



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

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

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2016/2017

Campus Universitario di Savona

Influenza del diabete nei soggetti con Frozen Shoulder ed implicazione con il trattamento e la prognosi: revisione della letteratura

Candidato:

Dott.ssa Ft Daniela Aloisio

Relatore:

Dott. Ft OMPT Alessandro Ferrero

SOMMARIO

ABSTRACT	1
1. INTRODUZIONE	2
2. MATERIALI E METODI	4
2.1 PROTOCOLLO DI REVISIONE	4
2.2 OBIETTIVI E QUESITO DI REVISIONE	5
2.3 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	5
2.3.1 QUESITO FATTORE DI RISCHIO	5
2.3.2 QUESITO ESITI DI TRATTAMENTO.....	5
2.4 FONTI DI INFORMAZIONE	6
2.5 STRATEGIA DI RICERCA	6
2.6 CRITERI DI SELEZIONE DEGLI STUDI	8
2.7 ANALISI QUALITATIVA DEI RISULTATI.....	8
3. RISULTATI	8
3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI	8
3.1.1 STUDI FATTORE DI RISCHIO.....	8
3.1.2 STUDI ESITI DI TRATTAMENTO.....	9
3.2 ESTRAZIONE DEI DATI.....	14
3.3 RISCHIO DI BIAS DEGLI STUDI SELEZIONATI	30
3.3.1 STUDI DI FATTORE DI RISCHIO.....	30
3.3.2 STUDI ESITI DI TRATTAMENTO	30
3.4 SINTESI DEI RISULTATI	31
3.4.1 STUDI FATTORE DI RISCHIO.....	31
3.4.2 STUDI ESITI DI TRATTAMENTO.....	31
4. DISCUSSIONE.....	35
4.1 LIMITI.....	38
5. CONCLUSIONI	39
5.1 FONTI DI FINANZIAMENTO.....	39
BIBLIOGRAFIA	40

ABSTRACT

INTRODUZIONE: Il diabete mellito (DM) è risultato essere un fattore prevalente nei pazienti affetti da Frozen Shoulder (FS). Lo scopo di questa revisione è valutare se vi è relazione tra FS e DM, in particolare se il DM possa essere considerato un fattore di rischio per l'insorgenza della FS e se ne influenzi la prognosi. Si indagherà se gli esiti di trattamento per i pazienti diabetici affetti da FS siano differenti rispetto ai pazienti con sola FS.

MATERIALI E METODI: La revisione è stata condotta secondo il PRISMA statement. La ricerca è stata eseguita su MEDLINE e PEDro attraverso stringhe costruite in modo specifico per ogni database. Sono stati inclusi studi osservazionali che avessero come obiettivo sia la valutazione del diabete mellito come fattore di rischio per lo sviluppo della Frozen Shoulder, sia gli esiti di trattamento nei pazienti affetti da Frozen Shoulder e diabete mellito. Sono stati invece esclusi articoli non in lingua inglese e che non rispecchiassero i criteri d'inclusione. La valutazione qualitativa degli studi è stata fatta attraverso la scala NOS (Newcastle- Ottawa Quality Assessment Scale).

RISULTATI: Dalla ricerca, per l'obiettivo fattore di rischio sono stati inclusi uno studio di coorte e due studi caso-controllo, mentre per l'obiettivo esiti di trattamento sono stati inclusi otto studi di coorte. In particolare, per il primo obiettivo tutti e tre gli studi registrano che i pazienti con DM sviluppano FS. Per quanto riguarda il secondo obiettivo, dagli studi emerge che nel tempo la spalla dei pazienti diabetici e non diabetici recupera dal punto di vista articolare e funzionale. Il follow-up a lungo termine registra risultati migliori rispetto a quello a breve e medio termine. Confrontando il gruppo con sola FS col gruppo DM e FS, il gruppo FS ottiene risultati migliori negli studi di release artroscopico e in alcuni studi di manipolazione sotto anestesia (MUA) a breve termine. Nei restanti studi di MUA non vi sono differenze significative tra i due gruppi.

CONCLUSIONE: Il DM può essere considerato un fattore di rischio per l'insorgenza di FS sebbene gli studi siano in numero esiguo. Il gruppo con sola FS e il gruppo di diabetici con FS migliorano per ogni misura di outcome, e il follow-up a lungo termine registra risultati migliori rispetto a quelli a breve e medio termine. La MUA e il trattamento conservativo mostrano prognosi favorevole per il gruppo DM al pari del gruppo con sola FS rispetto al release artroscopico. Vista l'eterogeneità degli articoli nasce la necessità di condurre studi su un campione più ampio, pertanto sono auspicabili nuove indagini sperimentali con maggiore omogeneità in termini di criteri di inclusione, follow-up e misure di outcome per approfondire l'argomento in modo maggiormente critico.

KEY POINT: Frozen Shoulder, Adhesive Capsulitis, Diabetes Mellitus

1. INTRODUZIONE

La Frozen Shoulder (FS), chiamata anche capsulite adesiva di spalla, è una patologia autolimitante caratterizzata da dolore ingravescente che lascia posto ad una riduzione globale del ROM attivo e passivo. Tale quadro patologico determina disabilità nello svolgimento delle ADL e nel lavoro⁽¹⁾. La FS ha una durata di circa 1-3 anni e la sua risoluzione è spontanea ma non sempre completa. La spalla solitamente colpita è quella non dominante⁽²⁾, nel tempo potrebbe essere colpita anche la controlaterale, ma dagli studi presenti in letteratura è emerso che non recidiva nuovamente nella stessa⁽³⁾.

L'America Shoulder and Elbow Surgeons definisce la FS come una “condizione ad eziologia incerta caratterizzata da una significativa restrizione di entrambi i movimenti attivi e passivi che si verificano in assenza di disordini intrinseci di spalla”^(1, 4).

In letteratura gli autori hanno avanzato diverse classificazioni.

Secondo la classificazione di Zuckerman (2011) si possono distinguere due forme: primaria e secondaria. La prima è una forma idiopatica in cui non è possibile identificarne la causa e affligge il 2%- 5,3% della popolazione generale. La seconda è relativa a 3 condizioni: a problematiche specifiche legate a patologie sistemiche come il diabete mellito (DM) e i disordini tiroidei; a problematiche intrinseche di spalla in cui rientrano le tendinopatie della cuffia dei rotatori, le calcificazioni ai tendini, la tendinite del capo lungo del bicipite, l'artrosi dell'articolazione acromion clavare; a problematiche estrinseche in cui rientrano le patologie cardiopolmonari, le problematiche cervicali, gli accidenti cerebrovascolari, le fratture di omero, il Parkinson. La forma secondaria affligge il 4,3%-38% della popolazione generale. Ne è colpito soprattutto il sesso femminile con un'età compresa tra 40-60 anni⁽³⁾.

Robinson et al. (2012) propongono una classificazione simile definendo: la “FS primaria idiopatica” che include patologie sistemiche come problematiche alla tiroide, iperlipidemia, ipoadrenalismo, COPD, osteopenia; la “FS secondaria” non traumatica e traumatica; e la “FS diabetica”, classe a sé stante, per i pazienti affetti da tale patologia sistemica⁽⁵⁾.

Kelley et al. (2013) invece propongono una classificazione basata sul livello di irritabilità, definendo: “alta irritabilità” un dolore intenso (7/10) presente di notte e a riposo con significativa restrizione dei movimenti attivi a causa del dolore; “media irritabilità” un dolore moderato (4-6/10) presente ad end range nei movimenti attivi e passivi; “bassa irritabilità” un minimo dolore (3/10) presente solo ad end-range passivo⁽⁶⁾.

In assenza di criteri diagnostici standard spesso la FS è diagnosticata erroneamente⁽⁷⁾. Robinson et al. (2012) propongono un algoritmo in cui, dopo aver escluso le “red flags” (infezioni/tumori), la presenza da più di un mese di dolore notturno generalizzato alla spalla unito a un pattern di rigidità, soprattutto in rotazione esterna, orientano verso tale diagnosi⁽⁵⁾.

Sebbene l’eziologia sia sconosciuta in letteratura la teoria più accreditata è quella infiammatoria. Studi evidenziano la presenza di citochine responsabili dell’infiammazione, in particolare è stata riscontrata diffusa sinovite, angiogenesi, neurogenesi e processi fibrotici a carico soprattutto dei legamenti coracomerale, glenomerale superiore e medio⁽⁸⁾.

Altri autori hanno individuato in specifici fattori di crescita, il TGF-beta, i responsabili dei processi infiammatori e fibrotici della FS⁽⁹⁾.

La manifestazione clinica della FS rispetta delle fasi bene precise. In letteratura gli autori individuano da 3 a 4 stadi. In particolare Hsu et al. (2011) individuano 3 stadi: freezing, frozen, thawing⁽¹⁾.

Al contrario, Neviaser in base alla condizione istologica e clinica distingue 4 stadi:

- Stadio pre-freezing (primi 3 mesi): caratterizzato da dolore presente a riposo, a fine range e che disturba il sonno. All’esame obiettivo si apprezza un’iniziale perdita di rotazione esterna in assenza di danni massivi di cuffia.
- Stadio freezing (3-9 mesi): caratterizzato da ingravescente perdita di ROM in tutte le direzioni a causa del dolore, perdita di ROM previa anestesia e presenza di angiogenesi all’esame artroscopico.
- Stadio frozen (9-15 mesi): caratterizzato da dolore e ulteriore perdita di movimento.

- Stadio thawing (15-24 mesi) di scongelamento: caratterizzata da una riduzione progressiva di dolore associata a debolezza muscolare che perdura anche dopo la scomparsa dei sintomi⁽¹⁰⁾.

