

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI E
SANITÀ PUBBLICA

Direttore: Prof. Federico Rea

U.O.C. MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI

Direttore: Prof.ssa Anna Maria Cattelan

TESI DI LAUREA

PREVALENZA E CARATTERIZZAZIONE DEI DISTURBI DEL SONNO IN UNA
COORTE DI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV SEGUITI PRESSO L'UNITÀ
OPERATIVA DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI DELL'AZIENDA OSPEDALE
UNIVERSITÀ DI PADOVA

Relatore: Prof. Vincenzo Baldo

Correlatrici: Prof.ssa Anna Maria Cattelan

Dott.ssa Maria Mazzitelli

Laureando: Giacomo Filagrana

Anno accademico 2021/2022

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE.....	4
1.1 I disturbi del sonno: prevalenza, fattori di rischio e classificazione.....	4
1.1.1 Insonnia.....	5
1.1.2 Disturbi respiratori correlati al sonno	7
1.1.3 Disturbi del ritmo sonno-veglia	10
1.1.4 Parasonnie	12
1.1.5 Disturbo da ipersonnolenza.....	14
1.1.6 Disturbi del sonno correlati al movimento.....	15
1.2 Infezione da HIV	17
1.2.1 Epidemiologia.....	17
1.2.2. Patogenesi e storia naturale dell'infezione.....	17
1.2.3 Diagnosi.....	18
1.2.4 Manifestazioni cliniche	18
1.2.5 Principi di terapia antiretrovirale	22
1.3 Infezione da HIV e disturbi del sonno.....	27
2. OBIETTIVI	30
3. MATERIALI E METODI.....	31
4. RISULTATI.....	34
4.1 Descrizione della coorte.....	34
4.2 Descrizione dei risultati dei questionari riguardanti il sonno.....	37
4.2.1 Fattori demografici e clinici associati ad alterazioni <i>Berlin Questionnaire</i> : risultati delle analisi univariata e multivariata.....	40
4.2.2 Fattori demografici e clinici associati ad alterazioni <i>Insomnia Severity Index</i> : risultati delle analisi univariata e multivariata.....	43
4.2.3 Fattori demografici e clinici associati alle alterazioni <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> : risultati delle analisi univariata e multivariata.	45
4.2.4 Fattori demografici e clinici associati ad alterazioni <i>Epworth Sleepiness Scale</i> : risultati delle analisi univariata e multivariata.....	48
5. DISCUSSIONE	52
6. CONCLUSIONI.....	55
7. BIBLIOGRAFIA.....	56

1. INTRODUZIONE

1.1 I disturbi del sonno: prevalenza, fattori di rischio e classificazione

I disturbi del sonno affliggono una percentuale della popolazione generale compresa tra il 10 e il 30%. [1] [2] [3] Questi soggetti possono manifestare una compromissione della sfera socio-lavorativa con un aumentato rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, somatiche e psichiatriche. Nonostante la loro alta frequenza, i disturbi del sonno rimangono scarsamente identificati: meno del 20% delle persone con disturbi del sonno viene diagnosticato e trattato correttamente. [4]

A livello diagnostico, i principali sistemi di riferimento sono:

1) la Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno (*International Classification of Sleep Disorders*, ICSD), curata dalla *American Academy of Sleep Medicine*. È il sistema di classificazione più utilizzato per i disturbi del sonno. La terza edizione dell'ICSD (ICSD-3) comprende sette categorie principali di disturbi del sonno: [5]

- insonnia;
- disturbi del sonno correlati alla respirazione;
- disturbi da ipersonnolenza;
- disturbi circadiani da ritmo sonno-veglia;
- parasonnie;
- disturbi del sonno correlati al movimento;
- altri disturbi del sonno.

2) il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, curato dall'*American Psychiatric Association* (APA). La più recente versione è il DSM-5 e comprende 10 disturbi [6]:

- disturbo da insonnia;
- disturbo da ipersonnolenza;
- narcolessia;
- disturbi del sonno correlati con la respirazione;
- disturbi circadiani del ritmo sonno-veglia;
- disturbi dell'*arousal* del sonno non-REM;

- disturbo da incubi;
- disturbo comportamentale del sonno REM;
- sindrome delle gambe senza riposo;
- disturbo del sonno indotto da sostanze/farmaci.

1.1.1 Insonnia

L'insonnia viene definita come un disturbo caratterizzato da difficoltà ad iniziare o mantenere il sonno o da un sonno non ristoratore, ed influenza la sensazione soggettiva di benessere, fino a determinare alterazioni diurne di tipo psichico, cognitivo e somatico. Più precisamente, il DSM-5 stabilisce i seguenti criteri diagnostici per definire l'insonnia:

- a. viene riferita una predominante insoddisfazione riguardo la quantità o la qualità del sonno, associata a uno (o più) dei seguenti sintomi:
 - difficoltà a iniziare il sonno (nei bambini, questa può manifestarsi come difficoltà a iniziare il sonno senza l'intervento della persona che se ne prende cura);
 - difficoltà a mantenere il sonno, caratterizzata da frequenti risvegli o problemi a riaddormentarsi dopo essersi svegliati (nei bambini, questa può manifestarsi come difficoltà di riaddormentarsi senza l'intervento della persona che se ne prende cura);
 - risveglio precoce al mattino con incapacità di riaddormentarsi;
- b. l'alterazione del sonno causa disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo, scolastico, universitario, comportamentale o in altre aree importanti;
- c. la difficoltà del sonno si verifica almeno 3 volte a settimana;
- d. la difficoltà del sonno persiste per almeno 3 mesi;
- e. la difficoltà del sonno si verifica nonostante adeguate condizioni per dormire;
- f. l'insonnia non è meglio spiegata da, e non si verifica esclusivamente durante il decorso di, un altro disturbo del ritmo sonno-veglia (per es. narcolessia, un disturbo del sonno correlato alla respirazione, un disturbo circadiano del ritmo sonno veglia, una parasonnia);
- g. l'insonnia non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (cioè una sostanza di abuso, un farmaco);

h. disturbi mentali e condizioni mediche coesistenti non spiegano adeguatamente il disturbo predominante di insonnia.

L'insonnia rappresenta il disturbo del sonno più frequentemente riportato nella pratica clinica e uno dei disturbi mentali più diffusi, con una prevalenza che raggiunge il 7% nella popolazione generale. [7] Le stime di prevalenza variano in base al disegno dello studio e alla definizione di insonnia utilizzata. Nelle indagini trasversali su pazienti ambulatoriali, da un terzo a due terzi degli adulti riferisce sintomi di insonnia e circa il 10-15% riferisce insonnia cronica con conseguenze diurne. [8]

L'insonnia è particolarmente comune negli anziani e nelle donne. La prevalenza è aumentata anche tra le persone disoccupate, divorziate, vedove, separate o di status socioeconomico inferiore. [9]

Tale disturbo ha una relazione complessa con altri disturbi medici e psichiatrici e non è più considerata "primaria" o "secondaria" a seconda della presenza o assenza di una condizione associata. In pratica, la stragrande maggioranza dei pazienti presenta uno o più fattori di rischio o comorbidità che possono contribuire all'insonnia e il successo del trattamento richiede la cura dell'insonnia stessa e delle comorbidità rilevanti.

L'insonnia può essere più comune tra le persone con una vulnerabilità fisiologica o psicologica. I fattori individuali associati ad un aumentato rischio di insonnia includono [10]:

- età avanzata;
- sesso femminile (soprattutto in peri e post menopausa);
- precedente episodio di insonnia;
- anamnesi familiare di insonnia;
- predisposizione a svegliarsi più facilmente dal sonno;
- propensione a un'eccessiva interruzione del sonno in risposta a eventi stressanti.

Insonnia cronica e disturbi psichiatrici coesistono frequentemente, alimentati a vicenda da un rapporto bidirezionale. Circa il 50% dei pazienti con insonnia cronica ha un disturbo psichiatrico e la maggior parte dei pazienti con un disturbo psichiatrico soffre di insonnia. Il disturbo psichiatrico più frequentemente associato all'insonnia è la depressione.

Per quanto riguarda il trattamento, le linee guida europee redatte dalla *European Sleep Research Society* raccomandano:

- in prima linea la terapia cognitivo comportamentale, con lo scopo di migliorare l'igiene del sonno e insegnare tecniche di rilassamento;
- in seconda linea farmaci ipnotici come le benzodiazepine e gli agonisti dei recettori benzodiazepinici. [11]

1.1.2 Disturbi respiratori correlati al sonno

I disturbi respiratori legati al sonno sono caratterizzati da respirazione anormale durante il sonno. In particolare, vi sono tre disturbi, secondo il DSM-5:

- **Apnea/ipopnea ostruttiva del sonno**

Disturbo caratterizzato da ripetuti episodi di ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno. I sintomi fondamentali sono il russare e la sonnolenza diurna.

I criteri per la diagnosi sono costituiti da sintomi diurni e sintomi notturni e da un monitoraggio del sonno che documenti ≥ 5 episodi di apnea e/o ipopnea per ora con presenza di almeno un sintomo, o ≥ 15 episodi per ora in assenza di sintomi. In particolare, riguardo ai sintomi, ce ne deve essere ≥ 1 dei seguenti:

- sonnolenza diurna, episodi di sonno non intenzionali, sonno non riposante, stanchezza o difficoltà a dormire;
- risveglio dal sonno in apnea, ansimante o con sensazione di soffocamento;
- segnalazioni da parte del compagno di letto di roncopatia, interruzione del respiro o di entrambi, durante il sonno del paziente.

La gravità della patologia è determinata dal numero di apnee ed ipopnee per ora di sonno, ma anche in base ai livelli di desaturazione dell'ossigeno emoglobinico.

È una patologia molto comune: 1-2% nei bambini, 2-15% negli adulti e 20% negli anziani. Negli adulti, il rapporto maschio:femmina va da 2:1 a 4:1.

I principali fattori di rischio sono l'obesità e il genere maschile, inoltre ha una forte predisposizione genetica.

Fortemente associate a tale patologia si hanno complicanze cardiovascolari come ipertensione arteriosa, malattia coronarica, ictus, diabete, insufficienza cardiaca e aumento della mortalità. Inoltre, un terzo riferisce depressione.

Il trattamento è mirato alla riduzione degli episodi di ipossia e della frammentazione del sonno; riassunto in punti si avvale di:

- controllo di fattori di rischio come obesità, ipertensione, uso di alcol e uso di sedativi;
- dimagrimento e miglioramento dell'igiene del sonno;
- ventilazione continua a pressione positiva o apparecchi orali;
- per l'invasione anatomica o una malattia che non risponde ai dispositivi, intervento chirurgico o stimolazione nervosa [12].

- **Apnea centrale del sonno**

Disturbo caratterizzato da ripetuti episodi di apnea ed ipopnea durante il sonno causati da una variazione dello sforzo respiratorio.

La forma idiopatica è caratterizzata da sonnolenza, insonnia e risvegli dovuti a dispnea in associazione a ≥ 5 apnee centrali per ora di sonno.

In persone con insufficienza cardiaca, insufficienza renale o ictus si manifesta con un tipico pattern respiratorio chiamato respiro di Cheyne-stokes, cioè un pattern con variazioni periodiche in crescendo-decrescendo del volume respiratorio che conduce ad apnee ed ipopnee centrali che si verificano con una frequenza di almeno 5 eventi per ora, accompagnati da frequenti risvegli.

Inoltre, l'uso cronico di oppiacei ad azione prolungata può portare a una compromissione del controllo della respirazione e quindi all'insorgenza di apnee centrali durante il sonno.

La prevalenza è sconosciuta, comunque si tratta di una patologia rara e più tipicamente maschile.

Il respiro di Cheyne-Stokes è frequente negli individui con insufficienza cardiaca. Il rischio aumenta con l'età avanzata, il genere maschile e la coesistenza della fibrillazione atriale. L'uso cronico di oppiacei ad azione prolungata può portare a una compromissione del controllo della respirazione e quindi all'insorgenza di apnee centrali durante il sonno.

Il trattamento dell'apnea centrale del sonno consiste nel:

- la gestione delle patologie sottostanti;
- l'evitare l'uso di oppiacei, di alcol e di altri sedativi;
- in seconda linea l'utilizzo di ossigeno supplementario.

• **Ipoventilazione correlata al sonno**

Disturbo caratterizzato da episodi di diminuita respirazione associata a elevati valori di CO₂. Può verificarsi indipendentemente, o più frequentemente, in comorbilità con disturbi neurologici o internistici (come la BPCO), con uso di farmaci o di sostanze. Gli individui spesso riferiscono eccessiva sonnolenza diurna, *arousal* frequenti e risvegli durante il sonno, insonnia e cefalee mattutine.

La prevalenza è sconosciuta. La forma congenita è molto rara, più comunemente è secondaria ad altre patologie.

I fattori di rischio riguardano un ridotto drive respiratorio, dato più comunemente da un sottostante disturbo polmonare, neurologico-neuromuscolari, obesità, uso di farmaci e sostanze (come benzodiazepine, alcol, oppiacei).

Le complicanze sono correlate all'esposizione cronica di ipossemia e ipercapnia, le quali possono portare a ipertensione polmonare, insufficienza cardiaca destra, aritmie, disfunzioni cognitive e insufficienza polmonare progressiva.

Il trattamento ipoventilazione correlata al sonno consiste nel:

- la gestione delle patologie sottostanti;
- l'evitare l'uso di oppiacei, di alcol e di altri sedativi.

1.1.3 Disturbi del ritmo sonno-veglia

I disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia sono caratterizzati da un disturbo del sonno cronico o ricorrente dovuto all'alterazione del sistema circadiano o al disallineamento tra l'ambiente e il ciclo sonno-veglia di un individuo. I criteri generali comuni a tutti i disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia includono:

- un pattern cronico o ricorrente di interruzione del ritmo sonno-veglia causato da un'alterazione del sistema circadiano endogeno e del programma sonno-veglia desiderato o richiesto;
- la presenza di disturbi del sonno-veglia, inclusi insonnia e/o sonnolenza eccessiva;
- distress o menomazione associati.

Esistono diversi tipi di disturbi del ritmo circadiano.

- **Disturbo della fase del sonno ritardata**

Il disturbo della fase sonno-veglia ritardata è caratterizzato da tempi di sonno e veglia che sono abitualmente ritardati rispetto ai tempi convenzionali. Un paziente tipico ha difficoltà ad addormentarsi all'ora di coricarsi convenzionale e si sveglia in tarda mattinata. Il sonno è spesso normale una volta iniziato. Tuttavia, alcuni pazienti svilupperanno un problema di insonnia cronica in comorbilità, che può comportare difficoltà nell'iniziare o mantenere il sonno, anche con il programma ritardato.

Coinvolge circa lo 0,17% della popolazione generale. È più diffuso negli adolescenti e nei giovani adulti, dove la prevalenza raggiunge il 7%.

I fattori di rischio comprendono un periodo circadiano più lungo della media, un cambiamento della sensibilità alla luce e compromissione del processo omeostatico del sonno. Vi sono forme ereditarie dove sono implicate mutazioni dei geni circadiani come PER3.

Tale disturbo è fortemente associato a depressione, disturbo di personalità, disturbo da sintomi somatici, disturbo da ansia di malattia e ad altri disturbi del sonno come l'insonnia.

- **Disturbo della fase del sonno anticipata**

Tale disturbo è caratterizzato da tempi del sonno-veglia che precedono di diverse ore i tempi convenzionali. I sintomi prevedono insonnia terminale ed eccessiva sonnolenza diurna. Questi individui tendono ad essere persone mattutine anche quando ritardano l'ora di coricarsi.

Coinvolge circa l'1% degli adulti di mezza età. La prevalenza aumenta all'aumentare dell'età.

Vi sono fattori di rischio genetici come mutazioni nei geni chiave di regolazione sonno-veglia, ma anche fattori ambientali come una riduzione dell'esposizione alla luce nel tardo pomeriggio e un'esposizione alla luce del mattino.

- **Disturbo del ritmo sonno veglia irregolare**

Disturbo caratterizzato dalla mancanza di un ritmo sonno-veglia regolare, con assenza di un periodo del sonno regolare. I criteri per la diagnosi prevedono insonnia notturna e sonnolenza eccessiva diurna.

La prevalenza è sconosciuta.

I fattori di rischio prevedono disturbi neurologici (come disturbi del neurosviluppo nei bambini e neurodegenerativi negli anziani) e fattori ambientali come ridotta esposizione alla luce solare (ad esempio pazienti ospedalizzati).

- **Disturbo del ritmo sonno veglia diverso dalle 24 ore**

Disturbo caratterizzato da una anomala sincronizzazione tra il ciclo luce-buio di 24 ore e il ritmo circadiano, che determina negli individui sintomi di insonnia e/o di eccessiva sonnolenza.

