



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

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

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

RELAZIONE TRA DISTURBI DEL SONNO E LOW BACK PAIN: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Candidata:

Dott.ssa FT Irene Maini

Relatrice:

Dott.ssa FT OMT Valentina Lazzari

ABSTRACT

Presupposti teorici. L'associazione tra disturbo del sonno e dolore è un argomento ampiamente affrontato dalla letteratura scientifica. In questo contesto assume particolare rilevanza la condizione di *Low Back Pain* (LBP) aspecifico, che rientra tra i problemi di salute con più ampia diffusione. La forte associazione riscontrata tra disturbo del sonno e LBP suggerisce l'ipotesi che vi sia una relazione bidirezionale tra le due condizioni, sostenuta da fattori bio-psico-sociali.

Obiettivo. Esaminare il tipo di relazione tra disturbo del sonno e LBP.

Materiali e metodi. È stata condotta una revisione sistematica consultando le principali banche dati (*Medline, Web of Science, Cochrane Library*), con l'intento di includere studi longitudinali di coorte, disponibili in *full text*, redatti in lingua italiana, inglese e spagnola, che indagano la relazione tra disturbo del sonno e LBP di tipo aspecifico. Gli studi inclusi sono stati valutati tramite la *checklist* STROBE.

Risultati. Sono stati inclusi 13 studi di coorte; 12 risultati indagano la relazione tra disturbo del sonno, considerato come variabile indipendente, e LBP, considerato come variabile dipendente; mentre 3 risultati si occupano della relazione inversa tra LBP, variabile dipendente, e disturbo del sonno, variabile indipendente. Nel complesso gli studi inclusi sono stati redatti con una discreta qualità metodologica.

Discussione. Gli studi inclusi individuano il disturbo del sonno come un fattore di rischio, prognostico negativo e aggravante rispetto alla condizione di LBP. Esisterebbe un effetto dose-dipendente in termini di gravità e frequenza del disturbo del sonno, con possibile influenza anche di altri fattori personali, come l'età. Il LBP stesso nel breve periodo sembra agire come fattore aggravante il disturbo del sonno, con effetto dose-dipendente e in particolare nella condizione di LBP acuto. Altri ruoli e tipi di relazione tra le due condizioni non sono stati sufficientemente indagati.

Conclusione. Esiste una complessa relazione tra il disturbo del sonno e la condizione di LBP, con specifiche precisazioni rispetto al ruolo assunto da ciascuna variabile (fattore di rischio, prognostico oppure aggravante), alla classificazione temporale del LBP (acuto oppure cronico) e il periodo temporale in cui è dimostrata la relazione (breve, medio oppure lungo periodo).

Parole chiave. "*sleep disorders*", "*insomnia*", "*low back pain*", "*relationship*", "*correlation*".

INDICE

INTRODUZIONE	1
1. PRESUPPOSTI TEORICI	3
1.1 Definizione di disturbo del sonno	3
1.2 Associazione tra disturbo del sonno e LBP	4
1.3 Modelli interpretativi della relazione tra disturbo del sonno e dolore	5
1.4 Substrato bio-psico-sociale della relazione tra disturbo del sonno e dolore	6
1.5 Proposte di trattamento del disturbo del sonno	7
2. MATERIALI E METODI	11
2.1 Banche dati e stringhe di ricerca	11
2.2 Criteri di inclusione ed esclusione	12
2.3 Processo di <i>screening</i>	13
2.4 Valutazione della qualità metodologica	13
2.5 Estrazione dei risultati	14
3. RISULTATI	15
3.1 Selezione degli studi	15
3.2 Qualità metodologica degli studi	17
3.3 Sintesi dei risultati degli studi	20
4. DISCUSSIONE	33
4.1 Il disturbo del sonno rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di LBP?	33
4.2 Il disturbo del sonno rappresenta un fattore prognostico negativo per il decorso di LBP?	37
4.3 La qualità del sonno rappresenta un fattore protettivo o prognostico positivo per l'insorgenza o il decorso di LBP?	40
4.4 Il disturbo del sonno rappresenta un fattore aggravante la sintomatologia di LBP?	43
4.5 La relazione tra disturbo del sonno e LBP è bidirezionale?	46
4.6 Implicazioni per la ricerca	49
4.7 Implicazioni cliniche	50
4.8 Punti di forza e limiti del lavoro di tesi	50
5. CONCLUSIONE	53
BIBLIOGRAFIA	55
APPENDICE	I

INTRODUZIONE

L'associazione tra disturbo del sonno e dolore è un argomento ampiamente affrontato dalla letteratura scientifica e sono sempre più numerose le evidenze che suggeriscono un'elevata prevalenza di disturbi del sonno in coloro che soffrono di dolore muscolo-scheletrico.

In questo contesto assume particolare rilevanza la condizione di *Low Back Pain* (LBP) aspecifico, fenomeno mondiale la cui incidenza è stimata all'80% nella popolazione generale.

L'argomento riveste un ruolo anche di importanza clinica considerando che la contemporanea presenza di LBP e disturbo del sonno condiziona fortemente e ulteriormente la qualità di vita.

Sebbene sia stata riscontrata una forte associazione tra le due condizioni e siano state formulate alcune ipotesi rispetto ai meccanismi bio-psico-sociali che sostengono tale collegamento, rimangono aperti numerosi quesiti: la relazione tra disturbo del sonno e LBP è di tipo unidirezionale o bidirezionale? Che ruolo assume una variabile nei confronti dell'altra? Agiscono come fattore di rischio, prognostico, aggravante?

L'obiettivo del presente lavoro di tesi è esaminare il tipo di relazione che intercorre tra disturbo del sonno e LBP.

Nella prima parte dell'elaborato viene fornito un inquadramento teorico sui principali temi oggetto della tesi. Sulla base delle più recenti linee guida, viene definita la condizione di disturbo del sonno e ne vengono descritte le componenti principali. Successivamente vengono approfondite la prevalenza e l'associazione tra disturbo del sonno e dolore muscolo-scheletrico con particolare riferimento alla condizione di LBP, proponendo una sintesi delle evidenze attualmente presenti in letteratura. Inoltre, il *background* teorico si compone di un'ulteriore sezione che tenta di descrivere il possibile substrato bio-psico-sociale presente alla base della correlazione tra disturbo del sonno e dolore. Infine, vengono esposti i principali trattamenti per il *management* del disturbo del sonno proposti dalle più recenti evidenze.

A questo capitolo fa seguito la descrizione dei materiali e metodi attraverso i quali è stato realizzato il processo di raccolta, selezione e inclusione degli articoli scientifici. Vengono inoltre dichiarate le modalità di valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi e di estrazione dei dati.

La seconda parte del lavoro di tesi è composta dalla sezione risultati e discussione. *In primis* vengono presentati i risultati ricavati dall'analisi degli studi inclusi, fornendo anche sintesi schematiche organizzate in tabelle. Viene proposta inoltre una valutazione qualitativa degli studi inclusi nel lavoro di tesi.

Nella sezione della discussione trovano spazio il confronto e l'analisi critica dei risultati, con l'intento di rispondere agli obiettivi dichiarati. Vengono inoltre individuati spunti per la ricerca futura e implicazioni cliniche. Infine vengono dichiarati i limiti del presente lavoro.

Nelle conclusioni si riassume il lavoro di tesi, precisando i principali *key points* risultati dalla revisione.

1. PRESUPPOSTI TEORICI

1.1 Definizione di disturbo del sonno

Secondo recenti linee guida⁽¹⁾, il disturbo del sonno è definito come “un problema soggettivo riguardante l’inizio, il mantenimento o la durata del sonno oppure la scarsa qualità ed efficacia del sonno nonostante adeguate opportunità di dormire, che si manifesta con qualsiasi forma di deficit durante il giorno”, come ad esempio fatica o malessere, deficit di attenzione, memoria e concentrazione, alterazione della *performance* lavorativa e scolastica, irritabilità, sonnolenza, perdita di motivazione o energia, frequenti errori o incidenti durante la guida, cefalee, disturbi gastrointestinali, preoccupazione riguardo al sonno.

Tale definizione evidenzia gli effetti di questa problematica sulla vita del soggetto, in ottica bio-psico-sociale, sottolineando che “i pazienti con insonnia cronica presentano *impairments* quotidiani negli aspetti cognitivi, emotivi e di *performance* che impattano sul paziente stesso nelle relazioni famigliari, amicali, di lavoro e nel rapporto con i *caregivers*”⁽¹⁾.

È importante ribadire come il disturbo del sonno non sia definito solo come la perdita del sonno totale ma come una condizione che può inficiare vari aspetti relativi al sonno, riassunti schematicamente nella figura sottostante (Figura 1).

Figura 1. Le componenti del disturbo del sonno (informazioni tratte da Sateia *et al.*⁽¹⁾)



I disturbi del sonno, infatti, possono manifestarsi come alterazione di parametri oggettivi e misurabili, come ridotta durata totale del sonno, incremento del tempo necessario per addormentarsi, aumento dell'attività durante il sonno, oppure come modificazioni di aspetti soggettivi, riferiti dal paziente stesso, quali una ridotta qualità del sonno, scarsa efficacia del sonno, minore soddisfazione data dal riposo, presenza di alterazioni nelle attività quotidiane o maggiore *distress*.

1.2 Associazione tra disturbo del sonno e LBP

È stata rilevata un'elevata prevalenza di disturbi del sonno in persone affette da dolore muscolo-scheletrico. In particolare nella popolazione con LBP questa si colloca tra il 58% e il 71%^(2,3,4,5). Si tratta di percentuali rilevanti, considerando la significativa differenza rispetto alla popolazione generale⁽⁶⁾, ove la prevalenza di insonnia è del 15%⁽⁷⁾. Inoltre uno studio epidemiologico condotto su larga scala riporta una forte associazione tra LBP e disturbo del sonno, individuando un OR pari a 2,34⁽⁸⁾.

L'associazione è indagata misurando il disturbo del sonno nei diversi aspetti che concorrono a definirlo e considerando il LBP nei diversi domini della condizione bio-psico-sociale. A tal proposito il disturbo del sonno sembra associato positivamente all'intensità del dolore, al livello di disabilità e qualità di vita, alle comorbidità di ansia e depressione⁽⁹⁾. Inoltre la revisione sistematica di Kelly *et al.*⁽¹⁰⁾ ha individuato, a diversi livelli di evidenza, l'associazione tra LBP cronico e disturbo del sonno, in termini di durata del sonno, qualità del sonno, capacità di addormentamento, movimenti involontari durante il sonno, parametri elettroencefalografici e polisonnografici, efficacia del sonno, ricaduta sulle attività diurne e soddisfazione del riposo.

Studi epidemiologici di tipo *cross-sectional* per la loro natura non permettono di determinare il tipo di relazione tra le due variabili. Tuttavia, considerata la forte associazione, è stato ipotizzato un rapporto reciproco di tipo bidirezionale tra disturbo del sonno e dolore^(9,10). Eppure non tutti i soggetti con dolore presentano anche disturbo del sonno né viceversa, suggerendo che la relazione potrebbe essere influenzata da altri fattori⁽¹¹⁾.

Attualmente non è stata reperita alcuna revisione che affronti in maniera sistematica l'argomento della relazione tra disturbo del sonno e LBP.

1.4 Substrato bio-psico-sociale della relazione tra disturbo del sonno e dolore

Il disturbo del sonno e il dolore, in particolare di tipo cronico, sono supportati da diversi meccanismi condivisi, che potrebbero sostenere l'associazione tra le due condizioni.

Questi meccanismi sono riconducibili a basi biologiche, quali il sistema nervoso, il sistema endocrino, lo stato infiammatorio, e a fattori psico-sociali, per esempio ansia e depressione.

È stato riconosciuto come la deprivazione del sonno abbia un effetto inibitorio sull'attività del sistema oppiaceo endogeno, riducendo la sua azione nel controllo del dolore^(11, 13). Oltre a questo effetto, in questa condizione aumenta la concentrazione a livello cerebrale di aminoacidi come il glutammato, con azione eccitatoria e facilitatoria nella trasmissione del dolore⁽¹³⁾. Tali cambiamenti neurochimici secondari alla deprivazione del sonno condizionano il processo corticale di elaborazione del dolore e sono coinvolti nella risposta iperalgica.

Un altro fattore che sembra sensibilizzare il sistema nocicettivo è la presenza di citochine pro-infiammatorie. Studi sperimentali hanno infatti dimostrato che chi presenta disturbi del sonno è caratterizzato da elevati livelli plasmatici di citochine pro-infiammatorie come Interleuchina 6 (IL-6), Interleuchina 8 (IL-8) e *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), le quali potrebbero assumere un ruolo nell'associazione tra dolore e insonnia^(14, 15).

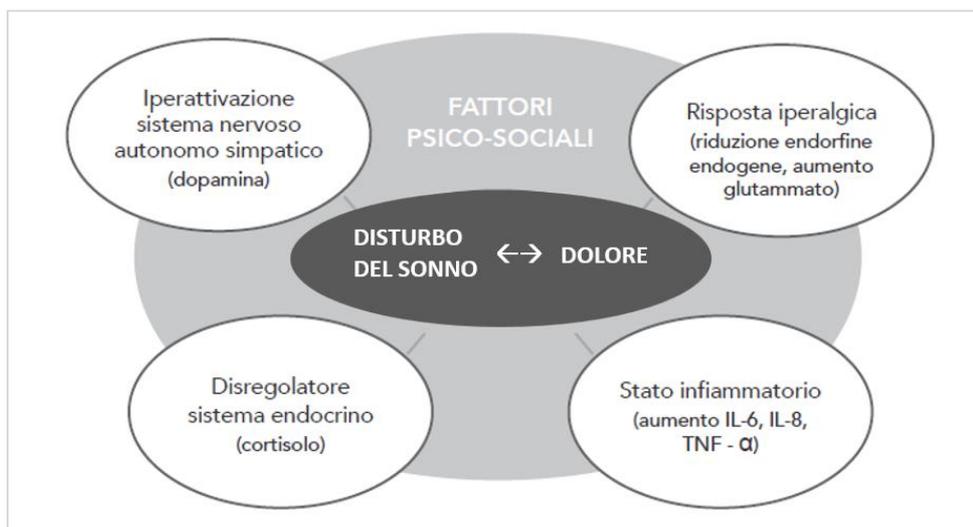
Alla base della relazione disturbo del sonno-dolore è stata ipotizzata anche l'azione di un meccanismo di tipo endocrino. In condizioni di dolore cronico è stata rilevata una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che esita con la liberazione sistemica di cortisolo⁽¹⁴⁾. Il cortisolo è ormone glucocorticoide, la cui produzione alterata influisce sul bioritmo e conseguentemente incide negativamente sul ciclo sonno-veglia⁽¹⁶⁾.

Un altro meccanismo che potrebbe sostenere la relazione tra disturbo del sonno e dolore risiede in un'iperattivazione del sistema nervoso autonomo simpatico. In particolare sembra assumere un ruolo rilevante l'asse simpato-adreno-midollare e il neurotrasmettitore dopamina. Ritenuto predittore sia dell'insonnia sia del dolore cronico, è stato ipotizzato che una sua anomalia possa agire come *link* tra i due disturbi^(11, 17).

È stato frequentemente riscontrato come fattori psico-sociali quali ansia, depressione, stress, catastrofizzazione, ipervigilanza siano associati sia all'esperienza di dolore muscolo-scheletrico sia alla condizione di disturbo del sonno^(8, 18). Credenze, comportamenti, stato emotivo potrebbero rappresentare terze variabili in grado di sostenere la relazione insonnia-dolore^(11, 12), condividendo alcuni dei substrati biologici.