Le strategie di trattamento presenti in letteratura sono molteplici, da quelle farmacologiche che cercano di limitare le caratteristiche infiammatorie della patologia a quelle fisioterapiche volte a ripristinare le restrizioni articolari⁽³⁾.

Page et al. (2016) sottolineano il lungo decorso della patologia e l'importanza per ciascuna fase di applicare un trattamento adeguato. Nella prima fase painful in cui il dolore è elevato sono utili le infiltrazioni di corticosteroidi, nelle fasi successive in cui la stiffness prevale sul dolore la terapia manuale diventa fondamentale⁽¹¹⁾.

Con la meta-analisi di Zreick et. al (2016) si è cercato di capire quale è la prevalenza del diabete mellito (DM) prendendo in esame pazienti affetti da DM che hanno sviluppato FS, e pazienti con FS affetti da DM. È stata stimata una prevalenza media del 13,4% di FS nei pazienti diabetici, e una prevalenza media del 30% di DM nei pazienti affetti da FS⁽¹²⁾.

Lo scopo di questa revisione è valutare se vi è relazione tra FS e DM, in particolare se il DM possa essere considerato un fattore di rischio per l'insorgenza della FS e se influenzi la prognosi. Si indagherà se gli esiti di trattamento per i pazienti diabetici affetti da FS siano differenti rispetto ai pazienti con sola FS.

2. MATERIALI E METODI

2.1 PROTOCOLLO DI REVISIONE

La presente revisione della letteratura è stata eseguita seguendo le indicazioni metodologiche contenute nel PRISMA Statement Checklist⁽¹³⁾. È stato redatto a priori un protocollo conforme al PRISMA-P⁽¹⁴⁾.

2.2 OBIETTIVI E QUESITO DI REVISIONE

La revisione si propone 2 obiettivi:

1. Valutare la relazione tra FS e DM indagando se il DM possa essere considerato un fattore di rischio per l'insorgenza della FS
2. Valutare gli esiti di trattamento nei soggetti DM affetti da FS confrontandoli con gli esiti di trattamento nei soggetti con sola FS

2.3 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

2.3.1 QUESITO FATTORE DI RISCHIO

CRITERI DI INCLUSIONE

- Disegno di studio: studi caso-controllo e studi di coorte che indagano la relazione tra FS e DM
- Partecipanti: pazienti di qualsiasi sesso ed età con FS affetti da DM di tipo 1 e 2
- Esposizione: DM
- Outcome: insorgenza quadro patologico FS
- Stato di pubblicazione: articoli pubblicati su riviste peer reviewed indicizzate
- Lingua: inglese

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Studi che non rispecchiano i criteri di inclusione

2.3.2 QUESITO ESITI DI TRATTAMENTO

CRITERI DI INCLUSIONE

- Disegno di studio: RCTs, studi caso-controllo e studi di coorte che indagano gli esiti di trattamento nei pazienti affetti da FS e DM e pazienti con sola FS

- Partecipanti: pazienti di qualsiasi sesso ed età affetti da FS e DM e pazienti di qualsiasi sesso ed età con sola FS
- Intervento: terapia manuale, trattamenti non fisioterapici
- Outcome: ROM, dolore, funzionalità, questionari validati
- Stato di pubblicazione: articoli pubblicati su riviste peer reviewed indicizzate
- Lingua: inglese

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Studi che non rispecchiano i criteri di inclusione

2.4 FONTI DI INFORMAZIONE

Database indagati per la ricerca sistematica:

- MEDLINE (tramite interfaccia PubMed)
- PEDro

Oltre ai database verrà consultata la bibliografia degli articoli.

2.5 STRATEGIA DI RICERCA

Per ogni database indagato sono state definite le seguenti stringhe di ricerca che rispondevano ai seguenti quesiti:

PEO Quesito” fattore di rischio”

P: Popolazione generale

E: Diabete Mellito

O: Frozen Shoulder

PICO Quesito “esiti di trattamento”

P: Frozen Shoulder + Diabete Mellito

I: terapia manuale, trattamenti non fisioterapici

C: Frozen Shoulder

O: ROM, dolore, funzionalità, questionari validati.

Nella Tabella 1 sono riportate le strategie di ricerca per ciascun quesito con le relative stringhe.

Col database MEDLINE (interfaccia PubMed) è stato scelto di formulare un'unica stringa di ricerca per entrambi i quesiti. Per il quesito “esiti di trattamento” è stato indagato anche il database di PEDro e sono state formulate due stringhe di ricerca i cui risultati sono stati uniti.

TABELLA 1: STRATEGIE DI RICERCA

DATABASE	STRINGA	NOTE
MEDLINE (interfaccia PubMed)	("Shoulder"[Mesh] OR "Shoulder Joint"[Mesh] OR shoulder*[Title/Abstract]) AND (Frozen Shoulder* [Title/Abstract] OR Adhesive Capsuliti* [Title/Abstract] OR "Bursitis"[Mesh] OR Bursiti* [Title/Abstract] OR Capsuliti* [Title/Abstract]) AND (diabet* [Title/Abstract] OR “diabetes mellitus” [Mesh] OR “diabetes insipidus”[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR NIDDM [Title/Abstract] OR IDDM [Title/Abstract])	Stringa unica per entrambi i quesiti
PEDro	Title and Abstract: Frozen Shoulder Title and Abstract: Adhesive Capsulitis	Doppia stringa per il quesito “Esiti di Trattamento”. Sono stati uniti i risultati delle due ricerche

2.6 CRITERI DI SELEZIONE DEGLI STUDI

Lo screening degli studi inclusi verrà effettuato in base ai seguenti step:

Step 1: Rimozione dei record duplicati

Step 2: Selezione degli studi per titolo

Step 3: Selezione degli studi per lettura di abstract

Step 4: Selezione degli studi per lettura del full text

Step 5: Reporting della strategia di ricerca in una flow-chart (usando il PRISMA Diagram) in cui verranno riportati gli inclusi ed i motivi di esclusione degli studi scartati

2.7 ANALISI QUALITATIVA DEI RISULTATI

La validità degli studi osservazionali relativi al quesito “*fattore di rischio*” verrà analizzata attraverso la scala NOS.

La validità degli studi RCTs relativi al quesito “*esiti di trattamento*” verrà analizzata attraverso il risk of bias della Cochrane Collaboration per gli RCT e quasi-RCT.

3. RISULTATI

3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI

3.1.1 STUDI FATTORE DI RISCHIO

La stringa relativa al quesito fattore di rischio ha individuato un totale di 168 record. Dapprima è stata eseguita una selezione per titolo e abstract che ha portato all'esclusione di 157 articoli che non erano conformi al quesito di ricerca.

Successivamente è stata eseguita la selezione leggendo il full-text degli articoli rimanenti e ne sono stati esclusi 8, in particolare 3 per assenza di full-text e 5 in quanto sono studi di prevalenza.

Gli articoli presi in esame per la revisione, che rispecchiano i criteri di inclusione e di esclusioni definiti, sono :

- **(Huang et al. 2013)⁽¹⁵⁾**
- **(Wang et al. 2013)⁽¹⁶⁾**
- **(Milgrom et al. 2008)⁽¹⁷⁾**

Il processo di selezione degli studi dei fattore di rischio è riportato nella PRISMA Flow Chart (Figura 1). Nella tabella 2 vengono riportati gli articoli esclusi.

3.1.2 STUDI ESITI DI TRATTAMENTO

Le stringhe relative al quesito esiti di trattamento hanno individuato un totale di 284 record.

Nel dettaglio su Medline sono stati generati 168 record; su PEDro, unendo i risultati delle due stringhe ed escludendone i duplicati (21 articoli), sono stati generati 116 record.

Dapprima sono stati esclusi i duplicati (3 articoli) comuni alle ricerche effettuate sulle due banche dati ed è stata eseguita una selezione per titolo e abstract che ha portato all'esclusione di 272 articoli che non erano conformi al quesito di ricerca.

Successivamente è stata eseguita la selezione leggendo il full text degli articoli rimanenti che ha portato all'esclusione di 1 articolo.

Gli articoli presi in esame per la revisione, che rispecchiano i criteri di inclusione e di esclusioni definiti, sono 8:

- **(Ando et al. 2018)⁽¹⁸⁾**
- **(Vastamaki et al. 2016)⁽¹⁹⁾**
- **(Cho et al. 2016)⁽²⁰⁾**

- **(Mehta et al. 2014)⁽²¹⁾**
- **(Duzgun et al. 2012)⁽²²⁾**
- **(Jenkins et al. 2012)⁽²³⁾**
- **(Wang et al. 2010)⁽²⁴⁾**
- **(Cinar et al. 2010)⁽²⁵⁾**

Il processo di selezione degli studi di fattore di rischio è riportato nella PRISMA Flow Chart (Figura 2). Nella tabella 3 vengono riportati gli articoli esclusi.

