

## UNA RASSEGNA NARRATIVA SULL'EFFICACIA DELLA MELATONINA, DELLA FOTOTERAPIA, DELL'ESERCIZIO FISICO, DELLA MEDICINA COMPLEMENTARE E DELLA MINDFULNESS PER IL DISTURBO DI INSONNIA

Valeria Bacaro<sup>1</sup>, Chiara Baglioni<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Umane, Università degli Studi Guglielmo Marconi, Roma - Italia

<sup>2</sup>Dipartimento di psichiatria e psicoterapia, Centro Medico dell'Università di Friburgo, Friburgo – Germania

### **Corrispondenza**

E-mail: v.bacaro@unimarconi.it

### **Riassunto**

L'insonnia è un disturbo psicologico che affligge un terzo della popolazione mondiale e si associa a numerose conseguenze negative per la salute. Le linee guida Europee, sulla base dei risultati di diverse metanalisi, hanno recentemente indicato il trattamento Cognitivo Comportamentale per l'insonnia (Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia - CBT-I) come intervento di prima scelta per il disturbo di insonnia. Diverse evidenze hanno tuttavia sottolineato una forte discrepanza tra le attuali linee guida, basate sull'evidenza empirica, e la fattuale offerta clinica. Infatti, i pazienti con disturbo di insonnia ricorrono frequentemente a trattamenti alternativi come la melatonina, la fototerapia, l'esercizio fisico, la medicina complementare e alternativa, e la mindfulness. L'efficacia di questi interventi è stata però scarsamente valutata. Il presente articolo ha come obiettivo quello di riassumere lo stato dell'arte sulle prove di efficacia derivate da studi clinici randomizzati e controllati su questi trattamenti per il disturbo di insonnia, per i quali ancora non ci sono indicazioni chiare, al fine di approfondire le linee guida cliniche attualmente disponibili.

Per nessuno degli interventi valutati vi è un supporto empirico pari o superiore a quello disponibile per la CBT per l'insonnia. Emergono alcune evidenze a favore della melatonina nel miglioramento della latenza di addormentamento e della mindfulness per i sintomi diurni dell'insonnia. Questo suggerisce un loro possibile utilizzo per pazienti con problematiche specifiche, anche se non sembrano essere efficaci per la cura completa del disturbo di insonnia. Pertanto, l'intervento CBT-I dovrebbe essere offerto come prima scelta ma potrebbe essere integrato con moduli specifici.

Gli studi scientifici sull'efficacia di questi interventi sono tuttavia scarsi e, non sempre, rispondono ai criteri di qualità indicati dalle linee guida internazionali. Emerge quindi un'urgenza di una comprensione più chiara dell'efficacia di questi protocolli tramite studi qualitativamente validi, e la valutazione dell'integrazione di alcune loro componenti nei trattamenti standard e raccomandati per l'insonnia.

**Parole chiave:** insonnia, melatonina, fototerapia, esercizio fisico, trattamenti alternativi e complementari, mindfulness, trattamento cognitivo-comportamentale per l'insonnia

**DOI:** 10.36131/COGNCL20210106

SOTTOMESSO 13 DICEMBRE 2019, ACCETTATO 8 GIUGNO 2021

## THE EFFECTIVENESS OF MELATONIN, PHOTOTHERAPY, EXERCISE, COMPLEMENTARY MEDICINE AND MINDFULNESS FOR INSOMNIA DISORDER: A NARRATIVE REVIEW

### Abstract

Insomnia is a psychological disorder that afflicts a third of the world population and it is associated with several negative health consequences. The European guidelines have recently indicated Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I) as the first line treatment for insomnia disorder. Nevertheless, previous literature highlighted a strong discrepancy between the current guidelines, based on empirical evidence, and the actual clinical offer. Patients with insomnia disorder frequently use alternative treatments such as melatonin, phototherapy, exercise, complementary and alternative medicine, and mindfulness. However, the effectiveness of these interventions has been poorly evaluated. This article aims to summarize the state of the art on the evidences of efficacy derived from randomized and controlled clinical trials on these treatments for the insomnia disorder, for which there are still no clear indications, in order to deepen the available clinical guidelines.

The evaluated interventions were not supported by empirical evidences compared to CBT-I. Little evidence emerges for the efficacy of melatonin in improving sleep onset latency and of mindfulness for the daytime symptoms of insomnia. These results suggest the potential use of these interventions for patients with specific problems. Therefore, CBT-I intervention should be offered as a first choice but it could be integrated with specific modules.

Despite that, evidences on the effectiveness of these interventions are scarce and, not always, meet the quality criteria indicated by international guidelines. There is therefore an urgent need for a clearer understanding of the effectiveness of these protocols through qualitatively valid studies and the evaluation of the integration of some of their components in standard and recommended treatments for insomnia.

**Key words:** insomnia, melatonin, light therapy, physical exercise, alternative and complementary treatment, mindfulness, cognitive behavioural therapy for insomnia

### Introduzione

#### *Premesse teoriche*

L'insonnia rappresenta uno dei disturbi mentali più diffusi e si associa a numerose conseguenze fisiche e psicologiche negative (Riemann et al., 2017). Le attuali linee guida Europee indicano come intervento di prima scelta per l'insonnia il trattamento cognitivo comportamentale per l'insonnia (Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia - CBT-I), suggerendo l'utilizzo della farmacoterapia come seconda scelta qualora la CBT-I non fosse disponibile o risultasse inefficace (Riemann et al., 2017). Nonostante ciò, numerose evidenze hanno sottolineato un grande divario tra l'evidenza empirica (che supporta l'utilizzo della CBT-I) e la pratica clinica. Infatti, parte delle persone che soffrono di insonnia ricorrono ad interventi alternativi per i quali le linee guida cliniche non offrono ad oggi indicazioni di efficacia chiare (Koffel et al., 2018). In particolare, questi interventi possono essere classificati in cinque principali categorie: melatonina; fototerapia; esercizio fisico; medicina complementare e mindfulness. L'obiettivo di questo articolo è quello di valutare ed approfondire l'efficacia di queste cinque categorie di interventi per la cura del disturbo di insonnia prendendo in considerazione gli studi clinici randomizzati controllati ad oggi disponibili.

La seguente rassegna partirà da un approfondimento delle caratteristiche cliniche del disturbo

di insonnia e delle linee guida attuali. In questa sezione verrà descritta la CBT-I discutendo l'attuale divario tra evidenza empirica e pratica clinica ed evidenziando come una gran parte di persone che soffrono di insonnia, ricorrono autonomamente ad interventi alternativi e/o qualora si rivolgano ad un professionista della salute, vengano loro consigliati altri tipi di interventi. Successivamente, verrà spiegato come è stata selezionata e valutata la letteratura presa in esame e verranno descritti ed approfonditi gli studi randomizzati controllati selezionati, seguendo una categorizzazione per tipologia di intervento. Infine, i risultati descritti sono stati discussi sulla base delle prove di efficacia evidenziate e confrontando queste prove con quelle note in letteratura per l'intervento di prima linea.

### *L'insonnia: epidemiologia, diagnosi e conseguenze*

L'insonnia è un disturbo psicologico che affligge un terzo della popolazione generale; in particolare, il 30-35% della popolazione riporta sintomi di insonnia acuta (sintomi presenti da meno di un mese) e il 10% di insonnia cronica (sintomi presenti da almeno tre mesi) (Riemann et al., 2017; Ohayon, 2002). La diagnosi di disturbo di insonnia può essere eseguita se presenti uno o più dei seguenti sintomi: difficoltà ad addormentarsi; difficoltà a rimanere addormentati; risveglio anticipato e compromissione diurna. Questi sintomi devono presentarsi da un minimo di 3 mesi per almeno 3 notti a settimana (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013).

La sintomatologia del disturbo d'insonnia e i parametri del sonno ad essa associata possono essere valutati e monitorati tramite l'utilizzo di misure soggettive e fisiologiche. In particolare, fanno parte delle misure soggettive del sonno: a) Diari del sonno: strumento self-report che richiede di riportare personalmente i dati inerenti al proprio sonno. Il diario del sonno permette la rilevazione dei seguenti parametri del sonno: tempo totale di sonno, tempo totale a letto, latenza di addormentamento, veglia notturna e indice di efficienza del sonno (calcolato come il rapporto tra tempo totale di sonno e tempo totale a letto); b) Questionari self-report: misure standardizzate e self-report che possono misurare diversi aspetti del sonno e del disturbo di insonnia. I più noti sono: l'Insomnia Severity Index (Bastien et al., 2001) che misura la severità percepita dei sintomi di insonnia nell'ultimo mese; Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse et al., 1989) che misura la percezione della qualità del proprio sonno. Le misure fisiologiche del sonno includono: a) Polisonnografia: consiste nella registrazione durante il sonno notturno dell'elettroencefalogramma, dei movimenti oculari, dell'elettromiogramma, dell'elettrocardiogramma, del respiro e di altri parametri, unitamente a un sistema di crittografia degli stadi del sonno; b) Attigrafia: dispositivo che consente il calcolo automatico dei principali parametri che descrivono la continuità del sonno.

Il tasso di comorbidità dell'insonnia con altri disturbi psicologici è di circa 41-53% (Harvey, 2001). Inoltre, il disturbo di insonnia si associa ad una grande varietà di esiti di salute negativi come: la ridotta qualità della vita (Kyle, Morgan, & Espie, 2010; LeBlanc et al., 2007; Léger et al., 2012), un aumento del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (Sofi et al., 2014) e disturbi psicologici come depressione e ansia (Baglioni et al., 2011; Hertenstein et al., 2019). Inoltre, l'insonnia si associa ad alti costi per la società, come ad esempio l'aumento dell'utilizzo dei servizi del sistema sanitario, una minore produttività e un maggior assenteismo sul lavoro (Léger & Bayon, 2010; Wickwire, Shaya, & Scharf, 2016).

### *Interventi per il trattamento dell'insonnia*

Nelle linee guida Europee per il trattamento del disturbo di insonnia (Riemann et al., 2017)

la CBT-I è riconosciuta come intervento di prima scelta. Essa si basa sul modello eziologico dell'insonnia delle 3P di Spielman (Spielman et al., 1987), che fa riferimento a 3 tipi di fattori per lo sviluppo e il mantenimento dell'insonnia: predisponenti (età, genere, familiarità, caratteristiche individuali di personalità, ecc.), precipitanti (stress, lutti, preoccupazioni ecc.) e perpetuanti (comportamenti e credenze disfunzionali associate al sonno). In particolare, la CBT-I è un intervento psicologico che si caratterizza per l'utilizzo di diverse strategie mirate alla modifica dei fattori perpetuanti dell'insonnia. Le principali strategie sono riassunte nella **tabella 1**.

