



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. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

Spondilolisi e spondilolistesi: studio dei fattori di rischio associati alla progressione dello scivolamento vertebrale

Candidato:

Dott. Nigro Giovanni

Relatore:

Dott. Vongher Andrea

INDICE

ABSTRACT	4
1. INTRODUZIONE	
• 1.1 Spondilolisi e spondilolistesi.....	6
• 1.2 Classificazione.....	8
• 1.3 Storia naturale e trattamento.....	11
• 1.4 Scopo della revisione.....	12
2. MATERIALI E METODI	
• 2.1 Strategia di ricerca.....	14
• 2.2 Criteri di eleggibilità.....	17
• 2.3 Processo di selezione degli articoli.....	17
• 2.4 Valutazione qualitativa.....	18
3. RISULTATI	
• 3.1 Flowchart della selezione degli studi.....	19
• 3.2 Valutazione della qualità metodologica.....	21
• 3.3 Caratteristiche dei dati.....	23
4. DISCUSSIONE	
• 4.1 Allineamento sagittale globale e morfologia spino-pelvica.....	47
• 4.2 Maturità scheletrica e disturbo di crescita vertebrale.....	57

- 4.3 Fenomeni degenerativi.....58
- 4.4 Orientamento delle faccette articolari.....60
- 4.5 Esposizioni occupazionali, attività fisica e BMI.....62
- 4.6 Spondilolistesi traumatica.....65
- 4.7 Relazione tra progressione della spondilolistesi, dolore e
disabilità.....65
- 4.8 Prevalenza dei vari fattori di rischio negli studi inclusi.....67
- 5. CONCLUSIONI.....69**
- 6. LIMITI.....72**
- 7. KEY POINTS.....73**
- 8. BIBLIOGRAFIA.....74**
- ALLEGATI.....84**

ABSTRACT

INTRODUZIONE: La spondilolisi e la spondilolistesi sono affezioni della colonna piuttosto comuni, possiedono numerose forme eziologiche e colpiscono una fetta di popolazione molto varia e eterogenea, che spazia dai bambini agli anziani. Anche se comunemente la storia naturale di queste condizioni è benigna e non sempre è dimostrata una correlazione con dolore e disabilità, l'evolversi della presentazione clinica è variabile e dipende dall'età e dal tipo di eziologia presentata.

OBIETTIVI: Esaminare i fattori di rischio maggiormente associati alla progressione dello scivolamento vertebrale nei soggetti affetti da spondilolisi e/o spondilolistesi, attraverso una revisione sistematica della letteratura.

MATERIALI E METODI: E' stata condotta una ricerca nelle banche dati PubMed, PEDro e Google Scholar tra dicembre 2019 e maggio 2020 utilizzando le parole chiave "spondylolisthesis", "spondylolysis", "slip vertebrae" e "risk factor", combinate tra loro con i relativi sinonimi per la costruzione della stringa di ricerca. Sono stati inclusi studi osservazionali in lingua inglese che prendevano in considerazione soggetti con diagnosi di spondilolisi e/o spondilolistesi di qualsiasi grado, di tutte le età, sia di sesso maschile che femminile, e che valutavano come outcome la progressione dello scivolamento vertebrale e l'evoluzione di dolore e disabilità. Lo screening dei records è stato effettuato per mezzo della lettura dei titoli, degli abstract e dei full-text. La qualità metodologica è stata valutata attraverso la "Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale" (NOS).

RISULTATI: Sono stati inclusi nella revisione 28 articoli, la maggior parte dei quali esaminava il ruolo di fattori biomeccanici nella progressione dello scivolamento vertebrale, analizzando parametri radiografici come la Pelvic Incidence (PI), il Sacral Slope (SS), il Sagittal Vertical Axis (SVA), il grado di Lordosi Lombare (LL), l'orientamento delle faccette articolari e il grado di degenerazione discale. Altri potenziali fattori di rischio individuati sono un alto BMI, l'età, la presenza di displasia

degli elementi ossei posteriori, stress ripetuti in flessione della colonna, lavori troppo sedentari e scarsi livelli di attività fisica.

CONCLUSIONI: Nel soggetto affetto da spondilolisi e/o spondilolistesi alcuni parametri morfologici che descrivono l'allineamento spino-pelvico sul piano sagittale, tra cui la PI, la LL, il SS e il SVA, possono determinare il rischio di progressione dello scivolamento vertebrale. Nel paziente pediatrico i principali fattori di rischio sono un'alta percentuale di scivolamento alla baseline, la presenza di displasia ossea e l'imaturità scheletrica (età pre-puberale). Nel soggetto adulto/anziano invece un fattore che può condurre alla progressione è la degenerazione discale combinata a fattori predisponenti quali l'orientamento più sagittale delle faccette, fattori ormonali, lassità generalizzata e un alto BMI. Lavori che richiedono stress ripetuti della colonna in flessione, o, al contrario, lavori troppo sedentari e scarsi livelli di forza e attività fisica possono condurre alla progressione dello scivolamento vertebrale. Non è stata osservata una correlazione significativa tra la presenza e la progressione di spondilolistesi, dolore e disabilità.

1. INTRODUZIONE

1.1 Spondilolisi e spondilolistesi

La spondilolistesi è definita come lo scivolamento anteriore o posteriore di una vertebra rispetto alla sottostante [1-6]. Avviene prevalentemente nel rachide lombare e possiede diverse eziologie, tra cui le più comuni sono quella spondilolitica e quella degenerativa [1, 6-7]. La spondilolistesi spondilolitica (o istmica) è contraddistinta da una frattura della pars interarticolare e si osserva soprattutto nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti [2,8], con una maggior prevalenza a livello di L5-S1 [9]. La spondilolistesi degenerativa consiste invece in uno scivolamento vertebrale senza un difetto associato dell'istmo [10], e si localizza nella maggior parte dei casi a livello di L4-L5 [11,12]. E' generalmente riconosciuto che la spondilolistesi degenerativa si riscontri raramente nei soggetti di età inferiore ai 50 anni, in quanto derivante dai processi degenerativi delle faccette articolari e dei dischi intervertebrali che si osservano con l'avanzare dell'età [13].

L'ipotesi più accreditata rispetto ai meccanismi eziologici della spondilolisi è che essa sia causata generalmente da sollecitazioni meccaniche ripetute a carico della pars interarticolare, specialmente in iperestensione [14]. E' un infortunio comunemente osservabile, infatti, tra giovani atleti che sottopongono la colonna a carichi ripetuti in estensione come ginnasti, tuffatori, weightlifters olimpici e calciatori [15,16]. Queste sollecitazioni ripetute causano microtraumi a carico della componente ossea, e quando lo stress meccanico supera nel tempo le capacità di riparazione cellulare dell'osso il risultato è una frattura dell'istmo vertebrale [17]. Inoltre, bambini e adolescenti hanno una ridotta resistenza dell'arco neurale e una maggior elasticità dei dischi intervertebrali, il che comporta un aumento di stress a carico della pars interarticolare: ciò li predispone ad un maggior rischio di frattura [17,18].

Diversi studi epidemiologici, condotti utilizzando l'esame radiografico come strumento diagnostico, riportano una prevalenza del 6% di spondilolisi nella popolazione adulta [2,19]; tuttavia in studi più recenti, nei quali veniva utilizzata

tomografia computerizzata (TC), questa percentuale tende quasi a raddoppiare (11,3%), in quanto la TC risulta avere una accuratezza diagnostica maggiore [6]. Sia la spondilolisi che la spondilolistesi sono affezioni abbastanza comuni nella popolazione generale, e la relazione tra questi reperti patoanatomici e la presenza di Low Back Pain (LBP) è attualmente un tema soggetto a controversie e fonte di dibattito [6]. Si deve inoltre considerare come ci sia una percentuale relativamente alta di individui asintomatici: in uno studio trasversale sulla popolazione adulta, Kalichman et al. [6] hanno riscontrato che tra tutti gli individui con spondilolisi o spondilolistesi solo il 25% soffriva di LBP. Spesso, la spondilolisi e la spondilolistesi vengono identificate casualmente nell'esame radiografico di pazienti asintomatici [2,5,20-25]. La sintomatologia che può essere correlata alle spondilolistesi, specialmente nella forma degenerativa, presenta i tratti caratteristici della stenosi spinale, con dolore irradiato agli arti inferiori e presenza di segni e sintomi neurologici [6,7]. Tuttavia, non esiste un quadro patognomonico tipico e la loro presentazione clinica è altamente variabile e non sempre correlata al grado di deformità o degenerazione [26].

Anche se non è stata dimostrata associazione significativa tra queste condizioni e il LBP nell'adulto [6-8], è riconosciuta una correlazione con il LBP nel paziente pediatrico: la spondilolisi è ritenuta una delle cause più comuni di lombalgia nei bambini e negli adolescenti [27]. Questi descrivono tipicamente un dolore correlato all'attività, e nel 40% dei casi ricordano un evento traumatico specifico [28]. In questi pazienti il dolore peggiora generalmente durante l'estensione [5,29], e all'esame obiettivo può essere frequentemente riscontrata una iperlordosi lombare con rigidità associata della muscolatura ischiocrurale [5,30-32]. Una caratteristica che può essere riscontrata alla palpazione, è la presenza del segno dello scalino, ovvero una fossetta in corrispondenza dei processi spinosi vertebrali, che termina con una prominenza a forma di L maiuscola [33].

Nei bambini che presentano LBP suggestivo di spondilolisi è indicato l'esame radiografico [34]. Le fratture bilaterali dell'istmo si riconoscono facilmente nella radiografia laterale di colonna, mentre per studiare le lesioni unilaterali è indicata la proiezione obliqua, che permette di evidenziare il segno del collare (Scotty dog

lesion) [31,34]. Altre modalità di imaging che possono essere utilizzate per lo studio ottimale dello stato e dell'integrità degli elementi vertebrali posteriori sono la RMN e la TC [35-38]. La RMN è il migliore strumento diagnostico per individuare le fasi iniziali della lesione [39], in quanto inizialmente gli stress ripetuti sulla pars interarticolare comportano una "bone bruising stage" contraddistinta da emorragia ed edema dell'osso spongioso [40]. Successivamente, quando la lesione coinvolge la corticale ossea, la TC diventa l'esame più sensibile, e per questo è raccomandata per i follow-up longitudinali e nei pazienti resistenti al trattamento conservativo [34,39,41-42]. Inoltre, l'esame TC presenta un'elevata accuratezza nella valutazione della fase di lesione: nella fase iniziale la frattura acuta presenta dei margini ben definiti ed è riconoscibile come una fessura nella pars; nella fase progressiva i bordi ossei sono ancora vicini ma appaiono smussati; infine, la fase terminale-cronica è contraddistinta da un ampio distacco dei margini di frattura, che presentano un aspetto sclerotico [34,38]. Conoscere la fase di lesione è indispensabile per stimare la possibilità di guarigione radiologica della frattura, in quanto le lesioni acute unilaterali, le lesioni acute bilaterali e le lesioni croniche hanno una probabilità di guarire del 100%, del 50% e dello 0%, rispettivamente [40,43].

Circa l'80% delle spondilolisi bilaterali va incontro a spondilolistesi [8], ma la progressione dello scivolamento vertebrale non è sempre associata a dolore [2]. Per la corretta valutazione della spondilolistesi è necessaria l'RX in proiezione laterale e anteroposteriore in piedi, poiché la quantità di scivolamento vertebrale può differire fino al 26% tra la posizione supina e quella ortostatica [44]. La RMN è indicata per studiare il tessuto nervoso nei pazienti con radicolopatia, o per valutare l'ampiezza del canale spinale nei pazienti con spondilolistesi degenerativa [33].

1.2 Classificazione

Esistono diversi modi di classificare le spondilolistesi. Le classificazioni su base eziologica usate più comunemente sono quella di Wiltse [1] e quella di Marchetti [3]. Nel 1976 Wiltse et al. [1] hanno descritto cinque tipi di spondilolistesi. Il tipo I (displasico) è causato da un'anomalia congenita della porzione superiore del sacro o

dell'arco neurale di L5, che comporta una scarsa tenuta degli elementi vertebrali posteriori. Il tipo II (istmico) presenta un difetto della pars interarticolare, che può consistere in una frattura da stress (IIA), in una elongazione (IIB) o in una frattura acuta dell'istmo (IIC). Nel caso della spondilolistesi di tipo IIB, l'elongazione della pars è il risultato di un'alternanza tra microfratture e tentativi di guarigione, con formazione di callo osseo, il che comporta una deformazione senza soluzione di continuità dell'istmo. Il tipo III (degenerativo) è secondario ai fenomeni artrosici della colonna, in assenza di fratture o deformazioni dell'arco posteriore. Il tipo IV (traumatico) è causato da una frattura acuta degli elementi posteriori, diversi dalla pars, dovuta ad un trauma ad alta energia. Infine, il tipo V (patologico) è il risultato della distruzione degli elementi posteriori a causa di processi patologici sistemici o locali ossei. Successivamente è stato descritto il tipo VI (iatrogeno), come potenziale conseguenza della chirurgia spinale (tabella1) [1].

Tipo I	Displasico	
Tipo II	Istmico	
	IIA	Frattura da stress della pars
	IIB	Elongazione della pars
	IIC	Frattura acuta della pars
Tipo III	Degenerativo	
Tipo IV	Traumatico	
Tipo V	Patologico	
Tipo VI	Iatrogeno	

Tabella1- Classificazione della spondilolistesi secondo Wiltse et al. [1]

La classificazione proposta da Marchetti nel 1997 [3] (tabella 2) distingue invece le spondilolistesi in due forme: dello sviluppo e acquisite. Le spondilolistesi dello sviluppo sono contraddistinte dalla presenza di cambiamenti displasici a livello della giunzione lombosacrale. L'inadeguatezza della conformazione di elementi ossei come la lamina, la pars interarticolare, le faccette o i piatti vertebrali, determina l'insorgenza dello scivolamento vertebrale. Questa categoria è a sua volta suddivisa

in due sottogruppi: spondilolistesi ad alta e a bassa displasia. Le forme di spondilolistesi dello sviluppo ad alta displasia sono caratterizzate da una deformità a cuneo di L5 (che assume una forma trapezoidale) e un arrotondamento della base sacrale (che assume una forma a cupola). In questi casi la traslazione di L5 è associata ad un grande angolo di scivolamento, indice di un'accentuata cifosi lombosacrale. I soggetti con spondilolistesi dello sviluppo a bassa displasia presentano invece un profilo lombosacrale normale, senza componente angolare o cifotica dello scivolamento, nonostante possa essere presente displasia degli elementi posteriori, come la spina bifida. In passato queste tipologie di spondilolistesi erano definite congenite, tuttavia non essendo sempre presenti alla nascita sono state definite come "spondilolistesi dello sviluppo" [3]: un bambino di 5 anni con una forma a bassa displasia può presentare a 15 anni una forma ad alta displasia secondaria alla crescita e al rimodellamento adattativo [3,45]. La seconda forma di spondilolistesi descritta nella classificazione di Marchetti è quella acquisita, che a sua volta può essere il risultato di cause traumatiche (fratture acute o da stress), post-chirurgiche (dirette o indirette), patologiche (locali o sistemiche) o degenerative (primarie o secondarie) [3].

Spondilolistesi dello sviluppo	Ad alta displasia -con lisi -con elongazione
	A bassa displasia -con lisi -con elongazione
Spondilolistesi acquisite	Traumatiche -fratture acute -fratture da stress
	Post-chirurgiche -dirette -indirette
	Patologiche -locali -sistemiche
	Degenerative -primarie -secondarie

Tabella 2- Classificazione della spondilolistesi secondo Marchetti [3]

Le spondilolistesi possono essere classificate anche per mezzo della misurazione dello scivolamento vertebrale. Le tecniche più utilizzate sono la scala Meyerding oppure calcolando la percentuale di scivolamento [46]. Meyerding ha definito lo studio dello scivolamento vertebrale basandosi sulla semplice imaging a raggi-X, analizzando la proiezione sul piano sagittale. La vertebra caudale a quella soggetta a listesi è divisa in quattro parti: il grado I consiste nella traslazione anteriore della vertebra craniale fino al 25% della superficie del piatto vertebrale sottostante, il grado II fino al 50%, il grado III fino al 75%, il grado IV fino al 100%. Successivamente fu aggiunto il grado V, descrivendo la ptosi della vertebra craniale [33,46]. Per quanto riguarda il calcolo della percentuale di scivolamento, questo può essere fatto secondo il metodo descritto da Taillard [47], che esprime il grado di listesi come la percentuale del diametro antero-posteriore della limitante somatica superiore della vertebra caudale del segmento affetto (fig. 1).

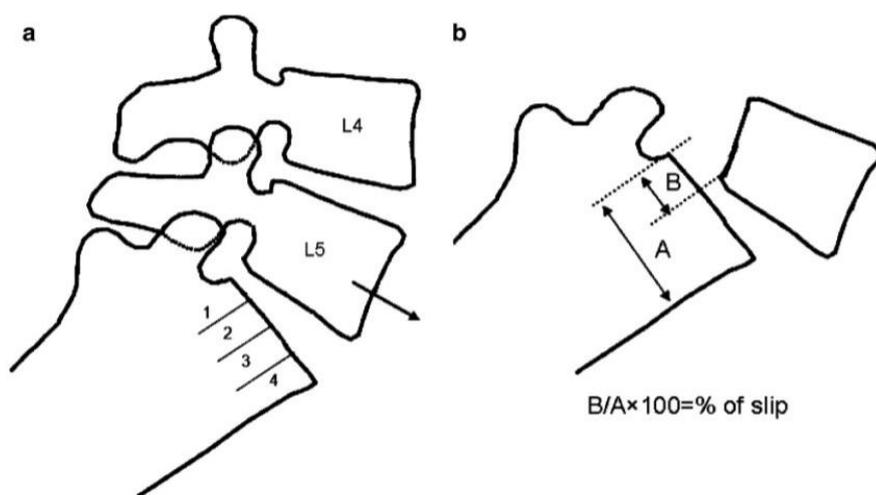


Figura 1- Misurazione dello scivolamento vertebrale: metodo secondo Meyerding (a) e metodo secondo Taillard (b)

1.3 Storia naturale e trattamento

Il trattamento della spondilolistesi dipende innanzitutto dall'età del paziente [34]. Nel paziente pediatrico, la storia naturale della spondilolisi e della spondilolistesi di basso grado (scivolamento <50%) è comunemente benigna, e laddove siano presenti sintomi di LBP (in assenza di coinvolgimento neurologico), molti si risolvono con un trattamento conservativo [34,48-50]. Quest'ultimo è raccomandato come primo

intervento nella gestione iniziale della spondilolisi sintomatica, e consiste generalmente nella gestione e modifica delle attività, utilizzo di bracing, fisioterapia ed eventualmente uso di FANS, con risultati eccellenti soprattutto se iniziato precocemente [5,34,48-50].

La progressione dello scivolamento e i cambiamenti relativi all'allineamento sagittale della colonna invece si osservano molto spesso in spondilolistesi di alto grado (scivolamento >50%) [51-53]. Queste deformità solitamente non rispondono bene al trattamento conservativo [54]. Un alto grado di spondilolistesi, l'insorgenza di deficit neurologici progressivi e il fallimento del trattamento conservativo dopo 6 mesi, con dolore persistente durante le ADL, sono tutti elementi fortemente indicativi di un paziente che potrebbe beneficiare dell'intervento chirurgico [34].

A differenza del paziente pediatrico dove viene considerata l'operazione chirurgica anche in maniera preventiva, se lo scivolamento anteriore è medio-elevato, nel paziente adulto ci si basa prevalentemente sui sintomi lamentati [34].

Una delle possibili evoluzioni della spondilolistesi consiste nella stenosi spinale, dovuta alla progressione dello scivolamento vertebrale, con conseguenti sintomi neurogenici come dolore irradiato agli arti inferiori, claudicatio neurogenica, intorpidimento e debolezza [6-7,33]. Anche in questi casi, in assenza di gravi complicazioni come la sindrome della cauda equina e sintomi sfinterici, prima del trattamento chirurgico può essere utile effettuare un trattamento conservativo della durata dai 3 ai 6 mesi, composto da fisioterapia, idroterapia, condizionamento cardiovascolare, utilizzo di FANS o, eventualmente, iniezioni epidurali di corticosteroidi [33,34].

1.4 Scopo della revisione

Le spondilolisi e le spondilolistesi sono affezioni abbastanza comuni della colonna, e possiedono un'eziologia multifattoriale. La storia naturale di queste condizioni è variabile e dipende dall'età e dal tipo di eziologia presentata. Ad esempio, i bambini e gli adolescenti con diagnosi di spondilolistesi dovrebbero essere rivalutati

clinicamente e radiograficamente ogni 6-12 mesi fino alla completa maturità scheletrica per monitorare eventuali progressioni [34], e i casi di spondilolistesi ad alta displasia dovrebbero avere follow-up ancora più ravvicinati, dato che solitamente vanno incontro a un maggior grado di scivolamento vertebrale [3]. Nel paziente adulto la spondilolistesi progredisce lentamente, e raramente supera il grado II [13]. Tuttavia, nelle forme degenerative, data l'integrità dell'arco neurale anche una piccola progressione può comportare la compressione della cauda equina [55].

La maggior parte dei protocolli di gestione e trattamento della spondilolistesi si basa sull'evoluzione della sintomatologia e sul rischio di progressione, definito dall'età e dal grado di scivolamento [34,56]. Tuttavia, numerosi altri fattori sono stati ipotizzati recentemente come possibili elementi prognostici; diversi autori hanno riportato ad esempio come la progressione della spondilolistesi possa essere influenzata da diversi parametri morfologici spinali [57-59]. Le cause responsabili della progressione di questa deformità comunque non sono ancora del tutto chiare, probabilmente a causa della multifattorialità eziologica e della diversità della popolazione affetta, che spazia dai bambini agli anziani.

Appare necessaria una chiara comprensione dei fattori prognostici legati alla progressione della spondilolistesi, con l'obiettivo di formulare strategie di valutazione e piani di trattamento efficaci. Lo scopo di questo studio è di esaminare quali siano i fattori di rischio maggiormente associati alla progressione dello scivolamento vertebrale nei soggetti affetti da spondilolisi e/o spondilolistesi, attraverso una revisione sistematica della letteratura.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Strategia di ricerca

Tra dicembre 2019 e maggio 2020 è stata condotta una ricerca della letteratura con lo scopo di rispondere al seguente quesito di ricerca: “quali sono i fattori di rischio associati alla progressione dello scivolamento vertebrale nei soggetti affetti da spondilolisi e/o spondilolistesi?”. Con l’obiettivo di trasformare il quesito clinico in stringhe di ricerca è stato utilizzato il formato PEO (Popolazione, Esposizione, Outcome).

<i>Popolazione</i>	Soggetti affetti da spondilolisi e/o spondilolistesi
<i>Esposizione</i>	Fattori di rischio per la progressione dello scivolamento vertebrale
<i>Outcome</i>	Progressione dello scivolamento vertebrale (outcome primario), dolore e disabilità (outcome secondari)
<i>Disegni di studio</i>	Studi osservazionali

Gli studi sono stati identificati tramite ricerche bibliografiche nelle banche dati elettroniche ed esaminando la bibliografia degli articoli. I principali database utilizzati sono PubMed, PEDro e Google Scholar. Gli studi presi in esame per essere selezionati sono quelli pubblicati fino a febbraio 2020. Le parole chiave utilizzate sono indicate nella tabella 3. Variazioni o sinonimi delle parole chiave sono stati utilizzati per avere una ricerca più sensibile, e sono combinati tra loro con gli operatori booleani OR e/o AND per la costruzione della stringa di ricerca (tabella 4).