In Figura 4 vengono schematizzati e riassunti i possibili meccanismi bio-psico-sociali che potrebbero sostenere la relazione tra disturbo del sonno e dolore.

Figura 4. Substrato bio-psico-sociale della relazione tra disturbo del sonno e dolore



1.5 Proposte di trattamento del disturbo del sonno

Secondo le linee guida per la valutazione e il *management* del disturbo del sonno⁽¹⁾, il trattamento è raccomandato quando questo determina un impatto negativo significativo sulla qualità di vita del paziente e sulla sua salute.

Poiché l'eziologia del disturbo del sonno è multifattoriale, è fondamentale valutare eventuali comorbidità, quali depressione, dolore cronico e altre condizioni cliniche, che frequentemente possono manifestarsi contestualmente, affinché vengano trattate anch'esse⁽¹⁾.

Il trattamento si basa su due principali tipologie, che possono essere proposte singolarmente oppure in combinazione: terapie psicologiche-comportamentali e farmacologiche.

Terapie psicologiche e comportamentali⁽¹⁾

Queste terapie hanno come target i fattori che possono sviluppare e perpetuare i disturbi del sonno, quali ansia, frustrazione, aspettative negative, preoccupazioni e credenze errate. Si compongono di più fasi:

1. individuare il comportamento maladattativo e le credenze errate del paziente che possono perpetuare il disturbo;
2. rendere il paziente consapevole di queste distorsioni cognitive e lavorare con il paziente per ricostruire questi fattori rendendoli adeguati;
3. utilizzare approcci specifici per estinguere l'associazione tra sforzo di addormentamento e aumento dell'*arousal*, minimizzando l'impatto del tempo speso ad attendere il sonno, e contestualmente promuovere l'associazione tra sonno e rilassamento;
4. stabilire un programma sonno-veglia regolare, promuovere comportamenti salutari e rendere l'ambiente confortevole per il sonno;
5. utilizzare altre tecniche psicologiche e comportamentali specifiche per diminuire l'*arousal* psicofisiologico e l'ansia riguardo al sonno.

Le tecniche psicologiche e comportamentali considerate maggiormente efficaci e raccomandate sono le seguenti:

- *Stimulus control*: ha l'obiettivo di eliminare l'associazione negativa tra il letto e le conseguenze negative quali veglia, frustrazione e preoccupazione, che spesso sono una conseguenza di periodi prolungati di veglia. Tali modifiche comportamentali possono creare un'associazione positiva tra letto e riposo e ristabilire un programma sonno-veglia stabile. I consigli proposti a tal fine sono i seguenti: "vai a letto solo quando sei stanco", "mantieni un orario regolare", "evita riposini durante il giorno", "usa il letto solo per dormire", "evita di guardare frequentemente l'orologio quando sei a letto", "se non ti addormenti entro 20 minuti, esci dal letto, effettua un'attività di rilassamento e poi ritorna a letto".
- *Cognitive Behavioral Therapy*: è una combinazione di terapia cognitiva con trattamenti comportamentali (ad esempio *Stimulus Control*) con o senza rilassamento. Ha l'obiettivo di cambiare le credenze scorrette e le aspettative negative riguardo al sonno del paziente. Utilizza un metodo psicoterapeutico per ricostruire i percorsi cognitivi con concetti positivi e

appropriati riguardo al sonno e al suo effetto. Comuni distorsioni cognitive identificate durante il trattamento includono: “non posso dormire senza farmaci”, “ho un disequilibrio chimico”, “se non riesco a dormire dovrei stare nel letto a riposare”, “la mia vita sarà rovinata se non riesco a dormire”.

- *Relaxation Training*: è costituito da rilassamento muscolare progressivo, immaginazione guidata, respirazione addominale. Spesso associato a *Cognitive Behavioural Therapy*, propone un rilassamento muscolare progressivo di vari distretti.

Secondo le linee guida sulla gestione dell'insonnia⁽¹⁾, la sola educazione riguardo all'igiene del sonno non risulta di comprovata efficacia, ma può essere associata a specifiche terapie cognitive e comportamentali. Di conseguenza è utile, ma in associazione con altre proposte terapeutiche, fornire indicazioni ed educare il paziente riguardo le strategie ambientali (luce/buio, temperatura, *design* della camera da letto), consigliando l'adozione di uno stile di vita attivo e di una dieta corretta, evitando l'eccessivo uso di caffeina e liquidi.

Terapia farmacologica⁽¹⁾

Gli obiettivi della terapia farmacologica sono quelli di migliorare la qualità e la quantità del sonno, promuovere le funzioni giornaliere, ridurre la latenza del sonno e il numero di risvegli durante la notte e aumentare la durata totale del riposo. La scelta del farmaco, effettuata da personale medico competente, si basa sui seguenti fattori: tipologia dei sintomi, obiettivo del trattamento, terapie precedenti, preferenze del paziente, costo, disponibilità del trattamento, comorbidità, controindicazioni, interazioni con altri farmaci, effetti collaterali.

Sebbene le linee guida per il trattamento dell'insonnia non prendano in considerazione l'attività fisica⁽¹⁾, questa è una scelta terapeutica proposta da alcuni studi per la sua efficacia nel miglioramento della qualità del sonno in soggetti senza disturbi muscolo-scheletrici. Infatti è stato riscontrato che un programma strutturato e regolare di attività fisica ha effetti significativi nella riduzione del disturbo del sonno^(19, 20, 21).

Considerando, inoltre, che l'attività fisica viene proposta per il trattamento del dolore muscolo-scheletrico dalle più recenti linee guida⁽²²⁾, potrebbe rappresentare una strategia utile in coloro che presentano dolore e contestualmente disturbi del sonno.

Il ruolo dell'attività fisica è sostenuto dagli effetti neurofisiologici indotti dalla stessa, che potrebbero modificare il substrato biologico implicato nella relazione tra disturbo del sonno e dolore. Ad esempio l'esercizio fisico induce la liberazione da parte dell'ipotalamo di neurotrasmettitori, come le endorfine⁽²³⁾, i cui ridotti livelli sono stati invece riscontrati in entrambe le condizioni di disturbo del sonno e dolore^(11, 13).

Inoltre, considerando i benefici sulla salute, il ridotto costo, i minimi effetti collaterali e l'accessibilità, l'attività fisica è un'opzione terapeutica non farmacologica da considerare^(19, 20).

2. MATERIALI E METODI

2.1 Banche dati e stringhe di ricerca

Per soddisfare gli obiettivi del lavoro di tesi, è stata condotta una revisione sistematica nel periodo da novembre 2018 a marzo 2019 compresi.

Le banche dati biomediche *online* consultate sono state *Medline* (motore di ricerca *PubMed*), *Web of Science* e *Cochrane Library*. È stata inoltre esaminata la bibliografia degli articoli inclusi per ulteriori studi potenzialmente eleggibili.

Per il reperimento degli articoli scientifici sono state individuate le parole chiave che in seguito sono state combinate con gli operatori booleani (OR e AND) e con la funzione MESH per la formulazione delle stringhe di ricerca (Tabella I).

Tabella I. Stringhe di ricerca utilizzate nelle relative banche dati biomediche *online*

BANCA DATI	STRINGA DI RICERCA
M E D L I N E	1 ((((((((("sleep disorder*") OR "sleep disturb*") OR "sleep deprivation") OR "sleep quality") OR "sleep quantity") OR "sleep hygiene") OR "sleep habit*") OR sleep) OR insomnia) OR "insomnia symptom*") OR dyssomnia) AND (((("low back pain" [Mesh]) OR lumbago) OR "low* back pain") OR "low back ache") OR "back pain") OR "back disorder*") AND (((("risk factor*") OR predictor*) OR "prognostic factor*") OR "prognostic indicator*") OR relation*) OR correlation) OR "prospect*")
W E B O F S C I E N C E	1 ((((((((("sleep disorder*") OR "sleep disturb*") OR "sleep deprivation") OR "sleep quality") OR "sleep quantity") OR "sleep hygiene") OR "sleep habit*") OR sleep) OR insomnia) OR "insomnia symptom*") OR dyssomnia) AND (((("low back pain" [Mesh]) OR lumbago) OR "low* back pain") OR "low back ache") OR "back pain") OR "back disorder*") AND (((("risk factor*") OR predictor*) OR "prognostic factor*") OR "prognostic indicator*") OR relation*) OR correlation) OR "prospect*")
C O C H R A N E	1 (("sleep disorder*") OR ("sleep disturb*") OR ("sleep deprivation") OR ("sleep quality") OR ("sleep quantity") OR ("sleep hygiene") OR ("sleep habit*") OR (sleep) OR (insomnia) OR ("insomnia symptom*") OR (dyssomnia)) AND (("low back pain") OR (lumbago) OR ("low* back pain") OR ("low back ache") OR ("back pain") OR ("back disorder*")) AND (("risk factor*") OR (predictor*) OR ("prognostic factor*") OR ("prognostic indicator*") OR (relation*) OR (correlation) OR ("prospect*"))

2.2 Criteri di inclusione ed esclusione

Gli articoli ammessi nella sezione risultati sono stati selezionati secondo i seguenti parametri.

Tipologia degli studi: si è scelto di includere solamente studi di coorte, ovvero studi longitudinali condotti in un determinato arco temporale con l'intento di osservare un fenomeno. Sono stati accettati anche studi di coorte con rilevazioni ripetute. Sono stati esclusi studi con altri disegni di ricerca, anche studi caso-controllo o trasversali che non rappresentano lo strumento più affidabile per l'analisi del rapporto causale. Inoltre sono stati selezionati unicamente gli articoli disponibili come *full text*, redatti in lingua italiana, inglese e spagnola. Non sono stati posti limiti cronologici di pubblicazione degli studi data l'intenzione di condurre una revisione sistematica.

Tipologia dei partecipanti: sono stati inclusi studi i cui partecipanti fossero adulti (età ≥ 18 anni dichiarato come criterio di inclusione o dato reperito come informazione demografica), che alla *baseline* avessero almeno una delle seguenti condizioni: LBP o disturbo del sonno. Non sono stati ammessi studi con partecipanti donne in gravidanza o in fase *post-partum*.

Tipologia di variabili:

- LBP acuto o cronico, auto-riportato o accertato con visita medica. Sono stati accettati anche studi con pazienti con dolore al rachide e dolore riferito lungo gli arti inferiori ma sono stati esclusi studi che considerano LBP dichiaratamente di tipo specifico (per esempio radicolopatia, stenosi, post-chirurgia di colonna);
- disturbo del sonno auto-riportato o accertato con visita medica.

Tipologia di relazione tra le variabili: l'obiettivo di indagare la relazione tra disturbo del sonno e LBP è stato considerato come criterio di eleggibilità, senza restrizioni sul tipo di relazione. Sono stati altresì ammessi studi che considerano altri tipi di disturbi muscolo-scheletrici e di fattori psico-sociali, purché siano riportati separatamente i risultati relativi alla relazione tra disturbo del sonno e LBP (*outcome* considerati per LBP: presenza di LBP, dolore, disabilità, durata e frequenza degli episodi; *outcome* considerati per il disturbo del sonno: presenza di disturbo del sonno, gravità, frequenza). Sono stati esclusi studi che indagano la relazione tra disturbo del sonno e LBP che prevedono come *outcome* fattori

correlati al LBP ma che non forniscono informazioni rispetto alla condizione clinica (per esempio: assenteismo al lavoro, pensione di invalidità, tasso di ospedalizzazione, ricorso a farmaci).

2.3 Processo di screening

Una prima selezione è stata eseguita sulla base del titolo; una seconda e più approfondita valutazione è stata effettuata dopo la lettura dell'*abstract*; l'inclusione finale è stata condotta per lettura del testo integrale, rispettando le indicazioni del PRISMA *Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)* per il *reporting* delle revisioni sistematiche⁽²⁴⁾.

Lo *screening* per la selezione degli articoli ammessi nei risultati è stata svolta da ciascuno dei due revisori (Irene Maini e collega Laura Valentinelli) in maniera indipendente; in caso di incertezza è stato richiesto il giudizio di un terzo revisore (relatrice Valentina Lazzari).

In caso di difficile reperimento del testo integrale, questo è stato richiesto tramite il sistema *Network Inter-Library Document Exchange (NILDE)* offerto dall'Università degli Studi di Genova.

2.4 Valutazione della qualità metodologica

Per valutare la qualità degli studi è stato utilizzato lo STROBE *Statement (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology)*, linee guida per il *reporting* degli studi osservazionali⁽²⁵⁾.

Si tratta di una *checklist* di 22 elementi e, sebbene non sia stata strutturata con lo scopo di valutare la qualità metodologica ma come linea guida per la pubblicazione di studi osservazionali, attualmente rappresenta un ottimo strumento in grado di permettere un'analisi critica e una corretta descrizione di tali studi^(25, 26).

Gli elementi riguardano il titolo e l'*abstract* dell'articolo (elemento 1), l'introduzione (2-3), la sezione dei metodi (4-12), dei risultati (13-17), della discussione (18-21) e informazioni supplementari riguardanti il finanziamento e il ruolo dei finanziatori (22). Diciotto elementi sono comuni a tutti gli studi osservazionali (studio di coorte, caso-controllo, trasversale), mentre quattro elementi (6, 12, 14, 15) sono specifici per i diversi disegni di studio⁽²⁶⁾. La *checklist* utilizzata in questo lavoro riguarda gli studi di coorte prospettici.

I due autori (Irene Maini e collega Laura Valentinelli) hanno eseguito separatamente la valutazione della qualità degli studi.

2.5 Estrazione dei risultati

Per l'estrazione dei risultati dagli studi inclusi sono stati concordati i seguenti elementi principali, semplificati in tabelle:

- tipo e durata dello studio;
- criteri di eleggibilità dei partecipanti;
- caratteristiche della popolazione al *baseline*: numero di soggetti inclusi, genere, età, presenza/assenza di disturbo del sonno e LBP;
- obiettivo dello studio;
- modalità di *assessment* della variabile indipendente e della variabile dipendente;
- fattori confondenti considerati;
- risultati dall'analisi statistica della relazione tra le variabili (per i dati statisticamente significativi sono stati indicati, quando presenti, i valori di *Odds Ratio* (OR) e *Relative Risk* (RR) e relativo intervallo di confidenza (CI) e valore di *p-value*, ove possibile aggiustati per i fattori di confondimento considerati da ciascuno studio).

3. RISULTATI

3.1 Selezione degli studi

Il processo di selezione degli studi è illustrato tramite il Diagramma di flusso secondo le linee guida del *PRISMA Statement* (Figura 5).

