



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-
Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2016/2017

Campus Universitario di Savona

ANALISI E GESTIONE DELL' IGIENE DEL SONNO IN PAZIENTI CON DOLORE CRONICO: REVISIONE DELLA LETTERATURA

Candidati:

Dott. FT Alessandro Stassi

Dott. FT Fabio Ribotta

Relatore:

Dott.ssa FT OMPT Martina Zaninetti

ABSTRACT

I disturbi del sonno nei pazienti affetti da dolore cronico riducono drasticamente la qualità della vita, delle relazioni personali e l'efficienza nel contesto lavorativo, andando così a costituire un grave problema socio-economico con grave impatto nella vita del paziente. Si stima che la prevalenza dei disturbi del sonno in pazienti con dolore cronico muscolo-scheletrico sia dal 50% al 80%.

L'obiettivo di questo elaborato è duplice; il primo è quello di esaminare i fattori biopsicosociali che possono determinare l'instaurarsi e il mantenimento di problematiche del sonno in pazienti con dolore cronico derivante da disordini muscolo-scheletrici. Il secondo è di analizzare le diverse proposte terapeutiche presenti in letteratura, in modo da offrire il miglior trattamento disponibile per una più accurata gestione del sonno sia per il paziente che per il clinico.

Da Luglio 2017 ad Aprile 2018 sono state consultate le banche dati online di *Medline*, *PEDro* e *Cochrane Library*. Sono stati inclusi 11 studi per quanto riguarda l'analisi dei fattori di rischio e 12 studi per l'analisi delle proposte di trattamento. Dalla letteratura si evidenzia come il dolore, la depressione, l'ansia, la catastrofizzazione e il pre-sleep-arousal vengono considerati fattori predittivi per l'insorgenza dei disturbi del sonno. Inoltre vi è grande correlazione tra sonno disturbato e low back pain, tanto che quando vi è presente uno dei due quadri patologici si suggerisce di indagare anche l'altro.

La terapia cognitiva comportamentale legata all'insonnia (CBT-I) è risultata efficace e deve essere indicata come prima scelta di trattamento nei disturbi del sonno, associata ad uno stile di vita sano ed attivo. Anche se vi è correlazione tra insonnia, sintomi depressivi e dolore cronico, non è ancora chiaro in che modo si correlino tra loro; per questo è auspicabile un trattamento multidisciplinare diretto all'insonnia, al disturbo muscolo-scheletrico e ai fattori concomitanti/perpetuanti tali impairments. Il trattamento farmacologico, in questa tipologia di pazienti, dovrebbe essere valutato come seconda scelta o come terapia integrativa nel caso le precedenti terapie non portassero a risultati soddisfacenti, tenendo conto dei possibili eventi avversi.

INDICE

1-PRESUPPOSTI TEORICI	3
1.1- Definizione di insonnia.....	3
1.2- Classificazione: insonnia primaria e secondaria.....	3
1.3- Caratteristiche dell' insonnia.....	3
1.4- Modelli interpretativi del sonno.....	5
1.5- Correlazione tra insonnia e dolore muscolo- scheletrico cronico.....	8
1.6- Correlazione tra insonnia e CLBP.....	11
1.7- Trattamento con terapia cognitivo-comportamentale specifica per l' insonnia (CBT-I).....	11
1.7.1- Terapia del controllo dello stimolo del sonno (Stimulus Control Therapy).....	13
1.7.2- Terapia di restrizione del sonno (Sleep Restriction Therapy).....	15
1.7.3- Educazione sull'igiene del sonno.....	16
1.7.4- Terapia cognitiva.....	19
1.7.5- Esercizi di rilassamento.....	19
1.8- Valutazione e misure di outcome.....	20
1.9- Obiettivi dell'elaborato.....	21
2- MATERIALI E METODI	22
2a- Obiettivo 1 Alessandro Stassi.....	22
2b- Obiettivo 2 Fabio Ribotta.....	23
2b.1- Analisi della qualità metodologica degli RCT.....	26
3- RISULTATI	27
3a- Obiettivo 1 Alessandro Stassi.....	27
3a.1- Selezione degli Studi.....	27
3a.2- Caratteristiche degli Studi.....	27
3b- Obiettivo 2 Fabio Ribotta.....	35
3b.1- Selezione degli studi.....	35
3b.2- Valutazione metodologica degli studi:.....	37
3b.3- Caratteristiche degli studi:.....	38
4- DISCUSSIONE	46
4.1- Disturbi del sonno in pazienti con dolore cronico muscolo-scheletrico: fattori di rischio.....	46
4.2- Disturbi del sonno in pazienti con <i>Chronic Low Back Pain</i> : Trattamento.....	48
4.3- Limiti degli studi ed implicazioni per la ricerca futura.....	50
5- CONCLUSIONI	53
BIBLIOGRAFIA	55

1- PRESUPPOSTI TEORICI

1.1- Definizione di insonnia

La World Health Organization definisce l'insonnia come un problema nell'iniziare e/o nel mantenere il sonno o nella carenza di sonno ristoratore che si verifica almeno 3 notti a settimana ed è associata a difficoltà o a disabilità durante le attività del giorno (1).

1.2- Classificazione: insonnia primaria e secondaria

-Insonnia "Primaria": il termine insonnia primaria è stato adottato dall'American Psychiatric Association (APA) ed è usato per indicare un'entità diagnostica propria e non un sintomo di un'altra condizione medica o psichiatrica.

L'APA specifica che da definizione l'insonnia primaria deve avere una durata di un mese e stabilisce che la diagnosi deve essere fatta quando il disagio predominante è la difficoltà ad iniziare o mantenere il sonno o il sonno non è ristoratore. In entrambi i casi, il reclamo deve essere associato ad un disagio significativo e a disabilità durante il giorno e non deve essere il risultato di altri disturbi medici, psichiatrici o del sonno (2).

-Insonnia "Secondaria" o "comorbid insomnia": storicamente si è definita come insonnia secondaria, invece, la condizione nella quale i disturbi del sonno iniziavano a presentarsi successivamente alla comparsa di un'altra patologia che potesse interferire direttamente o indirettamente con il sonno o predisporre ad un suo impoverimento o ad un impoverimento di tutte le sue variabili. Tuttavia, è più opportuno riferirsi a questa condizione con i termini "*comorbid insomnia*", in quanto il rapporto causale che sembra esserci tra le diverse patologie deve essere ancora accertato (2,3,4).

1.3- Caratteristiche dell' insonnia

L' insonnia si differenzia rispetto al tempo di presentazione in tre categorie: episodica, persistente e ricorrente. La severità è definita, il più delle volte, unicamente in termini di frequenza del disturbo.

L' insonnia che dura almeno 1 mese, ma meno di 3 mesi, è definita episodica.

E' definita, invece, come persistente quando i sintomi persistono senza periodi di remissione per almeno 3 mesi.

Infine si definisce ricorrente quando si presentano 2 o più episodi di insonnia episodica in un anno (2).

Ad oggi nessuno studio utilizza modelli di rischio per valutare la storia naturale dell'insonnia, quindi non c'è modo di definire la "cronicità" in termini legati alla severità del disturbo (5). Infine, la gravità viene definita in termini sia di frequenza dei sintomi che di intensità. Entrambi i domini possono essere applicati all'insonnia, sebbene solo la frequenza dei sintomi tende ad essere considerata un parametro rilevante da tenere in considerazione. Non esiste una soglia fissa per distinguere i sintomi "frequentissimi" dai "non frequentissimi". La maggior parte dei ricercatori clinici considera "frequentissimi" gli episodi che si verificano 3 o più notti a settimana. Questo *cut-off* potrebbe avere più a che fare con la convinzione intrinseca che meno di tre notti a settimana è considerato un valore "normale", piuttosto che a dei veri valori studiati in laboratorio (5).

Il problema nel definire la severità dell'insonnia in base alla frequenza del sintomo è condizionato da due fattori:

- i sintomi dell'insonnia normalmente non si manifestano tutte le notti;
- indirettamente si afferma che più frequenti sono i sintomi, più il disturbo è grave.

Anche se solitamente sintomi più sporadici sono legati a fattori psicosociali ed ambientali e spesso non sottendono ad alcuna patologia, non significa che siano meno severi.

Per quanto riguarda l'intensità, non esistono criteri diagnostici riconosciuti per definire la "severità" di presentazione. La maggior parte dei ricercatori e dei clinici per definire la soglia tra un sonno normale o anormale considera:

- 30 minuti o più per addormentarsi (latenza al sonno);
- 30 minuti o più di veglia dopo essersi addormentati e risvegliati nel sonno.

Per quanto riguarda il sonno totale, il *cut-off* è comunemente fissato a 6-6,5 ore per notte. La difficoltà riscontrata dai ricercatori nel stabilire valori di *cut-off* generalizzabili è grande (5); in parte a causa dei numerosi fattori personali, come età, quantità di sonno basale necessaria e sonno "assunto" precedente all'insonnia. Inoltre, persone che normalmente impiegano 2 ore ad addormentarsi, ma prolungano dello stesso tempo il sonno, raggiungono livelli di sonno totali adeguati, pur manifestando chiaramente sintomi dell'insonnia.

E' importante ribadire come l'insonnia non sia definita solo dalla perdita del sonno totale, ma anche come una condizione che può inficiare altri parametri relativi al sonno, come la difficoltà ad addormentarsi o lo svegliarsi dopo essersi addormentati, anche laddove il tempo totale di sonno sia invariato. Sebbene sia accettato che la privazione del sonno porti a difficoltà durante le attività del giorno, come difficoltà a concentrarsi, maggior irritabilità o stanchezza generale, anche in pazienti con insonnia senza privazione di sonno si può assistere a questo fenomeno. Infatti, anche se la quantità di sonno è sufficiente, la qualità potrebbe subire variazioni.

E' stato dimostrato che pazienti con insonnia hanno una micro architettura del sonno disturbata e mostrano una maggiore attività EEG ad alta frequenza (6). L'attività EEG ad alta frequenza è associata maggiormente a stati di veglia e di allerta. Inoltre questo tipo di attività, che appare essere indipendente dalla continuità del sonno, si è dimostrata essere ben correlata con la percezione dei pazienti riguardo la loro quantità e qualità di sonno (7). La continuità del sonno (*sleep continuity*) si riferisce alla velocità con la quale il sonno inizia ed al grado con il quale si consolida. Le 5 variabili che definiscono la continuità del sonno sono: la latenza del sonno (*sleep latency*); la frequenza di risvegli notturni (*frequency of nocturnal awakenings*); il tempo di veglia dopo l'essersi addormentato (*wake after sleep onset*); il tempo di sonno totale (*total sleep time*); l'efficienza del sonno in percentuale (*sleep efficiency %*).

1.4- Modelli interpretativi del sonno

Il sonno è regolato da tre grandi sistemi fisiologici (8) (Figura 1):

- 1- un sistema omeostatico che aumenta l'impulso del sonno con l'aumento delle ore trascorse restando svegli;
- 2- un processo circadiano che genera un ritmo biologico del sonno e della sveglia quotidianamente;
- 3- un sistema eccitatorio che promuove la vigilanza in opposizione all'impulso a dormire.

Il sistema omeostatico lavora per mantenere una determinata quantità di sonno in accumulo per le notti successive. L'impulso della necessità di dormire è determinato dalla quantità di sonno acquisita precedentemente e dalla quantità di attività svolte durante le ore di veglia.

La privazione del sonno è seguita da un aumentato impulso al sonno e quando si dorme in eccesso si ripristina l'equilibrio.

Dormire troppo, tuttavia, porta ad avere una minore propensione a voler dormire o ad ingaggiare un sonno più corto e superficiale durante le successive opportunità per dormire.

Il sistema circadiano genera un ritmo di circa 24 ore tra sonno e veglia che è indipendente dal sistema precedente. Studi su uomini ed animali hanno definito le determinanti genetiche di questo ritmo (9).

Nell'uomo il ritmo endogeno circadiano normalmente è poco più di 24 ore (10), anche se l'esposizione a stimoli ambientali, specialmente alla luce, potrebbe farlo cambiare.

Il sistema eccitatorio si contrappone allo stimolo del sonno promuovendo la vigilanza. Questo sistema può essere attivato da stress, situazioni emotive e stimolazioni ambientali, solitamente quando l'organismo considera ciò che accade intorno come situazione a rischio.

Diversi modelli eziologici ipotizzano che alla base dell'insonnia giochi un ruolo fondamentale il sistema eccitatorio (11).

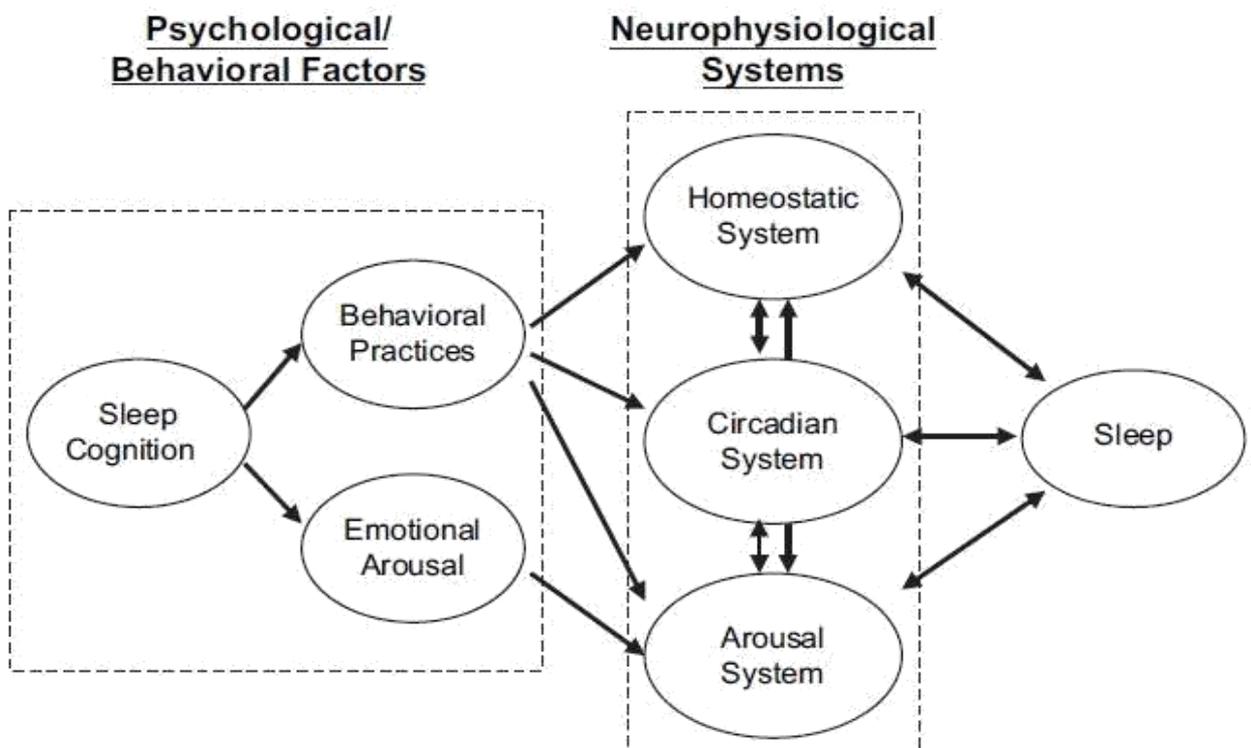


Figura 1. Il modello mostra l'interazione dei diversi sistemi sul sonno (Yang et al. 2006).

Tuttavia, anche se esistono diversi modelli interpretativi per descrivere l'insonnia ed il suo instaurarsi come condizione cronica, quello più diffuso è il modello comportamentale a tre fattori di Spielman (Figura 2).

Il modello delinea come insorga l'insonnia e come da acuta diventi cronica e possa auto-perpetuarsi; esso è basato sull'interazione di tre fattori: i primi due (fattori predisponenti e precipitanti) rappresentano come l'insonnia possa instaurarsi, mentre il terzo (fattore perpetuante) mostra come il comportamento possa modulare lo stato di cronicità (12).

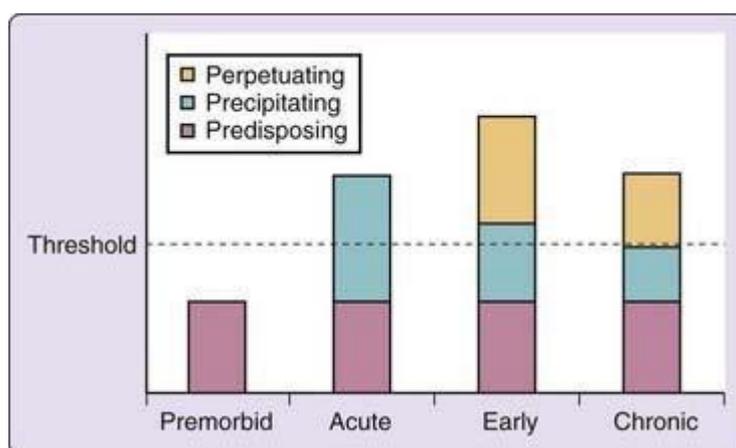


Figura 2. Modello "3P" di Spielman (Perlis et al., 2010).

I fattori predisponenti si estendono per tutto lo spettro biopsicosociale; spesso sono presenti fattori biologici, come aumentato metabolismo basale, iperattività o alterazioni importanti dei sistemi dei neurotrasmettitori associati al sonno e alla vigilanza.

I fattori psicologici includono l'elevata preoccupazione o la tendenza a rimuginare eccessivamente. I fattori sociali, anche se raramente indagati a livello teorico, possono includere delle particolarità, come avere un partner con orari diversi dai propri oppure l'adozione di un pattern di sonno diverso da quello preferibile per cause lavorative o altro.

I fattori precipitanti sono i fattori che innescano l'inizio dei disturbi del sonno e spesso sono correlati ad eventi della vita stressanti (ad es. dolore o disturbi dell'umore, mentali etc.).

I fattori perpetuanti, infine, si riferiscono al comportamento che la persona sofferente di insonnia adotta per contrastare o convivere con il disturbo stesso. La ricerca ed il trattamento si sono focalizzati su 3 tipi di fattori perpetuanti: la pratica di attività non

collegate al sonno nel letto, la tendenza a stare svegli a letto e la tendenza a spendere quantità di tempo eccessive nel letto (inteso come tempo totale, sia dormendo che restando svegli).

