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. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

La qualità del sonno nel dolore di spalla: sintesi narrativa della letteratura recente

Candidata:

Dott.ssa Ft, Elena Candido

Relatrice:

Dott.ssa Ft, OMT, Teresa Latini

Ai miei genitori, Marco e Rosalba, che supportano ogni mia scelta.

Grazie.

INDICE

1. Abstract……7
2. PARTE I: BACKGROUND TEORICO……9
   2.1. I disordini muscoloscheletrici del quadrante superiore……9
   2.2. I meccanismi di elaborazione del dolore……10
   2.3. Meccanismi responsabili del mantenimento del dolore ……14
      2.3.1. Modulazione discendente……14
      2.3.2. Disregolazione del sistema neuro-immuno-endocrino……15
      2.3.3. Mantenimento “simpatico” del dolore e disordini muscoloscheletrici……17
   2.4. Caratteristiche degli stati di veglia e sonno……18
   2.5. I meccanismi neurobiologici alla base del sonno……20
   2.6. Disturbi del sonno e dolore muscoloscheletrico……22
3. PARTE II: LA RICERCA……27
   3.1. Materiali e Metodi……27
      3.1.1. Obiettivo dell’elaborato……27
      3.1.2. Criteri di inclusione ed esclusione degli studi……27
      3.1.3. Strategie di ricerca: PICO method e database utilizzati……29
4. PARTE III: I RISULTATI……33
   4.1. Selezione degli studi ……33
   4.2. Flow chart degli studi selezionati……33
   4.3. Tavola sinottica degli studi selezionati ……34
   4.4. Risultati ……40
   4.5. Discussione narrativa dei risultati……44
   4.6. Il ruolo della melatonina e delle citochine nel dolore di spalla e nel ritmo sonno-veglia……46
5. Conclusioni……51
6. Key points……53
7. Bibliografia……55

1. ABSTRACT

Background e obiettivi

Data la grande prevalenza di dolore di spalla nella popolazione generale e la sua frequente associazione ad alterazioni della qualità e quantità del sonno, la presente revisione ha analizzato i meccanismi neurofisiologici alla base del dolore e del sonno singolarmente, per indagare successivamente la natura della possibile relazione esistente tra la qualità del sonno e il dolore in pazienti affetti da disordini muscoloscheletrici, con un focus specifico sul dolore di spalla.

Materiali e metodi

La prima parte di elaborato analizza in dettaglio le basi neurofisiologiche dei meccanismi di elaborazione del dolore e dei meccanismi responsabili del ciclo-sonno veglia. La seconda parte di elaborato presenta la ricerca bibliografica effettuata su banche dati quali Pubmed e Pedro e l'analisi dei risultati emersi, per indagare l'associazione specifica di dolore di spalla e disordini del sonno. La terza parte presenta infine la discussione narrativa dei risultati emersi dalla ricerca, con focus su cicli circadiani, mediatori infiammatori e ruolo della melatonina dei disordini di spalla.

Risultati e conclusioni

Sono emersi dati concordanti circa la correlazione significativa tra dolore di spalla e alterazioni della qualità e quantità del sonno, con dimostrazione che i due processi condividono mediatori comuni, quali melatonina e citochine proinfiammatorie. Al contrario, emergono dati contrastanti circa il ruolo della melatonina nei pazienti affetti da disordini della cuffia dei rotatori e capsulite adesiva. I livelli di melatonina e citochine pro-infiammatorie seguono ritmi circadiani e sembrano implicati nell'attivazione della risposta infiammatoria stessa e nell'alterazione del ciclo sonno-veglia.

2. PARTE I: BACKGROUND TEORICO

2.1 I disordini muscoloscheletrici del quadrante superiore

Il dolore di spalla è una condizione molto frequente ed invalidante nella popolazione generale[1]. Si stima che esso sia la terza causa di visite per problematiche muscoloscheletriche[1,2], con tassi di incidenza fino al 2.5% e di prevalenza tra il 6,9% e il 26% nella popolazione generale[2]. Il dolore e la rigidità possono essere aggravati dal movimento e determinare limitazione funzionale dell'arto superiore durante le ADL, il lavoro e il tempo libero; nonché portare ad alterazione della qualità di vita dell'individuo[3]. Nei disordini del quadrante superiore sono implicati anche fattori psicosociali, occupazionali e lavorativi, oltre che personali-comportamentali, determinando una sfida medica, sociale ed economica sia per il paziente sia per la società[4]. Più della metà dei pazienti con dolore di spalla mostra recupero completo a 6 mesi dall'esordio dei sintomi e un ulteriore 10% di pazienti recupera nei 6 mesi successivi[2]. Tuttavia, una buona percentuale di pazienti riporta ancora sintomi a 12 mesi dall'esordio, determinando un alto tasso di cronicizzazione [2,3,4]. Il dolore di spalla viene quindi definito cronico se presente da più di sei mesi e il quadro maggiormente a rischio di cronicità è legato ai disordini della cuffia dei rotatori[5].

I sottotipi diagnostici prevalentemente evidenziati sono (1) i disordini della cuffia dei rotatori (includendo impingement, tendinopatia, rotture totali o parziali, calcificazioni), (2) capsulite adesiva, (3) osteoartrite gleno-omerale, (4) instabilità gleno-omerale, (5) patologie dell'articolazione acromion-claveare e (6) quadri di dolore cronico (non legati direttamente alla spalla)[5,6]. Recenti evidenze aggiungono alle categorie diagnostiche classiche, anche tutti quei quadri misti di dolore di collo/spalla/braccio/mano, inclusi nel termine ombrello di "aspecific CANS"[7]. Inoltre, la letteratura riporta che una grande percentuale di pazienti con disordini all'arto superiore lamenta disturbi del sonno associati al dolore di spalla[3,6].

La localizzazione del dolore aiuta nella diagnosi. Un dolore antero-superiore è spesso localizzato attorno all'articolazione acromio-clavicolare, un dolore laterale deltoideo potrebbe essere correlato a patologie della cuffia dei rotatori[5]. La cervicalgia aspecifica spesso dà sintomi riferiti all'arto superiore che raggiungono gomito e mano, mimando un dolore di spalla; tuttavia, il dolore cronico di spalla potrebbe a sua volta riferire al collo per spasmo del trapezio superiore. Inoltre un dolore sordo notturno è più spesso associato a patologie della cuffia dei rotatori, osteoartrite severa dell'articolazione gleno-omerale e capsulite adesiva[8].

La subacromial impingement syndrome (SAIS) è definita come una riduzione dello spazio subacromiale dovuto ad un conflitto tra la grande tuberosità dell'omero e l'arco coraco-acromiale; la recente letteratura lo definisce più come un pattern patologico finale di numerosi disturbi di spalla e come descrittivo di un insieme di sintomi più che una diagnosi a se stante[9]. Esso può essere giustificato da due teorie plausibili. L'impingement esterno, o shoulder impingement syndrome (SIS), è definito come la compressione della

cuffia dei rotatori e della borsa subacromiale ad opera di strutture osteo-legamentose del complesso gleno-omerale[5], con conseguente infiammazione e degenerazione tendinea; esso costituisce fino al 65% delle cause di dolore di spalla e fino al 48% di tutti gli accessi ai professionisti sanitari per dolore di spalla[10]. L'impingement interno, invece, è definito come un eccessivo contatto patologico tra i tendini della cuffia dei rotatori e la parte postero-superiore della cavità glenoidea[11], determinando degenerazione tendinea con lesione parziale o totale in seguito a overuse, overload o traumi ripetuti[10]; colpisce prevalentemente giovani atleti overhead e lanciatori che svolgono attività funzionali in iperabduzione e rotazione esterna[11].

L'eziologia non è stata individuata con certezza, ma sono stati ipotizzati alcuni fattori predisponenti allo sviluppo di impingement subacromiale quali la forma dell'acromion, il legamento coraco-acromiale, l'aspetto superiore della fossa glenoidea, l'ipermobilità o l'instabilità dell'articolazione gleno-omerale, retrazioni capsulari, tendinopatie della cuffia dei rotatori[10]; più recenti sono le ipotesi di alterazioni posturali quali forward head posture (FHP) e tilt scapolare anteriore[12].

Tuttavia, il dolore e le limitazioni funzionali in soggetti sintomatici non sono correlabili ad alterazioni strutturali quali dimensione del danno tissutale, presenza di infiltrazioni adipose, retrazioni tendinee o atrofia muscolare rilevabili con RMN[13]. Cosi come la lesione tendinea non è necessariamente associata a dolore e alterazioni funzionali percepite dal paziente[14].

La capsulite adesiva (o artrofibrosi), invece, è definita come processo patologico in cui vi è una produzione eccessiva di tessuto cicatriziale fibrotico o aderenziale a livello dell'articolazione gleno-omerale, che porta a dolore, rigidità e limitazione funzionale progressivi[15]. Sono stati evidenziati 4 stadi principali con specifiche caratteristiche sintomatologiche e alterazioni strutturali. La diagnosi si basa sulla storia medica e sull'esame obiettivo ed è spesso una diagnosi di esclusione[15]. La patologia si caratterizza per dolore severo e una precoce limitazione del ROM sia attivo sia passivo in tutti i piani dello spazio, ma primariamente in elevazione/abduzione e rotazione esterna e interna[16]. La prevalenza della capsulite adesiva nella popolazione generale è intorno al 5%, valore che sale al 30% se con concomitanti patologie diabetica e/o tiroidea[5]. Lo stage 1, stadio pre-adesivo, è quello caratterizzato da dolore severo, soprattutto notturno, con ROM integro o leggermente limitato. Con indagine artroscopica è possibile identificare una sinovite in atto a livello articolare, ossia vi è infiltrazione di cellule infiammatorie a livello della sinovia[16].

2.2 I meccanismi di elaborazione del dolore

La definizione di *dolore* ha subìto continui cambiamenti nel corso degli anni. La IASP (International Classification for the Study of Pain) lo definisce come "an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage" (IASP, 1994)[17]. Secondo questa definizione il dolore rappresenta un'esperienza soggettiva, emotiva e sensoriale, legata a

una minaccia reale o potenziale a una o più parti del corpo. In ciò si differenzia dal concetto di *nocicezione*, definita come un processo neurale di codifica di uno stimolo nocicettivo. Sono due concetti differenti, in quanto la nocicezione non implica dolore, così come può esserci dolore in assenza di nocicezione.

Tale definizione è stata rielaborata dall'australiano Moseley nel 2007, il quale definisce il *dolore* come "a conscious correlate of the implicit perception that the body is in danger"[18].

Egli a tal proposito avanza quattro punti chiave: (1) il dolore non fornisce una fotografia dello stato dei tessuti, (2) il dolore è modulato da diversi fattori di natura somatica, psicologica e sociale (figura 1), (3) la relazione tra dolore e stato dei tessuti diventa meno prevedibile se il dolore persiste, (4) il dolore può essere concettualizzato come un correlato implicito che un tessuto corporeo sia in pericolo[18].

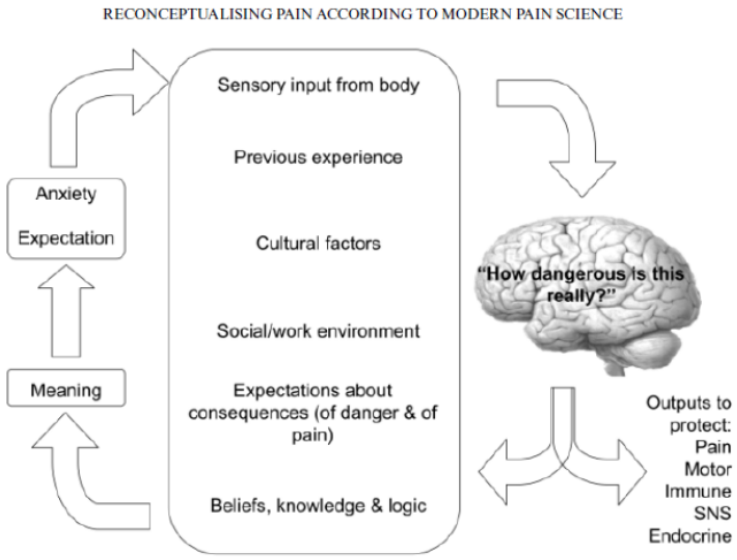


Figura 1 Molti input influiscono sulla percezione di minaccia ai tessuti corporei, indicato come "Quanto è davvero pericoloso?". Tali input hanno effetti significativi ben più ampi che vanno a influenzare l'ansia, l'attenzione e le aspettative del paziente. L'implicita percezione di minaccia ai tessuti corporei determina dolore e a sua volta influenza altri input. Tratto da: Moseley, G. L. (2007). Reconceptualising pain according to modern pain science. Physical therapy reviews, 12(3), 169-178.

Il dolore può essere classificato in: ***nocicettivo***, quando i nocicettori periferici su un determinato tessuto sono attivati da stimoli meccanici, termici o chimici; ***neuropatico***, quando è provocato da una lesione o una malattia del sistema nervoso; o ***psicologico***, quando ha origini emotive. Stati di dolore *acuto* originano da infiammazione o danno tissutale ed è relativo ai processi riparativi e di guarigione del tessuto lesionato; al contrario, il dolore *cronico* persiste oltre il periodo di lesione e infiammazione effettive, inficiando la qualità di vita dell'individuo[19].

I centri nervosi più importanti per la trasmissione dell'informazione nocicettiva sono il talamo, il mesencefalo, il sistema limbico e la *formazione reticolare*. Esistono diversi tipi di fibre che veicolano informazioni sensoriali diverse (tatto, temperatura, dolore, ecc). Alcune sono chiamate *nocicettori,* che sono recettori sensitivi ad alta soglia di attivazione appartenenti al sistema nervoso periferico somato-sensitivo, capaci di trasdurre e codificare stimoli nocicettivi intensi (IASP, 1994). Questo significa che avendo una soglia di attivazione più alta è necessaria una maggiore intensità dello stimolo per attivarli. La *nocicezione* (o processo nocicettivo) consiste in tre stadi: lo stimolo nocicettivo attiva i nocicettori periferici e viene trasdotto da neuroni di primo ordine nel midollo spinale, in cui vengono rilasciati neurotrasmettitori come il glutammato, la sostanza P e la

calcitonina e vanno ad attivare neuroni di secondo ordine. Questi ultimi a loro volta trasmettono le informazioni al talamo, in cui viene processata la sensibilità dolorifica. Neuroni di terzo ordine connettono il talamo alla corteccia cerebrale, attivandola e rendendo possibile la percezione dolorifica[20]. Le emozioni e i fattori psicologici possono influire sia sui processi nocicettivi, sia sulla percezione del dolore[18]. Dunque la psicologia influenza la fisiologia e viceversa.

Quando uno stimolo nocicettivo intenso arriva sui nocicettori periferici li sensibilizza, ossia si attiva un'infiammazione periferica del tessuto leso. Numerose sono le sostanze che vengono secrete in seguito a questo stato infiammatorio (citochine pro infiammatorie, prostaglandine, leucotrieni, bradichinine, serotonina, istamina, sostanza P, trombossani, fattori attivanti-piastrine, purine e radicali liberi, mast cell[21]); esse vanno a generare una "*inflammatory soup*", la quale viene recepita dal nocicettore che di conseguenza subisce un cambiamento[22]. Si abbassa così la soglia di attivazione dei recettori, che ora sono ipersensibili (ipereccitabili), con conseguente aumento della loro responsività a segnali anche di minor intensità[22]. Ciò è determinato dalla *fosforilazione* dei "transient receptor potential cation channels" (TRP) e dei canali sodio voltaggio dipendenti: aumenta il numero delle vie di trasduzione attivate deputate alla trasduzione del segnale intracellulare[23]. È il fenomeno della *sensibilizzazione periferica*, che avviene quando persiste uno stimolo nocicettivo o uno stato infiammatorio su un tessuto periferico; essa è un processo fisiologico totalmente reversibile, poiché l'ipersensibilità al dolore assiste il processo di guarigione del tessuto e permette di limitare l'utilizzo della parte lesa fino a guarigione avvenuta[24]. I neurotrasmettitori che entrano in gioco durante il processo di sensibilizzazione sono numerosi: ***norepinefrina, dopamina e serotonina*** modulano le vie dolorifiche discendenti andando ad inibire o eccitare i recettori target; l'***ossido nitrico*** influenza direttamente la sensibilità nocicettiva; la ***prostaglandina E2*** (PGE2) contribuisce al dolore infiammatorio.

Un altro importante componente dei processi dolorifici è il ***sistema immunitario***. La lesione al tessuto periferico determina infiammazione; l'attivazione dei macrofagi nei tessuti danneggiati stimola il rilascio di citochine proinfiammatorie, come il *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α), *l'interleuchina-1 beta* (IL-1β), il *nerve growth factor* (NGF), *l'ossido nitrico* e la *PGE2*. Inoltre citochine e chemochine richiamano neutrofili. L'accumulo di tali cellule all'interno del processo infiammatorio determina espressione di sostanze oppioidi, con effetti antinocicettivi[25,26]. In particolare il *nerve growth factor (NGF)* è responsabile della sopravvivenza dei nocicettori durante lo sviluppo, ma gioca anche un ruolo importante durante l'infiammazione poiché alcune molecole di NGF attivano direttamente i nocicettori, mentre altre attivano cellule infiammatorie andando a rilasciare a loro volta agenti algogeni, dunque assicurano il mantenimento della sensibilizzazione centrale[24],[21].

Tuttavia, anche il network di neuroni centrali deputati all'elaborazione del dolore può sensibilizzarsi se lo stimolo nocicettivo persiste, determinando un aumento della responsività a stimoli nocicettivi a bassa intensità[21,27]. Diversi sono gli studi che hanno cercato di spiegare i meccanismi alla base della *sensibilizzazione centrale*. Oltre alla fosforilazione dei canali ionici, l'ipersensibilità neuronale può essere spiegata dal fenomeno del *wind up*: uno stimolo ripetuto a bassa frequenza a carico delle fibre nocicettive di tipo C determina un fenomeno di *sommazione temporale*, con aumento della sensibilità e amplificazione del segnale periferico[28].