**Tabella 1.** *Principali strategie della CBT-I*

<b>Strategie</b>	<b>Descrizione</b>
Psicoeducazione	La componente psicoeducativa nella CBT-I include tipicamente i principi di igiene del sonno. Queste sono regole riguardanti pratiche salutari e fattori ambientali che possono impattare positivamente o negativamente sul sonno. Tipicamente inoltre la psicoeducazione include informazioni riguardanti il disturbo di insonnia, i pattern di sonno e i cambiamenti del sonno relativi all'età.
Tecniche di rilassamento	La componente di rilassamento include tipicamente pratiche cliniche che mirano alla riduzione della tensione corporea (come per esempio il rilassamento muscolare progressivo o il training autogeno) o dei pensieri intrusivi nel momento dell'addormentamento.
Tecniche cognitive	La componente cognitiva si caratterizza per l'utilizzo di tecniche cognitive mirate a identificare e cambiare credenze disfunzionali sul sonno e sulle sue conseguenze diurne. In particolare, l'obiettivo è quello di ridurre l'eccessiva preoccupazione sull'insonnia e le sue conseguenze. Alcune tecniche utilizzate sono: l'intenzione paradossale, il controllo cognitivo e la ristrutturazione cognitiva.
Tecniche comportamentali	La componente comportamentale prevede l'utilizzo di tecniche basate sui principi di apprendimento e condizionamento come il controllo degli stimoli (istruzioni dirette ad associare il letto con il sonno e a rinforzare orari di sonno regolari) e la restrizione del sonno (riduzione del tempo a letto alle ore di sonno che in media il paziente riesce a dormire).

L'efficacia della CBT-I nel trattamento del disturbo d'insonnia è stata dimostrata da diverse metanalisi (per un elenco completo vedere: Riemann et al., 2017). Specificatamente, i risultati di questi studi hanno mostrato che la CBT-I è significativamente efficace nel breve e nel lungo termine nel migliorare parametri del sonno specifici dell'insonnia (valutati sia tramite l'utilizzo di misure fisiologiche sia soggettive) come la latenza di addormentamento, il tempo totale di sonno, la veglia notturna e l'indice di efficienza del sonno (e.g. Mitchell et al., 2019; Trauer et al., 2015). Ulteriori metanalisi hanno dimostrato l'efficacia della CBT-I somministrata in modalità di auto aiuto o telematica, anche se in misura minore rispetto alla modalità classica

individuale face-to-face (e.g. Van Straten and Cuijpers, 2009; Espie et al., 2012). Infine la CBT-I si è dimostrata efficace anche nei casi in cui l'insonnia era in comorbidità con altri disturbi psicologici come per esempio disturbi d'ansia (Belleville et al. 2011) e depressione (per es. Manber et al., 2008). Una recente metanalisi ha mostrato che la CBT-I è efficace nel trattamento dei sintomi diurni, sebbene con effetti prevalentemente da piccoli a moderati (Benz et al., 2020). Due metanalisi hanno confrontato la CBT-I con la farmacoterapia (Smith et al. 2002; Mitchell et al., 2012) conseguendo che la loro efficacia è comparabile nel breve termine ma la CBT-I è superiore rispetto al mantenimento degli effetti nel lungo termine. Seguendo le linee guida Europee, l'utilizzo di farmaci per il sonno (come per esempio le benzodiazepine) viene consigliato solamente nel momento in cui l'intervento CBT-I non risulta essere efficace o non è disponibile (Riemann et al., 2017). Altre tipologie di farmaci, come gli antidepressivi, sembrano essere utili nel breve termine, ma non sono consigliati nel lungo termine. Gli antipsicotici, contrariamente, non sono raccomandabili per la scarsa conoscenza riguardo i conseguenti effetti collaterali. Infine, gli antistaminici non vengono raccomandati in quanto vi sono poche evidenze riguardo la loro efficacia e riguardo gli effetti collaterali che provocano.

Tuttavia, nonostante la comprovata efficacia della CBT-I e le raccomandazioni delle linee guida Europee, vi è un chiaro contrasto tra evidenza empirica e pratica clinica attuale. Dati recenti hanno sottolineato come la CBT-I sia diffusa solamente in una porzione molto piccola della popolazione di pazienti che soffre di insonnia cronica (Koffel, Bramoweth, & Ulmer, 2018). Koffel e colleghi (2018) hanno individuato tre principali ostacoli che limitano l'utilizzo della CBT-I nella pratica clinica: gli ostacoli del sistema, dei clinici e dei pazienti. Per ostacoli del sistema si intende che la richiesta di professionisti che offrono la CBT-I è drasticamente superiore all'offerta. Ciò accade in quanto gli esperti di CBT-I non sono distribuiti in modo bilanciato sul territorio, sono pochi e spesso sono professionisti impegnati anche nella cura di altre problematiche e esperti che lavorano nel mondo accademico. Questo ha conseguentemente portato ad un accesso limitato da parte dei pazienti alla CBT-I e ad una distanza tra la ricerca e la pratica clinica.

Per ostacoli dei clinici si intende una mancanza di conoscenza, convinzioni terapeutiche e motivazione da parte dei clinici che si occupano di insonnia. In particolare, è emerso da diversi studi che i medici sono riluttanti a fare riferimento a un trattamento che non conoscono, e questa mancanza di conoscenza rende loro difficile descrivere e, successivamente, offrire il trattamento ai pazienti. Un'ulteriore problematica per i clinici è una scarsa informazione riguardo l'accesso ai servizi CBT-I. Tutti questi limiti sono risultati in una offerta ridotta della CBT-I. Infine gli ostacoli dei pazienti fanno riferimento in primis alla mancanza di conoscenza o consapevolezza delle opzioni di trattamento non farmacologico e della loro efficacia. Inoltre, coloro che sono a conoscenza della CBT-I, possono essere preoccupati dalla durata dell'intervento e dall'impegno richiesto, sottovalutando gli effetti a lungo termine di mantenimento dei benefici che sono associati alla terapia psicologica rispetto all'intervento farmacologico.

Questa situazione di scarsa diffusione e utilizzo è stata dimostrata essere presente negli Stati Uniti (Koffel et al., 2018), in Europa (Riemann et al., 2017; Baglioni et al., 2020a) e in Italia (Baglioni et al., 2020b). Inoltre, un fattore importante da considerare è che la CBT-I non è efficace con tutti, infatti una stima del 30% dei pazienti con insonnia non risponde al trattamento (Morin, 2004).

Vi sono poi alcuni tipi di trattamenti che vengono comunemente utilizzati, studiati e/o

prescritti per il trattamento dell'insonnia. In particolare, i più diffusi (Riemann et al., 2017) sono la melatonina, la fototerapia, l'esercizio fisico, gli interventi medici alternativi e complementari e la mindfulness.

Uno dei principali problemi dei pazienti con insonnia è la loro forte propensione all'utilizzo di strategie di auto-aiuto (in assenza di chiare evidenze riguardo la loro efficacia), preferendo questa modalità al supporto di un professionista (Bartlett, et al., 2008; Leger & Bayon, 2010). L'efficacia di questi interventi è stata scarsamente valutata e, conseguentemente, le linee guida riguardo il loro utilizzo sono poco chiare. Emerge quindi l'urgenza della valutazione dell'efficacia di questi interventi al fine di fornire ai pazienti e ai clinici indicazioni chiare sul loro utilizzo e sui loro effetti, nonché, ampliare il protocollo clinico della CBT-I al fine di aumentarne l'efficacia anche per i pazienti che non rispondono al trattamento.

### *Obiettivi*

L'obiettivo di questo articolo è quello di fornire un quadro comprensivo sulle prove d'efficacia derivate da studi clinici randomizzati sugli interventi attualmente non raccomandati per il disturbo di insonnia. In particolare, sono state valutate le seguenti categorie di interventi: melatonina, fototerapia, esercizio fisico, interventi alternativi e complementari per il trattamento del disturbo di insonnia (omeopatia, valeriana, composti di erbe, stimolazione magnetica transcranica, yoga, tai-chi) e il trattamento di mindfulness.

### *Metodo*

Gli studi sono stati ricercati attraverso i seguenti databases: Pubmed, PsycInfo, PsycArticles, MEDLINE e CINAHL, usando le seguenti parole chiave:

“insomnia” AND “ayurveda” OR “chelation” OR “diet based therapy” OR “energy healing therapy” OR “exercise” OR “folk medicine” OR “homeopathic” OR “hypnosis” OR “light exposure” OR “massage” OR “meditation” OR “melatonin” OR “music therapy” OR “natural herbs” OR “naturopathy” OR “qi gong” OR “reiki” OR “tai chi” OR “transcranial magnetic stimulation” OR “valerian” OR “vitamin” OR “yoga”.

Una prima selezione degli studi è avvenuta con la lettura dei soli abstract degli articoli, successivamente, una volta selezionati quelli rilevanti, si è proceduto con la lettura dei full-text.

Per essere inclusi nella rassegna gli studi dovevano corrispondere ai seguenti criteri di eleggibilità:

- a) Popolazione composta di individui con insonnia, di tutte le età e di tutti i generi, con o senza comorbidità;
- b) Studi clinici randomizzati finalizzati alla valutazione dell'efficacia di uno dei seguenti interventi: ayurveda, chelatina, terapia dietetica, terapia energetica, esercizio fisico, medicina popolare, omeopatia, ipnosi, esposizione alla luce, massaggio, meditazione, melatonina, musicoterapia, erbe naturali, naturopatia, qi gong, reiki, tai chi, stimolazione magnetica transcranica, valeriana, vitamina, yoga.
- c) Studi che presentassero esiti di insonnia e/o sonno

Dagli studi selezionati sono poi state estratte le seguenti informazioni demografiche e cliniche: età, sesso, strumenti di assessment; tipo di intervento; tipo di controllo; esiti del trattamento.

## Osservazioni

### *Melatonina*

L'importanza del ritmo circadiano nell'eziologia del disturbo d'insonnia è particolarmente importante in specifici sottogruppi di individui (es. lavoratori turnisti), in cui la desincronizzazione del modello sonno-veglia e la fase circadiana contribuiscono all'inizio del sonno e alle difficoltà di mantenimento del sonno (Riemann et al., 2017). Diversi studi in letteratura hanno sottolineato come una disparità tra il ritmo circadiano endogeno di un individuo e il suo ritmo sonno-veglia possono portare a difficoltà di sonno persistenti o ricorrenti (per es. Morris et al., 1990; Lack et al., 2008). La melatonina è un ormone secreto primariamente dalla ghiandola pineale, locata dietro il terzo ventricolo nel cervello, in risposta alle normali variazioni nel ciclo circadiano che regola l'alternanza tra veglia e sonno. La melatonina agisce alterando alcuni specifici aspetti dell'architettura del sonno e conseguentemente migliorando la qualità del sonno (Shechter et al., 2012).

