



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. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

# **Quali sono le principali red flags nel dolore toracico e/o chest pain per fare screening for referral di frattura? Una revisione sistematica della letteratura.**

Candidato:

Dott. FT Nicolò Colombo

Relatore:

Dott.ssa FT OMPT Monica Erbesato



## SOMMARIO

<b>ABSTRACT</b> .....	6
<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	8
<b>1.1 Dolore toracico</b> .....	8
<b>1.2 Red flags e screening for referral</b> .....	9
<b>1.3 Fratture vertebrali: epidemiologia e fattori di rischio</b> .....	10
<b>1.4 Obiettivo dello studio</b> .....	11
<b>2. MATERIALI E METODI</b> .....	13
<b>2.1 PICO della revisione</b> .....	13
<b>2.2 Raccolta dati</b> .....	15
<b>2.3 Database utilizzati</b> .....	16
<b>2.3.1 Stringa di ricerca per MEDLINE tramite PubMed</b> .....	16
<b>2.3.2 Stringa di ricerca per PEDro</b> .....	17
<b>2.3.3 Stringa di ricerca per Web of Science</b> .....	18
<b>2.3.4 Stringa di ricerca per Cochrane Library</b> .....	19
<b>2.3.5 Stringa di ricerca per Scopus</b> .....	20
<b>3. RISULTATI</b> .....	23
<b>3.1 Selezione degli studi e flowchart</b> .....	23
<b>3.2 Valutazione critica degli studi inclusi</b> .....	25
<b>3.3 Sintesi degli studi inclusi</b> .....	27
<b>4. DISCUSSIONE</b> .....	40
<b>4.1 Discussione dei risultati</b> .....	40
<b>4.2 Confronto tra red flag nel thoracic pain e nel low back pain</b> .....	44
<b>4.3 Punti di forza e limiti dello studio</b> .....	47
<b>4.4 Implicazioni per ricerche future</b> .....	47
<b>5. CONCLUSIONI</b> .....	49
<b>5.1 Conclusioni dello studio</b> .....	49

<b>5.2 Fonti di finanziamento e conflitto di interesse</b> .....	49
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	51
<b>ALLEGATI</b> .....	57



## ABSTRACT

**Background:** Il dolore toracico e il dolore al petto di natura muscoloscheletrica rappresentano disturbi meno frequenti e meno conosciuti, se paragonati al mal di schiena e al dolore cervicale. Non da meno, in ambito fisioterapico, rimane difficoltoso differenziare i pazienti affetti da dolore toracico non specifico da quelli con dolore specifico, a causa della sua bassa prevalenza, del rapporto con diverse entità sistemiche organiche e neurali e per la mancanza di strumenti diagnostici validi, affidabili e riproducibili nella pratica clinica. Uno degli obiettivi principali durante l'anamnesi e l'esame obiettivo è identificare i pazienti con una maggiore probabilità di patologie gravi o serie sottostanti, come la frattura vertebrale, che potrebbero richiedere ulteriori indagini e un deferimento ad un altro specialista. Tutte le linee guida di pratica clinica raccomandano l'uso delle red flags per lo screening di gravi cause di mal di schiena.

**Obiettivi:** Il presente lavoro si pone di condurre una revisione sistematica che indaghi quali siano le red flags più accurate nello screening di fratture nel paziente con dorsalgia e/o chest pain.

**Materiali e metodi:** Revisione sistematica della letteratura condotta secondo le linee guida del PRISMA statement; la ricerca è avvenuta attraverso l'utilizzo dei database MEDLINE, Web of science, Pedro, CINAHL, Scielo, Google Scholar e Cochrane library; al termine del processo di screening sono stati inclusi 10 articoli. Gli studi ottenuti dal processo di screening sono tutti studi osservazionali (prospettivi, retrospettivi, cross-sectional, studio di coorte) e pertanto l'analisi della presenza di possibili bias e la bontà metodologica degli studi sono state investigate attraverso lo *STROBE Statement* per gli studi osservazionali.

**Risultati:** Degli studi emersi dalla selezione, cinque sono studi caso-controllo, mentre gli altri 5 sono studi di coorte ed hanno mediamente un punteggio di 19.3 sulla scala *STROBE Statement*. I fattori prognostici emersi, associati a dolore toracico e possibili predittori di frattura vertebrale, sono l'età avanzata, patologia sottostante che implica l'utilizzo a lungo termine di corticosteroidi, precedente storia di trauma o frattura vertebrale, riduzione dell'altezza, BMI, storia di fumo e alcool.

