research* 31, fasc. 5 (2022): e13553. <https://doi.org/10.1111/jsr.13553>.
- Liu, Wanting, Xinrui Zu, Junyu Huang, Shan Feng, e Dongfang Wang. «Longitudinal Association between Chronotype and Depressive Symptoms among College Students: Mediating Roles of Perceived Stress and Self-Control». *Chronobiology International* 42, fasc. 6 (2025): 724–35. <https://doi.org/10.1080/07420528.2025.2506633>.
- Lo, June C., Ju Lynn Ong, Ruth L. F. Leong, Joshua J. Gooley, e Michael W. L. Chee. «Cognitive Performance, Sleepiness, and Mood in Partially Sleep Deprived Adolescents: The Need for Sleep Study». *Sleep* 39, fasc. 3 (2016): 687–98. <https://doi.org/10.5665/sleep.5552>.
- Malhi, Gin S., e J. John Mann. «Depression». *The Lancet* 392, fasc. 10161 (2018): 2299–312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2).
- Manjareeka, Magna, Subhronil Dasgupta, Pratyush Kanungo, e Rama Chandra Das. «Perceived Stress and Academic Achievement among Medical Students with Different Chronotypes: A Cross Sectional Study on First Year Medical Students from India». *BMC Medical Education* 25, fasc. 1 (2025): 723. <https://doi.org/10.1186/s12909-025-07281-w>.

- Marangoni, Ciro, Mariely Hernandez, e Gianni L. Faedda. «The Role of Environmental Exposures as Risk Factors for Bipolar Disorder: A Systematic Review of Longitudinal Studies». *Journal of Affective Disorders* 193 (marzo 2016): 165–74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.055>.
- Marx, Wolfgang, Brenda W. J. H. Penninx, Marco Solmi, et al. «Major Depressive Disorder». *Nature Reviews Disease Primers* 9, fasc. 1 (2023): 44. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00454-1>.
- Mason, Andre, Charlene Rapsey, Nancy Sampson, et al. «Prevalence, Age-of-Onset, and Course of Mental Disorders among 72,288 First-Year University Students from 18 Countries in the World Mental Health International College Student (WMH-ICS) Initiative». *Journal of Psychiatric Research* 183 (marzo 2025): 225–36. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2025.02.016>.
- McCarthy, Michael J., John F. Gottlieb, Robert Gonzalez, et al. «Neurobiological and behavioral mechanisms of circadian rhythm disruption in bipolar disorder: A critical multi-disciplinary literature review and agenda for future research from the ISBD task force on chronobiology». *Bipolar Disorders* 24, fasc. 3 (2022): 232–63. <https://doi.org/10.1111/bdi.13165>.
- McCarthy, Michael J., John F. Gottlieb, Robert Gonzalez, et al. «Neurobiological and behavioral mechanisms of circadian rhythm disruption in bipolar disorder: A critical multi-disciplinary literature review and agenda for future research from the ISBD task force on chronobiology». *Bipolar Disorders* 24, fasc. 3 (2022): 232–63. <https://doi.org/10.1111/bdi.13165>.
- McGrath, John J., Ali Al-Hamzawi, Jordi Alonso, et al. «Age-of-onset and cumulative risk of mental disorders: A cross-national analysis of population surveys data based on 156,331 respondents from 29 countries». *The lancet. Psychiatry* 10, fasc. 9 (2023): 668–81. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00193-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00193-1).
- Melo, Matias C. A., Rafael L. C. Abreu, Vicente B. Linhares Neto, Pedro F. C. de Bruin, e Veralice M. S. de Bruin. «Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review». *Sleep Medicine Reviews* 34 (agosto 2017): 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.06.007>.
- Melo, Matias C. A., Rafael L. C. Abreu, Vicente B. Linhares Neto, Pedro F. C. De Bruin, e Veralice M. S. De Bruin. «Chronotype and Circadian Rhythm in Bipolar Disorder: A Systematic Review». *Sleep Medicine Reviews* 34 (agosto 2017): 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.06.007>.
- Melo, Matias C., Raquel F. Garcia, Carolina F. de Araújo, José H. Luz, Pedro F. de Bruin, e Veralice M. de Bruin. «Chronotype in bipolar disorder: an 18-month prospective study». *Brazilian Journal of Psychiatry* 42, fasc. 1 (2019): 68–71. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0489>.