Nella **tabella 2** sono riassunte le caratteristiche degli studi clinici randomizzati controllati che hanno valutato l'efficacia della melatonina per la cura del disturbo di insonnia.

### **L'uso della melatonina in età pediatrica**

Cinque studi clinici randomizzati hanno valutato l'efficacia della melatonina nel trattare l'insonnia nella popolazione pediatrica. Il primo studio di Smits e colleghi nel 2001 è stato svolto in una scuola elementare con un campione di bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni con disturbo di inizio del sonno. I bambini sono stati assegnati casualmente a due gruppi di trattamento per 4 settimane e monitorati tramite l'utilizzo di un attigrafo: 5-mg di melatonina (N=19) e placebo (N=19). Dai risultati è emerso che l'assunzione di melatonina per 1 mese migliorava significativamente il momento di spegnimento della luce, diminuiva la latenza di addormentamento ed aumentava la durata del sonno. Non sono state notate alterazioni nella capacità di concentrazione o particolari effetti collaterali.

Inoltre, Van Geiklswijk e colleghi (2010) hanno valutato l'effetto della melatonina sulla qualità del sonno e sui pattern di sonno in un campione di bambini che soffrivano di disturbo da inizio del sonno cronico. Il campione è stato suddiviso in modo casuale in tre gruppi di trattamento: melatonina (0.05 o 0.15 mg) e placebo. Sono state date loro le istruzioni di assumere la melatonina o il placebo tra le 17:30 e le 19:00 per una settimana. Tutti i partecipanti che avevano assunto melatonina hanno mostrato nei risultati attigrafici miglioramenti significativi nella latenza di addormentamento rispetto al gruppo che aveva assunto il placebo, ma non in altri parametri del sonno. Alcuni dei partecipanti hanno riportato effetti collaterali che sono svaniti dopo la settimana di trattamento.

Il terzo studio di Cortesi e colleghi (2012) è stato svolto su un campione di 134 bambini con diagnosi di autismo e disturbo da inizio e mantenimento del sonno. I partecipanti sono stati assegnati casualmente a quattro condizioni di intervento: 3 mg di melatonina a rilascio controllato somministrata alle 21:00 (N=34); trattamento cognitivo comportamentale (N=35); melatonina e trattamento cognitivo comportamentale combinati (N=33) e placebo (N=32). I bambini sono stati valutati prima e dopo il trattamento (che ha avuto una durata di 12 settimane). Tutti i trattamenti attivi si sono dimostrati più efficaci rispetto al placebo, in particolare, il più efficace è risultato il gruppo combinato con melatonina e trattamento cognitivo comportamentale specialmente nel ridurre la latenza di addormentamento, nell'aumentare l'efficienza del sonno

**Tabella 2. Caratteristiche degli studi sulla melatonina**

Intervento	Studio	Popolazione	Intervento	Controllo	Partecipanti	N maschi	N femmine	Età media	Esiti dell'intervento Vs placebo	Strumenti utilizzati
Melatonina	Smits et al., 2001	Pediatrica	5 mg melatonina	Placebo	40	28	12	Non riportata	< SOL; > TTS	Attigrafia
	Van Geikswijk et al., 2010	Pediatrica	0.05 mg vs 0.15 mg melatonina	Placebo	70	Non riportato	Non riportato	8.9 anni	< SOL	Attigrafia
	Cortesi et al., 2012	Pediatrica	3 mg melatonina, 21:00 (N=34) vs trattamento cognitivo comportamentale (N=35) vs melatonina e trattamento cognitivo comportamentale combinati (N=33)	Placebo	134	82%	18%	7 anni	Melatonina + CBT: < SOL; > SEI	Questionari self-report
	Gringras et al., 2012	Pediatrica	Melatonina	Placebo	95	G1: 70%; G2: 63%	G1: 30%; G2: 37%	G1: 106 mesi; G2: 101 mesi	< SOL; > TTS	Diari del sonno
	Gringras et al., 2017	Pediatrica	Melatonina	Placebo	12	92	33	8.7 anni	< SOL; > TTS	Diari del sonno
	Zammit et al., 2007	Adulta	Ramelton	Placebo	405	133	272	39.3 anni	< SOL; > TTS	Polisonnografia
	Mayer et al., 2009	Adulta	Ramelton	Placebo	451	166	375	46.2 anni	< SOL	Polisonnografia
	Wang									
	Weigand et al., 2011	Adulta	Ramelton	Placebo	552	357	195	43.2 anni	< SOL	Polisonnografia
	Roth et al., 2006	Anziani	Ramelton	Placebo	207	79	128	71.3 anni	< SOL	Diari del sonno
	Wade et al., 2007	Anziani	Melatonina	Placebo	354	133	221	65.7 anni	> Qualità del sonno; > Qualità della vita	Questionari self-report
	Luthringer et al., 2009	Anziani	Melatonina	Placebo	40	24	16	60.7 anni	< SOL; > Qualità del sonno;	Polisonnografia
	Rondanelli et al., 2011	Anziani	Combinazione di melatonina magnesio e zinco	Placebo	43	16	27	78.3 anni	> Qualità della vita	Questionari self-report

Legenda: SOL: latenza di addormentamento; TTS: tempo totale di sonno; CBT: trattamento cognitivo comportamentale; SEI: indice di efficienza del sonno



(così come riportato nei questionari dai genitori) e nel presentare il minor numero di abbandoni (*drop-out*) dallo studio.

Gringras e colleghi (2012) hanno svolto uno studio che ha valutato l'efficacia della melatonina nel trattare gravi problemi del sonno in 95 bambini con disturbi del neurosviluppo. Gli autori hanno sviluppato un intervento di 12 settimane dividendo i partecipanti in due gruppi di trattamento: melatonina a rilascio immediato e placebo. Dai risultati basati sui dati dei diari del sonno è emerso che la melatonina, rispetto al placebo, incrementava il tempo totale di sonno e riduceva la latenza di addormentamento. Non è stato però riscontrato un miglioramento oggettivo del tempo totale di sonno e dei parametri di sonnolenza. Infine, lo stesso gruppo di autori nel 2017, ha valutato l'efficacia della melatonina nel migliorare i sintomi d'insonnia in bambini con diagnosi di autismo. In particolare, hanno assegnato casualmente 125 bambini in due gruppi: melatonina o placebo. Il trattamento ha avuto una durata di 13 settimane e i risultati hanno evidenziato come i bambini ai quali era stata somministrata la melatonina mostravano nei diari del sonno, dopo l'intervento, un maggior tempo totale di sonno e una minore latenza di addormentamento rispetto al gruppo con il trattamento placebo.

### **L'uso della melatonina in età adulta**

Tre studi clinici randomizzati controllati si sono focalizzati sulla popolazione adulta. Zammit e colleghi nel 2007 hanno realizzato uno studio che ha valutato tramite l'utilizzo della polisonnografia l'efficacia di un trattamento che consisteva nella somministrazione ogni notte per 5 settimane di ramelton in 405 adulti con diagnosi di insonnia primaria cronica. Nello specifico, i partecipanti allo studio sono stati assegnati in modo casuale a tre gruppi: ramelton 8 mg, ramelton 16 mg e placebo. Dai risultati è emerso che i partecipanti nei gruppi attivi, dopo una settimana di trattamento, mostravano significativamente minor latenza di addormentamento e maggior tempo totale di sonno. È inoltre emerso che i miglioramenti venivano mantenuti alla terza e alla quinta settimana di trattamento, tuttavia il ramelton non ha avuto un effetto significativo sull'architettura del sonno o sull'abilità di concentrazione dei partecipanti. In un ulteriore studio di Mayer e colleghi (2009) è stata valutata, tramite polisonnografia, l'efficacia di un trattamento a base di melatonina della durata di 6 mesi in un campione di adulti con insonnia cronica. I partecipanti sono stati divisi in due gruppi: ramelton 8 mg o placebo. I risultati hanno mostrato come il gruppo sperimentale, al termine del trattamento, mostrava un significativo decremento della latenza d'addormentamento rispetto al gruppo di controllo. I miglioramenti emersi sono risultati significativi fino ai 5 mesi di trattamento ma non dopo il quinto, inoltre per tutta la durata del trattamento non sono stati trovati effetti significativi sulla qualità del sonno e sui risvegli notturni. Infine, Wang Weigand e colleghi (2011) in uno studio clinico, hanno valutato gli effetti della melatonina (assunta 30 minuti prima di addormentarsi per 21 giorni) in adulti con insonnia cronica. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a due gruppi: 8 mg di ramelton o placebo. I risultati polisonnografici hanno evidenziato che i partecipanti assegnati al gruppo ramelton, dopo il trattamento, mostravano significativamente minor latenza di addormentamento ma non sono stati riscontrati effetti significativi sulla qualità del sonno e sui risvegli notturni.

### **L'uso della melatonina in età avanzata**

Per quanto riguarda l'efficacia della melatonina nella popolazione geriatrica (> 60 anni) sono stati trovati in letteratura 4 studi clinici randomizzati. Il primo, è stato svolto da Roth e colleghi (2006) su una popolazione di anziani con diagnosi di insonnia cronica. I partecipanti

sono stati assegnati in modo casuale a 3 gruppi di trattamento della durata di 5 settimane: ramelton 4 mg, ramelton 8 mg e placebo. Dai diari del sonno è emerso che, dopo la terza e la quinta settimana di trattamento, i partecipanti nei gruppi attivi hanno mostrato una significativa riduzione della latenza di addormentamento e un incremento del tempo totale di sonno rispetto al gruppo placebo. Non sono stati riscontrati significativi miglioramenti sui risvegli notturni e sulla qualità del sonno. Wade e colleghi (2007) hanno svolto uno studio clinico con 354 partecipanti assegnati casualmente a due gruppi di trattamento della durata di 3 settimane: melatonina e placebo. I risultati hanno mostrato come i partecipanti che hanno svolto il trattamento assumendo melatonina hanno riportato un miglioramento significativo nella qualità del sonno e nella qualità della vita percepite rispetto ai partecipanti che avevano ricevuto il trattamento placebo, ma non in altri parametri del sonno come il tempo totale di sonno o la latenza di addormentamento.