Si riferisce a “tempo eccessivo passato nel letto” quando il paziente ha la tendenza ad andare a letto prima o ad alzarsi dopo del solito o a fare dei pisolini durante il giorno. Il paziente adotta queste modifiche per aumentare la possibilità di dormire di più; questi accorgimenti diventano facilmente reiterabili nel tempo per “recuperare” il sonno perso e migliorare la fatica percepita durante le attività giornaliere. Tuttavia questa tendenza, nel lungo periodo, è problematica poiché porta ad una mancata corrispondenza tra l’opportunità di dormire e l’abilità di farlo (13,14).

Più frequente è questa tendenza, più facilmente la persona trascorrerà maggior tempo sveglia nel letto invece di dormire, instaurando così comportamenti scorretti e portando ad un mancato controllo dello stimolo del sonno.

La maggior parte dei modelli, comunque, categorizzano l’insonnia come un disturbo dato da una condizione di *iper-arousal* di diversi sistemi. Gli elevati livelli di *arousal* raggiunti e la ricorrenza con i quali si ripresentano sono incompatibili con il sonno ed il suo ciclo e possono portare all’instaurarsi di atteggiamenti non adeguati che, nel lungo periodo, perpetuano il disturbo fino alla cronicizzazione (13).

1.5- Correlazione tra insonnia e dolore muscolo- scheletrico cronico

In clinica, la prevalenza dei disturbi del sonno spazia dal 50% al 70% tra i pazienti che presentano disturbi cronici non maligni (15).

Molti pazienti riportano come l’insonnia sia abbastanza severa da interferire con le attività quotidiane e come il sonno disturbato aumenti la severità del dolore (16). Per la maggior parte dei pazienti con dolore cronico, tuttavia, il sonno frammentato è un aspetto secondario della propria condizione, sebbene sia molto stressante e possa aumentare il livello di disabilità e distress emozionale (17).

Alcuni ricercatori hanno supposto che alcuni fattori comportamentali possano contribuire al mantenimento dei disturbi del sonno nei pazienti con dolore cronico (18).

L’intervento della terapia cognitiva-comportamentale (CBT-I) mira a cambiare quegli atteggiamenti comportamentali che potrebbero essere la causa del perpetrarsi dei disturbi del sonno, anche se la fonte maggiore dell’insonnia risulta essere o essere stata

il dolore. Il modello di Spielman (12) suggerisce chiaramente come l'insonnia cronica venga mantenuta da fattori perpetuanti che sono maggiormente di natura cognitiva e comportamentale, indipendentemente dai principali fattori scatenanti (Figura 3). Queste linee di pensiero suggeriscono come trattamenti per l'insonnia primaria dovrebbero essere efficaci anche per l'insonnia considerata come comorbidità. Un'eccezione plausibile sarebbe nella condizione dove la patologia concomitante sia fattore causale e perpetuante della condizione dell'insonnia. Questo scenario è verosimilmente il caso dove l'insonnia sia secondaria al dolore cronico che, dopo essere stata innescata, viene mantenuta nel tempo da uno stato di grande *arousal* che deriva dall'esperienza quotidiana del dolore (19).

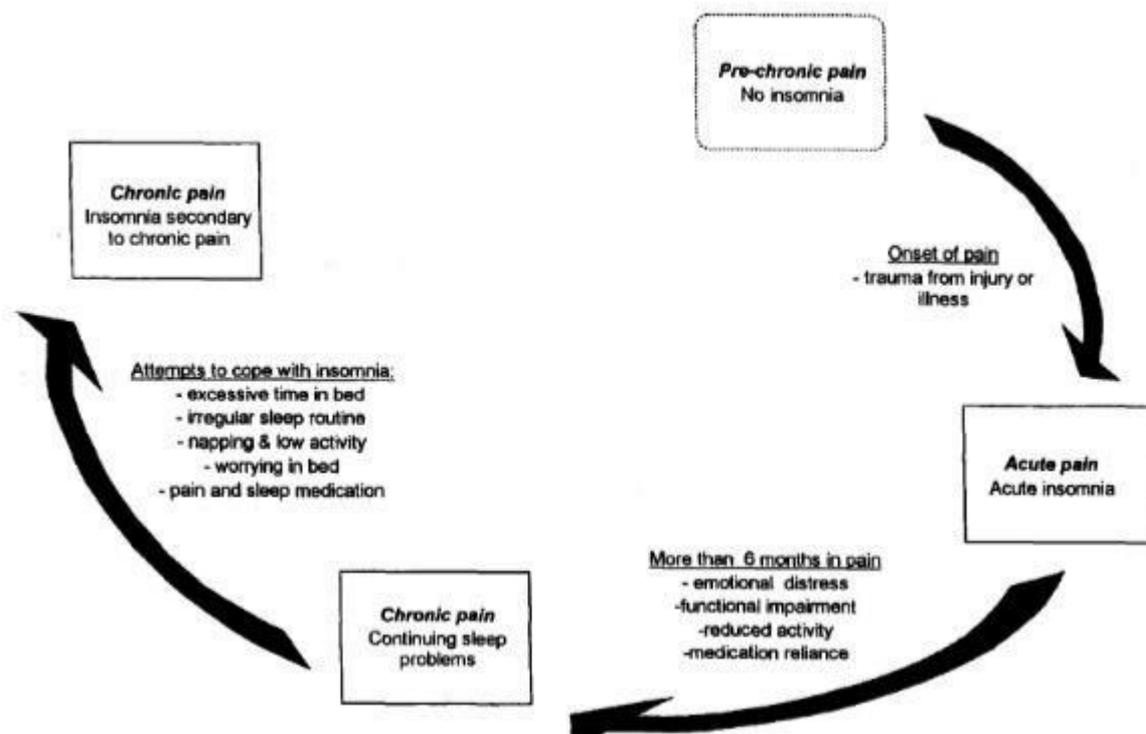


Figura 3. Modello concettuale che mostra lo sviluppo dell'insonnia secondaria al dolore cronico (Currie et al. 2000).

Dalla letteratura scientifica si evidenzia che persone con dolore muscolo-scheletrico cronico presentano alterazioni significative nell'insorgenza del sonno e nel suo mantenimento quando confrontati con un gruppo di controllo di pazienti di età e sesso uguali.

Il sonno è fondamentale per la riparazione, la crescita e la conservazione dell'energia dei tessuti (20). I pazienti con dolore riportano una maggiore intensità di dolore dopo una notte povera di sonno, determinando quindi una risposta iperalgica (21–23).

L'incremento del dolore riportato è direttamente correlato ad una diminuzione della qualità del sonno riferita dal paziente (23).

Aumentano le evidenze che suggeriscono come in soggetti con dolore cronico ci sia un deterioramento del ciclo dolore-sonno: il dolore porta ad una diminuzione del sonno che a sua volta porterà ad un aumento del dolore il giorno successivo, creando ulteriori disturbi del sonno la notte successiva. Questo fenomeno si è riscontrato anche in altre condizioni di dolore cronico, quali ustioni e fibromialgia e in individui sani dove la deprivazione del sonno è stata indotta (21,24).

La relazione bidirezionale tra sonno e dolore è supportata da diverse basi neurobiologiche condivise tra i due disturbi.

Diversi studi hanno rilevato che il segnale dopaminergico e oppioidergico abbiano un effetto sia positivo che negativo (25).

Cambiamenti strutturali e funzionali in aree simili del cervello, come l'attivazione dell'area limbica, sono stati trovati in pazienti sia con dolore sia con insonnia. Inoltre la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e la diminuzione dei fattori neurotrofici derivati dal cervello sono correlati sia al dolore cronico sia all'insonnia (26,27).

I disturbi del sonno sono comuni nelle persone con dolore cronico; si stima che dal 53 all'88% presentino sintomi di insonnia (28–30). E' risultato che i pazienti con dolore hanno più disturbi del sonno rispetto a soggetti senza dolore (31) e questo fa crescere le evidenze riguardo la relazione reciproca tra dolore e disturbi del sonno (32).

Tuttavia non tutti i soggetti con dolore sviluppano disturbi del sonno, suggerendo la presenza di altri fattori che agiscono su di essi.

L'“eccitazione cognitiva” (eccessiva attività mentale), che si manifesta con la rimuginazione, è sempre stata collegata all'insonnia (33,34).

I tentativi per identificare il contenuto dei pensieri nel pre-sonno hanno stabilito che nell'ordine dei capitoli la maggior parte dei soggetti con insonnia pensava al proprio disturbo del sonno, ma anche ad altre tematiche come la famiglia, il lavoro, e le sensazioni fisiche (35). Il pensiero del dolore è predittivo di una latenza maggiore ad

addormentarsi. Rispetto ai soggetti senza disturbi del sonno, quelli con dolore cronico risultano avere un *arousal* pre-sonno maggiore (28,36).

Ricerche sul dolore hanno, inoltre, evidenziato come la catastrofizzazione sia un fattore predittivo per uno scarso adattamento al dolore; la catastrofizzazione si riferisce a pensieri negativi, esagerati rispetto ad un'esperienza dolorosa reale o anticipata (37) ed è fortemente correlata ad una maggiore intensità del dolore (38–40).

I meccanismi psicologici proposti, attraverso i quali la catastrofizzazione influisce sull'esperienza dolorifica, sono l'aumento dell'attenzione, la valutazione negativa del dolore, che può portare a ipervigilanza, il coping maladattativo e lo stress (37). E' possibile che questi meccanismi possano contribuire all'instaurarsi di disturbi del sonno (41).

Altri fattori, che sono risultati correlati ai disturbi del sonno in pazienti con dolore cronico, sono depressione e ansia (29,42,43).

Recenti studi hanno rilevato un'alta prevalenza di depressione e ansia nei pazienti con dolore cronico muscolo-scheletrico, come artrosi, artrite reumatoide, fibromialgia e *Chronic Low Back Pain*. Queste condizioni psicologiche possono influenzare l'efficacia del trattamento e il programma riabilitativo (29,44–46).

1.6- Correlazione tra insonnia e CLBP

Il Low Back Pain (LBP) è un fenomeno mondiale ed è stimato che dal 75% al 80% della popolazione adulta avrà almeno un episodio di LBP nel corso della vita (21,47,48) e di questi circa il 10% andrà incontro a cronicizzazione o dolore ricorrente (21,49).

Il *Chronic Low Back Pain (CLBP)* influisce negativamente sulla qualità della vita agendo sulle funzionalità fisiche, sul benessere psicologico e sul sonno (21).

La prevalenza dei disturbi del sonno nei pazienti con CLBP varia dal 50% all'80% (23,50).

Sia il CLBP sia i disturbi del sonno sono risultati correlati alla depressione: da una revisione si evidenzia come i pazienti con CLBP con depressione hanno più disturbi del sonno rispetto ai pazienti non depressi (21). L'insonnia, inoltre, aumenta il rischio di sviluppare CLBP (27).

1.7- Trattamento con terapia cognitivo-comportamentale specifica per l'insonnia (CBT-I)

Le terapie cognitive-comportamentali più comuni per l'insonnia cronica sono: il controllo dello stimolo del sonno, la restrizione del sonno, l'educazione sull'igiene del sonno, tecniche di rilassamento e terapia cognitiva. Normalmente il programma terapeutico include tre o più delle componenti citate.

Gli interventi di prima linea sono caratterizzati dalle terapie cognitive-comportamentali: vengono fornite istruzioni sulla corretta igiene del sonno e si applicano le metodiche di controllo dello stimolo del sonno e/o restrizione del sonno; nel caso i sintomi siano persistenti, potrebbe essere di aiuto una terapia farmacologica (51).

1.7.1- Terapia del controllo dello stimolo del sonno (Stimulus Control Therapy "SCT")

Questa modalità di trattamento è raccomandata sia per i problemi di inizio del sonno che di mantenimento (52).

Secondo la American Academy of Sleep Medicine, questa componente è considerata la prima linea di intervento nel trattamento dell'insonnia cronica (53), in grado di dare buoni risultati anche come unica terapia. Le istruzioni per il controllo dello stimolo del sonno hanno l'obiettivo sia di limitare la quantità totale di tempo che il soggetto spende nel letto quando è sveglio, che di scoraggiare comportamenti errati in camera da letto o nel letto. Queste limitazioni fanno sì che si vada a rafforzare l'associazione tra letto/camera da letto e tempo per dormire con un sonno ristoratore e ben consolidato.

Le istruzioni date al paziente sono:

1. Coricarsi con l'intenzione di dormire solo quando si è assonnati;
2. Evitare ogni comportamento nel letto o nella camera da letto che non sia dormire o l'attività sessuale;
3. Una volta coricati per dormire, alzarsi nuovamente dal letto se non si prende sonno entro 15-20 minuti;
4. Ritornare nel letto solo quando molto assonnati;
5. Fissare un orario di sveglia uguale per tutti i giorni della settimana indipendentemente dalla quantità di sonno ottenuta.

I punti 3 e 4 sono da ripetere fino a quando non si riesce nell'intento di addormentarsi.

Alcuni clinici consigliano di lasciare il letto non appena ci si senta “ben svegli” o nel caso ci si senta disturbati dal fatto di essere già svegli, per evitare il comportamento di guardare continuamente l’orologio.

La terapia del controllo dello stimolo si basa sull’idea originaria di Bootzin et al. (52) ed è un’applicazione diretta di un principio comportamentale nei problemi di insonnia. Nel condizionamento classico, se uno stimolo è associato con una sola risposta, è molto probabile che si avrà quella risposta. Se, invece, lo stimolo è associato a più risposte, vi è una minor probabilità che esprima una determinata risposta. Applicando il concetto al problema dell’insonnia, troppo spesso vengono associati ai normali stimoli del sonno (letto, camera da letto, notte) numerose risposte che non siano il sonno. Per cercare di contrastare l’insonnia, il soggetto trascorre più tempo nel letto sveglio e si adopera in diverse attività (Figura 4). Sebbene in un primo momento sembrano essere efficaci, nel lungo periodo queste pratiche portano ad decondizionamento dallo stimolo classico “sonno” e ad elicitare, invece, numerose altre risposte.

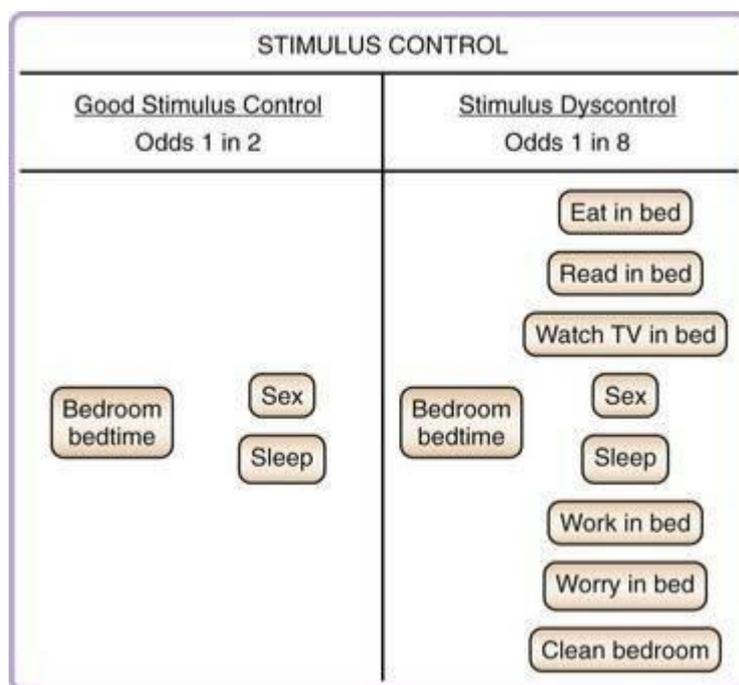


Figura 4. Controllo degli stimoli adeguati e disfunzionali (Perlis et al. 2010).

L’implicazione terapeutica di questa prospettiva è quella di correggere e controllare la risposta “sonno” allo stimolo letto/camera da letto/“tempo di dormire”.

In questo modo le uniche due risposte associate rimangono letto-attività sessuale e letto-sonno.

Inoltre l'indicazione di far lasciare il letto se non ci si dovesse addormentare prima di 15-20 minuti rafforza il condizionamento della risposta "prendere sonno rapidamente".

Quando le indicazioni del controllo dello stimolo vengono praticate, spesso i pazienti dormono meno di quanto non avrebbero fatto se fossero rimasti nel letto. Tuttavia, questa perdita di sonno, come nella terapia di restrizione del sonno, aumenta la sonnolenza e prepara al rafforzamento dell'associazione stimolo per dormire e dormire. Regolarizzare il sonno influenza a sua volta il sistema circadiano e spesso si può notare la scelta di una fase per dormire preferita e una miglior preparazione ad essa. Questo allineamento promuove direttamente una buona qualità del sonno e rinforza l'associazione tra sonno-orario preferito-ritmo circadiano. La terapia del controllo dello stimolo, anche se generalmente ben tollerata, potrebbe essere controindicata per i pazienti che possono presentare disturbi dell'umore, epilessia, parasonnie o soggetti a rischio di caduta. La relativa perdita di sonno iniziale potrebbe comportare un abbassamento dei valori soglia per l'instaurarsi dei fenomeni tipici delle suddette condizioni o un aumento della fatica e calo di concentrazione nei soggetti a rischio di cadute (5).

1.7.2- Terapia di restrizione del sonno (Sleep Restriction Therapy "SRT")

Anche questa modalità è raccomandata sia per i disturbi nell'iniziare il sonno che nel mantenerlo.

La terapia di restrizione del sonno esige che la quantità di tempo trascorsa nel letto dal paziente sia uguale alla quantità di tempo totale di sonno solita (54).

Il paziente deve quindi stabilire insieme al clinico:

1. Un orario fisso in cui svegliarsi al mattino;
2. Diminuire l'opportunità di dormire, limitando il tempo trascorso nel letto al tempo totale medio solitamente assunto (dato raccolto tramite diario del sonno).

La restrizione non può essere meno di 4.5 ore di sonno per notte.

Una volta che i parametri sono stati decisi, il paziente deve coricarsi in ritardo cosicché il tempo trascorso nel letto e quello totale di sonno siano uguali. Inizialmente questo porta ad una perdita di sonno da lieve a moderata e normalmente corrisponde ad una

diminuzione della latenza nell'addormentarsi e nello svegliarsi dopo essersi addormentati.

Nella prima fase del trattamento, il paziente dorme di meno, ma in maniera più consolidata. Appena l'efficienza del sonno aumenta, il paziente viene istruito ad aumentare gradualmente la quantità di tempo spesa nel letto.

Il dosaggio stimato è, solitamente, un incremento progressivo di 15 minuti; fino a quando i dati del diario del sonno mostrano che nella settimana precedente il sonno è stato efficiente (90% o più del tempo speso nel letto è stato dormendo [Tempo totale di sonno/Tempo speso nel letto]) (54).