La prevalenza è sconosciuta negli individui normovedenti, mentre negli individui non vedenti è stimata attorno al 50%.

Il fattore di rischio principale è la cecità. Negli individui normovedenti vi sono fattori ambientali quali ridotta esposizione o sensibilità alla luce.

- **Disturbo del lavoro con turni**

Disturbo determinato da una storia lavorativa con orari al di fuori della normale finestra diurna 8-18. I sintomi prevedono eccessiva sonnolenza durante il lavoro e compromissione del sonno a casa. Il disturbo colpisce il 5-10% della popolazione che lavora di notte.

I turni notturni impattano negativamente su persone con abitudini mattutine e che hanno bisogno di molte ore di sonno. Questo disturbo è associato a un aumentato disturbo da uso di alcol e altre sostanze e depressione.

Il trattamento dei disturbi del ritmo sonno-veglia comprende:

- una adeguata igiene del sonno;
- l'evitare l'uso di sostanze che possono influire sul disturbo;
- utilizzo di melatonina;
- utilizzo di luce-terapia;
- utilizzo di farmaci ipnotici [13].

1.1.4 Parasonnie

Le parasonnie sono disturbi caratterizzati da esperienze e comportamenti anomali o da eventi fisiologici che si manifestano in associazione al sonno. Secondo DMS 5, suddivisi come segue.

- **Disturbi dell' *arousal* non-REM**

La caratteristica essenziale è il ripetuto verificarsi di risvegli incompleti che si verificano solitamente nel primo terzo del principale episodio di sonno, possono durare da pochi minuti fino anche a un'ora. Questi episodi si accompagnano a uno dei seguenti sintomi:

- sonnambulismo: consiste nel ripetersi di episodi di comportamento motorio complesso con esordio durante il sonno, con allontanamento dal letto e deambulazione. Il soggetto può essere risvegliato solo con grande difficoltà. Forme particolari sono l'alimentazione correlata al sonno e la *sexsomnia*;
- terrore nel sonno: consiste nel ripetersi di episodi di bruschi risvegli del sonno, che iniziano solitamente con grida di panico o pianto. Solitamente durano pochi minuti ma possono durare

di più (soprattutto nei bambini). Il soggetto può essere risvegliato solo con grande difficoltà e tende a non ricordarsi dell'episodio.

Gli episodi isolati sono molto comuni. Sono più tipici dell'infanzia e la loro frequenza diminuisce all'aumentare dell'età. I fattori di rischio comprendono la presenza di storia familiare, deprivazione sonno, uso di sedativi, alterazioni sonno veglia, astenia e stress fisico-emozionale.

È stata segnalata negli adulti un'associazione tra sonnambulismo e disturbo depressivo ed ossessivo compulsivo.

- **Disturbo da incubi**

Gli incubi sono sequenze di immagini oniriche simili a storie che sembrano reali e che inducono emozioni disforiche come ansia e paura. Insorgono tipicamente durante il sonno REM, soprattutto nella seconda metà del periodo di sonno principale. Solitamente terminano col risveglio, ma in alcuni casi le emozioni disforiche possono protrarsi nello stato di veglia e determinare disagio e difficoltà di riaddormentamento.

La prevalenza aumenta dall'infanzia all'adolescenza, e poi tende a diminuire. Le femmine sono più colpite dei maschi, in rapporto 2:1. Tra gli adulti, la prevalenza di chi hanno incubi almeno una volta al mese è del 6%.

Per quanto riguarda i fattori di rischio vi sono eventi avversi precedenti, stress psicosociale, disturbi sonno veglia, storia familiare.

Tale disturbo è normalmente caratteristico del disturbo comportamentale del sonno rem, del disturbo da stress post traumatico e del disturbo da stress acuto. Gli individui con incubi frequenti sono a maggior rischio di ideazione suicidaria e di tentativi di suicidio.

- **Disturbo comportamentale del sonno non-REM**

Disturbo caratterizzato dalla presenza di episodi ripetuti di *arousal*, spesso associati a vocalizzazioni e/o a comportamenti motori complessi che insorgono durante il sonno REM e che

spesso riflettono risposte motorie al contenuto di sogni d'azioni o violenti. La gravità è basata sulla natura o sulla conseguenza del comportamento, che può portare a danni all'individuo o al compagno di letto.

È un disturbo raro (0,38-0,5%), maggiore nei pazienti con disturbi psichiatrici soprattutto per i farmaci. Colpisce prevalentemente maschi sopra ai 50 anni.

I fattori di rischio comprendono farmaci come antidepressivi e beta bloccanti.

È un disturbo presente in circa il 30% dei pazienti con narcolessia. La maggior parte dei pazienti con un disturbo comportamentale del sonno REM inizialmente "idiopatico" svilupperà con il tempo una malattia neurodegenerativa.

Il trattamento generale delle parasonnie prevede:

- l'identificazione e il trattamento di altri problemi di sonno e di qualsiasi altro problema di salute;
- la modifica nella gestione di farmaci che possono scatenare la parasonnie;
- buone abitudini di igiene del sonno;
- limitare o non usare alcol o droghe ricreative;

La farmacologia è utilizzata soprattutto nel disturbo comportamentale del sonno REM con la somministrazione di clonazepam e melatonina. [14]

1.1.5 Disturbo da ipersonnolenza

Il disturbo da ipersonnolenza comprende sintomi di eccessiva quantità di sonno e veglia di qualità deteriorata. Spesso al mattino i soggetti hanno difficoltà di risveglio, con una compromissione della vigilanza al passaggio sonno veglia (inerzia del sonno) con calo dell'abilità motoria, comportamento inappropriato, deficit memoria, disorientamento nel tempo e nello spazio, intontimento.

Alcuni individui hanno nel principale episodio di sonno durata > 9 h, con difficoltà al risveglio e sonno non ristoratore; altri dormono una durata normale, ma tendono a fare diversi sonnellini pomeridiani definiti comunque non riposanti.

Tipici eventi di sonno involontario si manifestano in situazione di ridotta stimolazione o attività, ma nei casi più gravi anche in situazioni dove l'attenzione è elevata.

Si stima che l'1% della popolazione europea e degli USA presenti episodi di inerzia del sonno. Tendenzialmente i sintomi iniziano tra i 15 e i 25 anni.

I fattori di rischio riguardano stress psicologico, uso di alcol, infezioni virali (come polmonite HIV, mononucleosi infettiva e sindrome di Guillan-Barrè) che possono evolvere in ipersonnolenza entro pochi mesi e fattori ereditari.

Le conseguenze funzionali implicano un'efficienza ridotta, una diminuzione della concentrazione, una scarsa memoria; quindi disagio e disfunzioni nella sfera sociale e lavorativa.

Può essere associata a disturbo bipolare e a disturbo depressivo maggiore.

Per quanto riguarda il trattamento, si riassume nei seguenti punti:

- nell'agosto 2021 la *Food and Drug Administration* statunitense ha approvato Xywav (calcio, magnesio, potassio e sodio oxibato) per il trattamento dell'ipersonnia idiopatica;
- altri trattamenti sono di natura sintomatica: stimolanti, come anfetamina, metilfenidato e modafinil;
- altri farmaci usati per trattare l'ipersonnia includono clonidina, levodopa, bromocriptina, antidepressivi e inibitori della monoamino ossidasi;
- i cambiamenti nel comportamento (ad esempio evitando il lavoro notturno e le attività sociali che ritardano l'ora di andare a letto) e nella dieta possono offrire un certo sollievo;
- i pazienti dovrebbero evitare alcol e caffeina. [15]

1.1.6 Disturbi del sonno correlati al movimento

Il più tipico fra questi disturbi è la sindrome delle gambe senza riposo: è un disturbo sensorimotorio neurologico caratterizzato dal desiderio di muovere le gambe o le braccia, associato a sensazioni di disagio descritte come parestesie, irrequietezza, bruciore o prurito. I sintomi sono peggiori di sera o di notte, e in alcuni individui si manifestano solo in questi periodi.

Tali sintomi possono ritardare il sonno, risvegliare l'individuo e determinare così frammentazione del sonno ed eccessiva sonnolenza diurna. Il movimento delle gambe si verifica nel tentativo di alleviare questi sintomi sgradevoli: nei casi più gravi tale sollievo può scomparire.

La sindrome delle gambe senza riposo è presente in circa il 6% della popolazione generale con una prevalenza maggiore nel sesso femminile e nel soggetto anziano.

I fattori predisponenti comprendono il genere femminile, l'età avanzata e la storia familiare. Vi sono fattori limitanti nel tempo come la carenza di ferro: i sintomi si risolvono alla risoluzione del problema sottostante.

Nel 2-3% di tali pazienti vi è una forma grave abbastanza da compromettere il funzionamento o è associato a disturbi mentali quali depressione ed ansia.

Nei casi più lievi, possono essere sufficienti modifiche dello stile di vita come una buona igiene del sonno, l'attività fisica e l'evitare assunzione di sostanze quali alcol e tabacco.

Nei casi più gravi, viene considerata la prescrizione di farmaci per ridurre i sintomi. Forti prove supportano l'uso di pramipexolo, rotigotina, cabergolina e gabapentin enacarbil; evidenze moderate supportano l'uso di ropinirolo, pregabalin e carbosimaltosio ferrico. Possono essere efficaci anche farmaci antiparkinsoniani come la levodopa. [16]

1.2 Infezione da HIV

L'infezione da HIV produce a lungo termine uno stato di immunodeficienza severa definito AIDS, che induce la comparsa di infezioni e tumori opportunisti.

L'HIV è un virus a RNA appartenente alla famiglia *Retroviridae*, genere *Lentivirus*. Presenta un genoma associato agli enzimi trascrittasi inversa, integrasi e proteasi, con tre geni fondamentali (*gag*, *pol*, *env*) rivestito da un core proteico.

Vi sono due tipi di HIV:

- 1) HIV-1: il più esteso a livello mondiale, tre grandi gruppi:
 - M, il prevalente. Suddiviso in 9 sottogruppi, in Europa il B è il più frequente;
 - O;
 - N.
- 2) HIV-2: meno frequente.

1.2.1 Epidemiologia

Tale infezione rappresenta la prima causa di mortalità da agente trasmissibile a livello mondiale. In tutto il mondo sono oltre 35 milioni le persone infettate e più del 30% delle donne in gravidanza in alcune zone dell'Africa è sieropositiva. In Italia negli ultimi anni si è osservata un'incidenza di 6,0 nuovi casi di HIV positività ogni 100.000 abitanti, con un rapporto uomo donna di 3-4:1. Le forme di trasmissione sono:

- per via sessuale (sperma e secrezioni vaginali): rappresenta la via di trasmissione più frequente; il 79,9% delle nuove diagnosi di HIV è attribuibile ad essa (eterosessuali 44,5%, MSM 39,4%);
- per via ematica;
- trasmissione materno-fetale: può verificarsi durante la gravidanza, il parto o attraverso l'allattamento.

1.2.2. Patogenesi e storia naturale dell'infezione

Affinché l'HIV possa infettare una cellula umana, è necessaria la presenza sulla sua superficie di:

- 1) marcatore CD4+, che viene riconosciuto dalla glicoproteina gp120 dell'involucro virale;
- 2) co-recettore CCR5 o CXCR4, senza i quali non è permessa l'internalizzazione del virus.

La cellula tipicamente infettata è il linfocita *T-helper* CD4+, il quale andrà incontro a distruzione per effetto del virus.

Dopo l'infezione avvengono le seguenti fasi patogenetiche:

- esplosione replicativa virale non controllata con picco massimo di viremia e un calo di linfociti T CD4+;
- nelle settimane successive grazie all'azione dei linfociti T CD8+ e linfociti B viene contenuta la replicazione virale, con calo viremia e aumento dei linfociti CD4+;
- fase di latenza clinica con paziente asintomatico, può durare anche parecchi anni, con il valore di linfociti CD4+ che in assenza di trattamento va progressivamente diminuendo.

1.2.3 Diagnosi

Nell'infezione acuta non vi sono ancora gli anticorpi anti-HIV; quindi, è necessario stabilire la carica virale, che si rileva dalla prima settimana, mediante PCR, con la quale si monitora pure l'efficacia della terapia antiretrovirale. Dopo 12 settimane dall'infezione praticamente in tutti gli individui sono presenti gli anticorpi, individuabili con test ELISA (per lo *screening*) con conferma mediante *Western-Blot*. [17]

1.2.4 Manifestazioni cliniche

Dal 50 al 70% dei soggetti con infezione acuta da HIV si riscontra una sindrome simil-mononucleosica che può durare fino a 6 settimane: maggiore è la durata e la intensità di tale sindrome, maggiore è la velocità di evoluzione in AIDS. Il sintomo più frequente è la febbre, ma possono presentarsi anche linfadenopatia, trombocitopenia, lesioni orali, esantema cutaneo e meningite asettica. Con il perdurare dell'infezione, in assenza di trattamento, si assiste ad una distruzione progressiva dell'immunità cellulare T CD4+. Pertanto, può registrarsi la comparsa di infezioni opportunistiche maggiori. La maggior parte delle patologie opportunistiche che costituiscono un criterio per la diagnosi di AIDS compaiono generalmente quando la conta dei

CD4+ è inferiore alle 200 unità/mmc; tuttavia, ve ne sono alcune che possono comparire anche con CD4+>200/mmc, come candidosi esofagea o orale, tubercolosi, Herpes Zoster.

- ***Infezioni respiratorie***

- a. I pazienti con infezione da HIV presentano un rischio 100 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di contrarre polmoniti batteriche. Man mano che diminuiscono i CD4+ aumenta l'incidenza di polmonite da *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.
- b. La polmonite da *Pneumocystis jirovecii* si manifesta tipicamente come polmonite interstiziale in pazienti con conta di linfociti T CD4+<200 cell/mmc. In una prima fase si osserva una clinica aspecifica e più o meno sfumata, nelle fasi più evolute può esitare in dispnea ed insufficienza respiratoria e anche morte.
- c. Tubercolosi: nel Mondo un terzo dei decessi correlati ad AIDS è associato a tubercolosi. Individui con infezione tubercolare latente che acquisiscono l'infezione da HIV presentano un rischio 10% di sviluppare tubercolosi attiva, se non ricevono la terapia per l'infezione tubercolare latente. Inoltre, l'infezione di *Mycobacterium tuberculosis* accelera la progressione in AIDS. La tubercolosi deve essere sempre considerata nella diagnosi differenziale di qualsiasi condizione polmonare nel paziente con infezione HIV.

- ***Coinvolgimento orofaringeo e dell'apparato digerente***

- a. Candidosi oro-esofagea: rappresenta l'infezione opportunistica più frequente nei pazienti con HIV, la specie più implicata è la *Candida albicans*.
- b. Aftosi orali.
- c. Diarrea infettive a genesi virale, protozoaria, parassitaria, batteriche.
- d. Malattia epatica e bilio-pancreatica: si stima che un terzo dei decessi dei pazienti con infezione da HIV nei paesi sviluppati sia dovuto ad epatopatia cronica a genesi virale, principalmente dovute a coinfezioni con HBV e HCV.

- ***Coinvolgimento sistema nervoso***

- a. Meningite asettica da HIV, soprattutto nel contesto della infezione primaria.
- b. Meningite criptococcica: causa più frequente di meningite micotica in un paziente con HIV.
- c. Toxoplasmosi cerebrale: è l'infezione opportunistica più frequente del sistema nervoso centrale. Si verifica quasi esclusivamente con conta dei linfociti T CD4+ inferiore a 200 cell/mmc, a partire dalla riattivazione di focolai latenti di toxoplasmosi intracranica. Si manifesta con febbre con sintomi neurologici focali associati.
- d. Linfoma non-Hodgkin primario del sistema nervoso centrale associato praticamente sempre al virus EBV.
- e. Leucoencefalopatia multifocale progressiva: causata da *poliomavirus JC*, manifestazione tardiva in pazienti gravemente immunocompromessi. Prevede un decorso cronico, lentamente progressivo, con deficit multifocali, con o senza cambiamenti dello stato mentale.
- f. Encefalopatia da HIV: una delle manifestazioni neurologiche più frequenti nei pazienti con AIDS. È una complicanza tardiva, ma può osservarsi anche in pazienti con conta di linfociti CD4+ superiori a 350 cell/mmc. Si manifesta principalmente con deterioramento cognitivo ed è una delle cause più frequenti di convulsioni.
- g. Mielopatia: il midollo viene coinvolto fino al 20% dei pazienti, specialmente nel contesto di egravi encefalopatie.
- h. Neuropatie periferiche: la polineuropatia demielinizzante infiammatoria acuta può verificarsi nelle prime fasi dell'infezione, mentre la forma più frequente in pazienti con HIV è una polineuropatia sensitiva distale.

- ***Coinvolgimento ematologico***

L'anomalia più frequente è l'anemia, seguita da leucopenia e trombocitopenia.