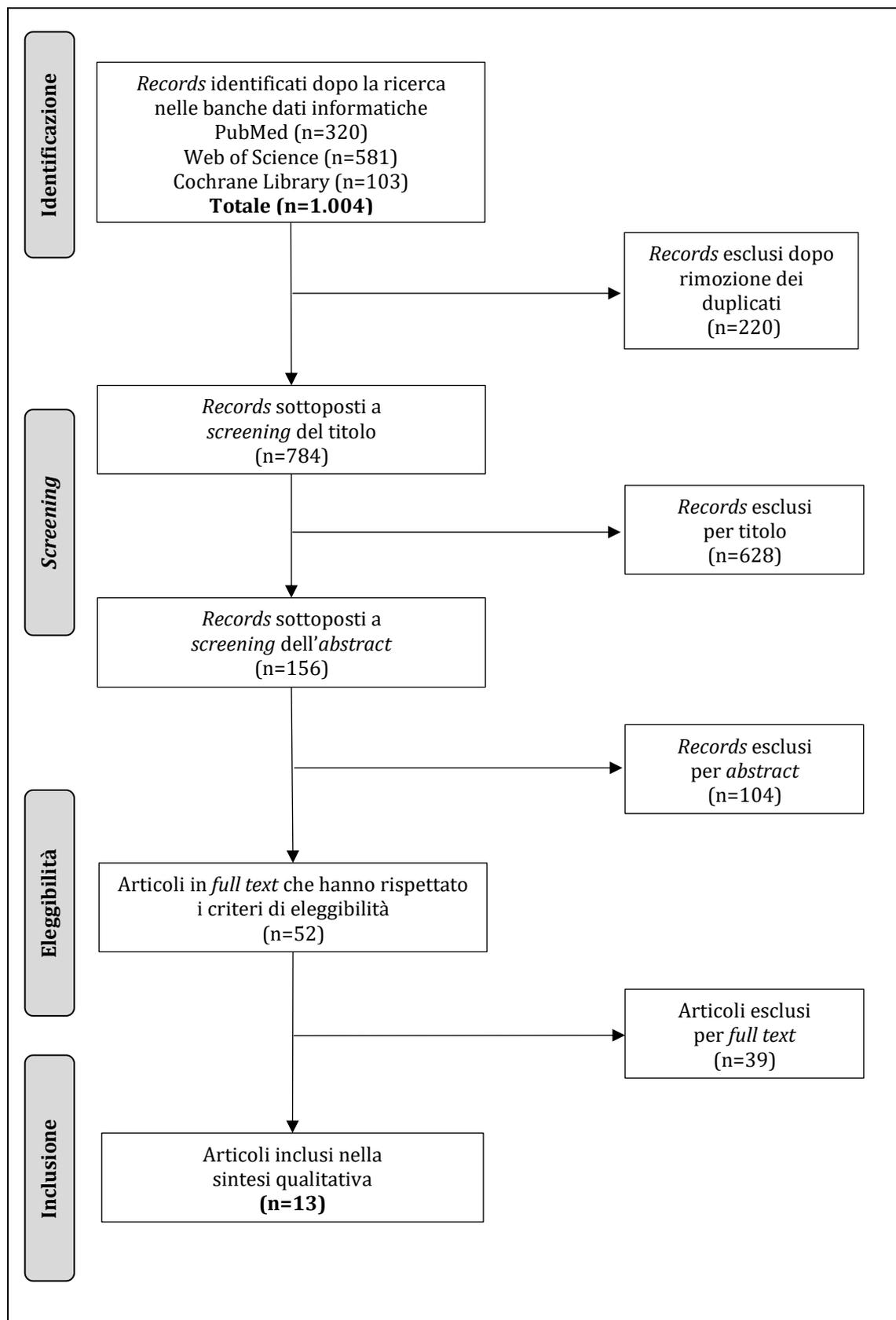
Dalla ricerca nelle banche dati biomediche online consultate è risultato un totale di 1.004 *records*.

Dopo rimozione dei duplicati (n=220), sono stati sottoposti a *screening* 784 *records*. Si è poi proceduto ad effettuare una prima esclusione per titolo (n=628) e poi per *abstract* (n=104).

In seguito alla lettura dei *full text* ammessi all'eleggibilità (n=52), 13 articoli sono stati inclusi nella sezione risultati.

Dall'analisi della bibliografia degli articoli selezionati non sono emersi ulteriori studi includibili nei risultati della tesi.

Figura 5. Diagramma di flusso del processo di raccolta, selezione e inclusione degli articoli (PRISMA Statement)



3.2 Qualità metodologica degli studi

La valutazione della qualità metodologica degli studi condotta con la *checklist* STROBE è illustrata nella Tabella II.

Per la comprensione della stessa si fa riferimento alla seguente legenda:

✓: criterio soddisfatto

✗: criterio non soddisfatto

✓✗: criterio soddisfatto parzialmente

Gli item 6, 12, 14 e 15 sono stati inseriti riferendosi agli studi di coorte, unica tipologia di studio inclusa nel lavoro di tesi.

La *checklist* STROBE vuole essere considerata come la quantità di elementi caratterizzanti uno studio osservazionale presenti in una ricerca: più sono i criteri soddisfatti, più il gruppo di ricerca ha cercato di esplicitare tutti i passaggi metodologici e valutativi e ha saputo sottolineare i limiti del proprio lavoro.

Poiché la *checklist* STROBE non nasce con lo scopo di valutare la qualità metodologica degli studi, l'analisi effettuata in base alla presenza/assenza di soddisfazione dei criteri. Nel complesso nel *reporting* degli studi inclusi, sono stati soddisfatti la maggior parte degli elementi, sebbene siano spesso riscontrati criteri soddisfatti solo parzialmente. Sulla base di tale criterio di valutazione, è possibile ritenere che gli studi inclusi siano stati redatti con una discreta qualità metodologica.

Nell'Allegato 1 inserito in appendice è disponibile la versione integrale e in lingua inglese originale della *checklist* STROBE.

Tabella II. Analisi della qualità metodologica degli studi di coorte secondo *checklist* STROBE

	Elemento	Miranda <i>et al.</i> , 2008 ⁽²⁷⁾	Gurcay <i>et al.</i> , 2009 ⁽²⁸⁾	Agmon e Armon, 2014 ⁽²⁹⁾	Alsaadi <i>et al.</i> , 2014 ⁽³⁰⁾	Alsaadi <i>et al.</i> , 2014b ⁽³¹⁾	Mork <i>et al.</i> , 2014 ⁽³²⁾	Lusa <i>et al.</i> , 2015 ⁽³³⁾	Axen, 2016 ⁽³⁴⁾	Rassmussen-Bar <i>et al.</i> , 2017 ⁽³⁵⁾	Elfering <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁶⁾	Kovacs <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁷⁾	Pakpour <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁸⁾	Yabe <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁹⁾	
TITOLO E ABSTRACT															
Tipo di studio	1a	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Informazioni <i>abstract</i>	1b	✓✗	✓	✓	✓	✓✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
INTRODUZIONE															
Premesse/razionale	2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Obiettivi	3	✓✗	✓✗	✗	✓✗	✓✗	✓	✓✗	✓✗	✓✗	✓	✓	✓	✓✗	
METODI															
Disegno di studio	4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓✗	✓✗	✗	✓✗	✓	✓	
Contesto	5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓✗	✓✗	✓	✗	✓	✓	✓	
Partecipanti	6a	✓✗	✓	✓	✓✗	✓✗	✓	✗	✓✗	✓	✓✗	✓✗	✓	✗	
	6b	✓✗	✓✗	✓✗	✓✗	✗	✓✗	✓✗	✓✗	✓✗	✓✗	✓✗	✗	✓✗	
Variabili	7	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓✗	✓	✓✗	✓	✓	✓	
Rilevazione dei dati	8	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Errori sistematici	9	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	
Dimensioni studio	10	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	
Variabili quantitative	11	✓✗	✓✗	✗	✓	✓	✓✗	✓✗	✓	✓✗	✗	✓	✓✗	✓✗	
Metodi statistici	12a	✓✗	✓	✓✗	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	
	12b	✓	✓	✓	✓✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓✗	✓✗	
	12c	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✓	
	12d	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	
	12e	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	

	Elemento	Miranda <i>et al.</i> , 2008 ⁽²⁷⁾	Gurcay <i>et al.</i> , 2009 ⁽²⁸⁾	Agmon e Armon, 2014 ⁽²⁹⁾	Alsaadi <i>et al.</i> , 2014 ⁽³⁰⁾	Alsaadi <i>et al.</i> , 2014b ⁽³¹⁾	Mork <i>et al.</i> , 2014 ⁽³²⁾	Lusa <i>et al.</i> , 2015 ⁽³³⁾	Axen, 2016 ⁽³⁴⁾	Rasmussen-Bar <i>et al.</i> , 2017 ⁽³⁵⁾	Elfering <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁶⁾	Kovacs <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁷⁾	Pakpour <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁸⁾	Yabe <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁹⁾
RISULTATI														
Partecipanti	13a	✓	✗	✓	✓✗	✓	✓	✓	✓✗	✓✗	✓	✓	✓✗	✓✗
	13b	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗
	13c	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✓
Dati descrittivi	14a	✓	✓✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓✗	✓	✓	✓	✓	✓
	14b	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓
	14c	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✗
Dati di esito	15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Risultati principali	16a	✓✗	✓	✓✗	✓	✓	✓✗	✓✗	✓	✓	✓	✓	✓✗	✓✗
	16b	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓
	16c	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓
Altre analisi	17	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
DISCUSSIONE														
Risultati principali	18	✓✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Limiti	19	✓	✓✗	✓	✓	✓✗	✓	✓	✓✗	✓	✓	✓	✓	✓
Interpretazione	20	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Generalizzabilità	21	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓
ALTRE INFORMAZIONI														
Finanziamento	22	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	TOT	17 ✓ 8 ✓✗ 9 ✗	16 ✓ 5 ✓✗ 13 ✗	21 ✓ 3 ✓✗ 10 ✗	19 ✓ 5 ✓✗ 10 ✗	19 ✓ 4 ✓✗ 11 ✗	22 ✓ 3 ✓✗ 9 ✗	20 ✓ 5 ✓✗ 9 ✗	17 ✓ 9 ✓✗ 8 ✗	21 ✓ 5 ✓✗ 8 ✗	23 ✓ 3 ✓✗ 8 ✗	25 ✓ 3 ✓✗ 6 ✗	22 ✓ 4 ✓✗ 8 ✗	21 ✓ 6 ✓✗ 7 ✗

3.3 Sintesi dei risultati degli studi

In Tabella III sono illustrate le principali caratteristiche degli studi inclusi.

I 13 studi di coorte ammessi nella sintesi qualitativa differenziano per tipo di design:

- 10^(27, 28, 29, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39) sono studi di coorte che indagano la relazione tra variabile dipendente e indipendente con una singola rilevazione al *follow-up* (durata minima=3 mesi⁽³⁷⁾, durata massima=13 anni⁽³³⁾, durata media=3 anni);
- 3^(30, 31, 34) sono studi di coorte che studiano la relazione tra le due variabili con rilevazioni ripetute, giornaliere o settimanali (durata minima=1 settimana⁽³¹⁾, durata massima=6 mesi⁽³⁴⁾, durata media=3 mesi).

Il totale dei soggetti inclusi e analizzati negli studi è di 42.191 (campione minimo di 77 soggetti⁽³¹⁾ e massimo di 26.896⁽³²⁾).

L'età dei partecipanti è compresa tra i 18 e i 67 anni, con un'età media di 41-45 anni.

Tutti gli studi includono sia partecipanti di genere femminile che maschile, eccetto 1 che ha ammesso solo uomini⁽³³⁾.

4 studi includono specificatamente soggetti con occupazione lavorative: lavoratori in genere⁽³⁶⁾, operai⁽²⁷⁾, impiegati^(27, 29), vigili del fuoco professionisti⁽³³⁾. 1 studio include una popolazione specifica di soggetti sopravvissuti a calamità naturali⁽³⁹⁾.

Nella Tabella IV sono riportati in maniera sintetica i risultati di ciascuno studio.

In 12 studi viene indagata la relazione tra disturbo del sonno, considerato come variabile indipendente, e LBP, considerato come variabile dipendente, esaminando il disturbo del sonno come fattore di rischio per l'insorgenza di LBP^(27, 29, 32, 36, 39), come fattore prognostico per la persistenza di LBP (ricorrenza o cronicizzazione)^(28, 33, 35, 38, 39), come fattore preventivo o prognostico positivo per l'insorgenza o la cronicizzazione di LBP^(37, 38, 39). 2 si occupano invece di come il disturbo del sonno aggravi la sintomatologia del LBP^(30, 31).

La relazione inversa tra LBP, considerato variabile indipendente, e disturbo del sonno, variabile dipendente, viene esplorata in 3 studi. Nel dettaglio 1 studio considera il LBP come fattore di rischio per il peggioramento del disturbo del sonno⁽²⁹⁾ e 2 studi indagano la relazione tra modifiche della condizione clinica di

LBP (intensità e durata dei sintomi) e modifiche dei parametri del disturbo del sonno^(31, 34).

Inoltre l'intento di 2 studi è di individuare quali fattori e in che modo questi influenzano il tipo di relazione disturbo del sonno-LBP: 1 studio considera il parametro di *Body Mass Index* (BMI) e il livello di attività fisica⁽³²⁾, 1 la durata del LBP e la presenza di sintomi depressivi/ansiogeni⁽³¹⁾.

Le modalità di *assessment* delle variabili risultano essere eterogenee. Nella quasi totalità degli studi il disturbo del sonno viene auto-riportato dai partecipanti, 8 di questi propongono scale o item di scale validate per l'indagine della qualità del sonno^(28, 29, 30, 31, 36, 37, 38, 39). In 1 solo caso, oltre all'indagine soggettiva, il disturbo del sonno viene studiato in maniera oggettiva tramite strumentazione⁽³¹⁾.

Anche per quanto riguarda l'*assessment* della variabile LBP, la condizione clinica viene prevalentemente auto-riportata, 5 studi si avvalgono di scale e questionari validati, ad esempio *Visual Analogue Scale* (VAS) e *Roland Morris Disability Questionnaire* (RMDQ)^(28, 30, 31, 37, 38), 1 solo studio prevede intervista e visita medica⁽²⁹⁾.

Rispetto ai fattori confondenti, 4 studi non ne fanno menzione^(28, 34, 35, 36), gli altri 9 considerano i seguenti fattori:

- dati anagrafici (genere, età): 8 studi^(27, 29, 30, 32, 33, 37, 38, 39);
- condizione lavorativa (tipo di occupazione e esposizione a fattori di rischio psico-sociali legati al contesto lavorativo): 6 studi^(27, 32, 33, 37, 38, 39);
- stile di vita (fumo, alcol, peso, attività fisica): 7 studi^(27, 29, 32, 33, 37, 38, 39);
- fattori psico-sociali (ansia, depressione): 7 studi^(27, 30, 31, 32, 37, 38, 39);
- condizioni generali di salute (comorbidità, dolore in altri distretti): 3 studi^(27, 33, 39);
- caratteristiche cliniche del LBP (durata episodi, intensità del dolore, disabilità): 4 studi^(30, 31, 37, 38).

Dei 13 articoli inclusi e analizzati, 8 hanno riportato i dati attraverso il valore di *Odds Ratio* (OR)^(27, 28, 29, 33, 35, 37, 38, 39), 2 il valore di *Relative Risk* (RR)^(32, 34). 3 hanno utilizzato il coefficiente β ^(30, 31, 36); per 1 di questi studi⁽³⁶⁾ è stato possibile ricavare il valore di OR secondo la formula $\ln(OR) = \beta \rightarrow OR = e^\beta$.

Considerate tali caratteristiche e con dovute considerazioni, gli studi appaiono confrontabili in una sintesi qualitativa.

