



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

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

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

Il ruolo della lassità legamentosa generalizzata nella traumatologia del LCA. È un dato rilevante?

Candidato:

Dott.ssa Frigerio Erica, Ft.

Relatore:

Dott. Toldo Nicola, Ft. OMPT

INDICE

Abstract	3
Introduzione	4
<i>Lassità legamentosa generalizzata</i>	4
<i>Legamento crociato anteriore</i>	5
<i>Scopo della revisione sistematica</i>	5
Materiali e metodi	6
<i>Criteri di elegibilità degli studi</i>	6
<i>Ricerca degli studi</i>	6
<i>Selezione degli studi</i>	7
<i>Estrazione dati</i>	7
<i>Valutazione della qualità metodologica</i>	7
Risultati	8
<i>Selezione degli studi</i>	8
<i>Caratteristiche degli studi</i>	10
<i>Valutazione della qualità metodologica</i>	18
<i>Analisi degli studi</i>	28
Discussione	41
Conclusioni	44
Limiti	44
Key points	45
References	46
Allegati	52
Appendice	59

ABSTRACT

Introduzione La lesione del legamento crociato anteriore è un infortunio frequente, invalidante e costoso. Per questo motivo in letteratura sono presenti numerosi lavori che indagano i fattori di rischio relativi a questa lesione per cercare di migliorarne la prevenzione. Tra questi vi sono la lassità legamentosa generalizzata o ipermobilità e l'iperestensione di ginocchio per i quali le evidenze sono contrastanti.

Obiettivi Lo scopo di questa revisione sistematica è indagare se vi sia correlazione tra lassità legamentosa generalizzata o ipermobilità, iperestensione di ginocchio e lesione del legamento crociato anteriore e/o eventuali recidive post-operatorie.

Materiali e metodi È stata effettuata una ricerca sulle banche dati MEDLINE, Cochrane e Web of science. I records sono stati scremati attraverso la lettura di titolo, abstract e del testo completo. Sono stati selezionati gli studi in lingua inglese riguardanti una popolazione con lesione del LCA associata a lassità legamentosa generalizzata, ipermobilità o iperestensione di ginocchio. Sono stati esclusi gli studi case-control, case-series, case report e le revisioni non sistematiche. Per valutare la qualità metodologica degli studi sono state utilizzate la checklist STROBE e la checklist PRISMA.

Risultati Dalle banche dati sono emersi 3467 records. Dopo il processo di selezione degli studi sono stati inclusi in questa revisione sistematica 14 studi. 4 studi non danno risultati che indichino la lassità legamentosa generalizzata o l'iperestensione di ginocchio come fattori di rischio per la lesione del LCA, 6 studi invece hanno risultati statisticamente significativi per ritenerli correlati. Nei 4 studi che valutano l'intervento di ricostruzione del LCA i pazienti con iperestensione di ginocchio o lassità legamentosa generalizzata ottengono outcomes peggiori, inoltre sembra che questi fattori aumentino la probabilità di fallimento dell'innesto.

Conclusioni La maggior parte degli studi indica una correlazione statisticamente significativa tra lassità legamentosa generalizzata e rischio di infortuni al ginocchio. Inoltre pare che la lassità legamentosa generalizzata e l'iperestensione di ginocchio siano fattori predittivi di outcomes peggiori e di maggiori rischi di fallimento dell'innesto e revisione dopo la ricostruzione del LCA. Tuttavia la qualità degli studi è relativamente bassa e per confermare questa correlazione sono necessari ulteriori futuri studi.

INTRODUZIONE

Lassità legamentosa generalizzata

La lassità legamentosa generalizzata o ipermobilità articolare generalizzata è una condizione in cui le articolazioni si muovono oltre i limiti presenti in individui della stessa età, sesso e background^[1]. L'ipermobilità non necessariamente condiziona il soggetto che ne è affetto, ma può predisporre ad infortuni ed altre patologie articolari^[2-4]. Inoltre questa condizione può essere correlata a diverse patologie come la sindrome di Marfan, la sindrome di Ehlers-Danlos e l'osteogenesi imperfetta^[1].

La prevalenza dell'ipermobilità articolare in letteratura varia a causa delle diverse definizioni utilizzate. Negli adulti va dal 5% al 43%^[5-6], mentre nei bambini dal 2% al 55%^[7].

Per valutare la presenza di lassità legamentosa generalizzata o ipermobilità si utilizza lo score di Beighton^[8] che è una scala in 9 punti assegnati in base alla performance di 5 manovre:

- Dorsiflessione passiva del mignolo oltre i 90° (un punto per lato);
- Abduzione passiva del pollice verso l'aspetto palmare dell'avambraccio (un punto per lato);
- Iperestensione di gomito oltre i 10° (un punto per lato);
- Iperestensione di ginocchio oltre i 10° (un punto per lato);
- Flessione in avanti del tronco con le ginocchia estese e i palmi delle mani che toccano terra (un punto).

In letteratura non è presente un cut-off accurato e specifico che indichi la presenza di lassità legamentosa generalizzata, nemmeno negli articoli di Beighton^[8-9]. Tenzionalmente si considera la presenza di ipermobilità per punteggi uguali o superiori a 4 su 9^[10-19].

Questa scala non è stata ideata per l'uso clinico ed è stata criticata poiché valuta solo alcune articolazioni e non indica un grado di ipermobilità^[20]. Per questi motivi lo score di Beighton è stato integrato in un più valido set di criteri chiamato Brighton Criteria^[21].

In pazienti con ipermobilità vengono riportate frequenti distorsioni, dislocazioni e sublussazioni^[22], di conseguenza da anni in letteratura sta indagando se l'instabilità legamentosa generalizzata sia associata ad un maggiore rischio di infortuni, ma con evidenze inconcludenti. Inoltre sono presenti pochi studi clinici di buona qualità riguardo quest'argomento ed una sola revisione sistematica con meta-analisi che indaga la correlazione tra instabilità legamentosa generalizzata e rischio di infortuni all'arto inferiore.

Legamento crociato anteriore

La lesione del legamento crociato anteriore è frequente e debilitante, soprattutto nella popolazione sportiva^[23-25]. Inoltre questi infortuni comportano elevati costi da parte del paziente e della società^[27-30] e il rischio di successive patologie articolari come l'osteoartrosi^[30]. Perciò negli ultimi anni sono stati fatti numerosi studi indagando i fattori di rischio riguardanti la lesione del legamento crociato anteriore. Sono stati identificati una serie di fattori di rischio che sono stati successivamente divisi in: ambientali, anatomici, ormonali e biomeccanici^[31]. Tra i fattori di rischio emersi in letteratura ci sono lassità legamentosa generalizzata, ipermobilità ed iperestensione di ginocchio, sebbene al momento le evidenze siano contrastanti^[32-44].

Alcuni studi presenti in letteratura evidenziano anche come i fattori di rischio citati precedentemente possano influenzare gli outcome post-operatori in caso di ricostruzione del legamento crociato anteriore^[40-41; 45].

Scopo della revisione sistematica

Lo scopo di questa revisione sistematica è indagare la correlazione tra lassità legamentosa generalizzata, ipermobilità, iperestensione di ginocchio e il rischio di lesione del legamento crociato anteriore con le possibili implicazioni per la riabilitazione e l'intervento chirurgico.

MATERIALI E METODI

La presente revisione della letteratura è stata eseguita seguendo le indicazioni metodologiche contenute nella PRISMA Checklist (Appendice 1).

CRITERI DI ELIGIBILITÀ DEGLI STUDI

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Studi in lingua inglese	Studi case-control, case-series, case report e revisioni non sistematiche
Popolazione con lassità legamentosa generalizzata, ipermobilità o iperestensione di ginocchio	

RICERCA DEGLI STUDI

Scopo della ricerca

La ricerca degli studi si è posta come obiettivo quello di identificare in modo completo, oggettivo e riproducibile il maggior numero possibile di lavori che rispondano al quesito clinico, rispettando i criteri di elegibilità stabiliti dagli autori. È stato ritenuto importante rendere la ricerca il più sensibile possibile per non escludere nessuno dei potenziali studi rilevanti in relazione al quesito clinico.

Fonte delle informazioni

La revisione sistematica ha utilizzato 3 banche dati: MEDLINE, Cochrane e Web of Science.

Non sono stati posti vincoli temporali in nessuna banca dati e sono stati inclusi tutti i lavori fino al 12/01/2019. Gli unici limiti posti sono stati: studi su umani e lingua inglese.

Strategia di ricerca

È stata formulata una stringa di ricerca per MEDLINE (Allegato 1) che è stata successivamente adattata a Cochrane (Allegato 2) e Web of Science (Allegato 3).

Oltre alla ricerca sulle tre banche dati citate sopra è stato effettuato il checking delle reference list degli studi inclusi, dal quale è emerso un articolo da includere nella revisione.

SELEZIONE DEGLI STUDI

Gli studi sono stati selezionati dopo lettura di titolo, abstract e nei casi dubbi del testo completo. Ciò è illustrato in modo più preciso nei risultati.

ESTRAZIONE DATI

L'estrazione dei dati riguarda le caratteristiche generali degli studi (tipo di studio, caratteristiche del campione, fattori di rischio indagati, infortunio indagato), gli aspetti metodologici per la valutazione della qualità metodologica, e i risultati principali riguardo la correlazione tra instabilità legamentosa generalizzata, ipermobilità, iperestensione di ginocchio e lesione del LCA o eventuali recidive post-operatorie.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA

Al fine di valutare la qualità degli studi osservazionali, è stata utilizzata una specifica checklist, la Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)^[46-47], per la revisione sistematica con metanalisi invece è stata utilizzata la checklist PRISMA^[48].

Per le tabelle sarà valida la seguente legenda:

- Sì = **✓**;
- No = **X**;
- Parzialmente = **✓X**;
- Non valutabile = **NA**.

RISULTATI

SELEZIONE DEGLI STUDI

I record identificati in ogni database sono stati esportati da ogni banca dati come file.ris e sono stati importati su Mendeley Desktop.

Un totale di 3469 record sono stati importati.