- ***Coinvolgimento renale e genitourinario***
 - a. Insufficienza renale terminale, la cui causa più frequente è la nefropatia associata ad HIV.
 - b. Litiasi: associata a Indinavir.
 - c. Tubulopatia: associata a tenofovir diproxil fumarato.
 - d. Sifilide: i condilomi piani sono la presentazione più frequente.
 - e. Altre infezioni a trasmissione sessuale (HPV, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma ureatilytcum*, *Neisseria gonorrhoeae*).

- ***Coinvolgimento dermatologico***
 - a. Nella prima fase dell'infezione è frequente un'eruzione maculopapulare.
 - b. Il 50% dei pazienti presenta dermatite seborroica.
 - c. Raramente si presenta la follicolite pustolosa eosinofila.
 - d. Eruzioni cutanee da farmaci come la sindrome di Steven Johnson.
 - e. Altre infezioni cutanee come:
 - *herpes zoster* nel 10-20% dei pazienti;
 - riattivazione da infezione di HSV1-2 sottoforma di ulcere orolabiali, genitali e perianali;
 - *Molluscum contagiosum*, in casi di HIV avanzata.

- ***Coinvolgimento oftalmologico***
 - a. Retinite da *Citomegalovirus*: la maggior parte dei casi in pazienti con linfociti T CD4+<50. Si manifesta con perdita progressiva della vista, indolore, irreversibile, bilaterale.
 - b. Sindrome da necrosi retinica acuta: è una retinite necrotizzante bilaterale rapidamente progressiva causata da HSV e VZV. Si manifesta con dolore, cheratite e iridite.

- **Neoplasie**

- a. Sarcoma di Kaposi: è la neoplasia più frequente nell'HIV. Gli organi più colpiti sono cute, linfonodi, tratto gastrointestinale e polmone.
- b. Linfomi: si sviluppa linfoma in almeno il 6% di pazienti con AIDS. Si manifesta generalmente con $CD4 < 200$. Il 90% di tali linfomi è di fenotipo cellulare B e la metà di essi contiene DNA dell'EBV. Di questi i linfomi immunoblastici sono il 60% dei linfomi nei pazienti con AIDS, solitamente di alto grado. Il linfoma di Burkitt ne rappresenta quasi il 20%, è più frequente nei pazienti giovani. [18]

Molte di queste patologie e co-infezioni si verificavano molto frequentemente in assenza di terapia antiretrovirale e costituiscono il manifestarsi della storia naturale dell'infezione. Fortunatamente, grazie all'introduzione e all'evoluzione della terapia antiretrovirale, le persone con HIV hanno raggiunto una aspettativa di vita sovrapponibile a quella della popolazione generale. [19] Tuttavia, per il persistente stato infiammatorio, nonostante la soppressione virologica, le persone con HIV sviluppano più precocemente e in modo più importante un carico di *multimorbidity* non infettiva, costituito prevalentemente da malattie cardiovascolari, metaboliche e onco-ematologiche [20]. Per tali motivi, si sono moltiplicate in tutto il mondo cliniche specializzate che hanno un approccio olistico e multidisciplinare al paziente con infezione da HIV che invecchia. [21] [22]

1.2.5 Principi di terapia antiretrovirale

Ad oggi, sono disponibili diverse classi di farmaci antiretrovirali. Queste hanno consentito, in combinazione in regimi duplici, triplici o anche più complessi, alle persone con infezione da HIV di raggiungere l'aspettativa di vita simile a quella della popolazione generale.

Di seguito vengono riportate le principali classi di farmaci.

- a. Inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa (NRTI)**

Tossicità caratteristica di questo gruppo è la tossicità mitocondriale che può dare origine a quadri di acidosi lattica e rabdomiolisi idiosincratice.

In Italia vi sono in commercio:

- Zidovudina: il primo messo in commercio, è l'unico farmaco con studi che dimostrano una diminuzione della trasmissione perinatale. Associato a tossicità su midollo osseo e citopenia, cardiomiopatia e steatosi epatica;
- Didanosina: effetti avversi tipici sono neuropatia sensitiva dolorosa (nel 30%) e pancreatite;
- Stavudina: solitamente associato a lamivudina. Gli effetti avversi sono steatosi epatica e neuropatia periferica;
- Lamivudina: molto utilizzato in associazione con altri NRTI. È quello meglio tollerato e meno tossico del gruppo. Usato anche nel trattamento dell'epatite cronica da HBV;
- Abacavir: sono state riferite reazioni da ipersensibilità gravi in pazienti con HLA-B*5701. Per tale motivo prima di ricevere questo farmaco deve essere eseguito uno studio di screening per la presenza di questo allele;
- Emtricitabina: il più recente, sovrapponibile a Lamivudina per tollerabilità.
- Tenofovir: utilizzato anche contro HBV. È il farmaco retrovirale a cui è associato il maggior rischio di tubulopatia;

b. Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)

Tossicità tipica di questa classe di farmaci è quella cutanea ed epatica. In commercio attualmente sono presenti:

- Efavirenz: induce effetti avversi psichiatrici (insonnia, incubi vividi, depressione, psicosi) ed è controindicato durante il primo periodo di gravidanza;
- Nevirapina;
- Etravirina;
- Rilpivirina;
- Doravirina.

c. Inibitori delle proteasi (IP)

Essi agiscono sul citocromo P450, quindi possono causare interazioni farmacologiche. Hanno un profilo metabolico sfavorevole (dislipidemia) e effetti avversi gastrointestinali. Molti di essi, per garantire un'adeguata esposizione plasmatica devono essere combinati

con i cosiddetti booster (ritonavir o cobicistat). Di tale classe fanno parte i seguenti farmaci:

- Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir (non più utilizzati);
- Atazanavir;
- Darunavir: il farmaco più potente della classe, sia in termini di efficacia virologica, che di barriera genetica.

d. Inibitori della fusione

- Enfuvirtide: unico rappresentante. Interferisce nell'interazione tra recettori e corecettori con le proteine dell'involucro virale, legandosi a gp41. Si utilizza soltanto in caso di infezioni da virus multiresistenti in assenza di altre possibilità terapeutiche perchè deve essere somministrato per via sottocutanea due volte al giorno, con importanti effetti avversi locali.

e. Inibitori dell'integrasi (INSTI)

Costituiscono una delle ultime classi di farmaci introdotte. Comprendono farmaci ad altissima barriera genetica, che sono:

- Raltegravir;
- Elvitegravir;
- Dolutegravir;
- Bictegravir;
- Cabotegravir (disponibile sia nella formulazione somministrabile per os che per via iniettiva).

f. Inibitori del corecettore CC5R

- Maraviroc: attivi soltanto se il virus presenta tropismo R5: per questo è necessario sapere il tropismo del virus prima di intraprendere tale trattamento.

Oltre a questi, vi sono farmaci da poco approvati o comunque in attesa di approvazione:

- Fostemsavir: inibisce l'entrata del virus all'interno della cellula legando la glicoproteina virale di superficie gp120. Nel 2020 la *Food and Drug Administration* ha approvato tale farmaco per l'utilizzo nei pazienti la cui infezione da HIV non può essere trattata con successo con altre terapie a causa di resistenza, intolleranza o problemi di sicurezza. [23] Nel 2021 è stato approvato anche in Europa.
- Lenacapavir: inibitore del capsido del virus. È un farmaco sperimentale non ancora approvato, ma un recente studio ne ha dimostrato incoraggianti benefici, in combinazione con altri antiretrovirali, in adulti con infezione da HIV-1 multiresistente attualmente sottoposti a un regime di trattamento antiretrovirale fallimentare, a causa di intolleranza, resistenza o problemi di sicurezza. Viene iniettato per via sottocutanea [24].
- Ibalizumab: è il primo anticorpo monoclonale ad essere approvato per il trattamento dell'infezione da HIV. Si lega su proteine di superficie del linfocita T CD4+, inibendo il legame con il virus. Anche in questo caso è un'opzione terapeutica, in associazione con altri antiretrovirali, nei pazienti affetti da HIV con resistenze multiple. Viene somministrato per via endovenosa.

Tradizionalmente questi regimi terapeutici si basano su una somministrazione orale e quotidiana di due o più molecole attive: tuttavia negli ultimi anni si è sviluppato molto interesse attorno a farmaci cosiddetti *long-acting*, cioè farmaci somministrati per via intramuscolare con una durata d'azione di uno o due mesi. Nel 2020 l'*European Medicines Agency* (EMA) ha approvato i primi due farmaci di questo tipo, ovvero la rilpivirina (NNRTI) combinata con il cabotegravir (INSTI), da utilizzare insieme per il trattamento di mantenimento di adulti con livelli di HIV non rilevabili nel sangue (carica virale inferiore a 50 copie/ml) e senza resistenze alle classi NNRTI e INSTI. [25] Tale formulazione consente di effettuare il trattamento per via intramuscolare ogni due mesi.

Attualmente il trattamento d'elezione consiste in una combinazione di almeno tre farmaci di cui:

- 2 NNRTI: raccomandate combinazioni tenofovir+emtricitabina o abacavir+lamivudina;
- 1 tra un IP associato a booster, un NNRT, un INSTI.

Le linee guida Italiane aggiornate al 2017 consigliano di iniziare la terapia preferibilmente con le seguenti associazioni:

- Tenofovir o tenofovir-alafenamide+emtricitabina+raltegravir;
- Tenofovir o tenofovir-alafenamide+emtricitabina+dolutegravir;
- Abacavir+lamivudina+dolutegravir.

Altre linee guida più recenti sono quelle stilate dalla *European AIDS Clinical Society* (EACS), aggiornate all'Ottobre 2021. Vengono raccomandate diverse opzioni di trattamento di prima linea per il trattamento antiretrovirale negli adulti *naïve*: 2NRTI+INSTI (incluso l'abacavir per i soggetti con ricerca dell'allele HLA B5701 negativo), 1 NRTI + INSTI (i cosiddetti regimi dual, costituiti da dolutegravir e lamivudina), 2NRTI+NNRTI (includendo l'ultimo NNRTI disponibile, ovvero la doravirina), e infine, come regimi alternativi 2NRTI+NNRTI (contemplando come opzione terapeutica anche l'efavirenz) e 2NRTI+PI. Condizioni necessarie per l'inizio di terapia con *dual therapy* sono la negatività di HBsAg e una viremia di HIV inferiore alle 500,000 copie/mL; inoltre non è un regime raccomandato dopo un fallimento della PrEP (profilassi pre-esposizione). [26]

Si ha indicazione per l'inizio di terapia già al momento della diagnosi, sia che si tratti di infezione acuta che cronica, indipendentemente dai livelli immunologici e dalla viremia: infatti, un inizio precoce della terapia riduce la quantità di RNA presente nei linfociti e di conseguenza ha un effetto positivo sullo stato infiammatorio globale e su tutte le patologie legate ad esso.

Dopo l'inizio del trattamento, occorre monitorare il paziente per rilevare l'irrelevabilità della carica virale plasmatica e monitorare l'andamento dei parametri immunologici. Se non vengono raggiunti tali obiettivi (soprattutto relativamente all'*undetectability* dell'HIV-RNA nel plasma), può esserci l'indicazione a cambiare trattamento, intensificando il regime terapeutico. [27]

1.3 Infezione da HIV e disturbi del sonno

Diversi studi eseguiti su pazienti con infezione da HIV (*people living with HIV, PLWH*) hanno dimostrato una forte correlazione con i disturbi del sonno, in particolare con una prevalenza del 30-73% [28] [29] [30] [31], rispetto al 10-30% della popolazione generale. [1] [2] [3]

I meccanismi su come tale correlazione si espliciti nello specifico sono ancora poco chiari; tuttavia, vi sono associati dei fattori particolarmente rilevanti, di cui i più importanti sono:

- il disturbo depressivo;
- altri disturbi psichiatrici come l'ansia;
- una lunga durata dell'infezione da HIV;
- il tipo di terapia antivirale;
- l'utilizzo di sostanze stupefacenti ed altri fattori legati allo stile di vita. [32]

Lo sviluppo di tali disturbi psichiatrici in PLWH è in parte dovuto alle difficoltà del paziente con la convivenza con la malattia: il trauma psicologico alla diagnosi, lo stigma sociale associato all'HIV, le comorbidity già presenti e quelle che l'infezione da HIV comporta, la farmacoterapia e i vari effetti avversi, la diversa gestione di relazioni sessuali e grosse decisioni di vita possono impattare significativamente sulla salute mentale. L'insonnia rappresenta uno dei disturbi del sonno più comuni nei PLHIV. Più del 50% di questi pazienti riporta sintomi di insonnia, la quale determina un abbassamento della qualità di vita, un'alterata funzionalità psicosociale ed un calo nell'aderenza della terapia [33]. L'insonnia è strettamente correlata a disturbi psichiatrici come il disturbo depressivo maggiore, il quale può arrivare fino ad un 42% di prevalenza tra i PLHIV. L'interazione tra questi due disturbi è particolarmente dannosa nella popolazione e causa anche una diminuita risposta al trattamento alle terapie antidepressive: è stato dimostrato però un beneficio nell'utilizzo di ipnotici non benzodiazepinici come lo zaleplon. [34]. Inoltre, l'insonnia può anche essere un fattore di rischio per eventi cardiovascolari, complice la presenza di un'alterazione a livello immunitario, infiammatorio e coagulatorio: tuttavia i meccanismi fisiopatogenetici sono ancora sconosciuti. [35]

Anche la sonnolenza diurna e la fatica sono comuni in PLHIV. Il fattore principale rimane la coesistenza del disturbo depressivo. Uno studio ha dimostrato come una sonnolenza diurna eccessiva sia associata a bassi livelli di carica virale: ciò può essere spiegato dal trattamento con

HAART e quindi che tale sonnolenza può derivare anche da un effetto secondario farmacologico, come l'efavirenz che può determinare scarsa qualità del sonno e incubi. [36]

Per quanto riguarda i disturbi del sonno correlati alla respirazione (SRBD), i quali possono determinare importanti conseguenze a livello polmonare e cardiaco, non sono stati chiariti del tutto i fattori correlati nelle PLWH. Studi hanno mostrato che i fattori di rischio associati a SRBD tra le persone con infezione da HIV sono la giovane età, la dipendenza da oppioidi, indice di massa corporea inferiore (BMI), lipodistrofia, ampia circonferenza del collo e broncopneumopatia cronica ostruttiva. Questi fattori di rischio potrebbero non essere tutti coerenti con quelli generali popolazione, che includono età avanzata, ipertensione e russamento. [37] D'altro canto il russamento viene considerato in un altro studio come il sintomo principale nella moderata- severa SRBD in PLWH, evidenziando anche un'associazione con l' aumento del numero di CD4, una lunga storia di positività all'HIV e uno stato di trattamento ART. L'infezione da HIV stessa mantiene uno stato infiammatorio cronico (incluso uno stato sub-infiammatorio persistente nella mucosa delle vie aeree e dei seni paranasali) nel paziente infetto da HIV a differenza della persona senza HIV. [38] Un ulteriore studio suggerisce l'inclusione dello screening del BMI in PLWH che lamentano sindrome dell'apnea notturna, in quanto ne dimostra l'associazione. [39] Le PLWH hanno dimostrato anche una maggior percentuale di sonno REM rispetto alla popolazione generale. Disturbi psicologici e la terapia antiretrovirale, in particolare in regime di nevirapina ed efavirenz potrebbero essere importanti fattori di rischio che spiegano l'aumento della percentuale di sonno REM e di sogni vividi. [40] In particolare, disturbi neurologici e neuropsichiatrici sono le manifestazioni più frequenti nei pazienti trattati con efavirenz e vanno da effetti transitori, come incubi, vertigini, insonnia, nervosismo e mancanza di concentrazione, a sintomi più gravi tra cui depressione, ideazione suicidaria o persino psicosi. Inoltre, efavirenz è stato recentemente associato a un deterioramento neuro cognitivo lieve/moderato. [41] Un altro farmaco associato a disturbi del sonno come l'insonnia è il dolutegravir [42]

I disturbi del sonno possono essere indagati sia in maniera soggettiva, attraverso l'utilizzo di specifici questionari e sia in maniera oggettiva, attraverso tecniche strumentali quali l'actigrafia e la polisonnografia.