Questi fenomeni determinano due condizioni osservabili clinicamente: *l'iperalgesia*, in cui uno stimolo già doloroso scatena una risposta dolorosa ancora più elevata (*iperalgesia primaria*, per stimoli provenienti nel sito della lesione, *iperalgesia secondaria* per stimoli provenienti da aree adiacenti non lesionate), e *l'allodinia*, fenomeno in cui uno stimolo prima innocuo viene avvertito ora come doloroso[29]. Nonché avviene un allargamento del campo recettoriale, il neurone centrale inizia a rispondere a stimoli provenienti da neuroni vicini, dunque per un'area recettoriale più ampia, e tale fenomeno è giustificato dalla presenza di più interneuroni a livello del midollo spinale e da differenti livelli di modulazione delle informazioni[30]. Anche la sensibilizzazione centrale è un meccanismo adattativo fisiologico e reversibile, che permette ancor più la protezione della zona lesionata[24,29].

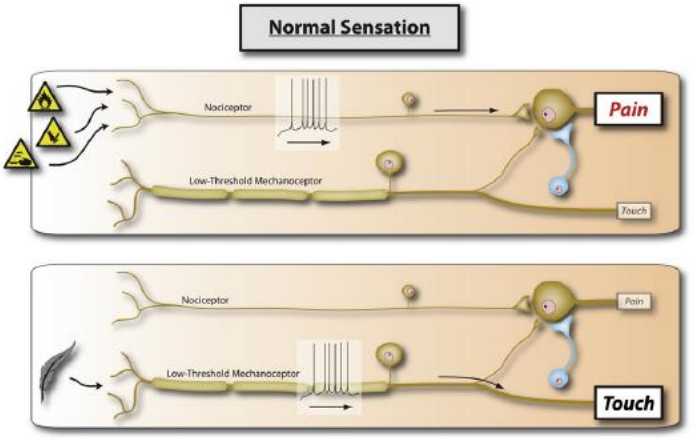


Figura 2: Il sistema somatosensoriale è organizzato di modo che stimoli di bassa intensità siano codificati dai neuroni sensoriali periferici specializzati e che siano codificati a livello midollare e centrale come stimoli innocui. Mentre, stimoli ad alta intensità attivano i nocicettori che trasmettono l'informazione tramite i circuiti del dolore agli interneuroni midollari e ai neuroni centrali, codificandolo come stimolo dolorifico. Le due vie non si incrociano mai funzionalmente grazie a interneuroni inibitori a livello del midollo spinale. Tratto da: Woolf et al, 2011.

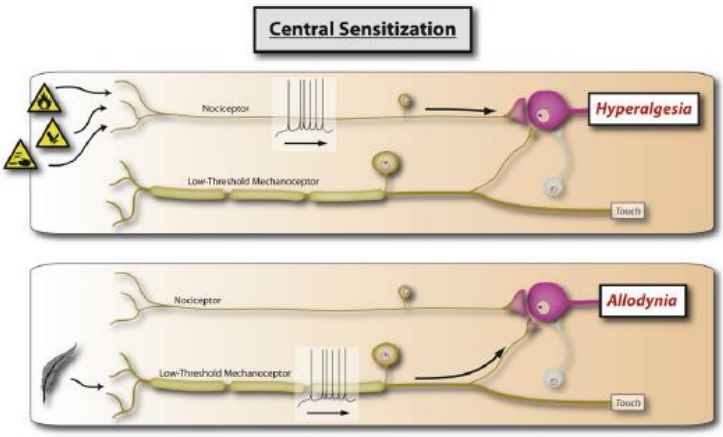


Figura 3: Nella sensibilizzazione centrale, invece, coesistono l'ipersensibilità dei recettori periferici e la ridotta inibizione da parte degli interneuroni. Ciò determina sia una amplificazione della risposta dolorifica a stimoli già nocicettivi in termini di ampiezza, durata e sommazione spaziale (iperalgesia), sia una mancata inibizione in risposta a stimoli innocui a bassa soglia che sono ora in grado di attivare i circuiti del dolore. Dunque le due vie ora convergono. Tratto da: Woolf et al, 2011.

Se l'infiammazione si riduce progressivamente, anche l'ipersensibilità al dolore si riduce lentamente, cioè i neuroni sensitivi periferici tornano al loro normale livello di attivazione, confermando la reversibilità del fenomeno della sensibilizzazione. Se invece l'infiammazione persiste, anche l'ipersensibilità al dolore persiste determinando cambiamenti nell'eccitabilità dei neuroni centrali, ossia i neuroni centrali permangono ipersensibili. Non è più una sensibilizzazione adattativa, poiché il processo di guarigione non è più in atto, ma è *maladattativa*.

Recenti studi con tecniche di neuroimaging dimostrano i significativi cambiamenti strutturali e funzionali all'interno di aree deputate all'elaborazione del dolore all'interno del SNC. Sono state rilevate variazioni strutturali a livello di corteccia somatosensoriale, corteccia cingolata anteriore, talamo, insula, gangli della base (putamen), ippocampo, grigio periacqueduttale e corteccia temporale e parietale[31,32,33]. In particolare *insula* e *corteccia cingolata* sono coinvolte nella percezione dolorifica e risultano maggiormente attivate in quadri differenti di disordini muscolo-scheletrici[34]. Inoltre, è stata rilevata una riduzione delle connessioni tra le aree "antinociceptive" e un aumento delle connessioni tra le aree "pronociceptive"[34]. A queste, si associano alterazioni neurochimiche che includono un elevato livello di neurotrasmettitori eccitatori (es. glutammato) e un ridotto livello di neurotrasmettitori inibitori (es. acido γ-amminobutirrico - GABA)[35]. I cambiamenti in corteccia somato-sensoriale primaria influiscono inoltre sul controllo motorio, essendo la mappa che il nostro cervello utilizza per programmare ed esplicare il movimento nello spazio; se la mappa corporea diventa imprecisa, anche il controllo motorio sarà compromesso[36–38].

2.3 Meccanismi responsabili del mantenimento del dolore

2.3.1 Modulazione discendente

Le più recenti evidenze dimostrano come il mantenimento del dolore rifletta una disfunzione dei meccanismi di modulazione discendente[39,40]. In particolare la percezione dolorifica e la sua successiva codifica e rielaborazione centrale è influenzata da meccanismi "bottom-up" (informazione sensoriale nocicettiva), influenzati da processi infiammatori, sensibilizzazione periferica, sommazione temporale, e da meccanismi "top-down" (elaborazione cognitiva ed emozionale del dolore a livello centrale), anch'essi influenzati da diversi fattori quali aspettative, ansia, stress, ipervigilanza, attivazione del sistema neuro-immuno-endocrino. La modulazione discente può essere inibitoria o facilitatoria, i centri coinvolti sono il *grigio periacqueduttale* e il *midollo rostro-ventrale*, che ricevono le informazioni nocicettive provenienti dalla periferia. In condizioni fisiologiche, per meccanismo riflesso discendente, essi rilasciano neurotrasmettitori che vanno ad inibire quei neuroni da cui arriva la stimolazione, quindi a ridurre la nocicezione. Le sostanze prodotte comprendono oppioidi, catecolamine (adrenalina, nordadrenalina, dopamina) e serotonina e costituiscono il cosiddetto sistema opioidergico, il nostro medical kit endogeno[39,41]. Tuttavia, la modulazione discendente può essere

influenzata da: controllo nocicettivo discendente, le aspettative, il contesto, l'apprendimento e i fattori psicologici (ansia relativa al contesto, paura del movimento). Nelle condizioni di dolore persistente/cronico è stato evidenziato un effetto pro-nocicettivo a carico del midollo rostro-ventrale, risultando in un malfunzionamento di tale meccanismo inibitorio discendente, che diventa al contrario *facilitatorio*[42].

2.3.2 Disregolazione del sistema neuro-immuno-endocrino

I meccanismi neurofisiologici alla base del mantenimento del dolore e quindi delle condizioni di dolore cronico sono tuttavia ben più complessi e coinvolgono diversi sistemi. Vi è una vasta letteratura a supporto dell'ipotesi che il fattore eziologico primario, nonché parallelamente un elemento di mantenimento del dolore cronico, sia una disregolazione della risposta allo stress da parte del nostro organismo[43,44]. Una disfunzione cronica della risposta allo stress porta a incapacità di adattarsi a situazioni di vita comuni, determinando disturbi secondari a carico di diversi sistemi (neuro-immuno-endocrico) e in particolare dei meccanismi di controllo del dolore[44].

Lo *stress* è definibile come uno stato particolare in cui il nostro cervello interpreta uno stimolo (detto *stressor*) come eccessivo o minaccioso per il nostro organismo e che può alterarne l'omeostasi, dal punto di vista interno o esterno[45]. Gli *stressor* possono essere di natura fisica, psicologica o psicosociale, e attivano una serie di risposte adattive fisiologiche la cui magnitudo dipende dal tipo di stressor e dalla percezione che il soggetto ha di esso[46]. Tali risposte adattive sono definite *risposte allostatiche* (da cui "*allostasi*" l'insieme dei meccanismi innescati) e sono volte a mantenere l'omeostasi o a ripristinarla qualora fosse deficitaria. Esse possono esprimersi come risposte locali o sistemiche e agiscono grazie all'attivazione di due assi, che differiscono per tempi e modalità di attivazione: l'asse *hypothalamic-pitutary-adrenal* (HPA) e l'asse *sympathic-adrenal-medullary* (SAM)[43,44,46,47]. L'asse SAM si attiva immediatamente dopo la percezione dello stressor e mobilita tutte le risorse dell'organismo per una risposta rapida del tipo "*flight or fight*". All'arrivo dello stressor, l'ipotalamo stimola il locus coeruleus a produrre norepinefrina, la quale stimola i centri secondari del simpatico a produrre epinefrina. L'epinefrina stimola successivamente la midollare del surrene a produrre catecolamine (come adrenalina e noradrenalina), che verranno poi rilasciate a livello sistemico andando ad attivare una risposta rapida di tipo "combatti o fuggi".

L'asse HPA invece si attiva in un secondo momento, al perdurare dello stressor, assicura un picco di cortisolo e la soppressione del sistema immunitario, inibendo così le funzioni corporee non indispensabili per garantire il massimo sostegno agli organi vitali[47]. Di fronte a stressor prolungati le strutture limbiche (quali amigdala, ippocampo e corteccia prefrontale) si attivano e stimolano l'ipotalamo a rilasciare il fattore di rilascio della corticotropina (CRF), che stimola l'ipofisi a liberare l'ACTH (ormone adrenocorticotropo); l'ACTH raggiunge la corteccia del surrene e la stimola al rilascio di glucocorticoidi, nell'uomo il cortisolo.

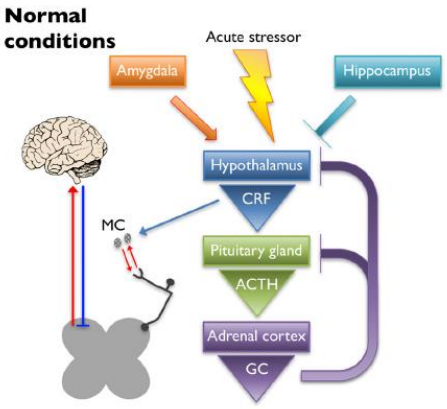


Figura 3 L'asse HPA in condizioni fisiologiche. Tratto da: Eller-Smith, 2018.

In situazioni fisiologiche (Figura 3), l'attivazione dell'asse HPA è il motore primario della risposta allo stress ed è controllata da un sistema a feedback negativo: il cortisolo circolante inibisce la produzione dell'ormone CRF e dell'ACTH non appena termina lo stressor iniziale.

Sistema Nervoso Centrale e sistema immunitario si influenzano reciprocamente, formando un network bidirezionale per difendere l'organismo e promuovere la riparazione dei tessuti. I soggetti con meccanismi di elaborazione centrale del dolore infatti mostrano spesso una iper o ipo-produzione di cortisolo e un'alterata attivazione dell'asse HPA che determina aumento dell'infiltrazione di mastcellule. Quest'ultime stimolano il rilascio di citochine e fattori di crescita che interagiscono in modo reciproco con i nocicettori periferici, li sensibilizzano e aumentano di conseguenza gli input bottom-up in corteccia somatosensoriale, determinando una maggiore attivazione del sistema immunitario[47].

Dunque, l'attivazione combinata dei tre sistemi neuro-immuno-endocrino, definito "*supersistema*"[43], e degli assi HPA e SAM in seguito all'arrivo di uno stressor costituisce la *risposta allostatica*.

In caso di stress acuto, la risposta allostatica (*adattativa*) si attiva e dovrebbe ridursi poi progressivamente fino allo stato di iniziale omeostasi. Se tuttavia lo stressor perdura nel tempo il processo allostatico porta ad un consumo di risorse maggiore di quanto l'organismo riesca a produrne, creando una situazione di "carico allostatico" [48]. In questo caso la risposta allostatica sarà *maladattativa* e non funzionale, determinando una condizione di *disregolazione* che può essere influenzata da fattori genetici, epigenetici, ambientali o da esperienze pregresse dell'individuo[43].

La *disregolazione* può causare alterazioni strutturali a carico delle strutture limbiche responsabili: atrofia dell'ippocampo (principale inibitore della risposta allostatica), ipertrofia dell'amigdala (principale eccitatore della risposta allostatica), atrofia della corteccia prefrontale (che ha funzione inibitoria sui due precedenti). Inoltre vi sono alterazioni anche non muscoloscheletriche, ma proprie dei singoli sistemi (endocrino, autonomico e immunitario), quali: cambiamenti della funzione comportamentale, cognitiva ed emozionale,

fatica, sonno disturbato o non riposante (sistema endocrino), difficoltà a concentrarsi, immunodepressione con tendenza ad ammalarsi spesso (sistema immunitario), sensazione di arti gonfi, ipersensibilità a tatto, luce, temperatura[43].

2.3.3 Mantenimento "simpatico" del dolore e disordini muscoloscheletrici

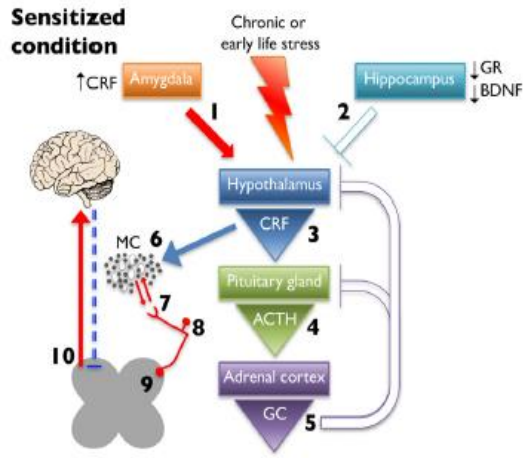


Figura 4 Alterazione dell'asse HPA in condizioni di sensibilizzazione. Tratto da: Eller-Smith, 2018.

In condizioni di disregolazione (Figura 4), un alterato controllo dell'asse HPA è alla base di una anomala risposta allo stress e del mantenimento del dolore cronico: il rilascio di CRF e ACTH continua anche dopo la cessazione dello stressor, aumenta la produzione di cortisolo con ridotto controllo a feedback negativo da parte delle strutture limbiche superiori. Come sopracitato, aumenta il rilascio di Mastcellule che stimolano la produzione di citochine, ciò determina sensibilizzazione dei nocicettori periferici, iperalgesia primaria, fenomeno del wind up, aumento degli input bottom up e inibizione della modulazione discendente[47].

Tuttavia, sebbene la disregolazione dell'asse HPA e la sensibilizzazione centrale siano fenomeni a se stanti, essi godono di alcuni punti in comune meccanicistici e potendo causare, peggiorare e/o mantenere i sintomi associati ai disordini dolorosi centrali[47]. In caso di disregolazione si verifica in particolare un'alterazione tra sistema simpatico, responsabile della risposta "fight or flight", e parasimpatico, responsabile della risposta "rest and digest", a favore di una dominanza del tono simpatico. Se domina il *simpatico*, il Sistema Nervoso Autonomo è in uno stato di allarme continuo, definito *arousal aspecifico*, in cui il sistema risponde in modo aspecifico anche a stimoli banali e si ha una ridotta capacità adattativa in risposta alle richieste allostatiche. Passatore e Roatta, a tal proposito, hanno proposto un modello di autonomic nervous system outflow", secondo cui l'iperattivazione del sistema nervoso autonomo simpatico può essere alla base del mantenimento del dolore in maniera sia diretta sia indiretta (Figura 5)[46].

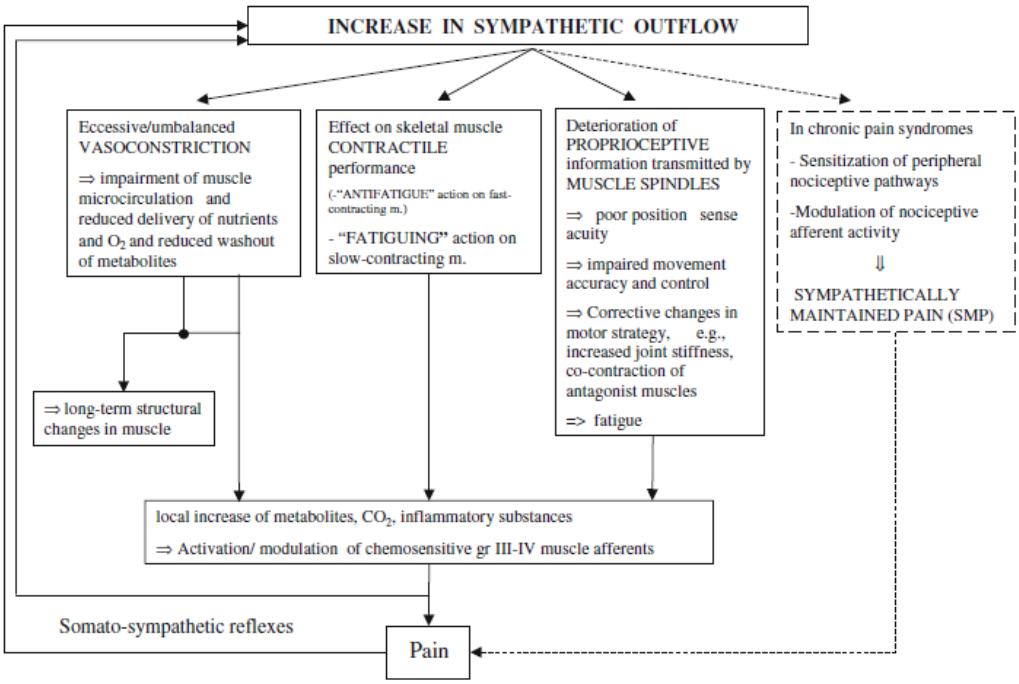


Figura 5 Effetti del sistema simpatico sulla modulazione del dolore. Tratto da: Passatore, 2006.