- Meneo, Debora, Valeria Bacaro, Sara Curati, et al. «A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Young Adults' Sleep Habits and Substance Use, with a Focus on Self-Medication Behaviours». *Sleep Medicine Reviews* 70 (agosto 2023): 101792. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101792>.

- Merikanto, Ilona, Erkki Kronholm, Markku Peltonen, Tiina Laatikainen, Erkki Vartiainen, e Timo Partonen. «Circadian Preference Links to Depression in General Adult Population». *Journal of Affective Disorders* 188 (dicembre 2015): 143–48.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.061>.
- Miola, Alessandro, Konstantinos N. Fountoulakis, Ross J. Baldessarini, et al. «Prevalence and Outcomes of Rapid Cycling Bipolar Disorder: Mixed Method Systematic Meta-Review». *Journal of Psychiatric Research* 164 (agosto 2023): 404–15.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.06.021>.
- Mirghani, Hyder Osman, Khalid Saleh Albalawi, Omar Yarub Alali, et al. «Breakfast skipping, late dinner intake and chronotype (eveningness-morningness) among medical students in Tabuk City, Saudi Arabia». *The Pan African Medical Journal* 34 (dicembre 2019): 178.
<https://doi.org/10.11604/pamj.2019.34.178.16250>.
- Mokros, Lukasz, Katarzyna Nowakowska-Domagala, Andrzej Witusik, e Tadeusz Pietras. «Evening chronotype as a bipolar feature among patients with major depressive disorder: the results of a pilot factor analysis». *Brazilian Journal of Psychiatry* 44, fasc. 1 (2021): 35–40.
<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2021-1747>.
- Mokros, Łukasz, Andrzej Witusik, Julia Michalska, et al. «Sleep Quality, Chronotype, Temperament and Bipolar Features as Predictors of Depressive Symptoms among Medical Students». *Chronobiology International* 34, fasc. 6 (2017): 708–20.
<https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1316730>.
- Montagnese, Sara, Lisa Zarantonello, Chiara Formentin, et al. «A Circadian Hygiene Education Initiative Covering the Pre-pandemic and Pandemic Period Resulted in Earlier Get-Up Times in Italian University Students: An Ecological Study». *Frontiers in Neuroscience* 16 (aprile 2022): 848602. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.848602>.
- Montaruli, Angela, Lucia Castelli, Antonino Mulè, et al. «Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health». *Biomolecules* 11, fasc. 4 (2021): 487.
<https://doi.org/10.3390/biom11040487>.
- Mosconi, Giansanto, Giacomo Pietro Vigezzi, Elisabetta Franchina, et al. «Rapid e-Delphi Design of a Survey on Student Lifestyles, Psychological, and Contextual Factors Integrating the World Mental Health International College Student Assessment in the Italian Higher Education Setting». *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 35, fasc. 2 (2026): e70075. <https://doi.org/10.1002/mpr.70075>.
- Norbury, Ray. «Diurnal preference and depressive symptomatology: a meta-analysis». *Scientific Reports* 11 (giugno 2021): 12003. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91205-3>.
- Nowakowska-Domagala, Katarzyna, Marlena Podlecka, Karol Sadowski, Tadeusz Pietras, e Łukasz Mokros. «The Relationship between Chronotype, Dispositional Mindfulness and Suicidal Ideation among Medical Students: Mediating Role of Anxiety, Insomnia and Social Dysfunction». *Journal of Sleep Research* 32, fasc. 4 (2023): e13823.
<https://doi.org/10.1111/jsr.13823>.
- O’Connell, Kevin S., Maria Koromina, Tracey van der Veen, et al. «Genomics yields biological and phenotypic insights into bipolar disorder». *Nature* 639, fasc. 8056 (2025): 968–75.
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08468-9>.

- Oliva, Vincenzo, Giovanna Fico, Michele De Prisco, Xenia Gonda, Adriane R. Rosa, e Eduard Vieta. «Bipolar Disorders: An Update on Critical Aspects». *The Lancet Regional Health - Europe* 48 (gennaio 2025): 101135. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101135>.
- Oyebode, Femi. *Sims' Symptoms in the Mind: Textbook of Descriptive Psychopathology E-Book*. 7th ed. Elsevier, 2022.
- Paiva, Ursula, Samuele Cortese, Martina Flor, et al. «Prevalence of Mental Disorder Symptoms among University Students: An Umbrella Review». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 175 (agosto 2025): 106244. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106244>.