In uno studio viene dimostrato che la qualità del sonno sia oggettiva che soggettiva è associata alla funzione cognitiva nel campione totale, ma vi è una differenza a seconda dei domini cognitivi

coinvolti. La qualità obiettivamente valutata del sonno è associata all'apprendimento e al ricordo mentre la soggettiva è associata alla funzione esecutiva e alla memoria di lavoro. Pertanto, valutare la qualità del sonno oggettiva e soggettiva potrebbe essere clinicamente utile, poiché sono entrambe correlate con importanti domini della cognizione che hanno spesso un impatto nei disturbi neuro cognitivi associati all'HIV. [43]

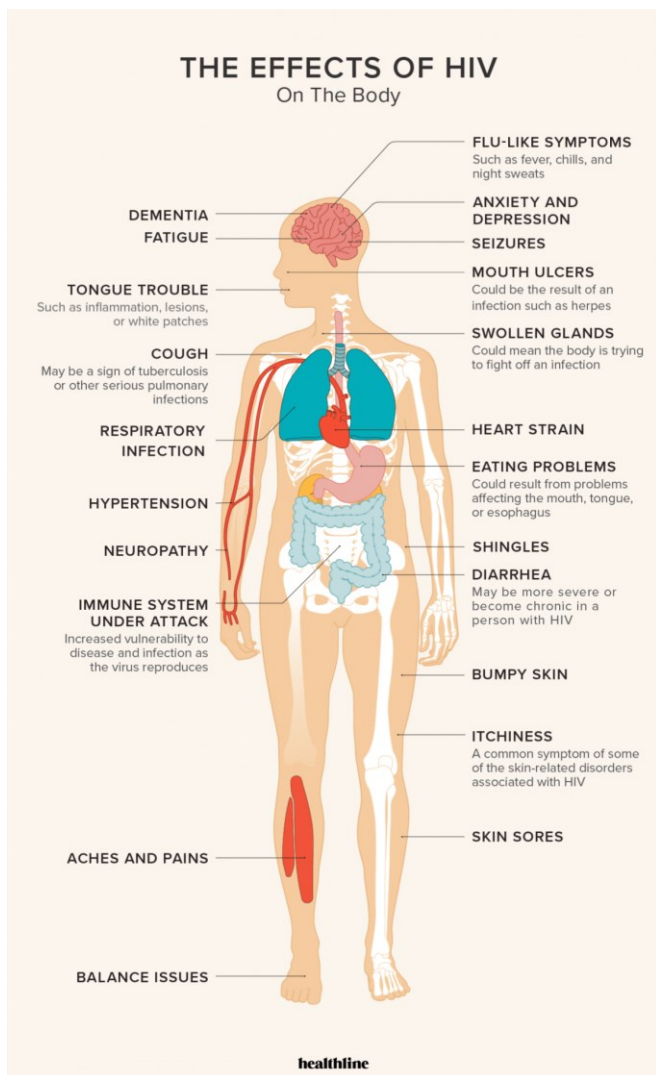


Figura 1: manifestazioni organo-specifiche dell'infezione da HIV [44]

2. OBIETTIVI

Il nostro studio si pone i seguenti obiettivi:

- Valutare la prevalenza e la tipologia di disturbi del sonno in una coorte di pazienti con infezione da HIV, seguiti presso l'Unità Operativa di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedale Università di Padova.
- Valutare quali siano le caratteristiche demografiche e cliniche correlate alla presenza di disturbi del sonno nella popolazione di studio.

3. MATERIALI E METODI

Il presente studio prospettico è stato condotto presso l'Unità Operativa di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedale Università di Padova. È stata proposta la partecipazione a tutti i pazienti con HIV, che avessero compiuto 18 anni, afferenti per i controlli di routine all'ambulatorio HIV, e che avessero fornito il consenso alla partecipazione. Sono estati esclusi minori e pazienti con deficit cognitivi che non avessero facoltà di leggere e interpretare il questionario.

Il protocollo è stato notificato presso il Comitato Etico dell'Azienda Ospedale Università di Padova, lo studio è stato condotto in accordo con i principi di *Good Clinical Practice* e con la Dichiarazione di Helsinki.

Per quanto riguarda l'indagine relativa ai disturbi del sonno e dell'umore, sono stati somministrati ai pazienti otto diversi questionari autovalutativi:

- 1) *Epworth Sleepiness Scale* (ESS): valuta la possibilità di appisolarsi o addormentarsi durante otto diverse situazioni giornaliere. Il punteggio della sonnolenza va indicato da 0 a 3: se il punteggio totale è >10 è indicativo di una sonnolenza eccessiva; [45]
- 2) *Insomnia Severity Index* (ISI): valuta il grado di severità dell'insonnia nei suoi diversi sintomi (difficoltà di addormentamento, difficoltà di mantenimento del sonno, problema di risveglio precoce) e quanto questo va ad impattare sulla qualità di vita del paziente. È composto da sette domande, il *range* del punteggio va da 0 a 28 ed è considerato anormale se >15; [46]
- 3) *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI): valuta la qualità e abitudini del sonno nell'ultimo mese. Sono 19 quesiti totali, racchiusi in 9 domande. Il *range* va da 0 a 21; [47]
- 4) *Berlin Score Questionnaire*: valuta il rischio di apnee durante il sonno. Sono 10 domande divise in 3 categorie: se vi sono almeno 2 categorie positive, vi è alto rischio di apnea ostruttiva del sonno; [48] [49]
- 5) *Fatigue Severity Scale*: valuta il grado di severità della fatica, misurato con 9 domande a cui viene assegnato un valore da 1 a 7. Il *range* totale va quindi da 9 a 63, ed è considerato anormale un valore >36; [50]
- 6) *Generalized Anxiety Disorder* (GAD-7): valuta il grado di severità dell'ansia delle ultime due settimane con 7 domande a cui viene dato un valore da 0 a 3. Il *range* va da 0 a 21, è considerato anormale un *cut off* ≥8; [51]

- 7) *Patient Health Questionnaire (PHQ-9)*: valuta il grado di severità di sintomi depressivi delle ultime due settimane con 9 domande a cui viene dato un valore da 0 a 3. Il *range* va da 0 a 27; [52]
- 8) *Wellness Thermometer (Wellness)*: consiste in un'unica domanda che valuta l'attuale stato di benessere del paziente con HIV. I valori vanno da 1 a 10, con un grado in crescendo di benessere all'aumentare dei valori. [53]

Il paziente è stato sottoposto, nell'ambito della pratica clinica, ad esame obiettivo, con rilevazione dei valori di pressione arteriosa, frequenza cardiaca, peso, altezza, circonferenza addominale.

Oltre a ciò, sono stati raccolti dati quali comorbilità, storia clinica, valori di laboratorio, terapie attuali o precedenti, abitudine al fumo, alcool ed altre sostanze.

Sono stati calcolati inoltre i seguenti *score*:

- 1) *Framingham Score*: individua il rischio di sviluppo di malattia cardiovascolare acuta a 10 anni. Per il calcolo vengono utilizzati l'età, il sesso, l'abitudine al fumo, il diabete, la pressione sistolica e l'eventuale trattamento antipertensivo, il colesterolo totale e il valore dell'HDL. Tale *score* è valido solo per paziente con un *range* d'età che va dai 30 ai 75 anni; [54]
- 2) *DAD Risk Score*: individua il rischio di malattia cardiovascolare a 5 e a 10 anni in individui con infezione da HIV. In particolare, sono stati calcolati due diverse varianti di questo score:
 - a) *DAD (Full, F)*: si basa su un modello completo. Le informazioni richieste sono il sesso, l'età, l'abitudine al fumo, il diabete, presenza di storia familiare di CVD, la pressione sistolica, il colesterolo totale, il valore di HDL, la conta di CD4, l'esposizione cumulativa a PI, l'esposizione cumulativa a NRTI e l'uso corrente di abacavir. Tale modello è valido per individui con infezione da HIV di età compresa tra 18 e 75 anni, con esposizione cumulativa NRTI fino a circa 8-10 anni e esposizione PI fino a circa 5-6 anni. Per le persone fortemente esposte all'ART, si consiglia l'uso del modello *DAD (Restricted, R)*;
 - b) *DAD (Restricted, R)*: si basa su un modello ridotto: non include ART tra parametri e può essere utilizzato in contesti in cui queste informazioni non sono prontamente disponibili. Le informazioni richieste sono il sesso, l'età, l'abitudine al fumo, il diabete, la presenza di storia familiare di CVD, la pressione sistolica, il colesterolo

totale, il valore di HDL e la conta dei CD4. Tale modello è valido per individui con infezione da HIV di età compresa tra 18 e 75 anni. [55]

Tutte le informazioni sono state inserite in un modulo cartaceo anonimizzato e poi registrate in un database elettronico Excel®. Un ricercatore ha esaminato in modo indipendente i moduli di raccolta dei dati per ricontrollare la correttezza del formato dei dati raccolti.

Sono state condotte analisi univariate e multivariate utilizzando il modello di regressione del rischio proporzionale di Cox per identificare i fattori di rischio indipendentemente associati all'alterazione di ciascuno score. In particolare, abbiamo indagato l'associazione tra l'alterazione dei quattro questionari relativi al sonno (BQ, ISI, PSQI, ESS) e le variabili comprendenti l'età, il sesso, l'etnia, i fattori di rischio per acquisizione di infezione da HIV, la durata dell'educazioni, i risultati ai questionari relativi alla depressione (PHQ9) e ansia (GAD7), pensieri suicidi, durata dell'infezione da HIV, il tipo di cART, farmaci non ART, la conta CD4 e del nadir, la presenza di HIV-RNA nel plasma, lo stile di vita (abuso di alcol, fumo, attività fisica), la presenza di varie comorbidità, il *Framingham 10-year Risk Score* e il *DAD (restricted, R e full, F) 10-years score*. Per ognuna di queste variabili è stata calcolata la univariata: nel momento in cui la variabile è risultata statisticamente associata all'*outcome* (come di seguito indicato), è stata inserita nel modello dell'analisi multivariata, per confermare o meno la significativà statistica.

I valori nei risultati sono espressi come mediana e range interquartile per le variabili continue, mentre come percentuali da gruppo per le variabili categoriche. La significatività statistica è stata attribuita per valori di $p < 0.05$ e gli intervalli di confidenza (CI) al 95%. Le variabili emerse dall'analisi univariata con valori di $p < 0,05$ sono state incluse nel modello di regressione di Cox. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il programma Stata v.16 (Stata Corporation, USA).

4. RISULTATI

4.1 Descrizione della coorte

Dal 5 novembre 2022 al 31 marzo 2022, la partecipazione allo studio è stata proposta a 745 pazienti. Sedici pazienti hanno rifiutato di partecipare, 8 pazienti non hanno completato in tutte le parti i questionari proposti, pertanto 721 sono stati inclusi nell'analisi. Nella Tabella 1 sono riportate tutte le caratteristiche demografiche e cliniche della coorte di studio. Tali pazienti presentavano un'età mediana di 53 anni (*range* interquartile, IQR 44-59), la maggior parte dei quali di genere maschile (71.8%) e di etnia caucasica (85.0%), contro i 10.3% di etnia africana e i 4.7% di etnia latina, asiatica e caraibica. Gli anni mediani di educazione scolastica ricevuta sono 13 (IQR 8-13). Relativamente allo stile di vita, il 46.9% dei pazienti era fumatore, l'8% riportava abuso di alcol, il 21.2% praticava regolarmente attività fisica.

I fattori di rischio per acquisizione di infezione da HIV prevedono il sesso non protetto tra maschi (MSM) nel 52.6% dei casi, rapporti non protetti di tipo eterosessuale nel 34.7%, l'uso di droghe per via intravenosa nel 10.8%, e altri in una minoranza di casi (1.9%, tramite trasmissione verticale e con emoderivati). La mediana del periodo dalla diagnosi di infezione è di 15 anni (IQR 7-24). Per quanto riguarda la cART il 36.2% è in duplice terapia (INI+3TC), il 24.8% prende 2NRTI-INI, il 28.3% 2NRTI-nNRTI, il 10.0% 2NRTI-PI, lo 0.7% altri trattamenti. La conta mediana dei CD4 si attesta sulle 638 cellule su mmc (IQR 474-811) con un nadir mediano di 299 (IQR 160-459). Il 18.0% ha avuto pregressi episodi di AIDS. Il virus rilevabile nel sangue (considerato >50 copie/ml) è presente nel 3.9%. Vi sono pazienti con epatite B (HBsAg positivo nel 10.4%) e con attiva o pregressa epatite C (HCV-Ab positivo nel 17.5%, ma viremici solo nel 4.7% dei casi).

Per quanto riguarda le comorbidità, il 7.5% presentava disordini autoimmuni, il 14.6% cancro, il 7.9% malattia renale cronica, il 6.1% BPCO, il 9.4% diabete, il 29.7% con dislipidemia, 7.1% cardiopatia ischemica, 33.1% ipertensione, 3.3 % cirrosi, 14.8% patologie neurologiche, 19.3% osteoporosi. Il 65% presentava *multimorbidity* (ovvero la presenza nello stesso paziente di due o più comorbidità non infettive), con una mediana di patologie di 2 (1-4). Il 20% assumeva più di un farmaco (escludendo gli antiretrovirali), con una mediana di 2 farmaci per paziente (IQR:1-4). Considerando le categorie del BMI, il 2.1% dei pazienti era sottopeso, il 43.9% normopeso, il 34.2% sovrappeso e il 19.8% obeso.

Tabella 1. Descrizione delle caratteristiche demografiche e cliniche della coorte

Caratteristiche	Popolazione=721
Dati demografici	
Età, anni, mediana (IQR)	53 (44-59)
Sesso maschile	518 (71.8%)
Etnia	
Caucasica	613 (85.0%)
Africana	74 (10.3%)
Altre	34 (4.7%)
Educazione e stile di vita	
Educazione, anni, mediana (IQR)	13 (8-13)
Fumatori	338 (46.9%)
Regolare esercizio fisico	196 (21.2%)
Abuso di alcool	64 (8.9%)
Parametri relativi all'HIV	
Fattori di rischio per acquisizione di infezione da HIV	
MSM	379 (52.6%)
Eterosessuali	250 (34.7%)
Uso di droghe intravenose (IVDU)	78 (10.8%)
Altri	14 (1.9%)
Durata dell'infezione da HIV, anni, mediana (IQR)	15 (7-24)
cART	
Duplice terapia (INI+3TC)	261 (36.2%)
2NRTI-INI	179 (24.8%)
2NRTI-nNRTI	204 (28.3%)
2NRTI-PI	72 (10.0%)
Altri	5 (0.7%)
Conta attuale di CD4, cellule/mmc, mediana (IQR)	638 (474-811)
Nadir CD4, cellule/mmc, mediana (IQR)	299 (160-459)
Precedenti episodi di AIDS	130 (18.0%)
HIV-RNA rilevabile nel plasma (>50 copie/ml)	28 (3.9%)
Coinfezioni	

HBsAg (+)	75 (10.4%)
HCV Ab (+)	126 (17.5%)
HCV-RNA (+)	34 (4.7%)
Comorbidità* e polifarmacologia	
*Ogni paziente può averne più di una	
Patologie autoimmuni	54 (7.5%)
Cancro	105 (14.6%)
Malattia renale cronica	57 (7.9%)
Broncopneumopatia ostruttiva cronica (BPCO)	44 (6,1%)
Diabete	68 (9.4%)
Dislipidemia	214 (29.7%)
Cardiopatía ischemica	51 (7.1%)
Ipertensione	239 (33.1%)
Cirrosi epatica	24 (3.3%)
Patologie neurologiche	107 (14,8%)
Obesità	143 (19.8%)
Osteoporosi	139 (19.3%)
Pazienti con multimorbidità	469 (65,0%)
Numero comorbidità/paziente, mediana (IQR)	2 (1-4)
Pazienti con polifarmacologia	145 (20.1%)
Numero farmaci/paziente (esclusi antiretrovirali), mediana (IQR)	2 (1-4)

4.2 Descrizione dei risultati dei questionari riguardanti il sonno

Dai risultati dei questionari somministrati ai pazienti emerge che complessivamente il 77% riferisce disturbi del sonno, e in particolare:

- il 31.3% dei pazienti presentava un alterato *Berlin Questionnaire*;
- il 31.1% presentava un alterato *Insomnia Severity Index* (con uno *score* medio totale di 4);
- il 7.9% aveva un alterato *Epworth Sleepiness Scale* (con uno *score* medio totale di 4);
- il 60.3% aveva un alterato *Pittsburgh Sleep Quality Index* (con uno *score* medio totale di 7);
- lo 0.4% soffriva di parasonnie;
- l'1.0% manifestava disturbi del movimento nel sonno;
- lo 0.4% era affetto da bruxismo.

Nella Tabella 2 vengono indicati gli esiti relativi ai questionari e gli indici ipnometrici. I pazienti che hanno riferito di soffrire di insonnia l'hanno riportata come severa/estremamente severa nel 12.2% dei casi, moderata nel 20.8%, lieve nel 31.2% e nulla nel 35.8%. Quasi la metà dei pazienti riferiva russamento (48.4%). La durata mediana del sonno notturno era di 7 ore (6.0-7.5). Il 42.3% dei pazienti riferiva un risveglio precoce, mentre il 54.2% difficoltà a mantenere il sonno, il 48.9% difficoltà ad addormentarsi (con il 30.2% dei pazienti che impiegava più di 30 minuti ad addormentarsi). Più dei due terzi dei pazienti riferiva di effettuare un riposo pomeridiano (70.2%).