Un'efficienza dall'85% al 90% non comporta un aumento del tempo di sonno e meno dell'85% risulta in una riduzione di 15 minuti. Sono, tuttavia, possibili alcune variazioni, ad esempio il *cut-off* può essere accordato all'85% oppure gli incrementi o decrementi possono essere diversi dai 15 minuti standard, o ancora, le variazioni possono essere pianificate ad intervalli di più di una settimana.

Un paradosso di questa terapia è di chiedere di "dormire meno" al paziente che già di per sé ha un disturbo del sonno. Un'altra particolarità è che il paziente che prima aveva difficoltà ad addormentarsi, probabilmente nel corso della terapia avrà difficoltà a rimanere sveglio fino all'ora prestabilita.

Questo intervento si pensa sia efficace per due motivi:

1. Previene comportamenti scorretti del paziente riguardo l'allungamento del tempo passato nel letto per gestire il proprio disturbo del sonno;
2. L'iniziale perdita di sonno aumenta la pressione omeostatica per il sonno, che si traduce in minor tempo ad addormentarsi, meno risvegli notturni e maggior efficienza del sonno.

Anche in questa modalità, come per quella sul controllo dello stimolo del sonno, vi può essere controindicazione per le stesse categorie di pazienti, a causa dell'iniziale perdita di sonno (5).

1.7.3- Educazione sull'igiene del sonno

E' raccomandata un'adeguata educazione sull'igiene del sonno sia per problemi ad iniziare che a mantenere il sonno, come per le prime due modalità. L'educazione non deve essere usata come unica terapia, ma in un contesto multimodale (53). Le istruzioni che vengono date sono rivolte a quei comportamenti che possono influenzare la

quantità e la qualità del sonno e di conseguenza possono aiutare a rinforzare il risultato di altri interventi intrapresi (5) (Tabella 1).

Tabella 1- Istruzioni sull'igiene del sonno.

1	Dormi solo quanto ne hai necessità per sentirti riposato il giorno successivo. Diminuire il tempo trascorso nel letto aiuta a rendere il sonno più solido e profondo. Un tempo eccessivo nel letto porta ad un sonno più superficiale e frammentato. Alzati sempre alla stessa ora il giorno dopo, non importa quanto poco hai dormito.
2	Alzati sempre alla stessa ora, 7 giorni alla settimana. Un orario regolare per alzarsi porta ad un periodo di sonno regolare ed aiuta a programmare il tuo "orologio biologico".
3	Fai attività fisica regolarmente. Fai in modo che l'attività fisica non avvenga entro 3 ore o quando dovresti andare a dormire. L'attività fisica aiuta a dormire meglio e più profondamente.
4	Assicurati che il letto sia comodo e lontano da luce e rumori. Questi accorgimenti diminuiscono la possibilità che tu stia sveglio fino a tardi. Anche i rumori che non ti svegliano potrebbero disturbare il sonno. Tappeti, tende e porte chiuse potrebbero aiutarti.
5	Assicurati che la temperatura sia confortevole. Il caldo o il freddo eccessivo potrebbero disturbare il tuo sonno.
6	Mangia regolarmente e non andare a letto affamato. La fame può disturbare il sonno. Uno snack leggero potrebbe aiutare (specialmente i carboidrati), ma cibi "pesanti" sono da evitare.
7	Evita di bere eccessivamente la sera. Diminuirà il bisogno di andare al bagno durante la notte.
8	Non assumere caffeina. Le bevande e i cibi contenenti caffeina (caffè, tè, cola, cioccolata) possono causare difficoltà ad addormentarsi, risvegli notturni e sonno superficiale. Anche la caffeina assunta alla mattina presto può portare a disturbi notturni.
9	Evita l'alcool di sera. Sebbene aiuti le persone tese a rilassarsi, aumenta i risvegli notturni.
10	Fumare può disturbare il sonno. La nicotina è uno stimolante, perciò cerca di non fumare durante le notti in cui hai problemi a dormire.
11	"Non portare i problemi a letto". Pianifica durante la sera la risoluzione ai tuoi problemi o le attività/lavoro del giorno successivo. Preoccuparsi potrebbe ritardare l'inizio del sonno e portare ad un sonno superficiale.
12	Non cercare di addormentarti. Questo peggiora solo il problema. Invece è meglio alzarsi, accendere la luce e fare dell'altro. Non fare attività troppo energica. Tornare a letto quando si è assonnati.
13	Metti l'orologio sotto al letto o giralo in modo da non guardare l'ora. Guardare l'ora continuamente può portare a frustrazione, rabbia e preoccupazione.

Interventi di seconda linea: (Trattamenti aggiuntivi)

Gli interventi descritti di seguito non sono considerati come interventi di prima linea e spesso non sono stati inclusi negli interventi multimodali (55).

Ciò è dovuto alla loro scarsa/nulla efficacia se attuati come unica terapia o alla mancanza di dati attendibili. La loro somministrazione dovrebbe essere affidata alla capacità critica del clinico ed in un contesto di necessità. Ne è consigliato l'uso nel caso riescano ad alleviare o eliminare alcuni dei fattori precipitanti o perpetuanti della condizione, dopo aver tentato con terapie di prima linea, o per implementare il parziale successo dopo adeguata terapia multimodale (5).

1.7.4- Terapia cognitiva

Questo tipo di intervento è più adatto ai pazienti che sono preoccupati per le potenziali conseguenze dell'insonnia. Vi sono diverse terapie a disposizione e, sebbene differiscano nell'approccio, sono tutte basate sul fatto che i pazienti con insonnia hanno pensieri e credenze negativi sulla propria condizione di salute e sulle possibili conseguenze. Aiutare il paziente a gestire i suoi pensieri e le sue credenze può aiutarlo a diminuire l'ansia e la condizione di *arousal* associata all'insonnia (5).

1.7.5- Esercizi di rilassamento

Questa modalità è più indicata ai pazienti che descrivono il loro stato di insonnia come "incapacità a rilassarsi".

Esistono essenzialmente quattro forme di terapia di rilassamento; le diverse terapie hanno come target diversi sistemi fisiologici:

1. Il rilassamento muscolare progressivo diminuisce la tensione muscolare (56);
2. Il respiro diaframmatico è usato per indurre una forma di respiro sempre più lento, profondo e guidato dall'addome anziché dal torace (questa forma di respirazione è quella che naturalmente si instaura quando si inizia a dormire);
3. Il training autogeno si focalizza sull'aumento del flusso sanguigno periferico attraverso l'immaginazione di sentire tutte e quattro le estremità "calde";

4. Il rilassamento attraverso le immagini prevede che il paziente scelga un'immagine o una memoria rilassante e che la evochi sotto una prospettiva multisensoriale.

La maggior parte dei clinici sceglie il metodo in base alla preferenza e alla facilità di esecuzione da parte del paziente, paragonato alla diminuzione della condizione di *arousal*.

Come per le tecniche cognitive, anche le tecniche di rilassamento richiedono allenamento per essere usate efficacemente.

1.8- Valutazione e misure di outcome

Il primo strumento per le valutazioni prospettiche è il diario del sonno.

Permette al clinico di:

1. Valutare la severità dell'insonnia su una base giornaliera;
2. Identificare i comportamenti che mantengono l'insonnia;
3. Determinare se è presente un disturbo del sistema circadiano;
4. Raccogliere tutti i dati necessari per valutare e guidare il trattamento.

Le valutazioni con il diario richiedono che i pazienti tengano un registro giornaliero per una o due settimane cosicché i comportamenti ritenuti importanti siano annotati nel tempo.

Inoltre richiedono soggetti che siano in grado di stimare situazioni tipo: quanto tempo si impiega ad addormentarsi, quanto tempo si rimane svegli dopo essersi svegliati nella notte, etc. Indicativamente potrebbero essere registrate tutte le variabili importanti come: la latenza del sonno, frequenze dei risvegli notturni, il tempo di veglia dopo l'essersi svegliati durante il sonno e il tempo di sonno totale.

Oltretutto i dati raccolti potrebbero essere utilizzati per ricavare l'efficienza del sonno (calcolata in percentuale) che con una singola misura permette al clinico di valutare quanto l'opportunità di dormire e l'abilità di farlo siano differenti e secondariamente gli effetti del trattamento (5,14).

Per quanto riguarda le misure retrospettive della continuità del sonno, invece, sono utili il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) o l'Insomnia Severity Index (ISI).

Il PSQI è un questionario autocompilato dal paziente che misura la qualità del sonno. È stato utilizzato in numerosi studi ed è adatto per monitorare l'insonnia nella pratica clinica (57). Il questionario indaga la qualità del sonno, la latenza del sonno, la durata del sonno, l'efficienza del sonno, i disturbi del sonno, l'uso di farmaci per il sonno e la disfunzione diurna (58).

L'ISI è una scala validata per valutare la severità dell'insonnia secondo i criteri diagnostici dell'insonnia primaria del Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV). Il punteggio va da 0 a 28 e viene così interpretato: 0-7 assenza di insonnia, 8-14 insonnia lieve, 15-21 insonnia moderata, 22-28 insonnia severa. L'ISI ha un accettabile livello di consistenza interna ($\alpha=0.76-0.78$; item total $r=0.36-0.67$ Cronbach's alpha = 0.81) e una buona validità (59), inoltre mostra una buona sensibilità ai cambiamenti dell'insonnia durante il trattamento (60).

1.9- Obiettivi dell'elaborato

Questo lavoro si pone principalmente due obiettivi. Il primo è quello di analizzare a fondo la correlazione esistente tra l'insonnia e il dolore cronico muscolo-scheletrico, in particolare nel *Chronic low back pain*. L'analisi delle caratteristiche, dei fattori predisponenti e/o eventualmente scatenanti, fattori prognostici ed epidemiologici verrà affrontata nella prima parte. Il secondo obiettivo, invece, è quello di analizzare l'efficacia delle diverse proposte terapeutiche presenti in letteratura per questa tipologia di pazienti.

2-MATERIALI E METODI

2a- Obiettivo 1 Alessandro Stassi

Per la redazione di questo elaborato è stata condotta una ricerca nella letteratura scientifica attuale seguendo le linee guida del PRISMA Statement 2009.

Sono state consultate le banche dati: Medline, Pedro e Cochrane Library.

1- Ricerca su Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov) tramite Pubmed.

	STRINGHE DI RICERCA	TOTALE RECORD OTTENUTI
1	<i>("sleep disorders" OR "sleep disturbance") AND ("risk factors" OR "predictors" OR "prognostic indicators" OR "psychosocial variables") AND "chronic pain"</i>	<i>n= 968</i>
2	<i>(("Risk Factors"[Mesh]) AND "Sleep Disorders, Intrinsic"[Mesh]) AND "Chronic Pain"[Mesh]</i>	<i>n= 10</i>
3	<i>(" yellow flags" OR "psychological factors" OR "anxiety" OR "depression disorder" OR "coping" OR "locus of control") AND ("sleep disorders" OR "insomnia") AND "chronic pain"</i>	<i>n= 181</i>

2- Ricerca su Pedro (<https://www.pedro.org.au/>)

	STRINGHE DI RICERCA	TOTALE RECORD OTTENUTI
1	<i>"sleep disturbance and chronic pain"</i>	<i>n= 26</i>

3- Ricerca su Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>)

	STRINGHE DI RICERCA	TOTALE RECORD OTTENUTI
1	<i>("sleep disorders" OR "sleep disturbance") AND ("risk factors" OR "predictors" OR "prognostic indicators" OR "psychosocial variables") AND "chronic pain" (8 Record)</i>	<i>n= 8</i>
2	<i>("yellow flags" OR "psychological factors" OR "anxiety" OR "depression disorder" OR "coping" OR "locus of control") AND ("sleep disorders" OR "insomnia") AND "chronic pain" (40 Record)</i>	<i>n= 40</i>

4- In seguito ad una prima analisi del materiale bibliografico si è proseguito con un'ulteriore ricerca dei Related Articles (5 Record).

Criteri di inclusione

- Articoli in lingua inglese
- Articoli scientifici disponibili in full-text
- Studi RCT e studi di coorte riguardanti: dolore cronico aspecifico muscolo-scheletrico (>3 mesi)
- Studi con punteggio maggiore di 5/10 della *PEDro Scale*.

Criteri di esclusione

- Studi inerenti a patologie non muscolo-scheletriche
- Studi su soggetti adolescenti
- Patologie muscolo-scheletriche specifiche quali: fibromialgia, LBP specifico, neuropatie, dolore radicolare, artrite reumatoide, dolore post chirurgico, cefalee
- Revisioni narrative/sistematiche, case report e studi pilota
- Lavori scientifici non disponibili in full-text
- Studi con scopi non inerenti alla ricerca effettuata.

2b-Obiettivo 2 Fabio Ribotta

Per la realizzazione di questo elaborato è stata condotta una ricerca nella letteratura scientifica attuale seguendo la linea guida del *PRISMA Statement 2009*.

Da Luglio 2017 ad Aprile 2018 sono state consultate le banche dati informatiche di: *Medline*, *PEDro* e *Cochrane Library*.

La ricerca degli articoli nelle banche dati on-line è stata condotta inserendo le seguenti parole chiave in lingua inglese, suddivise per ogni filone di ricerca.

1. Ricerca su *Medline* (www.ncbi.nlm.nih.gov) tramite *Pubmed* (con filtro *clinical trial* attivo):

	STRINGHE DI RICERCA	TOTALE RECORD OTTENUTI
1	(("Sleep Wake Disorders"[Mesh]) OR "Sleep Hygiene"[Mesh]) AND "Low Back Pain"[Mesh])	n = 15
2	(sleep hygiene OR insomnia OR sleep habits) AND ("low back pain" OR "chronic pain" OR chronic low back pain)	n = 77
3	Sleep management AND Chronic Low Back Pain	n = 16

2. Ricerca su PEDro (<https://www.pedro.org.au/>) :

STRINGHE DI RICERCA		TOTALE RECORD OTTENUTI
1	<i>Sleep habits</i>	n=14
2	<i>Sleep hygiene</i>	n =30
3	<i>Sleep AND back pain</i>	n =44

3. Ricerca su Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>):

STRINGHE DI RICERCA		TOTALE RECORD OTTENUTI
1	<i>(sleep hygiene OR sleep disorder) AND Chronic low back pain in "keywords,title & Abstract"</i>	n =45
2	<i>Sleep hygiene (MeSH)</i>	n =10

La revisione bibliografica condotta si è basata sui criteri di inclusione ed esclusione elencati in seguito.

Criteri di inclusione:

- Articoli redatti in lingua inglese
- Lavori scientifici disponibili in *full text*
- RCT
- Pazienti con disturbi del sonno e Chronic Low Back Pain di origine muscoloscheletrica
- Studi con punteggio superiore a 5/10 alla *PEDro Scale*.

Criteri di esclusione:

- Lavori scientifici non in lingua inglese
- Lavori non disponibili in *full-text*
- Studi non RCT
- Popolazione infantile e adolescente
- Studi con pazienti con LBP acuto (<3 mesi)
- Studi con pazienti con disturbi del sonno in assenza di CLBP

- Studi con pazienti con fibromialgia e dolore pelvico cronico
- Studi con pazienti in gravidanza
- Abstract* di cui non era disponibile l'articolo in *full-text* e pubblicazioni fruibili solo dopo pagamento.

2b.1-Analisi della qualità metodologica degli RCT

Per valutare la qualità metodologica degli studi (solo RCT) è stata utilizzata la “*Risk of Bias Tool*” (*Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials [RoB 2.0]*). La *RoB* è uno strumento *Cochrane* e la prima versione è stata presentata nel maggio 2005. La seconda versione, utilizzata in questo lavoro, risale al 2011 ed è diventata il metodo di valutazione dei bias raccomandato dalla *Cochrane Collaboration*.

La *RoB* è uno strumento utile per individuare il rischio di bias all'interno di studi randomizzati. La valutazione è strutturata in sette criteri e ognuno di essi viene ricercato dal valutatore all'interno dei capitoli dell'articolo in esame tramite una scrupolosa indagine.

Nello specifico, i criteri sono:

- Random sequence generation (selection bias)*
- Allocation concealment (selection bias)*
- Blinding of participants and personnel (performance bias)*
- Blinding of outcome assessment (detection bias)*
- Incomplete outcome data (attrition bias)*
- Selective reporting (reporting bias)*
- Other bias.*

La valutazione dei bias è suddivisa in “*Low Risk*”, “*Unclear Risk*” e “*High Risk*” a seconda che vi sia un basso/non chiaro/ alto rischio che il bias abbia compromesso la qualità metodologica dei *Randomized Control Trial* (sito www.riskofbias.info e “*Cochrane Handbook*” di *Higgins & Green* del 2011).

3-RISULTATI

3a-Obiettivo 1 Alessandro Stassi

3a.1-Selezione degli Studi

La ricerca degli studi è stata effettuata da Luglio 2017 ad Aprile 2018, i processi di elaborazione dei lavori scientifici sono semplificati nel diagramma di flusso (Figura 5) secondo le linee guida Prisma Statement 2009.

La ricerca iniziale ha portato all'identificazione di 1232 *Record* ottenuti tramite la ricerca nelle diverse banche dati on-line a cui sono stati aggiunti 5 *Addictional Record* per un totale 1238 *Record*.

Sono stati eliminati i duplicati arrivando così a 998 *Record*. Dopo la lettura dei titoli e degli abstract sono stati esclusi gli articoli non inerenti allo scopo della tesi arrivando a 40 *record*. Lo screening dei full-text ha portato all'esclusione di 29 *Record* per i motivi riportati nel diagramma di flusso.

Gli 11 *Record* rimasti sono stati inclusi nella presente revisione.

3a.2 Caratteristiche degli Studi

Le caratteristiche degli studi ottenuti dalla ricerca in letteratura sono riportate nella Tabella 2.

Sono studi cross sectional, case-control e longitudinal study ed analizzano la prevalenza dei disturbi del sonno nei pazienti con dolore aspecifico muscolo-scheletrico cronico e i fattori ambientali, psicologici, comportamentali predittori dell'insorgenza dei disturbi del sonno:

-3 studi prendono in considerazione pazienti con CLBP, 1 di questi (61) include anche pazienti con dolore all'arto inferiore (neuropatico);

-6 studi prendono in considerazione pazienti con dolore cronico. Tutti gli studi includono pazienti con dolore muscolo-scheletrico aspecifico cronico, ma 4 studi includono in minor percentuale anche pazienti con altri disturbi, quali neuropatie, cefalee, dolore pelvico, fibromialgia, dolore viscerale (41,62-64);

-1 studio prende in considerazione pazienti con disturbi miofasciali temporo-mandibolari cronici;

-1 studio prende in considerazione pazienti con dolore cronico di spalla includendo pazienti con: aspecific shoulder pain, lesione massiva di cuffia e capsulite adesiva.