<i>Parola chiave</i>	Spondylolisthesis	Spondylolysis	Slip vertebrae	Risk factor
<i>Sinonimo 1</i>	Spondylolistheses	Spondylolyses	Slipped vertebra	Exposure
<i>Sinonimo 2</i>	Spondylisthesis		Slipping vertebra	
<i>Sinonimo 3</i>	Anterolisthesis		Sliding vertebra	
<i>Sinonimo 4</i>			Spondylolisthesis progression	
<i>Sinonimo 5</i>			Slip progression	
<i>Sinonimo 6</i>			Vertebral displacement	

Tabella 3- Parole chiave e sinonimi

#1	"Spondylolisthesis" OR "Spondylolistheses" OR "Spondylisthesis" OR "Anterolisthesis"
#2	"Spondylolysis" OR "Spondylolyses"
#3	"Slip vertebrae" OR "Slipped vertebra" OR "Slipping vertebra" OR "Sliding vertebra" OR "Slippage Vertebrae" OR "Spondylolisthesis progression" OR "Slip progression" OR "Vertebral displacement"
#4	"Risk factor" OR "Exposure"
#5	(#1 OR #2) AND (#3 AND #4)

Tabella 4- Costruzione della stringa di ricerca

Le stringhe di ricerca utilizzate per le varie banche dati elettroniche sono le seguenti (tabelle 5, 6 e 7):

<i>Stringa di ricerca per PubMed</i>
(((((((((Spondylolisthesis[MeSH Terms]) OR Spondylolisthesis) OR Spondylolistheses) OR Spondylolisthesis) OR Anterolisthesis)) OR (((Spondylolysis[MeSH Terms]) OR Spondylolysis) OR Spondylolyses))) AND ((((((((((Slip vertebrae[MeSH Terms]) OR Slip vertebrae) OR Slipped vertebra) OR Slipping vertebra) OR Sliding vertebra) OR Slippage vertebrae) OR Spondylolisthesis progression) OR Slip progression) OR Vertebral displacement)) AND (((Risk factor[MeSH Terms]) OR Risk factor) OR Exposure))

Tabella 5- Stringa di ricerca utilizzata su PubMed

<i>Stringhe di ricerca per PEDro</i>
spondylol* slip*
spondylol* risk
spondylol* grad*

Tabella 6- Stringhe di ricerca utilizzate su PEDro

<i>Stringa di ricerca per Google Scholar</i>	<i>Filtro usato</i>
spondylolisthesis AND spondylolysis AND grade progression AND slip vertebrae AND "risk factor"	Citazioni escluse

Tabella 7- Stringa di ricerca utilizzata su Google Scholar

2.2 Criteri di eleggibilità

Per la selezione degli studi sono stati applicati dei criteri di inclusione e di esclusione.

Criteri di inclusione:

- Studi osservazionali
- Articoli in lingua inglese
- Studi che prendono in considerazione soggetti con diagnosi di spondilolisi e/o spondilolistesi di qualsiasi grado, di tutte le età, sia di sesso maschile che femminile
- Articoli che valutano le esposizioni ambientali, occupazionali, sportive e gli stili di vita cui sono sottoposti i soggetti con spondilolisi e spondilolistesi
- Articoli che avranno come outcome la valutazione della progressione dello scivolamento vertebrale
- Articoli che valutano l'evoluzione di dolore e disabilità nei pazienti con spondilolisi e/o spondilolistesi (outcome secondari)

Criteri di esclusione:

- Studi sperimentali
- Articoli non in lingua inglese
- Articoli con titoli, abstract e full text non pertinenti alla ricerca

2.3 Processo di selezione degli articoli

Dopo la ricerca iniziale è stato effettuato un processo di screening per identificare gli articoli da analizzare. Innanzitutto sono stati eliminati i duplicati. Successivamente sono stati esaminati i titoli, selezionando quelli pertinenti al topic. Successivamente sono stati analizzati gli abstract utilizzando i criteri di inclusione e di esclusione. Infine è stato esaminato il full-text degli articoli rimanenti, per deciderne l'inclusione nello studio.

È stata prodotta una flow-chart per riassumere il processo di inclusione degli studi e i motivi di esclusione (PRISMA-P diagram).

2.4 Valutazione qualitativa

Gli articoli selezionati saranno sottoposti ad analisi qualitativa per la valutazione del rischio di bias attraverso la Newcastle-Ottawa quality assessment Scale (NOS). È stata scelta questa scala di valutazione per la sua completezza e facilità di impiego, oltre che per la sua appropriatezza nella valutazione della validità degli studi osservazionali.

La Newcastle Ottawa Scale è composta da 8 domande che misurano la qualità dello studio, suddivise in 3 sezioni: Selection (4 Items), Comparability (1 Item), Outcome (3 Items).

3. RISULTATI

3.1 Flowchart della selezione degli studi

La ricerca effettuata secondo i criteri esposti nel capitolo precedente ha prodotto 154 risultati su PubMed, 6 su PEDro e 277 su Google Scholar, per un totale di 437 records.

Inizialmente sono stati eliminati i duplicati, ottenendo complessivamente 408 articoli. Di questi, 347 sono stati scartati in seguito alla lettura dei titoli perché non pertinenti allo scopo di ricerca. Successivamente altri 22 articoli sono stati scartati a seguito della consultazione dell'abstract. Ulteriori 9 articoli, identificati esaminando le bibliografie degli studi e ritenuti potenzialmente eleggibili, sono stati aggiunti ai 39 articoli residui, e di questi 48 è stato analizzato il full-text per valutarne l'eleggibilità. Ciò ha condotto all'esclusione di ulteriori 20 articoli, di cui 5 per mancata reperibilità, 1 perché non in lingua inglese, 12 perché non inerenti agli obiettivi della tesi e 2 perché di scarsa qualità metodologica.

In tal modo, il processo di selezione ha condotto all'inclusione di 28 articoli nell'elaborazione della presente revisione.

Di seguito è riportata la Flowchart che riassume il processo di selezione degli studi inclusi (fig.2).

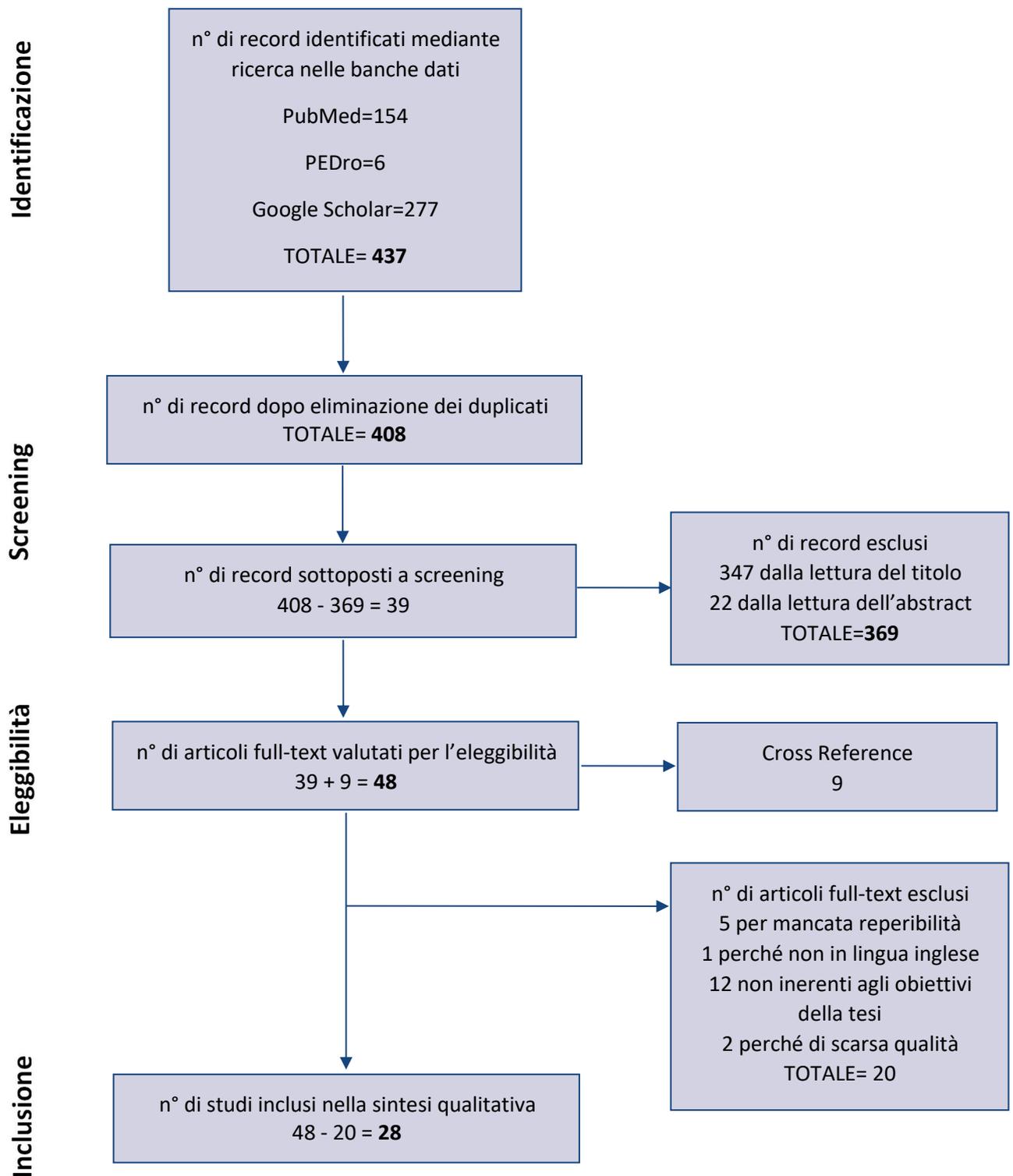


Fig.2- Flowchart della selezione degli studi

3.2 Valutazione della qualità metodologica

La qualità metodologia degli studi è stata valutata attraverso la Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale nelle diverse versioni per gli studi di coorte, caso-controllo e cross-sectional (vedi Allegati A, B e C). Il punteggio della scala va da 0 a 9 per gli studi di coorte e di caso-controllo o da 0 a 10 per gli studi cross-sectional. Si hanno 3 range di qualità metodologica: 0-3 stelle indicano bassa qualità, 4-6 stelle indicano qualità accettabile, 7-9 stelle (o 10 negli studi cross-sectional) indicano buona qualità. Gli articoli con meno di 4 stelle sono stati scartati.

Negli studi di coorte la media dei punteggi ottenuta è stata 6.4/9, con un valore minimo di 5/9 ed un massimo di 8/9. Gli studi caso-controllo presentano uno score medio di 6.5/9, con un valore minimo di 5/9 ed un massimo di 8/9. Negli studi cross sectional la media dei punteggi è stata 8.2/10, con un valore minimo di 5/10 ed un massimo di 10/10. Le tabelle 8, 9 e 10 riportano i dettagli dei punteggi assegnati, rispettivamente, agli studi di coorte, di caso-controllo e cross-sectional.

Autore/Anno di pubblicazione	Selezione	Comparabilità	Outcome
Wang YXJ et al./2016	☆☆☆☆	☆☆	☆☆
Enyo Y et al./2015	☆☆☆☆	☆	☆☆
Sairyo K et al./2001	☆☆	-	☆☆☆
Huang RP/2003	☆☆☆	☆☆	☆☆
Matsunaga S et al/2000	☆☆☆	-	☆☆☆
Floman Y/2000	☆☆☆	-	☆☆☆
Seitsalo S et al./1991	☆☆☆☆	-	☆☆☆
Matsunaga S et al./1990	☆☆☆	☆☆	☆☆
Saraste H/1986	☆☆☆☆	-	☆☆☆
McPhee IB et al./1981	☆☆☆	-	☆☆
Punteggio massimo: 9☆ Selezione: max 4☆ Comparabilità: max 2☆ Outcome: max 3☆			

Tabella 8- Valutazione qualitativa degli studi di coorte

Autore/Anno di pubblicazione	Selezione	Comparabilità	Esposizione
Ishimoto Y et al./2019	☆☆☆☆	☆☆	☆☆
Kobayashi H et al./2019	☆☆☆	-	☆☆☆
Wang H & Wu Z/2019	☆☆	-	☆☆☆
Guo M et al./2019	☆☆☆	☆☆	☆☆☆
Zhao J et al./2018	☆☆☆	☆☆	☆☆☆
Lai Q et al./2018	☆☆☆	☆☆	☆☆☆
Liu H et al./2014	☆☆☆	-	☆☆☆
Chen IR & Wei TS/2009	☆☆	☆☆	☆☆
Labelle H et al./2004	☆☆☆	-	☆☆☆
Aihara T et al./2000	☆☆	☆	☆☆☆
Cinotti G et al./1997	☆☆	☆	☆☆
Punteggio massimo: 9☆ Selezione: max 4☆ Comparabilità: max 2☆ Esposizione: max 3☆			

Tabella 9- Valutazione qualitativa degli studi caso-controllo

Autore/Anno di pubblicazione	Selezione	Comparabilità	Outcome
Nakamae T et al./2019	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆
Park JH et al./2019	☆☆☆☆	-	☆☆☆
Wang J & Yang X/2009	☆☆☆☆☆	-	☆☆☆
Jacobsen S et al./2007	☆☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆
Sonne-Holm S et al./2007	☆☆☆☆☆	☆☆	☆☆
Chen JC et al./2004	☆☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆
Curylo LJ et al./2002	☆☆☆	-	☆☆
Punteggio massimo: 10☆ Selezione: max 5☆ Comparabilità: max 2☆ Outcome: max 3☆			

Tabella 10- Valutazione qualitativa degli studi cross-sectional

3.3 Caratteristiche dei dati

Nella tabella 11 vengono descritti gli articoli selezionati. E' stata effettuata un'estrazione ed una sintesi dei dati di ogni articolo con la finalità di mettere in risalto i punti chiave ed i principali risultati di ciascuno in modo da semplificare l'analisi dei risultati. Le informazioni riportate sono le seguenti: autore, titolo, rivista e anno di pubblicazione, disegno di studio, obiettivo, materiali e metodi, risultati, conclusioni e qualità metodologica.

	AUTORE, TITOLO E RIVISTA	DISEGNO DI STUDIO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI, RISULTATI	CONCLUSIONI	QUALITÀ METODOLOGICA
1	Ishimoto Y et al. Is radiographic lumbar spondylolisthesis associated with occupational exposures? Findings from a nested case control study within the Wakayama spine study BMC Musculoskeletal Disorders (2019) 20:618	Caso-controllo	Studiare la relazione tra fattori occupazionali e la spondilolistesi radiografica nella popolazione adulta/anziana	Nella comunità di Wakayama in Giappone, 722 volontari (245 M/477 F, età media 70.9 aa, range 53-93) sono stati sottoposti all'esame radiografico della colonna lombare ed hanno completato un questionario di 400 domande inerenti a fattori demografici, stile di vita, esposizioni occupazionali e tipologia di lavoro svolto. I casi (soggetti con spondilolistesi-scivolamento vertebrale $\geq 5\%$, N=117) sono stati confrontati con i controlli (soggetti senza spondilolistesi, N=605) per le loro esposizioni occupazionali. Tra i due gruppi non c'era differenza significativa di età, sesso, BMI, fumo e assunzione di alcool; è stata dimostrata tuttavia una correlazione significativa tra la presenza di spondilolistesi e l'esposizione alla guida professionale >4h/giorno. Facendo un'analisi stratificata per età usando 75aa come cut-point, i casi avevano una probabilità più che triplicata di riferire di aver lavorato nel settore agricolo e della pesca tra quelli di età <75aa. Un ridotto rischio di avere spondilolistesi era associato	Una storia di guida professionale e di lavoro nel settore agricolo e della pesca sono stati associati alla spondilolistesi radiografica. I risultati suggeriscono anche un possibile rischio aumentato per chi ha fatto un lavoro sedentario ed un rischio ridotto per chi ha fatto lavori che richiedono di camminare o salire e scendere scale/pendii.	NOS: 8/9

				a chi ha riferito di aver salito scale o pendii per >1h/giorno, o aver camminato ≥ 3 km/giorno. Tra i partecipanti più anziani (≥ 75 aa) i casi avevano più probabilità di riportare un lavoro sedentario (≥ 2 h/giorno seduti).		
2	Kobayashi H et al. Global sagittal spinal alignment in patients with degenerative low-grade lumbar spondylolisthesis Journal of Orthopaedic Surgery 27(3) 1–6 2019	Caso-controllo	Valutare le caratteristiche della Spondilolistesi Degenerativa (DS) classificandola in base all'allineamento sagittale spinale globale, ipotizzando che quest'ultimo subisca cambiamenti in relazione alla progressione della DS.	Soggetti di studio erano 112 pazienti che dovevano sottoporsi ad intervento chirurgico per patologia degenerativa spinale (spondilolistesi degenerativa di I e II grado, livello L4/5; 39M/73F; età media $68.6aa \pm 10.3$; <i>DS group</i>). Questi sono stati confrontati a 84 volontari privi di patologie lombari (57M/27F; età media $66.8aa \pm 9.3$; <i>Control group</i>). Dopo aver ottenuto le proiezioni radiografiche laterali dell'intera colonna, il DS group è stato diviso in 3 sottogruppi in base al valore del Sagittal Vertical Axis (SVA), ovvero la distanza tra la linea a piombo di C7 e l'angolo postero-superiore del sacro (un indice di inclinazione anteriore del tronco): <i>type 1</i> , SVA < 40 mm; <i>type 2</i> , $40 \text{ mm} \leq \text{SVA} < 95 \text{ mm}$; <i>type 3</i> , $95 \text{ mm} \leq \text{SVA}$. Inoltre sono stati misurati altri parametri: cifosi toracica (TK), lordosi lombare (LL), sacral slope (SS), pelvic tilt (PT) e pelvic incidence (PI). Ognuno di questi parametri è stato confrontato tra il DS group e il Control group, e tra i 3 tipi di DS. Rispetto al Control group, il DS group presentava SVA, PI e PT significativamente maggiori, mentre LL e SS erano significativamente minori. Inoltre, tra i 3 tipi di DS c'era differenza statisticamente significativa in età, LL, PI e PT.	L'allineamento sagittale globale spinale nei soggetti con DS ha mostrato valori significativamente maggiori di SVA, PI e PT e valori significativamente ridotti di LL e SS. Una grande PI rappresenta un fattore di rischio per il deterioramento del SVA, e può essere coinvolta nell'insorgenza e nella progressione della DS.	NOS: 6/9
3	Nakamae T et al. The correlation between sagittal	Cross-sectional	Studiare la correlazione tra i parametri	Sono stati inclusi nello studio 104 pazienti (59F/45M) con low back pain che si sono rivolti all'Hiroshima University Hospital tra luglio e	Alti valori di PI e LL sono predittivi dello scivolamento anteriore di	NOS: 9/10

	<p>spinopelvic alignment and degree of lumbar degenerative spondylolisthesis Journal of Orthopaedic Science 24 (2019) 969-973</p>		<p>spinopelvici sul piano sagittale e la gravità dello scivolamento vertebrale, sia anteriore che posteriore, nei soggetti affetti da spondilolistesi degenerativa (DS).</p>	<p>dicembre 2017. Criteri d'esclusione erano età <40aa e patologie della colonna come fratture, tumori, lisi istmiche, scoliosi, sacralizzazioni/lombarizzazioni. L'età media era 69.3 ± 11.5aa (range 40-89), il BMI medio era 23.8 ± 4.8 (range 18.1-37.0). Successivamente sono state ottenute le radiografie laterali della colonna lombare per ciascun soggetto e sono stati misurati diversi parametri spinopelvici, tra cui Pelvic Incidence (PI), Sacral Slope (SS), Pelvic Tilt (PT), cifosi toracica (TK), lordosi lombare (LL) e Sagittal Vertical Axis offset (SVA). Inoltre è stata misurata la percentuale di scivolamento vertebrale ad ogni livello, da L1 a L5, sia anteriore che posteriore.</p> <p>I valori di PI, SS e/o LL erano correlati con le % di scivolamento di L3, L4 e/o L5. Un modello di regressione lineare multipla ha mostrato che PI e LL sono predittivi significativi della % di scivolamento anteriore di L4 (cut-off: PI 51.3°; LL 45.0°). Inoltre, PI e SS rappresentano fattori di rischio significativo, rispettivamente, per le % di scivolamento di L3 ed L5.</p>	<p>L4 (cut-off: PI 51.3°; LL 45.0°). Inoltre, alti valori di PI e SS possono rappresentare fattori di rischio per lo scivolamento anteriore di L3 ed L5, rispettivamente.</p>	
4	<p>Wang H & Wu Z Association Between Irregular Alteration of Facet Orientation and Degenerative Lumbar Spondylolisthesis World Neurosurgery 2019;131:e298–e302</p>	Caso-controllo	<p>Indagare l'associazione tra l'alterazione irregolare dell'orientamento delle faccette (IAFO) e la spondilolistesi degenerativa lombare (DLS) a livello di L4/L5.</p>	<p>42 pazienti (26M/16F) con età media 57.9aa (range 48-75) con spondilolistesi degenerativa lombare (DLS) di I grado a livello di L4/L5 sono stati inclusi nello studio. Altri 50 pazienti (31M/19F) con età media 56.1aa (range 46/82) con ernia discale lombare (LDH) a livello di L4/L5 sono stati assegnati al gruppo di controllo. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a RX, MRI e TC. Attraverso la tomografia computerizzata (TC) è stato studiato l'orientamento delle faccette articolari sul piano orizzontale, misurando l'angolo formato dalle due</p>	<p>Una tipologia di alterazione dell'orientamento delle faccette articolari, che consiste in un orientamento più sagittale delle faccette di L4-L5 rispetto ad un orientamento più coronale delle faccette di L3-L4 e L5-S1, è definita LSL ed è associata alla spondilolistesi degenerativa a livello di L4-</p>	NOS: 5/9