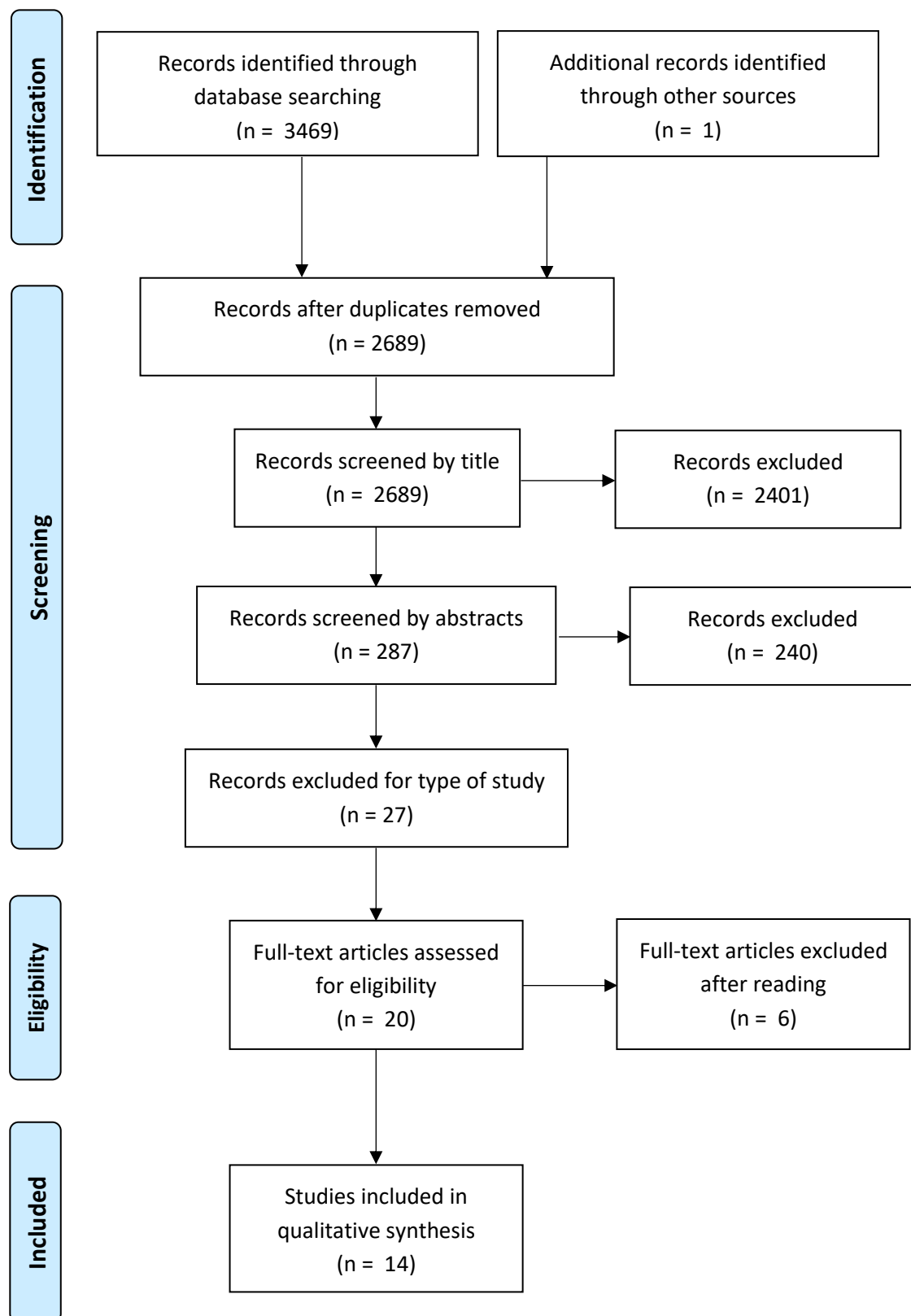
Tramite il tool di Mendeley “check-up for duplicates” sono stati esclusi 781 duplicati, giungendo a 2688 studi.

2401 records sono stati esclusi dal titolo, dopo la lettura dell’abstract dei rimanenti 287 records ne sono rimasti 47. Sono stati esclusi i lavori che confrontavano diverse tecniche chirurgiche, quelli relativi alla probabilità di lesione del LCA durante il periodo mestruale e quelli che confrontavano uomini e donne.

Successivamente sono stati esclusi gli studi case-control, case-series, case report e le revisioni non sistematiche, per un totale di 19 articoli rimanenti.

Dal checking delle reference list è stato trovato un articolo da valutare.

Dopo la lettura del testo completo e l’esclusione di 6 articoli non relativi nello specifico all’instabilità legamentosa generalizzata, all’ipermobilità articolare o all’iperestensione di ginocchio gli articoli rimasti sono 14.



Flow chart – Processo di selezione degli studi.

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI

In questa revisione sono stati inclusi 6 studi di coorte prospettici^[39; 55; 57; 59-61], uno studio di coorte prognostico^[40], 6 studi retrospettivi^[33; 52-54; 56; 58] e una revisione sistematica con meta-analisi^[34].

Dei 14 studi inclusi 10 indagano la lassità legamentosa generalizzata e l'iperestensione di ginocchio come fattori di rischio per la lesione del LCA e in generale per gli infortuni agli arti inferiori^[33-34; 39; 53-55; 58-61], gli altri 4 studi indagano la prognosi dopo l'intervento di ricostruzione del LCA e la possibilità di fallimento dell'innesto nei pazienti con lassità legamentosa generalizzata o iperestensione di ginocchio^[40; 52; 56-57].

La popolazione studiata nei vari studi include soggetti:

- Donne che giochino a calcio (3 studi)^[39; 59-60];
- Praticanti attività sportiva (1 studio)^[34];
- Cadetti (1 studio)^[61];
- Bambini 9-14 anni (1 studio)^[55];
- Con necessità di revisione dopo intervento di ricostruzione del LCA (2 studi)^[52; 57];
- Con lesione da non contatto del LCA (1 studio)^[53];
- Con lesione bilaterale del LCA (1 studio)^[54];
- Con lesione unilaterale del LCA confrontati con soggetti con lesione bilaterale del LCA (1 studio)^[58];
- Pre- intervento di ricostruzione del LCA (1 studio)^[33];
- Post- intervento di ricostruzione del LCA (2 studi)^[40; 56].

I fattori di rischio indagati sono stati:

- Lassità legamentosa generalizzata (11 studi)^[34; 39-40; 52; 54-56; 58-61];
- Iperestensione di ginocchio (2 studi)^[53; 57];
- Lassità legamentosa generalizzata ed iperestensione di ginocchio (1 studio)^[33].

Informazioni più dettagliate dei vari studi sono riportate nella Tabella 1.

Titolo e autore (Anno)	Tipo di studio - scopo	Caratteristiche del campione	Fattori di rischio indagati	Infortunio indagato	Conclusioni degli autori
<i>Generalised ligamentous laxity and revision ACL surgery: Is there a relation?</i> Akhtar et al. [2015] ^[52]	Studio di coorte retrospettivo – Indagare la relazione tra lassità legamentosa generalizzata e la necessità della revisione della ricostruzione del LCA.	142 lesioni sottoposte a ricostruzione primaria e 44 revisioni successive alla prima ricostruzione. È stato reclutato anche un gruppo di controllo di 70 soggetti senza lesioni legamentose al ginocchio. I soggetti non presentavano infortuni ad altre articolazioni e sono stati esclusi i pazienti con lesioni legamentose multiple al ginocchio.	Lassità legamentosa generalizzata (intesa come un punteggio alla Beighton 9 punti ^[9] ≥ 4).	Lesione LCA in attesa di ricostruzione.	La lassità legamentosa generalizzata potrebbe essere associata ad un maggiore rischio di lesione del LCA e ad un maggiore rischio di fallimento dell'innesto dopo la prima ricostruzione del LCA.
<i>Predictor factors for lower extremity malalignment and non-contact anterior cruciate ligament injuries in male athletes.</i> Amraee et al. [2015] ^[53]	Studio retrospettivo – Indagare i fattori di rischio relativi alle lesioni del LCA da non contatto.	53 maschi con lesione da non contatto completa del LCA confermata alla risonanza magnetica, valutati nei 21-84 giorni post-infortunio.	Iperestensione di ginocchio.	Lesione LCA da non contatto.	Non c'è correlazione significativa tra iperestensione di ginocchio e lesione del LCA.
<i>Detailed analysis of patients with bilateral anterior cruciate ligament injuries.</i> Harner et al. [1994] ^[54]	Studio retrospettivo – Indagare i possibili fattori predisponenti alla lesione del LCA.	31 soggetti con lesione bilaterale del LCA da non contatto e un gruppo di controllo composto da 23 soggetti senza infortuni al ginocchio in anamnesi.	Ipermobilità articolare (misurata seguendo il metodo di Beighton e Horan ^[9]), ma senza includere le ginocchia nella valutazione).	Lesione LCA bilaterale da non contatto.	Il gruppo con lesione del LCA mostra maggiore flessibilità nella flessione dell'articolazione metacarpo-falangea dell'indice rispetto al gruppo di controllo ($p<0,01$), ma non ci sono differenze statisticamente significative per gli altri due test relativi all'ipermobilità (estensione del pollice sull'avambraccio ed iperestensione del gomito). Visti questi dati gli autori concludono che l'ipermobilità possa avere solo un piccolo ruolo nell'eziologia delle lesioni del LCA.