**Conclusione:** Nell'ambito delle fratture toraciche è preferibile l'uso di una serie piccola di *red flag* per fare screening di frattura vertebrale e sospettarne la presenza, meglio se usate in combinazione piuttosto che come test individuali.



# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 Dolore toracico

Il dolore toracico (*thoracic pain*) è stato definito dalla IASP come sintomatologia dolorosa relativa all'area compresa tra la spinosa di T1 a quella di T12 e lateralmente non va oltre alle masse dei paravertebrali<sup>1</sup>. Se il dolore si propagasse oltre l'area dei muscoli paravertebrali si parla di *chest wall pain*, termine utilizzato sia per problematiche anteriori e anche posteriori<sup>1</sup>.

Brigs<sup>2</sup>, invece, ha definito il dolore toracico come sintomatologia tra T1 e T12, ma che comprende tutta l'area del tronco.

Il torace è sede di manifestazioni infiammatorie, infettive e neoplastiche, così come può essere sede di problematiche muscoloscheletriche specifiche come fratture, ipercifosi dovuta a crolli vertebrali, spondilite anchilosante, etc.

Per quanto riguarda il dolore idiopatico, i dati di prevalenza nella popolazione (escludendo la terza età) è tra il 15 e il 35%, ma ci sono pochi studi e molto eterogenei tra loro<sup>2,3</sup>. Dai dati sembra che il dolore toracico muscoloscheletrico sia una problematica più specifica in una fascia di età tra i 13 i 20 anni, cioè negli adolescenti. Considerando la disabilità, il 23% degli adulti con dolore toracico aspecifico lamenta difficoltà nelle ADL e la percentuale sale a 38% quando si considerano gli adolescenti.

Negli adulti riscontriamo principalmente fattori psicosociali e dolori muscoloscheletrici associati di altra natura, mentre per quanto riguarda bambini e adolescenti, in base ad una recente revisione<sup>4</sup>, non si è riuscito a determinare specifici fattori di rischio.

Nonostante il dolore toracico sia associato a problematiche metaboliche, infiammatorie, neoplastiche e strutturali specifiche, manifestazioni meccaniche e non specifiche sono comuni in pratica clinica.

In clinica sembrerebbe difficile risalire alla sorgente del dolore, infatti, il dolore toracico cronico sembra provenire per il 40% dei casi dalle faccette articolari<sup>5</sup>, tuttavia, in molti casi risultano dei pattern dolorosi sovrapposti e difficili da isolare, poiché ogni struttura determina un dolore riferito di estensione differente.

La situazione si fa ancora più incerta se si considerano le articolazioni zigoapofisarie<sup>6,7</sup>, dove il dolore riferito delle ultime vertebre cervicali si sovrappone per buona parte a quello delle prime toraciche.

Similmente, il dolore riferito dai dischi intervertebrali<sup>8</sup>, oltre ad interessare la porzione anatomica, in molti casi occupa anche segmenti più caudali e la superficie dei cingoli scapolari.

Ciò sta a dimostrare come sia davvero complicato e pretenzioso presumere di poter indicare precisamente quale sia la struttura muscolo scheletrica responsabile del dolore toracico percepito dal paziente. Tale pretesa risulta ulteriormente complicata inserendo i pattern dolorosi causati da strutture viscero-somatiche o non muscolo-scheletriche. Cuore, polmoni e stomaco hanno proiezioni in regioni posteriore sulle spalle e zona dorsale. Ciò è dovuto al fatto che le fibre del sistema nervoso autonomo uscenti dal midollo spinale, in particolare quello ortosimpatico, emergono dalla zona compresa tra T1 e L1-L2. Le fibre pregangliari del sistema ortosimpatico sono molto corte e i gangli sono paravertebrali, ovvero situati davanti alla colonna dorsale andando a costituire una catena di gangli quasi interconnessi tra loro. Le vie afferenti degli impulsi dolorifici dei visceri toracici viaggiano nei nervi del sistema simpatico e nelle radici dorsali dei segmenti spinali compresi tra il T1 e L1-L2, ovvero le medesime radici dorsali che ricevono i segnali nocicettivi di tipo somatico e che da lì salgono al cervello.

## 1.2 Red flags e screening for referral

Le *red flags* sono state definite dalla IFOMPT<sup>9</sup> come segni e sintomi che fanno sospettare la presenza di patologie serie o gravi. Sono aspetti clinici di allerta che giustificano il rinvio al medico specialista e che controindicano il trattamento fisioterapico.

In fisioterapia, lo *screening for referral*<sup>10</sup> è il risultato di un complesso processo di ragionamento clinico che conduce ad una presa di decisioni clinico-terapeutiche. Lo scopo dello *screening for referral* del fisioterapista non è quello di identificare la patologia che sottende al quadro disfunzionale del paziente, tra due o più malattie possibili, ma è quello di saper riconoscere i sintomi e segni che hanno bisogno della consulenza di un altro professionista della sanità.