				<p>linee passanti per le faccette dello stesso livello (un angolo maggiore indicava un orientamento più coronale, un angolo minore un orientamento più sagittale). Un tipo di alterazione irregolare dell'orientamento delle faccette (IAFO) è stato definito "Large-Small-Large" (LSL), che consisteva in un angolo faccettario ridotto a livello di L4/L5, rispetto a quelli di L3/L4 e di L5/S1.</p> <p>La media degli angoli faccettari di L3/L4, L4/L5 e L5/S1 era $71.5 \pm 19.97^\circ$, $51.79 \pm 21.43^\circ$, e $102.89 \pm 20.37^\circ$, rispettivamente, nel gruppo DLS e $77.48 \pm 17.24^\circ$, $91.00 \pm 17.24^\circ$, e $102.94 \pm 19.75^\circ$, rispettivamente, nel gruppo di controllo. L'orientamento LSL è stato riscontrato in 38 dei 42 soggetti con DLS (90.5%), rispetto ai 9 su 50 nel gruppo di controllo (18%).</p>	L5.	
5	<p>Guo M et al. Predictors of L4-L5 Degenerative Lumbar Spondylolisthesis: L4 Inclination Angle and Facet Joint Angle World Neurosurgery 2019;130:e680–e686</p>	Caso-controllo	<p>Valutare la relazione tra la spondilolistesi degenerativa lombare (DLS) e l'angolo di inclinazione di L4 (IA); valutare i fattori di rischio della DLS.</p>	<p>I casi erano 90 pazienti ai quali era stata diagnosticata la spondilolistesi degenerativa lombare (DLS) a livello di L4-L5 a seguito di un accesso in ospedale per lombalgia (42M/48F, età media 64.8 ± 9.35aa). Altri 90 soggetti, con diagnosi di ernia discale L4/L5 o stenosi spinale lombare, sono stati selezionati come gruppo di controllo. Età, sesso, peso, altezza, e diversi parametri radiologici sono stati misurati, comparati e analizzati, tra cui l'angolo d'inclinazione di L4 (IA), l'angolo delle faccette articolari (FJA), degenerazione del disco intervertebrale (IDD), degenerazione delle faccette articolari (FJD) e cross-sectional area (CSA) dei muscoli paraspinali.</p> <p>Differenze statisticamente significative sono state</p>	<p>Un angolo di inclinazione di L4 superiore a 11.15° e faccette articolari sagittali sono fattori di rischio per l'insorgenza di DLS. Atrofia del multifido e degenerazione delle faccette sono anche correlati alla DLS.</p>	NOS: 8/9

				registrate nei valori di IA di L4, CSA del multifido, FJA e FJD tra i due gruppi. L'analisi di regressione logistica ha dimostrato che un maggior angolo d'inclinazione di L4, faccette articolari più sagittali e una più severa degenerazione delle faccette rappresentano predittori significativi di DLS.		
6	<p>Zhao J et al.</p> <p>Diference of Sagittal Alignment between Adolescents with Symptomatic Lumbar Isthmic Spondylolisthesis and the General Population</p> <p>Scientific Reports 2018;8(1):10956</p>	Caso-controllo	<p>Studiare le differenze nei parametri spinali sagittali tra i pazienti adolescenti affetti da spondilolistesi istmica sintomatica e gli adolescenti della popolazione generale.</p>	<p>Il gruppo dei casi è stato composto da 29 adolescenti (13M/16F, età media 14.03 ± 1.50aa) affetti da spondilolistesi istmica (media dello scivolamento vertebrale $36.97 \pm 8.95\%$). Per ogni paziente, 2 adolescenti della popolazione generale sono stati inclusi nello studio per formare il gruppo dei controlli, complessivamente costituito da 58 soggetti (26M/32F, stessa distribuzione di sesso, età, BMI del gruppo dei casi). Sono stati misurati, a seguito dell'esame radiografico laterale dell'intera colonna, i seguenti parametri sul piano sagittale: lordosi di C1/C2, lordosi cervicale (CL), l'offset orizzontale tra la linea a piombo tracciata da C2 e l'angolo postero-superiore di C7 (cSVA), T1 slope (T1S), T1S-CL, cifosi toracica (TK), lordosi lombare (LL), cifosi toracolombare (TLK), sacral slope (SS), pelvic tilt (PT), pelvic incidence (PI), L5 slope (L5S), L5 incidence (L5I), l'offset orizzontale tra la linea a piombo tracciata da C7 e l'angolo postero-superiore di S1 (SVA), ed infine la percentuale di scivolamento vertebrale nei soggetti appartenenti al gruppo dei casi.</p> <p>Le analisi statistiche hanno rilevato valori maggiori, nel gruppo dei casi, dei seguenti parametri: CL, T1S, PT, PI, SS, LL, SVA, L5S e L5I. Al contrario, TS-CL, cSVA e TLK erano minori nel gruppo dei casi. La percentuale di scivolamento vertebrale era</p>	<p>La Pelvic Incidence (PI) rappresenta il maggior fattore di rischio per la spondilolistesi istmica sintomatica negli adolescenti della popolazione cinese Han. Una maggiore PI indica un maggior rischio di progressione della spondilolistesi. In questi adolescenti, il tronco era sempre inclinato in avanti (>SVA) con la lordosi lombare e cervicale aumentata.</p>	NOS: 8/9

				<p>correlata maggiormente alla PI, seguita da PT e L51. La regressione logistica binaria ha dimostrato che la PI è anche il maggior fattore di rischio per la spondilolistesi istmica negli adolescenti, sia maschi che femmine.</p>		
7	<p>Wàng YXJ et al. Lumbar Spondylolisthesis Progression and De Novo Spondylolisthesis in Elderly Chinese Men and Women. A Year-4 follow-up Study SPINE Volume 41, Number 13, pp 1096–1103 (2016)</p>	<p>Studio di coorte</p>	<p>Valutare la progressione, l'incidenza e i fattori di rischio della spondilolistesi lombare in uno studio prospettico con un follow-up di 4 anni.</p>	<p>Inizialmente questo studio era stato progettato per studiare in maniera prospettica la densità minerale ossea nei soggetti cinesi anziani. Tra agosto 2001 e marzo 2003, 2000 uomini e 2000 donne con età ≥65 anni sono stati reclutati dalle comunità locali. Dopo 4 anni, 1519 uomini (76.0%) e 1546 donne (77.3%) hanno partecipato al follow-up. E' stato effettuato l'esame radiografico in proiezione laterale per ogni soggetto, ed è stato comparato a quello ottenuto alla baseline. La spondilolistesi è stata definita come lo scivolamento di un corpo vertebrale rispetto al sottostante di almeno il 5%, sia anteriore che posteriore, da L1 a S1. Il grado di spondilolistesi è stato valutato usando la classificazione secondo Meyerding. Non si è tenuto conto della differenza tra spondilolistesi istmica e degenerativa. Inoltre, diversi fattori sono stati analizzati per studiare la loro correlazione con il rischio di progressione, tra cui età, peso, altezza, BMI, fumo, assunzione di alcool, ipertensione, angina, livelli di attività fisica (Physical Activity Scale for the Elderly- PASE), BPCO, media della forza di presa mano sinistra/destra (grip strength-kg), storia di frattura, assunzione di corticosteroidi, artrite degenerativa, densità minerale ossea (BMD) dell'anca e delle vertebre lombari, presenza e andamento di lombalgia nell'ultimo anno, assunzione di calcio con la dieta, diabete, e</p>	<p>Alti valori di BMI e BMD sono associati alla progressione della spondilolistesi, specialmente nella donna. L'attività fisica e la forza di presa potrebbero giocare un ruolo protettivo nell'insorgenza e nella progressione della patologia. L'associazione tra lombalgia e spondilolistesi è debole.</p>	<p>NOS: 8/9</p>

				<p>l'occupazione svolta più a lungo nel corso della vita. Nelle donne è stato inoltre valutato il numero di figli, l'età di menopausa e l'eventuale utilizzo di terapie ormonali.</p> <p>La spondilolistesi è progredita nel 13.0% degli uomini e nel 16.5% delle donne. Nuove spondilolistesi sono state diagnosticate nel 12.4% degli uomini e nel 12.7% delle donne. Nelle donne, peso maggiore, BMI maggiore, BMD maggiore a livello dell'anca e della colonna, minore attività fisica e minor forza di presa erano fattori significativamente associati alla progressione della spondilolistesi, mentre negli uomini l'unico fattore marginalmente correlato alla progressione era un maggior livello di BMD della colonna. Una correlazione debole (non significativa - p 0.008) è stata registrata tra la spondilolistesi e l'incidenza di lombalgia nella donna, nessuna correlazione invece è stata riscontrata nell'uomo.</p>		
8	<p>Enyo Y et al. Radiographic natural course of lumbar degenerative spondylolisthesis and its risk factors related to the progression and onset in a 15- year community- based cohort study: the Miyama study J Orthop Sci. 2015;20(6):978–984</p>	<p>Studio prospettico di coorte</p>	<p>Identificare i fattori di rischio radiografici per l'insorgenza e la progressione della spondilolistesi degenerativa (DS).</p>	<p>Nel 1990 e nel 2005, un totale di 200 soggetti (81M/119F, range di età alla baseline 40-75aa) sono stati sottoposti a radiografie della colonna lombare in proiezione laterale e anteroposteriore. I parametri radiografici analizzati, come possibili fattori di rischio per la progressione della spondilolistesi degenerativa (DS) erano: altezza discale da L1/L2 a L5/S1 (DH), angolo di lordosi lombare (LLA), "L1 axis S1 distance"- la distanza orizzontale tra l'asse verticale tracciato dal corpo di L1 e l'angolo posteriore di S1 (LASD), sacral slope (SS), angolo intervertebrale, formazione di osteofiti, forma e orientamento delle faccette, sclerosi dei piatti vertebrali, e indice di frattura dei</p>	<p>In questo studio l'età avanzata rappresentava un fattore preventivo, mentre il sesso femminile, un maggior valore di LASD e la sagittalizzazione delle faccette articolari erano fattori di rischio significativi per la progressione e l'insorgenza di DS.</p>	<p>NOS: 7/9</p>

				<p>corpi vertebrali. La prevalenza di DS (scivolamento $\geq 3\text{mm}$) è stata registrata alla baseline e al follow-up. La progressione della DS è stata definita come un incremento di 3mm di scivolamento vertebrale nel 2005, a prescindere dalla sua presenza nel 1990.</p> <p>La prevalenza di DS nel 1990 era del 10% (20/200): 1 caso a livello di L3, 14 a livello di L4 e 5 a livello di L5. Nel 2005 la prevalenza è salita al 22.5% (45/200). La progressione dello scivolamento di L4 ($\geq 3\text{mm}$) è stata registrata in 23 partecipanti dopo 15 anni. I fattori di rischio significativi erano: età (alla baseline) $< 60\text{aa}$, sesso femminile, $> \text{LASD}$, sagittalizzazione delle faccette articolari e presenza di scivolamento vertebrale alla baseline.</p>		
9	<p>Wang J & Yang X Age-Related Changes in the Orientation of Lumbar Facet Joints SPINE Volume 34, Number 17, pp E596–E598 (2009)</p>	Cross-sectional	<p>Studiare la correlazione tra l'età e l'orientamento delle faccette articolari lombari.</p>	<p>Sono stati selezionati casualmente 300 soggetti privi di patologie lombari (criteri di esclusione erano chirurgia lombare, infezione, trauma, osteoporosi grave, fratture vertebrali, malformazioni congenite, spondilolisi, spondilolistesi e ernie discali) che si sono rivolti in ospedale per una visita di routine tra maggio 2007 e 2008. Tutti i soggetti sono stati assegnati a 6 sottogruppi in base alla loro età, 50 individui per ogni gruppo (gruppo I: $< 30\text{aa}$; gruppo II: 31-40aa; gruppo III: 41-50aa; gruppo IV: 51-60aa; gruppo V: 61-70aa; gruppo VI: $> 70\text{aa}$). Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad esame TC, e attraverso la proiezione assiale è stato misurato l'orientamento delle faccette articolari di L4/L5, identificato come l'angolo di intersezione tra la linea medio-sagittale della vertebra e la linea passante per la faccetta. Gli angoli di orientamento delle faccette articolari</p>	<p>L'orientamento coronale delle faccette articolari di L4/L5 era negativamente correlato con l'età. Questa potrebbe essere una delle spiegazioni del perché le persone sono maggiormente esposte al rischio di spondilolistesi degenerativa con l'invecchiamento.</p>	NOS: 8/10

				di L4/L5 rispetto al piano sagittale erano, dal gruppo I al gruppo VI, rispettivamente $50.61 \pm 6.55^\circ$, $47.05 \pm 7.53^\circ$, $46.56 \pm 7.38^\circ$, $43.39 \pm 6.19^\circ$, $40.95 \pm 7.27^\circ$ e $39.89 \pm 9.05^\circ$.		
10	Chen IR & Wei TS Disc Height and Lumbar Index as Independent Predictors of Degenerative Spondylolisthesis in Middle-Aged Women With Low Back Pain SPINE Volume 34, Number 13, pp 1402–1409 (2009)	Caso-controllo	Identificare i fattori predisponenti della spondilolistesi degenerativa (DS) nelle donne di mezza età.	In questo studio di caso-controllo, i soggetti di entrambi i gruppi erano tutti di sesso femminile e avevano tutti un'età media di 55 anni (range 45-64aa). Tutte le pazienti reclutate nello studio si erano rivolte in ospedale per low back pain (LBP), e sono state assegnate nel gruppo dei casi (n=66) o nel gruppo dei controlli (n=66) in base alla presenza o all'assenza di spondilolistesi documentata radiograficamente. Le variabili misurate attraverso la radiografia laterale della colonna lombare erano l'angolo di lordosi lombare (LLA), l'angolo lombo-sacrale (LSA), l'angolo sacrale orizzontale (SHA), l'angolo di inclinazione sacrale (SIA), le altezze discali, le altezze dei corpi vertebrali, l'indice di cuneizzazione di L5 ("lumbar index"- LI), l'ampiezza e la lunghezza dei processi trasversi di L5 (rispettivamente TPW e TPL). La vertebra più comunemente soggetta a listesi era L4 (63.64%), seguita da L5 (13.64%). Le analisi hanno dimostrato che l'altezza anteriore del disco sottostante alla vertebra che scivola e LI erano variabili indipendenti come fattori predisponenti per la DS. Inoltre, comparando i diversi livelli di spondilolistesi (L4/L5 vs L5/S1), nella DS di L4/L5 si è registrata una differenza significativa nel TPW.	Nelle donne di mezza età, ci sono due fattori predisponenti indipendenti per la DS: la ridotta altezza anteriore del disco e un maggior valore di LI (cuneizzazione di L5). Il legamento ileolombare contribuisce alla stabilità della giunzione lombosacrale, specialmente nella DS di L5/S1.	NOS: 6/9
11	Jacobsen S et al. Degenerative Lumbar Spondylolisthesis: An Epidemiological	Cross-sectional	Identificare la prevalenza e i fattori di rischio individuali per la	Il Copenhagen Osteoarthritis Study è un sottostudio del Copenhagen City Heart Study, che all'inizio del 1976 registrò parametri di salute generale in un'indagine longitudinale di una coorte	Il BMI, l'età e l'angolo di lordosi erano significativamente associati alla spondilolistesi	NOS: 10/10

<p>Perspective. The Copenhagen Osteoarthritis Study SPINE Volume 32, Number 1, pp 120–125 (2007)</p>		<p>spondilolistesi degenerativa lombare.</p>	<p>selezionata in maniera randomizzata. Nel 1993 furono ottenute le proiezioni radiografiche di 4151 partecipanti, di cui 1533 uomini con età media di 62aa (range 23-93) e 2618 donne con età media di 65aa (range 22-92). La presenza di spondilolistesi è stata classificata in base alla scala di Meyerding, inoltre si è misurato l'angolo di lordosi lombare e l'angolo di inclinazione pelvica (tra il piatto di S1 e l'orizzonte). Sia nel 1976 che nel 1993 sono stati registrati i valori di peso, altezza e BMI dei partecipanti; solo nel 1993 sono stati somministrati due questionari, uno muscoloscheletrico, che chiedeva ai soggetti se avessero sofferto di lombalgia o dolore radicolare nell'ultimo anno, ed uno occupazionale, con lo scopo di registrare il tipo e la durata di lavoro svolto durante la vita. E' stata rilevata inoltre la presenza di fumatori e, per le donne, il numero dei parti e l'età di menopausa.</p> <p>In totale sono stati registrati 254 casi di spondilolistesi (M 2,7%/F 8,4%). Nelle donne non è stata individuata nessuna relazione tra l'età di menopausa o il numero dei parti e la presenza di spondilolistesi degenerativa. Erano invece significativamente correlati, nelle donne, il BMI nel 1976 e la spondilolistesi di L4, e il BMI nel 1993 e le spondilolistesi sia di L4 che di L5. Anche la lordosi lombare è stata associata alla spondilolistesi nelle donne. Le esposizioni professionali al sollevamento quotidiano di carichi o l'esposizione al fumo non costituivano fattori di rischio; è stato invece associato all'insorgenza di spondilolistesi degenerativa l'aumento dell'età in entrambi i sessi.</p>	<p>degenerativa nelle donne. Negli uomini non è stato individuato nessun fattore di rischio individuale, salvo l'aumento dell'età. L'età di menopausa, il lavoro e il fumo non erano associati a spondilolistesi degenerativa.</p>	
--	--	--	--	--	--

12	<p>Sonne-Holm S et al. Lumbar spondylolysis: a life long dynamic condition? A cross sectional survey of 4.151 adults Eur Spine J (2007) 16:821–828</p>	Cross-sectional	<p>Identificare i fattori di rischio correlati alla spondilolisi lombare (LS); identificare i fattori di rischio correlati alla presenza di scivolamento vertebrale associato a LS.</p>	<p>Questa indagine è stata condotta sul campione di 4151 soggetti del Copenhagen Osteoarthritis Study, descritto nella riga precedente della presente tabella (si rimanda sopra per la descrizione di materiali e metodi). Questa volta l'outcome ricercato era la presenza di spondilolisi lombare (LS), identificata come una lisi bilaterale della pars interarticolare attraverso l'esame radiografico. I fattori di rischio ricercati questa volta erano quelli correlati allo scivolamento vertebrale nella spondilolistesi istmica. Gli uomini erano significativamente più a rischio di sviluppare una LS di L5. Per quanto riguarda l'incidenza di LS di L4, non c'erano differenze tra i sessi. L'età di menopausa e il numero dei parti non rappresentavano fattori di rischio per LS nelle donne. Una maggiore lordosi a livello lombare era associata a LS di L4/L5 negli uomini e a LS di L5 nelle donne. Un aumento dell'inclinazione pelvica (angolo tra il piatto sacrale e l'orizzonte) era associato a LS di L5 sia negli uomini che nelle donne. Per quanto riguarda lo scivolamento vertebrale associato alla LS, nell'uomo non sono stati riscontrati fattori di rischio individuali per lo scivolamento di L4 con LS concomitante, mentre lo scivolamento di L5 con associata LS era significativamente correlato ad un maggiore BMI, ma non all'età. Nella donna, lo scivolamento di L4 associato a LS era correlato all'invecchiamento e ad una ridotta inclinazione pelvica, mentre lo scivolamento di L5, con LS concomitante, era associato all'invecchiamento, al BMI misurato nel 1993 e al BMI misurato nel 1976.</p>	<p>La spondilolisi può progredire in spondilolistesi nella maggior parte dei casi, e lo scivolamento vertebrale in questi casi sembrerebbe essere un processo continuo durante il corso della vita. Parametri individuali come l'inclinazione pelvica, l'angolo di lordosi e il BMI possono costituire fattori di rischio per lo sviluppo o la progressione di scivolamento vertebrale associato a spondilolisi (spondilolistesi istmica).</p>	NOS: 9/10
----	--	-----------------	--	--	--	-----------

13	<p>Labelle H et al. Spondylolisthesis, Pelvic Incidence, and Spinopelvic Balance. A Correlation Study SPINE Volume 29, Number 18, pp 2049–2054 (2004)</p>	Caso-controllo	<p>Analizzare il ruolo dell'anatomia pelvica nell'equilibrio globale del tronco nella spondilolistesi dello sviluppo.</p>	<p>Oggetto di studio erano 214 soggetti con diagnosi di spondilolistesi dello sviluppo -secondo la classificazione di Marchetti e Bartolozzi- di L5/S1 (età media 16.8aa, range 6-48). Attraverso l'analisi delle proiezioni radiografiche laterali della colonna sono stati misurati alcuni parametri anatomici, tra cui: cifosi toracica (TK), lordosi lombare (LL), pelvic incidence (PI), sacral slope (SS), pelvic tilt (PT) e grado di spondilolistesi. Le misure ottenute sono state comparate a quelle di un gruppo di 160 giovani adulti asintomatici volontari, senza storia di disordini della colonna, del bacino o delle anche (età media 25.7aa, range 20-70). PI, SS, PT e LL erano significativamente maggiori nel gruppo con spondilolistesi, mentre la TK era ridotta. PI ha una correlazione lineare diretta con i valori di PT, SS e LL. Inoltre, le differenze di questi parametri tra i due gruppi aumentano in maniera direttamente proporzionale alla gravità del grado di spondilolistesi.</p>	<p>Dato che la PI è una variabile anatomica costante e specifica in ogni individuo, che influenza fortemente i valori di SS, PT e LL (che sono variabili posizione-dipendenti) questo studio suggerisce che l'anatomia pelvica esercita una grande influenza nello sviluppo della spondilolistesi. I soggetti che presentano un'aumentata PI sono esposti a maggior rischio di presentare spondilolistesi; un maggiore valore di PI può essere un fattore di rischio importante per la progressione della spondilolistesi dello sviluppo.</p>	NOS: 6/9
14	<p>Sairyo K et al. Development of spondylolytic olisthesis in adolescents The Spine Journal 1 (2001) 171–175</p>	Studio retrospettivo di coorte	<p>Chiarire quando inizia e quando finisce lo scivolamento vertebrale nella spondilolisi pediatrica.</p>	<p>Sono stati esaminati radiograficamente 46 atleti con spondilolisi di L5 di età inferiore a 18 anni (età media nella visita iniziale 13.3aa, range 9.0-18.0). In media, la durata del follow-up è stata di 6aa (range 2.0-15.8). I soggetti sono stati suddivisi in 3 gruppi in base alla maturità scheletrica delle vertebre lombari, studiata attraverso l'esame radiografico ottenuto alla prima visita. Le 3 fasi di crescita scheletrica individuate erano la fase cartilaginea (n=20), la fase apofisaria (n=18) e la fase epifisaria (n=8), caratterizzate rispettivamente</p>	<p>Lo scivolamento della vertebra litica avviene prevalentemente negli individui con più giovane età scheletrica, nei quali la colonna lombare è immatura, e la progressione termina durante la fase epifisaria, quando termina il periodo di crescita e la vertebra è matura. Inoltre,</p>	NOS: 5/9

				<p>dall'assenza, dalla presenza e dalla fusione del centro secondario di ossificazione vertebrale. E' stata misurata inoltre la percentuale di scivolamento vertebrale, ed un incremento del 5% di scivolamento registrato al follow-up era considerato come progressione della spondilolistesi. Infine, è stato misurato un altro parametro, il lumbar index (LI), ovvero l'indice di cuneizzazione di L5.</p> <p>Dalla fase cartilaginea a quella apofisaria lo scivolamento è progredito nell'80% dei pazienti (16/20), dalla fase apofisaria a quella epifisaria la progressione è stata registrata nell'11.1% dei pazienti (3/27), mentre nessun paziente ha mostrato segni di progressione dopo la fase epifisaria. Nei 20 pazienti che hanno mostrato la progressione dello scivolamento della vertebra litica, la percentuale di scivolamento nella visita finale e il LI nella prima visita non hanno mostrato correlazione significativa, mentre la percentuale di scivolamento e il LI nella visita finale erano significativamente correlati. Ciò dimostrerebbe che la deformazione a cuneo del corpo di L5 (rappresentata dal valore di LI) è una conseguenza secondaria - e non la causa - dello scivolamento vertebrale.</p>	<p>la deformazione a cuneo del corpo di L5 sembra essere la conseguenza, e non la causa, dello scivolamento.</p>	
15	<p>Huang RP et al. Predictive Value of Pelvic Incidence in Progression of Spondylolisthesis SPINE Volume 28, Number 20, pp 2381-</p>	<p>Studio retrospettivo di coorte</p>	<p>Giudicare il valore predittivo di alcuni parametri radiografici, tra cui la Pelvic Incidence (PI),</p>	<p>Sono stati identificati, tramite registri medici ospedalieri, 36 soggetti sottoposti ad intervento di artrodesi posteriore lombosacrale per spondilolistesi istmica di L5/S1 tra il 1977 e il 2001 (12M/24F, età media 21.3aa, range 12-53). I dati medici e radiografici raccolti al momento della chirurgia sono stati comparati retrospettivamente</p>	<p>La pelvic incidence non può predire adeguatamente il rischio di progressione della spondilolistesi. L'analisi degli altri parametri clinici e radiografici ha mostrato che la percentuale di</p>	<p>NOS: 7/9</p>