Per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci per il sonno, complessivamente il 20.4% faceva uso di farmaci ipnoinducenti (e di questi il 41.5% ne fa uso cronico) e il 50.3% fa uso di farmaci che potenzialmente influenzano il sonno (come la classe degli inibitori dell'integrasi).

Vi è un alterato *Fatigue Severity Scale* nel 15.5% dei casi, con uno *score* mediano complessivo di 20 (12-31). La mediana del *Wellness Thermometer* si attesta sul 7 (6-8).

Nella figura 2 vengono riportati i numeri e le percentuali di alterazione ai questionari, in particolare: il 23% dei pazienti non aveva alcuna alterazione, il 21.6% dei pazienti riportava delle alterazioni al PSQI, il 9.9% al BQ, l'1.9% e 1.8% dei pazienti, invece, al solo questionario ISI o ESS, rispettivamente. Il 27.9%, 11.7% e 2.09% dei pazienti mostravano invece alterazioni in due, tre o tutte le scale, rispettivamente.

Tabella 2. Risultati qualitativi e quantitativi dei questionari

Parametri	Popolazione=721
Disturbi del sonno, n (%)	
Pazienti totali con alterazioni del sonno	555 (77%)
BQ Alterato	226 (31.3%)
ISI Alterato	224 (31.1%)
ESS Alterato	57 (7.9%)
PSQI Alterato	435 (60.3%)
Parasonnia	3 (0.4%)
Disturbo del movimento nel sonno	7 (1.0%)
Bruxismo	3 (0.4%)
ISI score, mediana (IQR)	4 (1-9)
PSQI score, mediana (IQR)	7 (4-10)
ESS score, mediana (IQR)	4 (2-8)
Severità insonnia autoriferita	
Nessuna	258 (35.8%)
Lieve	225 (31.2%)
Moderata	150 (20.8%)
Grave/gravissima	88 (12.2%)
Presenza di russamento autoriferito, n (%), n (%)	349 (48.4%)
Durata del sonno notturno, ore, mediana (IQR) , n (%)	7.0 (6.0-7.5)
Durata di addormentamento >30 min, n (%)	218 (30.2%)
Spuntini notturni, n (%)	303 (42.0%)
Risveglio precoce, n (%)	348 (48.3%)
Difficoltà a mantenere il sonno, n (%)	391 (54.2%)
Difficoltà ad addormentarsi, n (%)	352 (48.9%)
Riposo pomeridiano, n (%)	506 (70.2%)
Farmaci che impattano sul sonno, n (%)	
Uso complessivo di farmaci ipnotici	147 (20.4%)
Uso cronico di farmaci ipnotici	61 (8.5%)
Uso cronico di farmaci potenzialmente impattanti sul sonno	363 (50.3%)
FSS	

Score, mediana (IQR)	20 (12-31)
Alterato, n (%)	112 (15.5%)
Wellness autoriferito (0-10), mediana (IQR)	7 (6-8)

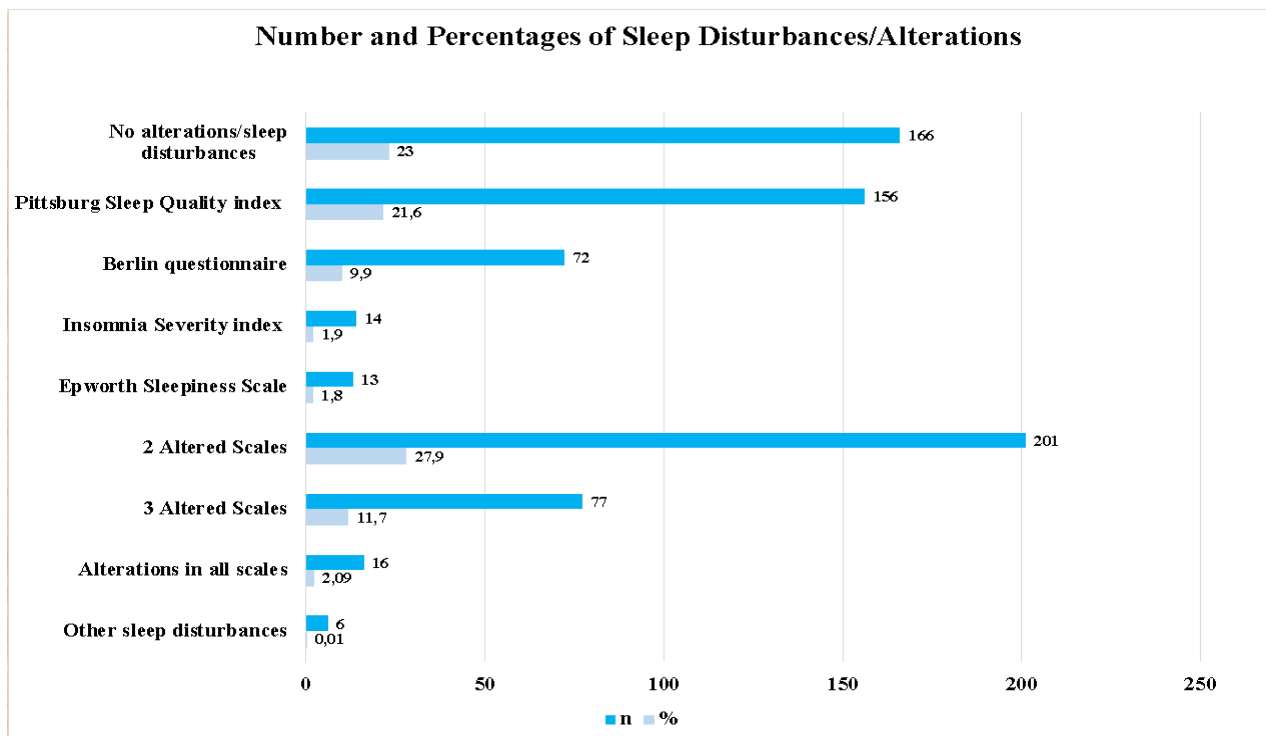


Figura 2. Numeri e percentuali delle alterazioni/disturbi del sonno per scale

4.2.1 Fattori demografici e clinici associati ad alterazioni *Berlin Questionnaire*: risultati delle analisi univariata e multivariata.

All'analisi univariata (Tabella 3) per valutare i fattori demografici e clinici associati alle alterazioni del BQ, le significatività statistiche sono state rilevate per i seguenti fattori: l'età (OR 1.03, CI 1.02-1.05, $p < 0.001$), lo score del PHQ9 (OR 1.04, CI 1.01-1.08, $p = 0.011$) e la sua alterazione (OR 1.69 CI 1.12-2.55, $p = 0.012$), lo score del GAD7 (OR 1.03, CI 1.00-1.06, $p = 0.053$) e la sua alterazione (OR 1.50, CI 1.06-2.11, $p = 0.020$), la durata dell'infezione da HIV (OR 1.02, CI 1.01-1.04, $p = 0.007$), la presenza di farmaci non antiretrovirali (OR 1.15, CI 1.08-1.21, $p < 0.001$), l'abuso di alcol (OR 1.94, CI 1.15-3.25, $p = 0.013$), la presenza di attività fisica regolarmente svolta (OR 0.57, CI 0.39-0.83, $p = 0.003$), la dislipidemia (OR 1.61, CI 1.15-2.25, $p = 0.006$), la cardiopatia ischemica (OR 2.66, CI 1.49-4.73, $p < 0.001$), l'ipertensione (OR 3.58, CI 2.56-4.99, $p < 0.001$), il BMI (OR 1.12, CI 1.08-1.16, $p < 0.001$), il diabete mellito (OR 1.84, CI 1.11-3.06, $p = 0.018$), il *Framingham 10-year risk Score* (OR 1.05, CI 1.04-1.07, $p < 0.001$), il *DAD-r 10-year risk Score* (OR 1.04, CI 1.02-1.05, $p < 0.001$), il *DAD-f 10-year risk Score* (OR 1.04, CI 1.02-1.06, $p < 0.001$), la BPCO (OR 2.55, CI 1.38-4.72, $p = 0.003$), la presenza di comorbilità (OR 1.24, CI 1.15-1.32, $p < 0.001$).

In relazione all'analisi multivariata, considerando la colinearità delle variabili (in particolare dell'ipertensione e della dislipidemia rispetto agli *score* di rischio cardiovascolare), sono stati rimossi gli *score* dal modello e la significatività statistica è stata confermata per i seguenti fattori: l'età (aOR 1.02, CI 1.00-1.04, $p = 0.027$), il PHQ9 alterato (aOR 1.75, CI 1.00-3.05, $p = 0.048$), l'ipertensione (aOR 2.86, CI 1.86-4.38, $p < 0.001$), il BMI (aOR 1.11, CI 1.07-1.16, $p < 0.001$).

Eseguendo l'analisi multivariata inserendo invece gli *score* di rischio cardiovascolare (*Framingham* e *DAD score*) e rimuovendo ipertensione e dislipidemia, si è confermato che le alterazioni del BQ sono state significativamente associate con il BMI (aOR:1.25, $p < 0.001$), con un *Framingham score* superiore al 10% (aOR: 2.58, $p < 0.001$), e sia al *DAD-10 R* (aOR: 2.52, $p < 0.001$) and *DAD-10 F* superiori al 10% (aOR: 1.78, $p = 0.031$).

Non si sono invece confermate le significatività per i seguenti fattori: il GAD7 alterato (aOR 1.4, CI 0.95-2.26, p=0.087), la durata dell'infezione da HIV (aOR 1.01, CI 0.99-1.03, p=0.326), la presenza di farmaci non antiretrovirali (aOR 0.96, CI 0.88-1.06, p=0.452), l'abuso di alcol (aOR 1.58, CI 0.87-2.85, p=0.131), la presenza di attività fisica (aOR 0.73, CI 0.48-1.11, p=0.140), la dislipidemia (aOR 1.06, CI 0.68-1.66, p=0.780), la cardiopatia ischemica (1.48, CI 0.71-3.09, p=0.301), il diabete mellito (aOR 0.94, CI 0.51-1.74, p=0.849), la BPCO (aOR 1.69, CI 0.79-3.60, p=0.173), la presenza di comorbilità (aOR 0.93, CI 0.80-1.08, p=0.348).

Tabella 3: analisi univariata e multivariata dei fattori demografici e clinici associati alle alterazioni del BQ

	BQ Alterato (n=226)	BQ Normale (n=495)	OR (95CI) p	aOR (95CI) p
Età, anni, mediana (IQR)	56 (48.25-61)	51 (42-59)	1.03 (1.02-1.05), <0.001	1.02 (1.00-1.04), 0.027
Sesso maschile (N%)	167 (73.9)	351 (70.9)	0.86 (0.60-1.23), 0.409	-
Etnia (N%)				
Caucasica	189 (83.6)	424 (85.7)	Ref.	-
Africana	28 (12.4)	46 (9.3)	1.366 (0.83-2.52), 0.222	
Altre	9 (4.0)	25 (5.05)	0.81 (0.37-1.76), 0.592	
Fattori di rischio (N%)				
MSM	112 (49.6)	267 (53.9)	Ref.	-
Eterosessuali	84 (37.2)	166 (33.5)	1.41 (0.85-2.25), 0.185	
IVDU	29 (12.8)	49 (9.9)	1.21 (0.86-1.70), 0.284	
Altri	1 (0.4)	13 (2.6)	0.18 (0.024-1.42), 0.104	
Educazione, anni, mediana (IQR)	13 (8-13)	13 (8-13)	0.97 (0.93-1.02), 0.231	-
PHQ9				
Score (IQR)	4.5 (2-8)	4 (1-7)	1.04 (1.01-1.08), 0.011	-
Alterato (N%)	48 (21.2%)	68 (13.7%)	1.69 (1.12-2.55), 0.012	1.75 (1.00-3.05), 0.048
GAD7				
Score (IQR)	5 (2-9.75)	4 (2-8)	1.03 (1.00-1.06), 0.053	-
Alterato (N%)	77 (34.1%)	127 (25.6%)	1.50 (1.06-2.11), 0.020	1.46 (0.95-2.26), 0.087
Pensieri suicidi (N%)	21 (9.3)	42 (8.5)	1.11 (0.64-1.91), 0.722	-
Durata infezione da HIV, anni (IQR)	17 (8.75-25)	14 (7-23)	1.02 (1.01-1.04), 0.007	1.01 (0.99-1.03), 0.326
cART (N%)				
Duplice terapia	86 (38.1)	174 (35.1)	Ref.	-
2NRTI-INI	51 (22.6)	128 (25.9)	0.80 (0.53-1.21), 0.283	
2NRTI-nNRTI	60 (26.5)	144 (29.1)	0.83 (0.56-1.24), 0.367	
2NRTI-PI	25 (11.1)	47 (9.5)	1.06 (0.61-1.84), 0.825	
Altri	4 (1.8)	2 (0.4)	3.00 (0.49-18.29), 0.234	
Regime contenente DTG (N%)	79 (35.0)	182 (36.8)	0.92 (0.66-1.28), 0.639	-
Regime contenente BIC (N%)	28 (12.4)	73 (14.7)	0.82 (0.51-1.30), 0.398	-

Regime contenente EFV (N%)	0 (0.0)	2 (0.4)	-	-
Farmaci (non antiretrovirali) (IQR)	3 (1-5)	2 (1-3)	1.15 (1.08-1.21), <0.001	0.96 (0.88-1.06), 0.452
Conta attuali di CD4, cellule/mmc (IQR)	615 (469.5-782.5)	644 (485-834.5)	1.00 (0.99-1.000), 0.337	-
Nadir CD4, cellule/mmc (IQR)	298 (165.5-447.5)	299 (160-464,5)	1.00 (0.99-1.001), 0.798	-
Precedenti episodi di AIDS (N%)	40 (17.7)	90 (18.2)	0.97 (0.64-1.47), 0.896	-
HIV-RNA rilevabile nel plasma (>50 copie/ml) (N%)	60 (27.0)	111 (22.4)	1.00 (1.00-1.00), 0.604 1.25 (0.87-1.80), 0.228	- -
HbsAg positivi (N%)	26 (11.5)	46 (9.3)	1.24 (0.77-1.99), 0.380	-
HCV-RNA positivi (N%)	13 (5.8)	21 (4.2)	1.38 (0.68-2.80), 0.377	-
Abuso di alcool (N%)	29 (12.8)	35 (7.1)	1.94 (1.15-3.25), 0.013	1.58 (0.87-2.85), 0.131
Fumatori (N%)	116 (51.3)	222 (44.8)	1.30 (0.95-1.78), 0.106	-
Attività fisica (N%)	45 (19.9)	151 (30.5)	0.57 (0.39-0.83), 0.003	0.73 (0.48-1.11), 0.140
Cancro (N%)	33 (14.6)	69 (13.9)	1.00 (0.65-1.55), 0.985	-
Malattia renale cronica (N%)	1 (0.4)	33 (6.7)	1.66 (0.96-2.89), 0.070	-
Dislipidemia (N%)	83 (36.7)	130 (26.3)	1.61 (1.15-2.25), 0.006	1.06 (0.68-1.66), 0.780
Cardiopatia ischemica (N%)	27 (11.9)	24 (4.8)	2.66 (1.49-4.73), <0.001	1.48 (0.71-3.09), 0.301
Ipertensione (N%)	120 (53.1)	119 (24.0)	3.58 (2.56-4.99), <0.001	2.86 (1.86-4.38), <0.001
BMI (IQR)	26.73 (23.99-31.22)	24.81 (22.68-27.73)	1.12 (1.08-1.16), <0.001	1.11 (1.07-1.16), <0.001
Cirrosi (N%)	11 (4.9)	13 (2.6)	1.90 (0.84-4.30), 0.125	-
Diabete mellito (N%)	30 (13.3)	38 (7.7)	1.84 (1.11-3.06), 0.018	0.94 (0.51-1.74), 0.849
Framingham 10-year risk Score (IQR)	15.60 (8.6-29.4)	9.40 (4.7-18.4)	1.05 (1.04-1.07), <0.001	-
Basso (N%)	60 (26.5)	237 (47.9)	Ref.	
Intermedio	63 (27.9)	117 (23.6)	2.13 (1.40-3.23), <0.001	
Alto	94 (41.6)	115 (23.2)	3.23 (2.18-4.78), <0.001	2.58 (1.57-4.23), <0.001
DAD-r 10-year risk, Score (IQR)	9.21 (4.62-15.88)	5.84 (2.85-10.48)	1.04 (1.02-1.05), <0.001	-
Basso (N%)	110 (48.7)	344 (69.5)	Ref.	
Intermedio	50 (22.1)	86 (17.4)	1.84 (1.22-2.77), 0.004	
Alto	62 (27.4)	56 (11.3)	3.46 (2.27-5.27), <0.001	2.52 (1.50-4.23), <0.001
DAD-f 10-year risk, Score (IQR)	8,19 (4.22-15.34)	5.43 (2.65-9.3)	1.04 (1.02-1.06), <0.001	-
Basso (N%)	121 (53.5)	359 (72.5)	Ref.	
Intermedio	49 (21.7)	66 (13.3)	2.20 (1.44-3.63), <0.001	
Alto	52 (23.0)	60 (12.1)	2.57 (1.68-3.93), <0.001	1.78 (1.05-3.00), 0.03
Osteoporosi (N%)	45 (19.9)	94 (19.0)	1.06 (0.71-1.58), 0.771	-
BPCO (N%)	23 (10.2)	21 (4.2)	2.55 (1.38-4.72), 0.003	1.69 (0.79-3.60), 0.173
Patologie neurologiche (N%)	40 (17.7)	67 (13.5)	1.37 (0.89-2.10), 0.149	-

Comorbidità/pazienti (IQR)	3 (2-5)	2 (1-3.5)	1.24 (1.15-1.32), <0.001	0.93 (0.80-1.08), 0.348
-----------------------------------	---------	-----------	--------------------------	-------------------------

4.2.2 Fattori demografici e clinici associati ad alterazioni *Insomnia Severity Index*: risultati delle analisi univariata e multivariata.