Tabella 1 – Caratteristiche degli studi

<i>The extent and risk of knee injuries in children aged 9-14 with generalised joint hypermobility and knee joint hypermobility – the CHAMPS-study Denmark.</i> Junge et al. (2015) ^[55]	Studio prospettico di coorte – indagare l'entità e il rischio di infortuni al ginocchio in bambini con ipermobilità articolare generalizzata ed ipermobilità al ginocchio.	999 bambini tra i 9 e i 14 anni, 36 bambini sono risultati positivi per l'ipermobilità articolare generalizzata.	Ipermobilità articolare generalizzata (intesa come un punteggio alla Beighton 9 punti ^[6] ≥ 5).	Qualsiasi infortunio al ginocchio, divisi in traumatici o da overuse.	Non sono state trovate differenze statisticamente significative.
<i>Does severity or specific joint laxity influence clinical outcomes of anterior cruciate ligament reconstruction?</i> Kim et al. (2009) ^[40]	Studio prognostico di coorte – Identificare i fattori prognostici per gli outcomes clinici dopo la ricostruzione del LCA misurati con Lysholm scores ^[40] e IKDC scores ^[50] .	175 maschi e 97 femmine con lesione unilaterale del LCA senza altre lesioni legamentose associate.	Lassità articolare generalizzata (misurata col criterio di Beighton e Horan ^[13] , da punteggi da 0=lassità normale a 5=iperlassità).	Pazienti post ricostruzione del LCA.	È stata trovata una correlazione tra il grado di lassità legamentosa generalizzata e gli outcomes funzionali, ma non in proporzione alla somma dei test positivi per l'instabilità legamentosa generalizzata. Probabilmente perché l'aspetto più rilevante è l'iperestensione del ginocchio. Infatti l'iperestensione di ginocchio è stata valutata come il maggiore indicatore predittivo per la stabilità e la funzione post-operatoria del ginocchio. Inoltre l'innesto col tendine rotuleo sembra dare maggiore stabilità rispetto a quello con semitendinoso e gracile.
<i>Minimum two-year follow-up of anterior cruciate ligament reconstruction in patients with</i>	Studio retrospettivo –Indagare l'effetto della lassità legamentosa generalizzata sugli outcomes della ricostruzione del	163 pazienti che hanno subito la ricostruzione del LCA, divisi in 2 gruppi in base alla presenza (41) o assenza (122) di lassità legamentosa generalizzata, i due gruppi non presentano differenze statisticamente significative riguardo le variabili pre-operatorie.	Lassità legamentosa generalizzata (intesa come un punteggio alla Beighton 9 punti ^[6] ≥ 4, senza includere nella valutazione il	Pazienti post ricostruzione del LCA	La proporzione di menisectomie, rotture dell'innesto e rotture del LCA contralaterale sono maggiori nei pazienti con lassità legamentosa generalizzata, ma non in modo statisticamente significativo. Nei pazienti con lassità legamentosa generalizzata la stabilità è minore e gli outcomes funzionali peggiori. Inoltre il Lachman test, il Lysholm

Tabella 1 – Caratteristiche degli studi

<i>generalized joint laxity.</i> Kim et al. (2018) [56]	anni post-operazione.	I criteri di inclusione per i pazienti erano: età > 18 anni, prima ricostruzione a singolo fascio del LCA utilizzando il legamento rotuleo, lesione isolata del LCA, normale allineamento dell'arto inferiore e follow-up minimo di 2 anni.	ginocchio infortunato). I pazienti con un punteggio di 3 sono stati esclusi dallo studio per avere una chiara demarcazione tra assenza e presenza di lassità legamentosa generalizzata.		score e l'IKDC score hanno risultati peggiori in modo statisticamente significativo.
<i>Physiologic preoperative knee hyperextension is a predictor of failure in an anterior cruciate ligament revision cohort – a report from the MARS group.</i> MARS group (2018) [57]	Studio di coorte prospettico – Indagare se l'iperestensione di ginocchio sia un fattore di rischio per il fallimento dell'innesto dopo revisione della ricostruzione del LCA.	1145 pazienti sottoposti a revisione (a singolo fascio) dopo ricostruzione del LCA, il 91% ha fatto il follow-up a 2 anni, età media 26 anni, 374 soggetti con iperestensione di ginocchio, non ci sono differenze significative alla baseline tra i due gruppi (con o senza iperestensione).	Iperestensione passiva di ginocchio (>5°).	Fallimento dell'innesto dopo la revisione della ricostruzione del LCA.	L'iperestensione è un fattore predisponente per il fallimento dell'innesto dopo la revisione della ricostruzione del LCA (p=0,03).
<i>Profile of bilateral anterior cruciate ligament injuries: a retrospective follow-up study.</i>	Studio retrospettivo – Valutare il meccanismo di infortunio al LCA, i risultati chirurgici e radiografici in pazienti con lesione bilaterale con confronti	171 pazienti, 161 con lesione unilaterale del LCA, 10 con lesione bilaterale.	Joint laxity test [Allegato 4].	Lesioni unilaterali di LCA vs lesioni bilaterali.	Le lesioni bilaterali sono avvenute sempre durante lo sport, e la seconda lesione è sempre da non contatto. Lo score riferito alla lassità (diverso da quello di Beighton) è più alto nel gruppo che presenta l'infortunio bilaterale (p<0,05).

Tabella 1 – Caratteristiche degli studi

Motohashi (2004) ^[54]	pazienti con lesione unilaterale.	173 giocatrici di calcio ad alto livello.	Lassità legamentosa generalizzata (intesa come un punteggio ≥ 4 alla Beighton 9 punti ^[55]).	Qualsiasi tipo di infortunio agli arti inferiori (inteso come ogni volta che la giocatrice non riesce a partecipare all'allenamento o alla partita per almeno un giorno dopo il giorno dell'infortunio).	Sono stati riscontrati 53 infortuni a 45 ginocchia, tra cui 5 lesioni del LCA da non contatto. Nessuno dei fattori indagati sembra aumentare il rischio di lesioni al LCA o nuovi infortuni al ginocchio.
<i>Risk factors for lower extremity injuries in elite female soccer players.</i> Nilstad et al. (2014) ^[39]	Studio di coorte prospettico Indagare i fattori di rischio per gli infortuni agli arti inferiori nelle calciatrici di alto livello.	123 calciatrici.	Instabilità legamentosa generalizzata (intesa come un punteggio ≥ 4 alla Beighton 9 punti ^[55]).	Tutti gli infortuni (almeno un'assenza da allenamento o partita).	17 infortuni al ginocchio, 5 con più di un mese di assenza dallo sport, 3 lesioni del LCA. I soggetti che hanno subito infortuni avevano una maggiore lassità legamentosa generalizzata ($p=0,001$). Non è stato possibile studiare nello specifico le lesioni del LCA per il loro numero limitato.
<i>Injury risk factors in female european football. A prospective study of 123 players during one season.</i> Östenberg, Roos (2000) ^[56]	Studio di coorte prospettico – Indagare i fattori di rischio per gli infortuni nelle calciatrici.	18 studi prospettici con una scala oggettiva per misurare l'ipermobilità articolare generalizzata e che includessero partecipanti che facessero qualsiasi tipo di attività sportiva. 5 studi trattavano di infortuni al ginocchio.	Ipemobilità articolare generalizzata (negli studi inclusi sono state utilizzate 6 diverse misure).	Tutti gli infortuni agli arti inferiori.	Dai 5 studi che riportano infortuni al ginocchio risulta una significativa relazione tra ipermobilità e rischio di infortuni al ginocchio ($p=0,04$). 4 studi indagano nello specifico gli sport di contatto e mostrano un significativo aumento del rischio di infortuni al ginocchio nei soggetti ipermobili ($p=0,02$).
<i>Generalized joint hypermobility and risk of lower limb joint injury during sport: a systematic review with meta-analysis.</i>	Revisione sistematica con metanalisi – Indagare se i soggetti con ipermobilità articolare generalizzata presentano un maggior rischio di infortuni agli arti				

Tabella 1 – Caratteristiche degli studi

Pacey et al. (2010) ^[34]	inferiori durante lo sport.	Studio di coorte retrospettivo – Indagare se lassità legamentosa ed iperestensione di ginocchio siano fattori predisponenti per la lesione del LCA.	169 pazienti a cui sono state misurate lassità legamentosa generalizzata ed iperestensione di ginocchio (al ginocchio sano) prima che si sottoponessero alla ricostruzione del LCA. Questi dati sono stati comparati con un gruppo di controllo formato da 65 soggetti senza lesione del LCA.	Lassità legamentosa generalizzata (con la Beighton 9 punti ^[8] , considerando un punteggio > 6). Iperestensione di ginocchio misurata con un goniometro (considerata positiva se > 10°) o con le dita sotto il tallone (se è possibile mettere due dita o meno l'angolo è meno di 10°).	Lesioni del LCA.	La differenza di lassità legamentosa generalizzata tra il gruppo con lesione del LCA e il gruppo di controllo è statisticamente significativa (p<0,01). Anche per quanto riguarda l'iperestensione di ginocchio la differenza è statisticamente significativa (p<0,001).
Ramesh et al. (2005) ^[33]						
Risk factors for leg injuries in female soccer players: a prospective investigation during one outdoor season. Söderman et al. (2001) ^[60]	Studio di coorte prospettico – Indagare i possibili fattori di rischio per gli infortuni agli arti inferiori nelle calciatrici.	221 calciatrici.	Lassità legamentosa generalizzata (indicata come un punteggio ≥ 5 alla valutazione di Carter e Wilkinson ^[51]).	Tutti gli infortuni (almeno un'assenza da allenamento o partita).	Ci sono state 5 lesioni del LCA. La lassità legamentosa generalizzata aumenta in modo significativo il rischio di infortunio all'arto inferiore (p=0,02). Anche l'iperestensione di ginocchio quando è stata studiata separatamente si è mostrata un fattore di rischio significativo (p=0,03). Non sono state fatte analisi specifiche sulle lesioni del LCA a causa del numero ridotto. Quando i dati sono stati analizzati con la regressione logistica l'iperestensione di ginocchio si è dimostrata il più importante fattore di rischio per gli infortuni traumatici all'arto inferiore.	
Risk factors associated with noncontact	Studio di coorte prospettico – Valutare i fattori di	859 cadetti (739 maschi, 120 donne) osservati per 4 anni. Sono stati esclusi 339 soggetti dei 1198	Lassità articolare generalizzata	Tutti gli infortuni (valutati dallo staff medico)	Ci sono state 29 lesioni del LCA (21 negli uomini e 8 nelle donne), 5 delle lesioni avvenute negli uomini erano da contatto, le	

Tabella 1 – Caratteristiche degli studi

<i>injury of the anterior cruciate ligament – a prospective four-year evaluation of 859 west point cadets.</i> Uhorchak et al. (2003) ^[61]	rischio per le lesioni del LCA da non contatto in un'ampia popolazione atletica.	iniziali poiché non hanno completato i 4 anni o avevano una storia di lesione del LCA.	(punteggio ≥ 5 alla Beighton 9 punti ^[61]).		rimanenti 24 da non contatto. Comparando i soggetti che hanno subito la lesione del LCA e quelli senza lesione del LCA sono emerse differenze significative per quanto riguarda la lassità articolare generalizzata.
--	--	--	--	--	--

Tabella 1 – Caratteristiche degli studi

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA

Per valutare gli studi osservazionali è stata utilizzata la checklist STROBE. I punti relativi a titolo, abstract ed introduzione sono stati tutti seguiti, mentre per quanto riguarda i metodi:

- Solo due studi^[55-56] descrivono gli sforzi per limitare il rischio di bias;
- Nessuno ad eccezione di Akhtar et al.^[52] e Amraee et al.^[53] ha svolto calcoli per valutare la numerosità campionaria;
- Motohashi^[58] non ha illustrato i metodi statistici utilizzati;
- Nessuno studio è stato in grado di spiegare in modo completo come sono stati utilizzati i dati dei pazienti persi al follow-up.