	2385 (2003)		<p>nel determinare il rischio di progressione della spondilolistesi istmica lombosacrale.</p>	<p>con quelli risalenti alla presentazione clinica iniziale. I fattori presi in considerazione erano l'età, il sesso, deficit neurologici, motivo della chirurgia, progressione dello scivolamento vertebrale, percentuale di scivolamento, grado di scivolamento (Meyering), angolo di scivolamento, inclinazione sacrale, sacral rounding, vertebra L5 trapezoide e pelvic incidence. Questi fattori sono stati analizzati statisticamente per il rischio di progressione.</p> <p>La percentuale di scivolamento, l'angolo di scivolamento e un alto grado di spondilolistesi erano altamente predittivi di progressione. Pelvic incidence e inclinazione sacrale non erano predittivi di progressione.</p>	<p>scivolamento e una spondilolistesi di alto grado sono i valori più predittivi di progressione.</p>	
16	<p>Curylo LJ et al. Radiographic Markers in Spondyloptosis. Implications for Spondylolisthesis Progression SPINE Volume 27, Number 18, pp 2021–2025 (2002)</p>	<p>Studio cross-sectional retrospettivo</p>	<p>Valutare i denominatori radiografici comuni della spondiloptosi (morfologia pelvica e displasia degli elementi posteriori) come fattori prognostici per la progressione della spondilolistesi.</p>	<p>In 3 unità spinali è stata effettuata una revisione di 53 casi di spondiloptosi (>100% di scivolamento vertebrale, 16M/37F, età media 22aa, range 11-55). Attraverso lo studio dell'esame radiografico è stata valutata e quantificata la presenza di displasia degli elementi ossei posteriori della giunzione lombosacrale (lamina bifida o assente, elongazione o frattura della pars interarticolare, ipoplasia o orientamento anomalo delle faccette). E' stato inoltre misurato l'angolo di cifosi sacrale (S1/S4) e la pelvic incidence (PI).</p> <p>Il 62% dei soggetti presentava displasia degli elementi ossei posteriori. I valori medi di cifosi sacrale e di PI erano, rispettivamente, 56° e 76°. Numerosi studi hanno riportato che il valore medio di PI nella popolazione normale va dai 48.2° ai 53.2°, mentre nella popolazione affetta da spondilolistesi di basso grado è di 64.5°.</p>	<p>La PI e l'incidenza di displasia degli elementi ossei posteriori sono maggiori nei soggetti con spondiloptosi rispetto alla popolazione normale o con spondilolistesi di basso grado.</p> <p>L'analisi della presenza di displasia e del valore di PI (che è indipendente dai cambiamenti secondari alla spondilolistesi di alto grado) può aiutare nella stima del rischio di progressione della spondilolistesi.</p>	<p>NOS: 5/10</p>

17	<p>Aihara T et al. Does the iliolumbar ligament prevent anterior displacement of the fifth lumbar vertebra with defects of the pars? J Bone Joint Surg [Br] 2000;82-B:846-50.</p>	Caso-controllo	<p>Valutare se il legamento ileo-lombare può prevenire lo scivolamento anteriore della quinta vertebra lombare in presenza di frattura della pars interarticolare.</p>	<p>Sono stati inclusi nello studio 23 soggetti con spondilolisi bilaterale di L5 (13M/10F) e 20 soggetti con spondilolistesi spondilolitica allo stesso livello (10M/10F), tutti con età superiore a 40aa. Non vi era differenza significativa in termini di età tra i due gruppi, e i dati sono stati valutati separatamente tra i due sessi. Attraverso lo studio delle radiografie antero-posteriori di colonna, è stata misurata la lunghezza e lo spessore dei processi trasversi di L5. E' stata registrata anche la distanza tra la punta del processo trasverso e la linea intercrestale, che unisce orizzontalmente i punti più alti delle creste iliache. I ricercatori inoltre hanno dissezionato 56 cadaveri (28M/28F) per studiare la correlazione tra lunghezza e spessore del processo trasverso e la cross-sectional area del legamento ileo-lombare.</p> <p>I risultati dell'analisi statistica hanno dimostrato che il processo trasverso era significativamente più spesso nei pazienti con sola spondilolisi rispetto a quelli con spondilolistesi spondilolitica. Per quanto riguarda la lunghezza invece non c'era differenza significativa tra i due gruppi. Lo studio anatomico ha inoltre riscontrato che un processo trasverso più spesso è associato ad un legamento ileo-lombare più ampio e robusto.</p>	<p>Un processo trasverso spesso implica una maggiore stabilità della giunzione lombosacrale per mezzo di più spesse bande posteriori del legamento ileo-lombare, il che rappresenta un fattore protettivo per il rischio di progressione dello scivolamento vertebrale nei pazienti affetti da spondilolisi, sia uomini che donne. Ci sono molti fattori che influenzano la progressione dello scivolamento di L5, ma tra questi il ruolo del legamento ileo-lombare può essere considerato importante.</p>	NOS: 6/9
18	<p>Cinotti G. et al. Predisposing factors in degenerative spondylolisthesis. A radiographic and CT study. International</p>	Caso-controllo	<p>Analizzare la prevalenza di possibili fattori predisponenti la spondilolistesi degenerativa (DS) per</p>	<p>Sono state analizzate le radiografie della colonna di 27 soggetti con spondilolistesi degenerativa (DS) sintomatica di L4 (9M/18F, età media 62aa, range 49-76, DS group) valutando il livello della linea tra le creste iliache, l'angolo lombosacrale, la presenza di sacralizzazione di L5 e la mobilità segmentaria di L4/L5 (era considerata ipermobile una vertebra</p>	<p>L'orientamento sagittale delle faccette articolari e l'ipermobilità della vertebra soggetta a listesi sono inversamente correlate; tuttavia, entrambi questi fattori possono essere</p>	NOS: 5/9

	Orthopaedics (SICOT) (1997) 21: 337 ± 342		spiegare il patomeccanismo dello scivolamento vertebrale.	con movimento angolare maggiore di 8° o con traslazione sagittale maggiore di 8 mm di all'esame radiografico dinamico). Inoltre, attraverso lo studio TC, è stato valutato l'orientamento delle faccette e il grado di cambiamenti artrosici delle stesse. Questi parametri sono stati confrontati con quelli del gruppo di controllo, composto da 27 soggetti con lombalgia senza presenza di spondilolistesi (15M/12F, età media 65aa, range 54-75, control group). Gli unici parametri significativamente differenti tra i due gruppi erano l'orientamento delle faccette (più sagittali nel DS group) e la mobilità segmentaria di L4/L5 (maggiore nel DS group). Tuttavia, una correlazione lineare inversa è stata riscontrata tra l'orientamento sagittale delle faccette e l'iper mobilità di L4.	responsabili dello scivolamento vertebrale nella DS.	
19	Saraste H Spondylolysis and Pregnancy - A Risk Analysis Acta Obstet Gynecol Scand 65 : 727 - 729, 1986	Studio di coorte	Valutare se la gravidanza rappresenta un fattore di rischio per la progressione della spondilolistesi.	I soggetti di studio erano 255 persone (171M/84F) con spondilolisi bilaterale lombare con o senza spondilolistesi, diagnosticata radiograficamente prima del 1962. Nel 1980-81 è stato effettuato un follow-up radiografico, e alle pazienti donne è stato chiesto se avessero sofferto di low back pain (LBP) e sciatalgia durante la gravidanza e il parto. Sono state valutate le seguenti variabili: grado di scivolamento vertebrale alla diagnosi e al follow-up; insorgenza di LBP, sciatalgia o deficit neurologici; cambio di lavoro, congedi per malattia o pensione di disabilità a causa dei sintomi alla schiena; restrizioni nelle attività non occupazionali. Gli uomini costituivano il Gruppo 0, le donne che non hanno avuto parti il Gruppo 1, e le donne che	La gravidanza non costituisce un rischio per la progressione della spondilolistesi, né per un aumento dei sintomi di LBP nelle donne con spondilolisi.	NOS: 7/9

				hanno avuto gravidanze il Gruppo 2. Sia il grado di scivolamento vertebrale e la conseguente progressione registrata, che l'insorgenza di LBP, sciatalgia e deficit neurologici non differivano significativamente tra i tre gruppi.		
20	Liu H et al. Pelvic retroversion is the key protective mechanism of L4–5 degenerative spondylolisthesis Eur Spine J 2014	Caso-controllo	Stabilire se l'allineamento spinale sagittale ha un ruolo nel meccanismo patologico dello sviluppo della spondilolistesi degenerativa (DS).	I soggetti inclusi nello studio sono stati assegnati a 3 gruppi differenti: uno composto da 52 volontari asintomatici (36M/16F, età 36.40aa \pm 11.32, NP group), uno composto da 32 soggetti con spondilolistesi degenerativa di L4/L5 (8M/24F, età 55.72aa \pm 7.96, DS group) e uno composto da 29 soggetti con stenosi spinale lombare (LSS) senza DS (17M/12F, età 69.52aa \pm 8.42, LSS group). Ogni soggetto è stato sottoposto all'esame radiografico e alla risonanza magnetica della colonna. Sono stati misurati i seguenti parametri sagittali: lordosi lombare (LL), pelvic incidence (PI), pelvic tilt (PT), sacral slope (SS), L5 slope e l'angolo del disco intervertebrale (DA). Sono state inoltre valutate la degenerazione discale, e la degenerazione e l'orientamento delle faccette articolari. Rispetto ai gruppi NP e LSS, il gruppo DS ha mostrato valori significativamente maggiori di PI, SS, L5 slope e LL, mentre il gruppo LSS presentava PT e PT/SS significativamente minori. I soggetti che mostravano degenerazione dei segmenti adiacenti avevano una più alta incidenza di retroversione pelvica (PT/SS \geq 1), e il gruppo LSS ha mostrato una maggiore proporzione di degenerazione dei segmenti adiacenti sia a livello articolare che discale rispetto al gruppo DS.	Una morfologia lombare con una grande LL dovuta ad una grande PI rappresenta un fattore di rischio per la DS di L4/L5. Anche lo slope di L5 è un parametro che può essere usato per determinare il rischio di DS. La retroversione pelvica è il meccanismo protettivo della DS.	NOS: 6/9

21	<p>Lai Q et al. Correlation between the sagittal spinopelvic alignment and degenerative lumbar spondylolisthesis: a retrospective study BMC Musculoskeletal Disorders (2018) 19:151</p>	Caso-controllo	<p>Chiarire la correlazione tra i parametri sagittali spinali e la spondilolistesi degenerativa lombare di L5 (DLS).</p>	<p>Il gruppo dei casi è stato composto da 72 pazienti (35M/37F, età media 55.11aa, range 43-66) affetti da spondilolistesi degenerativa lombare di L5 (DLS). Altri 60 individui, senza spondilolistesi, sono stati inclusi per formare il gruppo dei controlli (28M/32F, età media 55.38aa, range 40-65). Attraverso l'analisi dell'esame radiografico della colonna sono stati misurati i seguenti parametri spinopevici: cifosi toracica (TK), lordosi lombare (LL), pelvic tilt (PT), pelvic incidence (PI), sacral slope (SS) e l'asse verticale sagittale (SVA). I valori di TK, PI, SS e LL erano significativamente maggiori nel gruppo DLS rispetto al gruppo dei controlli. Nel gruppo DLS, il grado di scivolamento vertebrale correlava con le misure di SS, PI e LL.</p>	<p>Le misure di SS, PI e LL sono associate alla DLS di L5, e i loro valori correlano positivamente con il grado di scivolamento vertebrale.</p>	NOS: 8/9
22	<p>Park JH et al. Association of MRI-defined lumbar paraspinal muscle mass and slip percentage in degenerative and isthmic spondylolisthesis A multicenter, retrospective, observational study Medicine (2019) 98:49</p>	Studio cross-sectional retrospettivo	<p>Analizzare il ruolo dei muscoli paraspinali nella progressione di diversi tipi di spondilolistesi, esaminando la correlazione tra l'area trasversa (CSA) della muscolatura lombare e la percentuale di scivolamento (SP).</p>	<p>Sono state esaminate le RMN di 219 soggetti con spondilolistesi lombare, distinti in due gruppi: spondilolistesi degenerativa (DS group, n=125, 32M/93F, età media 62.03aa \pm 11.12) e spondilolistesi istmica (IS group, n=94, 36M/58F, età media 47.66aa \pm 14.32). E' stata misurata la cross-sectional area (CSA) del grande psoas (PM), del multifido (MU) e degli erettori spinali (ES). Ogni CSA muscolare è stata rapportata alla CSA del corpo vertebrale di L5 (VB), per evitare bias derivanti da differenze di corporatura. Inoltre è stata calcolata la percentuale di scivolamento vertebrale (SP) per ogni individuo. Non è stata riscontrata correlazione significativa nel DS group tra le CSA dei muscoli e la SP. Nel IS group invece le CSA di PM e MU erano negativamente correlate con la SP. Il MU aveva più influenza nella SP rispetto al PM.</p>	<p>L'ipotrofia del multifido e del grande psoas è correlata alla progressione della spondilolistesi istmica. Il multifido ha mostrato di avere più influenza sulla percentuale di scivolamento rispetto al grande psoas. Nel gruppo di spondilolistesi degenerativa nessuna CSA muscolare era correlata alla percentuale di scivolamento vertebrale.</p>	NOS: 7/10

23	<p>Chen JC et al. Occupational and personal factors associated with acquired lumbar spondylolisthesis of urban taxi drivers Occup Environ Med 2004;61:992-998</p>	Cross-sectional	Esaminare l'associazione tra la presenza di spondilolistesi e l'anzianità professionale degli autisti di taxi.	<p>E' stata effettuata un'analisi trasversale dei dati relativi alla coorte del Taxi Drivers' Health Study, alla baseline. Sono state raccolte le radiografie lombosacrali di 1242 soggetti, ed è stata definita la spondilolistesi acquisita (ASL) come una spondilolistesi non-litica della colonna lombare sopra L5. Sono stati registrati i dati relativi alle misure antropometriche e all'età dei soggetti, e inoltre sono stati somministrati dei questionari per raccogliere informazioni circa caratteristiche demografiche, stili di vita, esercizio, fattori fisici e psicologici legati al lavoro e il tempo trascorso alla guida.</p> <p>Sono stati diagnosticati in totale 40 casi di ASL. In base all'anzianità professionale i soggetti sono stati divisi in 3 gruppi: autisti da ≤5 anni, autisti da 6-15 anni e autisti da >15 anni, e in ognuno di questi, rispettivamente, la prevalenza di ASL era di 1.1%, 2.4% e 7.1%. I risultati dell'analisi di regressione logistica multipla hanno mostrato una robusta correlazione tra l'esposizione professionale alla guida e l'ASL, anche dopo aver aggiustato l'odds ratio per le variabili confondenti (età, sesso, flettere/ruotare il busto e sollevare carichi a lavoro, aver svolto esercizio fisico strenuo e frequente, fumo e alcool).</p>	Esiste una robusta relazione tra l'anzianità professionale degli autisti di taxi e la prevalenza di spondilolistesi lombare acquisita.	NOS: 10/10
24	<p>Matsunaga S et al Nonsurgically managed patients with degenerative spondylolisthesis: a 10-to 18-year follow-up study</p>	Studio di coorte	Studiare la storia naturale della spondilolistesi degenerativa attraverso uno studio	145 soggetti (36M/109F) con spondilolistesi degenerativa sono stati esaminati annualmente per un periodo minimo di 10 anni. Alla baseline 35 di loro presentavano sintomi neurologici come claudicatio neurogenica o disturbi vescico-rettali e gli era stato proposto un intervento chirurgico, ma lo avevano rifiutato. Tutti i soggetti dello studio	Nella storia naturale della spondilolistesi degenerativa esiste una fase di stabilizzazione, che comporta una riduzione del range di movimento dei segmenti soggetti a listesi	NOS: 6/9

	J Neurosurg (Spine 2) 93:194–198, 2000		longitudinale.	<p>sono stati quindi gestiti clinicamente con approccio conservativo (bracing, farmaci anti-infiammatori e/o esercizi lombari). La durata del follow-up è stata in media di 15.8 anni (range 10-18), e gli outcome ricercati erano cambiamenti radiografici, cambiamenti nei sintomi e nella funzione dei pazienti.</p> <p>La progressione della listesi è stata osservata in 49 pazienti (34%). Non c'era correlazione tra progressione dello scivolamento e cambiamento della sintomatologia. I soggetti che presentavano già alla baseline una riduzione dello spazio intervertebrale non hanno mostrato alcuna progressione di scivolamento, mentre 49 (96%) di 51 pazienti con altezza discale normale alla baseline hanno mostrato progressione di scivolamento. I sintomi lombari sono migliorati a seguito della riduzione dello spazio intervertebrale totale. Dei 35 pazienti che hanno manifestato sintomi neurologici all'esame iniziale e avevano rifiutato la chirurgia, 29 (83%) hanno mostrato un ulteriore deterioramento neurologico. La prognosi finale per questi pazienti è stata molto povera.</p>	<p>attraverso la riduzione degli spazi intervertebrali, la formazione di osteofiti e l'ossificazione dei legamenti spinali. Il trattamento conservativo è utile nei pazienti con dolore lombare e/o agli arti inferiori, data la possibilità di ristabilizzazione. Il trattamento chirurgico è indicato nei casi con segni o sintomi neurologici.</p>	
25	<p>Matsunaga S et al. Natural History of Degenerative Spondylolisthesis. Pathogenesis and Natural Course of the Slippage. Spine (Phila Pa 1976). 1990;15(11):1204–1210.</p>	Studio di coorte	<p>Studiare il meccanismo di progressione della spondilolistesi e la sua storia naturale.</p>	<p>E' stato studiato clinicamente e radiograficamente il corso naturale della spondilolistesi in 40 pazienti (11M/29F, età media 55.6aa, range 34-79) seguiti per una durata media di 8 anni e 3 mesi (range del follow-up 5-14 anni).</p> <p>La progressione dello scivolamento durante il periodo di osservazione è stata osservata in 12 pazienti (30%- "progressive group"). Il sesso e l'età non erano correlate alla progressione; per quanto riguarda il livello di attività, 9 pazienti su 12 del</p>	<p>La degenerazione del disco vertebrale associata all'età, combinata a diversi fattori come un aumento di stress meccanico nella regione lombare, anomalie strutturali delle lamine e delle faccette, fattori ormonali e lassità generalizzata, può condurre</p>	NOS: 7/9

				<p>progressive group (75%) svolgevano occupazioni che richiedevano flessioni ripetute della colonna, contro il 10% dei 38 soggetti del non-progressive group. Parametri radiografici come l'angolo lombosacrale, l'angolo di inclinazione della lamina e delle faccette avevano valori alti in entrambi i gruppi, ma non differivano significativamente tra loro. Tuttavia, il restringimento dello spazio intervertebrale, con un'altezza discale $\leq 20\%$ dell'altezza del corpo vertebrale congiunto, è stato osservato in 19 pazienti alla baseline, e nessuno di loro ha mostrato progressione di scivolamento vertebrale. La formazione di osteofiti, la presenza di sclerosi cartilaginea del piatto vertebrale e l'ossificazione dei legamenti erano altri segni del meccanismo inibitorio dello scivolamento vertebrale, osservati in 13 soggetti tutti appartenenti al non-slip group. La progressione dello scivolamento non era associata con il deterioramento dei sintomi. La lassità articolare generalizzata (misurata secondo i criteri di Carter) è stata osservata nel 65% dei pazienti, comparata all'8% dei soggetti senza patologia lombare della stessa età.</p>	<p>allo sviluppo e alla progressione dello scivolamento vertebrale. Tuttavia, questo processo degenerativo non progredisce all'infinito, ma viene arrestato ad un certo punto da un meccanismo di "ristabilizzazione" operato dal corpo vertebrale e dalle articolazioni intervertebrali.</p>	
26	<p>McPhee IB et al. Progression of LumboSacral Spondylolisthesis Aust. Radiol. (1981) 25,91</p>	<p>Studio di coorte</p>	<p>Valutare i cambiamenti anatomici e morfologici dei segmenti coinvolti nel processo di spondilolistesi durante la</p>	<p>Oggetto di studio erano 51 pazienti con spondilolistesi lombosacrale di età inferiore a 30 anni, seguiti per un periodo di almeno un anno (durata media follow-up 6 anni e 9 mesi). Sono stati comparati alcuni parametri radiografici relativi alle prime e alle ultime RX ottenute, tra cui la percentuale di scivolamento, il lumbar index (indice di forma trapezoidale di L5), il dome index (indice di arrotondamento del piatto sacrale) e il</p>	<p>Rispetto alla spondilolistesi istmica, la spondilolistesi displastica presenta una maggior incidenza di progressione. Questa, causata dall'ipoplasia e dalla perdita di supporto degli elementi posteriori della colonna, avviene</p>	<p>NOS: 5/9</p>

			<p>progressione dello scivolamento vertebrale.</p>	<p>roll angle (inversamente proporzionale alla cifosi lombosacrale). Su 51 soggetti, 12 (24%) hanno mostrato progressione dello scivolamento vertebrale. Tutti i soggetti sono stati assegnati a due gruppi in base alla tipologia di spondilolistesi: dysplastic group (n=31) e isthmic group (n=20). Nel dysplastic group l'incidenza di progressione è stata del 32% (10 su 31), rispetto al 4% dell'isthmic group (2 su 10). Dei 10 casi di progressione riscontrati nel dysplastic group, 8 avevano meno di 20 anni; di questi ultimi, 7 presentavano alterazioni strutturali significative (lumbar index e dome index) in associazione alla progressione, in contrasto ai 2 soggetti con spondilolistesi displasica progressiva di età dai 20 ai 30 anni, dei quali nessuno mostrava cambiamenti morfologici. Il dome index e il roll angle correlavano con il grado di scivolamento vertebrale, diventando entrambi estremamente anormali superato il 25% di scivolamento. Entrambi i casi di progressione registrati nell'isthmic group avevano più di 20 anni, e nessuno dei 2 ha mostrato cambiamenti strutturali.</p>	<p>frequentemente durante il periodo adolescenziale ed è accompagnata da cambiamenti strutturali progressivi del corpo di L5 e del sacro, conseguenti ad un probabile disturbo di crescita vertebrale. Gli adolescenti che presentano uno scivolamento vertebrale che supera il 25% hanno un maggior potenziale di progressione. Le progressioni che avvengono dopo la fase di crescita non sono accompagnate da modifiche strutturali, il che suggerisce che siano probabilmente causate dalla perdita dell'integrità legamentosa e dalla degenerazione discale, come risultato di traumi ripetuti.</p>	
27	<p>Seitsalo S et al. Progression of Spondylolisthesis in Children and Adolescents. A Long-Term Follow-Up of 272 Patients Spine 1991; 16(4):417-421</p>	<p>Studio di coorte</p>	<p>Valutare se l'artrosi posteriore o postero-laterale influenza la progressione di scivolamento e ricercare i fattori predittivi</p>	<p>La progressione radiologica della spondilolistesi è stata studiata in 272 soggetti di età inferiore a 20 anni, dei quali 190 erano stati sottoposti a chirurgia e 82 erano trattati con approccio conservativo (restrizione delle attività, esercizio lombare e addominale o osservazione). La durata media del follow-up è stata di 14.5 anni (range 5-32). Le variabili studiate erano il tipo di trattamento (chirurgico o conservativo), il sesso,</p>	<p>L'unica variabile radiologica con valore predittivo sulla progressione è la percentuale di scivolamento alla baseline. La probabilità di progressione aumenta nei casi di listesi marcata (>20% alla baseline). Le modifiche strutturali del</p>	<p>NOS: 7/9</p>

			radiografici della progressione.	l'età, la presenza di displasia, la lordosi lombare, il lumbar index, l'arrotondamento del piatto sacrale, la cifosi lombosacrale (sagittal rotation angle- SRA) e la percentuale di scivolamento vertebrale. I pazienti con uno scivolamento iniziale >20% hanno avuto una progressione significativamente maggiore rispetto a quelli con scivolamenti inferiori alla baseline. Per quanto riguarda la tipologia di trattamento, i soggetti trattati con chirurgia e quelli trattati conservativamente non differivano significativamente in termini di progressione. La tendenza alla progressione era significativamente più alta durante lo scatto di crescita, durante l'età puberale (9-12 anni nelle femmine, 11-14 anni nei maschi). La cuneizzazione di L5 e l'arrotondamento del piatto sacrale non avevano valore prognostico, essendo secondari allo scivolamento e non fattori causali.	corpo di L5 e di S1 sono adattamenti secondari allo scivolamento, e non hanno valore predittivo di progressione. Una tendenza maggiore alla progressione è evidente durante l'inizio dell'età puberale, nella fase che coincide allo scatto di crescita.	
28	Floman Y Progression of LumboSacral Isthmic Spondylolisthesis in Adults SPINE Volume 25, Number 3, pp 342–347 (2000)	Studio retrospettivo di coorte	Descrivere la presentazione clinica della progressione della spondilolistesi istmica, avvenuta in età adulta.	Sono stati revisionati retrospettivamente i casi clinici di 18 pazienti (9M/9F), di età dai 32 ai 55 anni, con progressione documentata di spondilolistesi istmica lombosacrale. Le radiografie iniziali sono state ottenute in prima visita a seguito di una lombalgia riferita; in tutti i soggetti la lombalgia è esordita in età adulta, e nessuno era consapevole della propria spondilolistesi. Ciascun paziente ha effettuato almeno due radiografie della colonna in un lasso di tempo dai 2 ai 20 anni (6.8 anni in media), attraverso le quali è stata evidenziata una progressione dello scivolamento vertebrale. Oltre alla percentuale di scivolamento, è stato quantificato il grado di degenerazione discale in ogni soggetto attraverso le radiografie,	Il meccanismo che porta alla progressione della spondilolistesi nell'adulto è correlato alla degenerazione discale a livello del segmento sottoposto a listesi. Il disco è forse l'unica struttura che si oppone alle forze di taglio anteriori a livello lombosacrale, nel caso di lesione dell'istmo. Questo spiegherebbe -secondo gli autori- come una lesione asintomatica, presente da	NOS: 6/9