In questo senso, l'indagine dei segni e sintomi durante l'anamnesi si rivela fondamentale per una gestione ottimale del paziente, infatti la prevalenza di patologie muscoloscheletriche relative a dolore toracico si attesta solo intorno al 25%<sup>11</sup>.

Tuttavia, le *red flags* presentano delle criticità. Non esiste una definizione unica e condivisa, poiché la prevalenza di patologie gravi è bassa, non si hanno stime accurate e questo mina la robustezza della nostra valutazione. Infine, le linee guida mancano di coerenza nella presentazione delle *red flags* e

L'accuratezza diagnostica è scarsa inducendo il clinico a commettere errori che si traducono in molti falsi positivi e falsi negativi.

Data l'importanza di riconoscere segni e sintomi associati a *red flags* Cook<sup>12</sup> propone uno *screening for referral* basato su tre punti:

- attesa vigile, ovvero il livello di vigilanza rimane costante anche nel momento in cui si decide di trattare il paziente (alcune patologie gravi possono manifestarsi solo in fase tardiva e rimanere silenti all'esordio).
- assistenza basata sul valore e sull'accuratezza diagnostica, cioè non utilizzare red flags in maniera isolata ma in *clusters*.
- collegare le red flags non ai test diagnostici, ma direttamente allo stato di salute.

### **1.3 Fratture vertebrali: epidemiologia e fattori di rischio**

Le fratture vertebrali sono una delle fratture scheletriche più comuni associate a bassa massa ossea e ad altre cause di fragilità scheletrica. Tuttavia, in contrasto con le fratture che si verificano in altri siti scheletrici, da due terzi a tre quarti delle fratture vertebrali non vengono riconosciute clinicamente<sup>13</sup>.

L'incidenza delle fratture vertebrali, dal punto di vista clinico, è più alta negli uomini rispetto alle donne di età inferiore ai 50-55 anni, ma nelle donne il rischio aumenta dopo i 60 anni e in maniera più marcata i 70 anni. Tra gli uomini, l'incidenza delle fratture vertebrali aumenta leggermente dopo i 70 anni e notevolmente dopo gli 80 anni<sup>14</sup>. La posizione scheletrica delle fratture vertebrali con incidenza più alta è a livello di T12 e L1, la seconda più alta è tra L2 e L3 e la terza più alta è da T7 a T9 e L4<sup>15</sup>. La componente toracica tra T7 e T9 sembra essere più colpita poiché la cifosi toracica è maggiore in questi segmenti incrementando così il carico assiale sul corpo vertebrale<sup>16</sup>.

Una piccola parte delle fratture vertebrali sono patologiche, dovute a neoplasie o altre malattie infiltrative che determinano debolezza strutturale all'interno della vertebra. La percentuale di fratture vertebrali che si verificano con una caduta nelle donne è stata stimata tra il 33% e oltre il 60% e negli uomini è del 57%, mentre il 50% delle fratture vertebrali sembrano manifestarsi senza caduta o apparente trauma, ma più probabilmente a seguito del sollevamento di pesi che aumentano il carico assiale sul corpo vertebrale<sup>14</sup>.

I fattori di rischio più importanti, oltre all'età e alla densità ossea, è l'utilizzo di corticosteroidi in pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche, asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva,

infezione da HIV e le relative cure con inibitori della proteasi che inducono una riduzione della densità ossea<sup>14</sup>. Anche la vertebroplastica e la cifoplastica sono state associate a un aumento del rischio di successiva frattura nelle vertebre adiacenti<sup>17</sup>.

Tra i bambini curati con glucocorticoidi per malattie reumatiche, la prevalenza di una o più fratture vertebrali radiografiche è stimato tra il 7% e il 28%<sup>18</sup>.

È importante diagnosticare precocemente le fratture vertebrali poiché possono causare dolore e disabilità sostanziali. Infatti, le fratture della colonna toracica determinano in media 74 giorni di attività limitate<sup>19</sup>. Inoltre, è stato stimato che il dolore dopo una frattura vertebrale può perdurare fino a sei mesi e che per un terzo degli individui si estenda fino a 2 anni dopo l'evento acuto<sup>20</sup>.