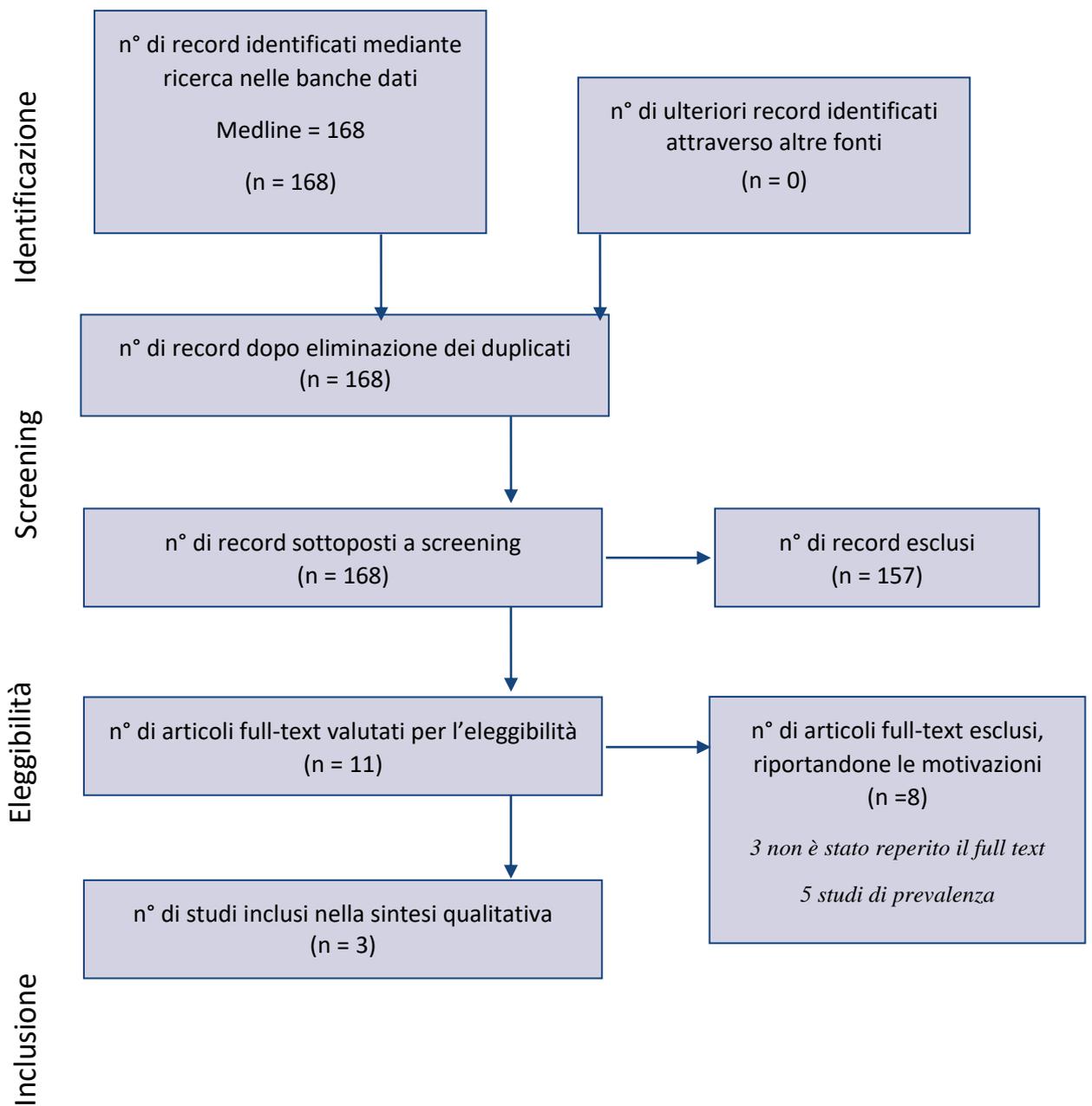


Figura 1: Flow Chart di selezione degli studi fattore di rischio

TABELLA 2 .ARTICOLI ESCLUSI OBIETTIVO FATTORE DI RISCHIO

Autore, Anno di pubblicazione	Motivo dell'esclusione
SAYED et al. (2017)⁽²⁶⁾	<i>non è stato reperito il full text</i>
LEQUESNE et al. (1997)⁽²⁷⁾	<i>non è stato reperito il full text</i>
WITHRINGTON (1985)⁽²⁸⁾	<i>non è stato reperito il full text</i>
HOLTE et al. (2017)⁽²⁹⁾	<i>studio di prevalenza</i>
ATTAR et al. (2012)⁽³⁰⁾	<i>studio di prevalenza</i>
RAMCHURN et al. (2009)⁽³¹⁾	<i>studio di prevalenza</i>
BALCI et al. (1999)⁽³²⁾	<i>studio di prevalenza</i>
THOMAS et al. (2007)⁽³³⁾	<i>studio di prevalenza</i>

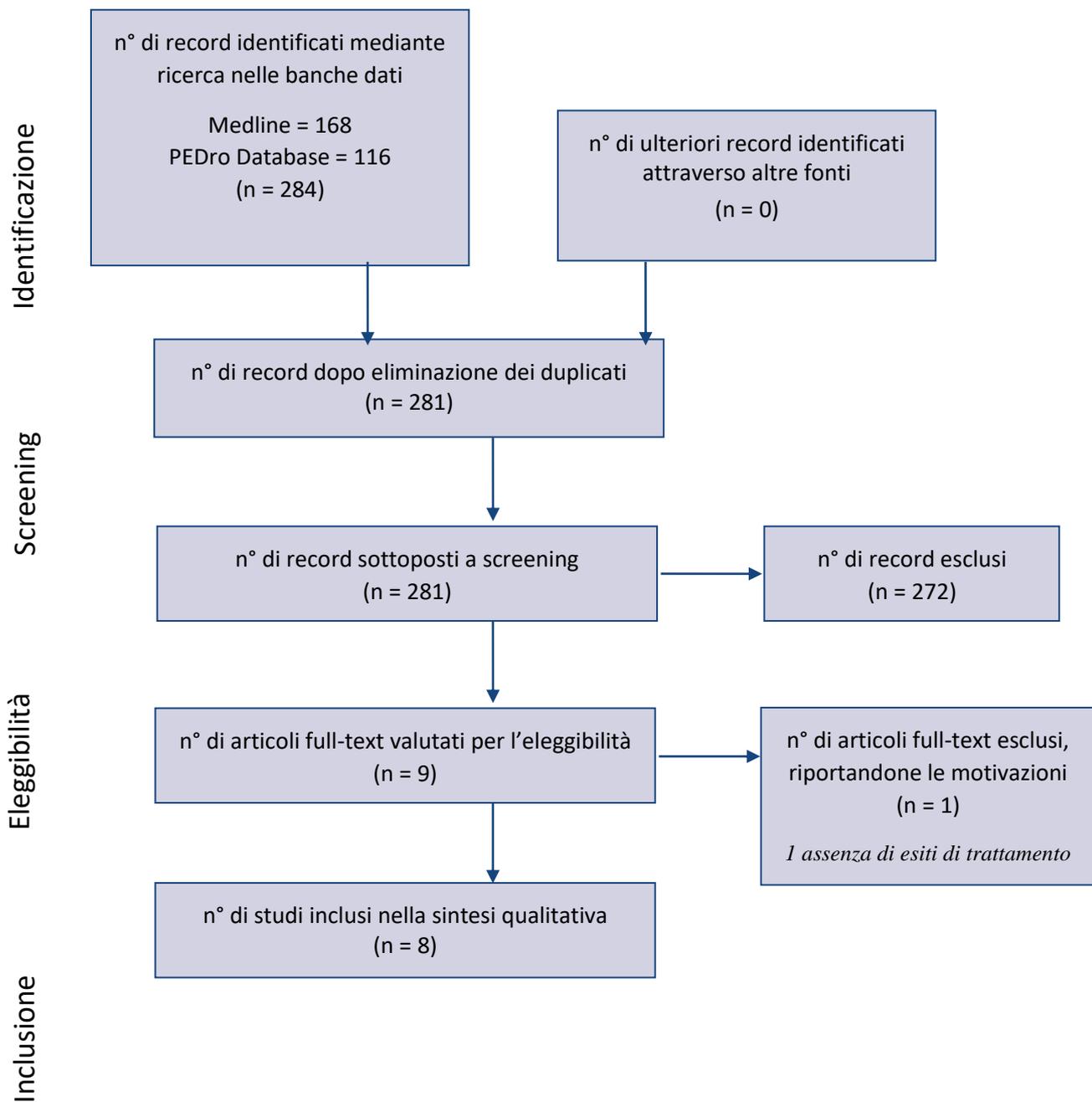


Figura 2: Flow Chart di selezione degli studi esiti di trattamento

TABELLA 3 .ARTICOLI ESCLUSI

Autore, Anno di pubblicazione	Motivo dell'esclusione
UDDIN et al. (2014)⁽³⁴⁾	<i>non idoneo al quesito</i>

3.2 ESTRAZIONE DEI DATI

Per ciascun quesito è stata effettuata una sintesi dei dati di ogni articolo incluso (Tabella 4 e Tabella 5) nel tentativo di raggruppare e mettere in risalto i punti chiave di ognuno di essi e facilitare l'analisi dei risultati.