Nella parte sui risultati invece:

- Solamente due studi^[39; 55] hanno utilizzato un flow diagram per descrivere il numero di partecipanti per ogni fase dello studio;
- 3 studi^[33; 53; 56] non hanno fornito le caratteristiche dei partecipanti allo studio;
- Solo uno studio^[55] fornisce le stime non bilanciante per i fattori confondenti e successivamente le stime bilanciate;
- Nessuno studio considera di traslare la stima di rischio relativo in rischio assoluto;

Per quanto riguarda la discussione:

- Tutti gli studi riassumono i risultati del lavoro in relazione agli obiettivi iniziali, Motohashi^[33] e Ramesh et al.^[58] non in modo esaustivo;
- 5 studi^[39-40; 55-57] rappresentano in modo completo i limiti del lavoro, altri tre^[59-61] lo fanno in modo parziale;
- Tutti gli studi danno un'interpretazione dei risultati sulla base delle ipotesi e delle evidenze presenti in letteratura, due^[33; 58] non in modo completo.

Solamente Junge et al.^[55] esplicitano in modo chiaro le fonti di finanziamento dello studio.

La revisione sistematica inclusa^[34] è stata valutata con la checklist PRISMA, gli autori si sono attenuti a tutti i punti della checklist ad eccezione del protocollo di revisione e della descrizione delle analisi statistiche aggiuntive.

Nella Tabella 2 e nella Tabella 3 sono rappresentate la checklist STROBE e la checklist PRISMA utilizzate per valutare la qualità metodologica. Per la compilazione delle tabelle è stata utilizzata la seguente legenda:

- Sì = **✓**;
- No = **X**;
- Parzialmente = **✓X**;
- Non valutabile = **NA**.

	Item No	Recommendation	Akthar et al. ^[52] (2015)	Amraee et al. ^[53] (2015)	Harner et al. ^[54] (1994)	Junge et al. ^[55] (2015)	Kim et al. ^[40] (2009)	Kim et al. ^[56] (2018)	MARS group ^[57] (2018)	Motomashi ^[58] (2004)	Nilstad et al. ^[39] (2014)	Ostenberg, Roos ^[59] (2000)	Ramesh et al. ^[33] (2005)	Söderman et al. ^[60] (2001)	Uhorchak et al. ^[61] (2003)
Title and abstract															
	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Introduction															
Background/ rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Methods															
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Tabella 2 – Valutazione degli studi osservazionali attraverso la checklist STROBE

[illegible]

[illegible]

Section/topic	#	Checklist item	Pacey et al. ^[34]
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	✓
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	✓X
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	✓
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	✓X
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	X
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	✓X
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	✓X
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	✓
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	✓X
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	✓
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	✓
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	✓X
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	✓
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	✓
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective	✓X

		reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	X
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	√X
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	√
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	√
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	√X
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	√
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	√X
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	X
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	√X
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	√
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	√
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	√

Tabella 3 – Valutazione della revisione sistematica con meta-analisi attraverso la checklist PRISMA

ANALISI DEGLI STUDI

Amraee et al.^[53]

Questo studio ha lo scopo di indagare se alcuni fattori relativi all'allineamento dell'arto inferiore possano essere predittivi di una lesione del legamento crociato anteriore. In particolare i soggetti inclusi nello studio sono 53 atleti maschi con una lesione completa da non contatto del LCA, non sottoposti a ricostruzione del legamento e valutati 21-84 giorni dopo l'infortunio. Nello specifico sono stati valutati:

- Navicular drop;
- ROM in dorsiflessione della caviglia;
- Rotazione interna tibiale;
- Iperestensione di ginocchio;
- Angolo Q;
- Intrarotazione d'anca;
- Antiversione d'anca.

Secondo i risultati di questo studio solamente la dorsiflessione della caviglia, l'intrarotazione e l'antiversione dell'anca sono predittori statisticamente significativi della lesione del legamento crociato anteriore con $p < 0,05$. Non è stata trovata correlazione tra la probabilità di infortunio al crociato anteriore e l'iperestensione del ginocchio, misurata attraverso un rotolino sotto il tallone ed un goniometro all'altezza del ginocchio.

Dal punto di vista metodologico i punti di forza di questo studio sono: la spiegazione accurata del processo di reclutamento dei soggetti, dei criteri di eleggibilità, della raccolta dei dati e l'aver calcolato la numerosità campionaria attraverso uno studio pilota.

Gli aspetti metodologicamente negativi sono il non aver discusso i limiti dello studio né i processi utilizzati per limitare i bias.

Gli autori confrontano pazienti con lesione bilaterale del legamento crociato anteriore e soggetti senza infortuni al ginocchio sui seguenti parametri:

- Lassità legamentosa del ginocchio;
- Rigidità degli hamstring;
- Ipermobilità articolare generalizzata;
- Storia familiare di lesioni legamentose al ginocchio;
- Misure specifiche della gola intercondiloidea e dei condili attraverso la TC.

Ci sono differenze statisticamente significative per quanto riguarda:

- La storia familiare di lesioni del LCA ($p < 0,01$);
- La flessibilità dell'articolazione metacarpofalangea dell'indice ($p < 0,01$), ma non ci sono differenze statisticamente significative per gli altri due test per l'ipermobilità articolare (iperestensione di gomito e del pollice sull'avambraccio);
- L'ampiezza della gola intercondiloidea è minore in modo statisticamente significativo ($p < 0,05$) nei pazienti con lesione del LCA rispetto ai controlli.

Per quanto riguarda l'ipermobilità articolare in conclusione gli autori ritengono che possa avere solo un minimo ruolo nell'eziologia degli infortuni al legamento crociato anteriore.

I punti di forza di questo studio sono la chiara descrizione delle caratteristiche dei partecipanti e della valutazione dei fattori predisponenti. Purtroppo però gli autori non espongono in maniera completa la parte relativa al follow-up non indicando il numero di partecipanti ad ogni fase dello studio. Inoltre non hanno calcolato la numerosità campionaria necessaria, né discusso i limiti dello studio e le procedure adottate per evitare possibili bias.

Lo scopo di questo studio è quello di indagare i fattori di rischio per gli infortuni agli arti inferiori in un gruppo di calciatrici della massima serie norvegese. Sono stati valutati:

- Storia di infortuni al LCA;
- Forza di quadricipite e hamstring;
- Forza degli abduttori d'anca;
- Massima forza espressa in una ripetizione alla Leg press;
- Equilibrio dinamico attraverso lo Star Excursion Balance Test;
- Valgo dinamico di ginocchio nell'atterraggio da un salto;
- Lassità legamentosa articolare del ginocchio;
- Lassità legamentosa generalizzata;
- Pronazione del piede.

Dopo l'analisi di questi fattori che ha preceduto l'inizio della stagione agonistica le atlete sono state monitorate per tutta la stagione ed erano tenute a riportare ogni tipo di infortunio attraverso un SMS.

Da questo studio risulta che il ginocchio è la parte corporea che subisce più frequentemente infortuni, ma nessuno dei fattori indagati risulta predittivo.

Metodologicamente parlando questo studio presenta molti punti deboli. Gli autori non esprimono in modo diretto gli obiettivi dello studio, non hanno effettuato calcoli per la numerosità campionaria, né descritto i metodi utilizzati per ridurre il rischio di bias. Inoltre non indicano chiaramente le ragioni per cui per alcune partecipanti mancano delle valutazioni e come sono stati utilizzati i dati dei soggetti persi al follow-up.

I punti di forza di questo articolo sono la presenza del flow diagram per descrivere il numero di soggetti in ogni fase dello studio, la presentazione dettagliata delle caratteristiche delle partecipanti e la discussione dei limiti del lavoro svolto.

Gli autori hanno reclutato per il loro studio delle calciatrici svedesi con lo scopo di valutare i fattori di rischio per gli infortuni. Sono stati indagati:

- Lassità legamentosa generalizzata;
- BMI;
- Forza isocinetica di quadricipite ed hamstring;
- Capacità aerobica;
- Test di performance funzionale (one leg-hop for distance^[62]; vertical jump^[63]; square-hop^[64]).

Le differenze statisticamente significative tra il gruppo di calciatrici che non aveva subito infortuni e quelle infortunate riguardano: la lassità legamentosa generalizzata ($p = 0,001$) e, quando indagata, la lassità legamentosa del ginocchio ($p = 0,05$). Inoltre la lassità legamentosa generalizzata è emersa come un fattore predittivo significativo per gli infortuni al ginocchio. Non è stato possibile effettuare analisi statistiche relativamente alle lesioni del crociato poiché ce ne sono state solamente 3.

Gli aspetti metodologici positivi di questo studio sono: la descrizione accurata della selezione del campione e delle valutazioni effettuate, la parziale discussione dei limiti del lavoro svolto e l'interpretazione generale dei risultati sulla base di ciò che è già presente in letteratura.

I punti deboli sono: la mancata valutazione della numerosità campionaria, della spiegazione di come sono stati utilizzati i dati dei soggetti persi al follow-up e delle possibili fonti di bias.