In un ulteriore studio Luthringer e colleghi (2009) hanno valutato, tramite polisonnografia, l'efficacia di un trattamento a base di melatonina per la durata di tre settimane, in una popolazione di anziani con diagnosi di insonnia primaria. I partecipanti sono stati assegnati a due gruppi: melatonina o placebo. Al termine del trattamento è emerso che la melatonina era efficace nel ridurre la latenza di addormentamento ma non è emerso nessun effetto sull'architettura del sonno. Infine, Rondanelli e colleghi (2011) hanno svolto un studio clinico che ha valutato l'efficacia di una combinazione di melatonina (5mg), magnesio (225 mg) e zinco (11.25 mg) nel migliorare la qualità del sonno in anziani di età maggiore o uguale a 70 anni con diagnosi di insonnia primaria. I partecipanti sono stati assegnati casualmente a due gruppi: combinazione di melatonina o placebo. Gli autori dopo il trattamento hanno osservato un significativo miglioramento della qualità del sonno e della vita riportate nel gruppo attivo rispetto al gruppo di controllo.

## **Conclusioni**

Concludendo, gli studi presenti in letteratura sembrano evidenziare un effetto positivo della melatonina nel diminuire la latenza di addormentamento e aumentare parzialmente il tempo totale di sonno valutati sia attraverso misure fisiologiche che soggettive. Tuttavia, non sembrano esserci evidenze a favore dell'utilizzo della melatonina per il miglioramento di altri parametri del sonno tipicamente compromessi nel disturbo d'insonnia (come la qualità percepita del sonno; i risvegli notturni; ecc) e nessuna informazione è attualmente disponibile sull'efficacia a lungo termine di questo trattamento. Un dato interessante è che l'efficacia della melatonina nei bambini è stata particolarmente studiata in specifiche popolazioni pediatriche (bambini con diagnosi di autismo o con disturbi neurologici dello sviluppo) per i quali vi sono esigui dati sui trattamenti ad oggi raccomandati per l'insonnia.

## *Fototerapia*

La fototerapia è un intervento non farmacologico che consiste nell'esposizione oculare alla luce. In questo tipo di trattamento è fondamentale il momento del giorno in cui si applica (es. Chesson et al., 1999). Infatti, l'esposizione alla luce durante la sera può ritardare l'addormentamento mentre l'esposizione alla luce la mattina presto può anticipare l'addormentamento. L'esposizione oculare alla luce è in grado di spostare la fase del ritmo circadiano negli umani. Conseguentemente è stata proposta come trattamento per quei disturbi in cui l'alterazione del ritmo circadiano è centrale (Huck et al., 2014). Nella **tabella 3** sono riassunti i risultati per gli studi relativi all'utilizzo della fototerapia.

Sono stati trovati in letteratura due studi clinici randomizzati che hanno valutato l'efficacia

della fototerapia in pazienti con diagnosi di insonnia cronica tramite l'utilizzo dell'attigrafia. Il primo, svolto da Lack e colleghi (2007), nel quale è stata valutata l'efficacia di un trattamento (esposizione alla luce mattutina) della durata di una settimana. Sedici pazienti con insonnia (che presentavano specifiche difficoltà nella latenza di addormentamento) sono stati assegnati casualmente a due gruppi: luce forte e luce debole. I diari del sonno e l'attigrafia sono stati usati per misurare le variabili di sonno. I risultati hanno mostrato che la luce forte è risultata efficace nel miglioramento della latenza di addormentamento ma non ha avuto effetti significativi su altri parametri del sonno.

Infine, nel 2009 Friedman e colleghi hanno testato l'efficacia dell'esposizione alla luce al mattino per 12 settimane in pazienti con insonnia e di età maggiore ai 55 anni. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a 4 condizioni: luce debole al mattino o alla sera, luce forte al mattino o alla sera. In tutte le condizioni è stata svolta anche psicoeducazione riguardo l'igiene del sonno. Tutti i partecipanti hanno mostrato miglioramenti nella qualità del sonno soggettiva ma non sono emerse differenze significative tra i 4 gruppi. Inoltre non sono emersi cambiamenti significativi dopo il trattamento per quanto riguarda i parametri del sonno misurati oggettivamente da attigrafo e polisonnografia. Concludendo, La fototerapia sembrerebbe non produrre significativi miglioramenti per la sintomatologia del disturbo di insonnia.

**Tabella 3.** *Caratteristiche degli studi sulla fototerapia*

Inter- vento	Studio	Popola- zione	Interven- to	Control- lo	Parteci- panti	N maschi	N fem- mine	Età media	Esiti dell'in- tervento Vs placebo	Stru- menti utilizzati
<b>Fototerapia</b>										
	Lack et al., 2007	Adulta	Luce forte	Luce debole	16	5	11	29 anni	Miglioramento SOL	Attigrafia
	Friedman et al., 2009	Adulta	Luce forte (mattina o sera)	Luce debole (Mattina o sera)	61	25	36	64 anni	> Qualità del sonno (in tutti e 4 i gruppi)	Attigrafia

Legenda: SOL: latenza di addormentamento; TTS: tempo totale di sonno; CBT: trattamento cognitivo comportamentale; SEI: indice di efficienza del sonno

### *Esercizio fisico*

L'attività fisica come trattamento clinico può avvenire sotto forma di consigli, materiale scritto o attraverso l'implementazione di un programma di esercizi (Orrow, Sanderson & Sutton, 2012). L'esercizio fisico regolare è considerato un fattore protettivo nei confronti di diversi disturbi psicofisici e la promozione dell'attività fisica è una priorità per diversi tipi di esiti di salute (per es. Heath et al., 2012). Dati su buoni dormitori hanno mostrato come l'attività fisica migliora la qualità del sonno (per es. Driver & Taylor, 2000) e precedenti evidenze hanno suggerito una relazione causale e terapeutica tra esercizio fisico e qualità del sonno (Youngstedt, 2005). Questi dati portano ad ipotizzare che la vita sedentaria possa avere un ruolo nei processi di mantenimento dell'insonnia.

Nella **tabella 4** sono riassunte le caratteristiche degli studi che hanno valutato l'efficacia di interventi per l'insonnia che hanno agito sullo stile di vita sedentario.

In uno studio clinico randomizzato controllato, sono state considerate diverse forme di

esercizio fisico: attività fisica di resistenza a moderata intensità, attività fisica aerobica a moderata intensità, attività fisica aerobica ad alta intensità e gruppo di controllo (Passos et al., 2010). In questo studio sono stati valutati gli effetti delle diverse forme di esercizio fisico su parametri del sonno fisiologici e soggettivi in 48 uomini e donne con un disturbo di insonnia cronica. Da questo studio è emerso un effetto positivo dell'attività fisica aerobica a moderata intensità sulla qualità del sonno valutata con misure sia fisiologiche polisonnografiche (55% in meno di latenza di addormentamento; 30% in più di tempo totale di sonno e il 13% in più di efficienza del sonno) che soggettive tramite diari del sonno (26% in più di tempo totale di sonno; 39% in meno di latenza di addormentamento e 15% in meno di sintomi di ansia). In un secondo studio sono stati valutati 23 pazienti con insonnia cronica (Reid et al., 2010), i quali sono stati assegnati in modo casuale a due gruppi: il primo ha svolto un programma di intervento di 16 settimane di attività fisica aerobica moderata ed il secondo è stato assegnato a una lista d'attesa. Tutti i partecipanti hanno anche ricevuto psicoeducazione sull'igiene del sonno. I partecipanti nel gruppo attivo hanno riportato significativi miglioramenti nella qualità del sonno soggettiva e nei sintomi di depressione e sonnolenza diurna. Hartescu e colleghi nel 2015 hanno valutato con uno studio clinico randomizzato l'efficacia di un programma di 6 mesi di attività fisica a cadenza settimanale in confronto a un gruppo in lista d'attesa in 41 soggetti con una diagnosi di insonnia cronica e uno stile di vita sedentario. I risultati hanno mostrato un miglioramento del gruppo che aveva svolto il programma di attività fisica nei sintomi d'insonnia auto percepita. In particolare, hanno mostrato una riduzione media di 4 punti ai punteggi dell'ISI e anche riduzioni nei sintomi di depressione e ansia. Tan e colleghi (2016) hanno valutato l'efficacia di un programma di esercizi individuali di 6 mesi in confronto a un gruppo non trattato in un campione di 45 uomini obesi o in sovrappeso con insonnia cronica. I risultati dei diari del sonno hanno mostrato l'efficacia di questo intervento nel migliorare i problemi di inizio e di mantenimento del sonno (da 23.9 a 13.7 minuti in media).

È stato descritto in letteratura un nuovo programma di esercizi chiamato "zero time exercise" che consiste in movimenti semplici e stretching utilizzati con graduale intensità. Yeung e colleghi nel 2018 hanno testato l'efficacia di questo programma di esercizi in uno studio clinico randomizzato su 37 partecipanti sedentari e con diagnosi di insonnia cronica. Dai risultati è emerso un effetto positivo nel breve termine sui sintomi di insonnia soggettivi valutati tramite Insomnia Severity Index (Bastien et al., 2001) ma non mantenuti nel lungo termine (dopo 8 settimane dal trattamento).

D'aurea e colleghi nel 2019 hanno assegnato casualmente 28 pazienti con diagnosi di insonnia in 3 gruppi differenti: esercizi di resistenza, stretching e gruppo di controllo non attivo (D'Aurea et al., 2019). Entrambi i gruppi attivi hanno ottenuto risultati migliori rispetto al gruppo non attivo nel migliorare i sintomi di insonnia e la qualità del sonno soggettivi. Infine Hartescu e colleghi nel 2019 hanno valutato l'efficacia di un programma di attività fisica che consisteva nello svolgimento di 150 minuti settimanali di camminata svelta in confronto a un gruppo in lista d'attesa. Similarmente ai precedenti risultati, il gruppo attivo ha mostrato miglioramenti nei sintomi di insonnia auto percepiti misurati attraverso questionari self-report (Hartescu et al., 2019).

Concludendo l'attività fisica regolare e moderata sembra avere un effetto positivo sui sintomi di insonnia soggettivi in pazienti con un disturbo d'insonnia cronico in età adulta e avanzata. Tuttavia, la letteratura è limitata da campioni piccoli ed eterogenei, l'utilizzo di misure soggettive e dal fatto che nessuno studio ha confrontato l'attività fisica con il trattamento di prima linea per l'insonnia. Futuri studi dovrebbero testare l'efficacia di questo tipo di interventi nell'età pediatrica ed in confronto alla CBT-I.