Invece, per quanto riguarda gli esiti che possono conseguire ad una frattura vertebrale si ha, progressione della cifosi toracica, che a sua volta è associata a ridotta funzione polmonare, malattia da reflusso gastroesofageo, ridotta funzione fisica e possibilmente cadute<sup>14</sup>. Come ultimo vi è un associato rischio di mortalità da 2 a 8 volte più alto rispetto ad un individuo della stessa età. Gli studi mostrano come il rischio di mortalità sia più alto immediatamente dopo la frattura, diminuisce notevolmente nei successivi mesi fino a 2 anni, e poi ricomincia ad aumentare gradualmente con l'aumentare dell'età<sup>21</sup>.

## **1.4 Obiettivo dello studio**

Lo studio si propone di individuare quali sono le principali red flags nel dolore toracico e/o chest pain per fare screening for referral di frattura attraverso la conduzione di una revisione sistematica della letteratura considerando gli articoli presenti fino ad oggi.



## 2. MATERIALI E METODI

All'interno del presente capitolo saranno descritte nel dettaglio le ricerche metodologiche per la costruzione della revisione sistematica (RS), o *Systematic Review*, definita come uno strumento secondario di ricerca scientifica il cui obiettivo è quello di riassumere, nella maniera più esaustiva possibile, dati provenienti da strumenti di ricerca primari disponibili in letteratura scientifica e relativi ad a una specifica questione scientifica.

*“The hundreds of hours spent conducting a scientific study ultimately contribute only a piece of an enormous puzzle. The value of any single study is derived from how it fits with and expands previous work, as well as from the study’s intrinsic properties. Through systematic review the puzzle’s intricacies may be disentangled”*

- Cynthia D Mulrow

### 2.1 PICO della revisione

Il Modello PICO è un metodo, introdotto per la prima volta nel 2003, come formato base per la formulazione di revisioni sistematiche. Viene utilizzato nella pratica basata sulle evidenze per formulare in maniera strutturata un quesito sanitario specifico da parte dei professionisti. Viene applicato nei test di ricerca clinici e per le strategie di ricerca epidemiologica, eziologica, diagnostica, prognostica e terapeutica in banche dati professionali. Il metodo pone in relazione quattro elementi sintetizzati, appunto dall'acronimo P.I.C.O.:

- P: population
- I: intervention
- C: comparison
- O: outcome

Di seguito sono esplicitate le componenti PICO della presente revisione:

- **P:** Pazienti con dolore toracico e/o chest pain
- **I:** Valutazione differenziale con l'utilizzo di Red Flag
- **C:** Nessun confronto specifico
- **O:** Individuare patologia di competenza non fisioterapia (frattura vertebrale)

Più in dettaglio viene riportata la Tabella 1 che illustra i termini chiave, sia come “termini liberi” sia specifici “MeSH Terms” (*Medical Subject Headings*), utilizzati per la costruzione delle stringhe di ricerca inserite nei database selezionati per la conduzione della presente revisione:

	Population	Intervention	Comparison	Outcome
MeSH Terms	chest pain, chest pains, thoracic injuries	mass screening, physical examination, referral and consultation, differential diagnosis, symptom assessment, triage, diagnostic techniques and procedures	/	spinal fracture, spinal fractures, bone fracture, bone fractures
Termini liberi (Title/Abstract)	thoracic spinal pain, thoracic pain, upper back pain, dorsalgia, chest ache, dorsal pain, thoracic ache, thoracic back pain, thoracolumbar pain, mid back pain, middle back pain, midback pain, thoracic dysfunction, chest dysfunction, thoracic disorder, chest disorder, upper back disorder, upper back dysfunction, chest injuries, thoracic injuries	screening, referral, consultation, differential diagnosis, symptoms, signs, findings, red flag, anamnesis, diagnostic tool, screening tool, scale, questionnaire, triage, diagnostic technique, toolkit, screening process, examination, early detection, early diagnosis, decision making, test, appraisal		vertebral fracture, vertebral fractures, spinal fracture, thoracic fracture, chest fracture, rib fracture, vertebral collapse, stress fracture

**Tabella 1** – Selezione dei termini chiave, sia come “termini liberi” sia specifici “MeSH Terms” (*Medical Subject Headings*), utilizzati nella costruzione delle stringhe di ricerca ed inserite nei database selezionati per la conduzione del presente studio.

### Criteri di inclusione

- Articoli in lingua italiana o inglese
- Articoli riguardanti l’argomento preso in esame in questa revisione, ovvero le principali red flags nel dolore toracico e/o chest pain per fare screening for referral di frattura
- Studi su umani
- Range di età 18 – 65 anni
- Tipologia di studi presi in esame: libri, studi osservazionali analitici, RCT, case report e case series.