			<p>l'esame TC o la RMN.</p> <p>In media, lo scivolamento vertebrale è progredito del 14.6% (range 9%-30%), e in tutti i pazienti si è verificato un aggravamento della sintomatologia (lombalgia invalidante accompagnata, nella maggior parte dei casi, da sintomi radicolari). In tutti i casi l'aumento dello scivolamento vertebrale è stato accompagnato da degenerazione discale, manifestata come marcata riduzione dello spazio intervertebrale, formazione di osteofiti e vacuum intradiscale. Dei 18 pazienti, 14 sono stati sottoposti a chirurgia.</p>	<p>20 o 30 anni, può divenire sintomatica. Quando avviene la degenerazione discale, una condizione relativamente stabile può divenire instabile.</p>	
--	--	--	--	--	--

Tabella 11- Studi inclusi nella revisione

4. DISCUSSIONE

Lo scopo del presente elaborato è quello di definire quali sono i fattori di rischio per la progressione dello scivolamento vertebrale nei soggetti affetti da spondilolisi e/o spondilolistesi, mediante il supporto della letteratura attuale. Lo studio di questi fattori risulta essenziale per una corretta gestione clinica dei soggetti con queste affezioni, nonché per una scelta terapeutica idonea e per lo sviluppo di piani di prevenzione efficaci.

Il processo di selezione degli studi ha rilevato una grande varietà di articoli, in accordo con i dati epidemiologici e con l'eziologia multifattoriale della spondilolistesi, che presenta diverse forme riscontrabili in una popolazione molto variegata (dai bambini agli anziani, dai soggetti sportivi a quelli sedentari). Proprio per questo, la storia naturale di queste condizioni cliniche è altamente variabile, e dipende da numerosi fattori.

4.1 Allineamento sagittale globale e morfologia spino-pelvica

Negli ultimi decenni numerosi studi hanno indagato il ruolo della morfologia spino-pelvica e dell'equilibrio spinale sagittale nell'insorgenza e nella progressione della spondilolistesi [57-59]. L'orientamento sacro-pelvico sul piano sagittale definisce la geometria del rachide lombare e, di conseguenza, modula gli stress meccanici a carico della giunzione lombosacrale [60]. Al fine di studiare il ruolo di questi fattori nella progressione dello scivolamento vertebrale, sono stati valutati diversi parametri morfologici mediante lo studio di proiezioni radiografiche laterali della colonna. Tra questi parametri radiografici, misurati nella maggior parte dei casi attraverso il metodo riportato da Duval et al. [61], quelli maggiormente indicati per lo studio ottimale dell'orientamento spino-pelvico sul piano sagittale sono la Pelvic Incidence (PI), il Pelvic Tilt (PT), il Sacral Slope (SS) e la Lumbar Lordosis (LL) [62] (figura 3). La PI è generalmente definita come l'angolo che meglio rappresenta la morfologia pelvica [63]. Si ottiene dall'intersezione tra la linea perpendicolare al

piatto sacrale e la linea che connette il punto medio del piatto sacrale all'asse passante tra le teste femorali (Hip Axis- HA) [61]. Questo angolo rappresenta il tilt del sacro rispetto alla pelvi ed è un parametro specifico per ogni individuo, che rimane costante per tutto il corso della vita e che non viene alterato dalla postura e dai movimenti lombopelvici (basti pensare che l'articolazione sacroiliaca non è un'articolazione mobile) [60, 63]. L'unico momento in cui si assiste ad un leggero aumento del suo valore è durante la fase di crescita [64]. Al contrario della PI, il SS e il PT sono variabili posizione-dipendenti [60]. Il SS è definito come l'angolo sotteso tra la tangente al piatto sacrale e il piano orizzontale, mentre il PT consiste nell'angolo tra la linea che connette il punto medio del piatto sacrale al HA e il piano verticale [61]. La LL viene misurata invece con il metodo di Cobb, calcolando il valore dell'angolo ottenuto dall'intersezione tra la linea tangente al piatto inferiore di T12 e la linea tangente al piatto superiore di S1 [65].

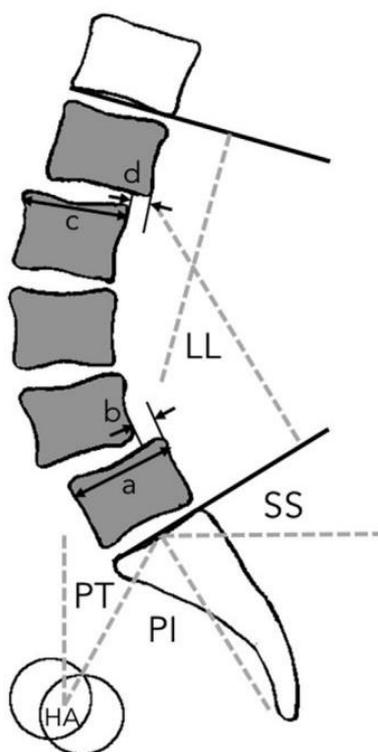


Figura 3- Parametri radiografici spino-pelvici. PI: Pelvic Incidence, SS: Sacral Slope, PT: Pelvic Tilt, LL: Lumbar Lordosis, HA: Hip Axis, b/a: percentuale di anterolistesi, -d/c: percentuale di retrolistesi.

Esiste una relazione geometrica tra questi parametri: il valore della PI corrisponde alla somma dei valori di SS e PT, e di conseguenza al variare di uno di questi parametri si assiste ad un cambiamento delle altre misure e dell'equilibrio spino-pelvico generale [62]. Si può quindi assumere che la PI regola il SS e il PT, e inoltre la PI e il SS sono fortemente correlate alla lordosi lombare e al tilt pelvico [66].

Numerosi studi in letteratura hanno mostrato che esiste una differenza nella morfologia spino-pelvica tra i soggetti sani e i pazienti con spondilolistesi, sia in età pediatrica che adulta, e più nello specifico esiste una correlazione lineare tra l'incremento della PI e il grado di scivolamento vertebrale [60,65,67,69]. Nakamae et al. [65] hanno studiato i parametri radiologici spino-pelvici di soggetti adulti con LBP, con lo scopo di analizzare la possibile correlazione tra la morfologia lombo pelvica e la gravità di scivolamento vertebrale in chi presentava spondilolistesi degenerativa (DS). Alti valori di PI e LL erano predittivi significativi della percentuale di scivolamento anteriore di L4, con valori di cut-off di 51.3° per la PI e 45.0° per la LL. Inoltre, PI e SS rappresentavano fattori di rischio significativo per le percentuali di scivolamento di L3 ed L5, rispettivamente. Anche il lavoro di Liu et al. [67], nel quale sono stati confrontati i parametri spino-pelvici tra volontari asintomatici, pazienti con stenosi lombare spinale (LSS) e pazienti con DS di L4, ha dimostrato che una morfologia spinale con una grande LL determinata da un alto valore di PI costituisce un fattore di rischio per la DS di L4. Inoltre, una differenza importante tra i soggetti con DS e quelli con LSS consisteva nella retroversione pelvica, determinata attraverso il valore di PT. A causa della relazione inversamente proporzionale tra PT e SS (dovuto al rapporto matematico $PI=PT+SS$) i soggetti con DS mostravano valori minori di PT e maggiori di SS rispetto ai soggetti con LSS. Anche nell'indagine epidemiologica di Jacobsen et al. nel Copenhagen Osteoarthritis Study [68] un angolo di LL ampio è risultato essere significativamente associato alla presenza di DS nelle donne. Lai et al. [69] hanno incluso nel gruppo dei casi del loro studio solo soggetti con DS a livello di L5, sebbene nella maggior parte dei casi la DS si verifici a livello di L4 [11,12]. Anche in questo caso sono stati rilevati valori maggiori di PI, SS e LL rispetto al gruppo dei controlli, costituito da soggetti senza evidenza radiografica di patologia lombare. Non solo, questi valori correlavano positivamente con il grado

di scivolamento vertebrale. Tuttavia l'autore sottolinea che la PI è il valore realmente predittivo per lo sviluppo di DS essendo un parametro morfologico invariabile, laddove l'aumento di LL potrebbe essere una conseguenza secondaria allo scivolamento di L5 e al trasferimento posteriore della linea di gravità rispetto alla giunzione lombosacrale. Il valore di SS, considerato direttamente proporzionale all'entità delle forze di taglio tra L5 e S1, era correlato positivamente al valore di PI nei soggetti con DS. Guo et al. [70] hanno considerato un parametro radiologico analogo al SS per stimare le forze di taglio cui sono sottoposti i segmenti soggetti a DS di L4, ovvero l'angolo di inclinazione di L4 (L4 IA). Questo veniva misurato tra la linea orizzontale e la linea tangente al piatto inferiore di L4, e un valore superiore a 11.15° era correlato significativamente ad un maggior rischio di sviluppo di DS.

Un altro parametro radiologico valutato in alcuni studi, indice dell'equilibrio sagittale globale della colonna, era l'offset del Sagittal Vertical Axis (SVA). Questo valore è calcolato misurando la distanza orizzontale tra l'angolo supero-posteriore di S1 e la linea verticale tracciata dal centro del corpo vertebrale di C7, e rappresenta l'indice di inclinazione anteriore del tronco [71]. Con lo scopo di studiare la correlazione tra i cambiamenti dell'allineamento sagittale globale della colonna e la progressione della DS, Kobayashi et al. [71] hanno effettuato uno studio in cui, nel gruppo dei casi, i soggetti con DS venivano classificati in tre sottogruppi in base ai valori di SVA (type 1: SVA <40mm; type 2: 40mm ≤SVA <95mm; type 3: SVA ≥95mm). Rispetto ai controlli privi di patologia lombare, il gruppo DS ha mostrato valori significativamente maggiori di SVA, PI e PT, mentre tra i soggetti con DS il valore di SVA correlava con l'età, la LL, la PI e il PT. Questo a dimostrazione del fatto che il deterioramento dell'equilibrio sagittale spinale aumenta con l'avanzare dell'età e che il valore di PI, che non dovrebbe subire modifiche con l'invecchiamento, contribuisce in modo significativo nella manifestazione di questo deterioramento- oltre a rappresentare un fattore di rischio per l'insorgenza e la progressione di DS. Un esempio analogo che mostra la correlazione tra l'equilibrio sagittale spinale e il rischio di progressione della DS si può riscontrare nel Miyama study di Enyo et al. [72], uno studio di coorte community-based con un follow-up della durata di 15 anni che analizzava l'evoluzione dell'equilibrio spinale sagittale nel tempo. In questo caso il parametro

usato come indice dell'inclinazione anteriore del tronco, analogo al SVA, era "L1 axis S1 distance" (LASD), ovvero la distanza orizzontale tra l'asse verticale tracciato dal corpo di L1 e l'angolo posteriore di S1. Oltre al sesso femminile e alla sagittalizzazione delle faccette articolari, un maggior valore di LASD rappresentava un fattore di rischio significativo per la progressione e l'insorgenza di DS.

I parametri radiografici relativi all'allineamento sagittale globale e la morfologia spino-pelvica sono stati a lungo studiati anche nella popolazione di bambini e adolescenti affetti da spondilolistesi. Studiando le differenze nei suddetti parametri tra un gruppo di adolescenti affetti da spondilolistesi istmica (IS) e un gruppo di adolescenti della popolazione generale, Zhao et al. [73] hanno individuato nel valore elevato di PI il maggior fattore di rischio per la progressione della percentuale di scivolamento vertebrale. Questi adolescenti, inoltre, presentavano un atteggiamento posturale tipico in cui il tronco era sempre inclinato in avanti (>SVA) con la lordosi lombare e cervicale aumentata: ciò va a rinforzare le ipotesi precedenti. Sevrain et al. [74] hanno effettuato una simulazione computerizzata utilizzando un modello virtuale di IS (costruito sulle caratteristiche morfologiche di un ragazzo di 14 anni con spondilolistesi L5-S1 di grado II), e manipolando i valori dei parametri morfologici spino-pelvici hanno analizzato quali tra questi erano in grado di influenzare le forze di taglio registrate nella giunzione lombosacrale: anche in questo caso la PI rappresentava il parametro predittivo nel determinare il rischio di progressione della spondilolistesi. Anche lo studio di Labelle et al. [75] suggerisce che un alto valore di PI rappresenta un importante fattore di rischio per la progressione dello scivolamento vertebrale nei pazienti affetti da spondilolistesi dello sviluppo (secondo la classificazione di Marchetti e Bartolozzi). Curylo et al. [76] hanno riportato un valore medio di 76° di PI nei soggetti affetti da spondiloptosi (spondilolistesi di grado V), un valore nettamente superiore ai 51.3° di cut-off come fattore di rischio per l'insorgenza di spondilolistesi riportati da Nakamae et al. [65]. Anche questo dato conferma l'ipotesi che il valore di PI, che è una variabile anatomica costante e specifica in ogni individuo ed è indipendente dai cambiamenti secondari alla spondilolistesi di alto grado, può aiutare nella stima del rischio di progressione dello scivolamento vertebrale [76].

Tuttavia, non tutti i soggetti con spondilolistesi presentano un valore di PI superiore alla media. Roussouly et al. [77] hanno identificato nelle spondilolistesi di basso grado (0-II nella classificazione Meyerding) due sottogruppi in base all'equilibrio sacro-pelvico. Nei soggetti con bassa PI e basso SS la lisi dell'istmo poteva dipendere da un impingement ripetitivo dell'arco posteriore di L5 tra L4 ed S1 durante i movimenti in estensione, in un meccanismo definito a "schiaccianoci": questo sottogruppo era appunto definito *nutcracker type*. Il secondo sottogruppo era costituito, al contrario, da soggetti che presentavano alti valori di PI e SS, e ciò aumentava la tensione nella pars articolare e sottoponeva la giunzione lombosacrale ad elevate forze di taglio: questo era lo *shear type* (figura 4). Per i gradi alti di spondilolistesi (III o IV nella classificazione Meyerding) Hresko et al. [58] hanno a loro volta descritto due sottogruppi di pazienti: quelli con una pelvi relativamente equilibrata (alto SS/basso PT, *balanced pelvis*) e quelli con cifosi lombosacrale e pelvi sbilanciata (basso SS/alto PT, *unbalanced pelvis*) (figura 4).

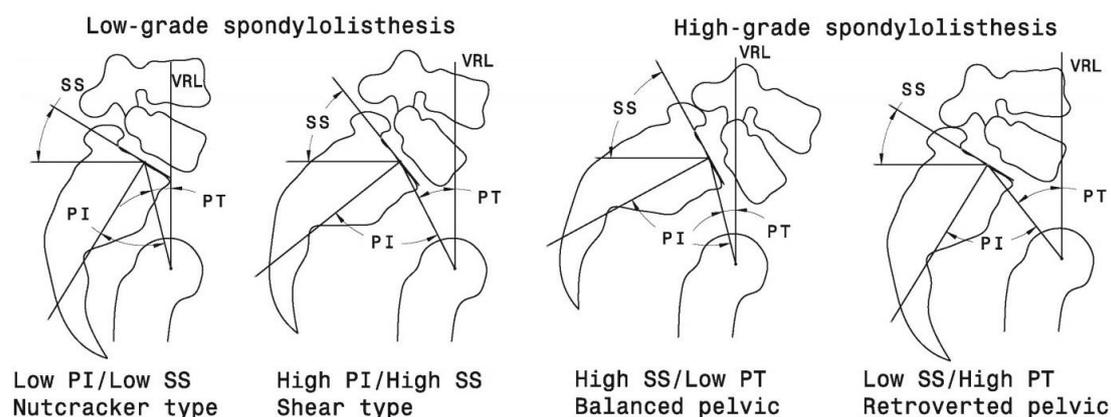


Figura 4- Classificazione dell'equilibrio sacro-pelvico nelle spondilolistesi di basso e alto grado

La presenza di diversi modelli di equilibrio spino-pelvico a livello sagittale suggerisce che la biomeccanica coinvolta nella spondilolistesi può differire tra un paziente e l'altro e influenzare il rischio di progressione [60]. Per questo, lo *Spinal Deformity Study Group* (SDSG) [62,78] ha presentato un sistema di classificazione per la spondilolistesi tra L5 ed S1 che tiene conto dei parametri radiografici finora descritti, considerati come fattori prognostici del rischio di progressione. Questa classificazione si basa su tre caratteristiche che possono essere valutate attraverso le

proiezioni radiografiche laterali della colonna e del bacino: (1) grado di scivolamento vertebrale (basso o alto), (2) pelvic incidence (PI: bassa, media o alta) e (3) equilibrio spino-pelvico (bilanciato o sbilanciato). È quindi possibile identificare 6 sottotipi di spondilolistesi, in ordine di gravità (tabella 12). Per applicare la classificazione, in primo luogo viene misurato il grado di scivolamento, così può essere distinta la spondilolistesi di basso grado (grado 0, I o II: <50% di scivolamento) da quella di grado alto (grado III, IV o spondiloptosi: >50% di scivolamento). A questo punto, viene valutato l'equilibrio sagittale per determinare la morfologia sacro-pelvica, e a questo scopo vengono misurati i valori di PI, SS, PT e SVA. Per la spondilolistesi di basso grado possono essere rilevati tre tipi di PI: tipo 1, "nutcracker", un sottogruppo con un PI basso (<45°); tipo 2, un sottogruppo con un valore di PI intermedio (tra i 45 e i 60 gradi); tipo 3, "shear type", un sottogruppo con un PI alto (>60°). Anche i casi con spondilolistesi di alto grado sono distinti in tre sottogruppi. Per questi, la classificazione viene fatta in base all'*equilibrio sacro-pelvico* (che può essere bilanciato o sbilanciato) utilizzando i valori di PI e SS. L'*equilibrio spino-pelvico*, invece, è determinato mediante l'uso della linea a piombo tracciata da C7. Se questa linea cade sopra o dietro la testa femorale, la colonna sarà bilanciata; se cade davanti alla testa femorale, la colonna sarà sbilanciata. I tre tipi di spondilolistesi di alto grado, quindi, sono: tipo 4 (balanced pelvis), tipo 5 (retroverted pelvis with balanced column) e tipo 6 (retroverted pelvis with unbalanced column). La figura 5 mostra sei esempi clinici relativi a queste morfologie.

Spondilolistesi di basso grado (<50%)	Tipo 1	PI < 45° ("nutcracker")
	Tipo 2	PI = 45°-60°
	Tipo 3	PI > 60° ("shear type")
Spondilolistesi di alto grado (>50%)	Tipo 4	balanced pelvis
	Tipo 5	retroverted pelvis with balanced column
	Tipo 6	retroverted pelvis with unbalanced column

Tabella 12- Classificazione dello Spinal Deformity Study Group basata sulla postura spino-pelvica

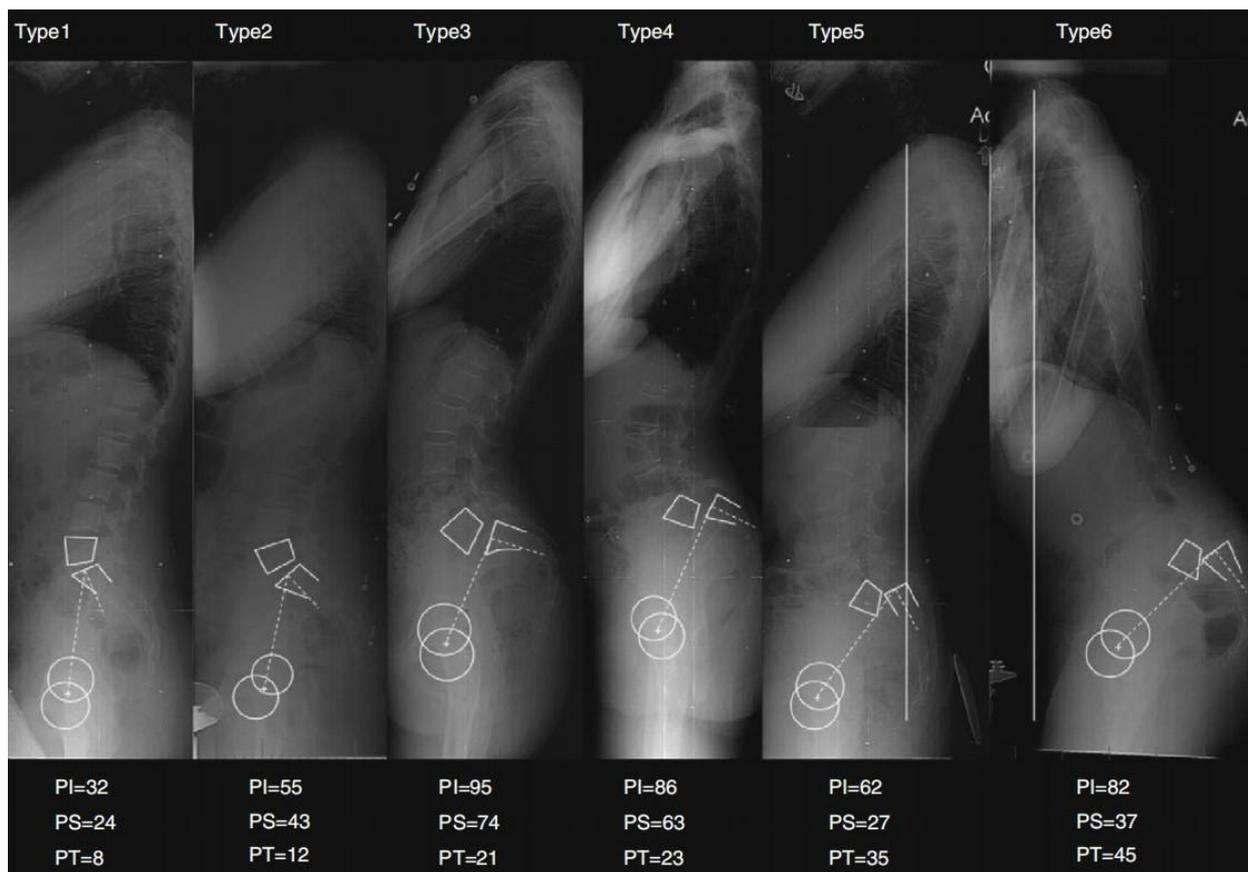


Figura 5- Classificazione dello Spinal Deformity Study Group.