Tabella 4. Caratteristiche degli studi sull'esercizio fisico

Studio	Popolazione	Intervento	Controllo	Partecipanti	N maschi	N femmine	Età media	Esiti del trattamento	Strumenti utilizzati
Passos et al., 2010	Adulta	Attività fisica di resistenza a moderata intensità, attività fisica aerobica a moderata intensità, attività fisica aerobica a moderata intensità, attività fisica aerobica ad alta intensità	Controllo	48	10	38	44 anni	Attività fisica aerobica a moderata intensità: > qualità del sonno (oggettiva e soggettiva)	Polissonnografia
Reid et al., 2010	Anziani	Attività fisica aerobica moderata	Lista d'attesa	23	1	16	61.6 anni	> Qualità del sonno	Questionari self report
Hartescu et al., 2015	Anziani	Attività fisica	Lista d'attesa	41	11	30	60 anni	< Sintomi di insonnia	Questionari self report
Tan et al., 2016	Adulta	Attività fisica	Controllo	45	45	0	52 anni	< SOL; < WASO	Diari del sonno
Yeung et al., 2018	Adulta	Zero time exercise	Controllo	37	3	34	49.9 anni	< Sintomi di insonnia (solo nel breve termine)	Questionari self report
D'aurea et al., 2019	Adulta	Esercizi di resistenza; stretching	Controllo	28	6	22	43 anni	< Sintomi di insonnia; > Qualità del sonno	Questionari self report
Hartescu et al., 2019	Adulta	Attività fisica	Lista d'attesa	41	Non riportato	Non riportato	60 anni	< Sintomi di insonnia	Questionari self report

Legenda: SOL: latenza di addormentamento; WASO: risvegli notturni

## *Trattamenti alternativi e complementari*

Gli interventi clinici complementari alternativi si riferiscono a un set di interventi non inclusi tipicamente nei trattamenti convenzionali (per es. Barnes et al., 2004). Sono definiti come “alternativi” quando usati al posto della medicina o psicoterapia convenzionale e “complementari” quando usati insieme alla medicina o psicoterapia convenzionale. Nella **tabella 5** sono riassunte le caratteristiche degli studi che hanno valutato l’efficacia di trattamenti per l’insonnia utilizzando interventi alternativi e complementari. Recenti classificazioni (per es. Wieland et al., 2011) organizzano gli interventi clinici alternativi e complementari in 5 gruppi:

### **Sistemi medici alternativi**

In questa categoria sono inclusi interventi quali omeopatia, naturopatia, medicina tradizionale cinese ecc. Non sono state trovate in letteratura evidenze a favore dell’utilizzo dell’omeopatia per il trattamento del disturbo d’insonnia (Ernst, 2011). Un unico studio randomizzato controllato condotto da Michael e colleghi (2019) ha valutato tramite l’utilizzo di strumenti self-report l’efficacia dell’uso di una terapia omeopatica di 3 mesi randomizzando 60 pazienti in due gruppi: trattamento omeopatico e placebo. I risultati hanno mostrato un miglioramento nella continuità e qualità del sonno in entrambi i gruppi (con un cambiamento nei punteggi dell’ISI non significativo)

### **Trattamenti basati sull’utilizzo di prodotti naturali**

In questa categoria sono inclusi interventi quali valeriana e composti di erbe naturali. L’effetto sedativo della Valeriana è noto, e da tempo viene utilizzato per i disturbi del sonno (Morris et al., 2003).

Poyares e colleghi nel 2002 hanno assegnato casualmente 19 pazienti con insonnia in due gruppi di trattamento per due settimane: valeriana e placebo. I partecipanti del gruppo attivo hanno riportato nei questionari un significativo miglioramento nei risvegli notturni ma hanno anche presentato significativi effetti collaterali nella prima settimana di trattamento ed i risultati erano simili a quelli del gruppo di controllo. Inoltre contrariamente alle ipotesi, il gruppo di controllo ha mostrato un significativo miglioramento nella latenza di addormentamento. Morin e colleghi nel 2005 hanno svolto uno studio clinico randomizzato in un campione di 184 adulti con insonnia, valutando l’efficacia di valeriana combinata (2 pillole per 28 giorni) sui parametri del sonno misurati con misure fisiologiche e soggettive. Nello specifico, hanno diviso casualmente i partecipanti in 3 gruppi: valeriana combinata con estratto di luppolo; placebo; difenidramina. Dai risultati è emerso che la valeriana ha provocato miglioramenti nella riduzione della latenza di addormentamento soggettiva senza effetti collaterali, ma nessuna differenza significativa è stata riscontrata tra i tre gruppi. Un ulteriore studio è stato condotto per valutare l’efficacia di un composto a base di erbe in soggetti con insonnia primaria caratterizzata da difficoltà di addormentamento e mantenimento del sonno (Palmieri et al., 2017). È stato rilevato un miglioramento nella latenza di addormentamento (rimanendo tuttavia sopra il criterio clinico per l’insonnia di 30 minuti) e nei risvegli notturni soggettivi. Infine, Pour e colleghi nel 2018 hanno svolto uno studio clinico sull’efficacia dei semi di lattuga in 100 donne in gravidanza che soffrivano di insonnia. Le donne di età compresa tra ai 20 e i 45 anni e tra la 12° e la 36° settimana di gravidanza sono state divise in due gruppi: semi di lattuga e placebo. Questo intervento è stato moderatamente efficace nel migliorare la qualità del sonno auto riportata nel

gruppo sperimentale, ma anche in questo caso i risultati erano simili a quelli del gruppo di controllo.

### **Trattamenti basati sull'utilizzo dell'energia corporea**

La maggior parte delle pratiche riconducibili a quest'area considerano il corpo umano come un campo di energia, la cui funzionalità è modificabile tramite l'interazione con altri campi energetici. In particolare:

- Agopuntura: Cheuck e colleghi (2012) in una rassegna sistematica della Cochrane Collaboration, hanno preso sistematicamente in esame 33 studi che valutavano l'efficacia dell'agopuntura per il trattamento dell'insonnia. Hanno incluso nella loro rassegna studi clinici randomizzati con soggetti di qualsiasi età e sesso con insonnia, per un totale di 2293 partecipanti. Dai risultati è emersa l'efficacia dell'agopuntura nel migliorare la qualità del sonno ma tutti gli studi hanno presentato un alto rischio di bias, compromettendo la validità dei risultati emersi. Inoltre, non esistono ad oggi dati longitudinali sulla stabilità dei miglioramenti conseguenti all'intervento di agopuntura. Kim e colleghi nel 2019 hanno svolto un aggiornamento della rassegna sistematica di Cheuck et al., 2012, aggiungendo una meta analisi ed includendo studi da Gennaio 2000 ad Aprile 2019, per un totale di 19 studi inclusi. Questa metanalisi ha confermato i precedenti risultati sull'efficacia dell'agopuntura nel migliorare la qualità percepita del sonno rispetto a gruppi di controllo. Tuttavia, anche in questo caso, la valutazione del rischio di bias ha confermato l'inconclusione dei risultati emersi, facendo emergere una necessità di studi qualitativamente validi in questa area di interventi.
- Stimolazione magnetica transcranica: Due studi hanno inoltre valutato l'efficacia della stimolazione magnetica transcranica ripetuta (rTMS) per il trattamento dell'insonnia, un metodo non invasivo che stimola il cervello umano in vivo, inducendo eccitamento nella corteccia motoria (Martin et al., 2003). Nel 2013 Jiang e colleghi hanno applicato in pazienti con diagnosi di insonnia cronica questo trattamento una volta al giorno per due settimane, confrontandolo con un trattamento cognitivo comportamentale e un trattamento farmacologico. Dai risultati emerge l'efficacia dei tre trattamenti nel migliorare le variabili di qualità del sonno oggettive e la qualità del sonno soggettiva, con una superiorità della rTMS in termini di aumento di sonno a onde lente e sonno REM, di riduzione di indici fisiologici di arousal e di punteggi PSQI.

Infine, un recente studio ha valutato la rTMS in confronto ad una finta stimolazione in 36 pazienti con insonnia e disturbo d'ansia generalizzato (Huang et al., 2018). Dopo il trattamento il gruppo che ha svolto la rTMS ha mostrato miglioramenti nella sintomatologia d'ansia e depressione, nonché nella qualità del sonno auto riportata nei questionari.

### **Trattamenti basati sul corpo**

In questa categoria rientrano pratiche quali l'osteopatia e la chiropratica, che sono modelli terapeutici formalizzati che trattano il sistema muscolo-scheletrico, sul quale intervengono con tecniche manipolative per diagnosticare e trattare anomalie della struttura e delle funzioni. Non sono stati trovati studi clinici randomizzati con l'utilizzo di questi metodi in pazienti con insonnia cronica.

## **Trattamenti basati sulla connessione mente-corpo**

In questa categoria sono inclusi interventi ritenuti in grado di migliorare la capacità della mente di influenzare i sintomi e le funzioni corporee.

Un gruppo di studi clinici randomizzati ha valutato l'efficacia di interventi che promuovono l'utilizzo di esercizi combinati con tecniche di meditazione e rilassamento. In letteratura sono presenti dati a favore del fatto che questo tipo di discipline possa migliorare la qualità del sonno (per es. Irwin et al., 2008). Due studi clinici randomizzati hanno valutato l'efficacia del training di tai chi per pazienti con insonnia. Entrambi gli studi hanno applicato un programma specifico che è chiamato Tai Chi Chih e consiste in una forma di tai chi combinata con moderata attività fisica. Il primo studio è di Irwin e colleghi (2014) che ha assegnato casualmente 123 pazienti a tre gruppi: Tai Chi Chih; CBT-I e seminari sul sonno. Dai risultati è emerso un significativo miglioramento della qualità del sonno soggettiva nel gruppo che ha svolto il training di Tai Chi Chih, ma in modo minore rispetto al gruppo di CBT-I. Lo stesso gruppo di autori nel 2017 hanno applicato un protocollo clinico simile confrontando solo il Tai Chi Chih e la CBT-I in donne sopravvissute al cancro ai polmoni di età compresa tra i 42 e gli 83 anni. Differentemente dal primo studio, è stato trovato che il trattamento Tai Chi Chih non era inferiore alla CBT-I nel migliorare la qualità del sonno soggettiva neanche dopo 1 anno di follow up.