Secondo gli autori, si innesca un circolo vizioso che si auto mantiene, in cui la presenza stessa del dolore costituisce uno stressor che contribuisce a sua volta all'attivazione del supersistema, dando origine ad un controllo a feedback positivo del dolore[46]. Questa condizione di arousal aspecifico, sostenuta da un circolo a feedback positivo, potrebbe giustificare alcune condizioni muscoloscheletriche locali nelle quali è stata evidenziata un'iperattivazione del sistema simpatico, quali: trigger point, complex regional pain syndrome, repetitive strain injuries[46].

Clinicamente, l'iperattivazione del SNA determina *cambiamenti organo-specifici* a carico dei tessuti periferici innervati (cute, muscoli, articolazioni, nervi). Il loro interessamento segue un modello di "disregolazione segmentale, ossia in relazione al livello segmentale coinvolto[49,50].

2.4 Caratteristiche degli stati di veglia e sonno

Il sonno è un processo fisiologico complesso caratterizzato da un'intensa attività metabolica. La sua funzione è quella di facilitare la riorganizzazione dei circuiti cerebrali, partecipando a svariati processi come l'apprendimento, la consolidazione della memoria, l'infiammazione e i disordini metabolici, diventando così essenziale per la salute mentale e fisica dell'individuo. Il sonno è composto da due fasi distinte e alternate: sonno a onde lente o *non-rapid eye movement* (***non-REM***) e sonno paradosso o dei movimenti rapidi oculari (***sonno REM)***, ciascuna caratterizzata da pattern neurali specifici[51]. Il sonno non-REM è caratterizzato da sincronizzazione corticale, ipotonia muscolare e regolazione endocrina. Il sonno REM invece presenta

desincronizzazione corticale, atonia muscolare, rapidi movimenti oculari e attività onirica[52]. Sintetizziamo cosa avviene dal punto di vista elettroencefalografico nei due differenti stadi di veglia e sonno (Figura 6).

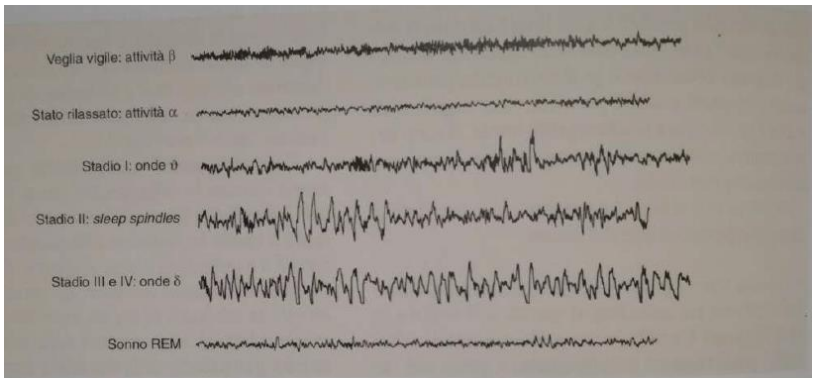


Figura 6 Registrazione EEG dei vari stadi del sonno. Tratto da: Alloatti et al. Cap 8.1.1 Stadi del sonno. In: Fisiologia dell'uomo. 2012, Edi Ermes.

Durante la veglia, il segnale elettroencefalografico (EEG) di una persona sana mostra due tipi fondamentali di attività: ***α e β***. L'attività **α**, costituita da onde regolari, ampie, di voltaggio piuttosto alto e bassa frequenza (8-12 Hz), si osserva quando il soggetto è in posizione di riposo, tranquillo, non eccitato o stimolato e non occupato in attività mentale faticosa ("veglia rilassata"). L'attività **β** è invece caratterizzata da onde irregolari di piccola ampiezza ed elevata frequenza (13-30 Hz) e si osserva quando il soggetto è sveglio e all'erta ("veglia vigile").

Durante la fase di addormentamento l'EEG contiene una quantità crescente di attività prevalentemente **α** a bassa frequenza e ampio voltaggio, che evolve presto nell'attività dello ***stadio I*** del sonno: traccia a frequenza mista ma a basso voltaggio con considerevole presenza di ***onde ϑ*** (*theta*) a 4-7 Hz. Circa 10 minuti dopo si entra nello ***stadio II*** caratterizzato da sequenze brevi e intermittenti di onde sinusoidali di 12-14 Hz (*sleep spindles*). Dopo circa 15 minuti si entra nello ***stadio III*** con tracce EEG a voltaggio più alto (>50 mV) e predominanza di ***onde δ*** (*delta*), che in ulteriori 15 minuti finiscono per prevalere (***stadio IV***). Tutta questa prima fase del ciclo del sonno (da stadio I a IV) corrisponde alla fase del *sonno sincronizzato* (S) *a onde lente* o ***sonno non-REM***, in cui diminuiscono le funzioni del sistema nervoso autonomo e in cui si esplicano le funzioni di recupero assegnate al sonno.

Dopo circa 90 minuti dall'inizio del sonno, inizia la fase di *sonno desincronizzato* (D) o ***sonno REM*** con variazione di alcuni parametri: tracciato EEG desincronizzato, movimenti oculari rapidi, perdita del tono muscolare profondo, brevi scosse occasionali a mani e piedi. Il sonno REM è detto anche *paradosso* (per l'EEG simile a quello della veglia), *profondo*, *dreaming* (per presenza di attività onirica, cioè dei sogni). Nel periodo evolutivo fetale e neonatale, la fase REM occupa la maggior parte del ciclo del sonno, ma con la crescita la sua durata diminuisce progressivamente[51]. Nell'adulto, circa il 75% del ciclo del sonno è NREM[53]. In

particolare, un ciclo del sonno dura circa 90 minuti e può contenere dai 10 ai 30 minuti di sonno D (*REM*), nei rimanenti minuti è S (*non-REM*). In 8 ore di sonno si hanno circa 4 o 5 periodi di sonno D (Figura 7).

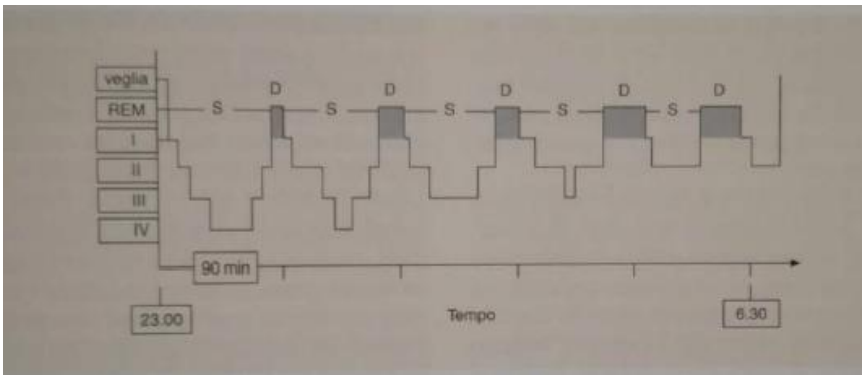


Figura 7 Alternanza degli stadi di sonno sincronizzato e desincronizzato durante la notte.
Tratto da: Alloatti et al. Cap 8.1.1 Stadi del sonno. In: Fisiologia dell'uomo. 2012, Edi Ermes.

2.5 I meccanismi neurobiologici alla base del sonno

Il ciclo sonno-veglia è modulato da differenti regioni del sistema nervoso centrale, delle quali il *centro regolatore* del sonno è il ***nucleo preottico ventro-laterale (VLPO)*** dell'ipotalamo. L'ipotalamo anteriore promuove il sonno, mentre l'ipotalamo posteriore promuove la veglia e si pensa che queste due aree si inibiscano reciprocamente. La funzionalità dell'area VLPO dipende dall'interazione tra fattori circadiani e omeostatici: i neuroni GABAergici *dell'area* VLPO sono coinvolti nell'induzione del sonno, quelli dei nuclei preottici *mediani* sono coinvolti nel controllo omeostatico del sonno, mentre quelli dell'ipotalamo *posteriore* promuovono la fase REM[54].

L'orologio circadiano è controllato geneticamente e si esprime in sincronia con le cellule mammali del *Nucleo Soprachiasmatico* (SCN), il quale è situato bilateralmente all'ipotalamo, poco sopra il chiasma ottico. Il nucleo soprachiasmatico contiene il meccanismo del "master clock", il cui funzionamento dipende dal ciclo luce-buio e determina il ritmo circadiano di 24h che influenza tutti gli altri ritmi dell'organismo (Figura 8). In altre parole, il segnale di luce o di buio che arriva alla retina stimola i recettori NMDA (N-metile-D-aspartato) attraverso il tratto retino-ipotalamico e attiva segnali endogeni che influenzano direttamente il master clock e avviano i cicli di veglia (se in presenza di luce) e sonno (se in presenza di buio). Mentre l'attivazione dei neuroni del *Nucleo Sopra Chiasmatico* è stimolata da segnali circadiani, l'omeostasi è mantenuta da fattori endogeni quali l'accumulo di ***adenosina*** nel prosencefalo, indotto in proporzione alla lunghezza del periodo di veglia[52].

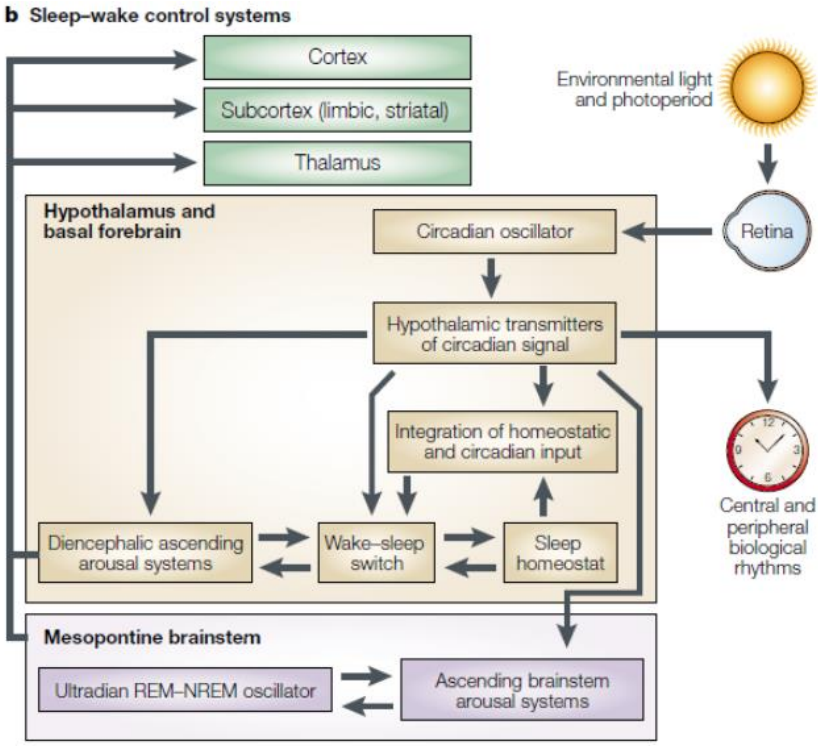


Figura 8 Aree e circuiti cerebrali coinvolti nella regolazione del sonno. Tratto da: Pace-Schott, 2002.

Il modello di interazione reciproca originale[55,56] proponeva che i neuroni aminergici e colinergici della giunzione meso-pontina interagiscono in modo da permettere l'alternanza delle fasi del sonno REM e NREM. Secondo tale modello, la formazione reticolare situata a livello del ponte contiene *cellule REM-on*, eccitatorie attraverso segnali colinergici, e *cellule REM-off*, inibitorie attraverso segnali noradrenergici e serotoninergici. Durante la veglia, il sistema aminergico del ponte è tonicamente attivato e va ad inibire il sistema colinergico pontino. Durante il sonno NREM, l'inibizione aminergica decresce e il segnale eccitatorio colinergico al contrario aumenta. Al cominciare del sonno REM, l'inibizione aminergica si interrompe del tutto e l'eccitabilità colinergica ha un picco mentre altri output vengono inibiti[52].

Ulteriori studi di neurobiologia hanno dimostrato l'esistenza di interazioni mediate da *istamina* e acido γ-amino-butirrico (GABA) tra le aree anteriori dell'ipotalamo che promuovono il sonno e le aree posteriori che promuovono la veglia. I neuroni dell'area VLPO dell'ipotalamo anteriore producono *GABA* e *galanina* (neuropeptide inibitorio), la cui attività è proporzionata alla durata del sonno. GABA e galanina proiettano ai sistemi aminergici ascendenti del tronco encefalo responsabili della veglia (quali *locus ceruleus* e *nucleo del rafe dorsale*) e all'ipotalamo, con azione inibitoria e sono quindi promotori del sonno REM.

Un altro fattore importante nella regolazione del sonno è la presenza di ***melatonina***, un ormone endogeno prodotto dalla ghiandola pineale e responsabile della regolazione dei ritmi circadiani[19]. L'assenza di luce stimola la produzione di melatonina, determinando uno stimolo al sonno. Durante le ore diurne, invece, la

luce raggiunge la retina, l'informazione è processata dal nucleo soprachiasmatico e ciò determina inibizione della sintesi di melatonina e promozione dello stato di veglia[57].

Durante la veglia sono attivi numerosi sistemi neuronali localizzati nella ***formazione reticolare*** del tronco encefalico, la quale è un network di cellule e fibre che proiettano in modo diffuso alla corteccia cerebrale e sono responsabili della regolazione dello stato di veglia[19]. I neurotrasmettitori responsabili dell'attivazione corticale sono acetilcolina, norepinefrina, istamina e ipocretina, mentre dopamina e serotonina partecipano all'attivazione sia corticale sia comportamentale. Al contrario, l'acido γ-amino butirrico (GABA), neurotrasmettitore inibitorio, è associato allo stato di sonno. Proiezioni GABAergiche provenienti dall'area VLPO inibiscono il rilascio di ipocretina, acetilcolina, norepinefrina, serotonina e dopamina, determinando sincronizzazione corticale. Durante la fase di *sonno REM* vi è una continua inibizione di tali neurotrasmettitori, ad eccezione dell'acetilcolina che promuove l'attività corticale durante tale fase.

La recente letteratura ha indagato inoltre quale sia la *funzione* del sonno. L'omeostasi sonno-veglia è mantenuta dalla generazione di un bisogno di sonno che si accumula durante la veglia e si dissipa durante il sonno. La veglia prolungata porta a impairment cognitivo e sonnolenza, il sonno rigenera il cervello attraverso effetti ristoratori multipli e ottimizza le funzioni cognitive per il periodo di veglia successivo[58]. In particolare, la ***teoria dell'omeostasi sinaptica*** avanzata da Tononi e Cirelli (2014) afferma che il sonno è il prezzo che il nostro cervello deve pagare per godere di plasticità e ipotizza che la veglia permetta la codifica dei ricordi, mentre il sonno consolidi i ricordi e ristabilisca l'omeostasi sinaptica attraverso una riduzione globale della forza delle sinapsi[59]. Lo studio di Wang e colleghi (2018)[60] ha individuato 80 principali "fosfoproteine indici del bisogno di sonno" (chiamate SNIPP) nelle quali lo stato di fosforilazione è direttamente correlato ai cambiamenti nel bisogno di sonno. *SLEEPY*, il mutante della proteina *Sik3*, si associa preferibilmente e avvia la fosforilazione con le SNIPPs. L'inibizione dell'attività del Sik3 riduce la fosforilazione delle SNIPPS e l'attività delle onde lente durante il sonno non-REM e costituisce ad oggi l'indice di bisogno di sonno maggiormente conosciuto. Lo studio suggerisce che la fosforilazione delle SNIPPs si accumula e si dissipa in relazione al bisogno di sonno e di conseguenza è il segnale molecolare per eccellenza del bisogno di sonno stesso e garante dell'omeostasi sonno/veglia e dell'omeostasi sinaptica, con la funzione di massimizzare le funzioni cognitive del nostro cervello.

2.6 Disturbi del sonno e dolore muscoloscheletrico

La "qualità del sonno" è uno dei fattori "modificabili" responsabili del dolore muscoloscheletrico. Infatti eventuali cambiamenti dei normali pattern di sonno sono comuni nella popolazione generale e determinano aumento del rischio vascolare, riduzione delle difese immunitarie, impairment cognitivo e diminuita

sensibilità al dolore[61]. Molti studi hanno identificato come la deprivazione di sonno porti a peggiorare il dolore muscoloscheletrico, la funzionalità fisica, nonché lo stato psicologico del soggetto[62,63]. Sembra che la modulazione del dolore e la regolazione dei ritmi sonno-veglia condividano gli stessi meccanismi neurobiologici, in particolare la neurotrasmissione serotoninergica centrale[64].

La maggior parte dei soggetti con dolore cronico riporta infatti disturbi del sonno e scarsa qualità del sonno: essi nello specifico impiegano più tempo ad addormentarsi, dormono meno a lungo e hanno un sonno ad onde lente frammentato dall'intrusione di onde α[65,66]. Così come il dolore influenza i pattern del sonno, i disturbi del sonno sembrano esacerbare il dolore stesso: in soggetti che presentano dolore, un sonno disturbato sembra esacerbare il dolore il giorno successivo[64].