I soggetti con bassa PI e basso SS, che fanno parte del “nutcracker type”, hanno un basso rischio di progressione [60,78]. Una possibile spiegazione all’evoluzione dell’allineamento spino-pelvico del paziente con spondilolistesi è fornita da Mac-Thiong et al. [60]. Mano a mano che il grado di scivolamento progredisce, il paziente mette in atto dei meccanismi posturali di adattamento secondari alla perdita dell’allineamento spino-pelvico. Uno dei primi meccanismi di compenso è l’aumento di lordosi per mantenere il centro di gravità sopra le anche; quando è stato raggiunto il massimo grado di lordosi, anche includendo più vertebre nel segmento lordotico, il secondo meccanismo compensatorio consiste nella retroversione pelvica (basso SS/alto PT- unbalanced pelvis), che potrebbe essere visto come un modo per alleviare una eventuale compressione delle radici o della cauda secondaria a listesi [60,67]. Quando è raggiunto il limite di questi meccanismi di compenso, il paziente sviluppa uno squilibrio sagittale caratterizzato da una inclinazione in avanti del tronco (>SVA) [60].

Numerosi studi [3,45,60,76,79] hanno attribuito un elevato fattore di rischio di progressione alla presenza di *displasia* degli elementi ossei posteriori della giunzione lombosacrale. Analizzando la morfologia lombosacrale dei soggetti con spondiloptosi, Curylo et al. [76] hanno riportato un'incidenza di displasia del 62%, indicando la combinazione tra alta PI e presenza di displasia come il maggior fattore di rischio di progressione dalla spondilolistesi di basso grado alla spondiloptosi. Gli elementi posteriori della colonna giocano un ruolo chiave nel resistere alle forze di taglio a carico della giunzione lombosacrale, e la perdita della loro integrità dovuta alle forme ad alta displasia può comportare un maggior rischio di progressione [45,60]. Anche Marchetti e Bartolozzi [3] nella loro classificazione avevano sottolineato la differenza tra le forme displasiche dello sviluppo e quelle acquisite, indicando che le prime, tra queste, sono propense ad andare in contro a progressioni più severe. In uno studio di coorte effettuato da McPhee et al. [79] i soggetti con spondilolistesi displasica hanno mostrato una maggior incidenza di progressione rispetto a quelli con spondilolistesi istmica (32% vs 4%, rispettivamente).

Considerando la presenza di displasia come un fattore prognostico importante nei pazienti con spondilolistesi, Mac-Thiong et al. hanno proposto una classificazione chirurgica che tiene conto, oltre che del grado di scivolamento e dell'equilibrio spino-pelvico, anche della presenza di displasia, presentando i vari sottogruppi in ordine crescente di gravità in relazione al rischio di progressione e agli outcome attesi [60] (tabella13).

Grade of slip ^a	Degree of dysplasia ^b	Sagittal spinopelvic balance ^b
Low-grade (0, 1, or 2)	Low-dysplastic	Low PI/low SS (nutcracker type) High PI/high SS (shear type)
	High-dysplastic	Low PI/low SS (nutcracker type) High PI/high SS (shear type)
High-grade (3 or 4)	Low-dysplastic	High SS/low PT (balanced pelvis) Low SS/high PT (retroverted pelvis)
	High-dysplastic	High SS/low PT (balanced pelvis) Low SS/high PT (retroverted pelvis)
Spondyloptosis	High-dysplastic	

Tabella 13- Classificazione proposta da Mac-Thiong et al. [60]

Per valutare il grado di displasia, Mac-Thiong raccomanda di esaminare le seguenti caratteristiche: la cifosi lombosacrale, la deformazione a cuneo di L5 (L5 wedging), l'arrotondamento del piatto sacrale (S1 doming), l'ipoplasia delle faccette o della lamina (come la spina bifida), la dimensione dei processi trasversi, l'altezza del disco L5/S1 e l'eventuale presenza di anomalie dell'osso o del tessuto connettivo (come l'osteogenesi imperfetta, la sindrome di Marfan o la sindrome di Ehler-Danlos). Se almeno 3 criteri tra questi sono presenti, la spondilolistesi è considerata ad alta displasia, mentre una spondilolistesi senza alcuna delle caratteristiche suddette è classificata come una forma a bassa displasia [60].

La dimensione dei processi trasversi, valutata radiograficamente in proiezione antero-posteriore, è un altro parametro morfologico tenuto a volte in considerazione per predire il rischio di progressione. Aihara et al. [80] hanno evidenziato processi trasversi significativamente più spessi nei pazienti con sola spondilolisi bilaterale di L5 rispetto ai soggetti con scivolamento vertebrale associato (IS). Gli stessi autori avevano dimostrato, mediante uno studio anatomico effettuato su cadaveri, che un processo trasverso più spesso implicava un legamento ileolombare più ampio e robusto, il che rappresenterebbe un fattore protettivo per il rischio di progressione dello scivolamento vertebrale nei pazienti affetti da spondilolisi, sia uomini che donne. L'importanza del legamento ileolombare nel contribuire alla stabilità della giunzione lombosacrale è stata dimostrata anche nelle donne con DS di L5: nello studio di Chen e Wei [81] è stata registrata una differenza significativa nello spessore dei processi trasversi tra le donne con DS e le donne senza DS; inoltre, comparando i diversi livelli di spondilolistesi (L4/L5 vs L5/S1), le pazienti con DS di L5/S1 presentavano uno spessore dei processi trasversi di L5 significativamente minore rispetto a quello delle pazienti con DS di L4/L5. Questo dato confermerebbe l'ipotesi secondo cui un processo trasverso più largo di L5 possiede un legamento ileolombare più forte, in grado di prevenire lo scivolamento di L5 su S1.

4.2 Maturità scheletrica e disturbo di crescita vertebrale

La maggior parte delle progressioni di scivolamento vertebrale registrate nello studio di coorte di McPhee et al. [79] avvenivano durante il periodo adolescenziale ed erano accompagnate da cambiamenti strutturali progressivi del corpo di L5 e della base sacrale, conseguenti ad un probabile disturbo di crescita vertebrale. Al contrario, nello stesso studio, le progressioni avvenute dopo la fase di crescita non erano accompagnate da modifiche strutturali ma sembravano essere dovute ai fenomeni di degenerazione discale e legamentosa [79]. Queste modifiche strutturali progressive registrate a livello della giunzione lombosacrale -ovvero la deformazione a cuneo di L5 e l'arrotondamento del piatto di S1- erano presenti, rispettivamente, nel 74.1% e nel 100% dei casi di spondiloptosi studiati retrospettivamente da Yue et al. [81]. Secondo numerosi autori, queste deformazioni sarebbero secondarie a disturbi di crescita dovuti al danneggiamento della porzione antero-superiore del piatto sacrale, in un processo di rimodellamento osseo analogo a quello che si verifica nella malattia di Blount al ginocchio o nella Slipped Capital Femoral Epiphysis all'anca del paziente pediatrico [45,79,80]. Questo meccanismo si verifica nei casi in cui lo scivolamento vertebrale eccede il 25% [79], e permetterebbe alla spondilolistesi di progredire verso i gradi più elevati [45,81].

Sairyo et al. [82] hanno suddiviso gli adolescenti affetti da spondilolistesi in tre gruppi in base alla loro maturità scheletrica, individuando tre distinte fasi di crescita: la fase cartilaginea, la fase apofisaria e la fase epifisaria, caratterizzate rispettivamente dall'assenza, dalla presenza e dalla fusione del centro secondario di ossificazione vertebrale (figura 6). Dopo un follow-up della durata media di 6 anni è stato constatato che la progressione dello scivolamento vertebrale avveniva prevalentemente negli individui più immaturi da un punto di vista scheletrico, e si arrestava una volta terminata la fase di crescita. Secondo gli autori, lo stress meccanico a carico della vertebra immatura comporta i cambiamenti strutturali del piatto di crescita.

Anche nello studio di coorte di Seitsalo et al. [54] è stata evidenziata una tendenza maggiore alla progressione dello scivolamento durante l'inizio dell'età puberale,

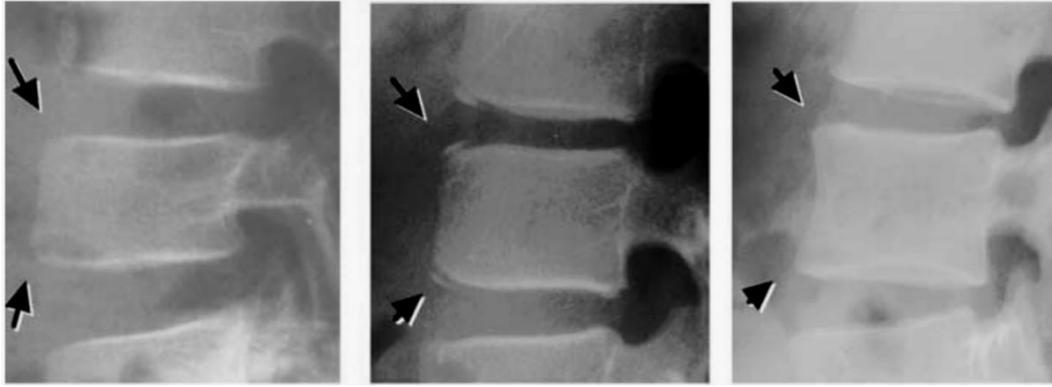


Figura 6- Radiografie tipiche della colonna lombare nelle diverse fasi di maturità scheletrica. Da sinistra verso destra: fase cartilaginea, fase apofisaria e fase epifisaria

nella fase che coincide al picco di crescita (9-12 anni nelle femmine, 11-14 anni nei maschi). Inoltre, la probabilità di progressione aumentava nei casi che presentavano una listesi marcata alla baseline (>20%), in linea con i dati dello studio di McPhee et al. [79] secondo cui uno scivolamento superiore al 25% nell'adolescente era in grado di innescare le deformazioni secondarie al disturbo di crescita del piatto vertebrale, permettendo alla spondilolistesi di progredire ulteriormente. L'importanza della percentuale di scivolamento vertebrale alla baseline come fattore prognostico è dimostrata anche dallo studio di Huang et al. [83], dal quale si evince che un alto grado di spondilolistesi e un grande angolo di scivolamento rappresentano due predittori significativi di progressione. L'angolo di scivolamento vertebrale si forma dall'intersezione di una linea tracciata parallelamente al piatto inferiore di L5 e una perpendicolare alla limitante posteriore del corpo di S1 [60,78,83]: rappresenta il grado di cifosi lombosacrale e rientra tra le caratteristiche delle forme ad alta displasia insieme alla deformazione a cuneo di L5 e all'arrotondamento del piatto sacrale [60]. Secondo diversi autori rappresenta anch'esso un parametro importante per prevedere il rischio di progressione dello scivolamento vertebrale nel bambino con spondilolistesi [60,78,83,84].

4.3 Fenomeni degenerativi

Diversi autori hanno evidenziato la correlazione tra i fenomeni degenerativi dei

segmenti soggetti a listesi e la progressione di scivolamento nei pazienti che avevano raggiunto la maturità scheletrica [70,79,85-88]. In uno studio retrospettivo, Floman [85] ha analizzato la progressione dello scivolamento vertebrale nei soggetti adulti affetti da spondilolistesi istmica di L5. In questi pazienti, la progressione dello scivolamento vertebrale era sempre accompagnata dalla degenerazione del disco sottostante alla vertebra soggetta a listesi. Secondo l'autore il disco è una struttura fondamentale nel contrastare le forze di taglio anteriori a livello lombosacrale nel caso di lesione dell'istmo, e quando va incontro a degenerazione può determinare una progressione dello scivolamento vertebrale. Matsunaga et al. [86] hanno evidenziato il ruolo del disco intervertebrale anche nei casi di DS; i risultati del loro studio di coorte dimostrano che la degenerazione discale associata all'età, combinata a stress meccanici ripetuti della colonna, anomalie strutturali delle lamine o delle faccette, fattori ormonali e lassità generalizzata, può condurre allo sviluppo e alla progressione dello scivolamento vertebrale. Lo stesso autore ha pubblicato un nuovo studio di coorte, dieci anni dopo [87], nel quale si dimostrava che i soggetti che presentavano già alla baseline una riduzione dello spazio intervertebrale non mostravano alcuna progressione dello scivolamento al follow-up, viceversa il 96% dei pazienti con altezza discale conservata alla baseline andavano incontro alla progressione. Tuttavia, in entrambi gli studi di Matsunaga il processo di DS veniva rallentato, ad un certo punto, da un meccanismo operato dal corpo vertebrale e dalle articolazioni intervertebrali: è la cosiddetta *fase di ristabilizzazione*, che comporta una riduzione del range di movimento dei segmenti soggetti a listesi attraverso la riduzione degli spazi intervertebrali, la formazione degli osteofiti e l'ossificazione dei legamenti [70,86-87]. Questa fase naturale di ristabilizzazione intervertebrale, già descritta nel 1982 da Kirkaldy-Willis e Farfan [88], è stata documentata anche dallo studio di coorte di Enyo et al. [72] in cui, dopo un follow-up di 15 anni, i soggetti che alla baseline avevano 40 o 50 anni erano più a rischio di sviluppare DS rispetto ai soggetti con 60 anni o più, in cui il processo di riduzione spontanea dell'instabilità spinale operato dall'invecchiamento era già in corso. Il ruolo del disco nello scivolamento vertebrale è dimostrato anche dallo studio di Chen e Wei [81] condotto su donne di mezza età con DS, che dimostra che l'altezza discale, insieme alla forma trapezoidale di L5, rappresenta un valore predittivo

indipendente per l'insorgenza di spondilolistesi. Secondo Guo et al. [70] la degenerazione del disco intervertebrale creerebbe un aumento del carico a livello delle faccette articolari e una detensione del legamento giallo, producendo una "microinstabilità" che contribuirebbe all'insorgenza di DS.

4.4 Orientamento delle faccette articolari

L'orientamento delle faccette articolari è un altro elemento frequentemente indagato negli studi inclusi nella presente revisione [70,72,90-92], e diversi autori lo hanno ritenuto un aspetto fondamentale da analizzare per comprendere l'eziologia e la progressione della DS. La maggior parte dei lavori in questione studiavano l'orientamento delle faccette sul piano orizzontale per mezzo dell'esame TC (figura 7). Nello studio di caso-controllo condotto da Wang e Wu [90] è stata individuata una tipologia specifica di alterazione dell'orientamento delle faccette definita "Large-Small-Large" (LSL). Questa alterazione, presentata dai soggetti con DS di L4 a differenza del gruppo dei controlli, consisteva in un angolo delle faccette articolari minore a livello di L4-L5 rispetto a quello di L3-L4 e L5-S1, il che si traduceva in un orientamento delle faccette più sagittale a livello del segmento soggetto a listesi rispetto ai livelli adiacenti.

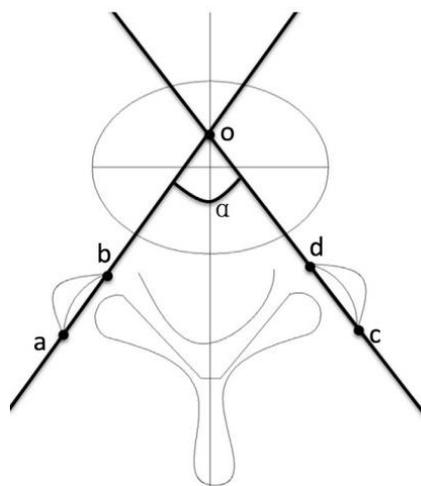


Figura 7- Metodo di misura dell'angolo delle faccette articolari usato nello studio di Wang e Wu [90]

Secondo gli autori, la superficie di una faccetta articolare con un orientamento più coronale è in grado di resistere a forze di taglio maggiori rispetto alla superficie di una faccetta articolare con orientamento sagittale. Come risultato, il disco e l'apparato capsulo-legamentoso dei segmenti con faccette sagittali sono sottoposti a sollecitazioni meccaniche maggiori. Cinotti et al. [92] hanno constatato, nel loro studio, una correlazione inversa tra il grado di orientamento sagittale delle faccette articolari e l'ipermobilità della vertebra spondilolistesica (valutata per mezzo di RX dinamiche in flessione-estensione): mentre nei soggetti con faccette sagittali la vertebra soggetta a listesi poteva essere ipermobile o ipomobile, in tutti i soggetti con le faccette orientate più sul piano coronale la vertebra soggetta a listesi era ipomobile. Secondo gli autori, questo suggerirebbe che nei pazienti con faccette articolari più sagittali il fattore principale che predisporrebbe allo sviluppo di DS è la ridotta area frontale delle faccette stesse; in questi soggetti le faccette superiori della vertebra sottostante al segmento listesico hanno una ridotta capacità di arrestare la tendenza della vertebra sovrastante a slittare in avanti durante la flessione. Man mano che il disco va incontro a degenerazione avviene lo scivolamento vertebrale. Nei pazienti con le faccette articolari più coronali, invece, il processo di spondilolistesi può avvenire se la vertebra è ipermobile. E' possibile che l'ipermobilità sottoponga l'arco posteriore a stress meccanici elevati causando processi di rimodellamento nella pars interarticolare e/o nelle faccette articolari. Queste ultime tenderebbero a diventare più orizzontali nel piano sagittale, permettendo alla vertebra di scivolare in avanti. Questa ipotesi è supportata dalle osservazioni anatomiche e radiografiche che indicano che le vertebre soggette a DS presentano un aumento dell'angolo, sul piano sagittale, tra i peduncoli e il processo articolare inferiore [93-95]. Quindi, nonostante la loro correlazione inversa, sia la sagittalizzazione delle faccette che l'ipermobilità vertebrale possono essere responsabili dello scivolamento vertebrale [92].

Secondo alcuni autori la degenerazione meccanica e la presenza di microfratture a livello dei processi articolari, causate dai processi artrosici della colonna, possono indurre ad alterazioni traumatiche delle faccette, le quali modificano il loro orientamento dal piano coronale a quello sagittale [96]. Secondo altri anche la degenerazione discale può comportare l'alterazione dell'orientamento delle faccette:

queste ultime, insieme al disco, fanno parte di un “3 joint complex” che gioca un ruolo importante nella stabilizzazione del segmento spinale. Il disordine di un’articolazione può causare cambiamenti nelle altre due, e quindi una diminuzione dell’altezza discale provocherebbe un’instabilità segmentale aumentando il carico meccanico sulle faccette e inducendo un’alterazione della cartilagine e una sublussazione delle articolazioni [96,97]. La correlazione tra l’invecchiamento e la modifica dell’orientamento delle faccette sul piano orizzontale è stata dimostrata da Wang e Yang [98]. Nel loro studio, effettuato su 300 soggetti privi di patologia lombare, è stata riscontrata una correlazione inversa tra l’orientamento coronale delle faccette articolari e l’età; questo potrebbe spiegare perché le persone sono maggiormente esposte al rischio di DS con l’invecchiamento.

4.5 Esposizioni occupazionali, attività fisica e BMI

Nel Wakayama Spine Study [99], Ishimoto et al. hanno studiato la relazione tra i fattori occupazionali e la spondilolistesi radiografica nella popolazione adulta. Generalmente, il rischio di sviluppare scivolamento vertebrale era aumentato per chi aveva svolto un lavoro sedentario ed era ridotto per chi aveva svolto lavori che richiedevano di camminare o salire e scendere scale o pendii. Una robusta, ma non significativa, correlazione è stata trovata tra la spondilolistesi e l’esposizione alla guida professionale per più di 4 ore al giorno. Tuttavia, anche l’aver svolto lavori stressanti da un punto di vista fisico costituiva un rischio per lo sviluppo di spondilolistesi: facendo un’analisi stratificata per età, usando 75 anni come cut-point per eliminare possibili bias derivanti dagli effetti dell’invecchiamento, tra i soggetti di età inferiore a 75 anni quelli affetti da spondilolistesi avevano una probabilità 3 volte maggiore di lavorare nel settore agricolo o della pesca rispetto agli individui sani. A supporto di questo dato vi è lo studio di Matsunaga et al. [86], in cui sono stati seguiti in modo longitudinale soggetti affetti da DS, suddivisi in due gruppi in base alla progressione avvenuta o meno dello scivolamento vertebrale: il 75% dei pazienti appartenenti al progressive group svolgeva occupazioni che richiedevano flessioni ripetute della colonna, contro il 10% dei soggetti del non-progressive group.

Tornando invece alla possibile correlazione tra spondilolistesi ed esposizione alla guida professionale evidenziata da Ishimoto, questa è confermata da uno studio condotto sugli autisti di taxi effettuato da Chen et al. [100], in cui era stata sottolineata una correlazione significativa tra l'anzianità professionale degli autisti di taxi e la prevalenza di DS. Gli autori in questo caso avevano cercato di dare una spiegazione a questa correlazione descrivendo una possibile esposizione del guidatore, nella sua attività quotidiana, a vibrazioni e forze di taglio trasferite alla colonna dai continui sobbalzi dovuti alla guida sulle buche o sul terreno sconnesso, oppure come risultato di incidenti stradali con impatti significativi [101,102]. Anche in questo caso viene fatto riferimento all'importanza del disco nel resistere alle forze di taglio [94] e alla correlazione già dimostrata tra l'esposizione alla vibrazione e la riduzione di sintesi dei proteoglicani a livello del nucleo polposo, con l'eventuale distruzione dell'integrità della matrice [103].