In questo studio le calciatrici appartenenti a team svedesi sono state sottoposte a valutazioni relative a:

- Lassità legamentosa generalizzata;

- Lassità legamentosa del ginocchio (Lachman test e varo-valgo);
- Angolo Q;
- Lassità legamentosa di caviglia;
- Dorsiflessione di caviglia;
- Flessibilità degli hamstring;
- Forza muscolare di quadricipite e hamstring;
- Equilibrio posturale.

Le calciatrici sono state seguite per una stagione registrando il numero e il tipo di infortuni.

I fattori che aumentano il rischio di infortuni agli arti inferiori sono:

- Lassità legamentosa generalizzata ($p = 0,02$);
- Equilibrio posturale ($p = 0,04$);
- Iperestensione del ginocchio (nei casi in cui è stata studiata separatamente) ($p = 0,03$).

Ci sono state 5 lesioni del LCA, ritenute troppo poche per effettuare analisi statistiche specifiche. Tutte e 5 le calciatrici che hanno subito una lesione del LCA non avevano lassità legamentosa generalizzata, ma in due casi è stata rilevata iperestensione di ginocchio.

Questo studio metodologicamente presenta delle pecche: non vengono illustrate le modalità utilizzate per ridurre le possibili fonti di bias, non viene calcolata la numerosità campionaria e non è presente una chiara illustrazione delle partecipanti per ogni fase dello studio.

I punti di forza sono: la descrizione delle procedure per la selezione e valutazione delle partecipanti, la parziale discussione dei limiti dello studio e l'interpretazione dei risultati ottenuti in relazione alla letteratura esistente.

Questi autori hanno pubblicato una revisione sistematica con meta-analisi per cercare di capire se chi ha lassità legamentosa generalizzata possa incorrere in un maggiore rischio di infortuni agli arti inferiori praticando sport. Nei 18 studi inclusi venivano indagati:

- Infortuni alla caviglia (4 studi);
- Infortuni al ginocchio (3 studi);
- Infortuni agli arti inferiori (1 studio);
- Infortuni ad ogni parte del corpo (10 studi).

In totale 5 studi riportavano dati relativi ad infortuni al ginocchio e da questi 5 studi emerge una significativa correlazione tra lassità legamentosa generalizzata e rischio di infortuni al ginocchio ($p = 0,04$). Per quanto riguarda gli altri infortuni non si riscontrano correlazioni statisticamente significative tra il rischio di infortunio e la lassità legamentosa generalizzata.

Inoltre gli autori affermano che ci sia un maggiore rischio di lesione del legamento crociato anteriore nei soggetti con iperestensione di ginocchio, e che il rischio di infortuni al ginocchio per i soggetti con lassità legamentosa generalizzata sia ancora maggiore se praticano sport di contatto.

Secondo gli autori la motivazione alla base del maggior rischio di infortuni al ginocchio nei soggetti con lassità legamentosa generalizzata è che ci sia un minimo controllo attivo della rotazione e nessun controllo attivo dei movimenti in varo-valgo, per questo motivo tutto ricade sulle strutture legamentose.

Dal punto di vista metodologico questo studio ha molti punti di forza. In particolare descrive nei dettagli la ricerca sulle banche dati in modo che possa essere riprodotta, le procedure di estrazione dei dati, i limiti dello studio e dà un'interpretazione globale ed accurata dei risultati ottenuti confrontandoli con la letteratura esistente.

L'unico aspetto negativo è l'assenza di un protocollo per la revisione. Inoltre questo studio non è specifico per gli infortuni al ginocchio, ma tratta tutti gli infortuni agli arti inferiori.

Ramesh et al.^[33]

In questo studio vengono indagati la lassità legamentosa generalizzata e l'iperestensione di ginocchio, valutando quello non infortunato, in 169 pazienti prima della ricostruzione del LCA. Inoltre questi dati vengono confrontati con un campione di 65 soggetti della stessa età e genere ma senza infortuni al legamento crociato anteriore.

Per quanto riguarda la lassità legamentosa generalizzata la differenza tra i due gruppi è statisticamente significativa ($p < 0,01$), con una maggiore percentuale di soggetti con lassità legamentosa generalizzata nel gruppo con lesione del LCA. Anche l'iperestensione di ginocchio è presente in modo maggiore nei pazienti in attesa della ricostruzione del legamento crociato anteriore ($p < 0,001$).

Gli autori affermano che è possibile che i pazienti con iperestensione di ginocchio abbiano un'alterata sensibilità propriocettiva.

Metodologicamente parlando questo studio presenta diverse carenze. Non vengono descritte chiaramente le ipotesi, le procedure per ridurre i possibili bias, le analisi statistiche utilizzate e le caratteristiche dei soggetti inclusi. Inoltre non viene calcolata la numerosità campionaria e nella discussione i risultati vengono solo parzialmente interpretati in relazione ai dati già esistenti in letteratura e non vengono esposti i limiti dello studio.

Il punto di forza è l'accurata spiegazione dei metodi di reclutamento e valutazione dei soggetti.

Motohashi^[58]

In questo studio vengono confrontati pazienti con lesione bilaterale del legamento crociato anteriore, con lesione unilaterale e soggetti senza lesione del LCA. I dati che vengono comparati tra i due gruppi riguardano:

- Lassità legamentosa generalizzata;
- Angolo femorotibiale in stazione eretta e ampiezza della gola intercondilea.

In tutti i casi indagati il secondo infortunio è da non contatto.

Il laxity score [Allegato 4] è maggiore in maniera statisticamente significativa nei pazienti con lesione bilaterale rispetto a quelli con lesione unilaterale ($p < 0,05$). L'ampiezza della gola intercondiloidea invece è inferiore in modo statisticamente significativo ($p < 0,05$) nei pazienti con lesione bilaterale rispetto agli altri due gruppi di soggetti.

Purtroppo questo studio dal punto di vista metodologico evidenzia molti limiti: non vengono espressi chiaramente gli obiettivi dello studio, i criteri di eleggibilità e i metodi di selezione dei soggetti, le analisi statistiche effettuate, i dati persi al follow-up e i limiti dello studio. Inoltre non viene calcolata la numerosità campionaria né vengono descritti i processi per ridurre le fonti di bias.

Uhorchak et al.^[61]

In questo studio prospettico di coorte vengono valutati i fattori di rischio per le lesioni da non contatto del LCA in un campione di 859 cadetti.

I fattori indagati sono:

- Stabilità del ginocchio;
- Lassità articolare di ginocchio;
- Lassità legamentosa generalizzata;
- Flessibilità degli hamstring;
- BMI;
- Ampiezza della gola intercondiloidea;
- Forza di estensori e flessori di ginocchio.

Lo studio è durato 4 anni, nei quali i soggetti sono stati monitorati ed ogni infortunio è stato registrato.

In totale ci sono state 29 lesioni del legamento crociato anteriore, 24 lesioni da non contatto. I seguenti fattori di rischio sono risultati statisticamente rilevanti: BMI, ampiezza della gola intercondiloidea, lassità legamentosa generalizzata e lassità articolare di ginocchio.

Gli autori concludono che negli uomini i più importanti fattori predittivi sono l'ampiezza della gola intercondiloidea e la lassità legamentosa generalizzata, nelle donne a questi due fattori si aggiunge il BMI.

I punti di forza di questo studio sono: una buona descrizione dei criteri di selezione e valutazione dei soggetti, delle valutazioni a cui sono stati sottoposti i partecipanti e dell'interpretabilità dei risultati in relazione alla letteratura esistente.

I punti deboli sono il mancato calcolo della numerosità campionaria, l'assenza di spiegazioni su come ridurre le possibili fonti di bias e dei dati mancanti ai follow-up.

Junge et al.^[55]

Questo studio valuta il rischio di infortuni al ginocchio in bambini ed adolescenti (9-14 anni) con lassità legamentosa generalizzata. Ogni settimana veniva inviato un SMS ai genitori dei ragazzi per valutare se i soggetti avessero avuto dolore o infortuni; in questo modo veniva registrata anche la quantità di attività sportiva praticata dai ragazzini.

Non sono state trovate associazioni significative tra la lassità legamentosa generalizzata e il numero totale o il tipo di infortuni al ginocchio.

Dal punto di vista metodologico questo studio ha solo qualche pecca, infatti non è stata calcolata la numerosità campionaria e non è descritto in modo estremamente chiaro l'utilizzo dei dati persi al follow-up né il numero di pazienti persi per ogni fase dello studio.

I punti di forza sono molti, in particolare c'è una parziale illustrazione dei metodi utilizzati per ridurre le possibili fonti bias, mentre vengono ampiamente descritti i criteri di selezione e valutazione dei soggetti, le analisi statistiche applicate, i limiti dello studio e l'interpretabilità in relazione ai dati presenti in letteratura.

Gli autori in questo studio comparano gli outcomes clinici dopo la ricostruzione del LCA con diversi innesti in pazienti con lassità legamentosa generalizzata. I soggetti inclusi sono 272 con un follow-up di 24 mesi, i parametri valutati sono:

- Lassità legamentosa generalizzata;
- Outcomes funzionali (Lysholm scores^[49], IKDC^[50]);
- Traslazione anteriore della tibia.

Nei soggetti con lassità legamentosa generalizzata la traslazione anteriore post-operatoria della tibia è maggiore in maniera statisticamente significativa ($p = 0,001$). Gli outcomes funzionali nel pre-operatorio sono simili tra i soggetti con lassità legamentosa generalizzata e quelli senza lassità, mentre nel post-operatorio sono peggiori in caso di lassità legamentosa generalizzata (IKDC $p = 0,001$; Lysholm scores $p = 0,013$).

Quando la lassità legamentosa generalizzata e quella articolare specifica sono state indagate come variabili indipendenti, solo l'iperestensione di ginocchio è risultata predittiva della stabilità post-operatoria ($p = 0,001$), dei punteggi alla Lysholm ($p = 0,017$) e alla IKDC ($p = 0,008$).

L'innesto col tendine rotuleo e bratta ossea sembra fornire maggiore stabilità rispetto a quello con semitendinoso e gracile ($p = 0,008$).