In uno studio di Foo et al[64] si afferma che la modulazione discendente del dolore coinvolge neuroni mesencefalici, pontini e midollari, in particolare neuroni del *Rafe Magno* e del *nucleo reticolare*. Le vie endogene di modulazione del dolore, nello specifico i neuroni del *Rafe Magno*, sono le responsabili sia dell'inibizione del dolore (grazie a cellule chiamate "cellule OFF"), sia della sua facilitazione (grazie a "cellule ON"). Tale studio dimostra inoltre come in ratti con artrite e alterazioni del sonno, in fase di veglia è stata osservata un'aumentata attività delle cellule ON, rispetto a quelle OFF, risultando in uno stato di maggior allerta/arousal; ciò potrebbe in parte spiegare nei ratti la connessione tra dolore muscoloscheletrico e ridotta lunghezza del sonno.

Nell'uomo la deprivazione di sonno è accompagnata da una aumentata sensibilità verso stimoli nocicettivi (iperalgesia) e una riduzione dei processi inibitori endogeni, andando a contrastare l'azione stessa di farmaci analgesici che utilizzino meccanismi d'azione opioidergici e serotoninergici[62]. Ciò può spiegare quindi anche nell'uomo l'associazione osservata tra una ridotta durata del sonno e una aumentata prevalenza di dolore muscoloscheletrico[67–69].

Sonno e dolore condividono fisiologicamente gli stessi neurotrasmettitori. Rispetto alla veglia, durante il sonno normale il rilascio di serotonina è diminuito e in condizioni di deprivazione di sonno il suo rilascio è ulteriormente diminuito, il che contribuisce alla promozione del dolore nocicettivo.

Recentemente, De Oliveira e colleghi[19] ipotizzano un ruolo importante svolto dalla forma attiva della ***vitamina D*** e la sua interazione con i circuiti del sonno, del dolore e le cellule del sistema immunitario. In particolare, si è scoperta l'esistenza di una forma attiva della vitamina D (1,25OH2D) nelle cellule T Helper 2, che promuove un aumento della sintesi di interleuchina-4 (IL-4) e del fattore di crescita trasformante-β (TGF-β)[70]. Il TGF-β diminuisce l'espressione di citochine pro-infiammatorie come l'interferone-γ (INF-γ) e l'interleuchina-4 (IL-4). La vitamina D inibisce inoltre l'azione della PGE2, inibendo il suo precursore, la cicloossigenasi-2 (COX-2), e impedisce la sintesi dell'enzima (INOS) responsabile della produzione di ossido nitrico. Vediamo quindi come la forma attiva della vitamina D (1,25(OH)2D) stimoli la risposta immunitaria

antiinfiammatoria e influisca sulle molecole responsabili della regolazione del dolore, agendo così come un potenziale neuromodulatore anti nocicettivo[19]. Ciò è supportato inoltre da ulteriori studi che hanno dimostrato come un supplemento di vitamina D sia efficace nel ridurre i sintomi di dolore muscoloscheletrico specifico o aspecifico[71]. Gli autori infatti ipotizzano che un adeguato supplemento di vitamina D combinato ad un igiene del sonno possa ottimizzare la gestione del dolore cronico all'interno di disordini muscolo scheletrici specifici, come la fibromialgia (Figura 9) [19]. Alterazioni dei pattern del sonno sono stati infatti osservati in donne con fibromialgia, in cui si è registrata l'intrusione di onde EEG ad alta frequenza durante il sonno non-REM associate a ipersensibilità, aumento della sensazione soggettiva di dolore e correlabili ad un aumento della sensazione di fatica[72]. L'igiene del sonno comprende ad esempio il cambiare le abitudini che precedono l'addormentamento, come evitare l'assunzione di alcol e caffeina, ridurre le fonti di luce in camera da letto e l'uso di apparecchiature elettroniche, mantenere degli orari di sonno alquanto regolari.

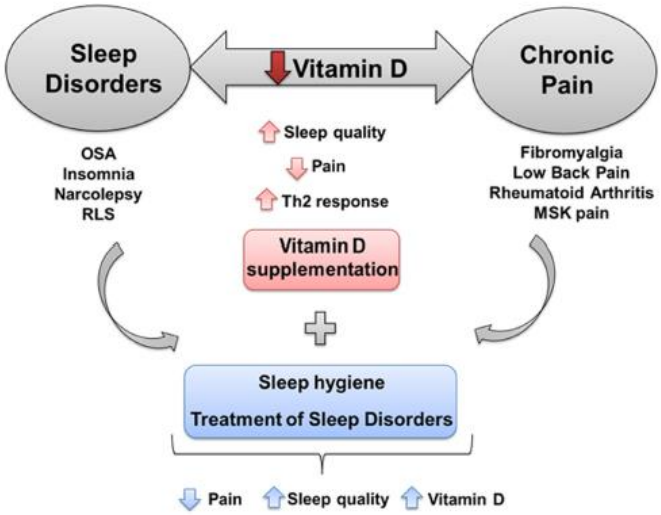


Figura 9 Ipotesi circa i benefici della vitamina D sui meccanismi del sonno e del dolore. La forma attiva della vitamina D stimola la risposta anti-infiammatoria mediata dalle cellule T Helper 2, diminuendo la sensibilità dolorifica e parallelamente migliorando la qualità del sonno. Tale effetto dovrebbe essere associato all'igiene del sonno e al trattamento dei disordini specifici del sonno. OSA: obstructive sleep apnea; MSK pain: dolore muscoloscheletrico; RLS: restless legs syndrome. Tratto da: De Oliveira et al, 2017.

Solo recentemente si sono iniziati a studiare simultaneamente i tre elementi sonno-dolore-infiammazione. Durante un processo infiammatorio si ha produzione di prostaglandine, in particolare la PGE2 che costituisce uno dei più importanti mediatori del dolore. Ad essa si associano anche altri mediatori del dolore, sotto forma di citochine pro-infiammatorie, quali interleuchina-6 (IL-6) e il tumor necrosis factor α (TNFα), nelle vesti di agenti facilitatori e induttori del dolore, capaci di sensibilizzare i neuroni sensitivi primari. Haack e collaboratori[73] dimostrano che in pazienti deprivati del 50% del sonno abituale (circa 4h di sonno per 10 giorni consecutivi) si hanno piccoli aumenti di citochine pro infiammatorie, come IL-6, e parallelamente compare o aumenta il livello di dolore. Infatti, un aumento dei livelli di IL-6 è associato ad una minore durata del sonno non-REM.

La maggior parte degli studi incontrati però analizza la relazione tra dolore e alterazioni della *quantità* del sonno, con focus su sindromi dolorose specifiche come artrite reumatoide, fibromialgia, chronic low back pain ecc. Lo scopo di questo elaborato è di effettuare una sintesi narrativa della letteratura esistente circa le possibili relazioni tra la qualità del sonno e il dolore in pazienti affetti da disordini muscoloscheletrici, con un focus specifico sul dolore di spalla.

3. PARTE II: LA RICERCA

3.1 Materiali e Metodi

3.1.1 Obiettivo dell'elaborato

Il presente elaborato ha l'obiettivo di indagare, tramite una sintesi narrativa della letteratura recente, le possibili relazioni tra la qualità del sonno e il dolore in pazienti affetti da disordini muscoloscheletrici, con un focus specifico sul dolore di spalla. Per rispondere al quesito clinico sono stati definiti dei criteri di eleggibilità degli studi ed è stata elaborata una stringa di ricerca alquanto specifica. Successivamente si è espansa la ricerca tramite "similar article".

3.1.2 Criteri di inclusione ed esclusione degli studi

Tipologia degli studi: gli studi selezionati sono cross-sectional, revisioni sistematiche, studi di coorte e studi di coorte longitudinali che indagano il rapporto tra la qualità del sonno e il dolore di spalla.

Non sono stati impostate restrizioni di data di pubblicazione o di status di pubblicazione né di età di popolazione, bensì restrizioni di lingua in inglese e studi su popolazione umana.

Tipologia dei partecipanti: sono stati considerati soggetti dall'età adolescenziale in poi, di sesso maschile e femminile, con dolore non traumatico da almeno 3 mesi. Inoltre sono stati inclusi quadri patologici a carico della cuffia dei rotatori come la subacromial impingement syndrome, tendinopatie, lesione a tutto spessore della cuffia dei rotatori, capsulite adesiva, borsiti, lesioni SLAP di grado I e II, secondo la classificazione di Snyder.

Sono stati esclusi gli studi che consideravano soggetti con patologie specifiche (eccezion fatta per le lesioni a tutto spessore della cuffia) quali: fratture di spalla, lesioni SLAP di grado III e IV secondo Snyder, malattie oncologiche e malattie sistemiche, come l'artrite reumatoide, l'osteoartrite o la spalla emiplegica. Inoltre sono stati esclusi quegli studi in cui erano riportati soggetti con patologie specifiche cervicali che coinvolgono anche la spalla, come ad esempio la radicolopatia cervicale.

Tutti i criteri di inclusine ed esclusione sono riportati nella seguente tabella:

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
− Soggetti con dolore non traumatico da almeno 3 mesi, aspecifico, con impingement subacromiale, tendinopatie della cuffia, lesione della cuffia dei rotatori, capsulite adesiva, borsiti, lesioni SLAP di grado I e II − Soggetti con dolore notturno o disturbi del sonno − Studi cross-sectional, revisioni sistematiche, studi di coorte e studi di coorte longitudinali − Studi in lingua inglese e condotti su umani	− Articoli che includessero cause di shoulder pain differenti specifiche (patologie reumatiche, fratture, ecc) − Articoli che trattassero disturbi alla spalla in pazienti con patologie neurologiche o con disordini cervicali − Studi di disegno differente da quelli stabiliti − Articoli con fulltext non disponibile

Tipologia di outcome misurati dagli studi: per quanto riguarda la tipologia di outcome misurati dagli studi, abbiamo considerato la presenza di dolore notturno e di dolore diurno, la qualità del sonno percepita, la funzione dell'arto superiore, la disabilità percepita e la qualità di vita, indagati tramite questionari ed esame obiettivo.

Outcome primari:

- Dolore notturno e diurno: VAS 0-10, **NRS** 0-10
- Qualità del sonno percepita: Pittsburgh Sleep Quality Index (**PSQI**)
- Funzionalità dell'arto superiore: American Shoulder and Elbow Surgeons (**ASES**) questionnaire, Shoulder Pain and Disability Index (**SPADI** 0-100).

Outcome secondari:

- Mobilità: **ROM** attivo e passivo (gradi)
- Dominanza delle credenze e paura nei comportamenti del paziente: Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (**FABQ** 0-42)
- Percezione stato di salute: **SF-36** physical functioning (0-100)

3.1.3 Strategie di ricerca: PICO method e database utilizzati

DATABASE utilizzati

Gli studi selezionati sono stati identificati tramite ricerche bibliografiche nelle banche dati elettroniche sotto elencate. Non sono stati posti limiti relativi all'anno e stato di pubblicazione, ma è stata posta restrizione sulla lingua inglese e popolazione umana.

- Pubmed
- EBM Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- PEDRO

L'intervallo di ricerca bibliografica decorre da ottobre 2018 a maggio 2019.

PICO method

I criteri d'inclusione sono stati introdotti nella terminologia PICO (come di seguito riportato) e utilizzati per la ricerca in PubMed: Patient (P), Intervention (I), Comparison (C), Outcome (O). Sono stati quindi uniti tramite operatori boneani **AND** e **OR**.

KEYWORDS	
POPULATION	• Female • Humans • Male • Adolescent • Middle aged
INTERVENTION (Exposure)	• Aspecific shoulder pain • Shoulder pain • Shoulder Pain/complications* • Shoulder Pain/etiology • Shoulder Pain/therapy • Shoulder disease • Adhesive capsulitis • Frozen shoulder • Shoulder/physiopathology • Shoulder impingement syndrome/complications • Shoulder Impingement Syndrome/therapy • Rotator cuff injuries/physiopathology • Rotator cuff injuries/ complications • Bursitis/complications • Tendinopathy/complications

COMPARISON	No nocturnal pain population
OUTCOMES	• Nocturnal pain • Night pain • Poor sleep quality • Sleep Wake Disorders/epidemiology • Sleep Wake Disorders/etiology* • Sleep Wake Disorders/physiopathology
METHODS	• Cross-sectional studies • Sistematic review • Cohort study • Longitudinal cohort study

Successivamente è stata elaborata una stringa di ricerca specifica per ciascun dominio in cui i termini sono stati legati dall'operatore boleano **OR**.

Stringa per P: 20064052

((((("female"[MeSH Terms] OR "female"[All Fields]) OR ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields])) OR ("male"[MeSH Terms] OR "male"[All Fields])) OR ("adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescent"[All Fields])) OR ("middle aged"[MeSH Terms] OR ("middle"[All Fields] AND "aged"[All Fields]) OR "middle aged"[All Fields])

Stringa per I: 33233

((((((((((((Aspecific[All Fields] AND ("shoulder pain"[MeSH Terms] OR ("shoulder"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "shoulder pain"[All Fields])) OR ("shoulder pain"[MeSH Terms] OR ("shoulder"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "shoulder pain"[All Fields])) OR shoulder pain/complications[All Fields]) OR "shoulder pain/etiology"[Mesh Terms]) OR "shoulder pain/therapy"[Mesh Terms]) OR (("shoulder"[MeSH Terms] OR "shoulder"[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields]))) OR ("bursitis"[MeSH Terms] OR "bursitis"[All Fields] OR ("adhesive"[All Fields] AND "capsulitis"[All Fields]) OR "adhesive capsulitis"[All Fields])) OR ("bursitis"[MeSH Terms] OR "bursitis"[All Fields] OR ("frozen"[All Fields] AND "shoulder"[All Fields]) OR "frozen shoulder"[All Fields])) OR "shoulder/physiopathology"[Mesh Terms]) OR "shoulder impingement syndrome/complications"[Mesh Terms]) OR "shoulder impingement syndrome/therapy"[Mesh Terms]) OR "rotator cuff injuries/physiopathology"[Mesh Terms]) OR "rotator cuff injuries/complications"[Mesh Terms]) OR "bursitis/complications"[Mesh Terms]) OR "tendinopathy/complications"[Mesh Terms]

Stringa per O: 45746

(((((Nocturnal[All Fields] AND ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields])) OR (Night[All Fields] AND ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields]))) OR (("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR "poor"[All Fields]) AND ("sleep"[MeSH Terms] OR "sleep"[All Fields]) AND quality[All Fields])) OR "sleep wake disorders/epidemiology"[Mesh Terms]) OR sleep wake disorders/etiology[All Fields]) OR "sleep wake disorders/physiopathology"[Mesh Terms]

Stringa per M: 2980817

((("cross-sectional studies"[MeSH Terms] OR ("cross-sectional"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cross-sectional studies"[All Fields] OR ("cross"[All Fields] AND "sectional"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cross sectional study"[All Fields])) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields])) OR (longitudinal[All Fields] AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR ("cohort"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cohort study"[All Fields]))

Infine le quattro stringhe singole sono state unite dall'operatore boleano **AND**, ottenendo la stringa finale che ci ha portati a selezionare 45 studi:

(((((("female"[MeSH Terms] OR "female"[All Fields]) OR ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields])) OR ("male"[MeSH Terms] OR "male"[All Fields])) OR ("adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescent"[All Fields])) OR ("middle aged"[MeSH Terms] OR ("middle"[All Fields] AND "aged"[All Fields]) OR "middle aged"[All Fields])) AND ((((((((((((Aspecific[All Fields] AND ("shoulder pain"[MeSH Terms] OR ("shoulder"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "shoulder pain"[All Fields])) OR ("shoulder pain"[MeSH Terms] OR ("shoulder"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "shoulder pain"[All Fields])) OR "shoulder pain/complications"[Mesh Terms]) OR "shoulder pain/etiology"[Mesh Terms]) OR "shoulder pain/therapy"[Mesh Terms]) OR (("shoulder"[MeSH Terms] OR "shoulder"[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields]))) OR ("bursitis"[MeSH Terms] OR "bursitis"[All Fields] OR ("adhesive"[All Fields] AND "capsulitis"[All Fields]) OR "adhesive capsulitis"[All Fields])) OR ("bursitis"[MeSH Terms] OR "bursitis"[All Fields] OR ("frozen"[All Fields] AND "shoulder"[All Fields]) OR "frozen shoulder"[All Fields])) OR "shoulder/physiopathology"[Mesh Terms]) OR "shoulder impingement syndrome/complications"[Mesh Terms]) OR "shoulder impingement syndrome/therapy"[Mesh Terms]) OR "rotator cuff injuries/physiopathology"[Mesh Terms]) OR "rotator cuff injuries/complications"[Mesh Terms]) OR "bursitis/complications"[Mesh Terms]) OR "tendinopathy/complications"[Mesh Terms])) AND ((((((Nocturnal[All Fields] AND ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields])) OR (Night[All Fields] AND ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields]))) OR

(("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR "poor"[All Fields]) AND ("sleep"[MeSH Terms] OR "sleep"[All Fields]) AND quality[All Fields])) OR "sleep wake disorders/epidemiology"[Mesh Terms]) OR "sleep wake disorders/etiology"[Mesh Terms]) OR "sleep wake disorders/physiopathology"[Mesh Terms])) AND ((("cross-sectional studies"[MeSH Terms] OR ("cross-sectional"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cross-sectional studies"[All Fields] OR ("cross"[All Fields] AND "sectional"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cross sectional study"[All Fields]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields])) OR (longitudinal[All Fields] AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR ("cohort"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cohort study"[All Fields])))

È stato inoltre consultato il *Cochrane Database of Systematic Reviews* per ritrovare revisioni sistematiche già esistenti riguardanti l'argomento in discussione, utilizzando le stesse parole e combinazioni adottate per *Pubmed*.

Filtri attivati: Fulltext, English, Humans.