Correlazioni significative con le esposizioni occupazionali al sollevamento quotidiano di carichi non sono state individuate nel Copenhagen Osteoarthritis Study di Jacobsen et al. [68], che aveva riscontrato piuttosto come fattori associati alla DS l'età, l'angolo di lordosi e l'indice di massa corporea (BMI) nella donna, mentre solo l'età per l'uomo. Il BMI è stato identificato come fattore di rischio per lo sviluppo o la progressione di scivolamento vertebrale anche nei soggetti adulti affetti da spondilolisi nello studio di Sonne-Holm [104], condotto sullo stesso campione di 4151 soggetti del succitato Copenhagen Osteoarthritis Study. In questa indagine epidemiologica, inoltre, non era stata riscontrata alcuna associazione tra la spondilolistesi e il numero di parti avuti dalle donne, in accordo con i risultati dello studio di coorte condotto da Saraste [105] circa il ruolo della gravidanza nelle donne con spondilolistesi. In questo caso, le gestanti non andavano incontro né a progressione dello scivolamento vertebrale, né ad un aumento di sintomi di LBP. Un ulteriore studio che correla il BMI elevato con il rischio di progressione di spondilolistesi nei soggetti anziani (con età maggiore ai 65 anni) è quello condotto da Wàng et al. [106]. Gli autori in questo caso avevano indagato in maniera prospettica, con un follow-up di 4 anni, il ruolo di numerosi fattori personali nella progressione e nello sviluppo dello scivolamento vertebrale in circa 4000 soggetti con spondilolistesi,

senza tenere conto della differenza tra spondilolistesi degenerativa o istmica. I risultati mostravano che nelle donne il peso maggiore, il BMI maggiore, la densità minerale ossea (BMD) maggiore a livello dell'anca e delle vertebre lombari, livelli minori di attività fisica (misurata attraverso la Physical Activity Scale for Elderly - PASE- modificata per la popolazione cinese [107]) e una ridotta forza di presa ("grip strenght" della mano sinistra e della mano destra, in kg) erano fattori significativamente associati alla progressione della spondilolistesi, mentre negli uomini l'unico fattore marginalmente correlato alla progressione era un maggior livello di BMD della colonna [106]. Un valore di BMI elevato, quindi, porterebbe ad un aumento delle forze compressive e del carico assiale sulle faccette articolari lombari portando alla spondilolistesi, così come teorizzato da Farfan et al. [94]. L'elevata BMD spinale invece era stata precedentemente correlata a livelli più severi di degenerazione discale [108,109], ciò confermerebbe il ruolo del disco nella progressione della listesi [106]. Infine, secondo gli autori, livelli maggiori di attività fisica e una maggior forza di presa erano probabilmente associati ad una muscolatura paraspinale più forte, il che poteva rivestire un ruolo protettivo nel mantenere la stabilità spinale ed evitare il rischio di progressione [106].

L'unico studio della presente revisione che aveva come obiettivo primario quello di analizzare il ruolo dei muscoli paraspinali nella progressione di spondilolistesi, esaminando la correlazione tra l'area trasversa (CSA) della muscolatura lombare e la percentuale di scivolamento, è quello di Park et al. [110]. In questa indagine, effettuata per mezzo dell'esame MRI, tutti i soggetti erano adulti e sono stati divisi in due gruppi in base alla forma eziologica di spondilolistesi presentata: DS group (spondilolistesi degenerativa) e IS group (spondilolistesi istmica). Mentre nel DS group nessuna CSA muscolare era correlata alla percentuale di scivolamento vertebrale, nel IS group l'ipotrofia del multifido e del grande psoas era correlata alla progressione di spondilolistesi. Tra questi, il multifido mostrava di avere più influenza sullo scivolamento vertebrale rispetto al grande psoas. Anche lo studio di Guo et al. [70] aveva evidenziato un possibile ruolo del multifido nell'insorgenza di spondilolistesi, questa volta tra soggetti con DS, riportando una correlazione tra l'atrofia del muscolo in questione e la presenza di scivolamento vertebrale. Il ruolo

del multifido nella stabilità spinale intersegmentaria era già stato descritto da altri autori [111,112], e i dati presentati in questa revisione dimostrano che potrebbe influenzare il rischio di scivolamento vertebrale nei soggetti affetti da spondilolistesi.

4.6 Spondilolistesi traumatica

Un altro possibile fattore di rischio per la progressione dello scivolamento, in grado di determinare una prognosi sfavorevole del quadro clinico se gestito conservativamente, consiste nell'eziologia traumatica del disturbo. Un articolo che tratta questo tema è il case series di Hilibrand et al. [113], in cui è descritta la gestione e il decorso clinico di 5 pazienti che hanno subito una spondilolistesi acuta dovuta ad un trauma ad alta energia, associata ad una frattura della pars interarticolare. In questi pazienti, il trattamento conservativo aveva fallito in 3 casi su 4, ed era stata registrata una notevole progressione dello scivolamento vertebrale e la comparsa di complicanze neurologiche; invece la stabilizzazione chirurgica aveva ottenuto successo in entrambi i pazienti nei quali era stata effettuata. Gli autori hanno paragonato la spondilolistesi istmica traumatica dovuta ad un trauma ad alta energia ad una lesione spinale instabile simile ad una frattura-dislocazione, accompagnata da una parziale o totale distruzione delle strutture legamentose anteriori e/o posteriori, e hanno affermato che questa forma eziologica tende ad avere un maggior rischio di progressione e a presentare complicanze neurologiche ingravescenti [113].

4.7 Relazione tra progressione della spondilolistesi, dolore e disabilità

Nello studio condotto da Wàng et al. nel 2016 su un campione di 2000 uomini e 2000 donne [106] è stato chiesto ai soggetti se nell'ultimo anno avessero sofferto di LBP e, se sì, con quale frequenza. Un'incidenza leggermente maggiore di LBP è stata riscontrata sia nelle donne che negli uomini affetti da spondilolistesi, senza tuttavia raggiungere una significatività statistica. Per quanto riguarda l'andamento nell'ultimo anno, le donne con spondilolistesi riferivano, rispetto agli uomini, una

maggior frequenza degli episodi di lombalgia; tuttavia, comparando i partecipanti sani con i soggetti affetti da spondilolistesi di grado II, non è stata trovata alcuna differenza significativa nella frequenza di LBP, sia per le donne che per gli uomini [106]. Anche Jacobsen et al. [68] hanno cercato una possibile correlazione tra LBP e spondilolistesi, somministrando un “questionario muscolo-scheletrico” ai partecipanti nel quale si chiedeva se nell’ultimo anno i soggetti avessero sofferto di lombalgia o dolore radicolare. Anche in questo caso i ricercatori non trovarono nessuna correlazione significativa tra la presenza di spondilolistesi degenerativa e una qualsiasi forma di LBP. Nello studio di coorte di Saraste [105], con lo scopo di valutare se la gravidanza costituisse un fattore di rischio per l’insorgenza di LBP nelle pazienti con spondilolisi è stata monitorata, per un periodo di osservazione lungo 20 anni, l’insorgenza e l’intensità dei sintomi di LBP o di dolore radicolare, oltre che l’eventuale presenza di impairments funzionali associati (come ad esempio cambio di lavoro, congedo per malattia o pensione di disabilità a causa dei sintomi di LBP). La coorte in esame era composta da 255 soggetti con spondilolisi, con o senza listesi. I risultati di questo studio suggeriscono che sia per quanto riguarda i sintomi che per la disabilità associate non vi è differenza statisticamente significativa tra gli uomini e le donne, e, tra queste, tra chi aveva effettuato gravidanze o meno. In entrambi gli studi condotti da Matsunaga [86,87] la progressione dello scivolamento vertebrale non era correlata al cambiamento dei sintomi; paradossalmente i sintomi lombari tendevano a migliorare in seguito alla riduzione dello spazio intervertebrale (durante la fase di *ristabilizzazione*). Di 35 pazienti che avevano manifestato sintomi neurologici alla baseline e avevano rifiutato la chirurgia, 29 (l’83%) mostrarono un ulteriore deterioramento neurologico al follow-up. La prognosi finale per questi pazienti era molto povera, quindi gli autori consigliavano l’intervento chirurgico nei casi in cui si manifestavano segni e sintomi neurologici [87]. Nello studio di Floman [85] vengono descritti i casi clinici di 18 pazienti di mezza età che hanno scoperto di possedere una spondilolistesi istmica in età adulta, solo dopo aver effettuato un esame radiografico a seguito di una lombalgia riferita. Ciascun paziente ha effettuato almeno due radiografie della colonna in un lasso di tempo dai 2 ai 20 anni, attraverso le quali è stata evidenziata una progressione dello scivolamento vertebrale associata a fenomeni di degenerazione discale. In questi casi, la progressione dello

scivolamento vertebrale era stata evidenziata a seguito di un aumento dei sintomi di LBP e di dolore agli arti inferiori, in un quadro clinico riconducibile ad una stenosi spinale accompagnata da instabilità segmentaria. Quello appena descritto è l'unico articolo, tra quelli inclusi nella presente revisione, che correla la progressione dello scivolamento e la degenerazione discale all'evoluzione della sintomatologia e della presentazione clinica. Tuttavia non fornisce una prova sufficiente a causa della mancanza di un'analisi statistica adeguata e della ridotta dimensione del campione preso in esame.

In ultima analisi, per quanto riguarda la correlazione tra la progressione della spondilolistesi e l'evoluzione della sintomatologia e della disabilità, i risultati di questo elaborato sono in linea con le già note conoscenze di background precedentemente espresse: è difficile identificare un quadro patognomonico tipico, e la presentazione e l'evoluzione clinica di queste condizioni è altamente variabile e non sempre correlata al grado di deformità [26]. Tra gli studi inclusi, quelli che avevano tra gli obiettivi quello di analizzare la progressione della sintomatologia e della disabilità del soggetto con spondilolistesi erano effettuati esclusivamente su soggetti adulti. Gli studi che prendevano in considerazione invece bambini e adolescenti si basavano su records ospedalieri provenienti da istituti di chirurgia spinale; si presuppone quindi che tutti i pazienti pediatrici studiati fossero sintomatici, anche se non è stata descritta la possibile correlazione tra la progressione dello scivolamento vertebrale e il deterioramento dei sintomi. Un peggioramento della condizione clinica si può verificare se il soggetto presenta segni e sintomi neurologici già in prima visita; in questo caso l'intervento chirurgico può essere indicato [87].

4.8 Prevalenza dei vari fattori di rischio negli studi inclusi

Tutti i fattori di rischio individuati dalla presente revisione, ritenuti potenzialmente responsabili della progressione dello scivolamento vertebrale nei soggetti con spondilolisi o spondilolistesi, sono riportati nel seguente grafico in ordine decrescente di prevalenza negli articoli inclusi.

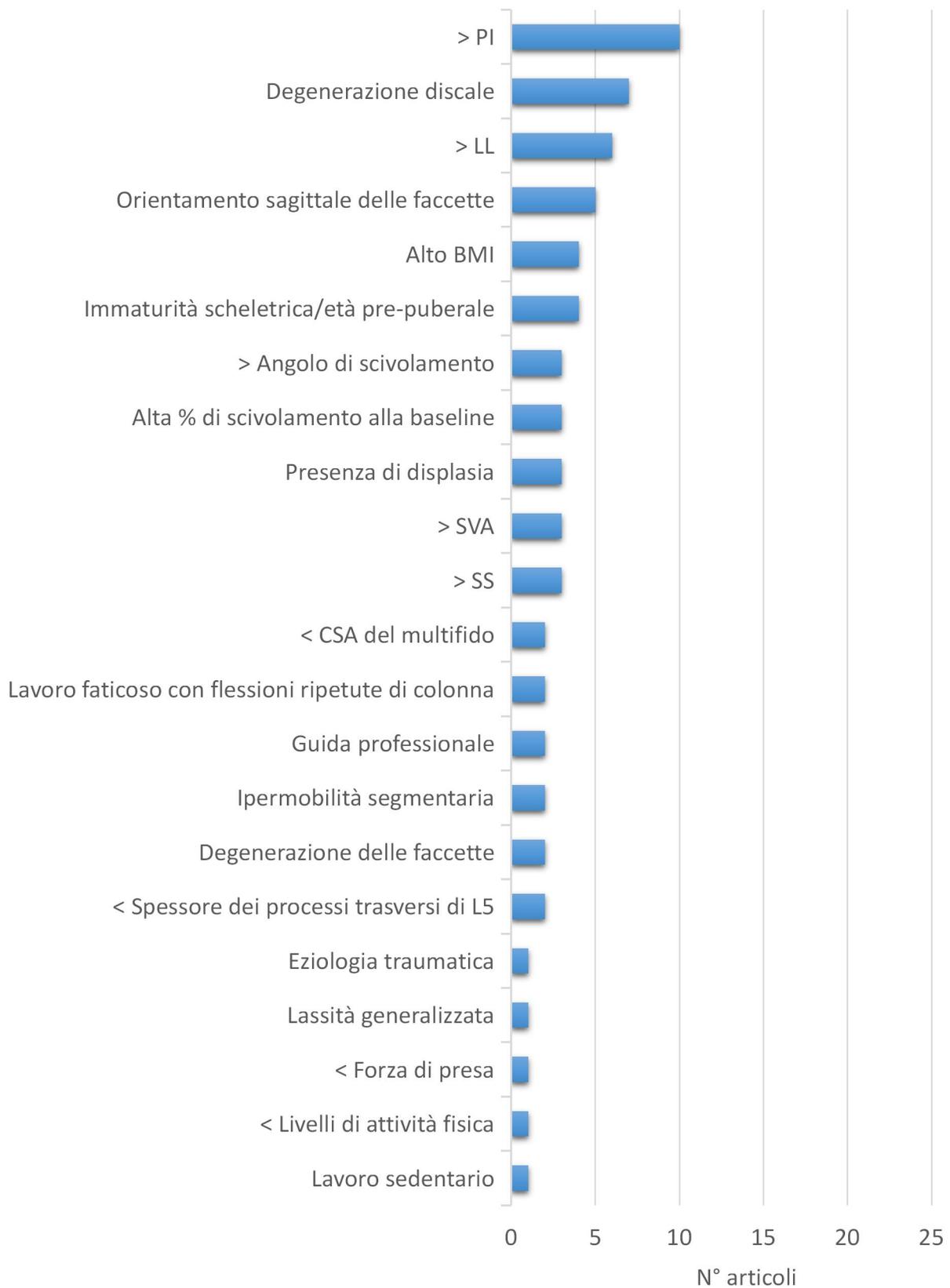


Grafico 1 - Fattori di rischio per la progressione di scivolamento vertebrale ritenuti rilevanti dagli studi inclusi nella revisione

5. CONCLUSIONI

La spondilolistesi presenta un'eziologia complessa e multifattoriale, e l'evoluzione di questa condizione può essere influenzata da numerose variabili. La conoscenza di queste ultime è necessaria per individuare preventivamente i soggetti con un rischio più alto di progressione, al fine di garantire trattamenti adeguati e, laddove possibile, modificare i fattori prognostici sfavorevoli. Attraverso la presente revisione si è cercato di identificare, secondo le ultime evidenze disponibili in letteratura, i principali fattori di rischio coinvolti nella progressione dello scivolamento vertebrale nei soggetti affetti da spondilolisi e/o spondilolistesi. Essendo tuttavia la popolazione in esame fortemente eterogenea, la ricerca ha prodotto risultati molto vari; a grandi linee i fattori di rischio per la progressione possono essere distinti in due categorie differenti: quelli relativi alla popolazione adulta e quelli relativi alla popolazione pediatrica (bambini/adolescenti).

Fattori di rischio comuni ad entrambe queste fette di popolazione sono quelli legati alla morfologia spinale e all'allineamento sacro-pelvico, elementi indagati attraverso lo studio delle proiezioni radiografiche laterali della colonna e la misura di alcuni specifici parametri morfologici. Tra questi, quelli maggiormente correlati al grado di scivolamento vertebrale sono la Pelvic Incidence, il grado di lordosi lombare, il Sacral Slope e l'offset del Sagittal Vertical Axis, indice di inclinazione anteriore del tronco. Tuttavia, l'unico parametro tra questi in grado di predire realmente il rischio di progressione è la Pelvic Incidence, il cui valore è specifico e costante per ogni individuo, non si modifica con l'invecchiamento ed è posizione-indipendente, a differenza degli altri parametri che potrebbero modificarsi come conseguenza secondaria alla spondilolistesi. Un alto valore di Pelvic Incidence ($>45^\circ$) rappresenta quindi un importante fattore di rischio per la progressione dello scivolamento vertebrale, sia nel bambino che nell'adulto. Pertanto, come consigliano alcuni autori, considerare sistemi di classificazione che tengano conto anche di questi parametri morfologici (come quello proposto dallo Spine Deformity Study Group) potrebbe

aiutare nella valutazione e nella gestione del paziente affetto da spondilolisi o spondilolistesi.

Tra i bambini e gli adolescenti un maggior rischio di progressione è rappresentato da un'elevata percentuale di scivolamento vertebrale alla baseline (>25%), con una maggiore tendenza alla progressione durante l'inizio dell'età puberale nella fase che coincide allo scatto di crescita (9-12 anni nelle femmine, 11-14 anni nei maschi). In questi soggetti, quando lo scivolamento supera il 25%, lo stress meccanico a carico della vertebra immatura comporta un danneggiamento del piatto di crescita, con conseguenti modifiche strutturali progressive come la deformazione a cuneo di L5 e l'arrotondamento del piatto sacrale, in un processo di rimodellamento osseo analogo a quello che si verifica nella malattia di Blount al ginocchio. Queste deformazioni secondarie al disturbo di crescita del piatto vertebrale inducono ad un aumento della cifosi lombosacrale e permettono alla spondilolistesi di progredire ulteriormente. Anche le forme di spondilolistesi ad alta displasia presentano un maggior rischio di progressione, a causa della scarsa tenuta degli elementi ossei posteriori.

Una volta raggiunta la maturità scheletrica, la progressione dello scivolamento vertebrale non è accompagnata da modifiche strutturali ma sembra essere correlata ai processi degenerativi a carico del disco. Nei soggetti adulti che presentano una perdita dell'integrità dell'arco posteriore il disco gioca un ruolo fondamentale nella stabilizzazione del segmento spinale contrastando le forze di taglio anteriori a carico della giunzione lombosacrale, e quando va incontro a degenerazione si registra una progressione dello scivolamento vertebrale. Anche nei soggetti con integrità dell'arco posteriore - nei casi di spondilolistesi degenerativa - la degenerazione discale, combinata a diversi elementi come l'età, l'orientamento sagittale delle faccette articolari, l'ipermobilità segmentaria, una ridotta dimensione dei processi trasversi e la lassità generalizzata legata a fattori ormonali, può condurre allo sviluppo e alla progressione dello scivolamento vertebrale. Questa progressione tuttavia si arresta spontaneamente in un secondo momento, durante una fase detta di "ristabilizzazione", mediante l'annullamento dello spazio intervertebrale, la formazione di osteofiti e l'ossificazione legamentosa: la spondilolistesi degenerativa

nell'anziano sarebbe quindi una condizione auto-limitante, che tenderebbe a risolversi spontaneamente anche senza uno specifico trattamento.

Per quanto riguarda i fattori occupazionali, i mestieri maggiormente correlati al rischio di progressione della spondilolistesi sono sia quelli eccessivamente faticosi da un punto di vista fisico (che richiedono stress meccanici ripetuti della colonna in flessione, come nella pesca o nell'agricoltura) sia quelli eccessivamente sedentari (come gli autisti e gli impiegati). I lavori invece che richiedono di camminare o di salire e scendere le scale svolgono un ruolo protettivo, probabilmente perché promuovono una migliore qualità del disco intervertebrale e ne rallentano la degenerazione.

Altri fattori di rischio modificabili sono un elevato BMI, scarsi livelli di attività fisica, una ridotta CSA del multifido e una ridotta forza di presa (un elemento probabilmente correlato alla forza e allo sviluppo della muscolatura paraspinale).

Non è stata evidenziata nessuna correlazione tra lo scivolamento vertebrale e LBP in termini di dolore e disabilità, né tanto meno, nelle donne affette da spondilolisi o spondilolistesi, tra la progressione dello scivolamento vertebrale e la gravidanza o il numero di parti effettuati. I soggetti con spondilolistesi che presentano, già in prima visita, dolore agli arti inferiori con segni e sintomi neurologici hanno una più alta probabilità di andare incontro a un deterioramento della condizione clinica, pertanto una consulenza chirurgica in questi casi sarebbe indicata.

Infine, un altro fattore di rischio per la progressione dello scivolamento vertebrale potrebbe essere rappresentato dall'eziologia traumatica della spondilolistesi - sia nel bambino che nell'adulto - riportata a seguito di un trauma ad alta energia. Questo tipo di lesione tenderebbe a non rispondere bene al semplice trattamento conservativo, andando incontro a complicanze neurologiche ingravescenti.

6. LIMITI

Uno dei limiti del presente elaborato consiste innanzitutto nel fatto che il processo di ricerca e di selezione degli articoli è stato condotto da un solo autore; inoltre, come è stato precedentemente spiegato, il campione indagato era fortemente eterogeneo, e sono state considerate diverse forme eziologiche di spondilolistesi come un unico concetto patologico. Studi futuri dovrebbero distinguere le varie classificazioni della patologia in modo da poter individuare e studiare più nel dettaglio i relativi fattori di rischio. Un altro limite consiste nel numero esiguo di banche dati utilizzate per la ricerca degli articoli; l'utilizzo di più motori di ricerca avrebbe probabilmente condotto ad un numero maggiore di studi rilevanti. Solo pochi studi, tra quelli inclusi, avevano lo scopo di analizzare la correlazione tra la progressione della spondilolistesi e i fattori ambientali, tra cui quelli legati allo stile di vita, al lavoro e ai livelli di attività fisica. La ricerca futura dovrebbe considerare maggiormente questi elementi, in quanto potenziali fattori modificabili, al fine di una migliore strategia di gestione del quadro clinico in esame.