TABELLA 4: SINTESI DEGLI STUDI INCLUSI NELLA REVISIONE DI STUDI DI FATTORE DI RISCHIO

Autore, Anno di pubblicazione e disegno di studio	Popolazione Criteri inclusione/ esclusione	Diagnosi/ Criteri diagnostici	Esposizione	Follow-up	Outcome	Risultati
HUANG et al. (2013)⁽¹⁵⁾ STUDIO DI COORTE	N° DM GROUP = 78827 pazienti Popolazione registrata in Taiwan nel NHI database nel 2001 affetta da DM. Diagnosi di DM nel 2001 <i>Criteri inclusione:</i> - ≥30 anni - diagnosi DM (2 visite ambulatoriali) nell'anno 2001 Gen-Dic	Diagnosi di FS (ICD-9-CM codice 726.0) nel 2000-2003	DM	A 3 anni (2003)	Hazard Ratio (HR)	HR per DM group di sviluppare FS era 1,33 (95% CI , 1.24-1.44, P<0,0001). Il DM group aveva un più alto rischio di sviluppare FS rispetto al non-DM gruppo (4.92 versus 3.67

	<p><i>Criteria esclusione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnosi di DM precedente al 2001 - diagnosi di FS (codice ICD-9-CM 726.0) precedente alla diagnosi di DM - diagnosi di frattura di scapola o dell'omero (codici ICD-9-CM 811 e 812, rispettivamente) precedente al 2001 - diagnosi di dislocazione della spalla (codici ICD-9-CM 831.0 e 831.1) precedente alla diagnosi di DM <p>N° NON-DM GROUP = 236481 pazienti Popolazione registrata in Taiwan nel NHI database nel 2001 che non aveva DM</p> <p><i>Criteria inclusione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - soggetti rimanenti nel database NHI del 2001 che non avevano diabete <p><i>Criteria esclusione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -diagnosi di DM precedente al 				<p>per 1000 persone-anno; p<0,0001)</p>
--	---	--	--	--	--

	<p>2001 - diagnosi di FS precedente al 2001 -diagnosi di frattura di omero o della scapola precedente al 2001 -precedente diagnosi di lussazione della spalla prima del 2001</p> <p>Randomizzato a campione 3 persone per ogni soggetto nel Gruppo DM, abbinato per età e sesso.</p>					
<p>WANG et al. (2013)⁽¹⁶⁾ STUDIO CASO-CONTROLL O</p>	<p>Gruppo caso = 87 pazienti affetti da FS idiopatica aventi dati completi e appartenenti al gruppo di pazienti presi in considerazione nei 9 anni (2000-2009)</p> <p>Gruppo controllo = 176 pazienti con problematiche ortopediche non relative alla spalla aventi dati completi e appartenenti al gruppo di pazienti presi in considerazione nei 9 anni (2000-2009)</p>	<p><i>Criteri inclusione per FS:</i> -insorgenza di dolore in maniera insidiosa e dolore associati a movimento gleno-omeroale passivo -gamma ristretta di movimento gleno-omeroale sia attivamente che passivamente, con rotazione esterna inferiore al 50% del lato normale -una radiografia normale e una ecografia della spalla</p>	DM	A 9 anni 2001-2009	Odds Ratio (OR)	<p>Odds ratio (95% CI) = 3,05 (1,40 – 6,61)</p> <p>Gruppo caso = 17 (20%) DM</p> <p>Gruppo controllo= 13 (7%) DM</p>

		<p>che dimostrano nessuna rottura significativa della cuffia dei rotatori.</p> <p><i>I pazienti sono stati esclusi se:</i> hanno avuto cause secondarie di FS come una frattura, una recente chirurgia della spalla, una tendinite calcifica o lesione della cuffia; se hanno rifiutato di partecipare; se avevano meno di 18 anni.</p>				
<p>MILGROM et al. (2008)⁽¹⁷⁾</p> <p>STUDIO CASO-CONTROLL O</p>	<p>Gruppo caso = 126 pazienti affetti da FS idiopatica presentati alla University Hospital Shoulder Clinic</p> <p>Gruppo controllo = 98 pazienti con problematiche a carico di piede e caviglia presentati University Hospital Shoulder Clinic</p>	<p><i>Criteri inclusione per FS:</i> -presenza di restrizioni sia attive che passive dell'articolazione glenomerale in flessione, abduzione e rotazione interna, con rotazione esterna limitata a meno del 50% rispetto al controlaterale e -normale radiografia dell'articolazione. La gamma</p>	DM	2,5 anni	Risk Ratio (RR)	<p>Gruppo caso: Risk ratio (95% CI) M= 5,9 (4,1-8,4) p<0.001 F= 5,0 (3,3-7,5) p<0.001</p> <p>Gruppo controllo: Risk ratio (95% CI) M= 1,5 (0,5-4,3) p<0,51 F= 2,8</p>

		passiva di esame del movimento è stata fatta con il scapola stabilizzata manualment e dall'esaminatore. -assenza di storia di trauma -assenza di rottura della cuffia dei rotatori all'eco.				(1,4-5,1) p<0,003
--	--	---	--	--	--	----------------------

TABELLA 5: SINTESI DEGLI STUDI INCLUSI NELLA REVISIONE DI STUDI ESITI DI TRATTAMENTO

Autore, Anno di pubblicazione e disegno di studio	Popolazione Criteri inclusione/esclusione	Diagnosi/ Criteri diagnostici	Intervento	Outcome	Follow-up	Risultati
ANDO et al. (2018)⁽¹⁸⁾ STUDIO DI COORTE	Gruppo FS = 44 pazienti Gruppo FS + DM = 10 pazienti <i>criteri esclusione:</i> -alle rx: osteoartrite gleno-omerale, calcificazione tendinite e testa omerale migrata superiormente. -lesioni della cuffia dei		Manipolazione in anestesia del plesso brachiale	ROM: FF ABD ROT EST ROT INT VAS CONSTANT SCORE	Rilevati prima e dopo il trattamento.	Tutti gli items per ambedue i gruppi migliorano. Nel dettaglio, nel gruppo FS+DM: ROM: più ristretto FF: p = 0.002 ABD: p = 0.001 ROT EST: p = 0.004

	<p>rotatori alla RMN.</p> <p>- coinvolgimento bilaterale o episodio traumatico</p> <p>I pazienti erano stati gestiti in modo conservativo per almeno 3 mesi con somministrazione orale di FANS, terapia fisica formale, a casa programma di esercizi e iniezioni intrarticolari di corticosteroide quando non erano in grado di eseguire lo stretching a causa del dolore.</p> <p>In ambedue i gruppi il trattamento conservativo di almeno 3 mesi era fallito</p>					<p>ROT INT: $p < 0.001$</p> <p>VAS: significativamente più elevata $p = 0.007$</p> <p>CONSTANT SCORE: più basso $p = 0.002$</p>
<p>VASTAMA KI et al. (2016)⁽¹⁹⁾</p> <p>STUDIO COORTE</p>	<p>TOTALE: 178 pz, 198 spalle:</p> <p>Gruppo FS = 151 pazienti, 169 spalle</p> <p>Gruppo FS+DM = 27 pazienti, 29 spalle</p> <p><i>criteri di inclusione:</i></p> <p>- no</p>		<p>88 spalle : Trattamento conservativo (non evidenziato) o osservazione</p> <p>110 spalle: Manipolazione sotto anestesia</p>	<p>ROM</p> <p>VAS</p> <p>Constant-Murley score</p> <p>Simple Shoulder Test score</p>	<p>9.7-7.1 anni</p>	<p>ROM: non c'era significativa differenza di recupero del ROM nei pz diabetici confrontando il trattamento conservativo e manipolativo. (follow-up:</p>

	<p>trauma o solo trauma della spalla molto minore, -marcata perdita di ROM attivo e passivo della spalla (flessione in avanti 135, abduzione 135, limitazione nella rotazione esterna), -reperti normali in anteroposteriore</p> <p>radiografia dell'articolazione glenomerale -no sospetto di rottura della cuffia dei rotatori alla prima consultazione.</p> <p><i>criteri di esclusione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -patologia gleno-omerale intrinseca, come artrite gleno-omerale o rottura della cuffia dei rotatori; -storia di sostanziale trauma alla spalla; -precedente o successiva chirurgia della spalla; -algodistrofia alla mano del braccio in questione; -frattura precedente o successiva della stessa 				<p>flexion, 145 vs. 140; abduction, 153vs. 155; external rotation, 36 vs. 50_; internal rotation, L III vs. L III)</p> <p>Il recupero del ROM delle spalle del gruppo FS+DM è stato inferiore rispetto al gruppo FS (p <0,001-0,008), ma non c'era sostanziale differenza tra il recupero del ROM della spalla del pz diabetico rispetto alla sua controlaterale.</p> <p>VAS: non c'era differenza significativa tra la manipolazione e il trattamento conservativo nel gruppo FS+DM.</p> <p>Gruppo FS: meno dolore del gruppo FS+DM durante</p>
--	--	--	--	--	---

	area della spalla; -insufficienti cartelle cliniche (nessun grado di ROM menzionato).					l'estensione (p=0,034); nessuna sostanziale differenza nel dolore da fermo (0,403) e nel dolore notturno(0,200). Constant–Murley score : era migliore nel gruppo FS non era significativa (82 vs 76, rispettivamente). p = 0.055 Simple Shoulder Test score significativamente migliore nel gruppo FS (11 vs 9, rispettivamente) p = 0.005
CHO et al. (2016)⁽²⁰⁾ STUDIO COORTE	Gruppo FS= 20 pazienti Gruppo FS+DM= 17 pazienti la durata media del diabete era di 14,1 anni FS idiopatiche refrattarie identificate da Gennaio 2007- Dicembre 2011		Manipolazione in anestesia con rilascio capsulare circonferenziale seguito da programma di fisioterapia supervisionata (pendolo ed esercizi passivi di movimento). Successivamente	ROM: FF ROT EST ROT INT VAS UCLA SCORE (UNIVERSITY OF CALIFORNIA ,LOS ANGELES)	a 3-6-12 mesi	Ambedue i gruppi miglioravano significativamente per VAS e ROM (p<0.001) nei vari follow-up. Gruppo FS+DM ha ottenuto un più lento recupero fino a 12