Inoltre, 44 donne con diagnosi di insonnia sono state incluse in uno studio clinico randomizzato che ha valutato l'efficacia dello yoga in confronto allo stretching passivo e un gruppo inattivo (Alfonso et al., 2012). Entrambi i gruppi attivi hanno mostrato miglioramenti significativi nei sintomi di insonnia auto riportati ma senza significative differenze tra loro. Infine, Lam e colleghi (2018) hanno testato l'efficacia di un intervento di 4 settimane di ipnoterapia tramite l'utilizzo di audio pre-registrati in 60 pazienti con diagnosi di insonnia cronica. L'intervento non ha mostrato miglioramenti nei sintomi di insonnia e nel funzionamento diurno dovuto al trattamento.

## **Conclusioni**

Concludendo, i trattamenti alternativi e complementari non sembrerebbero apportare effetti significativi e gli studi analizzati sono stati svolti su campioni piccoli ed eterogenei. Dai risultati, emergono delle possibili evidenze a favore del fatto che i prodotti naturali (specialmente la valeriana) e la stimolazione magnetica transcranica potrebbero essere efficaci nel miglioramento di alcuni aspetti della qualità del sonno in pazienti con diagnosi di insonnia. Tuttavia, gli effetti di questi trattamenti sono deboli, e in alcuni casi, controversi. Pochi studi hanno confrontato l'efficacia di questi interventi con il trattamento di prima linea per l'insonnia e quando questo confronto è stato effettuato, la CBT-I è risultata comunque più efficace. Inoltre la maggior parte degli studi è stato svolto su un campione esiguo, con l'utilizzo di misure per lo più soggettive e non sempre è stato eseguito un follow up per misurare il mantenimento dei miglioramenti.

Basandoci sui risultati delle rassegne sistematiche analizzate sull'agopuntura, non ci sono sufficienti evidenze per supportare o rifiutare l'uso di agopuntura per migliorare la qualità del sonno. Gli effetti a lungo termine dell'agopuntura non sono conosciuti e i potenziali effetti collaterali non sono ancora interamente chiari. Inoltre il tai chi e lo yoga sembrano promuovere uno stile di vita salutare associato a miglioramenti nella qualità del sonno e al funzionamento diurno che potrebbe avere un ruolo nel disturbo di insonnia. Tuttavia sono stati analizzati i risultati di soli 3 studi clinici randomizzati, con campioni esigui, eterogenei e con risultati talvolta contrastanti. Pertanto, la possibilità di consigliare o sconsigliare questo tipo di trattamenti nella pratica clinica per il trattamento dell'insonnia rimane limitata.



**Tabella 5.** *Caratteristiche degli studi sui trattamenti alternativi e complementari*

Interven- to	Studio	Popola- zione	Intervento	Control- lo	Parteci- panti	N ma- schi	N fem- mine	Età media	Esiti del tratta- mento	Strumenti utilizzati
<b>Sistemi medici alternativi</b>										
	Michael et al., 2019	Adulta	Trattamento omeopatico	Controllo	60	29	31	39 anni	> Qualità del sonno;	Questionari self report
<b>Prodotti naturali</b>										
	Poyares et al., 2002	Adulta	Valeriana	Placebo	134	4	15	43 anni	> Qualità del sonno	Questionari self report; diari del sonno
	Morin et al., 2005	Adulta	Valeriana combinata con estratto di luppolo; difenidramina	Placebo	184	74	110	44.3 anni	< SOL	Diari del sonno
	Palmieri et al., 2017	Adulta	Composto d'erbe	Placebo	120	55	65	Non riportato	< SOL; < WASO	Questionari self report
	Pour et al., 2018	Adulta	Semi di lattuga	Placebo	100	0	100	29 anni	> Qualità de' sonno	Questionari self report

## Mindfulness

La mindfulness si riferisce ad una focalizzazione non giudicante al momento presente per promuovere la calma e il rilassamento (Ludwig and Kabat-Zinn, 2008). Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) è il trattamento più conosciuto usato nella pratica clinica che include principi di mindfulness in combinazione con strategie meditative, di rilassamento e yoga. Inoltre, i pazienti con insonnia cronica riportano solitamente un aumento delle emozioni negative (Baglioni et al., 2010). In particolare, quando valutate attraverso il Positive and Negative Affect Schedule (Panas, Watson et al., 1988) è emerso che una cattiva qualità del sonno è associata a maggiori emozioni negative e minori emozioni positive (McCrae et al. 2008; Scott & Judge 2006; Norlander et al. 2005).

Nonostante ciò, la CBT-I non si focalizza direttamente sugli aspetti emozionali del disturbo; pertanto, le tecniche meditative di questo tipo potrebbero essere integrate al fine di promuovere una buona qualità del sonno e aumentare un buon funzionamento diurno. Nella **tabella 6** sono riassunte le caratteristiche degli studi che hanno valutato l'efficacia di interventi per l'insonnia che hanno utilizzato terapie basate sulla mindfulness.

In uno studio recente di Garcia e colleghi svolto nel 2018, è stata studiata l'efficacia di un trattamento di 8 settimane di Mindfulness e Relaxation Training for Insomnia (MRTI). Questo trattamento si componeva di tecniche quali: il rilassamento, l'attenzione al respiro, meditazione ed accettazione ed è stato confrontato con un gruppo di controllo che consisteva nello svolgimento di cruciverba. Gli autori hanno trovato significativi miglioramenti nei sintomi di insonnia auto riportata nel gruppo sperimentale (prima del trattamento l'84.2% riportava sintomi di insonnia

clinica, mentre al termine del trattamento il 94.7% dei partecipanti non presentava sintomi di insonnia clinica) ed un miglioramento significativo nella qualità della vita auto-riportata tramite questionario self-report. Inoltre tre ulteriori studi condotti dal gruppo di Ong hanno approfondito l'efficacia di uno specifico training mindfulness: il Mindfulness Based Therapy for Insomnia (MBTI) nel trattamento dell'insonnia. In un primo studio Ong e colleghi (2014), hanno confrontato tre gruppi: MBTI (trattamento composto da una parte di meditazione e concentrazione sul proprio corpo e sul respiro, e una parte dedicata alle pratiche yoga, allo stretching e alla meditazione camminata, inoltre questo trattamento prevedeva una parte di discussione su come applicare i principi di meditazione al disturbo d'insonnia); MBSR (trattamento composto da meditazione, attenzione sul respiro, meditazione sul proprio corpo, meditazione camminata e pratiche di hata yoga) e una condizione di auto monitoraggio (tramite l'utilizzo di diari del sonno). Entrambi gli interventi di mindfulness hanno mostrato miglioramenti dei sintomi di insonnia auto riportata dopo il trattamento, ma l'MBTI ha mostrato effetti maggiori rispetto al MBSR. Un protocollo simile è stato usato in uno studio di Ong e colleghi nel 2018, includendo un quarto gruppo di trattamento comportamentale per l'insonnia (intervento basato sul trattamento comportamentale standard per l'insonnia e che includeva: restrizione del sonno, controllo dello stimolo, igiene del sonno e psicoeducazione). Sono stati reclutati 56 pazienti con insonnia cronica. È emerso che l'MBTI ha mostrato effetti positivi sia sui sintomi di insonnia sia sull'umore (con risultati non inferiori rispetto alla terapia comportamentale e misurati tramite strumenti self report). Infine Goldstein e colleghi nel 2019, hanno confrontato MBTI, MBSR e automonitoraggio per gli effetti sull'architettura del sonno. Trentasei pazienti con insonnia cronica sono stati assegnati casualmente alle tre condizioni. È emerso che entrambi i tipi di trattamento mindfulness erano associati ad un aumento dell'attività EEG ad elevata frequenza (attività beta) in NREM che si accompagnavano ad un miglioramento dei sintomi di insonnia auto riportata.

Concludendo, in letteratura è stata sottolineata l'associazione che vi è tra sintomi di insonnia ed emozioni (per es. Baglioni et al., 2010) ed inoltre il ruolo del sonno per la salute mentale è stato messo in evidenza dalle teorie transdiagnostiche del sonno (Harvey, 2008) che ne sottolineano la stretta correlazione tra processi di sonno e processi cognitivi e emotivi. Dalla rassegna degli studi sopra presentati emerge una potenziale efficacia dei trattamenti con focus emozionale e meditativo nel migliorare i sintomi di insonnia, anche se con una scarsa chiarezza rispetto ai tipi di processi presi in considerazione. Questi dati suggeriscono l'importanza dell'approfondimento del ruolo dei processi emozionali nel trattamento del disturbo d'insonnia e della loro inclusione nei trattamenti standard al fine di renderli più efficaci.

## Conclusioni

I risultati di questa rassegna evidenziano come la melatonina sembra essere efficace nella regolarizzazione del ciclo sonno veglia e nella diminuzione della latenza di addormentamento nei pazienti con disturbo di insonnia. Tuttavia, non sembra avere effetti migliorativi sulla gravità degli altri sintomi di insonnia e pertanto non sembra essere idonea come trattamento esaustivo per questo disturbo. Ricerche future dovrebbero valutare l'efficacia dei protocolli che combinano melatonina e CBT-I in pazienti con specifiche difficoltà di addormentamento. La fototerapia, invece, sembrerebbe non produrre significativi miglioramenti per la sintomatologia del disturbo di insonnia.

L'esercizio fisico regolare ed i trattamenti alternativi basati sull'utilizzo del corpo come il tai chi e lo yoga, sembrano essere efficaci nel miglioramento della qualità del sonno in pazienti con insonnia, ma non se svolti al posto della CBT-I. Inoltre, gli studi analizzati relativi a questi

Tabella 6. Caratteristiche degli studi sulla mindfulness

Intervento	Studio	Popolazione	Intervento	Controllo	Partecipanti	N maschi	N femmine	Età media	Esiti del trattamento	Strumenti utilizzati
<b>Mindfulness</b>										
	Garcia et al., 2018	Adulta	MRTI	Gruppo di controllo	30	0	30	56 anni	< Sintomi di insonnia	Strumenti self report
	Ong et al., 2014	Adulta	MBTI; MBSR	Gruppo di controllo	54	14	40	42 anni	< Sintomi di insonnia	Strumenti self report
	Ong et al., 2018	Adulta	MBTI; MBSR; CBT-I	Gruppo di controllo	56	16	40	44 anni	< Sintomi di insonnia	Strumenti self report
	Goldstein et al., 2019	Adulta	MBTI; MBSR	Gruppo di controllo	36	Non riportato	Non riportato	Non riportato	> Sonno NREM	Polisonnografia

Legenda: MBSR: Mindfulness-Based Stress Reduction; MBTI: Mindfulness Based Therapy for Insomnia; MRTI: Mindfulness e Relaxation Training for Insomnia; CBT-I: trattamento cognitivo comportamentale per l'insonnia; SOL: latenza di addormentamento; TTS: tempo totale di sonno; CBT: trattamento cognitivo comportamentale

trattamenti erano composti di campioni esigui e hanno utilizzato per lo più misure self-report. Dato che un 30% dei pazienti non risponde alla CBT-I (Morin, 2004) potrebbe essere utile valutare l'efficacia di protocolli CBT-I integrati con moduli di movimento meditativo o esercizio fisico sui sintomi diurni e notturni, tramite l'utilizzo di misure fisiologiche e soggettive.