Prisma Statement 2009 - Diagramma di Flusso

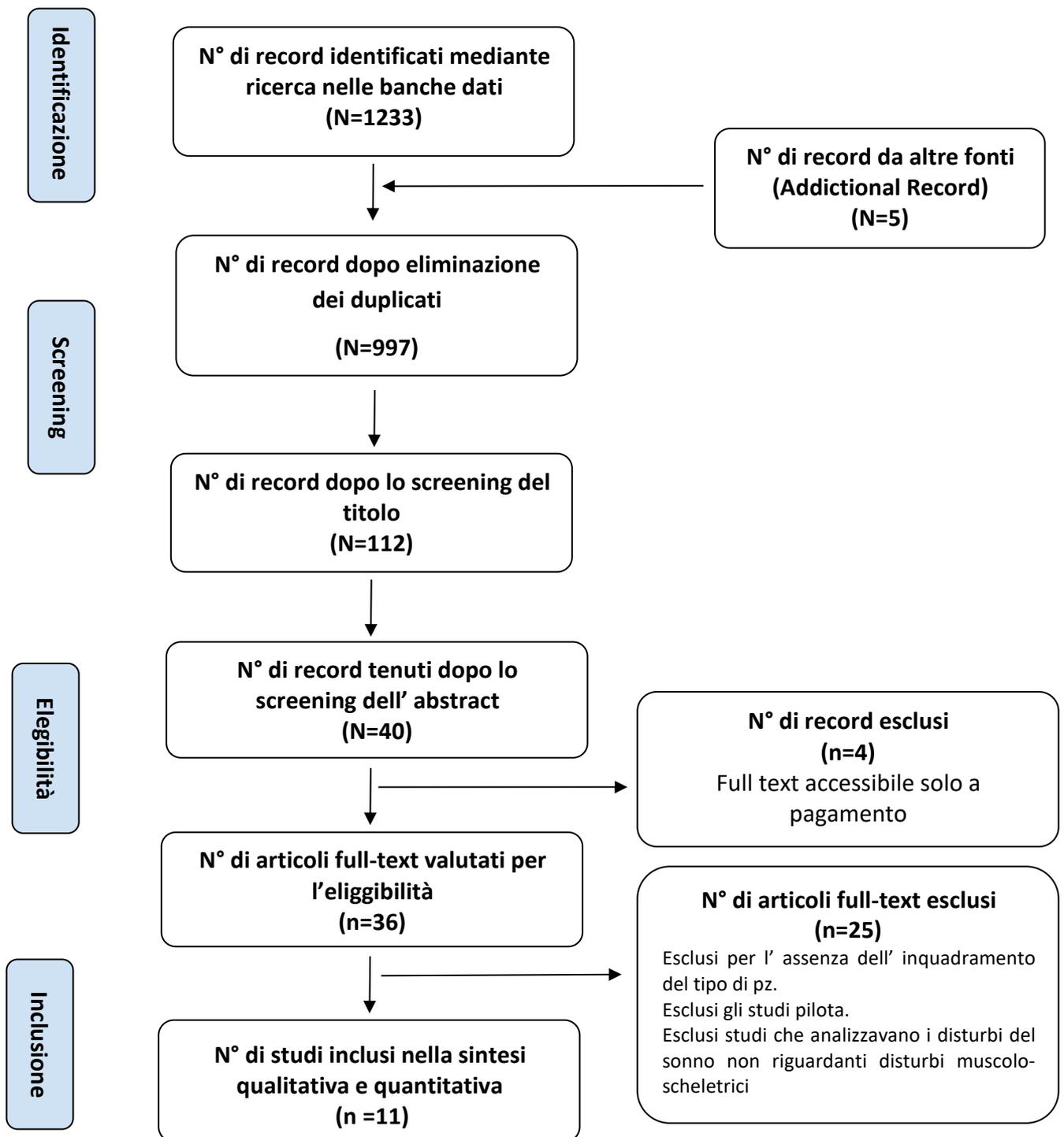


Figura 5. Diagramma di flusso. Tradotto da: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.

Tabella 2. Caratteristiche degli studi.

Autore	Tipo di studio	Pazienti	Obiettivo	Intervento	Outcome	Risultati	Conclusioni
Hefnerr et all. 2011	Caso contro llo	CLBP nTot=50 CLBP=25 sani=25 età: 19-55aa	Lo scopo dello studio è esaminare le associazioni tra i disturbi del sonno e i livelli della citochina infiammatoria interleuchina 6 (IL-6) in individui con CLBP e senza CLBP	E' stata valutata la qualità del sonno nell' ultimo mese, il livello di depressione e sono stati sottoposti ad un prelievo di sangue (time 1). La mattina successiva al prelievo i partecipanti hanno valutato la loro qualità del sonno la notte precedente e l' esperienza di dolore mattutino (time 2).	Scale utilizzate: PSQI, SF-MPQ, CESD-R.	I risultati indicano che il gruppo CLBP ha avuto più disturbi del sonno (52%) nell' ultimo mese rispetto al controllo (20%). I risultati della notte singola non differiscono sostanzialmente dai primi.. I livelli di IL-6 non differiscono tra i 2 gruppi (p<0.67). Nel gruppo CLBP una qualità del sonno più bassa è associata a livelli più elevati di IL-6 (time 1: p=0.05, time 2: p=0.008). Ugualmente la qualità è più bassa con punteggi superiori (MPQ-SF) in merito al vissuto del dolore (time 1 p=0.01, time 2 p=0.02). Nel gruppo CLBP si evidenziano moderate associazioni tra depressione e disturbi del sonno anche se non statisticamente significative.	Nei pazienti con CLBP si è riscontrato che una qualità del sonno soggettiva è associata a livelli più elevati di IL-6. La depressione potrebbe essere un fattore predittore per lo sviluppo di problematiche e del sonno e del dolore cronico.
Byers et all. 2015	Cross Sectional	Chronic Pain (>6mesi) nTot=48 Età: 23-70aa	L' obiettivo dello studio è indagare se la catastrofizzazione del dolore è associata alla gravità dei disturbi del sonno.	Sono stati utilizzati questionari e scale per valutare le variabili socio-demografiche, comorbilità fisiche e psicologiche, dolore e sonno. Sono stati analizzati i risultati	I questionari e le scale utilizzate sono state: BDI-II, BPI, PSA, ISI.	Il 67% presenta un punteggio ISI che suggerisce un' insonnia clinicamente rilevante. I fattori predittivi dei disturbi del sonno trovati sono: età, sesso, depressione, Restless Legs Syndrome e intensità del dolore questi insieme sono un fattore predittivo significativo (p<.001). Un altro fattore predittivo è risultato il punteggio cognitive PSA (p<.001)	Lo studio suggerisce che età elevata, sesso maschile, istruzione universitaria, RLS syndrome e intensità del dolore possono contribuire all' insorgenza di disturbi del sonno, ma il maggior fattore predittivo è risultato essere il punteggio della cognitive PSA. Dolore e catastrofizzazione sono fattori predittivi minori.

Autore	Tipo di studio	Pazienti	Obiettivo	Intervento	Outcome	Risultati	Conclusioni
Ashworth et al. 2009	Cross sectional	Chronic benign pain nTot=156 GS=48 PS=108 età: 20-84aa	Questo studio cerca di descrivere le caratteristiche del dolore, la qualità le convinzioni, disabilità legate al dolore, depressione e ansia legata al dolore e la relazione tra di esse.	Il campione è stato diviso in 2 gruppi: good sleepers e poor sleepers e attraverso dei questionari autocompilati sono state osservate le differenze tra i 2 gruppi.	Sleep questionnaire (sviluppato per questo studio), PSQI, DBAS-16, RMDQ-A, BDI-II e PASS-20.	Il gruppo good sleepers è statisticamente più anziano (GS=58.3 aa, PS=50.3 aa). Tra i 2 gruppi non ci sono differenze nella durata del dolore totale nè in quella giornaliera, ma l'analisi evidenzia che i disturbi del sonno sono significativamente correlati con l'aumento delle credenze errate sul sonno (p<.001), aumento del dolore giornaliero e notturno (p<.001), aumento della disabilità (p<.001), aumento della depressione e dell'ansia relativa al dolore (p<.001). i disturbi del sonno sono debolmente correlati all'età (p<.05). Un'analisi di regressione multipla svolta simultaneamente ha analizzato quali di questi fattori potevano essere considerati fattori predittivi di disturbi del sonno ed è risultato che: dolore notturno, credenze e attitudini errate sul sonno, e la depressione sono statisticamente significative (p<.001) per predittività di sviluppare disturbi del sonno.	Le credenze errate sul sonno, il dolore notturno e la depressione potrebbero essere dei fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi del sonno in pazienti con dolore cronico. Limiti dello studio: la divisione dei 2 gruppi non è stata effettuata utilizzando una scala specifica per l'insonnia.
Bueana et al. 2012	Cross sectional	Chronic myofascial pain TMD (>3 mesi). nTot=214 Età: 18-65aa	Questo studio esamina se la catastrofizzazione abbia oltre agli effetti diretti sul dolore, anche effetti indiretti attraverso la sua associazione con i disturbi del sonno nei pazienti con dolore cronico TMD	Sono stati somministrati questionari e scale ai pz e sono state analizzate le correlazioni tra catastrofizzazione e disturbi del sonno.	i questionari e le scale utilizzate sono stati: PCS, PSQI, BPI e BDI.	I punteggi PCS sono moderatamente e significamente correlati a quelli della PSQI, BDI, BPI. I sottogruppi della PCS hanno una correlazione da debole a moderata con le altre scale prese in esame: il rimuginare (p<.001) e l'impotenza (p<.05) hanno un'associazione da moderata a significativa, l'ingrandimento non ha effetti diretti sui disturbi del sonno. La depressione ha un'associazione significativa con i disturbi del sonno (p<.001)	La depressione è un fattore predittivo di disturbi del sonno. Si è osservato una significativa relazione tra catastrofizzazione e disturbi del sonno. Questa associazione peggiora la condizione di dolore del paziente, in particolare il rimuginare è risultato l'

Autore	Tipo di studio	Pazienti	Obiettivo	Intervento	Outcome	Risultati	Conclusioni
							unico sottogruppo della PCS che ha avuto un effetto indiretto sul dolore.
Cho et al. 2013	Cross sectional	Chronic shoulder pain (>3mesi) nTot=190 SP=130 Sani=60 Età: 45-54aa	Questo studio confronta depressione, ansia e disturbi del sonno in pazienti con dolore alla spalla (>3 mesi) e valuta la pertinenza tra il dolore e lo stato psicologico dei pazienti.	Sono stati somministrati questionari e scale ai pz e sono state analizzate le differenze tra i 2 gruppi e le correlazioni tra i fattori psicologici presenti e i disturbi del sonno.	Sono stati utilizzati i seguenti questionari e scale: VAS, ASES, KSS, HADS e PSQI.	Il gruppo con dolore ha punteggi più alti rispetto al controllo nell' HADS e PSQI (p<0.001), e anche per la depressione, ansia e disturbi del sonno(p<.001). I punteggi ASES e KSS hanno avuto correlazioni negative con i punteggi dell' HADS e PSQI (p<0.001). Nell' analisi di regressione il dolore alla spalla >3mesi è un forte predittore del disturbo del sonno.	Lo studio ha confermato che la gravità della depressione, dell' ansia e dei disturbi del sonno sono proporzionali alla sensibilità del dolore e che l' intensità del dolore e la disabilità funzionale è direttamente correlata al rischio di sviluppo della depressione, ansia e disturbi del sonno. Il dolore alla spalla >3mesi è un forte predittore di disturbi del sonno.
Bahouq et al. 2012	Longitudinale	CLBP (>3mesi) nTot=100 Età: 43.28±7,5aa	Questo studio indaga la prevalenza e la gravità dei disturbi del sonno nei pazienti con CLBP e determina quali siano i fattori predittori dell' insonnia in questi pazienti.	Sono stati somministrati questionari e scale ai pz e sono stati analizzati i fattori predisponenti per i disturbi del sonno.	Le scale utilizzate sono state: l' Arabic version dell' ODI, LBP disability questionnaire, l'Arabic version della MAF, Hamilton-D, ISI	I risultati indicano che il 64% dei pazienti lamentava disturbi del sonno dovuti al CLBP. I 2 fattori che sono risultati statisticamente significativi come predittori dei disturbi sono stati il dolore (p<.0001) e la stanchezza(p<.0001)e il BMI(p=0.03). Non risultano significativi come fattori predisponenti: età(p=0.8), funzionalità (p=0.3), genere(p=0.6) e durata del dolore(p=0.9)	Il CLBP influisce significativamente sul sonno dei pazienti. Il dolore e la stanchezza sono forti predittori di disturbi del sonno. Non è stata riscontrata nessuna relazione tra insonnia e: età, stato funzionale, genere e durata del dolore.

Autore	Tipo di studio	Pazienti	Obiettivo	Intervento	Outcome	Risultati	Conclusioni
Annagür et al. 2014	Cross sectional	Chronic Pain (>6mesi) nTot=162 CP=108 Sani=54 Età: 18-65aa	1. Determinare i disturbi psichiatrici Axis-I in pazienti con CP rispetto a un gruppo di controllo. 2. Confrontare la qualità del sonno, della vita, livelli di depressione e intensità del dolore dei pazienti con CP con e senza disturbi Axis-I	E' stata svolta una valutazione psichiatrica utilizzando la Structured Clinical Interview per DSM-IV (SCID-I). E' stata valutata anche la gravità della depressione e dell' ansia. sono stati analizzati i risultati delle scale e dei questionari somministrati ai pz.	Le scale e i questionari utilizzati sono stati: VAS, HADS, Hamilton-D, SF-36, PSQI.	Il 66.7% dei pz con CP soddisfa i criteri di almeno un disturbo psichiatrico secondo la SCID-I, di cui il 49,1% era la depressione. Il gruppo con SCID(+) mostra un punteggio significativamente peggiore alla VAS(P=0.028) e PSQI (p<0.001) e livelli più alti di depressione (p<0.001) e ansia (p<0.001). L' analisi di regressione lineare nei pz con CP evidenzia che i fattori predittivi indipendenti dei disturbi del sonno sono qualsiasi diagnosi di SCID (p<0.001) Età, genere, localizzazione del dolore, lavoro non sono fattori indipendenti associati al punteggio globale PSQI.	La depressione è il disturbo psichiatrico più comune in pazienti con CP. I fattori predittivi indipendenti per l' insorgenza dei disturbi del sonno che sono stati trovati sono disturbi psichiatrici (depressione, ansia...), intensità del dolore.
Harmann et al. 2002	Caso controllo	CLBP nTot=21 CLBP=10 sani=11 Età: 25-50aa	Studiare la natura dei disturbi del sonno in pazienti depressi e non depressi con CLBP. Valutare se i pazienti con CLBP hanno disturbi maggiori rispetto al controllo e se la presenza di depressione è associata a maggiori disturbi nei pazienti.	Sono stati selezionati 10 pz con CLBP (4 depressi e 6 non depressi) e 11 pazienti di controllo. I soggetti sono stati valutati tramite polisonnografia in laboratorio per 4 notti consecutive. Hanno indossato un actigrafo per misurare i brevi riposi diurni, l' attività generale e i parametri globali della qualità del sonno. Sono stati somministrate scale e questionari per valutare i disturbi del sonno, depressione.	Le scale e i questionari utilizzati sono stati: PSQI, DSD, MPQ e BDI.	Non si sono evidenziate differenze elettroencefalografiche significative tra i pz CLBP e il gruppo di controllo, solo il segnale sigma è risultato più basso nei pz con CLBP ed è considerato un fattore contribuente ai disturbi del sonno. L' actigrafia non evidenzia differenze significative tra i 2 gruppi. È risultato che il gruppo CLBP con depressione ha un maggior dolore notturno rispetto alla mattina se confrontato con il gruppo non depresso (p=.006). si è confermata la presenza dei disturbi del sonno nei pz con CLBP rispetto al controllo nel mese precedente (p<.005) e durante lo studio (p<.008).	L'EEG non ha mostrato differenze significative tra i 2 gruppi. La depressione risulta essere un fattore predittore di disturbi del sonno in pz con CLBP.