Per quanto riguarda la qualità metodologica questo studio ha diversi punti di forza, infatti è presente un'accurata descrizione di tutti i processi utilizzati per la selezione e la valutazione dei soggetti, delle caratteristiche dei pazienti inclusi e delle analisi statistiche utilizzate. Inoltre nella discussione sono ampiamente illustrati i limiti dello studio e l'interpretabilità dei risultati in relazione alla letteratura esistente.

I limiti di questo studio sono rappresentati dall'assenza del calcolo della numerosità campionaria e delle procedure volte a ridurre il rischio di bias.

In questo studio vengono inclusi solo soggetti sottoposti ad intervento di ricostruzione primaria del LCA a singolo fascio utilizzando il tendine rotuleo e la bratta ossea. I parametri valutati sono stati:

- Complicazioni post-operatorie (fallimento dell'innesto, meniscectomia, rottura del LCA controlaterale);
- Stabilità del ginocchio (Lachman test e pivot-shift);
- Traslazione anteriore della tibia (confrontata tra le due ginocchia);
- Outcomes funzionali (Lysholm scores^[49] e IKDC^[50]);
- Valutazioni radiografiche (in accordo con la IKDC radiographic assessment scale^[50]).

I follow-up sono stati effettuati dopo 2, 5 e 8 anni.

Al follow-up dei 2 anni i pazienti inclusi sono stati 122 senza lassità legamentosa generalizzata (GLL) e 41 con GLL, a quello dopo 5 anni 97 soggetti senza GLL e 33 con GLL, a 8 anni 81 senza GLL e 27 con GLL.

Dopo 2 anni non ci sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda il numero di soggetti che ha subito il fallimento dell'innesto o la lesione del LCA controlaterale, né per quanto riguarda il pivot-shift ($p = 0,052$) e le valutazioni radiografiche ($p = 0,416$). Ci sono differenze statisticamente significative per Lachman test ($p = 0,015$), traslazione anteriore ($p = 0,029$), Lysholm score ($p = 0,021$) e IKDC ($p = 0,027$).

A 5 e 8 anni le differenze statisticamente significative sono le stesse dei due anni, ma aumenta il divario tra i due gruppi poiché nei soggetti con lassità legamentosa generalizzata le variabili valutate, in particolare la traslazione anteriore della tibia, il Lysholm score e l'IKDC peggiorano nel tempo.

La conclusione degli autori è che i pazienti con lassità legamentosa generalizzata hanno meno stabilità e peggiori outcomes funzionali rispetto a quelli senza GLL. Inoltre nei

soggetti con GLL la stabilità anteriore del ginocchio e gli outcomes funzionali peggiorano nel tempo e c'è una più alta percentuale di meniscectomie, fallimenti dell'innesto e lesioni del LCA controlaterale, senza però raggiungere la significatività statistica.

La qualità metodologica di questo studio ha come punti di forza una buona rappresentazione dei criteri di selezione e valutazione dei partecipanti e delle analisi statistiche utilizzate. Anche nella discussione gli autori illustrano dettagliatamente i limiti dello studio e l'interpretabilità dei risultati ottenuti alla luce delle evidenze scientifiche disponibili. Inoltre vengono parzialmente descritte le procedure volte a ridurre i possibili bias.

Per quanto riguarda i punti deboli non è stata calcolata la numerosità campionaria e le caratteristiche dei pazienti inclusi non sono descritte approfonditamente.

MARS group^[57]

In questo studio gli autori ipotizzano che l'iperestensione di ginocchio $> 5^\circ$ sia un fattore di rischio per il fallimento dell'innesto dopo intervento di ricostruzione del legamento crociato anteriore. Sono stati inclusi solo i soggetti sottoposti a ricostruzione del LCA a singolo fascio con un follow-up di 2 anni e l'iperestensione di ginocchio è stata misurata sotto anestesia.

Da questo studio emergono tre variabili predittive del fallimento dell'innesto:

- Giovane età ($p = 0,002$);
- Uso di allograft ($p = 0,003$)
- Iperestensione di ginocchio $> 5^\circ$ ($p = 0,03$).

Dal punto di vista metodologico questo studio ha come unici punti deboli la mancanza del calcolo per la numerosità campionaria, dei metodi utilizzati per ridurre i possibili bias e di dati accurati riguardo i pazienti persi al follow-up.

La selezione e valutazione dei soggetti è descritta in modo completo, come anche i limiti dello studio e l'interpretabilità dei risultati in relazione alla letteratura relativa all'argomento.

Akhtar et al.^[52]

Gli autori indagano la correlazione tra lassità legamentosa generalizzata e necessità di revisione dell'intervento di ricostruzione del LCA. Questo studio comprende tre gruppi formati da: 142 soggetti sottoposti a ricostruzione primaria del LCA seguiti con un follow-up a 4 anni, 44 soggetti sottoposti a revisione dell'intervento di ricostruzione del LCA e un gruppo di controllo formato da 70 soggetti senza infortuni al ginocchio.

Il parametro valutato e confrontato tra i 3 gruppi è stata la lassità legamentosa generalizzata, che risulta maggiore in modo statisticamente significativo nel gruppo sottoposto a ricostruzione primaria del LCA ($p = 0,002$) e nel gruppo sottoposto a revisione ($p < 0,001$) rispetto al gruppo di controllo. Anche tra il gruppo sottoposto a revisione e quello sottoposto a ricostruzione primaria c'è una differenza statisticamente significativa ($p = 0,01$) con maggiore lassità legamentosa generalizzata nel gruppo sottoposto a revisione.

Secondo gli autori uno dei problemi della ricostruzione del LCA in pazienti con lassità legamentosa generalizzata è che utilizzando l'autograft anche il tessuto dell'innesto potrebbe essere più lasso del normale. Per questo motivo viene suggerito l'uso di allograft in pazienti con lassità legamentosa generalizzata.

Questo articolo ha molti punti di forza per quanto riguarda la qualità metodologica. È uno dei pochi lavori tra quelli compresi in questa revisione in cui è stato effettuato il calcolo della numerosità campionaria. Inoltre le caratteristiche del campione e delle procedure analizzate sono descritte in modo chiaro, così come l'interpretabilità dei risultati ottenuti.

Gli unici punti deboli sono la mancata illustrazione dei processi volti a ridurre il rischio di bias e dei limiti dello studio.

DISCUSSIONE

I risultati di questa revisione sono coerenti con l'ipotesi che la lassità legamentosa generalizzata e l'iperestensione di ginocchio siano correlati ad un maggiore rischio di infortuni al legamento crociato anteriore^[33-34; 58-61], di fallimento dell'innesto o necessità di revisione dopo ricostruzione del LCA^[52;57] e a peggiori outcomes post-operatori^[40;56].

In particolare per quanto riguarda gli outcomes e il decorso post-operatorio tutti gli studi inclusi in questa revisione concordano che la lassità legamentosa generalizzata e l'iperestensione di ginocchio siano fattori predittivi negativi. Infatti gli autori consigliano di analizzare accuratamente il paziente prima dell'operazione per scegliere la tecnica chirurgica migliore e valutare i possibili rischi. Nello studio di Kim et al.^[40] i risultati indicano che utilizzare come autograft il tendine rotuleo con la bratta ossea fornisca maggiore stabilità.

In un altro studio^[52] gli autori esprimono l'idea che in caso di ipermobilità articolare generalizzata l'autograft possa non essere la scelta migliore, poiché anche il tessuto tendineo dell'autograft potrebbe essere eccessivamente lasso e non sufficientemente resistente al carico. È necessario svolgere ulteriori studi per comprendere il tipo di tecnica e allograft migliore per questi pazienti.

Per quanto riguarda invece la lassità legamentosa generalizzata come fattore predittivo di lesione del LCA quattro studi non hanno rilevato correlazioni statisticamente significative.

Nel dettaglio uno studio^[53] afferma che l'iperestensione di ginocchio non sia predittiva di lesione del legamento crociato da non contatto negli uomini. Questo studio metodologicamente parlando ha pochi punti deboli, tuttavia è stato fatto su una popolazione specifica e in letteratura non sono presenti studi con cui confrontarlo su una popolazione così ristretta.

Anche lo studio di Junge et al.^[55] non ha rilevato associazioni statisticamente significative tra la lassità legamentosa generalizzata e il numero o tipo di infortuni al ginocchio in bambini e adolescenti tra i 9 e i 14 anni. Dal punto di vista metodologico lo studio è stato eseguito bene, ma anche in questo lavoro la popolazione è molto specifica e inoltre la

lassità legamentosa in questi soggetti varia nel tempo. Gli autori infatti affermano di aver trovato punteggi diversi al Beighton test^[8] nelle due valutazioni effettuate.

Harner et al.^[54] affermano che l'ipermobilità abbia solo un minimo ruolo nell'eziologia delle lesioni del LCA. Infatti dei 3 test effettuati per indagare l'ipermobilità articolare generalizzata solo uno differisce in modo statisticamente significativo tra il gruppo con lesione del LCA e quello di controllo. Tuttavia anche questo studio ha diversi punti deboli dal punto di vista metodologico.

Anche lo studio di Nilstad et al.^[39] non riporta né la lassità legamentosa generalizzata né la lassità articolare di ginocchio come fattori predittivi di infortunio al ginocchio. Rispetto agli altri due studi^[59-60] che avevano come popolazione di riferimento delle calciatrici ha diverse mancanze metodologiche. Nello studio di Ostenberg^[59] la lassità legamentosa generalizzata risulta essere un fattore predittivo di infortunio al ginocchio, mentre Soderman et al.^[60] indagano sia la lassità legamentosa generalizzata che l'iperestensione di ginocchio ed entrambi sono fattori predittivi di infortuni agli arti inferiori. In entrambi questi lavori^[59-60] non è stato possibile effettuare analisi statistiche specifiche sulle lesioni del LCA poiché erano in numero troppo ridotto.