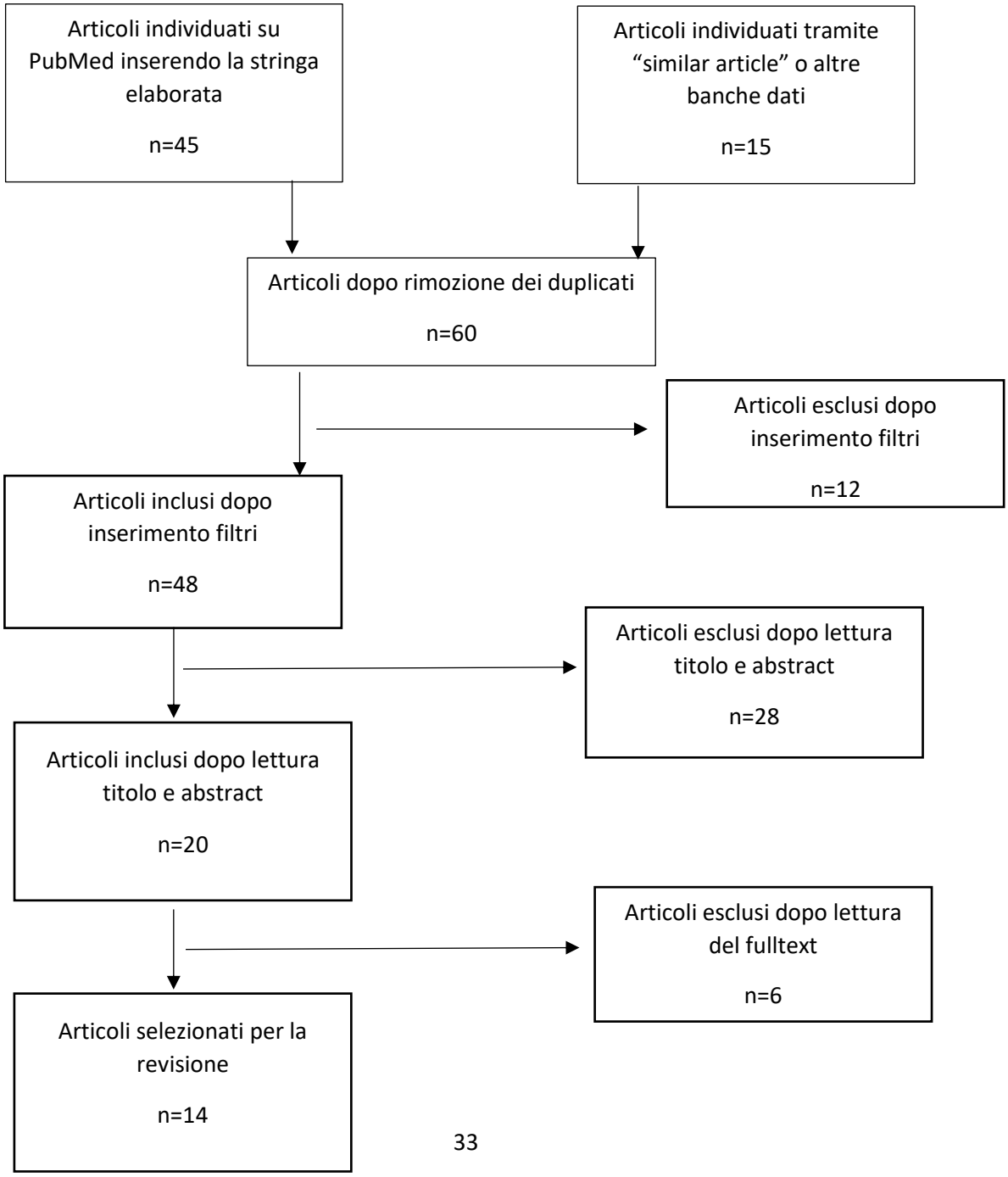
4. PARTE III: I RISULTATI

4.1 La selezione degli studi

Per titolo ed abstract: primo screening degli articoli basandosi sulla lettura del titolo e degli abstract.

Selezione per fulltext: selezione definitiva degli articoli da includere in accordo coi criteri di inclusione ed esclusione.

4.2 Flow chart degli studi selezionati



4.3 Tavola sinottica degli studi selezionati

TITOLO/AUTORE/ANNO	TIPO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	RISULTATI	COMMENTO
1. Holdaway LA, Hegmann KT, Thiese MS, Kapellusch J. **Is sleep position associated with glenohumeral shoulder pain and rotator cuff tendinopathy: a cross-sectional study.** (2018)	cross sectional study from a multicenter prospective cohort study.	Investigare qualora vi sia una associazione tra la posizione preferita nel sonno e la prevalenza di: (1) dolore di spalla, (2) tendinopatia della cuffia	Popolazione: 761 lavoratori Intervento: questionario e diagramma corporeo per determinare la presenza di dolore gleno-omerale entro i 30 giorni precedenti all'arruolamento allo studio + esame obiettivo strutturato Misure: painful arc, supraspinatus, and/or Neer's tests utilizzati per esame obiettivo.	I pazienti con dolore di spalla rispetto al gruppo con lesione i cuffia franca erano più anziani e avevano un BMI più elevato. È stata evidenziata una associazione significativa tra dolore gleno-omerale e posizione del "freefaller" a letto. Nessuna posizione notturna associata con le lesioni di cuffia.	**Dallo studio <u>non</u> emergono correlazioni tra la posizione assunta durante il sonno e il dolore gleno-omerale o tendinopatia della cuffia. La posizione assunta nel sonno è emerso tendere verso una funzione più protettiva (in particolare *freefaller* e *starfish*).** **Lo studio conferma l'associazione (già emersa in studi recenti) tra BMI, età e rischio cardiovascolare con dolore di spalla e lesioni di cuffia.**
2. Khazzam MS, Mulligan EP, Brunette-Christiansen M, Shirley Z. **Sleep Quality in Patients With Rotator Cuff Disease** (2018)	A non randomized, cross-sectional cohort study	Determinare quali fattori personali riportati dal paziente correlano con disturbi del sonno in pazienti con patologie della cuffia dei rotatori	Popolazione: 391 pazienti con diagnosi di tendinopatie della cuffia (impingement) o lesione a tutto spessore della cuffia. Età media 57 anni. Intervento: questionario di 8 pagine circa sintomi di spalla, qualità del sonno, comorbidità mediche. I partecipanti sono stati arruolati tra settembre 2013 e marzo 2014. I criteri di inclusione sono: età>18 anni, diagnosi di impingement o lesione a tutto	Dimostrata associazione tra ridotta qualità del sonno e VAS elevata, depressone, sesso femminile, presenza di LBP, diabete mellito e elevato BMI.	**Lo studio evidenzia come lo stato della cuffia dei rotatori (quindi la severità della patologia) <u>non</u> è correlato con l'aumento del dolore di spalla né con una peggiore qualità del sonno.** **La peggiore qualità del sonno è significativamente associata a: VAS elevata, depressone, sesso femminile, presenza di LBP, diabete mellito e elevato BMI.**

			spessore sintomatica della cuffia. In più sono stati raccolti dati demografici e di storia medica: età, BMI, fumatore o meno, trattamenti precedenti alla stessa spalla, uso di FANS o corticosteroidi, storia familiare di patologie di spalla, comorbilità. Misure: PSQI, ASES		
3. Lewis J, McCreesh K, Roy JS, Ginn K. **Rotator Cuff Tendinopathy: Navigating the Diagnosis-Management Conundrum.** (2015)	Review / commentary	Presentare informazioni relative alla funzione della cuffia dei rotatori, discutere le incertezze relative alla pato-eziologia e valutazione, e presentare strategie di trattamento e gestione della problematica di spalla.		Educazione e modifica degli stili di vita (inclusi fumo, gestione stress, gestione sonno, nutrizione) devono essere inclusi nel trattamento delle tendinopatie della cuffia dei rotatori.	**Lo studio evidenzia la presa in carico a 360° della patologia di spalla, in particolare la necessaria associazione tra terapia manuale (introducendo le manovre di modifica del sintomo) e corretti stili di vita (tra cui gestione del sonno).**
4. Mulligan EP, Brunette M, Shirley Z, Khazzam M. **Sleep quality and nocturnal pain in patients with shoulder disorders.** (2015)	prospective cohort study	Descrivere e comparare la qualità del sonno, il dolore, la funzione in soggetti adulti con diagnosi di disordini della cuffia dei rotatori, osteoartrite o capsulite adesiva.	Popolazione: 343 pazienti con età media di 57.4 anni Intervento: valutazione clinica e questionario Misure: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Standardized Shoulder Assessment (ASES), Single Assessment Numeric Evaluation (SANE).	Nessuna differenza significativa circa il dolore per i gruppi diagnosticati con VAS (P = .28). La qualità del sonno è significativamente più bassa nel gruppo con capsulite adesiva (P = .008), con un punteggio medio alla PSQI di 12.07. Le sotto-componenti specifiche della PSQI che hanno un impatto significativo sull'interruzione del sonno sono la	**La maggioranza dei pazienti con patologie di spalla soffrono di problematiche legate al sonno. I pazienti con <u>capsulite adesiva</u> sono particolarmente vulnerabili a dolore notturno e ridotta qualità del sonno, in particolare in Stage 1 (*freezing phase*).**

				qualità del sonno, la durata, l'efficacia abituale del sonno nel gruppo con capsulite adesiva (P < .05).	
5. Rasmussen-Barr E, Grooten WJ, Hallqvist J, Holm LW, Skillgate E. **Are job strain and sleep disturbances prognostic factors for neck/shoulder/arm pain? A cohort study of a general population of working age in Sweden.** (2014)	Prospective cohort study	(1) Studiare se sforzi/stress lavorativi e disturbi del sonno in persone con NSAP occasionali sono fattori prognostici per almeno un episodio di NSAP + (2) Determinare se i disturbi del sonno modificano l'associazione tra stress lavorativo e disturbi NSAP.	Popolazione: coorte di individui con NSAP occasionale (n=6979) Intervento: classificare il paziente secondo il "job strain model" e categorizzare il livello di disturbo del sonno. Misure: Questionario + job strain model	61% della popolazione esaminata è di sesso femminile, il 31% presenta disturbi del sonno. High strain e active jobs sono risultati associati ad almeno un episodio di NSAP durante i precedenti 6 mesi in soggetti con disturbi del sonno, ma non in soggetti senza disturbi del sonno.	**High strain, active jobs e disturbi del sonno sono fattori prognostici per lo sviluppo di NSAP tra persone in età lavorativa. Inoltre i disturbi del sonno potrebbero modificare la prognosi di NSAP e l'impatto del job strain, nonché l'associazione tra high strain e disordini da NSAP.**
6. Ding H, Tang Y, Xue Y, Yang Z, Li Z, He D, Zhao Y, Zong Y. **A report on the prevalence of depression and anxiety in patients with frozen shoulder and their relations to disease status.** (2014)	cross-sectional study	Valutare il rischio di depressione e ansia in pazienti con frozen shoulder primaria ed esplorare la relazione tra disordini psicologici e stato di malattia	Popolazione: 124 pazienti in stadio 2 di Capsulite Adesiva trattati solo con FANS VS 130 controlli sani Intervento: questionario auto-compilato + valutazione mobilità (ROM) Misure: VAS (per dolore e disturbi del sonno), SST (simple shounder test → comfort and ability) SPADI ROM HAQ (Health assessment questionnaire) HADS (hospital anxiety and depression scale)	Su 124 pz: 28% avevano depressione, il 24% avevano ansia. In questi pazienti, significativi i punteggi di disturbi del sonno, dolore e ridotta funzionalità.	**Lo studio dimostra come pazienti con capsulite adesiva compresente ad ansia o depressione mostrano una maggior incidenza di dolore di spalla, maggior riduzione del ROM e una più alta prevalenza di disturbi del sonno.**
7. Cho CH, Jung SW, Park JY, Song KS, Yu KI. **Is shoulder pain for three months or longer correlated with depression, anxiety, and sleep disturbance ?** (2013)		Determinare se il dolore di spalla che dura da almeno 3 mesi o più sia correlato con depressione, ansia e disturbi del sonno.	Popolazione: 130 pazienti con dolore di spalla da almeno 3 mesi o più a lungo (gruppo I) e 60 controlli sani (gruppo II)	Gruppo I presenta maggior prevalenza rispetto al Gruppo II di depressione, ansia e disturbi del sonno (P <.001): in particolare 22,3% depressione,	**Lo studio dimostra: 1) i disturbi del sonno in pazienti con dolore di spalla sono associati al grado di dolore e al**

			Intervento: questionari + VAS Misure: VAS, American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES), Korean Shoulder Scale (KSS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	19,2% ansia, 81,5% disturbi del sonno. È stata dimostrata una correlazione positiva tra i punteggi alla VAS e i punteggi alla PSQI (P = .01), in quanto un dolore di spalla presente da almeno 3 mesi è il più forte fattore predittivo di disturbi del sonno.	**grado di disabilità funzionale.** **2) il grado di disabilità funzionale è direttamente correlato al rischio di sviluppare depressione, ansia o disturbi del sonno.** **3) una diagnosi ed un trattamento inadeguato dei pazienti con dolore di spalla può creare un <u>circolo vizioso</u> di percezione persistente del dolore, disturbi del sonno, disfunzione diurna dell'arto superiore, cambiamenti cognitivi, comportamentali ed emotivi, depressione, ansia.**
8. Kempf B, Kongsted A. **Association between the side of unilateral shoulder pain and preferred sleeping position: a cross-sectional study of 83 Danish patients.** (2012)	A cross-sectional study	Valutare l'associazione tra il lato del dolore di spalla e la posizione preferita nel sonno e se la posizione preferita è legata al lato di letto scelto per dormire.	Popolazione: 83 partecipanti, età media di 51 anni, con dolore unilaterale di spalla. Intervento: valutazione clinica e questionario Misure: /	Dolore alla spalla destra nel 55% dei pazienti. Il 67% dei pazienti dorme sulla spalla dolorosa. I pazienti sono più inclini ad allontanarsi dal partner la notte.	**Il dolore unilaterale di spalla è risultato essere associato al dormire sul lato sintomatico la notte.**
9. Auvinen JP, Tammelin TH, Taimela SP, Zitting PJ, Järvelin MR, Taanila AM, Karppinen JI. **Is insufficient quantity and quality of sleep a risk factor for neck, shoulder and low back pain? A longitudinal study among adolescents.** (2010)	2 years follow up survey	Valutare se un insufficiente qualità o quantità di sonno sono fattori di rischio per dolore al collo (NP), alla spalla (SP) o alla lombare (LBP).	Popolazione: 1,773 adolescenti (età compresa tra 15-19 anni) in Finlandia Intervento: 2 questionari Misure: domande dirette relative al sonno presenti nei questionari + Youth Self Report (YSR)	Partecipanti di sesso femminile hanno riportato percentuali maggiori di NP, SP e LBP rispetto ai maschi (P\0.001). Risultano poi insufficienti sia la quantità sia la qualità del sonno all'età di 16 anni. Inoltre, le femmine riportano avere maggiori incubi, essere più stanche ed avere maggior numero	**Lo studio dimostra come una insufficiente qualità e quantità di sonno all'età di 15-16 anni sia predittiva di NP e LBP in <u>ragazze</u> all'età di 18-19 anni e che sia un fattore di rischio indipendente o almeno concomitante per NP e LBP.**

				di disturbi del sonno rispetto ai maschi (P\0.001).	
10. MacDonald S, Linton SJ, Jansson-Fröjmark M. **Cognitive vulnerability in the development of concomitant pain and sleep disturbances**. (2010)	Longitudinal study	Lo studio utilizza una cornice cognitiva comportamentale con lo scopo di esplorare l'idea che persone con dolore e disturbi del sonno condividano la stessa vulnerabilità cognitiva.	Popolazione: 592 volontari reclutati dal Middle Sweden Pain and Sleep Project con: sintomi di stress, dolore al collo, schiena e spalle, o con disturbi del sonno da almeno 2 settimane. Intervento: questionari somministrati alla baseline, a 3 e a 12 mesi. Misure: Safety Behaviours and Catastrophizing Scale (SBCS), Orebro Pain Screening Questionnaire, Basic Nordic Sleep Inventory.	L'interferenza del dolore e dei disturbi del sonno non è risultata legata in modo significativo ai cambiamenti nell'evitamento cognitivo-comportamentale e nella catastrofizzazione.	**Lo studio avanza l'ipotesi che *evitamento* e *catastrofizzazione* siano caratteristiche cognitive tipiche per questi pazienti, conseguenti all'esposizione ripetuta al dolore.** **Nonché ipotizza che i problemi legati al dolore e a disturbi del sonno possano condividere processi cognitivo-comportamentale che si mantengono reciprocamente.**
11. Siivola SM, Levoska S, Latvala K, Hoskio E, Vanharanta H, Keinänen-Kiukaanniemi S. **Predictive factors for neck and shoulder pain: a longitudinal study in young adults.** (2004)	Longitudinal study	Stimare la prevalenza e l'incidenza di dolore al collo e alla spalla in giovani adulti e identificare fattori predittivi di e fattori associati a dolore di collo e spalla basati su un follow up di 7 anni.	Popolazione: 394 pazienti su 826 originari (48%) che presentassero dolore a collo o spalla settimanalmente, negli ultimi 6 mesi, associati ad altri disturbi. Intervento: i pazienti sono stati monitorati per 7 anni, dal 1989 al 1996. Tramite questionari che indagassero: 1) dolore a collo o spalla + 2) sintomi psicosomatici, fattori sociodemografici (sesso, altezza, peso), tempo libero, fatica, disturbi del sonno.	1) Sintomi prevalenti nel sesso femminile (33%), rispetto al maschile (18%). 2) In 7 anni, la prevalenza di dolore settimanale a collo/spalla è aumentata dal 17% al 28%. 3) Sintomi psicosomatici in adolescenza sono associati a NP e SP in età adulta. 4) Nelle donne: persistenza di NP e SP dall'adolescenza all'età adulta, ma lo svolgimento di uno sport dinamico con gli arti superiori è risultato essere fattore associato a minor prevalenza di NP e SP a 7 anni.	**Lo studio dimostra che:** **1) la presenza di dolore a collo/spalla in adolescenza è *fattore predittivo* di persistenza in età adulta.** **2) NP e SP prevale nelle donne.** **3) Nelle donne, uno sport dinamico con gli arti superiori è *fattore associato* a minor prevalenza di NP e SP a 7 anni.** **4) Fatica e disturbi del sonno in adolescenza sono associati ad una alta prevalenza di dolore a collo/spalla in età adulta.**