Autore	Tipo di studio	Pazienti	Obiettivo	Intervento	Outcome	Risultati	Conclusioni
Chapman et al. 2006		Chronic Pain nTot=201 Età: 20-83aa	L'obiettivo dello studio era indagare la natura dei disturbi del sonno in pazienti (veterani) con dolore cronico. Inoltre indaga la probabilità e la tipologia di prescrizione di un farmaco, la relazione tra l'utilizzo di farmaci per il sonno e qualità del sonno, dolore e depressione.	Sono stati analizzati pazienti con dolore cronico. Dopo la valutazione, e la somministrazione e di scale e questionari per i disturbi del sonno, depressione e dolore, è stato impostato un piano di trattamento (farmaci, agopuntura, fisioterapia, ecc.) ed è stato svolto un follow-up a 2 mesi.	Le scale e i questionari utilizzati sono stati: PSQI, MPI, BDI.	L'89,9% dei pazienti presentava disturbi del sonno. L'utilizzo di farmaci (non oppioidi) ha ridotto la durata del sonno ($p<0.05$), peggior efficienza abituale del sonno ($p<0.01$), maggiore disfunzione giornaliera ($p<0.01$) e peggiore qualità generale del sonno ($p<0.001$). Maggiori sintomi depressivi predicono: peggior qualità generale del sonno ($p<0.001$), peggior qualità soggettiva del sonno ($p<0.05$), peggior efficienza abituale del sonno ($p<0.01$), maggiore disfunzione giornaliera ($p<0.01$).	I disturbi del sonno nei pazienti con dolore cronico sono associati alla depressione che è quindi un grande fattore predittivo. I farmaci usati per il sonno potrebbero non essere utili, ma potrebbero anzi peggiorare i disturbi del sonno.
Tang et al 2006	Cross sectional	Chronic back pain (>6mesi) nTot=140 CBP=70 Sani=70 Età: 18-65aa	L'obiettivo di questo studio era determinare la presenza di insonnia tra pazienti con dolore cronico alla schiena, e indagare le variabili psicologiche che possono predire l'insorgenza e la gravità dell'insonnia.	Sono stati somministrati scale e questionari per la valutazione dell'insonnia, dolore, depressione e ansia ai pz e sono stati analizzati i risultati.	Sono state utilizzate le seguenti scale: ISI, SF-MPQ, SHAI, HAD	Il gruppo CBP presenta una significativa presenza di disturbi del sonno rispetto al gruppo di controllo ($p<0.001$). I pazienti con insonnia presentano anche un più elevato livello di intensità di dolore, ansia e depressione. Il dolore affettivo ($p<0.001$) e l'ansia per la salute ($p<0.05$) sono risultati essere fattori predittivi per i disturbi del sonno sia singolarmente sia in combinazione. ($p<0.001$).	I risultati indicano che i pazienti con dolore cronico hanno un elevato rischio di sviluppare disturbi del sonno rispetto ai soggetti che non hanno dolore. I maggiori fattori predittivi di disturbi del sonno evidenziati sono l'ansia per la salute e il dolore affettivo.
Salazar et al. 2013	Cross sectional	Musculoskeletal Pain (>6settimane) nTot=1006 Età: >18aa	L'obiettivo dello studio era valutare la prevalenza di disturbi dell'umore nei pazienti con dolore muscolo-scheletrico cronico e valutare i	E' stata svolta una valutazione utilizzando questionari e scale per indagare: fattori socio demografici, variabili cliniche (dolore, trattamenti, ecc...) e l'uso	I questionari e le scale utilizzate sono state: VAS, per valutare quanto il dolore interferisse con le ADL è stata utilizzata una scala da 0 a 100, PRIME-	Il 74,9% dei pz riportava disturbi del sonno dovuti al dolore. Il 74,7% dei pz mostrava un disturbo dell'umore non diagnosticato (49,21% depressione), questi presentavano >dolore ($p<0.001$), >disabilità nelle ADL ($p<0.001$), dolore da più tempo ($p=0.027$), dolore in	Si è osservata un'alta prevalenza di disturbi dell'umore in pz con dolore muscolo-scheletrico cronico, e il legame tra questi disturbi e l'

Autore	Tipo di studio	Pazienti	Obiettivo	Intervento	Outcome	Risultati	Conclusioni
			disturbi del sonno in questi pz. Inoltre identificare altri fattori che possano essere associati ai disturbi dell'umore e confrontare l'uso dell'assistenza sanitaria dei pz con e senza questi disturbi.	dell'assistenza sanitaria. Sono stati analizzati i risultati.	MD.	più siti ($p < .001$) e >disturbi del sonno ($p < .001$). E' risultata una differenza significativa nel consulto maggiore del medico di famiglia dei pz con disturbi dell'umore rispetto a quelli senza ($p < .001$).	intensità del dolore e i disturbi del sonno.

Abbreviazioni

PZ	Paziente	CLBP	Chronic low back pain	PCS	Pain Catastrophizing Scale
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index	DBAS-16	Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale—16-item version	BPI	Brief Pain Inventory
MPQ	McGill Pain Questionnaire	RMDQ-A	Roland–Morris Disability Questionnaire revised for pain in any site—Revised	BDI	Beck Depression Inventory
CESD-R	Center for Epidemiological Studies Depression Scale—Revised	PASS-20	Short form version of the Pain Anxiety Symptoms Scale	VAS	Visual Analogue Scale
ASES	American Shoulder and Elbow Surgeons Scale	KSS	Korean Shoulder Scale	HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
ODI	Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire	Hamilton-D	Hamilton Depression Scale	ISI	Insomnia Severity Index
MAF	Multidimensional Assessment of Fatigue	DSD	Daily Sleep Diary	SF-36	Quality of Life Questionnaire
SHAI	Short-Form Health Anxiety Inventory	HAD	Hospital Anxiety and Depression Scale	MPI	The Multidimensional Pain Inventory
PRIME-MD	Primary Care Evaluation of Mental Disorders	PSA	Pre-Sleep Arousal Scale		

3b-Obiettivo 2 Fabio Ribotta

3b.1-Selezione degli studi

I processi di elaborazione dei lavori scientifici sono di seguito semplificati nel diagramma di flusso (Figura 6) secondo le linee guida *Prisma Statement 2009*.

La ricerca iniziale ha portato all'identificazione di 252 Record ottenuti tramite la ricerca nelle diverse banche dati *on-line*. Dopo l'eliminazione degli eventuali duplicati, il numero di record ammontava a 203.

Dopo aver effettuato lo screening del titolo e dell'*abstract* sono stati eliminati i lavori non inerenti, raggiungendo il numero di 28 articoli.

Di questi, non è stato possibile reperire un *full-text*, poiché fruibile solo a pagamento. Dei restanti 27 articoli, è stata valutata l'eleggibilità e ne sono stati esclusi 15 per i motivi elencati nella figura 6.

I restanti 12 articoli sono stati inseriti nella revisione.

Prisma Statement 2009 - Diagramma di Flusso

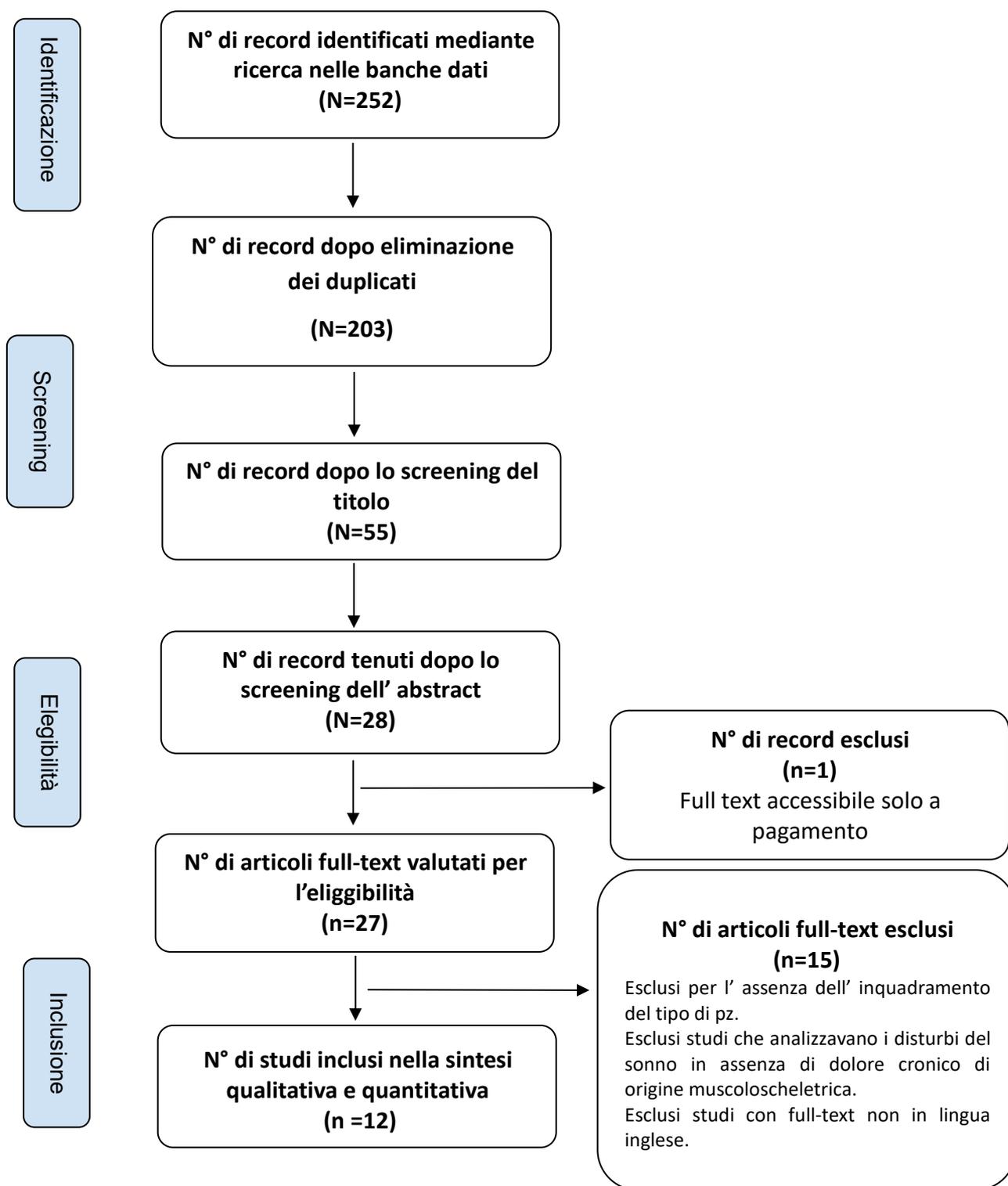


Figura 6. Diagramma di flusso. Tradotto da: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.

3b.2-Valutazione metodologica degli studi:

E' stata effettuata la valutazione della qualità metodologica degli studi utilizzando la *Risk of Bias Tool [RoB 2.0]*. I risultati della valutazione sono riportati nella Tabella 3.

	<i>Random sequence generation</i> selection bias	<i>Allocation concealment</i> Selection bias	<i>Selective reporting</i> Reporting bias	<i>Blinding (participants and personnel)</i> Performance bias	<i>Blinding (outcome assessment)</i> Detection bias	<i>Incomplete outcome data</i> Attrition bias	<i>Other sources of bias</i> Other bias
Currie et al. 2000	■	■	■	■	■	■	■
Carlsson et al. 2001.	■	■	■	■	■	■	■
Jungquist et al. 2010	■	■	■	■	■	■	■
Gordon et al. 2010	■	■	■	■	■	■	■
Steiner et al. 2011	■	■	■	■	■	■	■
Steiner et al. 2011	■	■	■	■	■	■	■
Pigeon et al. 2012	■	■	■	■	■	■	■
Eadie et al. 2013	■	■	■	■	■	■	■
Goforth et al. 2014	■	■	■	■	■	■	■
Yeh et al. 2016	■	■	■	■	■	■	■
Heapy et al. 2017	■	■	■	■	■	■	■
Wiklund et al. 2018	■	■	■	■	■	■	■
Legenda "risk of bias":							
Basso	■	Non chiaro	■	Alto	■		

Tabella 3. Valutazione degli studi tramite la *Risk of Bias Tool*.

3b.3-Caratteristiche degli studi:

Le caratteristiche degli studi sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4. Caratteristiche degli studi.

Autore	Tipo di Studio	Pazienti	Obiettivo	Intervento	Outcome	Risultati	Conclusioni
Currie S. R. Et al. 2000	RCT	Dolore cronico + insonnia secondaria Tot= 60 di cui: n°= 43 LBP n°= 12 NP n° =5 Arti inf. e pelvi. Età : 29-59	Investigare l'efficacia della CBT nel trattamento dei pz con insonnia secondaria a dolore cronico.	32 partecipanti sono stati assegnati al gruppo CBT, 28 invece al gruppo WLC. Il programma CBT è stato condotto in sette sessioni di gruppo di 2 ore, tenuto una volta a settimana. C'erano un totale di 5 gruppi diversi di terapia frequentati da 5 a 7 partecipanti ciascuno. I partecipanti del gruppo WLC hanno continuato a completare il diario del sonno per altre 7 settimane dopo la fine del periodo di registrazione iniziale. Ogni partecipante è stato contattato telefonicamente 1 volta a settimana per incoraggiare l'aderenza al protocollo. I contatti telefonici duravano 10 minuti.	-Diario del sonno. -PSQI - Multidimensional Pain Inventory Pain Severity scale (MPI-PS) -Beck Depression Inventory (BDI) - Medication Quantification Scale (MQS)	Si è utilizzato 3 set di criteri per differenziare chi dormiva bene da chi dormiva male: (a) avere la latenza di inizio del sonno e tempo di veglia dopo l'insorgenza del sonno entrambi inferiore a 30 minuti, in media; (b) Avere una efficienza del sonno del 85% o più; (c) avere un punteggio alla PSQI minore di 6. Nel post-trattamento, la proporzione di chi dormiva bene nel gruppo CBT andava dal 22 % (n = 7), con un punteggio PSQI minore di 6, al 56% (n = 18), con una efficienza del sonno maggiore del 85%. Molti più partecipanti del gruppo CBT rispetto al gruppo WLC avevano un sonno considerato buono, tenendo conto dei criteri scelti (tutti con ps < .05, basati sull'analisi chi-quadro o i test di probabilità esatta di Fisher). Queste analisi hanno anche dimostrato che c'è stata un peggioramento relativamente piccolo al follow-up tra i partecipanti del gruppo CBT che erano stati trattati con successo. Sebbene 1 partecipante non adempiva più completamente al criterio (a) , 3 nuovi partecipanti sono risultati buoni al criterio (c).	Un breve ciclo di CBT è una strategia efficace per migliorare il sonno nei pz con insonnia secondaria a dolore cronico.
Carlsson C. P. Sjolund, B. H. 2001	RCT	N= 50 CLBP di cui: n°=39 LBP aspecifico n°=11 LBP	Determinare se una serie di trattamenti tramite agopuntura con aghi può produrre	I pz sono stati randomizzati nei seguenti gruppi: (1) agopuntura manuale (n=18); (2) elettroagopuntura (n=16) ; o (3) stimolazione placebo (n=16). I trattamenti sono stati eseguiti	- Diario del dolore (VAS, uso di analgesici, qualità del sonno e livello di attività)	16/34 pazienti trattati con agopuntura manuale o elettrica e 2/16 pazienti trattati con placebo sono migliorati al primo follow-up, un mese dopo la fine del trattamento di 8 settimane. Dopo 3 mesi, 15/34 pazienti nei gruppi agopuntura erano	L'agopuntura potrebbe avere un effetto a lungo termine superiore al placebo in pz con CLBP. Inoltre, i pazienti che

		<p>specifico</p> <p>Di cui: 42/ 50 riportano difficoltà nel sonno (criteri non analizzati)</p> <p>Età 34-65</p>	<p>sollievo a lungo termine in pz con CLBP.</p>	<p>dall'autore (CC) una volta a settimana per 8 settimane. Il nono trattamento è stato fatto dopo 2 mesi di follow-up, e l'ultimo (10) dopo altri due mesi.</p> <p>I pz giudicati come peggiorati o non migliorati sono stati esclusi dallo studio: (n 17) al primo follow-up e (n 5) al secondo. A loro è stata somministrata UP.</p>		<p>migliorati. Dopo 6 mesi o più, 14/34 pazienti ricevuti agopuntura e 2/16 ricevuti placebo hanno mantenuto il risultato. Tutti i risultati sono significativi. Le differenze tra i gruppi di agopuntura invece non sono risultate significative. Si è notata una differenza statisticamente significativa in base al sesso: solo un uomo ha riportato il trattamento efficace al primo follow-up; a 6 mesi solo donne avevano mantenuto i risultati.</p>	<p>rispondono positivamente all'agopuntura hanno mostrato miglioramenti significativi nel riposo, attività motoria e uso di analgesici se paragonati al placebo.</p>
<p>Jungquist, C. R. Et al. 2010</p>	RCT	<p>N= 28 (78 % donne)</p> <p>di cui: n°= 18 CLBP n°=9 NP n°=1 dolore toracico</p> <p>Età 38-59</p>	<p>1) Consolidare l'evidenza di efficacia della CBT-I nel trattamento dell'insonnia secondaria a dolore cronico.</p> <p>2) Valutare se la CBT-I è associata a cambiamenti clinici rispetto alla gravità del dolore globale e/o all'interferenza del dolore durante le attività giornaliere.</p>	<p>Pz nel gruppo CBT-I=19. Pazienti gruppo controllo=9. Gruppo CBT-I: I pz hanno ricevuto 8 sessioni individuali settimanali di trattamento da una infermiera specializzata. Le sessioni includevano 4 componenti centrali: sleep restriction therapy, istruzioni per il controllo dello stimolo del sonno, consigli di igiene del sonno e una sessione di terapia cognitiva. Gruppo controllo: i pz hanno incontrato l'infermiera una volta alla settimana per un periodo comparabile a quello richiesto per CBT-I. Durante ogni sessione (45-90 minuti) il terapeuta e il soggetto hanno esaminato il diario del sonno / dolore e gli item BDI che erano al di sopra di 0 nella settimana precedente. Gli Item dal BDI sono serviti come argomenti di discussione. La revisione è stata solo interrogativa. Nessuna forma di</p>	<p>-PDI -Insomnia Severity Index (ISI) -Likert scale score sui diari del sonno e dolore -BDI -The Epworth Sleepiness Scale (ESS) - Multidimensional Fatigue Index (MFI),</p>	<p>SL, WASO, NWAK, erano significativamente diminuiti (p. = 0,0003; 0,003; 0,008 rispettivamente) e l'efficienza del sonno è stata significativamente aumentata nel gruppo di studio. (p = 0,002). La percentuale dei partecipanti che ha avuto risultati positivi è stata maggiore del 90 %: 15 su 19 soggetti nel gruppo CBT-I (78%) e 2 su 9 del gruppo controllo (22%). 8 su 19 del gruppo CBT-I (42%) e 1 su 9 del gruppo controllo (11%) hanno raggiunto un sonno normale (remissione). Differenze significative nel dolore (p. = 0.0318) sono state registrate nella scala di interferenza della MPI, ma non registrate sul diario giornaliero (p. = 0.6669), sulla scala della severità del dolore della MPI (p. = 0.2645), o sulla PDI (p. = .0656). Non sono state riscontrate differenze sulla BDI (p. = 0.236).</p>	<p>I risultati di questo studio rafforzano l'efficacia della CBT in pz con insonnia secondaria a dolore cronico.</p>