Gli studi rimanenti indicano la lassità legamentosa generalizzata come un fattore predittivo di lesione del legamento crociato anteriore. Uhorchak et al.^[61] prendono come popolazione di riferimento 859 cadetti e i risultati confermano l'ipotesi dello studio, cioè che lassità legamentosa generalizzata e lassità di ginocchio siano predittivi di lesione del legamento crociato anteriore da non contatto. Dal punto di vista metodologico questo studio ha in percentuale uguale punti positivi e deboli, purtroppo ciò non vale per gli studi di Motohashi^[58] e Ramesh^[33] che hanno diverse pecche metodologiche. Motohashi^[58] confronta soggetti con lesione unilaterale del LCA e soggetti con lesione bilaterale e risulta che la lassità legamentosa generalizzata è maggiore in modo statisticamente significativo nei soggetti con lesione bilaterale. Ramesh et al.^[33] invece confrontano un gruppo di pazienti con lesione del LCA e un gruppo di controllo senza infortuni al ginocchio e i risultati indicano che sia la lassità legamentosa generalizzata che l'iperestensione di ginocchio sono maggiori in modo statisticamente significativo nei soggetti con lesione del LCA.

L'ultimo studio incluso è una revisione sistematica con meta-analisi^[34] ed ha molti punti di forza dal punto di vista metodologico, purtroppo indaga in generale gli infortuni agli arti inferiori e non nel dettaglio quelli al ginocchio, solo 3 studi dei 18 inclusi sono specifici per il ginocchio. I risultati comunque mostrano una relazione statisticamente significativa tra lassità legamentosa generalizzata e rischio di infortuni al ginocchio.

In letteratura altri studi supportano la correlazione tra lassità legamentosa generalizzata e rischio di infortuni agli arti inferiori. Gli studi di Vaishya et al.^[65] e Myer et al.^[36] indicano la presenza maggiore di GLL nei soggetti con lesione del legamento crociato anteriore, mentre lo studio di Sueyoshi et al.^[66] ha come popolazione specifica delle pallavoliste e mostra come i soggetti con una storia di distorsioni multiple abbiano punteggi maggiori al Beighton and Horan joint mobility index^[13].

Tuttavia come mostrato dai risultati di questa revisione alcuni studi indicano che non c'è correlazione statisticamente significativa tra lassità legamentosa generalizzata e rischio di infortunio al LCA, per questo motivo è necessario effettuare ulteriori ricerche che abbiano un campione con adeguata numerosità.

CONCLUSIONI

In letteratura non sono presenti molti studi in relazione alla correlazione tra lassità legamentosa generalizzata e rischio di infortuni al legamento crociato anteriore. Gli studi presenti hanno tutti dei punti deboli dal punto di vista metodologico, inoltre spesso non trattano nello specifico la lesione del LCA ma tutti gli infortuni all'arto inferiore.

Per quanto riguarda il rischio di infortuni al ginocchio sembra sia maggiore nei soggetti con lassità legamentosa generalizzata e/o iperestensione di ginocchio, anche se non tutti gli studi hanno trovato una relazione statisticamente significativa.

Nel caso invece di ricostruzione del legamento crociato anteriore gli studi inclusi indicano in modo unanime un maggior rischio di fallimento dell'innesto, necessità di revisione dell'intervento chirurgico e peggiori outcomes post-operatori. Inoltre sembra che l'intervento effettuato utilizzando tendine rotuleo e bratta ossea garantisca maggiore stabilità.

LIMITI

Il lavoro di selezione degli studi e di valutazione della qualità metodologica è stato svolto da un unico revisore.

Molti degli studi inclusi hanno delle pecche dal punto di vista metodologico e in questa revisione la qualità metodologica è stata valutata attraverso due checklist normalmente utilizzate per la stesura dei lavori e non per valutarne la qualità metodologica.

Purtroppo non tutti gli studi inclusi parlano in modo specifico della lesione del legamento crociato anteriore, alcuni infatti indagano in generale il rischio di infortuni agli arti inferiori.

KEY POINTS

- I soggetti con lassità legamentosa generalizzata o iperestensione di ginocchio sembrano essere a maggior rischio di infortuni al ginocchio;
- La ricostruzione del legamento crociato anteriore nei pazienti con lassità legamentosa generalizzata o iperestensione di ginocchio ha maggior rischio di fallimento dell'innesto, necessità di revisione dell'intervento e peggiori outcomes post-operatori;
- In caso di ricostruzione del legamento crociato anteriore in soggetti con lassità legamentosa generalizzata è necessario valutare accuratamente il miglior tipo di intervento possibile, meglio utilizzare l'autograft con tendine rotuleo e bratta ossea o l'allograft;
- È necessario approfondire l'argomento con ulteriori studi di qualità metodologica maggiore per ottenere evidenze più significative.

REFERENCES

- [1] Grahame R. Hypermobility and hypermobility syndrome. In: Keer R, Grahame R, editors. Hypermobility syndrome—recognition and management for physiotherapists. London: Butterworth-Heinemann; 2003a (chapter 1). p. 1–14.
- [2] Grahame R. The hypermobility syndrome. *Annals of Rheumatological Diseases* 1990; 49:199–200.
- [3] Cherpel A, Marks R. The benign joint hypermobility syndrome. *New Zealand Journal of Physiotherapy* 1999; 27(3):9–22.
- [4] Dolan A, Hart D, et al. The relationship of joint hypermobility, bone mineral density and osteoarthritis in the general population: the Chingford study. *Journal of Rheumatology* 2003; 30:799–803.
- [5] Birrell FN, Adebajo A, et al. High prevalence of joint laxity in West Africans. *Br J Rheumatol.* 1994; 33:56-59.
- [6] Jessee EF, Owen DS, Sagar KB. The benign hypermobility syndrome. *Arthritis Rheum.* 1980; 23:1053-1056.
- [7] Murray KJ. Hypermobility disorders in children and adolescents. *Best Prac Res Clin Rheumatol.* 2006; 20:329-351.
- [8] Beighton PH, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Annals Rheumatic Diseases* 1973; 32:413–8.
- [9] Beighton PH, Horan F. Orthopedic aspects of the Ehlers–Danlos syndrome. *J Bone Joint Surg (Br)* 1969; 51:444–53.
- [10] Grahame R, Bravo JF, et al. Chapter 2 — What is the joint hypermobility syndrome? JHS from the cradle to the grave. *Hypermobility, Fibromyalgia and Chronic Pain.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 2010 19–33.
- [11] Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobility syndrome: review of the literature. *J Rheumatol* 2007; 34(4):804–9.

- [12] Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on reproducible and valid tests? A review of the literature. *J Rheumatol* 2007; 34(4):798–803.
- [13] Juul-Kristensen B, Rogind H, et al. Inter-examiner reproducibility of tests and criteria for generalized joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome. *Rheumatology* 2007 Dec 1; 46(12):1835–41.
- [14] Ross J, Grahame R. Joint hypermobility syndrome. *BMJ* Jan 2011; 20(342).
- [15] Simpson MM. Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *J Am Osteopath Assoc* 2006 Sep 1; 106(9):531–6.
- [16] Hakim A, Grahame R. Joint hypermobility. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17(6):989–1004.
- [17] Baum J, Larsson LG. Hypermobility syndrome — new diagnostic criteria. *J Rheumatol* 2000; 27(7):1585–6.
- [18] Smits-Engelsman B, Klerks Mt, Kirby A. Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children. *J Pediatr* 2011; 158(1):119–23.
- [19] Aziz Q, Bankes MJK, et al. Contributors. *Hypermobility, Fibromyalgia and Chronic Pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2010 vii–x.
- [20] Simmonds J.V., Keer R.J. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Manual Therapy* 12 (2007) 298–309.
- [21] Grahame R. Hypermobility and the heritable disorders of connective tissue. In: Keer R, Grahame R, editors. *Hypermobility syndrome— recognition and management for physiotherapists*. London: Butterworth-Heinemann; 2003b (chapter 2). p. 15–26.
- [22] Adib N, Davies K, et al. Joint hypermobility syndrome in childhood: a not so benign multisystem disorder? *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44:744-750.
- [23] Bjordal JM, Arnly F, et al. Epidemiology of anterior cruciate ligament injuries in soccer. *Am J Sports Med* 1997; 25:341–345.

- [24] Granan LP, Bahr R, et al. Development of a national cruciate ligament surgery registry: the Norwegian national knee ligament registry. *Am J Sports Med* 2008; 36:308–315.
- [25] Prodromos CC, Han Y, et al. A meta-analysis of the incidence of anterior cruciate ligament tears as a function of gender, sport, and a knee injury-reduction regimen. *Arthroscopy* 2007; 23:1320–1325.
- [27] Gianotti SM, Marshall SW, et al. Incidence of anterior cruciate ligament injury and other knee ligament injuries: a national population-based study. *J Sci Med Sport* 2009; 12:622–627.
- [28] Gottlob CA, Baker CL. Anterior cruciate ligament reconstruction: socioeconomic issues and cost effectiveness. *Am J Orthop (BelleMeade NJ)* 2000; 29:472–476.
- [29] Gottlob CA, Baker CL, et al. Cost effectiveness of anterior cruciate ligament reconstruction in young adults. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 367:272–282.
- [30] Lohmander LS, Englund PM, et al. The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2007; 35:1756–1769.
- [31] Griffin LY, Agel J, et al. Noncontact anterior cruciate ligament injuries: Risk factors and prevention strategies. *J Am Acad Orthop Surg* 8: 141–150, 2000.
- [32] Nicholas JA. Injuries to knee ligaments. Relationship to looseness and tightness in football players. *JAMA* 1970; 212:2236–9.
- [33] Ramesh, Von Arx O, et al. The risk of anterior cruciate ligament rupture with generalised joint laxity. *J Bone Joint Surg (Br)* 2005; 87(B):800–3.
- [34] Pacey V, Nicholson LL, et al. Winner of the 2009 Systematic Review Competition: generalized joint hypermobility and risk of lower limb joint injury during sport: a systematic review with meta-analysis. *Am J Sports Med* 2010; 38(7):1487–97.
- [35] Vaishya R, Hasija R. Risk of anterior cruciate ligament rupture with generalized joint laxity following trauma. *Apollo Med* 2009; 6(1):13–5.