Gli interventi basati sulla mindfulness, che si focalizzano su processi transdiagnostici come la gestione delle emozioni e l'autoregolazione, sembrerebbero avere un ruolo nel miglioramento dei sintomi d'insonnia. In particolare modo, nonostante gli studi analizzati siano pochi, con campioni esigui e svolti per lo più con misure self-report, la mindfulness sembra essere efficace nel miglioramento di sintomi diurni collegati al disturbo di insonnia, come livelli di ansia, depressione e qualità della vita. Questo risultato è particolarmente interessante in quanto la CBT-I presenta come focus specifico il miglioramento dei sintomi notturni e ha effetti da piccoli a moderati per i sintomi diurni, che non sono il target diretto dell'intervento (Benz et al., 2020). Pertanto, ulteriori studi sull'integrazione di alcuni aspetti del trattamento mindfulness ai protocolli CBT-I dovrebbero essere implementati.

Riassumendo, viene evidenziata una scarsità di prove di efficacia significative a favore dell'utilizzo delle categorie di interventi analizzati per il trattamento dell'insonnia. Nonostante ciò, come sottolineato precedentemente, alcuni elementi dei singoli trattamenti che si sono rivelati efficaci nel miglioramento di alcune variabili implicate nell'insonnia, potrebbero essere utilizzate per implementare e migliorare i protocolli di CBT-I.

Confrontando i risultati di efficacia con quelli della CBT-I, essa viene confermata il trattamento più efficace nel trattare l'insonnia cronica, ciò nonostante, come evidenziato nell'introduzione, la letteratura presenta un quadro contrastante con questa indicazione, denotando una scarsa diffusione e implementazione del trattamento di prima scelta. Inoltre, riguardo gli altri tipi di intervento considerati nella rassegna, i risultati hanno evidenziato una mancanza di prove d'efficacia ed esiti contrastanti che ne limitano la discussione.

Concludendo, dai risultati emerge una scarsa efficacia degli interventi alternativi per l'insonnia, evidenziando l'importanza dell'aumentare l'offerta della CBT-I per il trattamento dell'insonnia in generale e ponendo specifica attenzione a particolari popolazioni a rischio (come ad esempio, bambini con disturbi del neurosviluppo, donne in gravidanza o in menopausa, lavoratori turnisti e anziani).

## Bibliografia

- Alfonso, R.F., Hachul, H., Harumi Kozasa, E., de Souza Oliveira, D., Goto, V., Rodrigues, D., Tufik, S. & Lete, J.R. (2012). Yoga decreases insomnia in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Menopause*, 19(2): 186-193.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed.. American Psychiatric Publishing; Arlington, VA: 2013.
- Baglioni, C., Altena, E., Bjorvatn, B., Blom, K., Bothelius, K., Devoto, A., et al. (2020). The European Academy for Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia: An initiative of the European Insomnia Network to promote implementation and dissemination of treatment. *Journal of Sleep Research*, e12967.
- Baglioni, C., Castronovo, V., Devoto, A., Palagini, L., Violani, C., & Lombardo, C. (2020). Il Trattamento Cognitivo Comportamentale dell'insonnia: Una proposta di rete per garantire la qualità della formazione. *Psicoterapia Cognitiva e Comportamentale*, 26(1).
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., ... Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorders*, 135(1-3), 10-19.
- Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Lombardo, C., & Riemann, D. (2010). Sleep and emotions: a focus on insomnia.

- Sleep Medicine Reviews*, 14(4), 227-238. 10.1016/j.smr.2009.10.007
- Barnes, P. M., Powell-Griner, E., McFann, K., & Nahin, R. L. (2004). Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. In *Seminars in integrative medicine*, 2(2): 54-71. WB Saunders.
- Bartlett, D. J., Marshall, N. S., Williams, A., & Grunstein, R. R. (2008). Predictors of primary medical care consultation for sleep disorders. *Sleep Medicine*, 9, 857-864.
- Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, 2(4), 297-307.
- Belleville, G., Cousineau, H., Levrier, K., & St-Pierre-Delorme, M. É. (2011). Meta-analytic review of the impact of cognitive-behavior therapy for insomnia on concomitant anxiety. *Clinical Psychology Review*, 31(4), 638-652.
- Benz, F., Knoop, T., Balleisio, A., Bacaro, V., Johann, A. F., Rücker, G., et al. (2020). The efficacy of cognitive and behavior therapies for insomnia on daytime symptoms: A systematic review and network meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 101873.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213.
- Chesson Jr, A. L., Anderson, W. M., Littner, M., Davila, D., Hartse, K., Johnson, S., et al. (1999). Practice parameters for the nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. *Sleep*, 22(8), 1128-1133.
- Cheuk, D. K., Yeung, W. F., Chung, K. F., & Wong, V. (2012). Acupuncture for insomnia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).
- Cortesi, F., Giannotti, F., Sebastiani, T., Panunzi, S., & Valente, D. (2012). Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Sleep Research*, 21(6), 700-709.
- D'Aurea, C. V., Poyares, D., Passos, G. S., Santana, M. G., Youngstedt, S. D., Souza, A. A., et al. (2018). Effects of resistance exercise training and stretching on chronic insomnia. *Brazilian Journal of Psychiatry*, (AHEAD).
- Driver, H.S & Taylor, S.R. (2000) Exercise and sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 4, 387-402
- Ernst, E. (2011). Homeopathy for insomnia and sleep-related disorders: a systematic review of randomised controlled trials. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*, 16(3), 195-199.
- Espie, C. A., Kyle, S. D., Williams, C. et al. (2012). A randomized, placebo-controlled trial of online cognitive behavioral therapy for chronic insomnia disorder delivered via an automated media-rich web application. *Sleep*, 35, 769-781.
- Friedman, L., Zeitzer, J. M., Kushida, C., Zhdanova, I., Noda, A., Lee, T., et al. (2009). Scheduled bright light for treatment of insomnia in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(3), 441-452.
- Garcia, M. C., Kozasa, E. H., Tufik, S., Mello, L. E. A., & Hachul, H. (2018). The effects of mindfulness and relaxation training for insomnia (MRTI) on postmenopausal women: a pilot study. *Menopause*, 25(9), 992-1003.
- Goldstein, M. R., Turner, A. D., Dawson, S. C., Segal, Z. V., Shapiro, S. L., Wyatt, J. K., et al. (2019). Increased high-frequency NREM EEG power associated with mindfulness-based interventions for chronic insomnia: Preliminary findings from spectral analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 120, 12-19.
- Gringras, P., Gamble, C., Jones, A. P., Wiggs, L., Williamson, P. R., Sutcliffe, A., et al. (2012). Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *British Medical Journal*, 345, e6664.
- Gringras, P., Nir, T., Breddy, J., Frydman-Marom, A., & Findling, R. L. (2017). Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(11), 948-957.
- Hartescu, I., Morgan, K., & Stevinson, C. D. (2015). Increased physical activity improves sleep and mood outcomes in inactive people with insomnia: a randomized controlled trial. *Journal of Sleep Research*, 24(5), 526-534.
- Hartescu, I., Morgan, K., & Stevinson, C. D. (2019). Psychomotor performance decrements following a successful physical activity intervention for insomnia. *Behavioral Sleep Medicine*, 1-11.
- Harvey, A. G. (2001). Insomnia: symptom or diagnosis?. *Clinical Psychology Review*, 21(7), 1037-1059.
- Harvey, A. G. (2008). Insomnia, psychiatric disorders, and the transdiagnostic perspective. *Current Directions in Psychological Science*, 17(5), 299-303.
- Harvey, A. G., & Tang, N. K. (2003). Cognitive behaviour therapy for primary insomnia: can we rest yet?. *Sleep Medicine Reviews*, 7(3), 237-262.
- Heath, G. W., Parra, D. C., Sarmiento, O. L., Andersen, L. B., Owen, N., Goenka, S., et al. (2012). Evidence-based

- intervention in physical activity: lessons from around the world. *The Lancet*, 380(9838), 272-281. 10.1016/S0140-6736(12)60816-2
- Hertenstein, E., Feige, B., Gmeiner, T., Kienzler, C., Spiegelhalder, K., Johann, A., ... Baglioni, C. (2019). Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 43, 96-105.
- Huang, Z., Li, Y., Bianchi, M. T., Zhan, S., Jiang, F., Li, N., ... & Wang, Y. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right parietal cortex for comorbid generalized anxiety disorder and insomnia: a randomized, double-blind, sham-controlled pilot study. *Brain Stimulation*, 11(5), 1103-1109.
- Irwin, M.R., Olmstead, R., Motivala, S.J. (2008). Improving sleep quality in older adults with moderate sleep complaints: A randomized controlled trial of Tai Chi Chih. *Sleep*, 31, 1001-8 [SEP]
- Irwin, M. R., Olmstead, R., Breen, E. C., Witarama, T., Carrillo, C., Sadeghi, N., et al. (2014). Tai chi, cellular inflammation, and transcriptome dynamics in breast cancer survivors with insomnia: a randomized controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2014(50), 295-301.
- Irwin, M. R., Olmstead, R., Carrillo, C., Sadeghi, N., Nicassio, P., Ganz, P. A., & Bower, J. E. (2017). Tai Chi Chih compared with cognitive behavioral therapy for the treatment of insomnia in survivors of breast cancer: a randomized, partially blinded, noninferiority trial. *Journal of Clinical Oncology*, 35(23), 2656. 10.1200/JCO.2016.71.0285
- Jiang, C. G., Zhang, T., Yue, F. G., Yi, M. L., & Gao, D. (2013). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with chronic primary insomnia. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 67(1), 169-173.
- Kim, S. H., Jeong, J. H., Lim, J. H., & Kim, B. K. (2019). Acupuncture using pattern-identification for the treatment of insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Integrative Medicine Research*.
- Koffel, E., Bramoweth, A. D., & Ulmer, C. S. (2018). Increasing access to and utilization of cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I): a narrative review. *Journal of General Internal Medicine*, 33(6), 955-962. 10.1007/s11606-018-4390-1
- Kyle, S. D., Morgan, K., & Espie, C. A. (2010). Insomnia and health-related quality of life. *Sleep Medicine Reviews*, 14(1), 69-82.
- Lack, L. C., Gradisar, M., Van Someren, E. J., Wright, H. R., & Lushington, K. (2008). The relationship between insomnia and body temperatures. *Sleep Medicine Reviews*, 12(4), 307-317.
- Lack, L., Wright, H., & Paynter, D. (2007). The treatment of sleep onset insomnia with bright morning light. *Sleep and Biological Rhythms*, 5(3), 173-179.
- Lam, T. H., Chung, K. F., Lee, C. T., Yeung, W. F., & Yu, B. Y. M. (2018). Hypnotherapy for insomnia: A randomized controlled trial comparing generic and disease-specific suggestions. *Complementary Therapies in Medicine*, 41, 231-239.
- LeBlanc, M., Beaulieu-Bonneau, S., Mérette, C., Savard, J., Ivers, H., & Morin, C. M. (2007). Psychological and health-related quality of life factors associated with insomnia in a population-based sample. *Journal of Psychosomatic Research*, 63(2), 157-166.
- Léger, D., & Bayon, V. (2010). Societal costs of insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 14(6), 379-389.
- Léger, D., Morin, C. M., Uchiyama, M., Hakimi, Z., Cure, S., & Walsh, J. K. (2012). Chronic insomnia, quality-of-life, and utility scores: Comparison with good sleepers in a cross-sectional international survey. *Sleep Medicine*, 13(1), 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.03.020>
- Ludwig, D. S., & Kabat-Zinn, J. (2008). Mindfulness in medicine. *Journal of American Medical Association*, 300(11), 1350-1352. 10.1001/jama.300.11.1350
- Luthringer, R., Muzet, M., Zisapel, N., & Staner, L. (2009). The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *International clinical psychopharmacology*, 24(5), 239-249. 10.1097/YIC.0b013e32832e9b08
- Manber, R., Edinger, J.D., Gress, J.L., San Pedro-Salcedo, M.G., Kuo, T.F., Kalista, T. (2008). Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep*, 31, 489-495.
- Mayer, G., Wang-Weigand, G., Roth-Schechter, B., Lehmann, R., Staner, C., & Partinen, M. (2009). Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep*, 32(3),