Tabella III. Principali caratteristiche degli studi inclusi

AUTORE, ANNO	TIPO DI STUDIO		CRITERI DI ELEGGIBILITÀ		POPOLAZIONE			
	DISEGNO	FOLLOW-UP	INCLUSIONE	ESCLUSIONE	N.	GENERE	ETÀ	BASELINE
Miranda <i>et al.</i> , 2008 ⁽²⁷⁾	Studio di coorte	1 anno	Impiegati e operai (<i>white collar</i> e <i>blue collar</i>)	Presenza di LBP, o patologie reumatiche, o lavoro <i>part-time</i>	1.676	26% F; 74% M	19-67 anni	-senza LBP (100%) -con disturbo del sonno (85%) -senza disturbo del sonno (15%)
Gurcay <i>et al.</i> , 2009 ⁽²⁸⁾	Studio di coorte	12 settimane	Non dichiarati	LBP cronico > 3 settimane, o presenza di <i>red flags</i>	91	36% F, 64% M	37,9 ± 10,3 anni (18-60)	-con LBP acuto < 3 settimane (100%) -con disturbo del sonno (29%) -senza disturbo del sonno (71%)
Agmon e Armon, 2014 ⁽²⁹⁾	Studio di coorte	18 mesi e 35 mesi	Lavoratori impiegati	Presenza di <i>red flags</i> , o gravidanza, o allattamento, o utilizzo di farmaci per il sonno	(1)1.356	(1)24% F, 76% M	(1)45,45 ± 8,50 anni	(Obiettivo 1): -senza <i>back pain</i> persistente per 3 mesi (100%) -con o senza disturbo del sonno
					(2)1.527	(2)26% F, 74% M	(2)45,55 ± 8,53 anni	(Obiettivo 2): -con <i>back pain</i> persistente per 3 mesi (100%) -con o senza disturbo del sonno
Alsaadi <i>et al.</i> , 2014a ⁽³⁰⁾	Studio di coorte con rilevazioni ripetute	12 settimane (1 a settimana)	Presenza di LBP, con o senza dolore agli arti inferiori, < 6 settimane	Presenza di <i>red flags</i> , o chirurgia spinale negli ultimi 6 mesi, o utilizzo di farmaci psichiatrici, o gravidanza	1.246	46% F, 54% M	44,2 ± 15,7 anni	-con LBP acuto < 6 settimane (100%) -con o senza disturbo del sonno

AUTORE, ANNO	TIPO DI STUDIO		CRITERI DI ELEGGIBILITÀ		POPOLAZIONE			
	DISEGNO	FOLLOW-UP	INCLUSIONE	ESCLUSIONE	N.	GENERE	ETÀ	BASELINE
Alsaadi <i>et al.</i> , 2014 ⁽³¹⁾	Studio di coorte con rilevazioni ripetute	1 settimana (2 al giorno)	Età compresa tra 18 e 79 anni, e presenza di LBP con o senza dolore agli arti inferiori	Presenza di <i>red flags</i> , o chirurgia spinale negli ultimi 6 mesi, o diagnosi di altri disturbi del sonno o patologie mentali, o turnisti, o utilizzo di farmaci per di il disturbo del sonno	77	51% F, 49% M	43,9 ± 15,4 anni (18-79)	-con LBP aspecifico (100%) -con o senza disturbo del sonno
Mork <i>et al.</i> , 2014 ⁽³²⁾	Studio di coorte	11 anni	Non dichiarati	Età < 20 anni, o presenza di gravi <i>impairment</i> fisici, o utilizzo quotidiano o settimanale di sedativi	26.896	50% F, 50% M	Circa 44 anni	-senza LBP cronico (100%) -senza disturbo del sonno (71%) -con disturbo del sonno (29%)
Lusa <i>et al.</i> , 2015 ⁽³³⁾	Studio di coorte	13 anni	Vigili del fuoco professionisti, e partecipazione al <i>follow up</i>	Non dichiarati	360	100% M	36 ± 5,4 anni	-con LBP (44%) -senza LBP (56%) -con disturbo del sonno (42%) -senza disturbo del sonno (58%)
Axen, 2016 ⁽³⁴⁾	Studio di coorte con rilevazioni ripetute	6 mesi (1 a settimana)	Presenza di LBP non specifico con o senza dolore agli arti inferiori	Presenza di LBP specifico, o gravidanza, o trattamento chiropratico nei 3 mesi precedenti	233	50% F, 50% M	44 ± 11,54 anni	-con LBP acuto ≤30 giorni o persistente >30 giorni (100%) -con disturbo del sonno (67%) -senza disturbo del sonno (33%)
Rasmussen -Barr <i>et al.</i> , 2017 ⁽³⁵⁾	Studio di coorte	4 anni	Non dichiarati	Età < 18 anni o > 61 anni, o LBP auto-riportato non di tipo occasionale	6.413	85% F, 15% M	42 ± 11 anni (18-61 anni)	-LBP occasionale (100%) -con disturbo del sonno (32%) -senza disturbo del sonno (68%)

AUTORE, ANNO	TIPO DI STUDIO		CRITERI DI ELEGGIBILITÀ		POPOLAZIONE			
	DISEGNO	FOLLOW-UP	INCLUSIONE	ESCLUSIONE	N.	GENERE	ETÀ	BASELINE
Elfering <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁶⁾	Studio di coorte	2 e 3 anni	Lavoratori, e età ≤ 65 anni	Presenza di LBP auto-riportato, o sindrome di <i>burnout</i> , o <i>drop out</i> al <i>follow-up</i>	405	39% F, 61% M	42,28 ± 11,11 anni (18-65 anni)	-senza LBP (100%) -con disturbi del sonno (40%) -senza disturbo del sonno (60%)
Kovacs <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁷⁾	Studio di coorte	3 mesi	LBP subacuto (≥14 giorni) o cronico (≥ 90 giorni) auto-riportato, e assenza di evento traumatico	Presenza di <i>red flags</i> , Impairment cognitivi (demenza)	461	67% F, 33% M	41 anni (21.64)	-LBP sub-acuto ≥ 14 giorni (73%) -LBP cronico ≥ 90 giorni (27%) -con disturbo del sonno (57%) -senza disturbo del sonno (43%)
Pakpour <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁸⁾	Studio di coorte	6 mesi	Età ≥ 18 anni, e diagnosi di LBP cronico (> 3 mesi) con dolore locale o riferito agli arti inferiori	Comorbidità, o pregressa chirurgia di colonna, o patologie specifiche	682	45% F, 55% M	41,15 ± 12,24 anni	-LBP cronico >3 mesi (100%) -con disturbo del sonno (48%) -senza disturbo del sonno (52%)
Yabe <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁹⁾	Studio di coorte	1 anno	Età ≥ 18 anni, e sopravvissuti al terremoto avvenuto in Giappone nel 2011	Non dichiarati	2.295	55% F, 45% M	≥ 18 anni	-con LBP (23%) -senza LBP (77%) -con disturbo del sonno (59%) -senza disturbo del sonno (41%)

Tabella IV. Sintesi dei risultati

<u>Legenda abbreviazioni utilizzate nella Tabella IV</u>				
VI = variabile indipendente		NS = non significativo		VAS = <i>Visual Analogue Scale</i>
VD = variabile dipendente		SS = statisticamente significativo		NRS = <i>Numeric Rating Scale</i>
BL = <i>baseline</i>		p = <i>p-value</i>		RMDQ = <i>Roland Morris Disability Questionnaire</i>
FU = <i>follow-up</i>		OR = <i>Odds Ratio</i>		PSQI = <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
LBP = <i>Low Back Pain</i>		RR = <i>Relative Risk</i>		BMI = <i>Body Mass Index</i>
BP = <i>Back Pain</i>		CI = <i>Confidence Interval</i>		
AUTORE, ANNO	SCOPO	ASSESSMENT VARIABILI	FATTORI CONFONDENTI	RISULTATI
Miranda <i>et al.</i> , 2008 ⁽²⁷⁾	(1) Indagare il disturbo del sonno (VI) come fattore di rischio per l'insorgenza di LBP (VD) in soggetti <i>pain-free</i> per range di età: (a) < 40 anni, (b) 40-49 anni e (c) ≥ 50 anni	<u>VI=disturbo del sonno:</u> auto-riportato (moderato=sonno disturbato o stanchezza mattutina per la maggior parte della settimana negli ultimi 3 mesi, severo=sonno disturbato e stanchezza mattutina) <u>VD=insorgenza di LBP:</u> auto-riportato (durata >7 giorni negli ultimi 12 mesi)	-età -genere -fattori di rischio lavorativi -fumo -peso -livello di attività fisica -distress psicologici -soddisfazione personale -patologie croniche -dolore in altri distretti corporei	Disturbo del sonno → LBP (1a) <40 anni: -relazione NS tra disturbo del sonno moderato alla BL e LBP al FU* -relazione NS tra disturbo del sonno severo alla BL e LBP al FU* (1b) 40-49 anni: -relazione NS tra disturbo del sonno moderato alla BL e LBP al FU* -relazione SS (p<0,05) tra disturbo del sonno severo alla BL e LBP al FU (OR*=2,3; 95% CI=1,3-4,3) (1c) ≥50 anni: -relazione SS (p<0,05) tra disturbo del sonno moderato alla BL e LBP al FU (OR*=2,0; 95% CI=1,3-3,0) -relazione SS (p<0,05) tra disturbo del sonno severo alla BL e LBP al FU (OR*=2,1; 95% CI=1,0-4,6) *rispetto a soggetti senza disturbo del sonno alla BL che sviluppano LBP al FU
Gurcay <i>et al.</i> , 2009 ⁽²⁸⁾	(1) Indagare il disturbo del sonno (VI) come fattore prognostico negativo per la cronicizzazione di LBP (VD) in soggetti con LBP acuto	<u>VI=disturbo del sonno:</u> 5 <i>items</i> del <i>Nottingham Health Profile attuale</i> <u>VD=LBP cronico:</u> VAS ≥ 1/10 e RMDQ ≥ 5/24 in 12 settimana senza risoluzione	Non dichiarati	(1) Disturbo del sonno → LBP: relazione NS tra disturbo del sonno alla BL e cronicizzazione del LBP al FU rispetto ai soggetti senza cronicizzazione

AUTORE, ANNO	SCOPO	ASSESSMENT VARIABILI	FATTORI CONFONDENTI	RISULTATI
Agmon e Armon, 2014 ⁽²⁹⁾	<p>(1) Indagare il peggioramento del disturbo del sonno (VI) come fattore di rischio per l'insorgenza di BP (VD) in soggetti <i>pain-free</i></p> <p>(2) Indagare l'insorgenza di BP (VD) come fattore di rischio per il peggioramento del disturbo del sonno (VI)</p>	<p><u>Variabile₁</u>= <u>peggioremento del disturbo del sonno</u>: <i>Athens Insomnia Scale</i> (1=disturbo del sonno mai-7=disturbo del sonno sempre)</p> <p><u>Variabile₂</u>=<u>insorgenza di BP</u>: visita e intervista medica (durata > 3 mesi)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -caratteristiche anagrafiche (età, genere, livello di scolarizzazione) -stili di vita (attività fisica, condizioni di salute, fumo) -caratteristiche antropometriche (altezza e peso come parametro di BMI) 	<p>(1) Disturbo del sonno→BP: relazione SS ($p<0,05$) tra peggioramento del disturbo del sonno dalla BL al FU₁ e insorgenza di BP persistente al FU₂ (OR=1,40; 95% CI=1,10-1,71) rispetto ai soggetti con disturbo del sonno solo alla BL</p> <p>(2) BP→disturbo del sonno: relazione NS tra insorgenza di BP al FU₁ e peggioramento del disturbo del sonno dal FU₁ al FU₂ rispetto ai soggetti con disturbo del sonno solo al FU₁</p>
Alsaadi <i>et al.</i> , 2014a ⁽³⁰⁾	(1) Indagare il disturbo del sonno (VI) come fattore aggravante la sintomatologia (VD) in soggetti con LBP acuto	<p><u>VI=disturbo del sonno</u>: <i>item</i> 6 PSQI negli ultimi 7 giorni (punteggio 0=qualità del sonno eccellente-3=qualità del sonno pessima)</p> <p><u>VD=dolore LBP</u>: NRS nelle ultime 24 ore</p>	<ul style="list-style-type: none"> -anagrafiche (età, genere) -durata dell'episodio -intensità del dolore -numero di episodi precedenti -disabilità fisica -depressione -rischio di persistenza del dolore -compenso economico -dolore agli arti inferiori -numero di giorni con limitazioni 	<p>(1) Disturbo del sonno→LBP:</p> <ul style="list-style-type: none"> -un decremento di 1 punto della qualità del sonno correla SS ($p<0,001$) con un aumento di 2,00 punti ($\beta=2,00$; 95% CI=1,90-2,08) dell'intensità del dolore <p>Interpretazione del risultato:</p> <ul style="list-style-type: none"> -un'eccellente qualità del sonno (0/3) correla ad un'intensità di dolore di 1,08/10 -una buona qualità del sonno (1/3) correla ad un'intensità di dolore di 3,16/10 -una scarsa qualità del sonno (2/3) correla ad un'intensità di dolore di 5,24/10 -una pessima qualità del sonno (3/3) correla ad un'intensità di dolore di 7,32/10

AUTORE, ANNO	SCOPO	ASSESSMENT VARIABILI	FATTORI CONFONDENTI	RISULTATI
Alsaadi <i>et al.</i> , 2014b ⁽³¹⁾	<p>(1) Indagare il disturbo del sonno (VI) come fattore aggravante la sintomatologia da LBP (VD) il giorno seguente in soggetti con LBP</p> <p>(2) Indagare la sintomatologia da LBP (VI) come fattore aggravante il disturbo del sonno (VD) nella notte seguente in soggetti con LBP</p> <p>(3) Capire se la durata del dolore, la modalità di indagine del disturbo del sonno, la presenza di sintomi depressivi/ansiosi influenzano la suddetta relazione</p>	<p><u>Variabile₁ = LBP</u></p> <p>-dolore al mattino: NRS</p> <p>-dolore diurno medio: NRS</p> <p><u>Variabile₂ = disturbo del sonno</u></p> <p>-parametri del sonno: <i>Pittsburgh Sleep Diary</i> (misurazione soggettiva) e apparecchio <i>Armband</i> (misurazione oggettiva per sottogruppo di 49 soggetti)</p> <p>-qualità del sonno: NRS</p> <p><u>Altre variabili=</u></p> <p>-durata del dolore auto-riportata</p> <p>-depressione e ansia: DASS-21 (<i>Depression, Anxiety and Stress Scale</i>)</p>	<p>Considerati:</p> <p>-durata del dolore</p> <p>-sintomi depressivi/ansiosi</p>	<p>(1) Disturbo/qualità del sonno→LBP:</p> <p>-un miglioramento di 1 punto per la qualità del sonno correla SS ($p<0,001/p=0,01$) ad una diminuzione di 0,26 punti per il dolore mattutino (effetto $\beta=0,26$; 95% CI=0,36-0,17) e di 0,11 punti per il dolore diurno medio (effetto $\beta=0,11$; 95% CI=0,19-0,02)</p> <p>-nel complesso relazione SS ($p<0,05$) tra e parametri <i>sleep efficiency</i> e <i>waking after sleep onset</i> rilevati con diario e <i>Armband</i> e modifiche del dolore mattutino e diurno medio (effetto $\beta=0,004-0,022$)</p> <p>-nel complesso relazione NS tra parametri <i>total sleep</i> e <i>sleep onset latency</i> rilevati con diario e <i>Armband</i> e modifiche del dolore</p> <p>(2) LBP→disturbo/qualità del sonno</p> <p>-un aumento di 1 punto del dolore mattutino/dolore diurno medio correla SS ($p<0,001/p=0,008$) ad una diminuzione di 0,49/0,20 punti per la qualità del sonno (effetto $\beta=0,49$; 95% CI=0,61-0,38 / effetto $\beta=0,20$; 95% CI=0,35-0,05)</p> <p>-nel complesso relazione SS ($p<0,05$) tra modifiche del dolore e parametri <i>sleep efficacy</i> e <i>waking after onset</i> rilevati con diario e <i>Armband</i> (effetto $\beta=0,55-5,83$)</p> <p>-nel complesso relazione NS tra modifiche del dolore e parametri <i>total sleep</i> e <i>sleep onset latency</i> rilevati con diario e <i>Armband</i></p> <p>(3) La durata del dolore e la condizione di <i>distress</i> psicologico non influenzano la relazione</p>