- [36] Myer GD, Ford KR, et al. The effects of generalized joint laxity on risk of anterior cruciate ligament injury in young female athletes. *Am J Sports Med* 2008; 36(6):1073–80.
- [37] Donaldson PR. Does generalized joint hypermobility predict joint injury in sport? A review. *Clin J Sport Med* 2012; 22(1):77–8.
- [38] Smith R, Damodaran AK, et al. Hypermobility and sports injuries in junior netball players. *Br J Sports Med* 2005; 39(9):628–31.
- [39] Nilstad A, Andersen TE, et al. Risk factors for lower extremity injuries in elite female soccer players. *The American journal of sports medicine*. 2014; 42(4):940–8.
- [40] Kim SJ, Moon HK, et al. Does severity of specific joint laxity influence clinical outcomes of anterior cruciate ligament reconstruction? *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468(4):1136-1141.
- [41] Larson CM, Bedi A, Dietrich ME, et al. Generalized hypermobility, knee hyperextension, and outcomes after anterior cruciate ligament reconstruction: prospective, case controlled study with mean 6 years follow-up. *Arthroscopy*. 2017; 33(10):1852-1858.
- [42] Kalenak A, Morehouse CA. Knee stability and knee ligament injuries. *JAMA*. 1975; 234:1143-1145.
- [43] Godshall RW. The predictability of athletic injuries: an eight year study. *J Sports Med* 1975; 3:50-4.
- [44] Moretz JA, Walters R, Smith L. Flexibility as a predictor of knee injuries in college football players. *Phys Sportsmed* 1982; 10:93-7.
- [45] Kim SJ, Kim TE, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction in patients who have excessive joint laxity. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Apr; 90 (4):735-41.
- [46] Von Elm E., Altman D.G., et al. STROBE Statement: linee guida per descrivere gli studi osservazionali. *Terapia Evidence Based* 2008; Vol. 1, Issue 1; ISSN 2035-3162.

- [47] Vandembroucke JP, Von Elm E, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *International Journal of Surgery* 12 (2014) 1500-1524.
- [48] Moher D, Liberati A, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097.
- [49] Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *Am J Sports Med*. 1982; 10:150–154.
- [50] Hefti F et al. Evaluation of knee ligament injuries with the IKDC form. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1993; 1:226–234.
- [51] Carter C., Wilkinson J. Persistent joint laxity and congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Br*. 1964; 6:40–45.
- [52] Akhtar MA, Bhattacharya R, Keating JF. Generalised ligamentous laxity and revision ACL surgery: Is there a relation? *Knee*. 2016 Dec; 23(6):1148-1153.
- [53] Amraee D, Alizadeh MH, et al. Predictor factors for lower extremity malalignment and non-contact anterior cruciate ligament injuries in male athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 May; 25(5):1625-1631.
- [54] Harner CD, Paulos LE, et al. Detailed analysis of patients with bilateral anterior cruciate ligament injuries. *Am J Sports Med*. 1994 Jan-Feb; 22(1):37-43.
- [55] Junge T, Larsen LR, et al. The extent and risk of knee injuries in children aged 9-14 with Generalised Joint Hypermobility and knee joint hypermobility - the CHAMPS-study Denmark. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Jun 12; 16:143.
- [56] Kim SJ, Choi CH, et al. Minimum Two-Year Follow-up of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Patients with Generalized Joint Laxity. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Feb 21; 100(4):278-287. doi: 10.2106/JBJS.17.00767.

- [57] MARS Group. Physiologic Preoperative Knee Hyperextension Is a Predictor of Failure in an Anterior Cruciate Ligament Revision Cohort: A Report From the MARS Group. *Am J Sports Med*. 2018 Oct; 46(12):2836-2841.
- [58] Motohashi M. Profile of bilateral anterior cruciate ligament injuries: a retrospective follow-up study. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2004 Dec; 12(2):210-5.
- [59] Ostenberg A, Roos H. Injury risk factors in female European football: a prospective study of 123 players during one season. *Scand J Med Sci Sports*. 2000; 10:279-285.
- [60] Soderman K, Alfredson H, et al. Risk factors for leg injuries in female soccer players: a prospective investigation during one outdoor season. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2001; 9:313-321.
- [61] Uhorchak JM, Scoville CR, et al. Risk factors associated with noncontact injury of the anterior cruciate ligament: a prospective four-year evaluation of 859 West Point cadets. *Am J Sports Med*. 2003; 31:831-842.
- [62] Tegner Y, Lysholm J, Gillquist J. A performance test to monitor rehabilitation and evaluate anterior cruciate ligament injuries. *Am J Sports Med* 1986; 14: 156–59.
- [63] Wiklander J, Lysholm J. Simple tests for surveying muscle strength and muscle stiffness in sportsmen. *Int J Sports Med* 1987; 8: 50–4.
- [64] Östenberg A, Roos E, et al. Isokinetic knee extensor strength and functional performance in healthy female soccer players. *Scand J Med Sci Sports* 1998; 8: 257–64.
- [65] Vaishya R, Hasija R. Joint hypermobility and anterior cruciate ligament injury. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2013 Aug; 21(2):182-4.
- [66] Sueyoshi T, Emoto G, Yuasa T. Generalized Joint Laxity and Ligament Injuries in High School–Aged Female Volleyball Players in Japan. *Orthop J Sports Med*. 2016 Oct; 4(10): 2325967116667690.

ALLEGATI

Allegato 1 - MEDLINE

1. Causal*[tw]
2. Causation[tw]
3. Pred*[tw]
4. Risk*[tw]
5. Risk assessment[mh]
6. Risk factors[mh]
7. Odds ratio[mh]
8. Prevalence[mh]
9. Prevalence studies[mh]
10. Incidence studies[mh]
11. Incidence[mh]
12. Epidemiological studies[mh]
13. Clinical trials[mh]
14. OR/1-13
15. Anterior Cruciate Ligament[tw]
16. Anterior Cruciate Ligament[mh]
17. Anterior Cruciate Ligament Injuries[tw]
18. Anterior Cruciate Ligament Injuries[mh]
19. OR/15-18
20. Hyperextens*[tw]
21. Ligament* laxity[tw]

22. Ligament* instability*[tw]

23. Joint instability*[tw]

24. Joint laxity[tw]

25. Hyper-mob*[tw]

26. Hypermob*[tw]

27. Joint instability[mh])

28. OR/20-27

29. 14 AND 19 AND 28

Filters: Humans; English

RISULTATI: 1698

Allegato 2 - COCHRANE

Causal*

Causation

Pred*

Risk*

Risk assessment

Risk factors

Odds ratio

Prevalence

Prevalence studies

Incidence studies

Incidence

Epidemiological studies

Clinical trials

#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13

Anterior Cruciate Ligament

Anterior Cruciate Ligament Injuries

#15 OR #16

Hyperextens*

Ligament* laxity

Ligament* instability

Joint instability

Hyper-mob*

Hypermob*

#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24

#14 AND #17 AND #25

RISULTATI: 449

Allegato 3 - WEB OF SCIENCE

1. Causal*
2. Causation
3. Pred*
4. Risk*
5. Risk assessment
6. Risk factors
7. Odds ratio
8. Prevalence
9. Prevalence studies
10. Incidence studies
11. Incidence
12. Epidemiological studies
13. Clinical trials
14. OR/1-13
15. Anterior Cruciate Ligament
16. Anterior Cruciate Ligament Injuries
17. OR/16-17
18. Hyperextens*
19. Ligament* laxity
20. Ligament* instability
21. Joint instability
22. Hyper-mob*

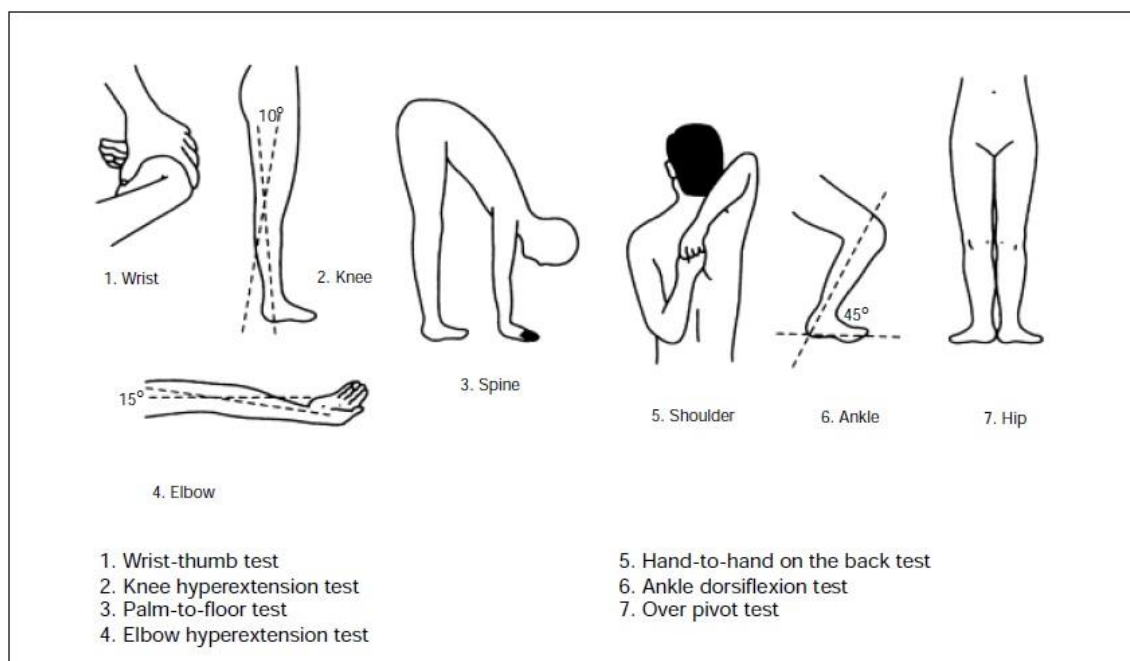
23. Hypermob*

24. OR/18-23

25. 14 AND 17 AND 24

RISULTATI: 1322

Allegato 4 – JOINT LAXITY TEST



Joint laxity test: viene valutata la lassità di 7 articolazioni; il punteggio massimo è 7.

Appendice – PRISMA Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of	

		consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097.
doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.