All'analisi univariata (Tabella 4) per valutare i fattori demografici e clinici associati alle alterazioni dell'ISI, le significatività statistiche sono state rilevate per i seguenti fattori: lo score del PHQ9 (OR 1,30, CI 1.24-1.36, $p<0.001$) e la sua alterazione (OR 9.70, CI 6.14-15.32, $p<0.001$), lo score del GAD7 (OR 1.16, CI 1.12-1.21, $p<0.001$) e la sua alterazione (OR 4.01, CI 2.84-5.66, $p<0.001$), l'utilizzo di farmaci non antiretrovirali (OR 1.11, CI 1.05-1.18, $p<0.001$), la positività a HCV-RNA (OR 2.32, CI 1.16-4.63, $p=0.017$), l'abuso di alcool (OR 1.70, CI 1.01-2.88, $p=0.046$) e la presenza di comorbidità (OR 1.16, CI 1.09-1.24, $p<0.001$).

All'analisi multivariata, considerando i fattori risultati significativi nell'analisi univariata, la significatività statistica è stata confermata solo per un alterato PSQ9 (aOR 7.154, CI 4.28-11.96, $p<0.001$), e per un alterato GAD7 (aOR 2.41, CI 1.60-3.61, $p<0.001$).

Non si sono invece confermate le significatività per i seguenti fattori: l'utilizzo di farmaci non antiretrovirali (aOR 1.08, CI 0.99-1.19, $p=0.093$), l'abuso di alcool (aOR 1.14, CI 0.61-2.11, $p=0.677$), la presenza di epatite C (aOR 1.98, CI 0.92-4.29, $p=0.082$) e la presenza di comorbidità (aOR 0.92, CI 0.83-1.04, $p=0.178$).

Tabella 4: analisi univariata e multivariata dei fattori demografici e clinici associati alle alterazioni del'ISI

	ISI Alterato (n=224)	ISI Normale (n=497)	OR (95CI) p	aOR (95CI) p
Età, anni, mediana (IQR)	55.5 (44-59)	53 (43.75-60)	1.00 (0.98-1.01), 0.698	-
Sesso maschile (N%)	155 (69.2)	363 (73.0)	1.21 (0.85-1.70), 0.289	-
Etnia (N%)				
Caucasica	192 (85.7)	421 (84.7)	Ref.	-
Africana	18 (8.0)	56 (11.3)	0.71 (0.40-1.23), 0.219	
Altre	14 (6.2)	20 (4.0)	1.53 (0.76-3.10), 0.233	

Fattori di rischio (N%)				
MSM			Ref.	-
Eterosessuali	117 (52.2)	262 (52.7)	1.48 (0.89-2.44), 0.129	
IVDU	72 (32.1)	178 (35.8)	0.91 (0.63-1.28), 0.579	
Altri	31 (13.8)	47 (9.5)	0.89 (0.27-2.91), 0.855	
	4 (1.8)	10 (2.0)		
Educazione, anni, mediana (IQR)	9 (8-13)	13 (8-13)	1.03 (0.99-1.08), 0.162	-
PHQ9				
Score (IQR)	7 (5-12)	1 (1-6)	1.30 (1.24-1.36), <0.001	-
Alterato (N%)	86 (38.4)	30 (10.1)	9.70 (6.14-15.32), <0.001	7.15 (4.28-11.96), <0.001
GAD7				
Score (IQR)	7 (4-12)	2 (1-6)	1.16 (1.12-1.21), <0.001	-
Alterato (N%)	109 (48.7)	95 (19.11)	4.01 (2.84-5.66), <0.001	2.41 (1.60-3.61), <0.001
Pensieri suicidi (N%)	38 (17.0)	25 (5.0)	3.86 (2.26-6.60), <0.001	-
Durata infezione da HIV, anni (IQR)	20 (8-25)	14 (7-23)	1.01 (0.99-1.03), 0.210	-
cART (N%)				
Duplicata terapia	81 (36.2)	180 (36.2)	Ref.	-
2NRTI-INI	63 (28.1)	116 (23.3)	1.21 (0.81-1.81), 0.361	
2NRTI-nNRTI	59 (26.3)	145 (29.2)	0.90 (0.61-1.35), 0.622	
2NRTI-PI	19 (8.5)	53 (10.7)	0.80 (0.44-1.43), 0.447	
Altri	2 (0.9)	3 (0.6)	1.48 (0.24-9.04), 0.670	
Regime contenente DTG (N%)	77 (34.4)	184 (37.0)	0.89 (0.64-1.24), 0.494	-
Regime contenente BIC (N%)	36 (16.1)	65 (13.1)	1.27 (0.82-1.98), 0.285	-
Regime contenente EFV (N%)	0 (0.0)	2 (0.4)	-	-
Farmaci (non antiretrovirali) (IQR)	2.5 (1-4.5)	2 (1-3)	1.11 (1.05-1.18), <0.001	1.08 (0.99-1.19), 0.093
Conta attuali di CD4, cellule/mmc (IQR)	400 (489-797)	634 (469-825.25)	1.00 (1.00-1.00), 0.505	-
Nadir CD4, cellule/mmc (IQR)	430 (179-454)	300 (155.75-460)	1.00 (0.99-1.00), 0.806	-
Precedenti episodi di AIDS (N%)	42 (18.7)	88 (17.7)	1.07 (0.71-1.61), 0.745	-
HIV-RNA rilevabile nel plasma (>50 copie/ml) (N%)	49 (21.9)	122 (24.5)	1.00 (1.00-1.00), 0.332 0.86 (0.59-1.26), 0.435	- -
HbsAg positivi (N%)	26 (11.6)	46 (9.3)	1.26 (0.78-2.03), 0.351	-
HCV-RNA positivi (N%)	17 (7.6)	17 (3.4)	2.32 (1.16-4.63), 0.017	1.98 (0.92-4.29), 0.082
Abuso di alcool (N%)	27 (12.0)	37 (7.4)	1.70 (1.01-2.88), 0.046	1.14 (0.61-2.11), 0.677
Fumatori (N%)	117 (52.2)	221 (44.5)	1.37 (0.99-1.87), 0.054	-
Attività fisica (N%)	56 (25.0)	140 (28.2)	0.85 (0.59-1.22), 0.376	-
Cancro (N%)	38 (17.0)	64 (12.9)	1.35 (0.89-2.05), 0.160	-
Malattia renale cronica (N%)	13 (5.8)	44 (8.9)	0.63 (0.33-1.20), 0.163	-
Dislipidemia (N%)	61 (27.2)	153 (30.8)	0.84 (0.59-1.19), 0.326	-
Cardiopatía ischemica (N%)	12 (5.4)	39 (7.8)	0.66 (0.34-1.29), 0.230	-
Iperensione (N%)	76 (33.9)	163 (32.8)	1.05 (0.75-1.47), 0.765	-

BMI (IQR)	30.1 (22.9-28.3)	25.19 (23.18-28.85)	0.98 (0.95-1.02), 0.312	-
Cirrosi (N%)	10 (4.5)	14 (2.8)	1.61 (0.71-3.69), 0.258	-
Diabete mellito (N%)	22 (9.8)	46 (9.3)	1.07 (0.63-1.82), 0.810	-
Framingham 10-year risk Score (IQR)	12 (5.3-21.6)	11.2 (5.6-21.6)	0.99 (0.98-1.01), 0.809	-
Basso, n (%)	110 (48.7)	224 (45.1)	Ref.	-
Intermedio, n (%)	51 (22.6)	129 (26)	0.83 (0.55-1.24), 0.361	-
Alto, n (%)	65 (28.7)	144 (28.9)	0.94 (0.65-1.38), 0.771	-
DAD-r 10-year risk, Score (IQR)	9.2 (3.1-12.7)	6.5 (3.1-12.1)	(0.99-1.02), 0.842	-
Basso, n (%)	146 (64.6)	324 (65.2)	Ref.	-
Intermedio, n (%)	43 (18)	92 (18.5)	1.05 (0.69-1.59), 0.823	-
Alto, n (%)	37 (16.4)	81 (16.3)	1.03 (0.66-1.59), 0.913	-
DAD-f 10-year risk, Score (IQR)	8.1 (3.1-11.7)	6.2 (3.2-11.8)	1.00 (0.98-1.02), 0.808	-
Basso, n (%)	155 (68.6)	341 (68.6)	Ref.	-
Intermedio, n (%)	38 (16.8)	77 (15.5)	1.09 (0.71-1.69), 0.678	-
Alto, n (%)	33 (14.6)	79 (15.9)	0.93 (0.59-1.46), 0.745	-
Osteoporosi (N%)	43 (19.2)	96 (19.3)	0.99 (0.66-1.48), 0.970	-
BPCO (N%)	19 (8.5)	25 (5.0)	1.75 (0.94-3.24), 0.077	-
Patologie neurologiche (N%)	37 (16.5)	70 (14.1)	1.20 (0.78-1.86), 0.401	-
Comorbidità/pazienti (IQR)	4 (2-5)	2 (1-4)	1.16 (1.09-1.24), <0.001	0.92 (0.83-1.04), 0.178

4.2.3 Fattori demografici e clinici associati alle alterazioni *Pittsburgh Sleep Quality Index*: risultati delle analisi univariata e multivariata.

All'analisi univariata (Tabella 5) per valutare i fattori demografici e clinici associati alle alterazioni del PSQI, le significatività statistiche sono state rilevate per i seguenti fattori: l'etnia caucasica (OR 0.49, CI 0.30-0.80, p=0.004) ed africana (OR 1.12, CI 0.55-2.31, p=0.751), i fattori di rischio per acquisizione di infezione da HIV quali MSM (OR 1.23, CI 0.73-2.06, p=0.439), rapporti eterosessuali (OR 0.69, CI 0.50-0.96, p=0.026) e il consumo di droghe intravenose (OR 0.43, CI 0.15-1.28, p=0.130), lo score del PHQ9 (OR 1.30, CI 1.24-1.37, p<0.001) e la sua alterazione (OR 10.04, CI 4.99-20.19, p<0.001), lo score del GAD7 (OR 1.17, CI 1.12-1.22, p<0.001) e la sua alterazione (OR 3.58, CI 2.44-5.26, p<0.001), l'utilizzo di farmaci non antiretrovirali (OR 1.11, CI 1.04-1.18, p=0.001), la conta attuale dei CD4 (OR 1.001, CI 1.0001-1.001, p=0.002), l'abuso

di alcool (OR 1.92, CI 1.08-3.41, p=0.027), il fumo (OR 1.53, CI 1.13-2.06, p=0.006), lo score del *DAD-r-10 year risk*, la BPCO (OR 2.04, CI 1.02-4.11, p=0.045), la presenza di patologie neurologiche (OR 1.56, CI 1.01-2.43, p=0.046) e la presenza di comorbilità (OR 1.16, CI 1.09-1.25, p<0.001).

All'analisi multivariata, considerando i fattori risultati significativi nell'analisi univariata, la significatività statistica è stata confermata per i seguenti fattori: il consumo di droghe intravenose (aOR 0.22, CI 0.05-0.94, p=0.042), il PHQ9 alterato (aOR 8.83, CI 4.00-19.51, p<0.001), il GAD7 alterato (aOR 2.34, CI 1.50-3.64, p<0.001) e la conta attuale dei CD4 (aOR 1.001, CI 1.0008-1.002, p=0.003).

Non si sono invece confermate le significatività per i seguenti fattori: l'etnia caucasica (aOR 0.79, CI 0.43-1.44, p=0.436) e africana (aOR 1.18, CI 0.53-2.64, p=0.687), MSM (aOR 0.75, CI 0.41-1.39, p=0.365) e rapporti eterosessuali (aOR 0.91, CI 0.62-1.34, p=0.637), l'utilizzo di farmaci non antiretrovirali (aOR 1.05, CI 0.95-1.15, p=0.324), l'abuso di alcool (OR 1.55, CI 0.79-3.05, p=0.200), il fumo (aOR 1.22, CI 0.83-1.78, p=0.311), lo score del *DAD-r-10 year Risk* (aOR 1.01, CI 0.99-1.04, p=0.186), la BPCO (aOR 1.34, CI 0.57-3.14, p=0.507), la presenza di patologie neurologiche (aOR 1.38, CI 0.79-2.41, p=0.260), la presenza di comorbilità (aOR 0.92, CI 0.82-1.04, p=0.192).

Tabella 5: analisi univariata e multivariata riguardanti i fattori demografici e clinici associati alle alterazioni del PSQI

	PSQI Alterato (n=435)	PSQI Normale (n=286)	OR (95CI) p	aOR (95CI) p
Età, anni, mediana (IQR)	53 (43-60)	53 (45-59)	0.99 (0.98-1.01), 0.758	-
Sesso maschile (N%)	319 (73.3)	199 (69.6)	0.83 (0.60-1.16), 0.273	-
Etnia (N%)				
Caucasica	380 (87.4)	233 (81.5)	Ref.	Ref.
Africana	33 (7.6)	41 (14.3)	0.49 (0.30-0.80), 0.004	0.79 (0.43-1.44), 0.436
Altre	22 (5.1)	12 (4.2)	1.12 (0.55-2.31), 0.751	1.18 (0.53-2.64), 0.687
Fattori di rischio (N%)				
MSM	240 (55.2)	139 (48.6)	Ref.	Ref.
Eterosessuali	136 (31.3)	114 (39.9)	1.23 (0.73-2.06), 0.439	0.75 (0.41-1.39), 0.365
IVDU	53 (12.2)	25 (8.7)	0.69 (0.50-0.96), 0.026	0.91 (0.62-1.34), 0.637
	6 (1.4)	8 (2.8)	0.43 (0.15-1.28), 0.130	0.22 (0.05-0.94), 0.042

Altri				
Educazione, anni, mediana (IQR)	13 (8-13)	13 (8-13)	1.03 (0.99-1.07), 0.199	-
PHQ9				
Score (IQR)	6 (3-9)	2 (0-4.75)	1.30 (1.24-1.37), <0.001	-
Alterato (N%)	163 (37.5)	9 (3.1)	10.04 (4.99-20.19), <0.001	8.83 (4.00-19.51), <0.001
GAD7				
Score (IQR)	6 (3-10)	3 (1-6)	1.17 (1.12-1.22), <0.001	-
Alterato (N%)	107 (24.6)	41 (14.3)	3.58 (2.44-5.26), <0.001	2.34 (1.50-3.64), <0.001
Pensieri suicidi (N%)	57 (13.1)	6 (2.1)	7.04 (2.99-16.55), <0.001	-
Durata infezione da HIV, anni (IQR)	14 (7-24)	15 (7.25-24)	0.99 (0.98-1.01), 0.585	-
cART (N%)				
Duplica terapia	160 (36.8)	101 (35.3)	Ref.	-
2NRTI-INI	111 (25.5)	68 (23.8)	1.03 (0.69-1.52), 0.881	
2NRTI-nNRTI	120 (27.6)	84 (29.4)	0.90 (0.62-1.31), 0.588	
2NRTI-PI	42 (9.6)	30 (10.5)	0.88 (0.52-1.50), 0.648	
Altri	2 (0.5)	3 (1.0)	0.42 (0.069-2.56), 0.348	
Regime contenente DTG (N%)	155 (35.6)	106 (37.1)	0.94 (0.69-1.28), 0.696	-
Regime contenente BIC (N%)	68 (15.6)	33 (11.5)	1.42 (0.91-2.22), 0.123	-
Regime contenente EFV (N%)	1 (0.2)	1 (0.3)	0.66 (0.041-10.54), 0.767	-
Farmaci (non antiretrovirali) (IQR)	2 (1-4)	2 (1-3)	1.11 (1.04-1.18), 0.001	1.05 (0.95-1.15), 0.324
Conta attuali di CD4, cellule/mmc (IQR)	664 (504-838.8)	600 (409-776)	1.001 (1.0001-1.001), 0.002	1.001 (1.0008-1.002) 0.003
Nadir CD4, cellule/mmc (IQR)	300 (170.5-454)	291 (137.75-461.5)	1.00 (0.99-1.001), 0.876	-
Precedenti episodi di AIDS (N%)	76 (17.5)	54 (18.9)	0.91 (0.62-1.34), 0.640	-
HIV-RNA rilevabile nel plasma (>50 copie/ml) (N%)	107 (24.6)	64 (22.4)	1.00 (1.00-1.00), 0.540 1.13 (0.79-1.61), 0.493	- -
HbsAg positivi (N%)	46 (10.6)	26 (9.1)	1.17 (0.73-1.89), 0.512	-
HCV-RNA positivi (N%)	23 (5.3)	11 (3.8)	1.39 (0.67-2.91), 0.374	-
Abuso di alcool (N%)	47 (10.8)	17 (5.9)	1.92 (1.08-3.41), 0.027	1.55 (0.79-3.05), 0.200
Fumatori (N%)	222 (51.0)	116 (40.6)	1.53 (1.13-2.06), 0.006	1.22 (0.83-1.78), 0.311
Attività fisica (N%)	108 (24.8)	88 (30.8)	0.74 (0.53-1.04), 0.080	-
Cancro (N%)	55 (12.6)	47 (16.4)	0.76 (0.51-1.14), 0.186	-
Malattia renale cronica (N%)	37 (8.5)	20 (7.0)	1.24 (0.70-2.18), 0.462	-
Dislipidemia (N%)	137 (31.5)	77 (26.9)	1.24 (0.89-1.73), 0.199	-