7. KEY POINTS

- Alcuni parametri radiologici indici della morfologia spino-pelvica, come la Pelvic Incidence, il Sacral Slope, il grado di lordosi lombare, l'offset del Sagittal Vertical Axis e lo spessore dei processi trasversi, sembrerebbero influenzare il rischio di progressione per la spondilolistesi. Tra questi, la Pelvic Incidence (cut-off 51.3°) sembra avere un potere predittivo maggiore, mostrando una correlazione lineare con il grado di scivolamento vertebrale. Le forme eziologiche che vanno maggiormente incontro a progressione sono quella displasica e quella traumatica.
- Nel paziente pediatrico, un'alta percentuale di scivolamento (>25%) combinata all'immatùrità scheletrica (età compresa tra i 9-12 anni nelle femmine, 11-14 anni nei maschi, fase che coincide al picco di crescita) rappresenta un importante fattore di rischio per la progressione. Alterazioni strutturali come la cuneizzazione di L5 e l'arrotondamento del piatto sacrale sembrerebbero deformazioni secondarie, in grado di promuovere la progressione verso i gradi più alti di listesi.
- Nei pazienti adulti il principale fattore di rischio sembra essere la degenerazione discale, combinata ad altri fattori predisponenti tra cui la sagittalizzazione delle faccette, l'iper mobilità segmentaria, la lassità generalizzata e fattori ormonali (sesso femminile). La listesi viene tuttavia arrestata nel corso naturale del processo degenerativo, con la fase di "ristabilizzazione".
- Altri fattori di rischio sono un alto BMI, scarsi livelli di attività fisica, ipotrofia del multifido, ridotta forza di presa, lavori che richiedono flessioni ripetute della colonna o lavori troppo sedentari.
- Non è evidente nessuna correlazione tra lo scivolamento vertebrale - e la sua progressione - e LBP in termini di dolore e disabilità. Una maggiore probabilità di andare incontro a un deterioramento della condizione clinica è osservabile tra i soggetti che presentano segni e sintomi neurologici e dolore agli arti inferiori.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Wiltse LL, Newman PH, Macnab I. Classification of spondylolysis and spondylolisthesis. *Clin Orthop Relat Res.* 1976;23–294. [PubMed: 1277669]
2. Fredrickson BE, Baker D, McHolick WJ, et al. The natural history of spondylolysis and spondylolisthesis. *J Bone Joint Surg Am.* 1984; 66:699–707. [PubMed: 6373773]
3. Marchetti PG, Bartolozzi P. Spondylolisthesis: classification of spondylolisthesis as a guideline for treatment. *Textbook of spinal surgery.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
4. Labelle H, Roussouly P, Berthonnaud E, et al. Spondylolisthesis, pelvic incidence, and spinopelvic balance: a correlation study. *Spine* 2004, 29:2049-54
5. Gagnet P, Kern K, Andrews K et al. Spondylolysis and spondylolisthesis: A review of the literature. *Journal of Orthopaedics* 15 (2018) 404–407
6. Kalichman L, Kim DH, Li L, Spondylolysis and spondylolisthesis: prevalence and association with low back pain in the adult community-based population. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009; 34(2): 199–205. [PubMed: 19139672]
7. He LC, Wang YX, Gong JS, et al. Prevalence and risk factors of lumbar spondylolisthesis in elderly Chinese men and women. *Eur Radiol.* 2014, 24(2):441–448.
8. Beutler WJ, Fredrickson BE, Murtland A, et al. The natural history of spondylolysis and spondylolisthesis: 45-year follow-up evaluation. *Spine.* 2003; 28:1027–1035. [PubMed: 12768144]
9. Wiltse LL, Winter RB. Terminology and measurement of spondylolisthesis. *J Bone Joint Surg Am.* 1983; 65:768–772. [PubMed: 6863359]
10. North American Spine Society. *Diagnosis and treatment of degenerative lumbar spondylolisthesis.* North American Spine Society: Burr Ridge; 2008. Clinical guidelines for multidisciplinary spine care.
11. Fitzgerald J, Newman PH. Degenerative spondylolisthesis. *J Bone Joint Surg Br.* 1976; 58:184–192. [PubMed: 932080]

12. Frymoyer, JW. Degenerative spondylolisthesis. In: Andersson, GBJ.; McNeill, TW., editors. Lumbar Spinal Stenosis. St Louis: Mosby Year Book; 1992.
13. Rosenberg NJ. Degenerative spondylolisthesis Predisposing factors. *J Bone Joint Surg Am.* 1975; 57:467–474. [PubMed: 1141255]
14. Ciullo JV, Jackson DW. Pars interarticularis stress reaction, spondylolysis, and spondylolisthesis in gymnasts. *Clin Sports Med.* 1985;4(1):95–110.
15. Jackson DW, Wiltse LL, Cirincione RJ. Spondylolysis in the female gymnast. *Clin Orthop Relat Res.* 1976;117:68–73.
16. McTimoney CA, Micheli LJ. Current evaluation and management of spondylolysis and spondylolisthesis. *Curr Sports Med Rep.* 2003;2(1):41–46.
17. Cyron BM, Hutton WC. The fatigue strength of the lumbar neural arch in spondylolysis. *J Bone Jt Surg.* 1978;60-b(2):234–238 British volume.
18. Cyron B. Mechanical Factors in the Etiology of Spondylolysis. Polytechnic of Central London; 1977.
19. Virta L, Rönnemaa T, Osterman K, et al. Prevalence of isthmic lumbar spondylolisthesis in middleaged subjects from eastern and western Finland. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45:917–922. [PubMed: 1624974]
20. Gill GG, Manning JG, White HL. Surgical treatment of spondylolisthesis without spine fusion. *J Bone Joint Surg Am.* 1955; 37-A:493–520. [PubMed: 14381447]
21. Bosworth DM, Fielding JW, Demarest L, Bonaquist M. Spondylolisthesis; a critical review of a consecutive series of cases treated by arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am.* 1955; 37A:767–786. [PubMed: 13242609]
22. Kaneda K, Satoh S, Nohara Y, et al. Distraction rod instrumentation with posterolateral fusion in isthmic spondylolisthesis. 53 cases followed for 18–89 months. *Spine.* 1985; 10:383–389. [PubMed: 4049099]
23. Ivancic GM, Pink TP, Achatz W, et al. Direct stabilization of lumbar spondylolysis with a hook screw. *Spine.* 2003; 28:255–259. [PubMed: 12567027]
24. Libson E, Bloom RA, Dinari G. Symptomatic and asymptomatic spondylolysis and spondylolisthesis in young adults. *Int Orthop.* 1982; 6:259–261. [PubMed: 6222997]
25. Frennered K. Isthmic spondylolisthesis among patients receiving disability pension under the diagnosis of chronic low back pain syndrome. *Spine.* 1994; 19:2766–2796. [PubMed: 7899976]

26. Berven S, Tay BB, Colman W, Hu SS. The lumbar zygapophyseal (facet) joints: a role in the pathogenesis of spinal pain syndromes and degenerative spondylolisthesis. *Semin Neurol.* 2002; 22:187–196. [PubMed: 12524564]
27. Micheli LJ, Wood R. Back pain in young athletes. Significant differences from adults in causes and patterns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:15-8.
28. El Rassi G, Takemitsu M, Woratanarat P, Shah SA. Lumbar spondylolysis in pediatric and adolescent soccer players. *Am J Sports Med* 2005;33:1688-93.
29. Sami A, Mustafa N, Hasan S. Risk factors and conservative management of spondylolysis and spondylolisthesis grade I and II. *Journal of Sulaimani Medical College (JSMC).* (2017).7. 45-53. 10.17656/jsmc.10107.
30. Kayser R, Mahlfeld K, Heyde CE, Graßhoff H, Mellerowicz H. Tight hamstring syndrome and extra- or intraspinal diseases in childhood: a multicenter study. *Eur Spine J.* 2006;15(4):403–408.
31. Winn HR. *Youmans neurological surgery.* 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011.
32. Mizuno J, Nakagawa H. Threaded Fusion Cage for Lumbar Spondylolisthesis. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1998;38(3):155-160.
33. Grødahl LHJ, Fawcett L, Nazareth M et Al. Diagnostic Utility of Patient History and Physical Examination Data to Detect Spondylolysis and Spondylolisthesis in Athletes With Low Back Pain: A Systematic Review. *Man Ther.* 2016 Aug;24:7-17
34. Omid-Kashani F, Ebrahimzadeh MH, Salari S. Lumbar spondylolysis and spondylolytic spondylolisthesis: who should be have surgery? An algorithmic approach. *Asian Spine J.* 2014;8(6):856–863. doi:10.4184/asj.2014.8.6.856
35. Read MT. Single photon emission computed tomography (SPECT) scanning for adolescent back pain. A sine qua non? *Br J Sports Med* 1994;28:56-7
36. Motley G, Nyland J, Jacobs J, Caborn DN. The pars interarticularis stress reaction, spondylolysis, and spondylolisthesis progression. *J Athl Train* 1998;33:351-8.
37. Sakai T, Sairyō K, Mima S, Yasui N. Significance of magnetic resonance imaging signal change in the pedicle in the management of pediatric lumbar spondylolysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35:E641-5
38. Sairyō K, Sakai T, Yasui N. Conservative treatment of lumbar spondylolysis in childhood and adolescence: the radiological signs which predict healing. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:206-9.

39. Goetzinger S, Courtney S, Yee K, Welz M, Kalani M, Neal M. Spondylolysis in Young Athletes: An Overview Emphasizing Nonoperative Management. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp)*. 2020;2020:9235958. Published 2020 Jan 21.
40. Sairyo K, Katoh S, Takata Y, et al. MRI signal changes of the pedicle as an indicator for early diagnosis of spondylolysis in children and adolescents: a clinical and biomechanical study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31:206-11.
41. Dunn A. J., Campbell R. S. D., Mayor P. E., Rees D. Radiological findings and healing patterns of incomplete stress fractures of the pars interarticularis. *Skeletal Radiology*. 2008;37(5):443–450.
42. Ganiyusufoglu A. K., Onat L., Karatoprak O., Enercan M., Hamzaoglu A. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging versus computed tomography in stress fractures of the lumbar spine. *Clinical Radiology*. 2010;65(11):902–907.
43. Sys J, Michielsen J, Bracke P, Martens M, Verstreken J. Nonoperative treatment of active spondylolysis in elite athletes with normal X-ray findings: literature review and results of conservative treatment. *Eur Spine J* 2001;10:498-504.
44. Warner WC, Sawyer JR, Kelly DM. Scoliosis and kyphosis. In: Campbell WC, Canale ST, Beaty JH, editors. *Campbell's operative orthopaedics*. Philadelphia, PA: Elsevier/Mosby; 2013. p.1838-56.
45. Hammerberg KW. New concepts on the pathogenesis and classification of spondylolisthesis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(6 Suppl):S4–S11.
46. Meyerding HW. Spondylolisthesis. *Surg Gynecol Obstet* 1932;54:371–7
47. Taillard W (1954) Le spondylolisthesis chez l'enfant et l'adolescent. *Acta Orthop Scand* 24:115–144
48. Lim MR, Yoon SC, Green DW. Symptomatic spondylolysis: diagnosis and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(1):37–46.
49. Blanda J, Bethem D, Moats W, Lew M. Defects of pars interarticularis in athletes: a protocol for nonoperative treatment. *J Spinal Disord*. 1993;6(5):406–411.
50. Iwamoto J, Takeda T, Wakano K. Returning athletes with severe low back pain and spondylolysis to original sporting activities with conservative treatment. *Scand J Med Sci Sports*. 2004;14(6):346–351.
51. Dubousset J (1997) Treatment of spondylolysis and spondylolisthesis in children and adolescents. *Clin Orthop* 337:77–85

52. Lonstein JE (1999) Spondylolisthesis in children: cause, natural history, and management. *Spine* 24:2640–2648
53. Seitsalo S, Osterman K, Hyvärinen H et al (1990) Severe spondylolisthesis in children and adolescents. A long-term review of fusion in situ. *J Bone Joint Surg Br* 72:259–265
54. Seitsalo S, Osterman K, Hyvärinen H et al (1991) Progression of spondylolisthesis in children and adolescents. A long-term follow-up of 272 patients. *Spine* 16:417–21
55. Kalichman L, Hunter DJ. Diagnosis and conservative management of degenerative lumbar spondylolisthesis. *Eur Spine J.* 2008;17(3):327–335.
56. Alfieri A, Gazzeri R, Prell J, Röllinghoff M. The current management of lumbar spondylolisthesis. *J Neurosurg Sci.* 2013;57(2):103-113.
57. Hanson DS, Bridwell KH, Rhee JM, et al. Correlation of pelvic incidence with low- and high-grade isthmic spondylolisthesis. *Spine* 2002, 27:2026-9
58. Hresko MT, Labelle H, Roussouly P, Berthonnaud E: Classification of highgrade spondylolistheses based on pelvic version and spine balance: possible rationale for reduction. *Spine* 2007, 32:2208-13
59. Takahashi K, Yamagata M, Takayanagi K, et al. Changes of the sacrum in severe spondylolisthesis. *J Orthop Sci* 2000;5:18–24.
60. Mac-Thiong JM, Labelle H. A proposal for a surgical classification of pediatric lumbosacral spondylolisthesis based on current literature. *Eur Spine J.* 2006;15(10):1425-1435. doi:10.1007/s00586-006-0101-4
61. Duval-Beaupere G, Schmidt C, Cosson P. A barycentremetric study of the sagittal shape of spine and pelvis: the conditions required for an economic standing position. *Ann Biomed Eng* 1992;20(4):451e62.
62. O'Brien MF, Kuklo TR, Blanke KM et al (2004) Spinal Deformity Study Group. Radiographic measurement manual. Medtronic Sofamor Danek
63. Legaye J, Duval-Beaupere G, Hecquet J, et al. Pelvic incidence: a fundamental pelvic parameter for three-dimensional regulation of spinal sagittal curves. *Eur Spine J* 1998; 7: 99–103.
64. Mac-Thiong J-M, Berthonnaud E, Dimar II JR et al (2004) Sagittal alignment of the spine and pelvis during growth. *Spine* 29:1642–1647

65. Nakamae T, Nakanishi K, Kamei N, Adachi N. The correlation between sagittal spinopelvic alignment and degree of lumbar degenerative spondylolisthesis. *J Orthop Sci.* 2019;24(6):969-973. doi:10.1016/j.jos.2019.08.021
66. Mac-Thiong J-M, Labelle H, Berthonnaud E et al (2005) Sagittal spinopelvic balance in normal children and adolescents. *Eur Spine J* Nov 26:1–8
67. Liu H, Li S, Zheng Z, Wang J, Wang H, Li X. Pelvic retroversion is the key protective mechanism of L4-5 degenerative spondylolisthesis. *Eur Spine J.* 2015;24(6):1204-1211. doi:10.1007/s00586-014-3395-7
68. Jacobsen S, Sonne-Holm S, Rosing H, Monrad H, Gebuhr P. Degenerative lumbar spondylolisthesis: an epidemiological perspective: the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(1):120-125. doi:10.1097/01.brs.0000250979.12398.96
69. Lai Q, Gao T, Lv X, et al. Correlation between the sagittal spinopelvic alignment and degenerative lumbar spondylolisthesis: a retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):151. Published 2018 May 16. doi:10.1186/s12891-018-2073-z
70. Guo M, Kong C, Sun S, Sun X, Li X, Lu S. Predictors of L4-L5 Degenerative Lumbar Spondylolisthesis: L4 Inclination Angle and Facet Joint Angle. *World Neurosurg.* 2019;130:e680-e686. doi:10.1016/j.wneu.2019.06.188
71. Kobayashi H, Endo K, Sawaji Y, et al. Global sagittal spinal alignment in patients with degenerative low-grade lumbar spondylolisthesis. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2019;27(3):2309499019885190. doi:10.1177/2309499019885190
72. Enyo Y, Yoshimura N, Yamada H, Hashizume H, Yoshida M. Radiographic natural course of lumbar degenerative spondylolisthesis and its risk factors related to the progression and onset in a 15-year community-based cohort study: the Miyama study. *J Orthop Sci.* 2015;20(6):978-984. doi:10.1007/s00776-015-0759-8
73. Zhao J, Xiao Y, Zhai X, Chen Z, Li M. Difference of Sagittal Alignment between Adolescents with Symptomatic Lumbar Isthmic Spondylolisthesis and the General Population. *Sci Rep.* 2018;8(1):10956. Published 2018 Jul 19. doi:10.1038/s41598-018-29260-6
74. Sevrain A, Aubin CE, Gharbi H, Wang X, Labelle H. Biomechanical evaluation of predictive parameters of progression in adolescent isthmic spondylolisthesis: a

computer modeling and simulation study. *Scoliosis*. 2012;7(1):2. Published 2012 Jan 18. doi:10.1186/1748-7161-7-2

75. Labelle H, Rousouly P, Berthonnaud E, et al. Spondylolisthesis, pelvic incidence, and spinopelvic balance: a correlation study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(18):2049-2054. doi:10.1097/01.brs.0000138279.53439.cc

76. Curylo LJ, Edwards C, DeWald RW. Radiographic markers in spondyloptosis: implications for spondylolisthesis progression. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(18):2021-2025. doi:10.1097/00007632-200209150-00010

77. Rousouly P, Gollogly S, Berthonnaud E, Labelle H, Weidenbaum M. Sagittal alignment of the spine and pelvis in the presence of L5-s1 isthmic lysis and low-grade spondylolisthesis. *Spine (Philadelphia, PA, 1976)*. 2006;31(21):2484-90

78. Tebet MA. Current concepts on the sagittal balance and classification of spondylolysis and spondylolisthesis. *Rev Bras Ortop*. 2014;49(1):3-12. Published 2014 Feb 18. doi:10.1016/j.rboe.2014.02.003

79. McPhee IB, O'Brien JP, McCall IW, Park WM. Progression of lumbosacral spondylolisthesis. *Australas Radiol*. 1981;25(1):91-95. doi:10.1111/j.1440-1673.1981.tb02225.x

80. Aihara T, Takahashi K, Yamagata M, Moriya H, Shimada Y. Does the iliolumbar ligament prevent anterior displacement of the fifth lumbar vertebra with defects of the pars?. *J Bone Joint Surg Br*. 2000;82(6):846-850. doi:10.1302/0301-620x.82b6.10302

81. Yue WM, Brodner W, Gaines RW. Abnormal spinal anatomy in 27 cases of surgically corrected spondyloptosis: proximal sacral endplate damage as a possible cause of spondyloptosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(6 Suppl):S22-S26. doi:10.1097/01.brs.0000155572.72287.92

82. Sairyo K, Katoh S, Ikata T, Fujii K, Kajiura K, Goel VK. Development of spondylolytic olisthesis in adolescents. *Spine J*. 2001;1(3):171-175. doi:10.1016/s1529-9430(01)00018-3

83. Huang RP, Bohlman HH, Thompson GH, Poe-Kochert C. Predictive value of pelvic incidence in progression of spondylolisthesis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(20):2381-2385. doi:10.1097/01.BRS.0000085325.42542.38

84. Boxall D, Bradford DS, Winter RB, Moe JH. Management of severe spondylolisthesis in children and adolescents. *J Bone Joint Surg Am.* 1979;61(4):479-95.
85. Floman Y. Progression of lumbosacral isthmic spondylolisthesis in adults. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(3):342-347. doi:10.1097/00007632-200002010-00014
86. Matsunaga S, Sakou T, Morizono Y, Masuda A, Demirtas AM. Natural history of degenerative spondylolisthesis. Pathogenesis and natural course of the slippage. *Spine (Phila Pa 1976).* 1990;15(11):1204-1210. doi:10.1097/00007632-199011010-00021
87. Matsunaga S, Ijiri K, Hayashi K. Nonsurgically managed patients with degenerative spondylolisthesis: a 10- to 18-year follow-up study. *J Neurosurg.* 2000;93(2 Suppl):194-198. doi:10.3171/spi.2000.93.2.0194
88. Kirkaldy-Willis WH, Farfan HF. Instability of the lumbar spine. *Clin Orthop.* 1982;165:110–23.
89. Chen IR, Wei TS. Disc height and lumbar index as independent predictors of degenerative spondylolisthesis in middle-aged women with low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34(13):1402-1409. doi:10.1097/BRS.0b013e31817b8fbd
90. Wang H, Wu Z. Association Between Irregular Alteration of Facet Orientation and Degenerative Lumbar Spondylolisthesis. *World Neurosurg.* 2019;131:e298-e302. doi:10.1016/j.wneu.2019.07.141
91. Kalichman, Leonid & Hunter, David. (2008). Degenerative lumbar spondylolisthesis: Anatomy, biomechanics and risk factors. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation.* 21. 1-12. 10.3233/BMR-2008-21101.
92. Cinotti G, Postacchini F, Fassari F, Urso S. Predisposing factors in degenerative spondylolisthesis. A radiographic and CT study. *Int Orthop.* 1997;21(5):337-342. doi:10.1007/s002640050180
93. Farfan HF (1973) *Mechanical disorders of low back.* Lea and Febiger, Philadelphia
94. Farfan HF, Osteria V, Lamy C (1976) The mechanical etiology of spondylolysis and spondylolisthesis. *Clin Orthop* 117: 40 - 55
95. McNab I (1950) Spondylolisthesis with an intact neural arch. The so-called pseudo-spondylolisthesis. *J Bone Joint Surg [Br]* 32: 325

96. Fujiwara A, Tamai K, An HS, et al. Orientation and osteoarthritis of the lumbar facet joint. *Clin Orthop Relat Res* 2001;88–94.
97. Boden SD, Riew KD, Yamaguchi K, et al. Orientation of the lumbar facet joints: association with degenerative disc disease. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:403–11
98. Wang J, Yang X. Age-related changes in the orientation of lumbar facet joints. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(17):E596-E598. doi:10.1097/BRS.0b013e3181abbf1e
99. Ishimoto Y, Cooper C, Ntani G, et al. Is radiographic lumbar spondylolisthesis associated with occupational exposures? Findings from a nested case control study within the Wakayama spine study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):618. Published 2019 Dec 26. doi:10.1186/s12891-019-2994-1
100. Chen JC, Chan WP, Katz JN, Chang WP, Christiani DC. Occupational and personal factors associated with acquired lumbar spondylolisthesis of urban taxi drivers. *Occup Environ Med*. 2004;61(12):992-998. doi:10.1136/oem.2003.011775
101. Wilder DG. The biomechanics of vibration and low back pain. *Am J Ind Med* 1993;23:577-88
102. Pope MH, Kaigle AM, Magnusson M, et al. Intervertebral motion during vibration. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H. J Eng Med* 1991;205:39-44
103. Ishihara H, Tsuji H, Hirano N, et al. Effects of continuous quantitative vibration on rhologic and biological behaviors of the intervertebral disc. *Spine* 1992;17:S7-12
104. Sonne-Holm S, Jacobsen S, Rosing HC, Monrad H, Gebuhr P. Lumbar spondylolysis: a life long dynamic condition? A cross sectional survey of 4.151 adults. *Eur Spine J*. 2007;16(6):821-828. doi:10.1007/s00586-006-0250-5
105. Saraste H. Spondylolysis and pregnancy--a risk analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65(7):727-729. doi:10.3109/00016348609161490
106. Wáng YX, Deng M, Griffith JF, et al. Lumbar Spondylolisthesis Progression and De Novo Spondylolisthesis in Elderly Chinese Men and Women: A Year-4 Follow-up Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(13):1096-1103. doi:10.1097/BRS.0000000000001507

107. Liu B, Woo J, Tang N, et al. Assessment of total energy expenditure in a Chinese population by a physical activity questionnaire: examination of validity. *Int J Food Sci Nutr* 2001;52:269–82.
108. Wang YX, Griffith JF, Zeng XJ, et al. Prevalence and sex difference of lumbar disc space narrowing in elderly Chinese men and women: osteoporotic fractures in men (Hong Kong) and osteoporotic fractures in women (Hong Kong) studies. *Arthritis Rheum* 2013;65:1004–10.
109. Kwok AW, Wang YX, Griffith JF, et al. Morphological changes of lumbar vertebral bodies and intervertebral discs associated with decrease in bone mineral density of the spine: a cross-sectional study in elderly subjects. *Spine* 2012;37:E1415–21
110. Park JH, Kim KW, Youn Y, et al. Association of MRI-defined lumbar paraspinal muscle mass and slip percentage in degenerative and isthmic spondylolisthesis: A multicenter, retrospective, observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(49):e18157. doi:10.1097/MD.00000000000018157
111. Moseley GL, Hodges PW, Gandevia SC. Deep and superficial fibers of the lumbar multifidus muscle are differentially active during voluntary arm movements. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27:E29–36.
112. Stokes IA, Gardner-Morse M. Stability increase of the lumbar spine with different muscle groups: a biomechanical in vitro study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20:2168-2169.
113. Hilibrand AS, Urquhart AG, Graziano GP, Hensinger RN. Acute spondylolytic spondylolisthesis. Risk of progression and neurological complications. *J Bone Joint Surg Am*. 1995;77(2):190-196. doi:10.2106/00004623-199502000-00004

Allegato A

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

Allegato B

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific _____ control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ %
(select an _____ adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < _____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Allegato C

S1 Text

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (adapted for cross sectional studies)

Selection: (Maximum 5 stars)

- 1) Representativeness of the sample:
 - a) Truly representative of the average in the target population. * (all subjects or random sampling)
 - b) Somewhat representative of the average in the target population. * (non random sampling)
 - c) Selected group of users.
 - d) No description of the sampling strategy.
- 2) Sample size:
 - a) Justified and satisfactory. *
 - b) Not justified.
- 3) Non-respondents:
 - a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory. *
 - b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.
 - c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.
- 4) Ascertainment of the exposure (risk factor):
 - a) Validated measurement tool. **
 - b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.*
 - c) No description of the measurement tool.

Comparability: (Maximum 2 stars)

- 1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.
 - a) The study controls for the most important factor (select one). *
 - b) The study control for any additional factor. *

Outcome: (Maximum 3 stars)

- 1) Assessment of the outcome:
 - a) Independent blind assessment. **
 - b) Record linkage. **
 - c) Self report. *
 - d) No description.
- 2) Statistical test:
 - a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value). *
 - b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.