				terapia diretta è stata fornita.			
Gordon, A. Et al. 2010	RCT	N= 52 con CLBP (Dolore neuropatico, nocicettivo e misto) Età media [SD]: 51,3 [11.4]	Questo studio studia l'efficacia e la sicurezza di un trattamento di 7 giorni di BTDS in pazienti adulti con CLBP (età >18 aa) precedentemente trattati con terapia analgesica oppioidi.	Dopo un wash-out della precedente terapia oppioidi durato da 2 a 7 giorni, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere o BTDS 10 µg/h o il placebo. La dose è stata calibrata su base settimanale usando cerotti 10- e 20-µg/h (massimo, 40 µg/h) basati sull'efficacia e la tolleranza. Dopo 4 settimane, i pazienti sono passati al trattamento alternativo per altre 4 settimane. I pazienti che hanno completato lo studio in doppio cieco hanno ricevuto BTDS per altri 6 mesi (open-label phase).	-VAS (punteggi: 0-100 e 0-4) -Pain and Sleep Questionnaire -PDI -Quebec Back Pain Disability Scale -36-item Short Form Health Survey (SF-36)	BTDS è stato associato a punteggi medi più bassi significativi paragonati al placebo sia alla VAS (45.3 [21.3] vs 53.1 [24.3] mm, rispettivamente; $P = 0.022$) e alla scala ordinale a 5 punti (1.9 [0.7] vs 2.2 [0.8]; $P = 0.044$). Il punteggio generale al questionario Pain and Sleep era significativamente più basso nel gruppo BTDS rispetto al placebo (177.6 [125.5] vs 232.9 [131.9]; $P = 0.027$). Non ci sono state differenze su PDI, Quebec Back Pain Disability Scale, o SF-36. Sebbene non ci siano stati severi eventi avversi durante la fase in doppio cieco, i pz che hanno ricevuto BTDS hanno avuto significativamente più eventi avversi rispetto al placebo ($P = 0.003$). BTDS è stato associato a maggiore frequenza di nausea ($P < 0.001$), vertigini ($P < 0.001$), vomito ($P = 0.008$), sonnolenza ($P = 0.020$) e secchezza delle fauci ($P = 0.003$), ma non costipazione. Dei 49 pz che hanno completato il periodo in doppio cieco, 40 (81.6%) sono entrati nella open-label phase di 6 mesi e 27 l'hanno completata. In questi pz i risultati ottenuti durante il periodo in doppio cieco sono stati mantenuti.	BTDS da 10 a 40 µg/h si è dimostrato efficace rispetto al placebo nella gestione del dolore in pazienti con CLBP di grado moderato-severo che avevano già ricevuto precedentemente oppioidi. BTDS si è dimostrato inoltre efficace nel ridurre i disturbi del sonno rispetto al placebo in questa tipologia di pz. I miglioramenti ottenuti nei punteggi del dolore si sono mantenuti nella open-label phase.
Steiner, D. Et al 2011	RCT	N= 541 con CLBP Età >18 aa	Valutare l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza del BTDS in pazienti oppioidi-naive con CLBP di grado	Vi è una fase di pre-randomizzazione (periodo screening da 6 a 10 giorni e fino a 27 giorni con fase run-in) e una fase di 84 giorni in doppio cieco. I Pazienti che hanno tollerato e risposto bene a BTDS (10 or 20mcg/hour) durante la fase run-in	Outcome primario: "Dolore medio nelle 24 ore" alla fine della 12° settimana della fase in doppio cieco (scala	I pazienti che hanno ricevuto BTDS hanno riportato punteggi minori di dolore alla settimana 12, paragonati al placebo ($P=0.010$). Il trattamento BTDS mostra inoltre un miglioramento nei parametri relativi ai disturbi del sonno rispetto al placebo. (MOS-sleep disturbance subgroup) ($P=0.0062$)	BTDS è stato efficace nel trattamento di pazienti oppioidi-naive con CLBP con grado da moderato a severo.

			moderato-severo.	sono stati randomizzati o a BTDS 10 o 20 mcg/hour oppure a ricevere il placebo.	NRS). Outcome secondari o: Sleep disturbance (Medical Outcomes Study subscale) --MOS short-form health survey -Patient Global Impression of Change -ODI -Brief Pain Inventory Short Form		
Steiner, D. Et al 2011	RCT	N= 660 con CLBP Età > 18 aa	L'obiettivo è comparare e l'effetto di BTDS 20 o un controllo attivo (oxycodone in capsule 40 mg/day a rilascio immediato) con BTDS 5 in pazienti con CLBP di grado moderato-severo. L'uso del BTDS 5 come controllo invece del placebo è stato scelto per eliminare o ridurre l'effetto withdraw al dopo il periodo run-in.	La fase di pre-randomizzazione aveva un periodo di screening fino al giorno 14 e prevedeva un periodo run-in fino al giorno 35. Successivamente la fase di trattamento in doppio cieco è durata 84 giorni. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere BTDS 20, BTDS 5 mcg/ora (BTDS 5) o il controllo attivo (oxycodone 40-mg/giorno a rilascio immediato).	Outcome primario: "Dolore medio nelle 24 ore" alla fine delle settimane 4,8 e 12 della fase in doppio cieco (scala NRS). -ODI -MOS-sleep scale -Patient Global Impression of Change	I risultati delle variabili primarie erano tutti statisticamente significativi e a favore del BTDS 20 paragonato al BTDS 5. I risultati erano simili per il gruppo oxycodone 40 mg/giorno (P < .001 per tutte le 4 analisi primarie). Per le analisi dei disturbi del sonno e l'uso di analgesico supplementare i risultati erano statisticamente significativi e a favore del gruppo BTDS 20 paragonato a BTDS 5; nessuna delle 3 analisi secondarie era significativa per il gruppo oxycodone 40 mg/ giorno.	BTDS 20 è stato superiore a BTDS 5 in maniera statisticamente significativa nel migliorare la gestione del dolore nei pazienti che richiedono terapia oppioidi per CLBP di grado moderato-severo. L'efficacia è stata mantenuta per tutta la durata di 12 settimane della fase in doppio cieco. BTDS 20 è stato generalmente ben tollerato.

Pigeon, W. R. Et al. 2012	Studio Pilota Randomizzato	N= 21 con dolore cronico e insonnia. Età 42-59	1) Stabilire la fattibilità di un programma di CBT unico che comprenda insieme le due forme standard di CBT-I e CBT-P. 2) Testare l'efficacia dell'intervento combinato e dei singoli interventi di CBT per insonnia e dolore sulle misure di outcome: dolore, sonno e umore.	(WLC; n = 4); CBT-P (n = 5); CBT-I (6); intervento congiunto: (CBT-I/P; n = 6) Ogni intervento consisteva in 10 sessioni individuali eseguite settimanalmente da uno psicologo professionista in entrambe CBT-I e CBT-P. Il programma combinato CBT-I/P includeva tutte le componenti degli altri rispettivi gruppi. Tutti i partecipanti, inclusi quelli nel WLC hanno compilato dei diari giornalieri durante tutto il periodo di 10 settimane.	-7-item Insomnia Severity Index -3-item pain severity scale of the Multidimensional Pain Inventory -CESD-R -Epworth Sleepiness Scale -DSD -PDI -MFI	Sia CBT-I sia CBT-I/P hanno dimostrato differenze statisticamente significative negli outcomes primari (severità dell'insonnia e della depressione). Nessun outcome secondario veniva considerato statisticamente significativo nell'analisi tra i gruppi. Paragonato al gruppo controllo, l'intervento CBT-P non ha dimostrato differenze significative, sebbene i più grandi risultati sul dolore si sono osservati in questo gruppo. Tutti i gruppi hanno riscontrato miglioramenti sul parametro dolore (effect sizes andavano da 0.49 a 1.21), anche se non statisticamente significativi rispetto al controllo.	L'intervento combinato sembrerebbe essere superiore ai singoli rispetto agli outcomes sul sonno, ma inferiore rispetto al dolore (rispetto al CBT-P). Dati i grandi effetti riscontrati sul sonno e sull'umore, la CBT-I è considerata un trattamento efficace per l'insonnia in contesto di dolore cronico. Rimane ancora da stabilire se l'approccio combinato possa essere maggiormente utile per il paziente.
Eadie, J. Et al. 2013	RCT	N= 60 CLBP di cui 95%, (n=57) aveva disturbi del sonno. Età 35-75	Paragonare cambiamenti nella qualità del sonno, dolore, comportamento da evitare e la soddisfazione del paziente tra i gruppi dall'inizio fino a 6 mesi di follow-up ed esplorare la relazione tra variazioni negli outcomes	Sono stati formati 3 gruppi: programma di cammino [WP], classe di esercizi supervisionati [SEC] o fisioterapia classica [UP]. Tutti i trattamenti sono stati eseguiti da fisioterapisti. Tutti i partecipanti hanno ricevuto un libro di self-management (The Back Book). WP: 8 settimane di training. Il punto di partenza è stato (10 min, 4gg/sett) per arrivare a 30 min di moderata intensità (5gg/sett) alla 5 settimana e mantenerlo fino a conclusione. SEC: Una lezione a settimana per 8 settimane. Gli esercizi erano assegnati in base alle	-PSQI -ISI -I parametri del sonno sono stati registrati tramite il modello Actiwatch (AW4) e il Pittsburgh Sleep Diary (PSD) (abbandonati in seguito per non compliance e dei pazienti). -ODI -NRS -Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire	Miglioramenti nei punteggi di PSQI e ISI in tutti i gruppi ad entrambi i follow up, con medio effect size (ie, Cohen d=0.2 e 0.5). Simili percentuali dimostrano MCID nella PSQI (≥3) a 3 mesi (WP: 35.3%; SEC: 28.6%; UP: 38.5%) e a 6 mesi (WP: 40.0%; SEC: 38.5%; UP: 30.8%). Il valori di dolore e disabilità sono anch'essi migliorati in tutti i gruppi, tranne un piccolo peggioramento sul punteggio medio di dolore alla schiena nel gruppo WP a 6 mesi. La proporzione dei partecipanti che hanno raggiunto un MCID sulla ODI (10) è stata più alta nel gruppo UP (3m: 53.8%; 6m: 46.2%) seguita da SEC (3m: 50%, 6m: 38.5%) e WP (3m: 29.4%; 6m: 26.7%). Il gradimento	I miglioramenti positivi costanti del sonno, anche se piccoli, forniscono una prova preliminare dell'effetto di diversi approcci fisioterapici sul disturbo del sonno in persone con CLBP.

			e nella qualità del sonno.	capacità personali. UP : combinazione di educazione, esercizi e terapia manipolativa in base al paziente.	-Hospital Anxiety and Depression Scale -IPAQ	dei pazienti è stato pressoché uguale nei 3 gruppi.	
Goforth, Hw Et al. 2014	RCT	N=52 con CLBP e insonnia.	Verificare se l'aggiunta di una terapia specifica per l'insonnia ad un trattamento per il dolore può migliorare e il sonno e il dolore nei pazienti con CLBP.	I soggetti sono stati randomizzati al gruppo eszopiclone (ESZ=32) 3 mg plus naproxen 500 mg BID o all'accoppiamento placebo (N=20) più naproxen 500 mg due volte al giorno. Le misure sono state prese alla prima, seconda e quarta settimana di trattamento.	-DSD: TST, SE, WASO, NWAK -VAS -PGI -ISI -Roland-Morris Low Back Pain Disability Questionnaire -HAM-D	ESZ ha portato a migliori risultati rispetto al placebo nell'outcome primario TST (P < 0.001). Per quanto riguarda gli outcomes primari del dolore, c'è stato un miglioramento significativo nella VAS (P < 0.004), anche se non è stato riscontrato alla PGI (P < 0.08). Nel gruppo ESZ sono stati trovati miglioramenti significativi anche in tutte le altre misure secondarie del sonno tranne che per le valutazioni sul riposo (paragonato al placebo). ESZ è stato associato inoltre a miglioramenti sulla severità della depressione (P < 0.024) comparato al placebo. Il trattamento aveva risultati evidenti sul sonno fin dall'inizio. Mentre gli effetti sul dolore e sulla depressione incrementavano sostanzialmente dopo la fine del periodo di trattamento. Punteggi significativi nella PGI sono stati visti nel gruppo ESZ a 2 settimane (P < 0.03) e 4 (P < 0.05); punteggi significativi per la HAM-D sono stati notati solo alla 4 settimana.	L'aggiunta di una terapia specifica per l'insonnia ad un regime standardizzato di naproxen migliora significativamente il sonno, il dolore e la depressione in pazienti con CLBP. I risultati indicano l'importanza di gestire con terapie adeguate sia il sonno che il dolore in questa tipologia di pazienti; inoltre fornisce prove forti dimostrando che il miglioramento dei disturbi del sonno agisce positivamente sul dolore.
Yeh, C. H. Et al. 2016	RCT	N=61 con CLBP. 87% dei partecipanti ha riportato una qualità del sonno scadente. Età 20–90 anni	L'obiettivo dello studio è di valutare la qualità del sonno con trattamento tramite digitopressione di punti auricolari in pazienti con CLBP.	I partecipanti sono stati randomizzati nel gruppo APA n=30 o in quello sham-APA n=31. Ogni partecipante ha ricevuto settimanalmente il trattamento per 4 settimane in base al gruppo assegnato. I dati sono stati raccolti all'inizio, durante ogni sessione di trattamento, alla fine del trattamento (end of intervention [EOI])	-PSQI -The Brief Pain Inventory-short form -DSD	Il gruppo APA ha diminuito i disturbi durante il giorno e migliorato globalmente il punteggio alla PSQI alla fine del trattamento (EOI) e ad 1 mese di follow-up paragonato al gruppo sham-APA. Per il gruppo APA, sia la durata del sonno che NWAK sono gradualmente diminuiti durante le 4 settimane di trattamento (0.56% e 0.23% cambiamenti giornalieri). Con l'analisi ITT, il	Il trattamento APA nei pazienti con CLBP potrebbe aiutare a migliorare la qualità del sonno.

			La durata del trattamento è stata di 4 settimane . Determinare inoltre la relazione tra intensità del dolore e qualità del sonno.	e ad un mese di follow-up. Ai partecipanti è stato detto (a) di premere i semi su ogni orecchio almeno 3 volte al giorno per 3 minuti ogni volta, usando il pollice e l'indice; (b) di premere i semi ogni qualvolta sentivano dolore. I partecipanti sono stati istruiti a rimuovere i tape e i semi dopo 5 giorni.		punteggio medio del peggior dolore possibile, nel gruppo APA è diminuito di 3.53 punti dall'inizio a EO1 ed è risultato statisticamente significativo rispetto al gruppo sham, che ha mostrato solo 0.77 punti in diminuzione (p value < .0001). Il gruppo APA ha inoltre dimostrato una diminuzione statisticamente significativa di 2.86-point (p value < .0001) comparata al gruppo sham APA dall'inizio al follow-up. Non sono stati rilevati cambiamenti statisticamente significativi riguardo ai disturbi del sonno tra i gruppi.	
Heapy, A. A. Et al 2017	RCT	N=125 Veterani americani con CLBP. (LBP aspecifico, LBP con componente radicolare, o dolore associato a altre cause specifiche e di colonna). Insonnia non valutata.	Valutare l'efficacia di una CBT interattiva (IVR-CBT) comparata a CBT individuale e in pazienti con CLBP.	Tutti i partecipanti hanno ricevuto un manuale specifico al trattamento che avrebbero dovuto ricevere. Tutti i partecipanti hanno ricevuto 11 settimane di IVR giornaliero per la valutazione del dolore, riposo, contatore di passi e pratica delle abilità di comportamento sul dolore e continuato a ricevere le cure primarie usuali. Il gruppo CBT partecipava a una seduta individuale a settimana di 30/40 minuti. I terapisti revisionavano i rapporti IVR e davano feedback durante le sessioni. I terapisti del gruppo IVR-CBT guardavano i rapporti IVR e fornivano feedback tramite registrazioni di 2-5 minuti tramite IVR.	Outcome primario: -NRS Outcomes secondari: -The Interference subscale of the West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory -RMDQ -BDI-II -PSQI -Veterans 36-item short-form (SF-36)	IVR-CBT si è dimostrata non inferiore alla CBT individuale nei punteggi post-trattamento della scala NRS. Risultati simili si sono mantenuti nel tempo. Non ci sono state differenze statisticamente significative tra IVR-CBT e CBT individuale in alcun outcome secondario. I partecipanti hanno avuto simili e significativi miglioramenti rispetto all'inizio in disabilità, qualità del sonno e qualità della vita. Coerentemente con l'ipotesi che IVR-CBT sarebbe stata meno onerosa rispetto alla CBT individuale, il gruppo IVR-CBT ha completato più settimane di trattamento rispetto al gruppo CBT, inoltre era significativamente meno propenso a ritirarsi prima del trattamento e i pazienti erano più propensi ad ottenere una dose minima di trattamento.	IVR-CBT è una alternativa a basso carico per il pz che può aumentare l'accesso della CBT per la gestione del dolore cronico con risultati non inferiori alla CBT individuale nel trattamento di pazienti veterani con storia di CLBP.
Wiklund et al. 2018	RCT	N= 232 Dolore cronico: (collo, LBP o	L'obiettivo è di valutare gli effetti dell'eserci	I pz sono stati randomizzati o nel gruppo esercizio, o nel gruppo ACT-bsm (intervento per	-ISI -NRS-7 giorni "punteggi o medio	L'esercizio ha avuto effetti positivi sull'insonnia paragonato al gruppo controllo e gli effetti sono durati fino a 12 mesi.	L'esercizio dimostra effetti benefici, seppur minimi, sull'insonnia e

	generico) Età: Mean [SD] 54 ± 11 aa	zio fisico e della gestione dello stress (ACT- bsm) sull'insonnia in pazienti con dolore cronico.	gestione dello stress) o nel gruppo controllo. Gli esercizi erano graduali e generici, supervisionati da un Ft e eseguiti 1 ora/ 2 volte a settimana. L'intervento ACT- bsm consisteva in sessioni da 2 ore/1 volta a settimana. Durante le sessioni uno psicologo specializzato faceva eseguire esercizi tipo gioco di ruolo basati sulle esperienze dei pz ed esercizi di consapevolezza. Nel gruppo controllo i pazienti si incontravano una volta a settimana per due ore e parlavano riguardo un argomento scelto da loro; un moderatore li aiutava nel dialogo ma non impartiva alcuna lezione. I trattamenti sono durati 7-8 settimane e tutti i partecipanti sono stati valutati prima e dopo il trattamento e ai follow-up di 6 e 12 mesi.	di dolore nella scorsa settimana ” -HADS	l'intervento ACT- bsm, invece, non ha dimostrato alcun miglioramento all' ISI. La riduzione del dolore attraverso NRS-7 giorni, è stata vista nel gruppo esercizio e gruppo controllo; tuttavia non erano clinicamente significativi (inteso come almeno 2 punti sulla scala NRS o 30%). Sono stati riscontrati miglioramenti nel tempo sulla HADS in tutti i gruppi, ma non differenze tra i gruppi.	sul dolore. L' intervento (unimodale) basato sulla gestione dello stress invece non ha apportato nessun cambiamento statisticament e rilevante.
--	--	---	--	---	--	---

Abbreviazioni

PZ	Pazienti	CLBP	Chronic low back pain	CC	Christer P. O. Carlsson
CBT	Cognitive behavioural therapy	CBT-I	Cognitive behavioural therapy for insomnia	CBT-P	Cognitive behavioural therapy for pain
ESZ	Eszopiclone	BTDS	Buprenorphine Transdermal System	MOS	Medical Outcome Study
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index	IPAQ	International Physical Activity Questionnaire	SEC	Supervised exercise class
MPQ	McGill Pain Questionnaire	RMDQ-A	Roland–Morris Disability Questionnaire revised for pain in any site–Revised	BDI	Beck Depression Inventory
CESD-R	Center for Epidemiological Studies Depression Scale—	WP	Walking program	VAS	Visual Analogue Scale

	Revised				
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale	MQS	Medication Quantification Scale	HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
ODI	Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire	NRS	Numeric Rating Scale	ISI	Insomnia Severity Index
SL	Sleep latency	DSD	Daily Sleep Diary	WLC	Wait-list condition
WASO	Wake after Sleep Onset	NWAK	number of awakenings experienced per night	MPI-PS	The Multidimensional Pain Inventory-Pain Severity scale
UP	Usual physiotherapy	PGI	global impression of pain rating	TST	Total sleep time
PDI	Pain Disability Index	RCT	Randomized Controlled Trial	NP	Neck pain
APA	Auricular Point Acupressure	ITT	intention-to-treat	EOI	End Of Intervention
IVR	Interactive Voice Response-based	ACT-bsm	Acceptance and Commitment Therapy – Based Stress Management	Ft	Fisioterapista

4-DISCUSSIONE

4.1-Disturbi del sonno in pazienti con dolore cronico muscolo-scheletrico: fattori di rischio

Negli ultimi anni è aumentato l'interesse sui disturbi del sonno in pazienti con dolore cronico muscolo-scheletrico, soprattutto nel CLBP, vista la grande prevalenza di casi in questi soggetti. E' risultato, infatti, che i pazienti con dolore cronico hanno un rischio maggiore di sviluppare insonnia rispetto a quelli senza dolore cronico (59).