AUTORE, ANNO	SCOPO	ASSESSMENT VARIABILI	FATTORI CONFONDENTI	RISULTATI
Mork <i>et al.</i> , 2014 ⁽³²⁾	<p>(1) Indagare il disturbo del sonno (VI) come fattore di rischio per l'insorgenza di LBP (VD) in soggetti senza LBP cronico</p> <p>(2) Indagare se e come questa relazione venga influenzata (a) dal livello di attività fisica e (b) dal BMI</p>	<p><u>VI=disturbo del sonno:</u> auto-riportato (assente=mai, saltuario=talvolta, frequente=spesso/ sempre nell'ultimo mese)</p> <p><u>VD=insorgenza di LBP:</u> auto-riportato (durata ≥ 3 mesi consecutivi nell'ultimo anno)</p> <p><u>Altre variabili=</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -attività fisica auto-riportata (ridotta se < 1 ora/settimana) -BMI (sovrappeso se ≥ 25 kg/m²) 	<p>Considerati:</p> <ul style="list-style-type: none"> -età -BMI -attività fisica -benessere psico-sociale -fumo -condizione lavorativa 	<p>(1) Disturbo del sonno \rightarrow LBP:</p> <ul style="list-style-type: none"> -donne: relazione SS ($p < 0,001$) tra disturbo del sonno saltuario alla BL e LBP al FU (RR*=1,32; 95% CI=1,22-1,43) -uomini: relazione SS ($p < 0,001$) tra disturbo del sonno saltuario alla BL e LBP al FU (RR*=1,30; 95% CI=1,18-1,43) -donne: relazione SS ($p < 0,001$) tra disturbo del sonno frequente alla BL e LBP al FU (RR*=1,66; 95% CI=1,41-1,95) -uomini: relazione SS ($p < 0,001$) tra disturbo del sonno frequente alla BL e LBP al FU (RR*=1,51; 95% CI=1,20-1,91) <p>*rispetto a soggetti dello stesso genere senza disturbo del sonno alla BL che sviluppano LBP al FU</p> <p>(2a) Livello di attività fisica:</p> <ul style="list-style-type: none"> -differenza NS tra disturbo del sonno saltuario + ridotta attività fisica vs + adeguata attività fisica alla BL nell'insorgenza di LBP al FU <p>(2b) BMI:</p> <ul style="list-style-type: none"> -differenza SS ($p < 0,001$) tra disturbo del sonno saltuario + aumentato BMI vs + adeguato BMI alla BL nell'insorgenza di LBP al FU
Lusa <i>et al.</i> , 2015 ⁽³³⁾	<p>(1) Indagare il disturbo del sonno (VI) come fattore prognostico per l'andamento del LBP (VD) in termini di (a) dolore locale lombare o (b) dolore irradiato lungo AI</p>	<p><u>VI=disturbo del sonno:</u> auto-riportato (moderato= disturbo del sonno o stanchezza diurna; severo=disturbo del sonno e stanchezza diurna)</p> <p><u>VD=LBP locale o irradiato:</u> auto-riportato (durata > 7 giorni nell'ultimo anno)</p>	<p>Considerati:</p> <ul style="list-style-type: none"> -età -dolore in altri distretti -infortuni lavorativi -fumo -carico lavorativo psico-fisico 	<p>(1a) Disturbo del sonno \rightarrow LBP con dolore locale lombare: relazione NS tra disturbo del sonno alla BL e LBP al FU per risoluzione/andamento intermittente e per nuovi episodi/cronicizzazione*</p> <p>(1b) Disturbo del sonno \rightarrow LBP con dolore irradiato AI: relazione NS tra disturbo del sonno alla BL e LBP al FU per risoluzione/andamento intermittente*</p> <p>-relazione SS ($p < 0,05$) tra disturbo del sonno alla BL e LBP al FU per nuovi episodi/cronicizzazione (OR*=2,4; 95% CI=1,2-4,7)</p> <p>*rispetto a soggetti senza disturbo del sonno e <i>pain-free</i> alla BL e al FU</p>

AUTORE, ANNO	SCOPO	ASSESSMENT VARIABILI	FATTORI CONFONDENTI	RISULTATI
Axen, 2016 ⁽³⁴⁾	(1) Indagare il dolore come fattore aggravante (VI) il disturbo del sonno (VD) in soggetti con LBP (a) acuto o (b) persistente nella settimana successiva	<u>VI=LBP</u> : numero di episodi di dolore durante la settimana precedente (LBP presente se ≥ 1 giorno su 7) <u>VD=disturbo del sonno</u> : numero di notti disturbate dal LBP durante la settimana precedente (disturbo del sonno presente se ≥ 2 notti su 7)	Non dichiarati	(1) LBP→disturbo del sonno: -relazione SS ($p<0,05$) tra 1 giorno di dolore e 2-7 notti disturbate nella settimana successiva (RR*=2,1; 95% CI=1,38-3,22) -relazione SS ($p<0,05$) tra 4-7 giorni di dolore e 2-7 notti disturbate nella settimana successiva (RR*=5,8; 95% CI=4,19-8,11) (1a) LBP acuto→disturbo del sonno: -relazione SS tra 1 giorno di dolore e 2-7 notti disturbate nella settimana successiva (RR*=5,03; 95% CI=2,20-11,53) -relazione SS tra 4-7 giorni di dolore e 2-7 notti disturbate nella settimana successiva (RR*=10,2; 95% CI=4,14-25,57) (1b) LBP persistente→disturbo del sonno -relazione NS tra 1 giorno di dolore e 2-7 notti disturbate nella settimana successiva* con differenza SS ($p=0,009$) rispetto a LBP acuto -relazione SS ($p<0,05$) tra 4-7 giorni di dolore e 2-7 notti disturbate nella settimana successiva (RR*=3,77; 95% CI=2,68-5,29) con differenza SS rispetto a LBP acuto ($p=0,043$) *rispetto a soggetti senza LBP nella settimana precedente (0 giorni su 7)
Rasmussen-Barr <i>et al.</i> , 2017 ⁽³⁵⁾	(1) Indagare il disturbo del sonno (a) moderato e (b) severo (VI) come fattore prognostico negativo nell'aumento degli episodi di LBP (VD) in soggetti con LBP occasionale	<u>VI=disturbo del sonno</u> : auto-riportato (assente, moderato=qualche volta, severo=spesso) <u>VD=aumento episodi di LBP</u> : auto-riportato (dolore almeno 2 giorni a settimana negli ultimi 6 mesi e conseguente disabilità)	Non dichiarati	(1a) Disturbo del sonno moderato→LBP: relazione SS ($p<0,001$) tra disturbo del sonno moderato alla BL e aumento episodi di LBP al FU (OR*=1,5; 95% CI=1,3-1,7) (1b) Disturbo del sonno severo→LBP: relazione SS tra disturbo del sonno severo alla BL e aumento episodi di LBP al FU (OR*=3,0; 95% CI=2,3-4,0) *rispetto a soggetti senza disturbo del sonno alla BL con aumento degli episodi di LBP al FU

AUTORE, ANNO	SCOPO	ASSESSMENT VARIABILI	FATTORI CONFONDENTI	RISULTATI
Kovacs <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁷⁾	(1) Indagare il disturbo del sonno (VI) come fattore prognostico positivo per il decorso del LBP (VD) in termini di (a) dolore e (b) disabilità in soggetti con LBP sub-acuto o cronico	<u>VI=qualità del sonno:</u> PSQI \leq 5/21 <u>VD=miglioramento del LBP</u> -dolore: riduzione \geq 1,5 punti su VAS rispetto al BL -disabilità: aumento \geq 2 punti al RMDQ rispetto al BL	Considerati: -età -genere -punteggio al baseline del LBP -depressione -catastrofizzazione	(1a) Disturbo del sonno \rightarrow dolore LBP: relazione NS tra qualità del sonno alla BL e miglioramento del dolore al FU* (1b) Disturbo del sonno \rightarrow disabilità LBP: relazione NS tra buona qualità del sonno alla BL e miglioramento della disabilità al FU* *rispetto a soggetti senza disturbo del sonno alla BL con miglioramento del LBP al FU
Pakpour <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁸⁾	(1) Indagare il disturbo del sonno (VI) come fattore prognostico per LBP (VD) persistente (a) auto-riportato e (b) quantificato con VAS in soggetti con LBP	<u>VI al BL e al FU=disturbo del sonno:</u> PSQI \geq 5/21 <u>VD al FU=LBP persistente</u> -auto-riportato: nessun cambiamento, peggio, molto peggio -VAS \geq 2/10	Considerati: -età -genere -occupazione lavorativa -durata del LBP -intensità del dolore -sintomi depressivi	(1a) Disturbo del sonno \rightarrow LBP persistente auto-riportato: -relazione SS tra disturbo del sonno a BL e LBP persistente a FU (OR*=1,50; 95% CI=1,09-2,17) -relazione SS tra sviluppo del disturbo del sonno (assente alla BL e presente al FU) e LBP persistente al FU (OR#=2,17; 95% CI=1,04-4,52) -relazione SS tra disturbo del sonno persistente (presente alla BL e al FU) e LBP persistente al FU (OR#=2,95; 95% CI=1,48-5,88) -relazione negativa SS tra risoluzione del disturbo del sonno (presente alla BL e assente al FU) e LBP persistente al FU (OR#=0,50; 95% CI=0,31-0,81) (1b) Disturbo del sonno \rightarrow LBP persistente con VAS: -relazione SS tra disturbo del sonno alla BL e LBP persistente al FU (OR*=2,48; 95% CI=1,62-3,70) -relazione SS tra sviluppo di disturbo del sonno (assente alla BL e presente al FU) e LBP persistente al FU (OR#=2,88; 95% CI=1,32-6,31) -relazione SS tra disturbo del sonno persistente (presente alla BL e al FU) e LBP persistente al FU (OR#=3,45; 95% CI=1,59-7,46) -relazione negativa SS tra risoluzione del disturbo del sonno (presente alla BL e assente al FU) e LBP persistente al FU (OR#=0,49; 95% CI=0,26-0,93) *rispetto ai soggetti senza disturbi del sonno alla BL #rispetto ai soggetti senza disturbi del sonno alla BL e al FU

AUTORE, ANNO	SCOPO	ASSESSMENT VARIABILI	FATTORI CONFONDENTI	RISULTATI
Elfering <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁶⁾	(1) Indagare il disturbo del sonno (VI) come fattore di rischio per lo sviluppo di LBP (VD) a (a) 2 anni e (b) 3 anni in soggetti <i>pain-free</i>	<u>VI=disturbo del sonno: 2 item Sleep Standard Evaluation Questionnaire</u> nelle ultime 4 settimane <u>VD=insorgenza LBP: auto-riportato</u> (presenza di LBP, localizzazione del dolore, intensità del dolore nelle ultime 4 settimane)	Non dichiarati	(1a) Disturbo del sonno→LBP a FU ₁ =2 anni: -relazione SS (p=0,011) tra disturbo del sonno alla BL e LBP al FU* (β=0,14; 95% CI non disponibile; OR=1,2) -relazione tra disturbo del sonno alla BL e LBP al FU nelle donne con età ≥ 45 anni SS (p=0,036) maggiore rispetto a donne con età < 45 anni -differenza NS tra uomini ≥ 45 anni e > 45 anni (1b) Disturbo del sonno→LBP a FU ₂ =3 anni: -relazione NS tra disturbo del sonno alla BL e LBP al FU* *rispetto a soggetti senza disturbo del sonno alla BL che sviluppano LBP al FU
Yabe <i>et al.</i> , 2018 ⁽⁴²⁾	(1) Indagare il disturbo del sonno (VI) come fattore di rischio per l'insorgenza di LBP (VD) in soggetti <i>pain-free</i> (2) Indagare il ruolo del disturbo del sonno (VI) come fattore prognostico per la persistenza di LBP (VD) in soggetti con LBP	<u>VI=disturbo del sonno: Athens Insomnia Scale ≥ 6/24</u> <u>VD=insorgenza o persistenza LBP: auto-riportato</u>	Considerati: -età -genere -BMI -zona geografica -fumo -alcol -comorbidità lavorativa -attività fisica -condizione economica -distress psicologico	(1) Disturbo del sonno→insorgenza LBP (assente alla BL e presente al FU): -relazione SS (p<0,001) tra insorgenza di disturbo del sonno (assente alla BL e presente al FU) e insorgenza di LBP (OR*=2,19; 95% CI=1,42-3,38) -relazione SS (p<0,001) tra persistenza del disturbo del sonno (presenza alla BL e al FU) e insorgenza di LBP (OR*=2,17; 95% CI=1,50-3,15) -relazione NS tra miglioramento del disturbo del sonno (presente alla BL e assente al FU) e insorgenza di LBP* *rispetto a soggetti senza disturbo del sonno che sviluppano LBP (2) Disturbo del sonno→persistenza LBP (presente alla BL e al FU): -relazione NS tra insorgenza del disturbo del sonno e persistenza di LBP# -relazione SS (p=0,043) tra persistenza del disturbo del sonno e persistenza di LBP (OR#=1,60; 95% CI=1,01-2,51) -relazione NS tra miglioramento del disturbo del sonno e persistenza di LBP# #rispetto a soggetti senza disturbo del sonno con LBP persistente

4. DISCUSSIONE

Il presente lavoro ha considerato un totale di 13 studi che hanno indagato la relazione esistente tra disturbo del sonno e LBP in entrambe le direzioni di correlazione, qualificando il disturbo del sonno come fattore di rischio, fattore prognostico negativo, fattore aggravante rispetto al LBP e considerando la qualità del sonno come fattore preventivo e prognostico positivo. La relazione inversa è stata indagata considerando il LBP come fattore prognostico e aggravante rispetto al disturbo del sonno.

Gli studi selezionati permettono di rispondere all'obiettivo del lavoro di tesi di esaminare il tipo di relazione che intercorre tra disturbo del sonno e LBP e la discussione è sviluppata secondo le diverse manifestazioni delle citate relazioni.

I risultati vengono discussi rispetto alla loro consistenza, in base alla popolazione inclusa (specifica, qualora si riferisca ad esempio solo soggetti lavoratori, o generale), l'ampiezza temporale in cui è dimostrato l'effetto della relazione (breve termine < 1 anno, medio termine 1-5 anni, lungo termine > 5 anni) e la rilevanza dei fattori confondenti la relazione.

4.1 Il disturbo del sonno rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di LBP?

Un totale di 5 studi^(27, 29, 32, 36, 39) consente di discutere in merito all'effetto del disturbo del sonno come fattore di rischio per l'insorgenza di LBP. Tali studi includono partecipanti *pain-free* alla *baseline* e indagano prospettivamente l'insorgenza di LBP, considerando come variabile indipendente il disturbo del sonno presente alla *baseline* oppure nella sua evoluzione dalla *baseline* al *follow-up* (insorgenza, persistenza e peggioramento).

I criteri di eleggibilità dei partecipanti dello studio di Mork *et al.*⁽³²⁾ non sono sufficientemente chiari, prevedendo l'esclusione di soggetti con LBP cronico, ma non specificando se si tratta di soggetti senza LBP o con LBP di durata inferiore a 3 mesi. Arbitrariamente tali soggetti sono stati considerati *pain-free* alla *baseline*, accettando il possibile inserimento di errore nella sintesi qualitativa.