			Misure: sintomi rilevati e standardizzati con la "Nordic musculoskeletal questionnaire".		
12. Zenian J. **Sleep position and shoulder pain.** (2010)	Studio Preliminare	Comparare la lateralità del dolore di spalla con la lateralità della posizione assunta la notte e proporre una nuova teoria (*teoria posturale*) per il dolore di spalla.	Popolazione: 8 studi su posizione a letto, 8 studi su lateralità del dolore di spalla. Intervento: comparazione dei dati di tali studi. Misure: /	Prevalenza della posizione assunta a letto: sul fianco destro. Prevalenza lateralità del dolore di spalla: DESTRA, unilaterale al 99%.	**Lo studio suggerisce una rapporto temporale e causale tra posizione assunta nel sonno e dolore di spalla e propone una nuova teoria (la *teoria posturale*), considerandola come un nuovo metodo non invasivo di riduzione del dolore di spalla attraverso la modifica della postura assunta a letto.**
13. Tekeoglu I, Ediz L, Hiz O, Toprak M, Yazmalar L, Karaaslan G. **The relationship between shoulder impingement syndrome and sleep quality.** (2013)		Esaminare la relazione potenziale tra la qualità del sonno soggettiva e il grado di dolore in pazienti con impingement subacromiale (SIS).	Popolazione: 40 pazienti con impingement, 43 controlli sani Intervento: questionari ed esame obiettivo Misure: PSQI (per la qualità del sonno) e SDQ (Shoulder Disability Questionnaire, per il dolore)	Punteggi più elevati alla PSQI del gruppo con impingement rispetto ai controlli e relazione significativa col dolore alla SDQ. Indicano correlazione significativa tra scarsa qualità del sonno e severità del dolore in pazienti con SIS.	**Lo studio dimostra che c'è correlazione significativa tra dolore e qualità, latenza e durata del sonno nel gruppo con impingement. Inoltre nel trattamento della SIS suggerisce l'uso di antidolorifici e interventi cognitivo-comportamentali indirizzati nello specifico ai disturbi del sonno.**

14. Ha E, Lho YM, Seo HJ, Cho CH. **Melatonin plays a role as a mediator of nocturnal pain in patients with shoulder disorders.** (2014)		Esplorare il possibile ruolo della melatonina come mediatore del dolore notturno in pazienti con disordini della cuffia dei rotatori e capsulite adesiva (ipotesi che sia responsabile della stimolazione di citochine proinfiammatorie e recettori del dolore durante il suo picco notturno).	Popolazione: 63 pazienti (21 con lesione a CR, 22 con FS) con sintomi persistenti e dolore notturno, sottoposti a min 3 mesi di intervento conservativo + 20 con instabilità di spalla (gruppo controllo) Intervento: 1) prelievo campioni di capsula articolare e borsa subacromiale, 2) valutazione dell'espressione dei recettori di membrana per melatonina MTNR1A e 1B e dei canali ionici ASIC3. 3) Valutazione attivazione citochine proinfiammatorie (IL-6) tramite ELISA. Misure: /	L'espressione di MTNR1A, MTNR1B e ASIC3 è notevolmente maggiore nei campioni di capsula e borsa del gruppo sperimentale con lesioni alla CR e FS ($p<0.05$), stimolata da IL-1b e TNFa (citochine proinfiammatorie). Melatonina a concentrazione 10nM ha indotto l'espressione dei canali ASIC3 e IL-6.	**Lo studio rivela che la melatonina attivi la risposta infiammatoria stessa, tramite produzione di citochine proinfiammatorie la notte e al primo mattino, aggravando i sintomi dolorosi in questi due momenti circadiani.** **Di conseguenza essa gioca un ruolo nella patogenesi delle lesioni della cuffia dei rotatori e della capsulite adesiva.**

4.4 Risultati

La ricerca nelle banche dati, nel rispetto dei criteri di inclusione ed esclusione, ha portato alla selezione di 14 articoli. Dall'analisi degli studi selezionati sono emerse tematiche differenti, con risultati talvolta contrastanti.

- ***<u>Fattori personali e strutturali correlati al dolore di spalla – disturbi del sonno</u>***

  Lo studio di **Khazzam et al (2018)**[74] ha cercato di determinare quali fossero i fattori personali riportati dal paziente che correlano con disturbi del sonno in pazienti con patologie della cuffia dei rotatori. Gli autori somministrano a 391 pazienti con diagnosi di impingement subacromiale o lesioni a tutto spessore della cuffia dei rotatori, un questionario di otto pagine circa sintomi di spalla, qualità del sonno e comorbilità mediche. Gli strumenti di misura utilizzati sono stati il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) e l'American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) questionnaire. Lo studio evidenzia come lo stato della cuffia dei rotatori, ossia il grado di severità della patologia, non sia correlato con

l'aumento del dolore di spalla, né con una peggiore qualità del sonno. Si dimostra al contrario che la peggiore qualità del sonno è associata in modo significativo a fattori quali: VAS elevata, indice di massa corporea elevato, età, sesso femminile, disturbi dell'umore (come depressione o ansia), presenza di low back pain e diabete mellito.

Tre studi coorte prospettici focalizzano invece la loro attenzione su sottogruppi di popolazione specifici. Ad esempio, **Mulligan et al (2015)**[75] descrive e compara la qualità del sonno, il dolore e la funzione in soggetti adulti con diagnosi di disordini della cuffia dei rotatori, osteoartrite e capsulite adesiva, utilizzando la PSQI, la ASES e la Single Assessment Numeric Evaluation (SANE). Dallo studio emerge che la qualità del sonno è significativamente più bassa nel gruppo con capsulite adesiva (P = .008), con un punteggio medio alla PSQI di 12.07. Le sotto-componenti specifiche della PSQI che hanno un impatto significativo sull'interruzione del sonno sono la qualità del sonno, la durata, l'efficacia abituale del sonno nel gruppo con capsulite adesiva (P < .05), in particolare in Stage I (o *freezing phase*).

Il gruppo danese di **Rasmussen-Bar e colleghi (2014)**[76] indaga invece se lo stress/sforzo lavorativo e i disturbi del sonno in pazienti con NSAP occasionali siano fattori prognostici per almeno un episodio di NSAP e se i disturbi del sonno modificano o meno l'associazione tra stress lavorativo e NSAP. Dallo studio emerge che il 61% della popolazione esaminata è di sesso femminile e il 31% presenta disturbi del sonno, nonché *High strain* e *active jobs* sono risultati associati ad almeno un episodio di NSAP durante i precedenti 6 mesi in soggetti con disturbi del sonno, ma non in soggetti senza disturbi del sonno. I risultati indicano che tali fattori sono prognostici per lo sviluppo di NSAP tra persone in età lavorativa e che i disturbi del sonno potrebbero modificare la prognosi di NSAP e l'impatto del job strain, nonché l'associazione tra high strain e disordini da NSAP.

Per ultimo, **Tekeoglu et al (2013)**[77] indaga la relazione tra qualità del sonno (indagata con la PSQI) e grado di dolore (indagato con la SDQ) in una popolazione di pazienti con impingement subacromiale (SIS). Lo studio dimostra una correlazione significativa tra dolore e qualità, latenza e durata del sonno nel gruppo con impingement, rispetto ai controlli sani; nonché suggerisce per il trattamento della SIS l'uso di antidolorifici e interventi cognitivo-comportamentali, indirizzati nello specifico ai disturbi del sonno.

- ***Correlazione tra lateralità del dolore e posizione assunta a letto***

Gli studi che indagano tale tematica sono tre ed emergono opinioni contrastanti circa l'eventuale relazione (causale o temporale) tra la posizione assunta a letto e la lateralità del dolore gleno-omerale. In particolare **Holdaway e colleghi (2018)**[78] indagano una possibile associazione tra posizione preferita nel sonno e la prevalenza di dolore di spalla e tendinopatia della cuffia,

somministrando a 761 lavoratori un questionario e un diagramma corporeo per identificare il dolore, nonché associandovi un esame obiettivo accurato per determinare la problematica di spalla. Dallo studio non emergono correlazioni significative tra la posizione assunta durante il sonno e il dolore gleno-omerale o tendinopatia della cuffia. La posizione assunta nel sonno è emerso tendere verso una funzione più protettiva (in particolare *freefaller* e *starfish* – Figura 10).

Lo studio conferma invece l'associazione (già emersa nello studio sopracitato di Khazzam e colleghi[74]) tra BMI elevato, età e rischio cardiovascolare con il dolore di spalla e le lesioni della cuffia dei rotatori.

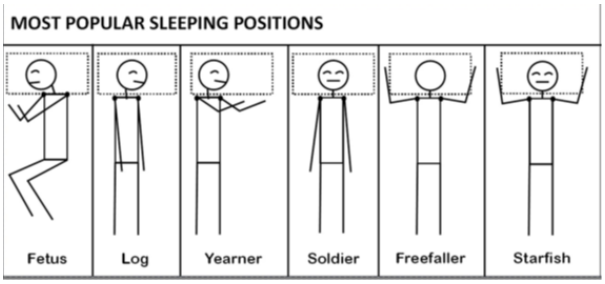


Figura 10 Posizioni assunte a letto più frequenti. Tratto da: Holdaway et al, 2018.

Lo studio danese di **Kempf e Kongsted (2012)**[79] valuta allo stesso modo l'associazione tra il lato del dolore di spalla e la posizione preferita nel sonno e se la posizione preferita è legata al lato di letto scelto per dormire. Gli autori analizzano 83 soggetti, di età media 51 anni, con dolore unilaterale di spalla tramite esame obiettivo e questionario. Dallo studio emerge una prevalenza di dolore alla spalla destra nel 55% dei pazienti e che il 67% dei pazienti dorme sulla spalla dolorosa, affermando che il dolore unilaterale di spalla è risultato essere associato al dormire sul lato sintomatico stesso la notte.

Per ultimo, lo studio preliminare di **Zenian J (2010)**[80] indaga come i precedenti la relazione tra posizione assunta a letto e dolore di spalla, comparando i dati emersi da 8 studi sulla posizione assunta a letto e 8 studi sulla lateralità del dolore di spalla. Da essi risulta che la posizione prevalentemente assunta a letto è quella sul fianco destro, così come a destra risulta prevalente il dolore di spalla, con carattere unilaterale al 99%. Lo studio propone inoltre una nuova teoria, la *teoria posturale*, e suggerisce di modificare la posizione a letto per ridurre il dolore di spalla.

- ***Correlazione tra dolore di spalla – disturbi del sonno – ansia/depressione***

Lo studio di **Ding et al (2014)**[81] indaga in modo specifico il rischio di depressione e ansia in pazienti con frozen shoulder primaria ed esplora la relazione tra disordini psicologici e stato di malattia. 124 pazienti con capsulite adesiva in stadio II, trattati solo con FANS, comparati a 130 controlli sani e valutati con VAS per il dolore e i disturbi del sonno, SST e SPADI per la funzionalità dell'arto superiore, ROM per il movimento attivo/passivo, la HAQ (Health Assessment Questionnaire) per lo stato di salute e la HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) per valutare ansia e depressione. Su 124 pazienti, il 28% aveva depressione, il 24% aveva ansia, nonché in essi sono risultati significativi i

punteggi di disturbi del sonno, dolore e ridotta funzionalità. Lo studio dimostra come pazienti con capsulite adesiva compresente ad ansia o depressione mostrano una maggior incidenza di dolore di spalla, maggior riduzione del ROM e una più alta prevalenza di disturbi del sonno.

Il team coreano di **Cho e colleghi (2013)**[82] dimostra a sua volta che i disturbi del sonno in pazienti con dolore di spalla sono associati al grado di dolore e al grado di disabilità funzionale, nonché il grado di disabilità funzionale è direttamente correlato al rischio di sviluppare depressione, ansia o disturbi del sonno. Gli autori annunciano il rischio di creare un circolo vizioso di percezione persistente del dolore, disturbi del sonno, disfunzione diurna dell'arto superiore, cambiamenti cognitivi, comportamentali ed emotivi (quali depressione, ansia) in caso di diagnosi e trattamento inadeguato dei pazienti con dolore di spalla.

Un altro studio elaborato da **MacDonald e colleghi (2010)**[83] sostiene che i problemi legati a dolore e disturbi del sonno condividano gli stessi processi cognitivi-comportamentali (evitamento, catastrofizzazione) e che essi si auto-mantengano reciprocamente.

- ***Fattori predittivi adolescenza-età adulta***

  Un altro dato emergente circa la relazione dolore di spalla/sonno proviene da due studi longitudinali. Il primo, di **Siivola e colleghi (2004)**[84], identifica in adolescenza, tramite un follow up di 7 anni, quali siano i fattori predittivi o associati a dolore a collo e spalla in età adulta. Il secondo, di **Auvinen et al (2010)**[85]**,** invece indaga la correlazione diretta tra scarsa qualità o quantità di sonno in adolescenza e il dolore a collo, spalla o lombare in età adulta.

  Entrambi gli studi dimostrano che la presenza di dolore a collo o spalla, fatica e disturbi del sonno in adolescenza sono tre fattori predittivi di persistenza del dolore in età adulta, in particolare nel sesso femminile; nonché che ciò risulta riducibile con lo svolgimento di uno sport dinamico con l'arto superiore. Lo studio di Auvinen et al, in particolare, ipotizza che la scarsa quantità di sonno porti ad un aumento della concentrazione di citochine infiammatorie.

- ***Ruolo svolto da mediatori come melatonina e citochine pro-infiammatorie***

  Solo uno studio, del gruppo coreano di **Ha et al (2014)**[86]**,** affronta il tema dei possibili mediatori cellulari condivisi, affermando il possibile ruolo della melatonina nella patogenesi delle lesioni della cuffia dei rotatori e della capsulite adesiva, poiché responsabile dell'attivazione della risposta infiammatoria stessa (tramite produzione di citochine) e dell'aumento dei sintomi dolorosi di notte e al mattino.

- Infine dalla nostra ricerca è emerso un solo studio, sottoforma di commento/revisione, del gruppo di **Lewis et al (2015)**[87] che espone in modo dettagliato la presa in carico a 360° della patologia di spalla, in particolare la necessaria associazione tra terapia manuale (introducendo le Manovre Di Modifica del Sintomo) e corretti stili di vita (tra cui la gestione del sonno).

4.5 Discussione narrativa dei risultati

La presente revisione narrativa ha lo scopo di indagare la natura della possibile relazione esistente tra la qualità del sonno e il dolore in pazienti affetti da disordini muscoloscheletrici, con un focus specifico sul dolore di spalla, data la grande prevalenza di tale disordine nella popolazione generale[78,80].

Ipotizziamo che la scarsa numerosità degli studi emersi sia giustificabile dal fatto che l'interesse in un argomento così specifico sia abbastanza recente, infatti gli studi selezionati sono stati pubblicati tra il 2004 e il 2018.

Un dato significativo e ricorrente è la conferma che la maggior parte dei pazienti con patologie di spalla, quali impingement subacromiale, lesioni della cuffia dei rotatori, osteoartrite e capsulite adesiva, soffra di problematiche legate al sonno, con una prevalenza in particolare dei pazienti con capsulite adesiva[75]. Nei pazienti con frozen shoulder la presenza di dolore notturno associato a disordini del sonno è un dato ricorrente, in particolare durante lo Stadio I della patologia (o *freezing phase*), ed elementi quali dolore, disturbi del sonno e incapacità a coricarsi sul lato doloroso, vengono utilizzati come outcome prognostici a lungo termine di malattia[81]. Differenti studi citano anche l'associazione di capsulite adesiva con disturbi dell'umore quali depressione e ansia, affermando che tale associazione aumenta a sua volta la prevalenza di dolore di spalla, ROM ridotto e disturbi del sonno[81].

Anche l'impingement subacromiale è stato dimostrato essere significativamente associato a disturbi del sonno, nonché in tale problematica significativa è la correlazione tra la severità del dolore di spalla e i valori alla PSQI indici di disordini della qualità, durata, quantità ed efficacia del sonno[77]. La scarsa qualità del sonno aggrava la percezione del dolore e riduce la capacità di coping stessa del paziente[77]. Anche nell'impingement si è evidenziata una percentuale di pazienti con disordini psicologici, per i quali il grado di severità di depressione, ansia o disturbo del sonno è direttamente proporzionale al grado di dolore di spalla[75,82]; nonché il grado di dolore e l'alterata funzionalità dell'arto superiore concorrono allo sviluppo di disturbi del sonno e depressione o ansia, creando un circolo vizioso di persistenza del dolore, disordini cognitivi e comportamentali[82].

Dagli studi selezionati è emersa l'assenza di correlazione tra il grado di severità della patologia della cuffia dei rotatori e l'aumento del dolore di spalla e la ridotta qualità del sonno[74]. Al contrario, essi sono correlati in modo significativo con elevato indice di massa corporea, il sesso femminile, i disturbi dell'umore (correlazione ricorrente) e presenza di altri disordini muscoloscheletrici quali low back pain, neck pain e NSAP[74,76].

Per quanto riguarda una possibile correlazione tra il lato del dolore di spalla e la posizione assunta a letto sono emerse opinioni contrastanti. Alcuni autori non dimostrano alcuna correlazione tra il dolore gleno-

omerale e la posizione assunta durante il sonno e affermano che la posizione assunta a letto non concorre alla patofisiologia del dolore gleno-omerale, ma emerge una scelta prevalente di posizioni prone (*freefaller*) o supine (*starfish o soldier*), con valenza protettiva rispetto al dolore[78]. Altri autori, al contrario, dimostrano un prevalente interessamento del lato destro per il dolore di spalla e una correlazione con il dormire sul lato sintomatico stesso[79]. In particolare, suggeriscono un rapporto temporale e causale tra la posizione assunta nel sonno e il dolore di spalla, ossia ipotizzano che la posizione a letto è la causa che predispone al dolore di spalla[80]. Gli autori propongono inoltre una nuova teoria, *la teoria posturale*, secondo la quale la posizione di decubito laterale è considerata potenzialmente dannosa per la spalla poiché tutto il peso corporeo è concentrato su un'area di pressione troppo piccola e funzionalmente delicata (quale l'articolazione gleno-omerale), rispetto alla posizione supina o prona in cui invece la pressione viene distribuita su un'area più ampia e sarebbe potenzialmente meno dannosa. Secondo gli autori tale teoria fornirebbe una spiegazione plausibile ai quadri di impingement o dolore di spalla che si sviluppano in assenza di trauma o di sovraccarico funzionale e potrebbe essere considerata come nuovo metodo non invasivo di riduzione del dolore di spalla, ossia attraverso la modifica della postura assunta a letto[80].