In letteratura non esistono molti studi primari e revisioni sistematiche che analizzano i fattori di rischio per l'insorgenza dell' insonnia nei pazienti con CLBP, tuttavia quelli presenti indagano soprattutto fattori psicologici come depressione, ansia e catastrofizzazione.

Nel capitolo dei presupposti teorici è stato spiegato come il dolore e il sonno siano correlati e si influenzino negativamente a vicenda creando un circolo vizioso e di come la depressione agisca negativamente su entrambi.

Dalla seguente revisione si evidenzia come i fattori psicologici siano i più grandi predittori di sviluppo di problematiche del sonno in pazienti con disordini muscolo-scheletrici.

Dall'analisi degli studi risulta che i soggetti con dolore cronico e con disturbi del sonno riferiscono maggior intensità di dolore, maggior disabilità, depressione e ansia; inoltre questi pazienti hanno più credenze errate sul sonno, se comparati con soggetti con dolore cronico, ma senza disturbi del sonno (65–67).

Sono state trovate correlazioni tra tutte le variabili indicate, ma quelle statisticamente significative, ovvero influenzanti la qualità del sonno, sono il dolore notturno, le credenze errate sul sonno e la depressione (67). Quest'ultima è anche risultata essere il disordine Axis-I (classificazione dei disordini psicologici) più diffuso in pazienti con dolore cronico con una prevalenza del 49,1% (62). Lo studio, inoltre, analizza la relazione tra sito dolorifico e disturbi psichiatrici ed è risultato che i pazienti con dolore al rachide cervicale o lombare sono più soggetti a questi disturbi, ma i risultati dovranno essere confermati in futuro (62). La severità della depressione, dell'ansia e dei disturbi del sonno è proporzionale all'intensità del dolore, la quale, insieme alla disabilità funzionale, è direttamente correlata al rischio di sviluppare depressione ansia e disturbi del sonno (46).

Tang et al. (2007) hanno analizzato il dolore sia affettivo che sensoriale, l'ansia per la propria salute, l'ansia generale e la depressione; hanno trovato una correlazione con l'insonnia in tutte le variabili, ma l'ansia per la salute e il dolore affettivo sono risultati essere i maggiori fattori predittivi per l'insonnia (59).

Un altro disturbo che nella revisione è risultato essere significativo come predittore dei disturbi del sonno è la catastrofizzazione. Lo studio di Buenaver et al. (2012) ha scomposto le catastrofizzazione in 3 componenti: rimuginazione, impotenza ed ingrandimento. La rimuginazione, intesa come l'incapacità di spostare l'attenzione lontano da pensieri e preoccupazioni riguardanti il dolore, ha un effetto negativo sull'intensità del dolore e sul sonno (68).

Il pre-sleep arousal (PSA) o "*eccitazione pre-sonno*", misurato attraverso una scala che indaga l'intensità del sintomo sperimentata dal paziente mentre tenta di addormentarsi, è risultato essere un fattore predittivo maggiore per la catastrofizzazione (41). Questo sembrerebbe dimostrare che la catastrofizzazione del dolore non giochi un ruolo integrale nell'insonnia nei pazienti con dolore cronico. La catastrofizzazione, quindi, non deve essere ignorata, ma va considerata insieme al PSA, in quanto entrambe le condizioni possono sovrapporsi ed avere un effetto negativo sul dolore (41).

Per quanto riguarda i fattori demografici si è rilevato che i disturbi dell'umore sono più comuni nelle donne e si sono evidenziate differenze tra uomini e donne nella percezione del dolore ($F=4,9\%$ $M=3,1\%$ $p<.001$) (69). Gli studi indicano che ciò sia dovuto alle condizioni sociali e ai fattori psico-sociali come credenze sul dolore e coping (70); altri studi suggeriscono che ci possano essere anche dei meccanismi biologici che contribuiscono a

questo comportamento (71). Le donne riportano maggior dolore e maggior disabilità rispetto agli uomini (70), ma in nessuno studio l'appartenenza al genere femminile è risultato essere significativo come fattore predittivo per disturbi del sonno (64). Tutti gli altri fattori demografici analizzati (età, nazionalità, etnia, scolarità) non sono risultati statisticamente significativi come fattori predittivi di insonnia ($p > 0.1$) (62). Uno studio (72) su pazienti con CLBP prende in considerazione i fattori infiammatori, in particolare la citochina infiammatoria IL-6. E' risultato che i soggetti con disturbi del sonno hanno livelli più alti di IL-6; questa analisi è stata possibile poiché nel campionamento non erano inclusi pazienti con patologie che potessero portare ad una disregolazione infiammatoria.

4.2 Disturbi del sonno in pazienti con *Chronic Low Back Pain*: trattamento.

Dall'analisi degli studi presi in esame, si può affermare che la terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia (CBT-I) si è rivelata una valida scelta terapeutica nel trattamento dei sintomi dell'insonnia in pazienti con dolore cronico (19,73–75). Benché siano stati notati leggeri miglioramenti anche per quanto riguarda il parametro dolore, gli effetti non possono essere considerati statisticamente significativi al momento, molto probabilmente a causa del numero limitato del campione di popolazione indagato (73,74). E' stato provato un intervento combinato con una terapia cognitivo-comportamentale anche per il dolore, ma non ha portato a differenze significative rispetto alla CBT-I (74). Quando possibile la CBT-I rappresenta il trattamento non farmacologico di maggior evidenza ed il primo da proporre.

I principali limiti, tuttavia, sono riconosciuti essere lo scarso numero di esperti in grado di proporre questa metodica di trattamento ed il grande dispendio di tempo da parte del paziente nell'aderire completamente alla terapia e ad essere partecipe attivamente nel trattamento della propria condizione; tuttavia, una volta seguita adeguatamente, questo diventa un grande punto di forza della terapia stessa.

Per rimediare al problema del limitato accesso alla CBT-I, Heapy et al. (2017), hanno dimostrato che utilizzando la tecnologia a disposizione è possibile somministrare un trattamento non inferiore alla CBT-I tradizionale, promuovendo un trattamento economico, poco oneroso per il paziente e soprattutto personalizzato (dopo una revisione del resoconto settimanale ricevuto dal paziente viene inviato un *feedback* al paziente tramite

una registrazione) (76). Anche se il *trial* è stato effettuato solo su una popolazione molto specifica (veterani americani con dolore cronico), è verosimile che questo tipo di approccio possa essere esteso ad altri tipi di pazienti. Si è visto, inoltre, come l'educazione sia molto spesso una parte fondamentale del trattamento e spesso veniva consegnato un libro esplicativo, oltre che informazioni tramite "lezioni" frontali. E' evidente come in questo caso, l'utilizzo della tecnologia possa promuovere l'accessibilità alle informazioni necessarie per una conoscenza migliore della propria condizione di salute e a "preparare" il paziente, rendendolo maggiormente responsabile e partecipante attivo del trattamento.

Altri interventi che hanno avuto dei buoni risultati sono stati quelli farmacologici: si è utilizzato in 3 studi (77–79) la Buprenorfina per via transdermica (BTDS) e in uno studio (80) l'Eszopiclone. Entrambi gli interventi hanno dimostrato avere effetti statisticamente significativi su dolore e disturbi del sonno. C'è da notare, tuttavia, che tutti gli studi in questione hanno utilizzato dei disegni di studio "*enriched*", ovvero hanno somministrato la terapia ed analizzato solo i soggetti che hanno superato un'iniziale fase di screening; sebbene questo disegno di studio si avvicini molto alla comune pratica clinica (77), d'altra parte è bene ricordare che il tasso di abbandono del trattamento dei pazienti era piuttosto alto (25-32%). Soprattutto per quanto riguarda il trattamento tramite buprenorfina per via transdermica, la percentuale di abbandono per eventi avversi e la presentazione di effetti avversi è risultata maggiore rispetto al gruppo di controllo, anche se generalmente la BTDS è stata ben tollerata.

Per l'Eszopiclone, invece, la presentazione di eventi avversi non è risultata statisticamente significativa. Il farmaco è stato studiato in aggiunta ad un regime standardizzato di Naproxene (farmaco anti-infiammatorio non steroideo utilizzato nella gestione del dolore). Infine altre pratiche come l'agopuntura (81), il trattamento tramite agopressione auricolare (APA) (82) e l'esercizio fisico (78) hanno dimostrato modesti risultati su dolore e disturbi del sonno. Non è chiaro se gli interventi hanno agito direttamente sull'insonnia o indirettamente su di essa, migliorando invece il parametro dolore che si ipotizza giochi un ruolo importante nella precipitazione del disturbo e nel suo mantenimento.

Il miglior trattamento disponibile, alla luce di questo lavoro, risulta essere multimodale e si raccomanda, quando ve ne sono le condizioni, l'impostazione di un'adeguata terapia cognitiva-comportamentale specifica per l'insonnia (CBT-I).

Risulta essere fondamentale, innanzitutto, inquadrare adeguatamente il paziente, escludendo le condizioni di insonnia non appartenenti a questo gruppo di studio e, possibilmente, inquadrando anche l'eziologia del *Chronic Low Back Pain*. I trattamenti analizzati in questo lavoro hanno dimostrato efficacemente di aiutare il paziente a gestire il disturbo del sonno ed in parte anche il dolore.

Nella gestione dell'insonnia, le altre tipologie di trattamento dovrebbero essere scelte secondariamente o somministrate in aggiunta.

Oltre alla gestione dell'insonnia è importante ricordare che anche il *Chronic Low Back Pain* dovrà essere opportunamente valutato ed inserito in un percorso terapeutico adeguato.

4.3 Limiti degli studi ed implicazioni per la ricerca futura

Tra i principali limiti, comuni alla maggior parte degli studi, vi è la mancanza di criteri di selezione e di inclusione comuni: spesso i parametri per includere o escludere i partecipanti variano, rischiando di compromettere i risultati e la coerenza tra gli studi. Alcuni studi hanno categorie di pazienti simili e altri, invece, hanno soggetti con patologie "miste", soprattutto negli studi che analizzano i fattori di rischio (neuropatie, cefalee, fibromialgia, lesioni massive di cuffia, capsulite adesiva della spalla, dolore pelvico e dolore viscerale). Anche nei *trials* clinici, la maggior parte degli studi inclusi non differenzia tra patologie dove l'eziologia del dolore è considerata specifica e quelli dove invece si sospetta una causa aspecifica. Verosimilmente in pazienti dove l'eziologia del *Low Back Pain* è ben nota le indicazioni terapeutiche potrebbero essere ben diverse rispetto a pazienti dove l'eziologia del dolore viene invece comunemente accettata come aspecifica. Se si utilizza il modello di Spielman come riferimento (Figura 2), il dolore in questi pazienti sembra essere il principale fattore precipitante e perpetuante. Se il dolore è principalmente "strutturale", allora il margine di miglioramento attraverso l'utilizzo della sola CBT-I potrebbe essere limitato, mentre invece potrebbe essere più indicata una terapia farmacologica. Questo potrebbe verosimilmente spiegare in parte perché alcuni pazienti risentono meno degli effetti del trattamento. Al contrario, laddove il dolore non venga causato da una causa specifica, ma più da un contesto disfunzionale psico-sociale, allora l'intervento cognitivo-comportamentale potrebbe essere quello ottimale, riducendo quindi la possibilità degli eventuali eventi avversi tramite la somministrazione di una terapia farmacologica.

L'unificazione dei criteri potrebbe aiutare clinici e ricercatori sia nella stesura dei protocolli per lavori futuri sia i revisori nella valutazione dei suddetti studi.

E' importante anche notare come i disturbi del sonno, il più delle volte, vengano riscontrati attraverso domande dirette e non attraverso questionari o metodi oggettivi che possano rendere l'*outcome* più oggettivabile. I criteri per reclutare nei lavori di ricerca soggetti con disturbi del sonno, soprattutto nei *trial* clinici, dovrebbero richiedere o l'utilizzo di esami quali actigrafia o polisonnografia, oppure se non è possibile usufruire di tale strumentazione, somministrare questionari come il *Pittsburgh Sleep Quality Index* o l'*Insomnia Severity Index*, strumenti che possiedono buone capacità di selezionare pazienti con insonnia anche se, è bene ricordare, sono autocompilati dal paziente. Tali metodologie, oltre ad essere impiegate per lo screening e per l'inclusione, si potrebbero utilizzare anche come misure di *outcome* primari, in modo da valutare direttamente gli effetti delle terapie su qualità e quantità del sonno. In aggiunta, sarebbe utile avere dei valori MCID (*Minimal Clinically Importance Difference*) sulle scale di valutazione presentate precedentemente.

Inoltre, per quanto riguarda l'analisi dei fattori di rischio, la maggior parte degli studi presi in considerazione sono cross-sectional study, che limitano la capacità di trarre conclusioni riguardo la direzione degli effetti dei fattori di rischio analizzati sui disturbi del sonno. Gli studi prospettici e longitudinali, invece, sono disegni di studio che per loro natura possono fornire un esame più dettagliato dell'associazione temporale tra i vari fattori.

Per quanto riguarda l'analisi degli RCT, invece, un altro limite presente in maniera ricorrente è l'alto tasso di dati mancanti per l'elaborazione statistica e dati persi al follow-up. Sebbene in alcuni studi siano state utilizzate analisi statistiche accurate per minimizzare il rischio di *bias* sistematici, alcuni lavori riportano *attrition rates* maggiori del 25 %, a dimostrazione dell'alto tasso di pazienti che abbandonavano il protocollo di studio. Rimane, infine, da tenere presente che la maggior parte dei lavori ha campioni di studi numericamente piccoli e che difficilmente l'esecuzione dell'intervento e la raccolta dei dati è avvenuta in cieco. Infatti, i rischi di *bias* considerati "alti" risultano provenire maggiormente da questi due passaggi della ricerca scientifica. La valutazione, come già detto, dovrebbe richiedere, oltre che misure oggettivabili, la cecità dell'investigatore per ridurre al minimo la manipolazione dei dati raccolti.

5- CONCLUSIONI

Sebbene solo negli ultimi anni si stia assistendo ad un interessamento verso l'insonnia come un sintomo degno di importanza clinica, i clinici e la ricerca si stanno sensibilizzando verso questo argomento. Secondo ampie indagini eseguite sulla popolazione generale, i disturbi del sonno sono uno tra i problemi più comuni riguardo la condizione di salute generale (83).

Da questo lavoro si evince come i disturbi del sonno debbano essere sempre tenuti in considerazione ed opportunamente valutati in pazienti con dolore cronico. Nello specifico, nei pazienti con *Chronic Low Back Pain* si deve prestare attenzione alla qualità, alla quantità del sonno e al dolore a causa della reciproche interazioni. Si devono valutare altresì i fattori predisponenti e perpetuanti come: depressione, ansia, catastrofizzazione, PSA e comportamenti e credenze errate.

Laddove il paziente rientri in questo tipo di categoria, oltre all'indicazione per il trattamento del disturbo principale, si deve necessariamente intervenire sul disturbo del sonno in quanto:

- (1) risolvere la condizione primaria potrebbe non risolvere il disturbo del sonno, poiché l'insonnia potrebbe auto-perpetuarsi a causa dell'impiego di comportamenti scorretti;
- (2) migliorare il sonno potrebbe avere effetti positivi sulla risoluzione della condizione primaria, sulla qualità di vita, sull'umore, sui fattori contestuali e di rischio.

La terapia cognitiva comportamentale specifica per l'insonnia (CBT-I) si è dimostrata essere il trattamento più sicuro ed efficace per queste tipologie di pazienti e deve essere scelta come prima opzione di trattamento quando possibile. La terapia farmacologica o altre terapie dovrebbero essere prese in considerazione come aggiuntive o qualora sia impossibile somministrare la CBT-I sempre tenendo in considerazione l'eventualità di possibili eventi avversi.