## Criteri di esclusione

- Articoli non in lingua italiana o inglese
- Articoli il cui titolo o abstract non fosse pertinente all'argomento trattato in questa revisione
- Studi non su umani
- Range di età non compreso tra 18 - 65 anni
- Tipologia di studi non considerati: revisioni, revisioni sistematiche e metanalisi.

Si noti che il range di età è stato scelto per rendere omogenea la popolazione in esame; infatti, come detto precedentemente, l'incidenza di fratture vertebrali comincia a salire dopo i 70 anni e sale marcatamente dopo gli 80 a seguito di problematiche osteoporotiche e/o uso prolungato di corticosteroidi.

Anche la popolazione non maggiorenne, dunque bambini e adolescenti, è stata esclusa poiché i criteri diagnostici e le patologie associate a frattura vertebrale (ad esempio patologie croniche<sup>22</sup>, osteogenesi imperfetta<sup>23</sup>, anomalie genetiche) sono peculiari di questo tipo di popolazione<sup>24</sup>.

## **2.2 Raccolta dati**

Il processo di selezione e raccolta dati è stato svolto da un singolo revisore (NC) sotto la supervisione di un secondo autore (ME). Lo screening dei risultati è stato eseguito tramite l'utilizzo del software di ricerca e condivisione Rayyan (<https://rayyan.ai/>). Gli articoli sono stati scremati secondo i seguenti criteri:

1. Sono stati eliminati i duplicati presenti in più di un database di ricerca
2. Sono stati eliminati, seguendo i criteri di inclusione ed esclusione, gli articoli non inerenti al quesito clinico leggendo il solo titolo
3. Sono stati letti ed esaminati, secondo i criteri di inclusione ed esclusione, gli abstract degli articoli inclusi in base al titolo
4. Sono stati eliminati, leggendo gli abstract, gli articoli non inerenti al quesito clinico
5. Sono stati sottoposti a screening gli articoli con full text rimanenti
6. Sono stati eliminati, in base ai criteri di esclusione, alcuni degli articoli full text e selezionati gli studi per la sintesi qualitativa.

Per ogni articolo selezionato in tal modo sono stati estratti i seguenti dati: autore, titolo, caratteristiche della pubblicazione (data, rivista), tipologia di studio, obiettivo dello studio, popolazione, materiali e metodi, intervento (per gli studi osservazionali) e risultati.

## 2.3 Database utilizzati

Le fonti di informazione della ricerca sono state reperite attraverso l'utilizzo dei seguenti database:

- MEDLINE tramite PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
- PEDro (<http://www.pedro.org.au>)
- Web of Science (<https://www.webofscience.com>)
- Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com>)
- Scopus (<http://www.scopus.com>)

L'ultima ricerca è stata effettuata in data 03/10/2021 per tutti i database. Di seguito saranno riportate le stringhe di ricerca utilizzate per ogni singolo database.

### 2.3.1 Stringa di ricerca per MEDLINE tramite PubMed

Medline è la banca dati bibliografica della National Library of Medicine con accesso libero dal 1997, è una delle fonti di informazione più complete al mondo in ambito sanitario. Contiene più di 25 milioni di citazioni. La maggior parte degli articoli è in lingua inglese. L'aggiornamento è quotidiano (ca 33.000 nuove citazioni al mese).

PubMed è l'interfaccia di Medline sviluppata dal National Center for Biotechnology Information (NCBI), all'interno della National Library of Medicine (NLM).

Per comporre la stringa da utilizzare in questo database sono stati utilizzati i termini precedentemente introdotti sottoforma di "termini libere" e specifici "MeSH Terms" (Medical Subject Headings). Inoltre, è stato fatto uso degli operatori booleani, ovvero:

**OR:** per unire tra di loro i diversi sinonimi di uno stesso item del modello PICO

**AND:** per unire tra di loro i diversi elementi del PICO.

La stringa di ricerca risultante è la seguente mostrata in Tabella 2:

<pre>("chest pain"[MeSH Terms] OR "chest pain"[MeSH Terms] OR "thoracic injuries"[MeSH Terms] OR ("thoracic spinal pain"[Title/Abstract] OR "thoracic pain"[Title/Abstract] OR "upper back pain"[Title/Abstract] OR "dorsalgia"[Title/Abstract] OR "chest ache"[Title/Abstract] OR "dorsal pain"[Title/Abstract] OR "thoracic ache"[Title/Abstract] OR "thoracic back pain"[Title/Abstract] OR "thoracolumbar pain"[Title/Abstract] OR "mid back pain"[Title/Abstract] OR ("middle"[All Fields] OR "middles"[All Fields]) AND "back pain"[Title/Abstract]) OR "midback pain"[Title/Abstract] OR "thoracic dysfunction"[Title/Abstract] OR ("cheded"[All Fields] OR</pre>
--

```
"thorax"[MeSH Terms] OR "thorax"[All Fields] OR "chest"[All Fields] OR "chests"[All Fields]) AND "dysfunction"[Title/Abstract] OR
"thoracic disorder"[Title/Abstract] OR "chest disorder"[Title/Abstract] OR (("upper"[All Fields] OR "uppers"[All Fields]) AND "back
disorder"[Title/Abstract]) OR (("upper"[All Fields] OR "uppers"[All Fields]) AND "back dysfunction"[Title/Abstract] OR "chest
injuries"[Title/Abstract] OR "thoracic injuries"[Title/Abstract])) AND ("mass screening"[MeSH Terms] OR "physical examination"[MeSH
Terms] OR "referral and consultation"[MeSH Terms] OR "diagnosis, differential"[MeSH Terms] OR "symptom assessment"[MeSH Terms] OR
"triage"[MeSH Terms] OR "diagnostic techniques and procedures"[MeSH Terms] OR ("screening"[Title/Abstract] OR "referral"[Title/Abstract]
OR "consultation"[Title/Abstract] OR "differential diagnosis"[Title/Abstract] OR "symptoms"[Title/Abstract] OR "signs"[Title/Abstract] OR
"findings"[Title/Abstract] OR "red flag"[Title/Abstract] OR "anamnesis"[Title/Abstract] OR "diagnostic tool"[Title/Abstract] OR "screening
tool"[Title/Abstract] OR "scale"[Title/Abstract] OR "questionnaire"[Title/Abstract] OR "triage"[Title/Abstract] OR "diagnostic
technique"[Title/Abstract] OR "toolkit"[Title/Abstract] OR "screening process"[Title/Abstract] OR "examination"[Title/Abstract] OR "early
detection"[Title/Abstract] OR "early diagnosis"[Title/Abstract] OR "decision making"[Title/Abstract] OR "test"[Title/Abstract] OR
"appraisal"[Title/Abstract])) AND ("spinal fractures"[MeSH Terms] OR "spinal fractures"[MeSH Terms] OR "fractures, bone"[MeSH Terms]
OR "fractures, bone"[MeSH Terms] OR ("vertebral fracture"[Title/Abstract] OR "vertebral fractures"[Title/Abstract] OR "spinal
fracture"[Title/Abstract] OR "thoracic fracture"[Title/Abstract] OR ("chested"[All Fields] OR "thorax"[MeSH Terms] OR "thorax"[All Fields]
OR "chest"[All Fields] OR "chests"[All Fields]) AND "fracture"[Title/Abstract] OR "rib fracture"[Title/Abstract] OR "vertebral
collapse"[Title/Abstract] OR "stress fracture"[Title/Abstract])) AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter] OR italian[Filter]))
```

**Tabella 2** – Stringa di ricerca per MEDLINE tramite PubMed, ottenuta con i “termini liberi” e specifici “MeSH Terms” e concatenandoli con gli operatori booleani OR (per i termini dello stesso item) e AND (tra gli item del PICO)

Filtri attivati: Umani, lingua inglese e lingua italiana

Risultati: 2'510

### 2.3.2 Stringa di ricerca per PEDro

Il database PEDro, acronimo di Physiotherapy Evidence Database (banca dati delle evidenze in fisioterapia), è una banca dati gratuita di oltre 30.000 studi randomizzati controllati, revisioni sistematiche e linee guida cliniche in fisioterapia. È stato istituito nell'ottobre 1999 ed è gestito dal Centro per la Fisioterapia basata sull'evidenza presso il George Institute for Global Health. Per ogni studio, revisione o linea guida PEDro fornisce le referenze bibliografiche, il riassunto ed un link per il testo integrale quando possibile. La qualità degli studi è valutata in modo indipendente secondo la PEDro Scale.

Per la ricerca degli articoli in questo database si è scelto di utilizzare la ricerca semplice (simple search) in cui i due termini, mostrati in Tabella 1 e scelti dal PICO, sono connessi tramite l'operatore booleano AND. In totale sono state formulate 33 stringhe di ricerca mostrate nella Tabella 3 qui di seguito:

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. chest pain AND referral (1)</li> <li>2. thoracic pain AND referral (3)</li> <li>3. upper back pain AND referral (2)</li> <li>4. chest pain AND spinal fracture (0)</li> <li>5. thoracic pain AND spinal fracture (14)</li> <li>6. upper back pain AND spinal fracture (0)</li> <li>7. chest pain AND vertebral fracture (0)</li> <li>8. thoracic pain AND vertebral fracture (19)</li> <li>9. upper back pain AND vertebral fracture (0)</li> <li>10. chest pain AND bone fracture (1)</li> <li>11. thoracic pain AND bone fracture (7)</li> <li>12. upper back pain AND bone fracture (0)</li> <li>13. chest pain AND red flag (0)</li> <li>14. thoracic pain AND red flag (1)</li> <li>15. upper back pain AND red flag (1)</li> <li>16. chest pain AND thoracic fracture (0)</li> <li>17. thoracic pain AND thoracic fracture (30)</li> <li>18. upper back pain AND thoracic fracture (0)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>19. chest pain AND referral (1)</li> <li>20. thoracic pain AND referral (3)</li> <li>21. upper back pain AND referral (2)</li> <li>22. chest pain AND spinal fracture (0)</li> <li>23. thoracic pain AND spinal fracture (14)</li> <li>24. upper back pain AND spinal fracture (0)</li> <li>25. chest pain AND vertebral fracture (0)</li> <li>26. thoracic pain AND vertebral fracture (19)</li> <li>27. upper back pain AND vertebral fracture (0)</li> <li>28. chest pain AND bone fracture (1)</li> <li>29. thoracic pain AND bone fracture (7)</li> <li>30. upper back pain AND bone fracture (0)</li> <li>31. chest pain AND red flag (0)</li> <li>32. thoracic pain AND red flag (1)</li> <li>33. upper back pain AND red flag (1)</li> </ol>
---	---

**Tabella 3** – Stringhe di ricerca per il database PEDro sfruttando la simple search e concatenando due termini provenienti dalla Tabella 1 con l'operatore booleano *AND*.

### 2.3.3 Stringa di ricerca per Web of Science

Web of Science (precedentemente noto come Web of Knowledge) è un servizio di indicizzazione di citazioni scientifiche originariamente prodotto dall'Institute for Scientific Information (ISI), ora gestito da Clarivate Analytics, che fornisce una ricerca completa delle citazioni. Fornisce l'accesso a più database che fanno riferimento alla ricerca interdisciplinare, consentendo l'esplorazione approfondita di sottosectori specializzati nell'ambito di una disciplina accademica o scientifica.

Web of Science fornisce un linguaggio di ricerca, un ambiente di navigazione e una struttura di dati comuni che consentono ai professionisti di effettuare ricerche in modo ampio tra risorse disperate e utilizzare le connessioni di citazione inerenti al quesito ricercato per navigare verso risultati di ricerca pertinenti.

Nella banca dati Web of Science sono stati ricercati articoli mediante la formulazione di una stringa di ricerca combinando le parole libere già utilizzate per la ricerca su MEDLINE. Nella Tabella 4 sottostante è visibile il dettaglio della ricerca.

<pre>#1 = ((((((((((((((((((TS=(chest pain)) OR TS=(chest pains)) OR TS=(thoracic injuries)) OR TS=(thoracic spinal pain)) OR TS=(thoracic pain)) OR TS=(upper back pain)) OR TS=(dorsalgia)) OR TS=(chest ache)) OR TS=(dorsal pain)) OR TS=(thoracic ache)) OR TS=(thoracic back pain)) OR TS=(thoracolumbar pain)) OR TS=(mid back pain)) OR TS=(middle back pain)) OR TS=(midback pain)) OR TS=(thoracic dysfunction)) OR TS=(chest dysfunction)) OR TS=(thoracic disorder)) OR TS=(chest disorder)) OR TS=(upper back disorder)) OR TS=(upper back dysfunction)) OR TS=(chest injuries)) OR TS=(thoracic injuries)</pre>
---

#2 = (((((((((((((((((((((((((TS=(mass screening)) OR TS=(physical examination)) OR TS=(referral and consultation)) OR TS=(differential diagnosis)) OR TS=(symptom assessment)) OR TS=(triage)) OR TS=(screening)) OR TS=(referral)) OR TS=(consultation)) OR TS=(differential diagnosis)) OR TS=(symptoms)) OR TS=(signs)) OR TS=(findings)) OR TS=(red flag)) OR TS=(anamnesis)) OR TS=(diagnostic tool)) OR TS=(screening tool)) OR TS=(scale)) OR TS=(questionnaire)) OR TS=(diagnostic technique)) OR TS=(toolkit)) OR TS=(screening process)) OR TS=(examination)) OR TS=(early detection)) OR TS=(early diagnosis)) OR TS=(decision making)) OR TS=(test)) OR TS=(appraisal)