Cardiopatia ischemica (N%)	32 (7.4)	19 (6.6)	1.12 (0.62-2.01), 0.715	-
Ipertensione (N%)	147 (33.8)	92 (32.2)	1.08 (0.78-1.48), 0.650	-
BMI (IQR)	25.56 (22.97-28.73)	25.01 (23.35-28.38)	0.99 (0.97-1.03), 0.898	-
Cirrosi (N%)	17 (3.9)	7 (2.4)	1.62 (0.66-3.96), 0.289	-
Diabete mellito (N%)	45 (10.3)	23 (8.0)	1.32 (0.78-2.23), 0.302	-
Framingham 10-year risk Score (IQR)	11.20 (5.6-23.2)	11.20 (5.6-18.4)	1.01 (0.99-1.03), 0.135	-
Basso (N%)	173 (39.8)	124 (43.4)	Ref.	-
Intermedio	105 (24.1)	75 (26.2)	1.00 (0.69-1.46), 0.986	
Alto	136 (31.3)	146 (51.0)	1.33 (0.93-1.93), 0.122	
DAD-r 10-year risk, Score (IQR)	6.58 (3.125-13.71)	6.62 (3.26-11.06)	1.02 (1.001-1.04), 0.037	1.01 (0.99-1.04), 0.186
Basso (N%)	264 (60.7)	190 (66.4)	Ref.	-
Intermedio	82 (18.9)	53 (18.5)	1.11 (0.75-1.65), 0.591	
Alto	80 (18.4)	38 (13.3)	1.52 (0.99-2.33), 0.058	
DAD-f 10-year risk, Score (IQR)	6.05 (3.2-12.5)	6.44 (3.17-10.49)	1.02 (0.99-1.04), 0.076	-
Basso (N%)	280 (64.4)	200 (69.9)	Ref.	-
Intermedio	70 (16.1)	45 (15.7)	1.11 (0.73-1.68), 0.620	
Alto	76 (17.5)	36 (12.6)	1.51 (0.98-2.33), 0.065	
Osteoporosi (N%)	78 (17.9)	61 (21.3)	0.81 (0.55-1.17), 0.258	-
BPCO (N%)	33 (7.6)	11 (3.8)	2.04 (1.02-4.11), 0.045	1.34 (0.57-3.14), 0.507
Patologie neurologiche (N%)	74 (17.0)	33 (11.5)	1.56 (1.01-2.43), 0.046	1.38 (0.79-2.41), 0.260
Comorbidità/pazienti (IQR)	3 (1-5)	2 (1-3)	1.16 (1.09-1.25), <0.001	0.92 (0.82-1.04), 0.192

4.2.4 Fattori demografici e clinici associati ad alterazioni *Epworth Sleepiness Scale*: risultati delle analisi univariata e multivariata.

All'analisi univariata (Tabella 6) per valutare i fattori demografici e clinici associati alle alterazioni dell'ESS, le significatività statistiche sono state rilevate per i seguenti fattori: lo score del PHQ (OR 1.08, CI 1.03-1.14, p=0.0039), l'utilizzo di farmaci non antiretrovirali (OR 1.12, CI 1.03-1.23, p=0.010), la presenza di attività fisica (OR 0.48, CI 0.23-0.99, p=0.048) e la cirrosi epatica (OR 3.26, CI 1.17-9.09, p=0.024).

All'analisi multivariata, considerando i fattori risultati significativi nell'analisi univariata, la significatività statistica è stata confermata solo per lo score del PHQ9 (aOR 1.06, CI 1.01-1.12, p=0.020).

Non si sono invece confermate le significatività per l'utilizzo dei farmaci non antiretrovirali (aOR 1.07, CI 0.97-1.18, p=0.157), la presenza di attività fisica (aOR 0.54, CI 0.26-1.14, p=0.105), la cirrosi (aOR 2.44, CI 0.84-7.11, p=0.102).

Tabella 6: analisi univariata e multivariata riguardanti i fattori demografici e clinici associati alle alterazioni dell'ESS

	ESS Alterato (n=57)	ESS Normale (n=664)	OR (95CI), p	aOR (95CI), p
Età, anni, mediana (IQR)	50 (41-58)	53 (44-60)	0.98 (0.96-1.002), 0.078	-
Sesso maschile (N%)	39 (68.4)	479 (72.1)	1.19 (0.67-2.14), 0.550	-
Etnia (N%)				
Caucasica	45 (78.9)	568 (85.5)	Ref.	-
Africana	7 (12.3)	67 (10.1)	1.32 (0.57-3.04), 0.516	
Altre	5 (8.8)	29 (4.4)	2.18 (0.80-5.89), 0.126	
Fattori di rischio (N%)				
MSM	24 (42.1)	355 (53.5)	Ref.	-
Eterosessuali	23 (40.3)	227 (34.2)	1.93 (0.86-4.33), 0.111	
IVDU	9 (15.8)	69 (10.4)	1.49 (0.83-2.72), 0.183	
Altri	1 (1.7)	13 (2.0)	1.14 (0.14-9.07), 0.903	
Educazione, anni, mediana (IQR)	13 (8-13)	13 (8-13)	0.95 (0.88-1.02), 0.177	-
PHQ9				
Score (IQR)	7 (3-9)	4 (1-7)	1.08 (1.03-1.14), 0.003	1.06 (1.01-1.12),
Alterato (N%)	14 (24.6)	102 (15.4)	1.79 (0.95-3.40), 0.073	0.020
				-
GAD7				
Score (IQR)	6 (3-10)	4 (2-8)	1.03 (0.98-1.09), 0.216	-
Alterato (N%)	17 (29.8)	187 (28.2)	1.08 (0.60-1.96), 0.789	
Pensieri suicidi (N%)	7 (12.3)	56 (8.4)	1.52 (0.66-3.51), 0.327	-
Durata infezione da HIV, anni (IQR)	13 (6-25)	15 (7-24)	1.01 (0.98-1.03), 0.718	-
cART (N%)				
Duplice terapia	19 (33.3)	242 (36.4)	Ref.	-
2NRTI-INI	15 (26.3)	164 (24.7)	1.16 (0.56-2.36), 0.671	
2NRTI-nNRTI	17 (29.8)	187 (28.2)	1.16 (0.59-2.29), 0.673	
2NRTI-PI	6 (10.5)	66 (9.9)	1.16 (0.44-3.02), 0.764	
Altri	0 (0.0)	5 (0.7)	0.00 (0.00-0.00), 0.999	
Regime contenente DTG (N%)	18 (31.6)	243 (36.6)	0.80 (0.45-1.43), 0.450	-

Regime contenente BIC (N%)	7 (12.3)	94 (14.2)	0.85 (0.37-1.93), 0.696	-
Regime contenente EFV (N%)	0 (0.0)	2 (0.3)	-	-
Farmaci (non antiretrovirali) (IQR)	2 (1-6)	2 (1-4)	1.12 (1.03-1.23), 0.010	1.07 (0.97-1.18), 0.157
Conta attuali di CD4, cellule/mmc (IQR)	687 (498-860)	633 (470-807)	1.00 (0.99-1.00), 0.739	-
Nadir CD4, cellule/mmc (IQR)	263 (131-439)	300 (161.75-458.5)	0.99 (0.99-1.00), 0.228	-
Precedenti episodi di AIDS (N%)	11 (19.3)	119 (17.9)	1.09 (0.55-2.17), 0.799	-
HIV-RNA rilevabile nel plasma (>50 copie/ml) (N%)	13 (22.8)	158 (23.8)	1.00 (1.00-1.00), 0.807 0.95 (0.50-1.80), 0.866	-
HbsAg positivi (N%)	6 (10.5)	66 (9.9)	1.01 (0.43-2.36), 0.976	-
HCV-RNA positivi (N%)	4 (7.0)	30 (4.5)	1.59 (0.54-4.69), 0.397	-
Abuso di alcool (N%)	9 (15.8)	55 (8.3)	2.08 (0.97-4.45), 0.061	-
Fumatori (N%)	29 (50.9)	309 (46.5)	1.19 (0.69-2.04), 0.529	-
Attività fisica (N%)	9 (15.8)	187 (28.2)	0.48 (0.23-0.99), 0.048	0.54 (0.26-1.14), 0.105
Cancro (N%)	8 (14.0)	94 (14.2)	0.96 (0.45-2.03), 0.909	-
Malattia renale cronica (N%)	5 (8.8)	52 (7.8)	1.13 (0.43-2.96), 0.801	-
Dislipidemia (N%)	19 (33.3)	195 (29.4)	1.20 (0.67-2.13), 0.535	-
Cardiopatía ischemica (N%)	5 (8.8)	46 (6.9)	1.29 (0.49-3.39), 0.603	-
Ipertensione (N%)	22 (38.6)	217 (32.7)	1.29 (0.74-2.26), 0.364	-
BMI (IQR)	26.56 (23.04-30.25)	25.15 (23.14-28.55)	1.05 (0.99-1.10), 0.072	-
Cirrosi (N%)	5 (8.8)	19 (2.9)	3.26 (1.17-9.09), 0.024	2.44 (0.84-7.11), 0.102
Diabete mellito (N%)	5 (8.8)	63 (9.5)	0.92 (0.35-2.38), 0.859	-
Framingham 10-year risk Score (IQR)			0.99 (0.96-1.02), 0.630	-
Basso (N%)	11.20 (5.6-18.4)	11.20 (5.6-21.6)	Ref.	-
Intermedio	24 (42.1)	273 (41.1)	0.88 (0.44-1.78), 0.734	-
Alto	13 (22.8) 16 (28.1)	167 (25.1) 193 (29.1)	0.94 (0.49-1.82), 0.861	-
DAD-r 10-year risk, Score (IQR)			0.99 (0.96-1.02), 0.601	-
Basso (N%)	5.11 (3.07-10.0)	6.82 (3.15-12.43)	Ref.	-
Intermedio	40 (70.2)	414 (62.3)	0.40 (0.15-1.03), 0.057	-
Alto	5 (8.8) 11 (19.3)	130 (19.6) 107 (16.1)	1.06 (0.53-2.14), 0.862	-
DAD-f 10-year risk, Score (IQR)			0.99 (0.96-1.03), 0.838	-
Basso (N%)	5.06 (3.35-10.2)	6.35 (3.14-11.92)	Ref.	-
Intermedio	39 (68.4)	441 (66.4)	0.73 (0.32-1.68), 0.464	-
Alto	7 (12.3) 10 (17.5)	108 (16.3) 102 (15.4)	1.11 (0.54-2.29), 0.781	-

Osteoporosi (N%)	11 (19.3)	128 (19.3)	1.00 (0.51-1.99), 0.997	-
BPCO (N%)	4 (7.0)	40 (6.0)	1.17 (0.41-3.41), 0.766	-
Patologie neurologiche (N%)	13 (22.8)	94 (14.2)	1.79 (0.93-3.45), 0.082	-
Comorbidità/pazienti (IQR)	3 (1-5)	2 (1-4)	1.07 (0.96-1.19), 0.210	-

5. DISCUSSIONE

Il presente studio ha evidenziato come i disturbi del sonno in generale siano una problematica molto comune nelle persone con infezione da HIV (77%); in particolare oltre il 60% dei pazienti riporta una bassa qualità del sonno e oltre il 30% dei pazienti soffre di insonnia o di apnee ostruttive notturne (31.1% e 31.3%, rispettivamente). Confrontando questi dati con i dati provenienti dagli studi sulla popolazione generale, dove la prevalenza dei disturbi del sonno risulta di 10-30% [1] [2] [3], si evince che i pazienti con HIV ne soffrono in misura molto maggiore. Nella popolazione generale l'insonnia viene diagnosticata nel 6-15%, sebbene il disturbo sia segnalato da quasi un terzo della popolazione [4]. Le apnee notturne risultano presenti nel 2-15% degli adulti e nel 20% degli anziani [6].

I nostri dati rispetto a quanto presentato in precedenza dalla letteratura internazionale nelle persone con HIV, mostrano livelli di concordanza variabile. In particolare, risultano essere abbastanza in linea con gli studi di prevalenza di disturbi del sonno nelle PLWH. Una metanalisi risalente al 2015 (formata da un totale di 27 studi e includente 9246 pazienti), infatti, ha rilevato una prevalenza complessiva di scarsa qualità del sonno auto-riferita del 58%. [56]

La prevalenza è sembrata essere leggermente più bassa in uno studio francese condotto su 1354 pazienti, nel quale una scarsa qualità del sonno, indagata con il PSQI, è stata riportata dal 47% dei soggetti [57]. Analogamente, uno studio inglese [32], condotto su una popolazione di circa 250 adulti omosessuali ha rilevato una bassa qualità del sonno in una misura simile a quella rilevata dallo studio francese di Allavena *et al.*, ma più bassa rispetto a quella rilevata dal nostro studio. Nel medesimo studio di Milinkovic *et al.* [32], abbiamo rilevato un *trend* discordante anche relativo la prevalenza dell'insonnia che è risultata più bassa rispetto al nostro dato (22% vs. 31.3%) e dell'eccessiva sonnolenza diurna che, invece, è risultata significativamente più alta (21% vs. 7.9%). Tali discrepanze possono essere attribuite in prima istanza ad una differenza sostanziale delle caratteristiche demografiche e cliniche dei due gruppi di pazienti. Di fatti, i pazienti arruolati nello studio inglese erano quasi tutti adulti omosessuali di etnia caucasica, con un'elevata attitudine al consumo di droghe (specialmente *chemsex*, fattore correlato all'eccessiva sonnolenza diurna), mentre nella nostra popolazione vi era il 30% circa di donne, il 15% di etnie non caucasiche e il consumo di droghe era un fattore di rischio presente o pregresso solo nel 10% dei pazienti.