Elementi interessanti emergono anche dai due studi longitudinali che indagano i fattori di rischio e i fattori predittivi tra adolescenza ed età adulta[84,85]. Dal primo studio, che propone un follow up di 2 anni, emerge come una insufficiente qualità e quantità di sonno all'età di 15-16 anni sia predittiva di NP (neck pain) e LBP (low back pain) nel sesso femminile all'età di 18-19 anni e che sia un fattore di rischio indipendente o almeno concomitante per NP e LBP[85]. Nonché disturbi del sonno e sintomi di fatica in adolescenza sono associati significativamente a dolore a collo e/o spalla in età adulta. Altri fattori in adolescenza che predispongo a difficoltà nel sonno sono stress e ansia, ma sono considerabili maggiormente come indicatori di rischio[85]. Tali studi avanzano l'ipotesi che l'insufficiente qualità e quantità di sonno siano la causa di disordini muscoloscheletrici poiché condividono gli stessi meccanismi neurofisiologici: infatti l'insufficienza di sonno aumenta la concentrazione di citochine proinfiammatorie e altri mediatori come il cortisolo. Ad essi si aggiungono stress cronico, obesità e fumo di sigaretta, che concorrono ad aumentare la concentrazione di mediatori infiammatori e di conseguenza l'insufficiente qualità e quantità di sonno e il dolore di spalla e/o collo.

Il secondo studio prospettico, che propone un follow up di 7 anni, mostra una forte prevalenza di dolore a collo e/o spalla nel sesso femminile in età adolescenziale, rispetto a quello maschile. Nonché dimostra come occupare il tempo libero con attività passive quali riposare, leggere, ascoltare musica sono associati a persistenza del dolore a collo/spalla in età adulta; al contrario, invece, svolgere una attività sportiva di carico dinamico con gli arti superiori in adolescenza sia associato a minor rischio di dolore a collo/spalla in età adulta[84]. Tuttavia, emergono alcuni dubbi circa la validità di tale risultato poiché i sintomi dolorosi sono stati

monitorati tramite questionari auto-compilati dai pazienti e non si è certi che sia il metodo migliore per valutare la condizione fisica e di salute del paziente. A tali informazioni tuttavia si aggiunge l'osservazione che sintomi di fatica e disturbi del sonno in adolescenza sono associati ad una alta prevalenza di dolore a collo/spalla in età adulta[84].

Negli studi analizzati le scale di valutazione maggiormente e comunemente utilizzate sono state la Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), per valutare la qualità del sonno percepita; la American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) e la Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) per valutare la Funzionalità dell'arto superiore; nonché la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), per valutare la presenza di ansia o depressione.

Per quanto riguarda la presa in carico della patologia di spalla, dagli studi selezionati emerge la necessaria associazione tra terapia manuale, gestione del dolore e interventi cognitivi comportamentali, volti ad educare il paziente circa i corretti stili di vita, con un focus specifico sulla gestione adeguata del sonno[77]. Vista l'importante prevalenza di disturbi psicologici, quali ansia e depressione, associati al dolore di spalla, si auspica un'attenta valutazione, diagnosi e gestione di tali disordini[82].

4.6 Il ruolo della melatonina e delle citochine nel dolore di spalla e nel ritmo sonno-veglia

Quasi la totalità degli studi analizzati concludono le loro osservazioni affermando che rimangono ancora poco chiari i meccanismi neurofisiologici alla base della relazione esistente tra disturbi del sonno e dolore di spalla.

La melatonina è un neuro-ormone prodotto dalla ghiandola pineale, i cui livelli di sintesi e secrezione generalmente aumentano verso la tarda serata, rimangono elevati per la maggior parte della notte e iniziano poi a decrescere nel primo mattino[88]. Le funzioni della melatonina coinvolgono il controllo del ritmo circadiano, l'immuno-modulazione, l'attività di potente antiossidante, la regolazione del dolore, la regolazione dell'umore e la vasoregolazione[89,90]. In particolare, la melatonina mostra un'alta affinità di legame con i suoi recettori di membrana, quali l'MTNR1A e l'MTNR1B, che svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione del dolore negli stati infiammatori e del dolore neuropatico. Anche i canali ionici ASICs (Acid-Sensing Ion Channels) sono i primi recettori acidi dei neuroni sensitivi implicati nella nocicezione, recentemente scoperti nei sinoviociti. È stato identificato il ruolo cruciale svolto dai canali ASIC3 nel contribuire all'iperalgesia in risposta ad uno stimolo nocicettivo, nonché la loro attivazione è potenziata da differenti segnali infiammatori e nocicettivi[86,91].

I recettori di membrana per la melatonina sono stati infatti identificati nel talamo, nell'ipotalamo, nell'ipofisi anteriore, nelle corna dorsali del midollo spinale, nel tratto trigeminale e nel nucleo trigeminale[92]. Diversi studi ipotizzano il ruolo nocicettivo inibitorio svolto dalla melatonina nella modulazione del dolore sia nocicettivo sia neuropatico, in parte giustificato dalla distribuzione anatomica dei recettori stessi[92]. Negli stati

di dolore acuto, la melatonina produce una sostanziale riduzione delle risposte a stimoli nocicettivi in entrata, nonché riduce lo stato di ipereccitabilità spinale[92], poiché interagisce con mediatori quali oppioidi, benzodiazepine, muscarinici, serotoninergici, α1-adrenergici e α2-adrenergici, ma in particolare con i propri recettori di membrana MT1 e MT2 localizzati nei corni dorsali del midollo spinale[89]. Nel dolore infiammatorio sembrerebbe ridurre il dolore inibendo l'azione delle prostaglandine, limitare l'intensità e la durata dell'allodinia secondaria e dell'iperalgesia, dimostrato in modelli sperimentali, impedendo l'avvio della sensibilizzazione centrale[92].

Tuttavia, in studi più recenti su pazienti con artrite reumatoide e con dolore di spalla, è stato evidenziato il contrario: si è osservato un andamento a cicli circadiani della secrezione di melatonina, secondo cui essa sarebbe responsabile dell'attivazione della risposta infiammatoria stessa. Agendo su specifici recettori di membrana localizzati sulle cellule specializzate del sistema immunitario, la melatonina aumenta la produzione di citochine quali l'interleuchina-1α (IL-1α), l'interleuchina-1β (IL-1β), IL-2, IL-6, il tumor necrosis factor-α (TNFα) e l'interferone-γ (INF-γ). Ragione per cui i cambiamenti circadiani nei meccanismi del dolore e del sistema immunitario potrebbero essere correlati con la sintesi e la secrezione di melatonina[86,89].

I livelli di melatonina sono stati studiati anche nei pazienti con ***fibromialgia***, come riportato dallo studio di Mahdi et al[88]. I livelli di melatonina dovrebbero essere elevati di notte e bassi al risveglio, mentre nei pazienti con fibromialgia vi è una loro alterazione. Essi presentano una ridotta secrezione di melatonina durante le ore notturne, rispetto a soggetti sani, contribuendo a mantenere disturbi del sonno la notte, fatica di giorno, nonché determinando cambiamenti nella percezione dolorifica. Gli autori ipotizzano che alterati livelli di melatonina potrebbero causare cambiamenti nel sonno, nella percezione del dolore, nell'asse somatotropico e nell'asse HPA. Inoltre presentano elevati livelli di cortisolo la sera, alterazione dei livelli di serotonina ed elevati livelli di citochine (quali IL-6 e TNFα). Tali alterazioni concorrono ad alterare il bioritmo circadiano dei pazienti con fibromialgia. Il dolore in particolare è maggiore al risveglio e non si riduce la notte, determinando un circolo vizioso che si auto-mantiene di sonno non riposante, dolore mattutino, rigidità e fatica. La somministrazione singola di melatonina nei pazienti fibromialgici determina tuttavia miglioramenti su dolore, fatica, ciclo sonno/veglia, sulla depressione e sulla rigidità mattutina[88,93].

Per quanto riguarda il dolore di spalla, lo studio di *Ha e colleghi*[86] effettua un prelievo di campioni di capsula articolare e borsa subacromiale su 63 pazienti (21 con lesioni di cuffia dei rotatori, 22 con frozen shoulder), che presentano sintomi persistenti e dolore notturno, e su 20 controlli sani. Su di essi valuta l'espressione dei recettori di membrana per la melatonina (quali l'MTNR1A e l'MTNR1B) e l'attivazione di canali ionici ASIC3. In seguito viene valutata l'attivazione di citochine pro-infiammatorie ad opera della melatonina, quali l'interleuchina-6, tramite il metodo ELISA. L'espressione di MTNR1A, MTNR1B e ASIC3 è risultata

notevolmente maggiore nei campioni di capsula articolare e di borsa subacromiale del gruppo sperimentale con lesioni alla cuffia dei rotatori e spalla congelata ($p<0.05$), espressione stimolata da IL-1β (interleuchina 1β) e TNFα (tumor necrosis factor α), principali citochine pro-infiammatorie. Dallo studio emerge che somministrazioni di melatonina a concentrazione 10nM hanno indotto l'espressione dei canali ASIC3 e IL-6. Questi dati suggeriscono un coinvolgimento dei canali ASIC3 nei meccanismi nocicettivi delle lesioni della cuffia dei rotatori e della capsulite adesiva, la cui espressione è stimolata dalla melatonina. A sua volta ne emerge un ruolo indiretto della melatonina nei meccanismi nocicettivi stessi.

Lo studio rivoluziona il ruolo antinocicettivo storico svolto dalla melatonina, rivelando infatti che nei pazienti con dolore di spalla la melatonina attiva la risposta infiammatoria stessa, tramite produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-1β e TNF-α) in due momenti circadiani, ossia la notte e al primo mattino, aggravando i sintomi dolorosi del paziente. Di conseguenza essa gioca un ruolo nella patogenesi delle lesioni della cuffia dei rotatori e della capsulite adesiva.

Il ritmo circadiano di 24 ore esiste a tutti i livelli di organizzazione del corpo umano, ad esempio nell'alternanza di sonno e veglia, nei livelli di cortisolo nel sangue, nella produzione di citochine e nella temperatura corporea[94]. Si sono osservati ritmi circadiani anche nei meccanismi del dolore su modelli animali[89,90]. Focalizzandoci nel dolore di spalla, sono stati infatti identificati livelli di citochine pro-infiammatorie nel siero correlati ai ritmi circadiani, ossia con picchi durante la notte e nel primo mattino. Studi dimostrano che i sintomi clinici e la progressione di malattia nelle lesioni di cuffia dei rotatori e nella frozen shoulder sono associati a elevati livelli di citochine pro-infiammatorie e relative al dolore, quali IL-1α, IL-1β, TNFα, IL-6, ciclossigenasi-1 e ciclossigenasi-2 (COX1 e COX-2)[95–97].

In particolare, uno studio ha dimostrato nel siero livelli di melatonina alle ore 20.00 e alle ore 8.00 significativamente elevati in pazienti con artrite reumatoide, rispetto ai soggetti sani; nonché che la produzione di citochine pro-infiammatorie IFN-γ, IL-1, IL-2, IL-6, e TNF-α raggiunge livelli di picco durante la notte e nel primo mattino, nel momento in cui i livelli di melatonina sono più alti e quelli di cortisolo più bassi [98].

Un elemento istologico comune tra i disordini di spalla è l'infiammazione della sinovia all'interno dell'articolazione gleno-omerale. Molti studi dimostrano l'elevato livello di citochine proinfiammatorie nello spazio subacromiale e nella capsula articolare e che i sinoviociti sono le cellule principalmente presenti, con la funzione di mantenere l'omeostasi articolare e di modulare l'infiammazione.

Numerosi sono gli studi a supporto del coinvolgimento di citochine pro-infiammatorie nei disordini di spalla. Bunker et al[97], affermano che nella capsulite adesiva si ha espressione di citochine pro-infiammatorie (come TGF-β e fattori di crescita derivati da piastrine), ciò determina infiammazione sinoviale seguita da fibrosi della capsula articolare, in particolare localizzata nell'intervallo della cuffia dei rotatori. Citochine e fattori di crescita giocano un ruolo nella trascrizione di enzimi delle metalloproteinasi, che sono responsabili del

turnover del tessuto connettivo capsulare. Le citochine pro-infiammatorie agiscono come stimolo persistente che causa fibrosi capsulare (tipica della frozen shoulder), fino a produzione di tessuto cicatriziale e bloccano così il rimodellamento tissutale (con permanenza di collagene di tipo III). Così come lo studio di Kababbe et al[96], dimostra elevati livelli di metalloproteinasi3 (MMP3) e IL-6 nei pazienti con frozen shoulder, rispetto ai controlli; ciò indicherebbe che alterati livelli di citochine infiammatorie sarebbero associati alla patogenesi dell'infiammazione che evolve in fibrosi. Per ultimo, anche Voloshin e colleghi[95] dimostrano alti livelli di espressione di citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6, TNF-a), proteinasi (MMP-1 and MMP-9) ed enzimi ciclossigenasi (COX-1 e COX-2) , conosciuti per la produzione di un ambiente catabolico, nella borsa subacromiale di pazienti con lesioni della cuffia dei rotatori.

Tornando alla melatonina tuttavia, nello studio di Ha e colleghi[86] essa aumenta in modo significativo la produzione di IL-6 (citochina infiammatoria) ad opera dei sinoviociti e secondo gli autori i cambiamenti circadiani dei livelli di melatonina potrebbero quindi costituire un fattore importante nella patofisiologia e nel trattamento dei pazienti con disordini di spalla, come lesioni alla cuffia dei rotatori e frozen shoulder.

5. Conclusioni

Con il presente elaborato abbiamo analizzato i meccanismi neuro fisiologici alla base del dolore e del ciclo sonno-veglia, singolarmente, per poi elaborare una ricerca circa la possibile condivisione di neuro modulatori che potessero giustificare la relazione tra dolore di spalla e alterata qualità del sonno. Dall'analisi degli studi selezionati sono emerse informazioni concordi su alcuni aspetti, quali l'alta prevalenza di alterazioni del sonno nei disordini muscolo scheletrici del quadrante superiore, la non correlazione tra danno strutturale e aumento del dolore o del disordine del sonno, o il carattere predittivo di tali disturbi dall'adolescenza all'età adulta. Tuttavia, sono emersi anche dati contrastanti, fulcro della nostra revisione narrativa, quale il ruolo della melatonina dei meccanismi nocicettivi. Da tempo studiata e conosciuta per svolgere un ruolo antinocicettivo in stati infiammatori e dolorosi, studi più recenti su popolazioni affette da dolore di spalla da disordini della cuffia dei rotatori o capsulite adesiva hanno invece dimostrato essere significativamente correlata alla produzione della risposta infiammatoria stessa e ad una esacerbazione del dolore di spalla stesso in momenti circadiani specifici, quali la notte e il primo mattino. Un altro dato emerso è l'andamento a cicli circadiani sia della produzione di melatonina sia di citochine proinfiammatorie nelle patologie di spalla, che mantengono un circolo vizioso di alterazioni della qualità e quantità del sonno e di dolore.

Il limite maggiore di questo studio è la natura dello studio stesso, una revisione narrativa.

In merito ai risultati emersi, tuttavia, si auspica di continuare ad approfondire la ricerca circa la condivisione di meccanismi neurofisiologici alla base dei due disordini associati.

6. Key Points

- La maggior parte dei soggetti con dolore muscoloscheletrico al quadrante superiore presentano in associazione anche disturbi della qualità e quantità del sonno.
- Emerge una correlazione significativa tra dolore di spalla, disturbi del sonno e disordini psicologici quali ansia e depressione.
- La peggiore qualità del sonno non è associata alla severità strutturale della patologia, ma a fattori personali quali aumento del dolore, BMI elevato, età, sesso femminile, compresenza di ansia e depressione.
- Tra i disordini di spalla citati, la frozen shoulder è la problematica maggiormente associata a disordini del sonno.
- Vi sono opinioni contrastanti circa una possibile relazione causale o temporale tra lateralità del dolore di spalla e lateralità della posizione assunta a letto.
- La presenza di dolore di spalla o collo in adolescenza è risultato essere prevalente nel sesso femminile e costituire un fattore predittivo di persistenza del dolore in età adulta.
- Dolore di spalla e disturbi del sonno condividono mediatori comuni, quali melatonina e citochine proinfiammatorie.
- Nei pazienti con dolore di spalla associato a disturbi del sonno, è emerso un andamento circadiano della produzione di citochine e di melatonina, nonché la melatonina è risultata la responsabile della risposta infiammatoria stessa, del mantenimento del dolore e dell'alterazione del sonno.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Blume C, Wang-Price S, Trudelle-Jackson E, Ortiz A. Comparison of Eccentric and Concentric Exercise Interventions in Adults With. *Int J Sports Phys Ther*. 2015;10(4):441-456.

2. Struyf F, Geraets J, Noten S, Meeus M, Nijs J. A Multivariable Prediction Model for the Chronification of Non-traumatic Shoulder Pain: A Systematic Review. *Pain Physician*. 2016;19(2):1-10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26815244.

3. Van Der Heijden GJMG. Shoulder disorders: A state-of-the-art review. *Bailliere's Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1999;13(2):287-309. doi:10.1053/berh.1999.0021

4. Luime JJ, Koes BW, Hendriksen IJM, et al. Prevalence and incidence of shoulder pain in the general population; a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(2):73-81. doi:10.1080/03009740310004667

5. Burbank KM, Stevenson JH, Czarnecki GR, Dorfman J. Chronic shoulder pain: part I. Evaluation and diagnosis. *Am Fam Physician*. 2008;77(4):453-460.