- Perlis, Roy H., Michael J. Ostacher, Jayendra K. Patel, et al. *Predictors of Recurrence in Bipolar Disorder: Primary Outcomes From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)*. s.d.
- Phong, Nguyen Han, Tran Anh Vu, Khuc Thi Ngoc Anh, et al. «Social jetlag and related circadian factors among medical students: A brief report of prevalence, contributing factors, and health effects». *Journal of Education and Health Promotion* 15 (maggio 2026): 185. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_1662_25.
- Prat, Gemma, e Ana Adan. «Influence of Circadian Typology on Drug Consumption, Hazardous Alcohol Use, and Hangover Symptoms». *Chronobiology International* 28, fasc. 3 (2011): 248–57. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.553018>.
- Qu, Yang, Tingting Li, Yang Xie, et al. «Association of chronotype, social jetlag, sleep duration and depressive symptoms in Chinese college students». *Journal of Affective Disorders* 320 (gennaio 2023): 735–41. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.10.014>.
- Radua, Joaquim, Heinz Grunze, e Benedikt L. Amann. «Meta-Analysis of the Risk of Subsequent Mood Episodes in Bipolar Disorder». *Psychotherapy and Psychosomatics* 86, fasc. 2 (2017): 90–98. <https://doi.org/10.1159/000449417>.
- Randler, Christoph, e Judith Engelke. «Gender Differences in Chronotype Diminish with Age: A Meta-Analysis Based on Morningness/Chronotype Questionnaires». *Chronobiology International* 36, fasc. 7 (2019): 888–905. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1585867>.
- Remes, Olivia, João Francisco Mendes, e Peter Templeton. «Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature». *Brain Sciences* 11, fasc. 12 (2021): 1633. <https://doi.org/10.3390/brainsci11121633>.
- Riera-Serra, Pau, Guillem Navarra-Ventura, Adoración Castro, et al. «Clinical predictors of suicidal ideation, suicide attempts and suicide death in depressive disorder: a systematic review and meta-analysis». *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 274, fasc. 7 (2024): 1543–63. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01716-5>.
- Rodriguez, Victoria, Luis Alameda, Giulia Trotta, et al. «Environmental Risk Factors in Bipolar Disorder and Psychotic Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies». *Schizophrenia Bulletin* 47, fasc. 4 (2021): 959–74. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa197>.
- Roenneberg, T., e M. Merrow. «Entrainment of the Human Circadian Clock». *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 72 (gennaio 2007): 293–99. <https://doi.org/10.1101/sqb.2007.72.043>.

- Roenneberg, Till, Tim Kuehnle, Myriam Juda, et al. «Epidemiology of the Human Circadian Clock». *Sleep Medicine Reviews* 11, fasc. 6 (2007): 429–38.
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.07.005>.
- Roenneberg, Till, Luísa K. Pilz, Giulia Zerbini, e Eva C. Winnebeck. «Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review». *Biology* 8, fasc. 3 (2019): 54.
<https://doi.org/10.3390/biology8030054>.
- Roenneberg, Till, Anna Wirz-Justice, e Martha Mellow. «Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes». *Journal of Biological Rhythms* 18, fasc. 1 (2003): 80–90.
<https://doi.org/10.1177/0748730402239679>.
- Romo-Nava, Francisco, Thomas J. Blom, Alfredo B. Cuellar-Barboza, et al. «Evening Chronotype as a Discrete Clinical Subphenotype in Bipolar Disorder». *Journal of Affective Disorders* 266 (aprile 2020): 556–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.151>.
- Romo-Nava, Francisco, Silvia A. Tafoya, Joaquín Gutiérrez-Soriano, et al. «The Association between Chronotype and Perceived Academic Stress to Depression in Medical Students». *Chronobiology International* 33, fasc. 10 (2016): 1359–68.
<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1217230>.
- Santomauro, Damian F., Paul Anthony Miller, Jamileh Shadid, et al. «Updated Trends in the Global Prevalence and Burden of Mental Disorders, 1990–2023: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2023». *The Lancet* 407, fasc. 10543 (2026): 2040–64.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(26\)00519-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00519-2).
- Schaffer, Ayal, Erkki T. Isometsä, Leonardo Tondo, et al. «International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder». *Bipolar disorders* 17, fasc. 1 (2015): 1–16.
<https://doi.org/10.1111/bdi.12271>.