In Tabella V è proposta una sinottica dei risultati utili ai fini della discussione.

Tabella V. Sinottica dei risultati (il disturbo del sonno rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di LBP?)

Legenda abbreviazioni utilizzate nella Tabella V

GEN = generale

SPE = specifica

BP = breve periodo (< 1 anno)

MP = medio periodo (1-5 anni)

LP = lungo periodo (> 5 anni)

VI = variabile indipendente

VD = variabile dipendente

LBP = *Low Back Pain*

BL = *baseline*

FU = *follow-up*

NS = non significativo

SS = statisticamente significativo

+ = consistenza elevata (OR o RR $\geq 2,0$)

- = consistenza scarsa (OR o RR < 2,0)

AUTORE, ANNO	POPOLAZIONE		FOLLOW-UP			FATTORI CONFONDENTI	VARIABILI		RISULTATI E CONSISTENZA	
	GEN	SPE	BP	MP	LP		VI: DISTURBO DEL SONNO	VD: LBP		
Miranda <i>et al.</i> , 2008 ⁽²⁷⁾		✓		✓		✓	Presente moderato alla BL (< 50 anni)	Insorto al FU (LBP > 7 giorni)		NS
							Presente moderato alla BL (≥ 50 anni)		SS +	
							Presente severo alla BL (< 40 anni)			NS
							Presente severo alla BL (≥ 40 anni)		SS +	
Agmon e Armon, 2014 ⁽²⁹⁾		✓		✓		✓	Peggiorato dalla BL al FU ₁	Insorto al FU ₂ (LBP ≥ 3 mesi)	SS -	
Mork <i>et al.</i> , 2014 ⁽³²⁾	✓				✓	✓	Presente saltuario alla BL	Insorto al FU (LBP ≥ 3 mesi)	SS -	
							Presente frequente alla BL		SS -	
Elfering <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁶⁾		✓		✓			Presente alla BL (FU=2 anni)	Insorto al FU	SS -	
						Presente alla BL (FU=3 anni)			NS	
Yabe <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁹⁾		✓		✓		✓	Insorto al FU	Insorto al FU	SS +	
						Persistente dalla BL al FU	SS +			

Tutti gli studi rilevano almeno un risultato statisticamente significativo, sebbene in alcuni studi il risultato sia limitato a specifici *range* di età⁽²⁷⁾ e alla durata del *follow-up*⁽³⁶⁾.

I risultati, che dimostrano il ruolo del disturbo del sonno come fattore di rischio per l'insorgenza di LBP, hanno una consistenza elevata con OR da minimo 2,00 a massimo 2,40^(27, 39). Altri riportano una consistenza debole con RR da 1,30 a 1,66⁽³²⁾ e OR da 1,20 a 1,40^(29, 36). Il rischio è espresso mediante un confronto con soggetti senza disturbo del sonno alla *baseline* che sviluppano LBP al *follow-up*.

È di rilievo evidenziare che gli studi con consistenza debole hanno stabilito un *cut-off* temporale elevato (≥ 3 mesi) nell'individuare l'insorgenza di LBP^(29, 32) mentre gli studi con consistenza elevata hanno utilizzato un *cut-off* minore (> 7 giorni)⁽²⁷⁾; verosimilmente ciò ha comportato rispettivamente una sotto-stima dell'effetto o per contro una sovra-stima.

È osservabile un effetto dose-dipendente: maggiore è la gravità del disturbo del sonno, maggiore è il rischio di sviluppo futuro di LBP^(27, 32). Miranda *et al.*⁽²⁷⁾ classificano il disturbo del sonno come moderato (sonno disturbato oppure stanchezza mattutina) e severo (sonno disturbato e stanchezza mattutina) e rilevano che nel *range* di età dai 40 ai 49 anni il disturbo del sonno moderato non correla in maniera significativa all'incidenza di LBP, mentre il disturbo del sonno severo nello stesso *range* di età rappresenta un fattore di rischio consistente (OR=2,3) per lo sviluppo di LBP. Mork *et al.*⁽³²⁾ quantificano invece la gravità in base alla frequenza e osservano valori di RR minori per il disturbo del sonno saltuario (presente qualche volta) rispetto al disturbo del sonno frequente (presente spesso o sempre), con una percentuale di rischio di insorgenza di LBP che per effetto della gravità del disturbo del sonno aumenta dal 32% al 66% nelle donne e dal 30% al 51% negli uomini.

Lo studio di Yabe *et al.*⁽³⁹⁾, che definisce la gravità del disturbo del sonno in base al persistere dello stesso, non riscontra invece l'effetto dose-dipendente: l'insorgenza del disturbo del sonno al *follow-up* e la persistenza del disturbo del sonno dalla *baseline* al *follow-up* correlano in ugual misura con lo sviluppo di LBP (rispettivamente OR=2,19 e OR=2,17).

È interessante osservare come il rischio si modifichi in base all'età. Lo studio di Miranda *et al.*⁽²⁷⁾ include partecipanti dai 19 ai 67 anni e rileva differenze nei

risultati in base ai *range* di età: il disturbo del sonno severo è dimostrato essere un fattore di rischio solo in soggetti con età maggiore di 40 anni e il disturbo del sonno moderato lo è in soggetti con più di 50 anni. Anche Elfering *et al.*⁽³⁶⁾ riportano maggiore rischio in relazione all'età (maggiore di 45 anni), però solo nelle partecipanti donne. Si potrebbe ipotizzare che il disturbo del sonno rappresenti un fattore di rischio esclusivamente o maggiormente dopo i 40-50 anni. Una possibile spiegazione potrebbe essere che all'aumentare dell'età diminuisca la qualità del sonno che potrebbe correlarsi ad un rischio maggiore di LBP⁽³⁶⁾, considerando anche quanto precedentemente discusso rispetto all'effetto dose-dipendente.

La relazione tra disturbo del sonno e insorgenza di LBP da questi risultati preliminari potrebbe quindi dipendere dalla gravità del disturbo e dall'età dei soggetti. Altri fattori che potrebbero influenzare la relazione sono stati considerati nello studio di Mork *et al.*⁽³²⁾, che rileva come un valore elevato di BMI associato a disturbo del sonno aumenti in maniera statisticamente significativa il rischio di sviluppo di LBP rispetto a chi invece ha adeguati parametri di BMI. Una probabile spiegazione potrebbe essere che il sovrappeso è correlato ad aumentati livelli di infiammazione sistemica che sembra sostenere la relazione tra dolore e disturbo del sonno^(14, 32). Un altro fattore indagato è il livello di attività fisica, che tuttavia non influenza in maniera statisticamente significativa la relazione tra disturbo del sonno e LBP⁽³²⁾.

Per quanto riguarda l'arco temporale in cui è dimostrato l'effetto del disturbo del sonno come fattore di rischio, uno studio⁽³⁶⁾ rileva risultati statisticamente significativi al primo *follow-up* (2 anni) ma non al secondo (3 anni). Tuttavia, considerando nell'insieme tutti i risultati, la relazione è dimostrata con consistenza elevata nel medio periodo (1-2 anni) e con debole consistenza nel lungo periodo (11-13 anni), mentre non sono presenti studi che fissano *follow-up* inferiori ad 1 anno.

In conclusione è possibile affermare che il disturbo del sonno rappresenta un fattore di rischio, aumentando fino a 2 volte e mezzo l'incidenza di LBP nel medio e lungo periodo. L'effetto è dose-dipendente in termini di gravità e frequenza del disturbo del sonno, con possibile influenza anche di altri fattori personali, quali l'età e il BMI.

Si può affermare ciò con ridotto rischio di distorsione della stima dell'effetto, dal momento che in tutti gli studi, eccetto lo studio di Elfering *et al.*⁽³⁶⁾ che non ne fa menzione, vengono considerati i principali fattori confondenti (dati anagrafici, condizione lavorativa e fattori psico-sociali).

Tali risultati sono tuttavia difficilmente generalizzabili a tutta popolazione, poiché la maggior parte degli studi includono soggetti con specifica occupazione lavorativa^(27, 29, 36) o con particolari esperienze di sopravvivenza a calamità naturali⁽³⁹⁾.

4.2 Il disturbo del sonno rappresenta un fattore prognostico negativo per il decorso di LBP?

Un totale di 5 studi^(28, 33, 35, 38, 39) consente di discutere in merito all'effetto del disturbo del sonno come fattore prognostico negativo per il decorso di LBP. Tali studi includono partecipanti con LBP acuto o cronico alla *baseline* e indagano prospettivamente la prognosi di LBP, intesa come persistenza (presenza di LBP dalla *baseline* e al *follow-up*) oppure ricorrenza (insorgenza di nuovi episodi al *follow-up*). Il disturbo del sonno presente alla *baseline* o la sua evoluzione dalla *baseline* al *follow-up* (insorgenza o persistenza) è considerato come variabile indipendente.

Lo studio di Lusa *et al.*⁽³³⁾ indaga l'evoluzione di LBP in soggetti *pain-free* e in soggetti con dolore lombare alla *baseline* e fornisce un risultato complessivo senza fare distinzione tra i risultati relativi al disturbo del sonno come fattore di rischio per l'insorgenza di nuovi episodi e i risultati relativi al disturbo del sonno come fattore prognostico di persistenza. Al fine di svolgere una sintesi qualitativa è stata effettuata una scelta arbitraria, potenzialmente soggetta ad errore, nel considerare tale risultato relativo all'effetto prognostico.

In Tabella VI è proposta una sinottica dei risultati utili ai fini della discussione.

Tabella VI. Sinottica dei risultati (il disturbo del sonno rappresenta un fattore prognostico negativo per il decorso di LBP?)

Legenda abbreviazioni utilizzate nella Tabella VI

GEN = generale

SPE = specifica

BP = breve periodo (< 1 anno)

MP = medio periodo (1-5 anni)

LP = lungo periodo (> 5 anni)

VI = variabile indipendente

VD = variabile dipendente

LBP = *Low Back Pain*

AI = arto inferiore

BL = *baseline*

FU = *follow-up*

NS = non significativo

SS = statisticamente significativo

+ = consistenza elevata (OR ≥ 2,0)

- = consistenza scarsa (OR < 2,0)

AUTORE, ANNO	POPOLAZIONE		FOLLOW-UP			FATTORI CONFONDENTI	VARIABILI		RISULTATI E CONSISTENZA		
	GEN	SPE	BP	MP	LP		VI: DISTURBO DEL SONNO	VD: LBP			
Gurcay <i>et al.</i> , 2009 ⁽²⁸⁾	✓		✓				Presente alla BL	Persistente al FU		NS	
Lusa <i>et al.</i> , 2015 ⁽³³⁾		✓			✓	✓	Presente alla BL (dolore AI + lombare)	Persistente o ricorrente al FU	SS +		
							Presente alla BL (dolore lombare)				NS
Rasmussen- Barr <i>et al.</i> , 2017 ⁽³⁵⁾	✓			✓			Presente moderato alla BL	Ricorrente al FU	SS -		
							Presente severo alla BL			SS +	
Pakpour <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁸⁾	✓		✓			✓	Presente alla BL	Persistente al FU	SS +		
							Insorto al FU			SS +	
							Persistente dalla BL al FU			SS +	
Yabe <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁹⁾		✓		✓		✓	Insorto al FU	Persistente al FU		NS	
							Persistente dalla BL al FU			SS -	

Gli studi di Lusa *et al.*⁽³³⁾, di Rasmussen-Barr *et al.*⁽³⁵⁾, di Pakpour *et al.*⁽³⁸⁾ e di Yabe *et al.*⁽³⁹⁾ sono concordi nel rilevare almeno una relazione statisticamente significativa tra disturbo del sonno e cronicizzazione o ricorrenza di LBP al *follow-up*. I risultati variano da consistenza elevata con OR da 2,1 a 3,0^(33, 35, 38), a consistenza debole con OR da 1,5 a 1,6^(35, 38, 39).

Nel lavoro di Guarcaay *et al.*⁽²⁸⁾ il disturbo del sonno alla *baseline* non rappresenta un fattore prognostico negativo per cronicizzazione in soggetti con LBP acuto (< 3 settimane). Lo studio considera altri fattori prognostici relativi alla condizione bio-psico-sociale, i quali non correlano al rischio di cronicità, confermando che la condizione di LBP acuto tende ad evolvere in maniera positiva verso una rapida risoluzione dei sintomi. Lo studio in questione è l'unico ad includere dichiaratamente partecipanti con LBP acuto, mentre gli altri studi che indagano la persistenza considerano alla *baseline* soggetti con LBP cronico⁽³⁸⁾ o occasionale⁽³⁵⁾ oppure non dichiarano alcun criterio su base temporale nell'eleggibilità dei partecipanti^(33, 39); per questo motivo non è possibile un confronto.

Un'altra interessante precisazione riguarda la localizzazione dei sintomi. Lo studio di Lusa *et al.*⁽³³⁾ osserva una relazione statisticamente significativa tra le variabili disturbo del sonno e cronicità/ricorrenza del LBP solo per i soggetti con dolore lombare e lungo l'arto inferiore e non per chi soffre di dolore localizzato solo in zona lombare. Nel presente lavoro di tesi non sono stati ammessi studi con soggetti con sintomi dichiaratamente di tipo neuropatico, tuttavia non è possibile affermare con certezza che nello studio di Lusa *et al.*⁽³³⁾ il LBP sia di tipo aspecifico, in quanto lo studio stesso non fornisce specifiche a riguardo. È quindi solo ipotizzabile una possibile spiegazione di tali risultati, che potrebbe risiedere nei diversi meccanismi di elaborazione del dolore che sostengono il quadro clinico. Altri studi non includono soggetti con dolore riferito oppure non distinguono tra sottogruppi, impedendo un ulteriore confronto con questo risultato, che pur essendo consistente non è generalizzabile vista l'elevata specificità della popolazione inclusa (uomini con mansione di vigili del fuoco professionisti).

Altri studi differenziano la prognosi tra LBP ricorrente⁽³⁵⁾ e LBP persistente^(38, 39).

Il lavoro di Rasmussen-Barr *et al.*⁽³⁵⁾ rileva che il disturbo del sonno presente alla *baseline* determina a distanza di 4 anni un aumento della frequenza degli episodi di LBP, mediamente da 2 giorni al mese a 2 giorni a settimana. Inoltre l'entità del

rischio è dipendente dalla gravità del disturbo del sonno: rispetto ai soggetti senza disturbo del sonno, soggetti con disturbo moderato (presente talvolta) hanno un rischio 1 volta e mezzo maggiore mentre soggetti con disturbo severo (presente spesso) hanno un rischio 3 volte maggiore. Tale osservazione concorda con quanto precedentemente discusso rispetto all'effetto dose-dipendente. Tuttavia, i risultati dello studio in questione sono potenzialmente soggetti a rischio di distorsione della stima dell'effetto, in quanto nello studio non vengono dichiarati fattori confondenti o metodi di aggiustamento del rischio.

Anche per quanto riguarda la persistenza di LBP, i risultati appaiono significativi, con rischio di persistenza di LBP sia quando il disturbo del sonno è presente alla *baseline* (OR=1,50 e 2,48 a seconda della modalità di rilevazione⁽³⁸⁾) sia quando persiste dalla *baseline* al *follow-up* (OR=2,95-3,45⁽³⁹⁾ e OR=1,60⁽³⁹⁾), con rischio tuttavia minore⁽³⁸⁾ o assente⁽³⁹⁾ quando il disturbo del sonno insorge al *follow-up*.