6. Östör AJK, Richards CA, Prevost AT, Speed CA, Hazleman BL. Diagnosis and relation to general health of shoulder disorders presenting to primary care. *Rheumatology*. 2005;44(6):800-805. doi:10.1093/rheumatology/keh598

7. Huisstede BMA, Miedema HS, Verhagen AP, Koes BW, Verhaar JAN. Multidisciplinary consensus on the terminology and classification of complaints of the arm, neck and/or shoulder. *Occup Environ Med*. 2007;64(5):313-319. doi:10.1136/oem.2005.023861

8. Litaker D, Pioro M, Bilbeisi H El, Brems J. Returning to the bedside: Using the history and physical examination to identify rotator cuff tears. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(12):1633-1637. doi:10.1111/j.1532-5415.2000.tb03875.x

9. Hegedus EJ, Goode A, Campbell S, et al. Physical examination tests of the shoulder: A systematic review with meta-analysis of individual tests. *Br J Sports Med*. 2008;42(2):80-92. doi:10.1136/bjsm.2007.038406

10. Michener LA, McClure PW, Karduna AR. Anatomical and biomechanical mechanisms of subacromial impingement syndrome. *Clin Biomech*. 2003;18(5):369-379. doi:10.1016/S0268-0033(03)00047-0

11. Behrens SB, Compas J, Deren ME, Drakos M. Internal impingement: A review on a common cause of shoulder pain in throwers. *Phys Sportsmed*. 2010;38(2):11-18. doi:10.3810/psm.2010.06.1778

12. Lewis JS, Green A, Wright C. Subacromial impingement syndrome: The role of posture and muscle imbalance. *J Shoulder Elb Surg*. 2005;14(4):385-392. doi:10.1016/j.jse.2004.08.007

13. Curry EJ, Matzkin EE, Dong Y, Higgins LD, Katz JN, Jain NB. Structural characteristics are not associated with pain and function in rotator cuff tears: The row cohort study. *Orthop J Sport Med*. 2015;3(5):1-7. doi:10.1177/2325967115584596

14. Yamamoto A, Takagishi K, Kobayashi T, Shitara H, Osawa T. Factors involved in the presence of symptoms associated with rotator cuff tears: A comparison of asymptomatic and symptomatic rotator cuff tears in the general population. *J Shoulder Elb Surg*. 2011;20(7):1133-1137. doi:10.1016/j.jse.2011.01.011

15. Le H V., Lee SJ, Nazarian A, Rodriguez EK. Adhesive capsulitis of the shoulder: review of pathophysiology and current clinical treatments. *Shoulder Elb*. 2016;9(2):75-84. doi:10.1177/1758573216676786

16. NEVIASER RJ, NEVIASER TJ. The Frozen Shoulder Diagnosis and Management. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;NA;(223):59???64. doi:10.1097/00003086-198710000-00008

17. Benoliel R, Svensson P, Evers S, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2018;160(1):60-68. doi:10.1097/j.pain.0000000000001435

18. Moseley GL. Reconceptualising pain according to modern pain science. *Phys Ther Rev*. 2008;12(3):169-178. doi:10.1179/108331907x223010

19. de Oliveira DL, Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. The interfaces between vitamin D, sleep and pain. *J Endocrinol*. 2017;234(1):R23-R36. doi:10.1530/JOE-16-0514

20. Schaible H-G, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbeck's Arch Surg*. 2004;389(4):237-243. doi:10.1007/s00423-004-0468-9

21. McMahon SB (Stephen B. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Elsevier/Saunders; 2013.

22. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors-Noxious Stimulus Detectors. *Neuron*. 2007;55(3):353-364. doi:10.1016/j.neuron.2007.07.016

23. Chuang H, Prescott ED, Kong H, et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P2-mediated inhibition. *Nature*. 2001;411(6840):957-962. doi:10.1038/35082088

24. Woolf CJ. Pain amplification—A perspective on the how, why, when, and where of central sensitization. *J Appl Biobehav Res*. 2018;23(2):1-9. doi:10.1111/jabr.12124

25. Shipton EE, Shipton EA. Vitamin D Deficiency and Pain: Clinical Evidence of Low Levels of Vitamin D and Supplementation in Chronic Pain States. *Pain Ther*. 2015;4(1):67-87. doi:10.1007/s40122-015-0036-8

26. Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med*. 2010;16(11):1267-1276. doi:10.1038/nm.2234

27. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron*. 2015;87(3):474-491. doi:10.1016/j.neuron.2015.06.005

28. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*. 2000;85(3):483-491. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10781923. Accessed April 28, 2019.

29. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(SUPPL.3):S2-S15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030

30. Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature*. 1987;325(6100):151-153. doi:10.1038/325151a0

31. Smallwood RF, Laird AR, Ramage AE, et al. Structural brain anomalies and chronic pain: a quantitative meta-analysis of gray matter volume. *J Pain*. 2013;14(7):663-675. doi:10.1016/j.jpain.2013.03.001

32. Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett*. 1997;224(1):5-8. doi:10.1016/S0304-3940(97)13441-3

33. Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2003;61(12):1707-1715. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14694034. Accessed April 28, 2019.

34. Ichesco E, Schmidt-Wilcke T, Bhavsar R, et al. Altered resting state connectivity of the insular cortex in individuals with fibromyalgia. *J Pain*. 2014;15(8):815-826. doi:10.1016/j.jpain.2014.04.007

35. Harris RE, Clauw DJ. Imaging central neurochemical alterations in chronic pain with proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett*. 2012;520(2):192-196. doi:10.1016/j.neulet.2012.03.042

36. Harris AJ. Cortical origin of pathological pain. *Lancet*. 1999;354(9188):1464-1466. doi:10.1016/S0140-6736(99)05003-5

37. Byl NN, Merzenich MM, Cheung S, Bedenbaugh P, Nagarajan SS, Jenkins WM. A primate model for studying focal dystonia and repetitive strain injury: effects on the primary somatosensory cortex. *Phys Ther*. 1997;77(3):269-284. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9062569. Accessed April 28, 2019.

38. Buonomano D V., Merzenich MM. CORTICAL PLASTICITY: From Synapses to Maps. *Annu Rev Neurosci*. 1998;21(1):149-186. doi:10.1146/annurev.neuro.21.1.149

39. Chen Q, Heinricher MM. Descending Control Mechanisms and Chronic Pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(5):13. doi:10.1007/s11926-019-0813-1

40. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev*. 2009;60(1):214-225. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.12.009

41. Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain*. 2015;156:S24-S31. doi:10.1097/01.j.pain.0000460343.46847.58

42. Calejesan AA, Kim SJ, Zhuo M. Descending facilitatory modulation of a behavioral nociceptive response by stimulation in the adult rat anterior cingulate cortex. *Eur J Pain*. 2000;4(1):83-96. doi:10.1053/eujp.1999.0158

43. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions. *J Pain*. 2008;9(2):122-145. doi:10.1016/j.jpain.2007.09.006

44. Woda A, Picard P, Dutheil F. Dysfunctional stress responses in chronic pain. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;71:127-135. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.05.017

45. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992;267(9):1244-1252. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538563. Accessed May 1, 2019.

46. Passatore M, Roatta S. Influence of sympathetic nervous system on sensorimotor function: Whiplash associated disorders (WAD) as a model. *Eur J Appl Physiol*. 2006;98(5):423-449. doi:10.1007/s00421-006-0312-8

47. Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. *Front Cell Neurosci*. 2018;12(February):1-18. doi:10.3389/fncel.2018.00035

48. McEwen BS, Stellar E. Stress and individual. *Arch Intern Med*. 1993;153:2093-2101.

49. Jowsey P, Perry J. Sympathetic nervous system effects in the hands following a grade III postero-anterior rotatory mobilisation technique applied to T4: A randomised, placebo-controlled trial. *Man Ther*. 2010;15(3):248-253. doi:10.1016/j.math.2009.12.008

50. Geerse WK. Bilateral leg symptoms – The T10 syndrome? *Man Ther*. 2012;17(3):251-254. doi:10.1016/j.math.2011.08.003

51. Marks GA, Shaffery JP, Oksenberg A, Speciale SG, Roffwarg HP. A functional role for REM sleep in brain maturation. *Behav Brain Res*. 1995;69(1-2):1-11. doi:10.1016/0166-4328(95)00018-O

52. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: Genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(8):591-605. doi:10.1038/nrn895

53. Feinberg I, Campbell IG. Sleep EEG changes during adolescence: An index of a fundamental brain

reorganization. *Brain Cogn*. 2010;72(1):56-65. doi:10.1016/J.BANDC.2009.09.008

54. Luppi PH, Peyron C, Fort P. Not a single but multiple populations of GABAergic neurons control sleep. *Sleep Med Rev*. 2017;32:85-94. doi:10.1016/j.smrv.2016.03.002

55. McCarley RW, Hobson JA. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science*. 1975;189(4196):58-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1135627. Accessed May 5, 2019.

56. Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*. 1975;189(4196):55-58. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1094539. Accessed May 5, 2019.

57. Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol*. 2003;15(4):432-437. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12622846. Accessed May 6, 2019.

58. Vassalli A, Dijk D-J. Sleep function: current questions and new approaches. *Eur J Neurosci*. 2009;29(9):1830-1841. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06767.x

59. Giulio Tononi, Chiara Cirelli. Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*. 2014;81(1):12-34. doi:10.1016/j.neuron.2013.12.025

60. Wang Z, Ma J, Miyoshi C, et al. Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need. *Nature*. 2018;558(7710):435-439. doi:10.1038/s41586-018-0218-8

61. Roizenblatt S, Souza AL, Palombini L, Godoy LM, Tufik S, Bittencourt LRA. Musculoskeletal Pain as a Marker of Health Quality. Findings from the Epidemiological Sleep Study among the Adult Population of São Paulo City. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142726. doi:10.1371/journal.pone.0142726

62. Kundermann B, Krieg J-C, Schreiber W, Lautenbacher S. The effect of sleep deprivation on pain. *Pain Res Manag*. 2004;9(1):25-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007400. Accessed May 4, 2019.

63. Chun MY, Cho B-J, Yoo SH, Oh B, Kang J-S, Yeon C. Association between sleep duration and musculoskeletal pain. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(50):e13656. doi:10.1097/md.0000000000013656

64. Foo H, Mason P. Brainstem modulation of pain during sleep and waking. *Sleep Med Rev*. 2003;7(2):145-154. doi:10.1053/smrv.2002.0224

65. Schneider-Helmert D, Whitehouse I, Kumar A, Lijzenga C. Insomnia and Alpha Sleep in Chronic Non-Organic Pain as Compared to Primary Insomnia. *Neuropsychobiology*. 2001;43(1):54-58. doi:10.1159/000054866

66. Wittig RM, Zorick FJ, Blumer D, Heilbronn M, Roth T. Disturbed sleep in patients complaining of chronic pain. *J Nerv Ment Dis*. 1982;170(7):429-431. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7086403. Accessed May 4, 2019.

67. Kundermann B, Spernal J, Huber MT, Krieg J-C, Lautenbacher S. Sleep Deprivation Affects Thermal Pain Thresholds but Not Somatosensory Thresholds in Healthy Volunteers. *Psychosom Med*. 2004;66(6):932-937. doi:10.1097/01.psy.0000145912.24553.c0

68. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol*. 1999;26(7):1586-1592. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10405949. Accessed May 4, 2019.

69. Edwards RR, Almeida DM, Klick B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Duration of sleep contributes to

next-day pain report in the general population☆. *Pain*. 2008;137(1):202-207. doi:10.1016/j.pain.2008.01.025

70. DELUCA HF, CANTORNA MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001;15(14):2579-2585. doi:10.1096/fj.01-0433rev

71. Ghai B, Bansal D, Kanukula R, et al. Vitamin D Supplementation in Patients with Chronic Low Back Pain: An Open Label, Single Arm Clinical Trial. *Pain Physician*. 20(1):E99-E105. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072801. Accessed May 11, 2019.

72. Smith AKA, Togeiro SMG, Tufik S, Roizenblatt S. Disturbed sleep and musculoskeletal pain in the bed partner of patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2009;10(8):904-912. doi:10.1016/j.sleep.2008.08.013

73. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Proof of IBD increased with sleep.

74. Khazzam MS, Mulligan EP, Brunette-Christiansen M, Shirley Z. Sleep quality in patients with rotator cuff disease. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018;26(6):215-222. doi:10.5435/JAAOS-D-16-00547

75. Mulligan EP, Brunette M, Shirley Z, Khazzam M. Sleep quality and nocturnal pain in patients with shoulder disorders. *J Shoulder Elb Surg*. 2015;24(9):1452-1457. doi:10.1016/j.jse.2015.02.013

76. Rasmussen-Barr E, Grooten WJA, Hallqvist J, Holm LW, Skillgate E. Are job strain and sleep disturbances prognostic factors for low-back pain? a cohort study of a general population of working age in Sweden. *J Rehabil Med*. 2017;49(7):591-597. doi:10.2340/16501977-2249

77. Tekeoglu I, Ediz L, Hiz O, Toprak M, Yazmalar L, Karaaslan G. The relationship between shoulder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013:370-374.

78. Holdaway LA, Hegmann KT, Thiese MS, Kapellusch J. Is sleep position associated with glenohumeral shoulder pain and rotator cuff tendinopathy: A cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):1-8. doi:10.1186/s12891-018-2319-9

79. Kempf B, Kongsted A. Association between the side of unilateral shoulder pain and preferred sleeping position: A cross-sectional study of 83 Danish patients. *J Manipulative Physiol Ther*. 2012;35(5):407-412. doi:10.1016/j.jmpt.2012.04.015

80. Zenian J. Sleep position and shoulder pain. *Med Hypotheses*. 2010;74(4):639-643. doi:10.1016/j.mehy.2009.11.013

81. Ding H, Tang Y, Xue Y, et al. A report on the prevalence of depression and anxiety in patients with frozen shoulder and their relations to disease status. *Psychol Heal Med*. 2014;19(6):730-737. doi:10.1080/13548506.2013.873814

82. Cho CH, Jung SW, Park JY, Song KS, Yu KI. Is shoulder pain for three months or longer correlated with depression, anxiety, and sleep disturbance? *J Shoulder Elb Surg*. 2013;22(2):222-228. doi:10.1016/j.jse.2012.04.001

83. MacDonald S, Linton SJ, Jansson-Fröjmark M. Cognitive vulnerability in the development of concomitant pain and sleep disturbances. *Br J Health Psychol*. 2010;15(2):417-434. doi:10.1348/135910709X468089

84. Siivola SM, Levoska S, Latvala K, Hoskio E, Vanharanta H, Keinänen-Kiukaanniemi S. Predictive factors for neck and shoulder pain: A longitudinal study in young adults. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(15):1662-1669. doi:10.1097/01.BRS.0000133644.29390.43

85. Auvinen JP, Tammelin TH, Taimela SP, et al. Is insufficient quantity and quality of sleep a risk factor for neck, shoulder and low back pain? A longitudinal study among adolescents. *Eur Spine J*. 2010;19(4):641-649. doi:10.1007/s00586-009-1215-2

86. Ha E, Lho YM, Seo HJ, Cho CH. Melatonin plays a role as a mediator of nocturnal pain in patients with shoulder disorders. *J Bone Jt Surg - Am Vol*. 2014;96(13):e108(1). doi:10.2106/JBJS.M.01011

87. Lewis J, McCreesh K, Roy J-S, Ginn K. Rotator Cuff Tendinopathy: Navigating the Diagnosis-Management Conundrum. *J Orthop Sport Phys Ther*. 2015;45(11):923-937. doi:10.2519/jospt.2015.5941

88. Mahdi AA, Fatima G, Das SK, Verma NS. Abnormality of circadian rhythm of serum melatonin and other biochemical parameters in fibromyalgia syndrome. *Indian J Biochem Biophys*. 2011;48(2):82-87.

89. Srinivasan V, C. Lauterbach E, Yu Ho K, Acuna-Castroviejo D, Zakaria R, Brzezinski A. Melatonin in Antinociception: Its Therapeutic Applications. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(2):167-178. doi:10.2174/157015912800604489

90. Perissin L, Boccalon S, Scaggiante B, Petrelli L, Ortolani F, Porro CA. Diurnal changes of tonic nociceptive responses in mice: Evidence for a proalgesic role of melatonin. *Pain*. 2004;110(1-2):250-258. doi:10.1016/j.pain.2004.03.039

91. Wu W-L, Cheng C-F, Sun W-H, Wong C-W, Chen C-C. Targeting ASIC3 for pain, anxiety, and insulin resistance. *Pharmacol Ther*. 2012;134(2):127-138. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.12.009

92. Ambriz-Tututi M, Rocha-González HI, Cruz SL, Granados-Soto V. Melatonin: A hormone that modulates pain. *Life Sci*. 2009;84(15-16):489-498. doi:10.1016/j.lfs.2009.01.024

93. Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Tan D. Melatonin therapy in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11(5):339-342. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17894923. Accessed June 3, 2019.

94. Cutolo M, Masi AT. Circadian rhythms and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31(1):115-129, ix-x. doi:10.1016/j.rdc.2004.09.005

95. Voloshin I, Gelinas J, Maloney MD, O'Keefe RJ, Bigliani LU, Blaine TA. Proinflammatory cytokines and metalloproteases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg*. 2005;21(9):1076.e1-1076.e9. doi:10.1016/j.arthro.2005.05.017

96. Kabbabe B, Ramkumar S, Richardson M. Cytogenetic analysis of the pathology of frozen shoulder. *Int J Shoulder Surg*. 2011;4(3):75. doi:10.4103/0973-6042.76966

97. Bunker TD, Reilly J, Baird KS, Hamblen DL. <JBJS Bunker Expression of growth factors cytokines and MMP in frozen shoulder.pdf>. 2000.

98. Cutolo M, Maestroni GJM. The melatonin-cytokine connection in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(8):1109-1111. doi:10.1136/ard.2005.038588