KEY POINTS

- 1- LA PREVALENZA DEI DISTURBI DEL SONNO NEI PAZIENTI CON DOLORE CRONICO MUSCOLOSCHIELETICO E' DAL 50% AL 80%
- 2- IN PRESENZA DI CLBP BISOGNA SEMPRE INDAGARE IL SONNO
- 3- ANSIA, DEPRESSIONE, CATASTROFIZZAZIONE E COMPORTAMENTI SCORRETTI SONO SPESSO CORRELATI AD INSONNIA E CRONICIZZAZIONE
- 4- LA CBT-I E' IL TRATTAMENTO PIU' SICURO ED EFFICACE IN QUESTA TIPOLOGIA DI PAZIENTI
- 5- LA TERAPIA FARMACOLOGICA E ALTRE TERAPIE DOVREBBERO ESSERE CONSIDERATE SECONDARIAMENTE O IN AGGIUNTA ALLA CBT-I

BIBLIOGRAFIA

1. Americans N, Article S, Hagher H, Mokhber N, Azarpazhooh MR, Haghghi MB, et al. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. IACAPAP E-textb child Adolesc Ment Heal. 2013;55(1993):135–9.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Arlington. 2013. 991 p. Available from: http://encore.llu.edu/iii/encore/record/C__Rb1280248__SDSM-V__P0,2__Orightresult__X3;jsessionid=ABB7428ECBC4BA66625EDD0E0C5AAFA5?lang=eng&suite=cobalt%5Cnhttp://books.google.com/books?id=ElbMlwEACAAJ&pgis=1
3. Statement NIHSC. Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic. 2009;VII(4):538–46.
4. Sarsour K, Morin CM, Foley K, Kalsekar A, Walsh JK. Association of insomnia severity and comorbid medical and psychiatric disorders in a health plan-based sample: Insomnia severity and comorbidities. *Sleep Med* [Internet]. 2010;11(1):69–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2009.02.008>
5. Perlis ML, Jungquist C, Smith MT, Posner D. Cognitive behavioral treatment of insomnia: A session-by-session guide. Vol. 1. 2006.
6. Lamarche CH, Ogilvie RD. Electrophysiological changes during the sleep onset period of psychophysiological insomniacs, psychiatric insomniacs, and normal sleepers. *Sleep*. 1997;20(9):724–33.
7. Enabled O. Beta / Gamma EEG Activity in Patients with Primary and. 0:26–8.
8. Supervision F, Health OM, Sensitively CI. *Psychiatric clinics*. 2007;30:51–96.
9. Wager-Smith K, Kay SA. Circadian rhythm genetics: From flies to mice to humans. *Nat Genet*. 2000;26(1):23–7.
10. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* (80-). 1999;284(5423):2177–81.
11. Spiegelhalder K, Riemann D. Hyperarousal and insomnia. *Sleep Med Clin*. 2013;8(3):299–307.
12. Spielman AJ, S Caruso L, Glovinsky P. A behavioral perspective on insomnia. Vol. 10, *The Psychiatric clinics of North America*. 1988. 541-553 p.
13. Lilly E. *Models of Insomnia*. 2014;850–66.
14. Aldrich M. Polysomnographic assessment of insomnia. *Sleep* [Internet]. 1990;13(2):188–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2330477>
15. Atkinson JH, Ancoli-Israel S, Slater MA, Garfin SR, Dillin JC. Subjective sleep disturbance in chronic back pain. Vol. 4, *Clinical Journal of Pain*. 1988. p. 225–32.
16. Affleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Abeles M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*. 1996;68(2–3):363–8.
17. Ford D. Epidemiologic Study of Sleep Disturbances and Psychiatric Disorders: An Opportunity for Prevention? Vol. 262, *JAMA*. 1989. 1479 p.

18. Morin CM, Kowatch RA, Wade JB. Behavioural management of sleep disturbances secondary to chronic pain. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1989;20(4):295–302.
19. Currie SR, Wilson KG, Pontefract AJ, DeLaplante L. Cognitive-behavioral treatment of insomnia secondary to chronic pain. *J Consult Clin Psychol*. 2000 Jun;68(3):407–16.
20. Adam K, Oswald I. Sleep helps healing. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;
21. Kelly GA, Blake C, Power CK, O’keeffe D, Fullen BM. The association between chronic low back pain and sleep: a systematic review. *Clin J Pain*. 2011;27(2):169–81.
22. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev*. 2006;
23. Marin R, Cyhan T, Miklos W. Sleep disturbance in patients with chronic low back pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;
24. Raymond I, Nielsen T a, Lavigne G, Manzini C, Choinière M. Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *Pain*. 2001;
25. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *Journal of Pain*. 2013.
26. Boakye P a., Olechowski C, Rashiq S, Verrier MJ, Kerr B, Witmans M, et al. A Critical Review of Neurobiological Factors Involved in the Interactions between Chronic Pain, Depression, and Sleep Disruption. *Clin J Pain*. 2015;
27. Bramoweth AD, Renqvist JG, Germain A, Buysse DJ, Gentilli A, Kochersberger G, et al. Deconstructing Chronic Low Back Pain in the Older Adult – Step by Step Evidence and Expert-Based Recommendations for Evaluation and Treatment: Part VII: Insomnia. *Pain Med*. 2016;17:851–63.
28. Smith MT, Perlis ML, Smith MS, Giles DE, Carmody TP. Sleep quality and presleep arousal in chronic pain. *J Behav Med*. 2000;
29. Wilson KG, Eriksson MY, D’Eon JL, Mikail SF, Emery PC. Major depression and insomnia in chronic pain. *Clin J Pain*. 2002;
30. Tang NKY, Harvey AG. Effects of cognitive arousal and physiological arousal on sleep perception. *Sleep*. 2004;
31. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. 2007;
32. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Medicine Reviews*. 2004.
33. Espie CA, Brooks DN, Lindsay WR. An evaluation of tailored psychological treatment of insomnia. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1989;
34. LA M, ED F, Doghramji K, Picarello K, JJ P, Jalali S, et al. Self-reported sleep quality and quality of life for individuals with chronic pain conditions. *Clinical Journal of Pain*. 2000.
35. Harvey AG. Pre-sleep cognitive activity: A comparison of sleep-onset insomniacs and good sleepers. *Br J Clin Psychol*. 2000;
36. Palermo TM, Wilson AC, Lewandowski AS, Toliver-Sokol M, Murray CB. Behavioral and psychosocial factors associated with insomnia in adolescents with chronic pain. *Pain*. 2011;

37. Sullivan M, Thorn B, Haythornthwaite J, Keefe K, Martine M, Bradley L, et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophising and pain. *Clin J Pain*. 2001;
38. Sullivan MJL, Stanish W, Waite H, Sullivan M, Tripp DA. Catastrophizing, pain, and disability in patients with soft-tissue injuries. *Pain*. 1998;
39. Tan G, Jensen MP, Robinson-Whelen S, Thornby JI, Monga TN. Coping with chronic pain: a comparison of two measures. *Pain*. 2001;
40. Thorn BE, Clements KL, Ward LC, Dixon KE, Kersh BC, Boothby JL, et al. Personality factors in the explanation of sex differences in pain catastrophizing and response to experimental pain. *Clin J Pain*. 2004;
41. Byers HD, Lichstein KL, Thorn BE. Cognitive processes in comorbid poor sleep and chronic pain. *J Behav Med*. 2016;39(2):233–40.
42. Kroenke K, Bair M, Damush T, Hoke S, Nicholas G, Kempf C, et al. Stepped Care for Affective Disorders and Musculoskeletal Pain (SCAMP) study: design and practical implications of an intervention for comorbid pain and depression. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;
43. Stiefel F, Stagno D. Management of insomnia in patients with chronic pain conditions. *CNS Drugs*. 2004;
44. Borsbo B, Peolsson M, Gerdle B. Catastrophizing, depression, and pain: correlation with and influence on quality of life and health - a study of chronic whiplash-associated disorders. *J Rehabil Med*. 2008;
45. Lin EHB, Tang L, Katon W, Hegel MT, Sullivan MD, Unützer J. Arthritis pain and disability: response to collaborative depression care. *Gen Hosp Psychiatry*. 2006;
46. Cho C-H, Jung S-W, Park J-Y, Song K-S, Yu K-I. Is shoulder pain for three months or longer correlated with depression, anxiety, and sleep disturbance? *J shoulder Elb Surg*. 2013 Feb;22(2):222–8.
47. Andersson GBJ. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet*. 1999;
48. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*. 2003.
49. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;
50. Alsaadi SM, McAuley JH, Hush JM, Maher CG. Prevalence of sleep disturbance in patients with low back pain. *Eur Spine J*. 2011;
51. Cunnington D, Junge MF, Fernando AT. Insomnia: Prevalence, consequences and effective treatment. *Med J Aust*. 2013;199(8):S36–40.
52. Bootzin R, Epstein D, Wood J. Stimulus control instructions. *Hauri P Case Stud insomnia*. 1991;19–28.
53. Chesson AL, Anderson WM, Littner M, Davila D, Hartse K, Johnson S, et al. Practice parameters for the nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 1999;22:1128–33.
54. Spielman A, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of Chronic Insomnia by Restriction of Time in Bed. *Sleep*. 1987;10(1):45–56.

55. Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):5–11.
56. Lichstein KL, Riedel BW, Wilson NM, Lester KW, Aguillard RN. Relaxation and sleep compression for late-life insomnia: A placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2001;69(2):227–39.
57. Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosom Res*. 2002;
58. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. 1 Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ Pittsburgh sleep Qual index A new Instrum Psychiatr Pract Res *Psychiatry Res* 1989;28(2)193–213 *Psychiatry Res*. 1989;
59. Tang N, Wright K., Salkovskis PM. Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *J Sleep Res*. 2007;16:85–95.
60. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized Clinical Trial of Supervised Tapering and Cognitive Behavior Therapy to Facilitate Benzodiazepine Discontinuation in Older Adults with Chronic Insomnia. *Am J Psychiatry*. 2004;
61. Bahouq H, Allali F, Rkain H, Hmamouchi I, Hajjaj-Hassouni N. Prevalence and severity of insomnia in chronic low back pain patients. *Rheumatol Int*. 2013 May;33(5):1277–81.
62. Annagur BB, Uguz F, Apiliogullari S, Kara I, Gunduz S. Psychiatric disorders and association with quality of sleep and quality of life in patients with chronic pain: a SCID-based study. *Pain Med*. 2014 May;15(5):772–81.
63. Chapman JB, Lehman CL, Elliott J, Clark JD. Sleep quality and the role of sleep medications for veterans with chronic pain. *Pain Med*. 2006;7(2):105–14.
64. Salazar A, Duenas M, Mico JA, Ojeda B, Aguera-Ortiz L, Cervilla JA, et al. Undiagnosed mood disorders and sleep disturbances in primary care patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain Med*. 2013 Sep;14(9):1416–25.
65. Edinger JD, Wohlgemuth WK. Psychometric comparisons of the standard and abbreviated DBAS-10 versions of the dysfunctional beliefs and attitudes about sleep questionnaire. *Sleep Med*. 2001;
66. Ellis J, Hampson SE, Cropley M. The role of dysfunctional beliefs and attitudes in late-life insomnia. *J Psychosom Res*. 2007;
67. Ashworth PCH, Davidson KM, Espie CA. Cognitive-behavioral factors associated with sleep quality in chronic pain patients. *Behav Sleep Med*. 2010;8(1):28–39.
68. Buenaver LF, Quartana PJ, Grace EG, Sarlani E, Simango M, Edwards RR, et al. Evidence for indirect effects of pain catastrophizing on clinical pain among myofascial temporomandibular disorder participants: the mediating role of sleep disturbance. *Pain*. 2012 Jun;153(6):1159–66.
69. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;
70. Stubbs D, Krebs E, Bair M, Damush T, Wu J, Sutherland J, et al. Sex Differences in Pain and Pain-Related Disability among Primary Care Patients with Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Med*. 2010;
71. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Gend Med*. 2005;

72. Heffner KL, France CR, Trost Z, Ng HM, Pigeon WR. Chronic low back pain, sleep disturbance, and interleukin-6. *Clin J Pain*. 2011 Jan;27(1):35–41.
73. Jungquist CR, O'Brien C, Matteson-Rusby S, Smith MT, Pigeon WR, Xia Y, et al. The efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia in patients with chronic pain. *Sleep Med*. 2010 Mar;11(3):302–9.
74. Pigeon WR, Moynihan J, Matteson-Rusby S, Jungquist CR, Xia Y, Tu X, et al. Comparative effectiveness of CBT interventions for co-morbid chronic pain & insomnia: a pilot study. *Behav Res Ther*. 2012 Nov;50(11):685–9.
75. Eadie J, van de Water AT, Lonsdale C, Tully MA, van Mechelen W, Boreham CA, et al. Physiotherapy for sleep disturbance in people with chronic low back pain: results of a feasibility randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Nov;94(11):2083–92.
76. Heapy AA, Higgins DM, Goulet JL, LaChappelle KM, Driscoll MA, Czapinski RA, et al. Interactive Voice Response-Based Self-management for Chronic Back Pain: The COPES Noninferiority Randomized Trial. *JAMA Intern Med*. 2017 Jun;177(6):765–73.
77. Steiner DJ, Sitar S, Wen W, Sawyerr G, Munera C, Ripa SR, et al. Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Dec;42(6):903–17.
78. Wiklund T, Linton SJ, Alfoldi P, Gerdl B. Is sleep disturbance in patients with chronic pain affected by physical exercise or ACT-based stress management? - A randomized controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Apr;19(1):111.
79. Gordon A, Callaghan D, Spink D, Cloutier C, Dzongowski P, O'Mahony W, et al. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clin Ther*. 2010 May;32(5):844–60.
80. Goforth HW, Preud'homme XA, Krystal AD. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of eszopiclone for the treatment of insomnia in patients with chronic low back pain. *Sleep*. 2014 Jun;37(6):1053–60.
81. Carlsson CP, Sjolund BH. Acupuncture for chronic low back pain: a randomized placebo-controlled study with long-term follow-up. *Clin J Pain*. 2001 Dec;17(4):296–305.
82. Yeh CH, Suen LK-P, Shen J, Chien L-C, Liang Z, Glick RM, et al. Changes in Sleep With Auricular Point Acupressure for Chronic Low Back Pain. *Behav Sleep Med*. 2016;14(3):279–94.
83. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, Kales JD, Healey S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry*. 1979 Oct;136(10):1257–62.

Studi utilizzati nell' analisi (Obiettivo 1)

1. Tang N, Wright K., Salkovskis PM. Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *J Sleep Res.* 2007;16:85–95.
2. Salazar A, Duenas M, Mico JA, Ojeda B, Aguera-Ortiz L, Cervilla JA, et al. Undiagnosed mood disorders and sleep disturbances in primary care patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain Med.* settembre 2013;14(9):1416–25.
3. Heffner KL, France CR, Trost Z, Ng HM, Pigeon WR. Chronic low back pain, sleep disturbance, and interleukin-6. *Clin J Pain.* gennaio 2011;27(1):35–41.
4. Harman K, Pivik RT, D'Eon JL, Wilson KG, Swenson JR, Matsunaga L. Sleep in depressed and nondepressed participants with chronic low back pain: electroencephalographic and behaviour findings. *Sleep.* novembre 2002;25(7):775–83.
5. Cho C-H, Jung S-W, Park J-Y, Song K-S, Yu K-I. Is shoulder pain for three months or longer correlated with depression, anxiety, and sleep disturbance? *J Shoulder Elb Surg.* febbraio 2013;22(2):222–8.
6. Chapman JB, Lehman CL, Elliott J, Clark JD. Sleep quality and the role of sleep medications for veterans with chronic pain. *Pain Med.* 2006;7(2):105–14.
7. Byers HD, Lichstein KL, Thorn BE. Cognitive processes in comorbid poor sleep and chronic pain. *J Behav Med.* 2016;39(2):233–40.
8. Buenaver LF, Quartana PJ, Grace EG, Sarlani E, Simango M, Edwards RR, et al. Evidence for indirect effects of pain catastrophizing on clinical pain among myofascial temporomandibular disorder participants: the mediating role of sleep disturbance. *Pain.* giugno 2012;153(6):1159–66.
9. Bahouq H, Allali F, Rkain H, Hmamouchi I, Hajjaj-Hassouni N. Prevalence and severity of insomnia in chronic low back pain patients. *Rheumatol Int.* maggio 2013;33(5):1277–81.
10. Ashworth PCH, Davidson KM, Espie CA. Cognitive-behavioral factors associated with sleep quality in chronic pain patients. *Behav Sleep Med.* 2010;8(1):28–39.
11. Annagur BB, Uguz F, Apiliogullari S, Kara I, Gunduz S. Psychiatric disorders and association with quality of sleep and quality of life in patients with chronic pain: a SCID-based study. *Pain Med.* maggio 2014;15(5):772–81.

Studi utilizzati nell' analisi (Obiettivo 2)

1. Goforth HW, Preud'homme XA, Krystal AD. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of eszopiclone for the treatment of insomnia in patients with chronic low back pain. *Sleep.* giugno 2014;37(6):1053–60.
2. Carlsson CP, Sjolund BH. Acupuncture for chronic low back pain: a randomized placebo-controlled study with long-term follow-up. *Clin J Pain.* dicembre 2001;17(4):296–305.

3. Heapy AA, Higgins DM, Goulet JL, LaChappelle KM, Driscoll MA, Czapinski RA, et al. Interactive Voice Response-Based Self-management for Chronic Back Pain: The COPES Noninferiority Randomized Trial. *JAMA Intern Med.* giugno 2017;177(6):765–73.
4. Pigeon WR, Moynihan J, Matteson-Rusby S, Jungquist CR, Xia Y, Tu X, et al. Comparative effectiveness of CBT interventions for co-morbid chronic pain & insomnia: a pilot study. *Behav Res Ther.* novembre 2012;50(11):685–9.
5. Steiner DJ, Sitar S, Wen W, Sawyerr G, Munera C, Ripa SR, et al. Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manage.* dicembre 2011;42(6):903–17.
6. Wiklund T, Linton SJ, Alfoldi P, Gerdle B. Is sleep disturbance in patients with chronic pain affected by physical exercise or ACT-based stress management? - A randomized controlled study. *BMC Musculoskelet Disord.* aprile 2018;19(1):111.
7. Yeh CH, Suen LK-P, Shen J, Chien L-C, Liang Z, Glick RM, et al. Changes in Sleep With Auricular Point Acupressure for Chronic Low Back Pain. *Behav Sleep Med.* 2016;14(3):279–94.
8. Steiner D, Munera C, Hale M, Ripa S, Landau C. Efficacy and safety of buprenorphine transdermal system (BTDS) for chronic moderate to severe low back pain: A randomized, double-blind study. *J Pain.* 2011;
9. Gordon A, Callaghan D, Spink D, Cloutier C, Dzungowski P, O'Mahony W, et al. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clin Ther.* 2010;
10. Eadie J, Water A, Lonsdale C, Tully M, Mechelen W, Boreham C, et al. Physiotherapy for sleep disturbance in people with chronic low back pain: results of a feasibility randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;
11. Currie SR, Wilson KG, Pontefract AJ, DeLaplante L. Cognitive-behavioral treatment of insomnia secondary to chronic pain. *J Consult Clin Psychol.* 2000;
12. CR J, O'Brien C, Matteson-Rusby S, MT S, WR P, Xia Y, et al. The efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia in patients with chronic pain. *Sleep Med.* 2010;