	<p><i>criteri inclusione:</i> -diagnosi di FS, definita come limite di movimento superiore al 50% di quello di la spalla non affetta; assenza di patologia intrinseca ed estrinseca della spalla confermata da rmn o ultrasonografia; e persistente dolore e movimento limitato nonostante un minimo di 3 mesi di trattamento conservativo inclusi farmaci, iniezioni locali tra cui intra-articolari o subacromiali iniezioni o fisioterapia.</p> <p><i>Criteri di esclusione:</i> - coinvolgimento bilaterale, -disordini autoimmuni -spalla congelata secondaria a patologia intrinseca o estrinseca di spalla tra cui lesioni post-traumatiche della cuffia dei rotatori post-</p>		<p>ente esercizi domiciliari di ROM attivo e passivo.</p>	<p>ASES SCORE (AMERICAN SHOULDER AND ELBOW SURGEONS)</p>		<p>mesi, ma nessuna differenza statisticamente significativa al follow-up finale.</p> <p>ROM: FF a 3 mesi p=0.11 A 6 mesi p= 0.45 ROT EST p=0.21 ROT INT a 6 mesi p=0.006 A 12 mesi p=0,41</p> <p>VAS: nessuna differenza statisticamente significativa al follow-up p= 1.00</p> <p>UCLA SCORE: non ci sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi in ogni periodo (final follow-up p=0.87)</p> <p>ASES SCORE: il gruppo FS+DM era significativamente più basso a 12</p>
--	--	--	---	--	--	---

	traumatiche; -artrite gleno- omeroale; -disturbi del disco cervicale.					mesi dopo l'intervento chirurgico. p=0.025
MEHTA et al. (2014)⁽²¹⁾ STUDIO DI COORTE	Gruppo FS+DM= 21 pazienti Gruppo FS= 21 pazienti <i>Criteri inclusione:</i> -restrizione globale di movimenti attivi e passivi della spalla, in particolare la rotazione esterna, (ridotta a <50% di quello della spalla normale controlaterale,) -dolore sia a riposo che in movimento -le radiografie hanno confermato assenza di altra patologia. <i>Criteri di esclusione:</i> -malattia reumatologica, cancro, neurologici deficit, trauma cranico e disordine del rachide cervicale -storia di interventi chirurgici o la manipolazione di quella		Rilascio artroscopico	ROM : FF ABD ROT EST ROT INT Dolore Constant - Murley scores	6 settimane 6 mesi 2 anni	Entrambi i gruppi hanno avuto un miglioramento statisticamente significativo in tutti i parametri due anni dopo l'intervento (p <0.01). Per il gruppo FS c'è stato un miglioramento significativo a sei settimane e a sei mesi dopo l'intervento (p <0.01). 19 pazienti non diabetici (90%) del gruppo FS ha recuperato ha recuperato ROM completo indolore rispetto a 15 pazienti diabetici (71%) due anni dopo l'intervento ; questa differenza non era

	<p>spalla</p> <p>Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia conservativa :FANS, iniezioni di steroidi, fisioterapia e casa esercizi per almeno sei mesi prima dell'intervento. Tutti i pazienti sono stati reclutati nella fase II (fase adesiva - dolore e rigidità).</p>					<p>statisticamente significativa (p = 0.09)</p> <p>Constant-Murley score: due anni dopo l'intervento era peggiore nei pazienti diabetici, sebbene la differenza non era statisticamente significativa (p = 0,12)</p>
<p>DUZGUN et al. (2012)⁽²²⁾</p> <p>STUDIO DI COORTE</p>	<p>Gruppo FS+DM= 12</p> <p>Gruppo FS= 38</p> <p>Reclutati da Maggio 2006- Gennaio 2008</p> <p><i>Criteri di inclusione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -fase di congelamento -(fase III), -spalla rigida dolorosa per almeno tre mesi, -restrizione rom passivo e attivo in abduzione e rotazione esterna rispetto a il lato opposto, -DM quando presente, è stato diagnosticato 		<p>Programma riabilitativo di 17 sessioni in 2 mesi caratterizzato da applicazione di ghiaccio, terapia manuale (mobilizzazione scapola e stretching capsula posteriore), esercizi 2 volte la settimana.</p>	<p>ROM</p> <p>Forza</p> <p>Constant-Murley score</p> <p>Dolore</p>		<p>Miglioramento di tutti i parametri in entrambi i gruppi p<0.05</p> <p>Assenza di differenze tra i due gruppi in fase iniziale. Efficacia della TM per il recupero di ROM, forza e funzione.</p>

	<p>da un medico generico almeno due anni prima di questo studio</p> <p><i>Criteri di esclusione:</i> -spalla dolorosa rigida dopo un trauma, -presenza di artrosi o segni di danni ossei dovuti a traumi sulle radiografie della spalla interessata, -qualsiasi malattia locale o sistemica a parte il DM.</p>					
<p>JENKINS et al. (2012)⁽²³⁾</p> <p>STUDIO COORTE</p>	<p>Gruppo FS+DM= 36 pazienti, 39 spalle</p> <p>Gruppo FS= 256 pazienti, 274 spalle</p> <p>Identificati da Gennaio 1999- Gennaio 2009</p> <p><i>Criteri di inclusione</i> <i>Gruppo FS+DM:</i> - identificati dalle note cliniche tutti i pazienti diabetici nel momento in cui il trattamento è iniziato (il la diagnosi di diabete mellito è stata</p>	<p>-FS secondarie :causa precipitant e chiarament e definibile come un infortunio o chirurgia degli arti superiori documentati di recente.</p> <p>-FS primaria; storia di trauma minore non chiarament e precipitant e l'insorgenza dei sintomi.</p>	<p>Manipolazione in anestesia generale (MUA), seguito entro 48h da programma di mobilità attiva e passiva con 1 seduta di idroterapia e 3 a terra.</p> <p>Per insoddisfazioni di VAS e ROM raggiunti, del gruppo FS+DM 14 spalle hanno ripetuto la MUA , 42 spalle nel gruppo FS.</p>	<p>ROM: FF ABD ROT EST ROT INT</p> <p>Oxford Shoulder Score (OSS)</p>	<p>3 settimane</p>	<p>Fra i due gruppi non c'era una significativa differenza dopo la prima MUA. Le spalle diabetiche hanno guadagnato significativamente meno rotazione, soprattutto rotazione esterna, immediatamente dopo il primo MUA rispetto al gruppo di controllo</p>

	<p>richiesta come standard all'inizio consultazione e determinata da un test precedentemente positivo per il condizione da un professionista sanitario appropriato).</p> <p><i>Criteri di inclusione gruppo FS:</i> -pz con una spalla congelata che non erano noti per avere il diabete al momento del loro trattamento avviato.</p> <p><i>Criteri esclusione gruppo FS:</i> -pz ritenuti non idonei per un anestetico generale -chi ha rifiutato il trattamento con MUA.</p>					<p>FF p=0.3 ABD p=0.5 ROT EST p=0,006 ROT INT p= 0.04 Follow up finale dopo 2° MUA nessuna differenza tra entrambi i gruppi FF p=0.1 ABD p= 0.1 ROT EST p=0.9 ROT INT p=0.1</p> <p>Oxford Shoulder Score (P all <.001)</p> <p>La recidiva nel gruppo diabetico è stata influenzata dall' eziologia (47% del primario vs 0% delle spalle congelate secondarie)</p>
<p>WANG et al. (2010)⁽²⁴⁾</p> <p>STUDIO DI COORTE</p>	<p>Gruppo FS+DM= 21 spalle</p> <p>Gruppo FS= 42 spalle</p> <p><i>Criteri di esclusione dallo studio:</i> -storia di cancro o malattia</p>	<p>-almeno una storia di un mese di dolore e rigidità della spalla; - limitazione passiva e attiva gleno-omerale e</p>	<p>Manipolazione in anestesia generale (MUA), seguito da mobilizzazione passiva continua in reparto, e successivamente terapia ambulatorial</p>	<p>ROM; FF ABD ROT EST ROT INT</p> <p>Dolore</p>	<p>3 settimane 95 mesi</p>	<p>Entrambi i gruppi migliorano sia a breve che a lungo termine p<0.05</p> <p>ROM: Gruppo FS+DM : 29,14 ±3.4</p>

	<p>reumatica, -chirurgia o trauma, -grave deficit neurologico dell' estremità superiore, - follow-up persi o dati pre-operatori incompleti, -hanno recuperato un range di movimento <80%.</p> <p>Pz DM dovevano rispettare i criteri dell'OMS, con diabete diagnosticato da avere glucosio plasmatico di due ore \geq 200 mg / dl durante un 75 g-OGTT. Pazienti con diabete di tipo I non erano inclusi nel nostro studio.</p>	<p>scapolo-toracico uguale o inferiore a 100 gradi di elevazione e meno del 50% della rotazione esterna, rispetto al lato controlaterale</p> <p>- caratteristica intraoperatoria di rottura del tessuto durante la manipolazione</p> <p>Tutti i pazienti sono stati inizialmente e gestiti in modo conservativo con farmaci e tecniche di stretching. Dopo tre mesi se il dolore e la perdita di movimento erano segnalati si effettuava la manipolazione.</p>	<p>e fino a raggiungimento del ROM completo</p>			<p>(breve termine), 38.76\pm1.94 (lungo termine): NO differenze significative e rispetto al gruppo FS</p> <p>Dolore: Gruppo FS+DM : 12.38 \pm3 (breve termine), 14.52\pm1.5 (lungo termine): NO differenze significative e rispetto al gruppo FS</p>
--	---	--	---	--	--	---

<p>CINAR et al. (2009)⁽²⁵⁾</p> <p>STUDIO DI COORTE</p>	<p>Gruppo FS+DM= 14 pazienti, 7 spalle</p> <p>Gruppo FS= 12 pazienti, 13 spalle</p> <p>Reclutate da Marzo 2000 a Dicembre 2007</p> <p>Gruppo DM: facevano parte diabetici tipo 1 insulino-dipendente per 12 anni (intervallo, 6-20 anni) e diabetici di tipo 2 per una media di 13 anni (intervallo, 3-20 anni).</p>		<p>I pazienti che sono stati selezionati per il trattamento chirurgico avevano effettuato trattamento conservativo per almeno 6 mesi.</p> <p>Il trattamento conservativo comprendeva iniezioni locali, e farmaci antinfiammatori non steroidei orali, esercizi a casa e programmi di fisioterapia. Trattamento di rilascio capsulare artroscopico seguito da programma riabilitativo per recupero ROM attivo e passivo</p>	<p>ROM FF ABD ROT EST ROT INT</p> <p>Dolore</p> <p>UCLA (university of california, los angeles)</p> <p>CONSTANT SCORING SYSTEMS</p>	<p>Gruppo FS+DM :48,5</p> <p>Gruppo FS:60.2</p>	<p>ROM :significativamente migliorato in entrambi i gruppi p<0.05</p> <p>Gruppo FS+DM: rot int e abd significativamente migliorati rispetto all'altro gruppo p<0.05</p> <p>Del gruppo FS+DM 4 pz hanno avuto la ricaduta clinica e sono ritornati all'intervento. Nel gruppo FS nessuno dei pazienti ha avuto dolore esteso nel follow-up finale.</p> <p>Dolore: la durata e il periodo di recupero del movimento della spalla erano più lunghi per i pazienti diabetici rispetto all'altro gruppo, anche se non c'era alcuna</p>
--	--	--	--	---	---	---