Dalle analisi condotte, si è dimostrata una correlazione tra i disturbi respiratori del sonno (in particolare l'apnea ostruttiva) con l'età, il BMI, l'ipertensione e la depressione. Questo dato è in linea con quanto dimostrato nella popolazione generale. In particolare, uno studio indiano condotto su 182 pazienti [58] ha dimostrato come vi sia una correlazione tra il BMI, i sintomi depressivi e le apnee nel sonno, rilevando una maggiore rilevanza della problematica nel sesso femminile. Nel nostro studio, il genere non ha presentato alcuna associazione con i disturbi del sonno, ma probabilmente per la scarsa numerosità delle donne (circa 30%). Uno studio americano condotto su 1137 pazienti ha invece rilevato come la sindrome delle apnee ostruttive notturne è dovuta più che alla presenza di una singola alterazione, alla concomitanza di più fattori, quali depressione e obesità [59]. Gli autori dimostrano inoltre come la presenza della sonnolenza diurna (rilevata nel nostro campione nel 7.9% dei pazienti) sia predittore dello sviluppo di sindrome depressiva nei pazienti con OSA, indipendentemente dai valori dell'indice apnea/ipopnea e saturazione periferica rilevati durante la polisonnografia. Inoltre, nel medesimo studio cruciale è l'osservazione secondo la quale l'obesità correli con la depressione, anche attraverso l'interazione di meccanismi psicobiologici e che l'eccessiva sonnolenza diurna possa essere sia un effetto delle apnee, ma anche un sintomo di esordio della depressione. Relativamente all'associazione apnee-ipertensione, una metanalisi un po' datata [60], ma ancora valida, ha messo in evidenza come l'OSA sia una causa secondaria di ipertensione, poiché gli stessi episodi di apnea producono, attraverso la stimolazione del sistema simpatico, dei picchi pressori (sia sistolici che diastolici) che elevano la pressione arteriosa media durante la notte. [61] Tale effetto persiste in alcuni pazienti anche di giorno, nonostante la respirazione si "normalizzi". Tali fenomeni, inevitabilmente, si riflettono con un aumento progressivo del rischio cardiovascolare nel tempo. In letteratura, non vi sono molti dati che dimostrino chiaramente queste correlazioni nelle persone con HIV, anzi sembrerebbe che il fenomeno sia poco studiato. Uno studio americano [62], condotto nel 2015, ha mostrato come nonostante i pazienti con HIV lamentino più frequentemente sintomi associati alle apnee, come stanchezza e affaticamento cronico, hanno una probabilità più bassa di ricevere correttamente una diagnosi di OSA. Inoltre, rispetto alla popolazione generale, le persone con HIV sembrerebbero sviluppare l'OSA più precocemente, con valori di BMI più bassi e con un riscontro di ipertensione meno frequente.

I nostri dati hanno confermato la correlazione dell'insonnia all'ISI e della scarsa qualità del sonno al PSQI sia con la presenza del disturbo depressivo al PHQ9 che alla presenza di disturbo d'ansia

al GAD7, analogamente a quanto già dimostrato da numerosi studi in proposito e, più recentemente, da Milinkovic et al. [32] Inoltre, l'utilizzo di droghe per via endovenosa, rispetto agli altri fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione da HIV, correla con la presenza di tali disturbi. Nella popolazione generale, i disturbi del sonno sono una problematica frequentemente riportata tra i soggetti che abusano di sostanze; essi possono verificarsi sia nella fase di astinenza che nella ricaduta nell'abuso [63]. Tra le sostanze d'abuso è ovviamente anche incluso l'alcool che è responsabile negli alcolisti di insonnia nel 25-72% dei casi [64]. L'apnea inoltre è molto comune negli alcolisti durante il percorso di riabilitazione e specialmente durante i primi periodi di astinenza [65] [66] [67]. In questa categoria di pazienti, la persistenza di disturbi del sonno dopo la sospensione dell'abuso è il principale fattore di rischio di ricadute, particolarmente per gli alcolici e gli oppioidi. [68] [69]

Sorprendentemente, non abbiamo rilevato correlazioni significative tra i disturbi del sonno e l'assunzione di farmaci antiretrovirali, contrariamente a quanto segnalato in letteratura per dolutegravir ed efavirenz, né per fattori specifici HIV correlati, eccetto che per la conta dei linfociti T CD4+ che è risultata essere un parametro rilevante per la qualità del sonno. Le ragioni di tale correlazione rimangono ancora da esplorare, sebbene si possa ipotizzare che un buon mantenimento delle funzioni immunologiche contribuisca a generare una buona qualità del sonno. Nella popolazione generale questa ipotesi è stata già dimostrata: il link tra sonno e immunità è bidirezionale. In una revisione sistematica, Besedovsky *et al.* nel 2019 [70] ha sintetizzato i meccanismi per i quali le alterazioni del sistema immunitario alterano il sonno e viceversa. La stimolazione del sistema immunitario da parte di diversi trigger infiammatori quali gli insulti a carico del microbiota intestinale, possono causare importanti alterazioni del sonno. Le alterazioni del microbiota intestinale sono sempre presenti nei pazienti con infezione da HIV e sono alla base dei meccanismi che perpetrano lo stato di infiammazione cronica [71].

Il nostro studio presenta alcune limitazioni, principalmente la mancanza di un *follow-up* e la mancanza di valutazioni di supporto con tecniche strumentali per meglio definire la presenza dei disturbi del sonno (ad es. polisonnografia).

6. CONCLUSIONI

In conclusione, il nostro studio rimarca l'alta prevalenza dei disturbi del sonno nella popolazione con infezione da HIV, e la loro stretta associazione con disturbi psichiatrici quali depressione e ansia, nonché un aumento del rischio cardiovascolare nei disturbi respiratori del sonno, piuttosto che fattori specifici legati all'HIV o al suo trattamento. Al fine di non sottostimare i disturbi del sonno, i disturbi psichiatrici e le altre problematiche emerse correlate, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita della popolazione con infezione da HIV, suggeriamo che la valutazione del sonno e dei disturbi dell'umore in tale popolazione venga indagata una volta l'anno. Riteniamo che, alla luce di questi risultati, sarebbe opportuno prendere in considerazione la possibilità di istituire un servizio dedicato, con un supporto medico e psicologico.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Ram S, "Prevalence and impact of sleep disorders and sleep habits in the United States.," *Sleep Breath*, vol. 14, p. 63–70, 2010.
- [2] Ford D, "Epidemiologic Study of Sleep Disturbances and Psychiatric Disorders An Opportunity for Prevention?," *JAMA*, vol. 262, no. 11, p. 1479–1484, 1989.
- [3] Quera-Salva, "Insomnia and Use of Hypnotics: Study of a French Population," *Sleep*, vol. 14, no. 5, pp. 386-391, 1991.
- [4] Ohayon MM, "Prevalence and comorbidity of sleep disorders in general population," *Rev Prat*, vol. 57, no. 14, pp. 1521-8, 30 sep 2007.
- [5] American Academy of Sleep, International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [6] American Psychiatric Association (APA), DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, tr. it, Milano: Raffaello Cortina, 2014.
- [7] Wittchen HU, "The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010.," *Eur Neuropsychopharmacol.*, vol. 21, no. 9, pp. 655-79, sep 2011.
- [8] Ohayon MM, "Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn.," *Sleep Med Rev.*, vol. 6, no. 2, pp. 97-111, Apr 2002.
- [9] Olfson M, "Insomnia and Impaired Quality of Life in the United States," *J Clin Psychiatry*, vol. 79, no. 5, p. 17m12020, Sep 2018.
- [10] Drake CL, "Stress and sleep reactivity: a prospective investigation of the stress-diathesis model of insomnia," *Sleep*, vol. 37, no. 8, 1295-304 Aug 2014.
- [11] Riemann D, "European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia," *J Sleep Res.*, vol. 26, no. 6, pp. 675-700, Dec 2017.
- [12] McEvoy RD, "CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea.," *N Engl J Med.*, vol. 357, no. 10, pp. 919-31, Sep 2016.
- [13] Zhu L, "Circadian rhythm sleep disorders.," *Neurol Clin*, vol. 30, no. 4, pp. 1167-91, 30 Nov 2012.
- [14] Bollu PC, "Sleep Medicine: Parasomnias," *Mo Med*, vol. 115, no. 2, pp. 169-175, Mar-Apr 2018.

- [15] Evangelista E, "Update on treatment for idiopathic hypersomnia," *Expert Opin Investig Drugs.*, vol. 27, no. 2, pp. 187-192, Feb 2018.
- [16] Winkelman JW, "Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology.," *Neurology*, vol. 87, no. 24, p. Neurology, 2016.
- [17] G. Mandell, *Mandell: Malattie infettive. Principi e pratica.*, 7 ed., Elsevier.
- [18] D. Loscalzo, *Harrison: Principi di Medicina interna*, 18 ed., 2011.
- [19] Marcus JL, "Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000-2016," *JAMA Netw Open*, vol. 3, no. 6, 2020.
- [20] Wong C, "Multimorbidity Among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States.," *Clin Infect Dis*, vol. 66, no. 8, pp. 1230-1238, 2018.
- [21] Pereira, "Evaluation of a Clinic Dedicated to People Aging with HIV at Chelsea and Westminster Hospital: Results of a 10-Year Experience," *AIDS Research and Human Retroviruses*, vol. 38, no. 3, pp. 188-197, 2022.
- [22] "www.aou.mo.it," Policlinico di Modena, [Online]. Available: <https://www.aou.mo.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/3034>.
- [23] "FDA Approves New HIV Treatment for Patients With Limited Treatment Options," [Online]. Available: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-hiv-treatment-patients-limited-treatment-options>.
- [24] Segal-Maurer S, "CAPELLA Study Investigators. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection.," *N Engl J Med*, pp. 1793-1803, 2022.
- [25] Durham SH, "Cabotegravir-Rilpivirine: The First Complete Long-Acting Injectable Regimen for the Treatment of HIV-1 Infection.," *Ann Pharmacother*, pp. 1397-1409, 2021.
- [26] "EACS Guidelines," [Online]. Available: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>.
- [27] Linee guida italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, 2017.
- [28] Gamaldo, "Evaluating sleep and cognition in HIV.," *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 63, no. 5, pp. 609-616, 2013.

- [29] Gamaldo, "Sleep, Function and HIV: A Multi-Method Assessment.," *AIDS behav*, vol. 17, p. 2808–2815, 2013.
- [30] Chaponda M, "Systematic review of the prevalence of psychiatric illness and sleep disturbance as co-morbidities of HIV infection in the UK.," *Int J STD AIDS*, vol. 29, no. 7, pp. 704-713, 2018.
- [31] Byun E, "Sleep, Fatigue, and Problems With Cognitive Function in Adults Living With HIV," *J Assoc Nurses AIDS Care*, vol. 27, no. 1, pp. 5-16, 2016.
- [32] Milinkovic A, "Multimodality assessment of sleep outcomes in people living with HIV performed using validated sleep questionnaires.," *Int J STD AIDS*, vol. 31, no. 10, pp. 996-1003, Sep 2020.
- [33] Rogers BG, "Insomnia, Health, and Health-related Quality of Life in an Urban Clinic Sample of People Living with HIV/AIDS," *Behav Sleep Med.*, vol. 19, no. 4, pp. 516-532, Jul-Aug 2021.
- [34] Goldschmied JR, "Treatment of Insomnia with Zaleplon in HIV+ Significantly Improves Sleep and Depression.," *Psychopharmacol Bull*, vol. 51, no. 3, pp. 50-64, Jun 2021.
- [35] Polanka BM, "Insomnia symptoms and biomarkers of monocyte activation, systemic inflammation, and coagulation in HIV: Veterans Aging Cohort Study.," *PLoS ONE*, vol. 16, no. 2, Feb 2021.
- [36] Wibbeler T, "Sleepiness and sleep quality in patients with HIV infection.," *J Psychosom Res*, vol. 72, no. 6, pp. 439-42, 2012.
- [37] Chen YC, "Obstructive sleep apnea among HIV-infected men in the highly active antiretroviral therapy era: a nation-wide longitudinal cohort study in Taiwan, 2000-2011," *Sleep Med*, pp. 89-95, Jan 2020.
- [38] Chen CC, "High sleep-related breathing disorders among HIV-infected patients with sleep complaints.," *Sleep Med*, vol. 75, pp. 218-224, Nov 2020.
- [39] Asgari S, "The association between body mass index and risk of obstructive sleep apnea among patients with HIV," *J Res Med Sci*, vol. 26, no. 123, Dec 2021.
- [40] Chen YC, "Differences in Sleep Disorders between HIV-Infected Persons and Matched Controls with Sleep Problems: A Matched-Cohort Study Based on Laboratory and Survey Data," *J Clin Med*, vol. 10, no. 21, p. 5206, Nov 2021.
- [41] Apostolova N, "Efavirenz and the CNS: what we already know and questions that need to be answered.," *J Antimicrob Chemother.*, vol. 70, no. 10, pp. 2693-708, 2015.

- [42] Capetti AF, "Morning dosing for dolutegravir-related insomnia and sleep disorders. HIV Med. 2018 May;19(5):e62-e63.," *HIV med*, vol. 19, no. 5, pp. e62-e63, 2018.
- [43] Campbell LM, "Objective and subjective sleep measures are associated with neurocognition in aging adults with and without HIV.," *Clin Neuropsychol*, vol. 36, no. 6, pp. 1352-1371, Aug 2022.
- [44] "Healthline," The Effects of HIV on the Immune System, Nervous System, and More, 2022. [Online]. Available: <https://www.healthline.com/health/hiv-aids/effects-on-body>.
- [45] Johns MW, "A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale," *Sleep*, vol. 14, pp. 540-545, 1991.
- [46] Bastien C, "Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research," *Sleep Med*, vol. 2, pp. 297-307, 2001.
- [47] Buysse DJ, "The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research," *Psychiatry Research*, vol. 28, pp. 193-213, 1989.
- [48] Nikolaus C. Netzer, "Using the Berlin Questionnaire To Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome," *ANN INTERN MED*, vol. 131, no. 7, pp. 485-491, 1999.
- [49] Gross JB, "Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea," *ANESTHESIOLOGY*, vol. 104, p. 1081-93, 2006.
- [50] Krupp LB, "The Fatigue Severity Scale: Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus," *Arch Neurol*, vol. 46, pp. 1121-1123, 1989.
- [51] Spitzer RL, "A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder: The GAD-7," *Arch Intern Med*, vol. 166, pp. 1092-1097, 2006.
- [52] Kroenke K, "The PHQ-9," *Journal of General Internal Medicine*, vol. 16, pp. 606-613, 2001.
- [53] Croston, "Use of the wellness thermometer to improve consultations for patients with human immunodeficiency virus," *Nursing Standard*, vol. 31, p. 46, 2017.
- [54] D'Agostino RB, "General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study.," *Circulation*, vol. 117, no. 6, pp. 743-53.
- [55] Friis-Møller N, "D:A:D study group. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study," *Eur J Prev Cardiol*, vol. 23, no. 2, pp. 214-23, 2016.

- [56] Jie Wu, "Self-reported sleep disturbances in HIV-infected people: a meta-analysis of prevalence and moderators," *Sleep Medicine*, vol. 16, no. 8, pp. 901-907, 2015.
- [57] Allavena, "Prevalenza e fattori di rischio dei disturbi del sonno in una vasta popolazione adulta con infezione da HIV," *Comportamento sull'AIDS*, vol. 20, p. 339–344, 2016.
- [58] Shoib S, "Depression as a Manifestation of Obstructive Sleep Apnea," *J Neurosci Rural Pract.* , vol. 8, no. 3, pp. 346-351, 2017.
- [59] LaGrotte C, "The relative association of obstructive sleep apnea, obesity and excessive daytime sleepiness with incident depression: a longitudinal, population-based study.," *Int J Obes* , vol. 40, p. 1397–1404 , 2016.
- [60] Dopp J, "Obstructive sleep apnea and hypertension: Mechanisms, evaluation, and management.," *Current Science Inc*, vol. 9, p. 529–534, 2007.
- [61] Narkiewicz K, "Sympathetic Activity in Obese Subjects With and Without Obstructive Sleep Apnea," *Circulation*, vol. 98, p. 772–776, 1998.
- [62] Kunisaki KM, "Sleep Apnea Symptoms as a Predictor of Fatigue in an Urban HIV Clinic," *AIDS Patient Care and STDs* , vol. 29, no. 11, pp. 591-596, 2015.
- [63] Brower J, "Sleep disturbance as a universal risk factor for relapse in addictions to psychoactive substances," *Medical Hypotheses*, vol. 74, no. 5, pp. 928-933, 2010.
- [64] Stein MD, "Disturbed sleep and its relationship to alcohol use," *Subst Abus*, vol. 26, no. 1, pp. 1-13, 2005.
- [65] Brower KJ, "Insomnia, alcoholism and relapse," *Sleep Medicine Reviews*, vol. 7, no. 6, pp. 523-539, 2003.
- [66] Colrain IM, "Impact of Alcoholism on Sleep Architecture and EEG Power Spectra in Men and Women," *Sleep*, vol. 32, no. 10, p. 1341–1352, 2009.
- [67] Currie SR, "Comprehensive assessment of insomnia in recovering alcoholics using daily sleep diaries and ambulatory monitoring," *Alcohol Clin Exp Res.*, vol. 27, no. 8, pp. 1262-9, 2003.
- [68] Hornyak M, "Magnesium treatment of primary alcohol-dependent patients during subacute withdrawal: an open pilot study with polysomnography.," *Alcohol Clin Exp Res.*, vol. 28, no. 11, pp. 1702-9, 2004.
- [69] Babson KA, "Poor sleep quality as a risk factor for lapse following a cannabis quit attempt," *Journal of Substance Abuse Treatment*, vol. 44, no. 4, pp. 438-443, 2013.

- [70] Besedovsky L, " The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease," *Physiol Rev.* , vol. 99, no. 3, pp. 1325-1380, 2019.
- [71] Lozupone C, "Alterations in the Gut Microbiota Associated with HIV-1 Infection," *Cell Host & Microbe*, vol. 14, no. 3, pp. 329-339, 2013.