- Seleem, Mohammad, John Merranko, Tina R. Goldstein, et al. «The longitudinal course of sleep timing and circadian preferences in adults with bipolar disorder». *Bipolar disorders* 17, fasc. 4 (2015): 392–402. <https://doi.org/10.1111/bdi.12286>.
- Selvi, Yavuz, Murat Boysan, Ali Kandeger, et al. «Heterogeneity of Sleep Quality in Relation to Circadian Preferences and Depressive Symptomatology among Major Depressive Patients». *Journal of Affective Disorders* 235 (agosto 2018): 242–49.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.018>.
- Sempere-Rubio, Nuria, Mariam Aguas, e Raquel Faubel. «Association between Chronotype, Physical Activity and Sedentary Behaviour: A Systematic Review». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19, fasc. 15 (2022): 9646.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19159646>.
- Seo, Ju Yeon, Ji Won Yeom, Chul-Hyun Cho, et al. «The Relationship between Morningness-Eveningness and Mood Symptoms and Quality of Life in Euthymic State of Mood Disorders: Results from a Prospective Observational Cohort Study». *Journal of Affective Disorders* 316 (novembre 2022): 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.07.072>.
- Shawa, Nyambura, Dale E. Rae, e Laura C. Roden. «Impact of seasons on an individual's chronotype: current perspectives». *Nature and Science of Sleep* 10 (ottobre 2018): 345–54.
<https://doi.org/10.2147/NSS.S158596>.

- Sheldon, Elena, Melanie Simmonds-Buckley, Claire Bone, et al. «Prevalence and Risk Factors for Mental Health Problems in University Undergraduate Students: A Systematic Review with Meta-Analysis». *Journal of Affective Disorders* 287 (maggio 2021): 282–92. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.054>.
- Singh, Balwinder, Holly A. Swartz, Alfredo B. Cuellar-Barboza, et al. «Bipolar Disorder». *Lancet (London, England)* 406, fasc. 10506 (2025): 963–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01140-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01140-7).
- Sinha, Akriti, Anam Shariq, Khaled Said, Abhinav Sharma, D. Jeffrey Newport, e Ihsan M. Salloum. «Medical Comorbidities in Bipolar Disorder». *Current Psychiatry Reports* 20, fasc. 5 (2018): 36. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0897-8>.
- Smith, Logan T., Mackenzie A. Maddox, Rachel F. L. Walsh, Joshua Klugman, Namni Goel, e Lauren B. Alloy. «Test of the Reward/Circadian Rhythm Dysregulation Model of Risk for Bipolar Spectrum Disorders at a Micro Time Scale Using Multilevel Moderated Mediation.» *Journal of Psychopathology and Clinical Science* 135, fasc. 5 (2026): 686–97. <https://doi.org/10.1037/abn0001127>.
- Sperry, Sarah H., Elaine M. Boland, Helen J. Burgess, et al. «Bipolar Disorder Is Characterized by Chronotype Instability: A Longitudinal Investigation of Circadian Typology and Mood». *Psychiatry Research* 340 (ottobre 2024): 116123. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116123>.
- Stalder, Tobias, Henrik Oster, James L. Abelson, Katharina Huthsteiner, Tim Klucken, e Angela Clow. «The Cortisol Awakening Response: Regulation and Functional Significance». *Endocrine Reviews* 46, fasc. 1 (2025): 43–59. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnae024>.
- Taillard, Jacques, Patricia Sagaspe, Pierre Philip, e Stéphanie Bioulac. «Sleep Timing, Chronotype and Social Jetlag: Impact on Cognitive Abilities and Psychiatric Disorders». *Biochemical Pharmacology* 191 (settembre 2021): 114438. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114438>.
- Taylor, Briana J., e Brant P. Hasler. «Chronotype and Mental Health: Recent Advances». *Current Psychiatry Reports* 20, fasc. 8 (2018): 59. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0925-8>.
- Teixeira, Gabriela P., Kisian C. Guimarães, Ana Gabriela N. S. Soares, et al. «Role of Chronotype in Dietary Intake, Meal Timing, and Obesity: A Systematic Review». *Nutrition Reviews* 81, fasc. 1 (2022): 75–90. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac044>.
- Ten Have, M., R. De Graaf, S. Van Dorsselaer, M. Tuithof, M. Kleinjan, e B. W. J. H. Penninx. «Recurrence and Chronicity of Major Depressive Disorder and Their Risk Indicators in a Population Cohort». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 137, fasc. 6 (2018): 503–15. <https://doi.org/10.1111/acps.12874>.