						<p>differenza significativa statistica.</p> <p>C'erano differenze statisticamente significative tra punteggi clinici pre e postoperatori in entrambi i gruppi ($p < 0.05$).</p> <p>Sebbene non c'era differenza significativa tra i punteggi funzionali preoperatori in entrambi i gruppi ($p < 0.05$), i Constant score postoperatori tra i gruppi sono significativamente differenti ($p < 0.05$).</p>
--	--	--	--	--	--	--

3.3 RISCHIO DI BIAS DEGLI STUDI SELEZIONATI

3.3.1 STUDI FATTORE DI RISCHIO

L'analisi qualitativa per gli studi sul fattore di rischio è stata valutata con la scala NOS. I risultati sono riportati nella (Tabella 6).

TABELLA 6: SCALA NOS APPLICATA AGLI STUDI FATTORE DI RISCHIO

AUTORE	SELECTION	COMPARABILITY	OUTCOME/EXPOSURE
HUANG et al. (2013) ⁽¹⁵⁾	****	*	***
WANG et al. (2013) ⁽¹⁶⁾	***	*	*
MILGROM et al. (2008) ⁽¹⁷⁾	***	*	*

3.3.2 STUDI ESITI DI TRATTAMENTO

L'analisi qualitativa per gli studi sugli esiti di trattamento è stata valutata con la scala NOS. I risultati sono riportati nella (Tabella 7).

TABELLA 7: SCALA NOS APPLICATA AGLI STUDI ESITI DI TRATTAMENTO

AUTORE	SELECTION	COMPARABILITY	OUTCOME/EXPOSURE
ANDO et al. (2018) ⁽¹⁸⁾	***	*	***
VASTAMAKI et al. (2016) ⁽¹⁹⁾	**	*	***
CHO et al. (2016) ⁽²⁰⁾	**	*	**
MEHTA et al. (2014) ⁽²¹⁾	**	*	***
DUZGUN et al. (2012) ⁽²²⁾	****	*	***
JENKINS et al. (2012) ⁽²³⁾	****	*	***
WANG et	****	*	***

al. (2010) ⁽²⁴⁾			
CINAR et al. (2009) ⁽²⁵⁾	****	*	***

3.4 SINTESI DEI RISULTATI

3.4.1 STUDI FATTORE DI RISCHIO

Huang et al. (2013)⁽¹⁵⁾ hanno effettuato uno studio prospettico (di coorte) e dal database NHI hanno arruolato 78827 pazienti affetti da DM e 236481 pazienti senza DM. Al follow-up a 3 anni il gruppo DM ha manifestato un più alto rischio di sviluppare FS (Hazard Ratio = 1.33) rispetto al gruppo senza DM.

Wang et al. (2013)⁽¹⁶⁾ dal 2000 al 2009 hanno individuato 87 pazienti affetti da FS idiopatica e un gruppo di controllo di 176 pazienti con problematiche ortopediche non relative alla spalla. Dall'analisi delle comorbilità il 20% dei pazienti del gruppo caso era affetto da DM, rispetto al 7% del gruppo controllo. Il DM è risultato essere un fattore di rischio di insorgenza di FS (Odds ratio= 3.05).

Milgrom et al. (2008)⁽¹⁷⁾ dall'University Hospital Shoulder Clinic hanno individuato 126 pazienti affetti da FS e un gruppo di controllo di 98 pazienti con problematiche a carico di piede e caviglia. Dall'analisi dei due gruppi al follow-up di 2,5 anni è risultato che i pazienti del gruppo caso avevano un Risk ratio per i maschi di 5.9, per le femmine di 5, rispetto al gruppo controllo che aveva un Risk ratio per i maschi di 1.5 e per le femmine di 2.8.

3.4.2 STUDI ESITI DI TRATTAMENTO

Ando et al. (2018)⁽¹⁸⁾ hanno individuato 10 pazienti affetti da FS e DM e 44 pazienti con sola FS. Precedentemente ambedue i gruppi avevano subito un trattamento conservativo della durata di 3 mesi consistente nella somministrazione orale di FANS, terapia fisica, programma di esercizi a casa, infiltrazioni articolari di corticosteroidi.

Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a manipolazione in anestesia del plesso brachiale. Le misure di outcome messe a confronto prima e dopo il trattamento sono state il ROM (flessione- abduzione- rotazione esterna- rotazione interna), il dolore con la VAS e l'aspetto funzionale con il Constant t score. Tutti gli items migliorano in entrambi i gruppi anche se il gruppo con DM ottiene risultati inferiori.

Vastamaki et al. (2016)⁽¹⁹⁾ hanno individuato 27 pazienti di cui 29 spalle affetti da FS e DM, e 151 pazienti di cui 169 spalle con sola FS. Delle 198 spalle totali, 88 sono state sottoposte a trattamento conservativo (non definito) o sottoposte ad osservazione, e 110 spalle sottoposte a manipolazione sotto anestesia. Le misure di outcome messe a confronto prima e dopo il trattamento sono state il ROM (flessione-abduzione-rotazione esterna-rotazione interna), il dolore con la VAS e l'aspetto funzionale con il Constant Murley score e il Simple Shoulder test score. Follow-up a 9.7-7.1 anni.

Per quanto riguarda il ROM non c'era significativa differenza di recupero nei pazienti DM confrontando il trattamento conservativo e manipolativo. Il recupero del ROM nel gruppo DM è stato inferiore rispetto al gruppo con sola FS, ma non c'era sostanziale differenza tra il recupero del ROM della spalla del paziente DM rispetto alla sua controlaterale.

Per quanto riguarda la VAS non c'era differenza significativa tra la manipolazione e il trattamento conservativo nel gruppo DM. Per quanto riguarda l'aspetto funzionale il Constant Murley score e il Simple Shoulder test score sono significativamente migliori nel gruppo FS rispetto al gruppo DM.

Cho et al. (2016)⁽²⁰⁾ hanno individuato 20 pazienti con sola FS e 17 affetti da DM e FS. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a manipolazione in anestesia con rilascio capsulare circonferenziale seguito da programma di fisioterapia supervisionata. Successivamente esercizi domiciliari di ROM attivo e passivo. Le misure di outcome rilevate a 3-6-12 mesi sono state il ROM (flessione-rotazione esterna-rotazione interna), il dolore con la scala VAS, e la funzione con la scala UCLA e ASES score. Ambedue i gruppi miglioravano in VAS e ROM, ma il

gruppo DM ha ottenuto un più lento recupero senza differenze significative all'ultimo follow-up. Per UCLA e ASES score non c'erano differenze significative.

Mehta et al. (2014)⁽²¹⁾ hanno individuato 21 pazienti con DM e FS e 21 con sola FS. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a rilascio artroscopico con follow-up a 6 settimane, 6 mesi e 2 anni. Le misure di outcome messe a confronto prima e dopo il trattamento sono state il ROM (flessione-abduzione-rotazione esterna-rotazione interna), il dolore con la VAS e l'aspetto funzionale con il Constant Murley score.

Entrambi i gruppi hanno avuto un miglioramento statisticamente significativo all'ultimo follow-up.

Il Constant Murley score all'ultimo follow-up era peggiore nel gruppo DM sebbene la differenza non era statisticamente significativa.

Duzgun et al. (2012)⁽²²⁾ hanno reclutato 12 pazienti con FS e DM e 38 pazienti con sola FS da Maggio 2006 a Gennaio 2008. Ambedue i gruppi sono stati sottoposti a programma riabilitativo di 17 sessioni di 2 mesi caratterizzato da applicazione di ghiaccio, terapia manuale (mobilizzazione di scapola e stretching capsula posteriore), esercizi 2 volte la settimana. Le misure di outcome messe a confronto prima e dopo il trattamento sono state il ROM, la forza, il dolore con la VAS e l'aspetto funzionale con il Constant Murley score. Tutti gli items migliorano in entrambi i gruppi .

Jenkins et al. (2012)⁽²³⁾ hanno reclutato 36 pazienti di cui 39 spalle affetti da FS e DM, e 256 pazienti di cui 274 spalle affetti da sola FS. Sono state prese in esame sia la FS idiopatica che quella secondaria. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a manipolazione sotto anestesia generale (MUA), seguita entro 48 h da programma di mobilità attiva e passiva con 1 seduta di idroterapia e 3 a terra. Il follow-up è stato effettuato a 3 settimane. 14 spalle del gruppo DM e 42 del gruppo con sola FS anno ripetuto la MUA per insoddisfazione di VAS e ROM raggiunti. Dopo la prima MUA non c'era significativa differenza. In particolare, le spalle DM hanno

guadagnato meno rotazione esterna rispetto al gruppo di controllo. Dopo la seconda MUA non c'è stata nessuna differenza tra i due gruppi sia per il ROM che per l'OSS (Oxford Shoulder Score). La recidiva nel gruppo DM è stata influenzata dall'eziologia : 47% FS primaria Vs 0% FS secondaria.