351-360.

- McCrae, C. S., McNAMARA, J. P., Rowe, M. A., Dzierzewski, J. M., Dirk, J., Marsiske, M., & Craggs, J. G. (2008). Sleep and affect in older adults: Using multilevel modeling to examine daily associations. *Journal of Sleep Research, 17*(1), 42-53.
- Michael, J., Singh, S., Sadhukhan, S., Nath, A., Kundu, N., Magotra, N., et al. (2019). Efficacy of individualized homeopathic treatment of insomnia: Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine, 43*, 53-59.
- Mitchell, M. D., Gehrman, P., Perlis, M., & Umscheid, C. A. (2012). Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMC Family Practice, 13*(1), 40.
- Mitchell, L. J., Bisdounis, L., Balesio, A., Omlin, X., & Kyle, S. D. (2019). The impact of cognitive behavioural therapy for insomnia on objective sleep parameters: A meta-analysis and systematic review. *Sleep Medicine Reviews, 47*, 90-102.
- Morin, C. M., Koetter, U., Bastien, C., Ware, J. C., & Wooten, V. (2005). Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep, 28*(11), 1465-1471.
- Morin, C. M. (2004). Cognitive-behavioral approaches to the treatment of insomnia. *Journal of Clinical Psychiatry, 65*(Suppl 16), 33-40.
- Morris, C. A., & Avorn, J. (2003). Internet marketing of herbal products. *Jama, 290*(11), 1505-1509.
- Morris, M., Lack, L., & Dawson, D. (1990). Sleep-onset insomniacs have delayed temperature rhythms. *Sleep, 13*(1), 1-14.
- National Center for Health Statistics. 2002 National Health Interview Survey (NHIS). Public Use Data Release. NHIS Survey Description. [ftp://ftp.cdc.gov/pub/Health\\_Statistics/NCHS/Dataset\\_Documentation/NHIS/2002/srvydesc.pdf](ftp://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/Dataset_Documentation/NHIS/2002/srvydesc.pdf).
- Norlander, T., Johansson, Å., & Bood, S. Å. (2005). The affective personality: Its relation to quality of sleep, well-being and stress. *Social Behavior and Personality: an international journal, 33*(7), 709-722.
- Ohayon, M. M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews, 6*(2), 97-111.
- Ong, J. C., Manber, R., Segal, Z., Xia, Y., Shapiro, S., & Wyatt, J. K. (2014). A randomized controlled trial of mindfulness meditation for chronic insomnia. *Sleep, 37*(9), 1553-1563.
- Ong, J. C., Xia, Y., Smith-Mason, C. E., & Manber, R. (2018). A randomized controlled trial of mindfulness meditation for chronic insomnia: Effects on daytime symptoms and cognitive-emotional arousal. *Mindfulness, 9*(6), 1702-1712.
- Orow, G., Kinmonth, A. L., Sanderson, S., & Sutton, S. (2012). Effectiveness of physical activity promotion based in primary care: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal, 344*, e1389. 10.1136/bmj.e1389
- Palmieri, B., Poddighe, D., Vadala, M., Laurino, C., Carnovale, C., & Clementi, E. (2017). Severe somatoform and dysautonomic syndromes after HPV vaccination: case series and review of literature. *Immunologic research, 65*(1), 106-116.
- Passos, G. S., Poyares, D., Santana, M. G., Tufik, S., & Tú, M. (2010). Effect of acute physical exercise on patients with chronic primary insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine, 6*(03), 270-275.
- Perlis, M. L., Giles, D. E., Mendelson, W. B., Bootzin, R. R., & Wyatt, J. K. (1997). Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *Journal of sleep research, 6*(3), 179-188.
- Pour, Z. S., Hosseinkhani, A., Asadi, N., Shahraki, H. R., Vafaei, H., Kasraeian, M., et al. (2018). Double-blind randomized placebo-controlled trial on efficacy and safety of *Lactuca sativa* L. seeds on pregnancy-related insomnia. *Journal of ethnopharmacology, 227*, 176-180.
- Poyares, D. R., Guilleminault, C., Ohayon, M. M., & Tufik, S. (2002). Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal?. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 26*(3), 539-545.
- Reid, K. J., Baron, K. G., Lu, B., Naylor, E., Wolfe, L., & Zee, P. C. (2010). Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep medicine, 11*(9), 934-940.
- Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G. et al. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research, 26*(6), 675-700.
- Riemann, D., Spiegelhalter, K., Feige, B., Voderholzer, U., Berger, M., Perlis, M., & Nissen, C. (2010). The hype-

- arousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep medicine reviews*, 14(1), 19-31.
- Rondanelli, M., Opizzi, A., Monteferrario, F., Antonello, N., Manni, R., & Klersy, C. (2011). The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(1), 82-90.
- Roth, T., Wright Jr, K. P., & Walsh, J. (2006). Effect of tiagabine on sleep in elderly subjects with primary insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep*, 29(3), 335-341
- Scott, B. A., & Judge, T. A. (2006). Insomnia, emotions, and job satisfaction: A multilevel study. *Journal of Management*, 32(5), 622-645.
- Smith, M. T., Perlis, M. L., Park, A., Smith, M. S., Pennington, J., Giles, D. E., & Buysse, D. J. (2002). Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *American Journal of Psychiatry*, 159(1), 5-11.
- Smith, M. R., & Eastman, C. I. (2012). Shift work: health, performance and safety problems, traditional countermeasures, and innovative management strategies to reduce circadian misalignment. *Nature and science of sleep*, 4, 111. 10.2147/NSS.S10372
- Smits, M.G., Nagtegaal, E.E., Van der Heijden, J., Coenein, A.M.L. & Kerkhof, G.A. (2001). Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: A randomized controlled trial. *Journal of Child Neurology*, 16(2): 86-92.
- Sofi, F., Cesari, F., Casini, A., Macchi, C., Abbate, R., & Gensini, G. F. (2014). Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 21(1), 57-64.
- Spielman, A. J. (1986). Assessment of insomnia. *Clinical Psychology Review*, 6(1), 11-25.
- Tan, S., Wang, J., Cao, L., Guo, Z., & Wang, Y. (2016). Positive effect of exercise training at maximal fat oxidation intensity on body composition and lipid metabolism in overweight middle-aged women. *Clinical physiology and functional imaging*, 36(3), 225-230.
- Trauer, J. M., Qian, M. Y., Doyle, J. S., Rajaratnam, S. M., & Cunnington, D. (2015). Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 163(3), 191-204.
- Van Geiklswijk, I.M., van der Heijden, K.B., Egberts, A.C., Kozilius, H.P. & Smits, M. G. (2010). Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology*, 212(3): 379-391.
- Van Straten, A., & Cuijpers, P. (2009). Self-help therapy for insomnia: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 13(1), 61-71.
- Wade, A. G., Ford, I., Crawford, G., McMahon, A. D., Nir, T., Laudon, M., & Zisapel, N. (2007). Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Current medical research and opinion*, 23(10), 2597-2605.
- Wang-Weigand, S., Watissée, M., & Roth, T. (2011). Use of a post-sleep questionnaire-interactive voice response system (PSQ-IVRS) to evaluate the subjective sleep effects of ramelteon in adults with chronic insomnia. *Sleep medicine*, 12(9), 920-923.
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of personality and social psychology*, 54(6), 1063.
- Wickwire, E. M., Shaya, F. T., & Scharf, S. M. (2016). Health economics of insomnia treatments: The return on investment for a good night's sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 30, 72-82.
- Wieland, L. S., Manheimer, E., & Berman, B. M. (2011). Development and classification of an operational definition of complementary and alternative medicine for the Cochrane collaboration. *Alternative therapies in health and medicine*, 17(2), 50.
- Wu, J. Q., Appleman, E. R., Salazar, R. D., & Ong, J. C. (2015). Cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with psychiatric and medical conditions: a meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 175(9), 1461-1472.
- Yeung, W. F., Lai, A. Y. K., Ho, F. Y. Y., Suen, L. K. P., Chung, K. F., Ho, J. Y. S et al. (2018). Effects of Zero-time Exercise on inactive adults with insomnia disorder: a pilot randomized controlled trial. *Sleep medicine*, 52, 118-127.
- Youngstedt, S. D. (2005). Effects of exercise on sleep. *Clinics in sports medicine*, 24(2), 355-365.
- Zammit, G., Erman, M., Wang-Weigand, S., Sainati, S., Zhang, J., & Roth, T. (2007). Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3(05), 495-504.