- Togo, Fumiharu, Takahiro Yoshizaki, e Taiki Komatsu. «Association between Depressive Symptoms and Morningness-Eveningness, Sleep Duration and Rotating Shift Work in Japanese Nurses». *Chronobiology International* 34, fasc. 3 (2017): 349–59. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1273942>.
- Tonetti, Lorenzo, Vincenzo Natale, e Christoph Randler. «Association between Circadian Preference and Academic Achievement: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Chronobiology International* 32, fasc. 6 (2015): 792–801. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1049271>.

- Van den Berg, Julia F., Liia Kivelä, e Niki Antypa. «Chronotype and depressive symptoms in students: An investigation of possible mechanisms». *Chronobiology International* 35, fasc. 9 (2018): 1248–61. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1470531>.
- Vázquez, Gustavo H., Jessica N. Holtzman, María Lolich, Terence A. Ketter, e Ross J. Baldessarini. «Recurrence Rates in Bipolar Disorder: Systematic Comparison of Long-Term Prospective, Naturalistic Studies versus Randomized Controlled Trials». *European Neuropsychopharmacology* 25, fasc. 10 (2015): 1501–12. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.013>.
- Vidafar, Parisa, Anastasia K. Yocum, Peisong Han, Melvin G. McInnis, e Helen J. Burgess. «Late chronotype predicts more depressive symptoms in bipolar disorder over a 5 year follow-up period». *International Journal of Bipolar Disorders* 9 (settembre 2021): 28. <https://doi.org/10.1186/s40345-021-00233-5>.
- Wang, Huixue, Lijun Ma, Mi Zhang, et al. «Risk Factors, Protective Factors, Peripheral Biomarkers, and Neurocognitive Markers Associated with Mood Disorders: An Umbrella Review of 103 Meta-Analyses and Systematic Reviews». *Brain, Behavior, & Immunity - Health* 48 (ottobre 2025): 101068. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2025.101068>.
- Wittmann, Marc, Jenny Dinich, Martha Merrow, e Till Roenneberg. «Social Jetlag: Misalignment of Biological and Social Time». *Chronobiology International* 23, fasc. 1–2 (2006): 497–509. <https://doi.org/10.1080/07420520500545979>.
- Wood, Joel, Boris Birmaher, David Axelson, et al. «Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals». *Psychiatry research* 166, fasc. 2–3 (2009): 201–9. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.03.003>.
- Wright, Kenneth P., Andrew W. McHill, Brian R. Birks, Brandon R. Griffin, Thomas Rusterholz, e Evan D. Chinoy. «Entrainment of the Human Circadian Clock to the Natural Light-Dark Cycle». *Current biology : CB* 23, fasc. 16 (2013): 1554–58. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.06.039>.
- Xie, Yun-Tian, Qi Liu, e Yu-Xuan Liu. «Domino effect of evening chronotype: How chronotype topples adolescent mental health through sleep and social functioning». *World Journal of Psychiatry* 16, fasc. 2 (2026): 113937. <https://doi.org/10.5498/wjp.v16.i2.113937>.
- Zhao, Yang, Ji-Wu Liao, e Qiao-Ting Huang. «Role of chronotype in depression». *World Journal of Psychiatry* 15, fasc. 10 (2025): 109087. <https://doi.org/10.5498/wjp.v15.i10.109087>.
- Zhou, Jieying, Fan-Chi Hsiao, Xuliang Shi, et al. «Chronotype and Depressive Symptoms: A Moderated Mediation Model of Sleep Quality and Resilience in the 1st-year College Students». *Journal of Clinical Psychology* 77, fasc. 1 (2021): 340–55. <https://doi.org/10.1002/jclp.23037>.
- Zou, Haowen, Xumiao Wang, Ciqing Bao, et al. «Impact of Chronotype on Depression: The Mediating Roles of Rumination and Perceived Stress». *Chronobiology International* 42, fasc. 7 (2025): 864–78. <https://doi.org/10.1080/07420528.2025.2511263>.
- Zou, Haowen, Hongliang Zhou, Rui Yan, Zhijian Yao, e Qing Lu. «Chronotype, circadian rhythm, and psychiatric disorders: Recent evidence and potential mechanisms». *Frontiers in Neuroscience* 16 (agosto 2022): 811771. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.811771>.