Wang et al. (2010)⁽²⁴⁾ hanno individuato 21 spalle di pazienti DM con FS e 42 spalle con sola FS. Entrambi i gruppi inizialmente erano stati gestiti in modo conservativo con farmaci e tecniche di stretching. Dopo 3 mesi, in presenza di dolore e limitazione del ROM, sono stati sottoposti a manipolazione in anestesia generale (MUA) seguita da mobilizzazione passiva continua in reparto e successivamente terapia ambulatoriale fino a raggiungimento del ROM completo. Le misure di outcome prese in esame sono state il ROM (flessione-abduzione-rotazione esterna-rotazione interna) e il dolore con la scala VAS. Il follow-up è stato eseguito a breve termine a 3 settimane e a lungo termine a 95 mesi. Entrambi i gruppi migliorano sia a breve che a lungo termine $p < 0.05$.

In particolare sia per il ROM che per la VAS il gruppo DM non presenta sia a breve che a lungo termine differenze significative rispetto al gruppo FS.

Cinar et al. (2009)⁽²⁵⁾ hanno reclutato 14 pazienti di cui 7 spalle con FS e DM e 12 pazienti di cui 13 spalle con sola FS. I gruppi erano stati sottoposti a trattamento conservativo di almeno 6 mesi. Il trattamento conservativo comprendeva iniezioni locali e FANS orali, esercizi a casa e programmi di fisioterapia. Ambedue i gruppi sono stati sottoposti a trattamento di rilascio capsulare artroscopico seguito da programma riabilitativo per il recupero del ROM passivo e attivo. Il ROM è significativamente migliorato in entrambi , $p < 0.05$. Del gruppo DM 4 pazienti hanno avuto la ricaduta clinica e sono ritornati all'intervento. Per quanto riguarda il dolore, la durata e il periodo di recupero del movimento della spalla erano più lunghi per i pazienti diabetici rispetto all'altro gruppo. Il Constant score post operatorio tra i due gruppi sono significativamente differenti.

4. DISCUSSIONE

La revisione si prefigge di indagare se il DM sia un fattore di rischio per l'insorgenza della FS e se i pazienti diabetici affetti da FS abbiano una prognosi ed esiti di trattamento differenti rispetto ai pazienti con sola FS.

Per quanto riguarda l'obiettivo fattore di rischio la metanalisi di Zreick et al. (2016)⁽¹²⁾ ha individuato la prevalenza di DM nei pazienti affetti da FS. Con la presente revisione sono stati individuati tre articoli (uno di coorte e due caso-controllo) che sono eterogenei tra loro. Dal confronto emerge che ciascuno ha preso in considerazione campioni di grandezza differenti, i follow-up sono stati eseguiti a lungo termine in tempi diversi (dai 2,5 anni a 9 anni). Sebbene ci sia questa diversità in tutti e tre gli studi emerge che i pazienti con DM hanno sviluppato in numero superiore FS rispetto ai pazienti senza DM e che quindi il DM possa essere considerato un fattore di rischio per la FS.

Per quanto riguarda il trattamento per la FS in letteratura non vi è unanimità nel definire quale sia la strategia più efficace^(3, 6). La revisione sistematica Cochrane di Page et al. (2016)⁽¹¹⁾ suggerisce la somministrazione di infiltrazioni di corticosteroidi e tecniche di terapia manuale a seconda della fase della patologia.

Dagli studi presi in considerazione per l'obiettivo prognostico di questa revisione emerge che i trattamenti proposti in letteratura nei soggetti con FS affetti da DM sono stati il trattamento conservativo multimodale⁽²²⁾, la manipolazione sotto anestesia (MUA)^(18-20, 23, 24), il release artroscopico associato o meno a programma di fisioterapia ambulatoriale o svolta a casa^(21, 25).

Dall'analisi degli studi cinque prendono in considerazione la MUA. Nel dettaglio, tali studi confrontano nel gruppo FS e nel FS con DM gli effetti del MUA associata o meno a terapia manuale ambulatoriale e/o domiciliare. Partendo dal presupposto che tutti gli studi prendono in considerazione un numero ristretto di pazienti, il confronto si baserà sull'analisi del tempo di follow-up, sulle misure di outcome prese in esame e sulla diversa combinazione del trattamento MUA associata o meno al programma di fisioterapia.

Ciascuno studio definisce dei tempi di follow-up differenti, dall'immediato post trattamento (Ando et al.)⁽¹⁸⁾ al medio (Cho et al., Jenkins et al.)^(20, 23) e lungo

termine (Vastamaki et al., Wang et al.)^(19, 24) ponendo quindi l'attenzione sull'andamento degli effetti del trattamento del MUA nel tempo. Ne emerge che sia il gruppo DM che il gruppo FS migliorano, in particolare a breve e medio termine il gruppo DM ottiene risultati peggiori rispetto al gruppo FS^(18, 19), ma nel lungo termine non ci sono differenze fra entrambi i gruppi^(20, 23, 24).

Le misure di outcome prese in considerazione sono state pressochè uguali, ovvero tutti gli autori hanno preso in considerazione il ROM e il dolore con la scala VAS, in particolare sul ROM tutti hanno considerato la flessione, le rotazioni esterna/interna e l'abduzione (tranne Cho et al.)⁽²⁰⁾. Ne emerge che entrambi questi parametri migliorano per entrambi i gruppi (Ando et al., Vastamaki et al., Wang et al.)^(18, 19, 24), in particolare nel breve termine le rotazioni, soprattutto la rotazione esterna, recuperano meno (Jenkins et al.)⁽²³⁾, mentre a lungo termine si ottengono risultati uguali per ambedue i gruppi (Cho et al.)⁽²⁰⁾.

Per quanto riguarda l'aspetto funzionale della spalla non tutti hanno considerato questo parametro (Wang et al. non lo considerano)⁽²⁴⁾ e le scale prese in considerazione sono state differenti. Ne emerge che la funzionalità della spalla migliora in tutti ma i risultati peggiori sono registrati nel gruppo DM (Ando et al., Vastamaki et al., Cho et al.)⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Sulle specifiche del trattamento c'è da dire che tutti hanno applicato la MUA su pazienti in cui la terapia conservativa è stata fallimentare. Nel dettaglio tre studi (Ando et al., Vastamaki et al., Wang et al.)^(18, 19, 24) hanno considerato la MUA da sola, mentre altri due (Cho et al., Jenkins et al.)^(20, 23) l'hanno associata ad esercizi ambulatoriali e/o domiciliari. Ne emerge che in questi due sottogruppi non vi è rilevanza di una pratica sull'altra benché in entrambi ci sono studi nei quali emergono risultati peggiori nel gruppo DM e altri che invece non rilevano differenze significative. Pertanto si può dedurre che entrambe le modalità non riportano differenze sostanziali tali da poter affermare che l'una sia migliore dell'altra.

Altri due studi della presente revisione invece confrontano gli effetti, nel gruppo FS e nel FS con DM, del release artroscopico.

Entrambi prendono in considerazione un campione limitato di pazienti affetti da FS. Per quanto riguarda il follow-up ognuno utilizza tempi differenti ma pressochè entrambi indagano l'andamento nel tempo a breve e a lungo termine. Entrambi valutano il ROM, il dolore con la scala VAS, l'aspetto funzionale con scale differenti, con la differenza che uno applica solo il release artroscopico (Mehta et al.)⁽²¹⁾ e l'altro associa un programma riabilitativo post release (Cinar et al.)⁽²⁵⁾. Ne emerge che entrambi i gruppi migliorano ma il gruppo DM ottiene in entrambi gli studi risultati peggiori rispetto al gruppo con sola FS. Pertanto si può dedurre che fra le due modalità di trattamento non vi è differenza e che entrambe riconoscono una prognosi negativa nei pazienti DM.

Un singolo studio della presente revisione (Duzgun et al.)⁽²²⁾ ha analizzato gli effetti del trattamento conservativo caratterizzato da un programma riabilitativo di terapia manuale. Anche in questo studio sono stati presi in considerazione il ROM, la forza, il dolore e l'aspetto funzionale con follow-up a fine trattamento (2 mesi). I parametri migliorano in entrambi i gruppi. Pertanto si può dedurre che tale modalità porterebbe ad una prognosi favorevole per il gruppo DM e per il gruppo FS.

Alla luce dei confronti effettuati, per l'obiettivo fattore di rischio si può considerare il DM come fattore di rischio di insorgenza del FS sebbene gli studi presi in esame dalla letteratura sono stati condotti in maniera diversa e sono in numero esiguo.

Per l'obiettivo prognostico, in letteratura gli articoli sono in numero limitato, e ogni autore valuta trattamenti differenti e adotta diversi metodi valutativi. Dagli articoli emersi la maggior parte prende in considerazione la MUA associata o meno a esercizi post intervento, due studi considerano il release capsulare e solo uno il trattamento conservativo.

Alla luce di questa notevole eterogeneità è difficile poter fare confronti e poter trarre delle conclusioni definitive considerando anche che il campione dei soggetti presi in esame è stato per tutti di numero esiguo.

Non vi è omogeneità negli studi, in particolare:

- i criteri di inclusione non sempre sono stati ben definiti (Cinar et al.)⁽²⁵⁾,

- non sempre è stata considerata solamente la FS idiopatica (Jenkins et al.⁽²³⁾ hanno incluso la FS secondaria),
- i tempi di follow-up sono stati decisamente differenti: dall'immediato post intervento a mesi/anni post intervento,
- le misure di outcome non sono state uguali per tutti, in particolare per quanto riguarda l'aspetto funzionale ognuno ha utilizzato scale differenti (Constant score, Constant Murley score, Simple Shoulder test score, UCLA, ASES, Constant scoring test, OSS); in uno studio (Wang et al.)(24) l'aspetto funzionale non è stato preso in considerazione.