In conclusione è probabile che il disturbo del sonno rappresenti un fattore prognostico per la persistenza e la ricorrenza di LBP nel breve (6 mesi) e nel medio periodo (1-4 anni), fino a 3 volte maggiore rispetto a chi non soffre di disturbo del sonno.

Gravità del disturbo e tipo di sintomatologia sembrano influenzare significativamente la relazione prognostica tra disturbo del sonno e LBP.

I risultati sono sufficientemente generalizzabili, eccetto quelli riferiti a soggetti con LBP acuto in cui il disturbo del sonno non viene confermato come fattore prognostico negativo.

4.3 La qualità del sonno rappresenta un fattore protettivo o prognostico positivo per l'insorgenza o il decorso di LBP?

Alcuni studi^(37, 38, 39) riportano risultati che consentono di discutere in merito all'effetto della qualità del sonno come fattore protettivo per l'insorgenza di LBP⁽³⁹⁾ o prognostico positivo per il decorso del LBP^(37, 39).

In Tabella VII è proposta una sinottica dei risultati utili ai fini della discussione.

Tabella VII. Sinottica dei risultati (la qualità del sonno rappresenta un fattore protettivo o prognostico positivo per l'insorgenza o il decorso di LBP?)

Legenda abbreviazioni utilizzate nella Tabella VII

GEN = generale

SPE = specifica

BP = breve periodo (< 1 anno)

MP = medio periodo (1-5 anni)

LP = lungo periodo (> 5 anni)

VI = variabile indipendente

VD = variabile dipendente

LBP = *Low Back Pain*

BL = *baseline*

FU = *follow-up*

NS = non significativo

SS = statisticamente significativo

+ = consistenza elevata (OR ≤ 0,5)

- = consistenza scarsa (OR > 0,5)

AUTORE, ANNO	POPOLAZIONE		FOLLOW-UP			FATTORI CONFONDENTI	VARIABILI		RISULTATI E CONSISTENZA	
	GEN	SPE	BP	MP	LP		VI: DISTURBO DEL SONNO	VD: LBP		
Kovacs <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁷⁾	✓		✓			✓	Buona qualità del sonno alla BL	Migliorato al FU		NS
Pakpour <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁸⁾	✓		✓			✓	Migliorato dalla BL al FU	Migliorato al FU	SS +	
Yabe <i>et al.</i> , 2018 ⁽³⁹⁾		✓		✓		✓	Migliorato dalla BL al FU	Minore insorgenza a FU		NS
								Migliorato al FU		NS

Dallo studio di Pakpour *et al.*⁽³⁸⁾ emerge che nei soggetti in cui migliora il disturbo del sonno dalla *baseline* al *follow-up* si riduce il rischio di persistenza di LBP, rilevando un valore di OR di 0,50. Con consistenza elevata, lo studio conclude che il miglioramento del disturbo del sonno rappresenta un fattore prognostico positivo per il recupero da LBP. L'andamento delle due variabili non è influenzato dai principali fattori considerati nello studio come confondenti la relazione insonnia-LBP (età, genere, occupazione lavorativa, durata del LBP, intensità del dolore, sintomi depressivi).

Tuttavia, questo risultato non viene confermato nello studio di Yabe *et al.*⁽³⁹⁾, che non riscontra valori significativi di OR nella relazione tra miglioramento del disturbo del sonno e minor persistenza e insorgenza di LBP al follow-up, non configurando la qualità del sonno né come fattore protettivo né come fattore prognostico positivo.

Nemmeno lo studio Kovacs *et al.*⁽³⁷⁾ è concorde con la conclusione di Pakpour *et al.*⁽³⁸⁾, poiché evidenzia che una buona qualità del sonno non rappresenta un fattore prognostico positivo per il miglioramento del LBP, misurato sia in termini di dolore, misurato con VAS, sia in termini di disabilità, rilevata con RMDQ.

Le evidenze attualmente disponibili non concordano rispetto al ruolo del disturbo del sonno come fattore protettivo e prognostico positivo nel decorso del LBP nel breve e medio periodo.

Tali risultati sono contrastanti rispetto al lavoro di Finan *et al.*⁽¹¹⁾, revisione che include studi longitudinali prospettici pubblicati dopo il 2005 e si propone di indagare la direzione della relazione tra disturbo del sonno e condizione di dolore (cefalee, patologie reumatologiche come artriti e fibromialgia, LBP e altri disturbi muscolo-scheletrici). In questa revisione viene riscontrato che una buona qualità del sonno correla ad un miglior recupero della condizione di dolore⁽¹¹⁾. Tuttavia, ad un'analisi più approfondita risulta che i due lavori considerano diverse ampiezze temporali, in quanto i risultati inconcludenti della tesi si riferiscono al breve e medio periodo, mentre quelli della revisione⁽¹¹⁾ ad un effetto nel lungo periodo.

Qualora ulteriori ricerche dimostrino tale effetto, acquisirebbe ancora più importanza individuare un trattamento efficace finalizzato al miglioramento della qualità del sonno.

4.4 Il disturbo del sonno rappresenta un fattore aggravante la sintomatologia di LBP?

I risultati di due lavori di Alsaadi *et al.*^(30, 31) consentono di discutere in merito al ruolo del disturbo del sonno come fattore aggravante la sintomatologia nel LBP. Si tratta di studi di coorte con misurazioni ripetute nel breve periodo (da un giorno all'altro o da una settimana all'altra).

In Tabella VIII è proposta una sinottica dei risultati utili ai fini della discussione.

Tabella VIII. Sinottica dei risultati (il disturbo del sonno rappresenta un fattore aggravante la sintomatologia di LBP?)

Legenda abbreviazioni utilizzate nella Tabella VIII

GEN = generale	VI = variabile indipendente	NS = non significativo
SPE = specifica	VD = variabile dipendente	SS = statisticamente significativo
BP = breve periodo (< 1 anno)	LBP = <i>Low Back Pain</i>	+ = consistenza elevata (OR ≥ 2,0)
MP = medio periodo (1-5 anni)	BL = <i>baseline</i>	- = consistenza debole (OR < 2,0 o non dichiarato)
LP = lungo periodo (> 5 anni)	FU = <i>follow-up</i>	

AUTORE, ANNO	POPOLAZIONE		FOLLOW-UP			FATTORI CONFONDENTI	VARIABILI		RISULTATI E CONSISTENZA	
	GEN	SPE	BP	MP	LP		VI: DISTURBO DEL SONNO	VD: LBP		
Alsaadi <i>et al.</i> ,2014a ⁽³⁰⁾	✓		✓			✓	Gravità del disturbo alla BL	Intensità del dolore al FU	SS -	
Alsaadi <i>et al.</i> ,2014b ⁽³¹⁾	✓		✓			✓	Parametri soggettivi e oggettivi alla BL	Intensità del dolore al FU	SS -	

Gli studi sono concordi nel dimostrare che il disturbo del sonno rappresenta un fattore aggravante la sintomatologia in soggetti con LBP.

Nello studio di Alsaadi *et al.*⁽³⁰⁾ emerge un'associazione tra gravità del disturbo del sonno e successiva intensificazione del dolore, con effetto dose-dipendente anche in questa rilevazione: un'eccellente qualità del sonno correla ad un'intensità di dolore di 1,08/10 su scala VAS, una buona qualità del sonno correla ad un'intensità di dolore di 3,16/10, una scarsa qualità del sonno correla ad un'intensità di dolore di 5,24/10, una pessima qualità del sonno correla ad un'intensità di dolore di 7,32/10.

Lo studio è condotto su partecipanti con LBP acuto, con durata inferiore alle 6 settimane⁽³⁰⁾. Questo tipo di popolazione è considerato anche nello studio di Gurcay *et al.*⁽²⁸⁾, che come precedentemente discusso non rileva l'effetto del disturbo del sonno come fattore prognostico negativo. Tuttavia, pare che anche nei soggetti con LBP acuto, sia da considerare l'effetto del disturbo del sonno perlomeno come fattore aggravante la sintomatologia.

In un lavoro successivo di Alsaadi *et al.*⁽³¹⁾ viene confermata una relazione simile: una notte con una più scarsa qualità del sonno, con numero più elevato di risvegli notturni e con ridotta efficacia del sonno è seguita da un giorno con dolore più severo. Per altri parametri del disturbo del sonno, come durata totale del sonno e tempo di addormentamento, non è stata riscontrata una relazione significativa. Anche nella revisione sistematica con meta-analisi di Kelly *et al.*⁽¹⁰⁾ viene riscontrata una forte associazione tra LBP cronico e alcune dimensioni del disturbo del sonno. Non includendo studi longitudinali di coorte non consente di argomentare il tipo di relazione esistente tra LBP e disturbo del sonno. Tuttavia, è interessante rilevare come l'associazione sia più forte per alcune dimensioni del disturbo del sonno e meno per altre: sono emerse evidenze consistenti per ridotta durata del sonno, ridotta qualità del sonno, aumento del tempo di addormentamento, ricaduta negativa sulle attività diurne, ridotta efficacia del sonno; evidenze inconsistenti invece per efficacia del sonno e attività durante il sonno. Da quanto sopra risulta evidente considerare separatamente le varie dimensioni del disturbo del sonno.

Appare inoltre opportuno considerare anche la modalità di rilevazione del disturbo del sonno. Lo studio di Alsaadi *et al.*⁽³¹⁾ è l'unico incluso nel lavoro di tesi

che indaga il disturbo del sonno sia in maniera soggettiva auto-riportata sia oggettiva con strumentazione idonea. Entrambe le modalità di rivelazione del disturbo del sonno, soggettiva e oggettiva, rilevano risultati statisticamente significative per gli stessi parametri. Tuttavia, l'entità dell'effetto differisce lievemente a seconda della scelta nell'*assessment* della variabile disturbo del sonno. La relazione sembra invece essere indipendente dal *distress* psicologico e da quanto tempo è presente il dolore.

In conclusione è stato dimostrato che la presenza di disturbo del sonno determina un peggioramento della sintomatologia dolorosa nel breve periodo (giorno seguente o settimana seguente) in una popolazione generale di soggetti con LBP. I principali fattori confondenti sono stati considerati da entrambi gli articoli^(30, 31), riducendo il rischio di distorsione della stima dell'effetto.

4.5 La relazione tra disturbo del sonno e LBP è bidirezionale?

Nei capitoli precedenti è stata discussa la relazione tra disturbo del sonno e LBP. 3 studi^(29, 31, 34) consentono di discutere in merito all'ipotesi che la relazione sia di tipo bidirezionale, considerando il LBP come variabile indipendente e il disturbo del sonno come variabile dipendente.

In Tabella IX è proposta una sinottica dei risultati utili ai fini della discussione.

Tabella IX. Sinottica dei risultati (la relazione tra disturbo del sonno e LBP è bidirezionale?)

Legenda abbreviazioni utilizzate nella Tabella IX

GEN = generale

SPE = specifica

BP = breve periodo (< 1 anno)

MP = medio periodo (1-5 anni)

LP = lungo periodo (> 5 anni)

VI = variabile indipendente

VD = variabile dipendente

LBP = *Low Back Pain*

BL = *baseline*

FU = *follow-up*

NS = non significativo

SS = statisticamente significativo

+ = consistenza elevata (OR o RR \geq 2,0)

- = consistenza debole (OR o RR < 2,0 o non dichiarato)

AUTORE, ANNO	POPOLAZIONE		FOLLOW-UP			FATTORI CONFONDENTI	VARIABILI		RISULTATI E CONSISTENZA	
	GEN	SPE	BP	MP	LP		VI: LBP	VD: DISTURBO DEL SONNO		
Agmon e Armon, 2014 ⁽²⁹⁾		✓		✓		✓	Presente al BL	Peggioramento dal BL al FU		NS
Alsaadi <i>et al.</i> ,2014b ⁽³¹⁾	✓		✓			✓	Intensità del dolore al BL	Parametri soggettivi e oggettivi al FU	SS -	
Axen, 2016 ⁽³⁴⁾	✓		✓				N. giorni con dolore al BL	N. notti con dolore al FU	SS +	

Due studi si occupano di indagare la relazione tra LBP e disturbo nel sonno nel breve periodo^(31, 34).

Alsaadi *et al.*⁽³¹⁾ rilevano una relazione bidirezionale: così come una notte con scarsa qualità del sonno è seguita da un giorno con dolore più severo, così anche una giornata caratterizzata da dolore severo è seguita da una notte con scarsa qualità del sonno.

La relazione assume ancora più rilevanza nella sua bidirezionalità se si considera che le dimensioni del sonno affette dalla condizione di LBP, sono le stesse che sono correlate ad un aggravamento del dolore nel giorno successivo (numero di risvegli notturni e efficacia del sonno rilevati soggettivamente e oggettivamente, qualità del sonno soggettivamente riportata).

Anche in un secondo lavoro⁽³⁴⁾ emerge una simile relazione: una settimana con dolore è seguita da una settimana con disturbo del sonno. L'effetto è dose-dipendente: rispetto a soggetti senza LBP, aver sofferto di LBP 1 giorno/settimana aumenta il rischio fino a 2 volte di riportare disturbo del sonno nella settimana successiva e aver sofferto di LBP 4-7 giorni/settimana lo aumenta di quasi 6 volte.

Dall'analisi di sotto-gruppi distinti per durata temporale di LBP, risulta che la relazione è più significativa in soggetti con LBP acuto rispetto a chi soffre di LBP persistente. Possibile spiegazione di questo fenomeno potrebbe risiedere nella maggior intensità del dolore durante l'episodio acuto rispetto al dolore persistente⁽³⁴⁾, sebbene non sia stato considerato e pertanto dimostrato un effetto dose-dipendente in termini di intensità dei sintomi.

Lo studio di Agmon e Armon⁽²⁹⁾ non è concorde invece nel rilevare nel medio periodo la relazione bidirezionale: l'insorgenza al *follow-up* di LBP non è associata ad un peggioramento del disturbo del sonno rispetto alla *baseline*. Tuttavia, la specificità della popolazione, solo lavoratori impiegati, e la particolarità della relazione indagata rendono i risultati difficilmente generalizzabili.

La revisione di Finan *et al.*⁽¹¹⁾ consente di argomentare la consistenza delle conclusioni della tesi in merito all'eventuale bidirezionalità della relazione, sebbene indagli condizione di dolore in generale senza riferimento specifico al LBP. Nella revisione considerata⁽¹¹⁾ è stata riscontrata una relazione bidirezionale tra le due variabili, caratterizzando il disturbo del sonno come predittore maggiormente consistente di dolore, più di quanto quest'ultimo lo sia rispetto al

disturbo del sonno. Nel presente lavoro di tesi a differenza della revisione di Finan *et al.*⁽¹¹⁾ è stata considerata l'ampiezza temporale in cui è stato dimostrato l'effetto della relazione, distinguendo tra breve, medio e lungo periodo. Nel breve periodo la relazione tra disturbo del sonno e LBP risulta essere bidirezionale; nel medio e lungo periodo i risultati supportano la relazione tra disturbo del sonno (variabile indipendente) e LBP (variabile dipendente), mentre la relazione inversa non è sostenuta dall'unico studio che la indaga⁽²⁹⁾.

In conclusione la letteratura inclusa permette di osservare che la relazione tra disturbo del sonno e LBP è di tipo bidirezionale nel breve termine, considerando il LBP come fattore aggravante il disturbo del sonno. In particolare sembra che all'intensificarsi del dolore segua una maggiore gravità del disturbo del sonno con effetto dose-dipendente, specie in soggetti con LBP acuto. L'effetto sul medio e lungo periodo non è stato sufficientemente indagato.