Nonostante le diversità, dagli studi emerge che nel tempo la spalla dei pazienti diabetici e non diabetici recupera dal punto di vista articolare e funzionale. Il follow-up a lungo termine registra risultati migliori rispetto a quello a breve termine. Confrontando il gruppo con sola FS col gruppo DM e FS, il gruppo FS ottiene risultati migliori rispetto al gruppo DM e FS negli studi di release artroscopico^(21, 25) e in alcuni studi di MUA a breve termine⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Non è possibile affermare con certezza che il gruppo DM recuperi meno del gruppo FS perché in altri studi^(23, 24) la differenza di recupero non è significativa. D'altronde lo studio di Vastamaki et al. (2016)⁽¹⁹⁾ è l'unico che confronta il recupero della spalla del gruppo DM non solo rispetto al gruppo con sola FS, ma anche rispetto alla controlaterale sana, registrandone un recupero totale.

In conclusione, la MUA ha mostrato prognosi positiva per il gruppo DM al pari dei soggetti con sola FS, ciò si verifica anche nell'unico studio sulla terapia conservativa basata sulla terapia manuale (Duzgun et al.)⁽²²⁾. Invece i due studi sul release artroscopico hanno evidenziato una prognosi negativa per il gruppo FS con DM rispetto al gruppo con sola FS.

4.1 LIMITI

I limiti di questo lavoro riguardano la lingua, in quanto sono stati inclusi studi solo in inglese, e la mancanza di omogeneità negli studi nei criteri di inclusione, nei tempi di follow-up, nelle misure di outcome.

5. CONCLUSIONI

Il diabete mellito risulta essere un fattore di rischio per l'insorgenza di Frozen Shoulder anche se gli studi a disposizione sono in numero ridotto ed eterogenei.

Gli studi presenti in letteratura che confrontano gli esiti di trattamento tra soggetti diabetici con FS e soggetti con sola FS sono pochi ed eterogenei in termini di selezione dei pazienti, di tempistiche di follow-up e misure di outcome. Il gruppo FS con DM nel tempo ha una prognosi favorevole senza differenze significative rispetto al gruppo con sola FS.

Per quanto riguarda le modalità di trattamento, nella MUA e nel trattamento conservativo il gruppo FS con DM e il gruppo con sola FS hanno registrato esiti positivi a differenza del release artroscopico, ma gli studi sono pochi quindi non è possibile dare certezze.

Sulla base di quanto emerso dalla revisione nasce la necessità di condurre studi su un campione più ampio, pertanto sono auspicabili nuove indagini sperimentali con maggiore omogeneità in termini di criteri di inclusione, follow-up e misure di outcome per approfondire l'argomento in modo maggiormente critico.

5.1 FONTI DI FINANZIAMENTO E CONFLITTI DI INTERESSE

Non sono stati ricevuti finanziamenti e non sono riportati conflitti di interesse.

BIBLIOGRAFIA

1. Zuckerman JD, Rokito A. Frozen shoulder: a consensus definition. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2011;20(2):322-5.
2. Levine WN, Kashyap CP, Bak SF, Ahmad CS, Blaine TA, Bigliani LU. Nonoperative management of idiopathic adhesive capsulitis. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2007;16(5):569-73.
3. Jain TK, Sharma NK. The effectiveness of physiotherapeutic interventions in treatment of frozen shoulder/adhesive capsulitis: a systematic review. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 2014;27(3):247-73.
4. Hsu JE, Anakwenze OA, Warrender WJ, Abboud JA. Current review of adhesive capsulitis. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2011;20(3):502-14.
5. Robinson CM, Seah KT, Chee YH, Hindle P, Murray IR. Frozen shoulder. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2012;94(1):1-9.
6. Kelley MJ, Shaffer MA, Kuhn JE, Michener LA, Seitz AL, Uhl TL, et al. Shoulder pain and mobility deficits: adhesive capsulitis. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. 2013;43(5):A1-31.
7. Whelton C, Peach CA. Review of diabetic frozen shoulder. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie*. 2018;28(3):363-71.
8. Le HV, Lee SJ, Nazarian A, Rodriguez EK. Adhesive capsulitis of the shoulder: review of pathophysiology and current clinical treatments. *Shoulder & elbow*. 2017;9(2):75-84.
9. Rodeo SA, Hannafin JA, Tom J, Warren RF, Wickiewicz TL. Immunolocalization of cytokines and their receptors in adhesive capsulitis of the shoulder. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 1997;15(3):427-36.
10. Neviasser AS, Hannafin JA. Adhesive capsulitis: a review of current treatment. *The American journal of sports medicine*. 2010;38(11):2346-56.
11. Page MJ, Green S, Kramer S, Johnston RV, McBain B, Chau M, et al. Manual therapy and exercise for adhesive capsulitis (frozen shoulder). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(8):Cd011275.
12. Zreik NH, Malik RA, Charalambous CP. Adhesive capsulitis of the shoulder and diabetes: a meta-analysis of prevalence. *Muscles, ligaments and tendons journal*. 2016;6(1):26-34.
13. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*. 2015;4:1.
14. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;354:i4086.
15. Huang YP, Fann CY, Chiu YH, Yen MF, Chen LS, Chen HH, et al. Association of diabetes mellitus with the risk of developing adhesive capsulitis of the shoulder: a longitudinal population-based followup study. *Arthritis care & research*. 2013;65(7):1197-202.
16. Wang K, Ho V, Hunter-Smith DJ, Beh PS, Smith KM, Weber AB. Risk factors in idiopathic adhesive capsulitis: a case control study. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2013;22(7):e24-9.

17. Milgrom C, Novack V, Weil Y, Jaber S, Radeva-Petrova DR, Finestone A. Risk factors for idiopathic frozen shoulder. *The Israel Medical Association journal : IMAJ.* 2008;10(5):361-4.
18. Ando A, Hamada J, Hagiwara Y, Sekiguchi T, Koide M, Itoi E. Short-term Clinical Results of Manipulation Under Ultrasound-Guided Brachial Plexus Block in Patients with Idiopathic Frozen Shoulder and Diabetic Secondary Frozen Shoulder. *The open orthopaedics journal.* 2018;12:99-104.
19. Vastamaki H, Ristolainen L, Vastamaki M. Range of motion of diabetic frozen shoulder recovers to the contralateral level. *The Journal of international medical research.* 2016;44(6):1191-9.
20. Cho CH, Kim DH, Lee YK. Serial Comparison of Clinical Outcomes After Arthroscopic Capsular Release for Refractory Frozen Shoulder With and Without Diabetes. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association.* 2016;32(8):1515-20.
21. Mehta SS, Singh HP, Pandey R. Comparative outcome of arthroscopic release for frozen shoulder in patients with and without diabetes. *The bone & joint journal.* 2014;96-b(10):1355-8.
22. Duzgun I, Baltaci G, Atay OA. Manual therapy is an effective treatment for frozen shoulder in diabetics: an observational study. *Eklemler hastaliklari ve cerrahisi = Joint diseases & related surgery.* 2012;23(2):94-9.
23. Jenkins EF, Thomas WJ, Corcoran JP, Kirubanandan R, Beynon CR, Sayers AE, et al. The outcome of manipulation under general anesthesia for the management of frozen shoulder in patients with diabetes mellitus. *Journal of shoulder and elbow surgery.* 2012;21(11):1492-8.
24. Wang JP, Huang TF, Ma HL, Hung SC, Chen TH, Liu CL. Manipulation under anaesthesia for frozen shoulder in patients with and without non-insulin dependent diabetes mellitus. *International orthopaedics.* 2010;34(8):1227-32.
25. Cinar M, Akpınar S, Derincek A, Cırcı E, Uysal M. Comparison of arthroscopic capsular release in diabetic and idiopathic frozen shoulder patients. *Archives of orthopaedic and trauma surgery.* 2010;130(3):401-6.
26. Sayed-Hassan R, Alourfi Z. Shoulder adhesive capsulitis prevalence among patients with type 2 diabetes mellitus in Damascus, Syrian Arab Republic: a case-control study. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit.* 2014;19 Suppl 3:S19-24.
27. Lequesne M, Dang N, Bensasson M, Mery C. Increased association of diabetes mellitus with capsulitis of the shoulder and shoulder-hand syndrome. *Scandinavian journal of rheumatology.* 1977;6(1):53-6.
28. Withrington RH, Girgis FL, Seifert MH. A comparative study of the aetiological factors in shoulder pain. *British journal of rheumatology.* 1985;24(1):24-6.
29. Holte KB, Juel NG, Brox JI, Hanssen KF, Fosmark DS, Sell DR, et al. Hand, shoulder and back stiffness in long-term type 1 diabetes; cross-sectional association with skin collagen advanced glycation end-products. *The Dialong study. Journal of diabetes and its complications.* 2017;31(9):1408-14.
30. Attar SM. Musculoskeletal manifestations in diabetic patients at a tertiary center. *The Libyan journal of medicine.* 2012;7.
31. Ramchurn N, Mashamba C, Leitch E, Arutchelvam V, Narayanan K, Weaver J, et al. Upper limb musculoskeletal abnormalities and poor metabolic control in diabetes. *European journal of internal medicine.* 2009;20(7):718-21.

32. Balci N, Balci MK, Tuzuner S. Shoulder adhesive capsulitis and shoulder range of motion in type II diabetes mellitus: association with diabetic complications. *Journal of diabetes and its complications*. 1999;13(3):135-40.
33. Thomas SJ, McDougall C, Brown ID, Jaberoo MC, Stearns A, Ashraf R, et al. Prevalence of symptoms and signs of shoulder problems in people with diabetes mellitus. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2007;16(6):748-51.
34. Uddin MM, Khan AA, Haig AJ, Uddin MK. Presentation of frozen shoulder among diabetic and non-diabetic patients. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*. 2014;5(4):193-8.