4.6 Implicazioni per la ricerca

Per un completo esame dell'argomento le ricerche future dovrebbero:

- indagare ulteriormente la relazione disturbo del sonno-LBP, supportando o confutando i risultati emersi e l'eventuale bidirezionalità della relazione nella popolazione generale;
- approfondire il ruolo della qualità del sonno come fattore preventivo o prognostico positivo nell'insorgenza e nell'evoluzione del LBP, portando più robusti risultati rispetto a quanto rilevato nel presente lavoro di tesi;
- distinguere la popolazione in soggetti con dolore acuto e cronico, individuando eventuali differenze in base al criterio temporale di classificazione del LBP;
- distinguere nell'*assessment* del disturbo del sonno le varie dimensioni che concorrono a definirlo, confermando se e quali sono maggiormente o esclusivamente correlate alla condizione di LBP;
- utilizzare modalità di rilevazione appropriati e individuare strategie di trattamento efficaci, fornendo anche al clinico utili strumenti di valutazione e intervento;
- produrre studi con qualità metodologica elevata.

4.7 Implicazioni cliniche

Alla luce di quanto rilevato nel presente lavoro di tesi, appare necessario considerare il disturbo del sonno al pari di qualsiasi altro fattore di rischio, prognostico o aggravante la condizione di LBP acuto e cronico, tenendo presente che la rilevanza dipende dalla gravità del disturbo e dalla presenza di altri fattori, quali età, BMI e tipo di sintomatologia.

Considerando che il disturbo del sonno è un fattore modificabile, risulta quindi necessario includere nella valutazione del paziente l'*assessment* del disturbo del sonno e considerare appropriate strategie di trattamento, sostenute dalle evidenze presenti in letteratura.

4.8 Punti di forza e limiti del lavoro di tesi

I punti di forza della presente revisione possono essere così descritti:

- processo di selezione degli studi e valutazione della qualità metodologica effettuata separatamente da due autori indipendenti;
- inclusione di soli studi longitudinali di coorte, che rappresentano lo strumento più affidabile per rispondere a quesiti prospettici come quello del lavoro di tesi;
- accesso a *full text* grazie al sistema di *network* bibliotecario NILDE dell'Università degli Studi di Genova.

Si rappresentano tuttavia i seguenti limiti:

- per la stesura della revisione sono state consultate solo alcune banche dati, in particolare non è stata utilizzata CINHALL, rilevante nell'ambito delle professioni sanitarie, con rischio di potenziale perdita di risultati eleggibili;
- pur avendo definito chiari criteri di inclusione e esclusione, si è deciso di ammettere studi che includessero pazienti con LBP ma anche con dolore lungo l'arto inferiore e al rachideo, con il rischio di perdere la specificità della condizione clinica;
- le popolazioni analizzate negli studi rappresentano differenti categorie lavorative e non, inducendo bassa possibilità di generalizzabilità e un potenziale *bias* di selezione poiché ogni tipologia di popolazione presenta specifiche caratteristiche psico-sociali e fisiche;

- l'aver effettuato alcune scelte arbitrarie nell'interpretazione dei risultati, rese necessarie vista la scarsa chiarezza di alcuni studi, potrebbero determinare errori nella sintesi qualitativa;
- un ulteriore limite della revisione deriva dalle caratteristiche degli studi inclusi, riguardo le modalità di *assessment* delle due variabili, per la maggior parte rilevate in maniera auto-riportate con singola domanda chiusa, con rischio di erronea classificazione della condizione e perdita di informazioni utili;
- infine le prove di evidenze incluse nel lavoro di tesi risultano numericamente ridotte e con discreta qualità metodologica.

5. CONCLUSIONE

La presente revisione si proponeva di esaminare il tipo di relazione che intercorre tra disturbo del sonno e LBP e di rispondere ai seguenti quesiti: la relazione tra disturbo del sonno e LBP è di tipo unidirezionale o bidirezionale? Che ruolo assume una variabile nei confronti dell'altra? Agiscono come fattore di rischio, prognostico, aggravante?

Gli articoli selezionati e inclusi hanno permesso di dare una risposta preliminare.

Il disturbo del sonno rappresenta un fattore di rischio, prognostico negativo e aggravante rispetto alla condizione di LBP, con specifiche precisazioni considerando il periodo temporale in cui è dimostrata la relazione (breve, medio o lungo periodo) e la classificazione temporale del LBP (acuto oppure cronico). In particolare il disturbo del sonno assume il ruolo di fattore prognostico negativo solo nella condizione di cronicità, tuttavia anche nel LBP acuto è da considerare il disturbo del sonno, che sembra agire come fattore aggravante la sintomatologia nel breve periodo.

È stato rilevato un effetto dose-dipendente in termini di gravità e frequenza del disturbo del sonno, con possibile influenza anche di altri fattori personali, come l'età e il BMI.

Le evidenze attualmente disponibili non concordano rispetto al ruolo del disturbo del sonno come fattore protettivo e prognostico positivo nell'insorgenza e nel decorso del LBP.

La relazione inversa è stata invece dimostrata solo nel breve periodo, considerando il LBP come fattore aggravante il disturbo del sonno, con effetto dose-dipendente e in particolare nella condizione di LBP acuto.

Altri ruoli e tipi di relazione tra le due condizioni non sono stati sufficientemente indagati.

Queste conclusioni sono supportate da risultati statisticamente significativi con consistenza variabile da scarsa a elevata. Nel complesso gli studi inclusi sono stati redatti con una discreta qualità metodologica.

Key points

- il disturbo del sonno rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di LBP;
- il disturbo del sonno rappresenta un fattore prognostico negativo per il decorso di LBP solo di tipo cronico;
- il disturbo del sonno rappresenta un fattore aggravante la sintomatologia di LBP;
- il LBP rappresenta un fattore aggravante il disturbo del sonno, confermando in questo specifico caso la presenza di una relazione bidirezionale;
- la relazione si manifesta con effetto dose-dipendente, con probabile influenza di altri fattori personali;
- è opportuno considerare l'*assessment* e il trattamento del disturbo del sonno in pazienti con LBP.

BIBLIOGRAFIA

1. Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D., Neubauer D.N., Heald J.L. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine* (2017); **13(2)**: 307–349.
2. Alsaadi S.M., James H., McAuley J.H., Hush J.M., Maher C.G. Prevalence of sleep disturbance in patients with low back pain. *European Spine Journal* (2011); **20**: 737-743.
3. Bahouq H., Allali F., Rkain H., Hmamouchi I., Hajjaj-Hassouni N. Prevalence and severity of insomnia in chronic low back pain patients. *Rheumatology International* (2013); **33**: 1277-1281.
4. Sezgin M., Hasanefendioğlu E.Z., Sungur M.A., Incel N.A., Çimen Ö.B., Kanık A., Şahin G. Sleep quality in patients with chronic low back pain: a cross-sectional study assesing its relations with pain, functional status and quality of life. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* (2015); **28(3)**: 433-441.
5. Van de Water A.T., Eadie J., Hurley D.A. Investigation of sleep disturbance in chronic low back pain: an age- and gender-matched case-control study over a 7-night period. *Manual Therapy* (2011); **16(6)**: 550-556.
6. Abbasi M., Kazemifar A.M., Fatorechi H., Yazdi Z. Sleep Quality, Quality of Life and Insomnia Among Patients with Chronic Low Back Pain Compared to Normal Individuals. *Sleep and Hypnosis: A Journal of Clinical Neuroscience and Psychopathology* (2018); **20(3)**: 184-189.
7. Cao X.L., Wang S.B., Zhong B.L., Zhang L., Ungvari G.S., Ng C.H., Li L., Chiu H.F., Lok G.K., Lu J.P., Jia F.J., Xiang Y.T. The prevalence of insomnia in the general population in China: A meta-analysis. *Public Library of Science (PLOS) One* (2017); **12(2)**.

8. Stubbs B., Koyanagi A., Thompson T., Veronese N., Carvalho A.F., Solomi M., Mugisha J., Schofield P., Cosco T., Wilson N., Vancampfort D. The epidemiology of back pain and its relationship with depression, psychosis, anxiety, sleep disturbances, and stress sensitivity: Data from 43 low- and middle-income countries. *General Hospital Psychiatry* (2016); **43**: 63-70.
9. Siengsukon C., Emmanuel N.M., Sharma N.K. Relationship between Low Back Pain and Sleep Quality. *Journal Novel Physiotherapies* (2013); **3**: 4.
10. Kelly G.A., Blake C., Power C.K., O'keeffe D., Fullen B.M. The association between chronic low back pain and sleep: a systematic review. *Clinical Journal of Pain* (2011); **27(2)**: 169-181.
11. Finan P.H., Goodin B.R., Smith M.T. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *Journal of Pain* (2013b); **14(12)**: 1539-1552.
12. Lavigne G.J., Nashed A., Manzini C., Carra M.C. Does sleep differ among patients with common musculoskeletal pain disorders? *Current Rheumatology Reports* (2011); **13(6)**: 535-542.
13. Lautenbacher S., Kundermann B., Krieg J.C. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Medicine Reviews* (2006); **10(5)**: 357-369.
14. Boakye P.A., Olechowski C., Rashid S., Verrier M.J., Kerr B., Witmans M., Baker G., Joyce A., Dick B.D. A Critical Review of Neurobiological Factors Involved in the Interactions Between Chronic Pain, Depression, and Sleep Disruption. *Clinical Journal of Pain* (2016); **32(4)**: 327-336.
15. Heffner K.L., France C.R., Trost Z., Ng H.M., Pigeon W.R. Chronic low back pain, sleep disturbance, and interleukin-6. *Clinical Journal of Pain* (2011); **27(1)**: 35-41.
16. Morgan E., Schumm L.P., McClintock M., Waite L., Lauderdale D.S. Sleep Characteristics and Daytime Cortisol Levels in Older Adults. *Sleep* (2017); **40(5)**.

17. Finan P.H., Smith M.T. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: dopamine as a putative mechanism. *Sleep Medicine Reviews* (2013a); **17(3)**: 173-183.
18. Generaal E., Vogelzangs N., Penninx B.W., Dekker J. Insomnia, Sleep Duration, Depressive Symptoms, and the Onset of Chronic Multisite Musculoskeletal Pain. *Sleep* (2017); **40(1)**.
19. Kline C.E. The bidirectional relationship between exercise and sleep: Implications for exercise adherence and sleep improvement. *American Journal of Lifestyle Medicine* (2014); **8(6)**: 375–379.
20. Passos G.S., Poyares D., Santana M.G., Rodrigues D’Aurea C.V., Youngstedt S.D., Tufik S., de Mello M.T. Effects of moderate aerobic exercise training on chronic primary insomnia. *Sleep Medicine* (2011); **12**: 1018-1027.
21. Reid K.J., Baron K.G., Lu B., Naylor E., Wolfe L., Zee P.C. Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep Medicine* (2010); **11(9)**: 934-940.
22. Delitto A., George S.Z., Van Dillen L., Whitman J.M., Sowa G., Shekelle P., Denniger T.R., Godges J.J. Low Back Pain. Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* (2012); **42(4)**: A1-A57.
23. Bidonde J., Busch A.J., Schachter C.L., Overend T.J., Kim S.Y., Góes S.M., Boden C., Foulds H.J. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2017); **6**.
24. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., The PRISMA Group. Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement. *Evidence* (2015); **7(6)**.

25. Von Elm E., Altman D.G., Egger M., Pocock S.J., Gøtzsche P.C., Vandenbroucke J.P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *International Journal of Surgery* (2014); **12(12)**: 1495-1499.
26. Vandenbroucke J.P., Von Elm E., Altman D.G., Gøtzsche P.C., Mulrow C.D., Pocock S.J., Poole C., Schlesselman J.J., Egger M. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Public Library of Science Medicine* (2007); **4(10)**: 297.
27. Miranda H., Viikari-Juntura E., Punnett L., Riihimäki H. Occupational loading, health behavior and sleep disturbance as predictors of low-back pain. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* (2008); **34(6)**: 411-419.
28. Gurcay E., Bal A., Eksioğlu E., Hasturk A.E., Gurcay A.G., Cakci A. Acute low back pain: clinical course and prognostic factors. *Disability and Rehabilitation* (2009); **31(10)**: 840-845.
29. Agmon M., Armon G. Increased insomnia symptoms predict the onset of back pain among employed adults. *Public Library of Science (PLOS) One* (2014); **9(8)**.
30. Alsaadi S.M., McAuley J.H., Hush J.M., Lo S., Lin C.W., Williams C.M., Maher C.G. Poor sleep quality is strongly associated with subsequent pain intensity in patients with acute low back pain. *Arthritis & Rheumatology* (2014a); **66(5)**: 1388-1394.
31. Alsaadi S.M., McAuley J.H., Hush J.M., Lo S., Bartlett D.J., Grunstein R.R., Maher CG. The bidirectional relationship between pain intensity and sleep disturbance/quality in patients with low back pain. *Clinical Journal of Pain* (2014b); **30(9)**: 755-765.

32. Mork P.J., Vik K.L., Moe B., Lier R., Bardal E.M., Nilsen T.I. Sleep problems, exercise and obesity and risk of chronic musculoskeletal pain: the Norwegian HUNT study. *European Journal of Public Health* (2014); **24(6)**: 924-929.
33. Lusa S., Miranda H., Luukkonen R., Punakallio A. Sleep disturbances predict long-term changes in low back pain among Finnish firefighters: 13-year follow-up study. *International Archives of Occupational and Environmental Health* (2015); **88(3)**: 369-379.
34. Axen I. Pain-related Sleep Disturbance. A Prospective Study With Repeated Measures. *Clinical Journal of Pain* (2016); **32**: 254-259.
35. Rasmussen-Barr E., Grooten W.J.A., Hallqvist J., Holm L.W., 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. *Journal of Rehabilitation Medicine* (2017); **49(7)**: 591-597.
36. Elfering A., Kottwitz M.U., Tamcan Ö., Müller U., Mannion A.F. Impaired sleep predicts onset of low back pain and burnout symptoms: evidence from a three-wave study. *Psychology, Health & Medicine* (2018); **23(10)**: 1196-1210.
37. Kovacs F.M., Seco J., Royuela A., Betegon J.N., Sánchez-Herráez S., Meli M., Martínez Rodríguez M.E., Núñez M., Álvarez-Galovich L., Moyá J., Sánchez C., Luna S., Borrego P., Moix J., Rodríguez-Pérez V., Torres-Unda J., Burgos-Alonso N., Gago-Fernández I., González-Rubio Y., Abaira V. The association between sleep quality, low back pain and disability: A prospective study in routine practice. *European Journal of Pain* (2018); **22(1)**: 114-126.
38. Pakpour A.H., Yaghoubidoust M., Campbell P. Persistent and Developing Sleep Problems: A Prospective Cohort Study on the Relationship to Poor Outcome in Patients Attending a Pain Clinic with Chronic Low Back Pain. *Pain Practice* (2018); **18(1)**: 79-86.

39. Yabe Y., Hagiwara Y., Sekiguchi T., Sugawara Y., Tsuchiya M., Koide M., Itaya N., Yoshida S., Sogi Y., Yano T., Tsuji I., Itoi E. Sleep Disturbance Is Associated with New Onset and Continuation of Lower Back Pain: A Longitudinal Study among Survivors of the Great East Japan Earthquake. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* (2018); **246**: 9-14.

APPENDICE

Allegato 1. STROBE Statement: checklist of items that should be included in reports of cohort studies

	Item	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed (e) Describe any sensitivity analyses
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time

Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

**Give information separately for exposed and unexposed groups.*

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.