#3 = ((((((((((TS=(spinal fracture)) OR TS=(spinal fractures)) OR TS=(bone fracture)) OR TS=(bone fractures)) OR TS=(vertebral fracture)) OR TS=(vertebral fractures)) OR TS=(spinal fracture)) OR TS=(thoracic fracture)) OR TS=(chest fracture)) OR TS=(rib fracture)) OR TS=(vertebral collapse)) OR TS=(stress fracture)

((#1) AND #2) AND #3

**Tabella 4** - Dettaglio della ricerca nella banca dati Web of Science mediante la formulazione di una stringa di ricerca combinando le parole libere già utilizzate per la ricerca su MEDLINE

Filtri attivati: lingua inglese

Risultati: 3'129

### 2.3.4 Stringa di ricerca per Cochrane Library

La banca dati Cochrane Library di Wiley è costituita da sei database bibliografici di ambito medico che contengono tipi differenti di evidenza di alta qualità e indipendente: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), The Cochrane Methodology Register (CMR), The Health Technology Assessment (HTA), NHS Economic Evaluation Database.

Nella banca dati Cochrane Library sono stati ricercati articoli mediante la formulazione di una stringa di ricerca combinando le parole libere già utilizzate per la ricerca su MEDLINE. Nella Tabella 5 sottostante è visibile il dettaglio della ricerca.

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Chest Pain] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Chest Pain] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Thoracic Injuries] explode all trees
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	(thoracic spinal pain):ti,ab,kw OR (thoracic pain):ti,ab,kw OR (upper back pain):ti,ab,kw OR (dorsalgia):ti,ab,kw OR (chest ache):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	(dorsal pain):ti,ab,kw OR (thoracic ache):ti,ab,kw OR (thoracic back pain):ti,ab,kw OR (thoracolumbar pain):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#7	(mid back pain):ti,ab,kw OR (middle back pain):ti,ab,kw OR (midback pain):ti,ab,kw OR (thoracic dysfunction):ti,ab,kw OR (chest dysfunction):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#8	(thoracic disorder):ti,ab,kw OR (chest disorder):ti,ab,kw OR (upper back disorder):ti,ab,kw OR (upper back dysfunction):ti,ab,kw OR (chest injuries):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#9	(thoracic injuries):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#4 OR #10

#12	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees
#13	MeSH descriptor: [Physical Examination] explode all trees
#14	MeSH descriptor: [Referral and Consultation] explode all trees
#15	MeSH descriptor: [Diagnosis, Differential] explode all trees
#16	MeSH descriptor: [Symptom Assessment] explode all trees
#17	MeSH descriptor: [Triage] explode all trees
#18	MeSH descriptor: [Diagnostic Techniques and Procedures] explode all trees
#19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
#20	(screening):ti,ab,kw OR (referral):ti,ab,kw OR (consultation):ti,ab,kw OR (differential diagnosis):ti,ab,kw OR (symptoms):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#21	(signs):ti,ab,kw OR (findings):ti,ab,kw OR (red flag):ti,ab,kw OR (anamnesis):ti,ab,kw AND (diagnostic tool):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#22	(screening tool):ti,ab,kw OR (scale):ti,ab,kw OR (questionnaire):ti,ab,kw OR (triage):ti,ab,kw OR (diagnostic technique):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#23	(toolkit):ti,ab,kw OR (screening process):ti,ab,kw OR (examination):ti,ab,kw OR (early detection):ti,ab,kw AND (early diagnosis):ti,ab,kw
#24	(decision making):ti,ab,kw OR (test):ti,ab,kw OR (appraisal):ti,ab,kw
#25	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24
#26	#19 OR #25
#27	MeSH descriptor: [Spinal Fractures] explode all trees
#28	MeSH descriptor: [Fractures, Bone] explode all trees
#29	MeSH descriptor: [Fractures, Bone] explode all trees
#30	#27 OR #28 OR #29
#31	(vertebral fracture):ti,ab,kw OR (vertebral fractures):ti,ab,kw OR (spinal fracture):ti,ab,kw OR (thoracic fracture):ti,ab,kw OR (chest fracture):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#32	(rib fracture):ti,ab,kw OR (vertebral collapse):ti,ab,kw OR (stress fracture):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#33	#31 OR #32
#34	#30 OR #33
#35	#11 AND #26 AND #34

**Tabella 5** – Dettaglio della ricerca nella banca dati Cochrane Library mediante la formulazione di una stringa di ricerca combinando le parole libere già utilizzate per la ricerca su MEDLINE

Risultati: 598

### 2.3.5 Stringa di ricerca per Scopus

Scopus database bibliografico citazionale, permette l'accesso alla più estesa collezione al mondo di abstracts, bibliografie e indici non solo della letteratura scientifica, tecnica e medica, ma anche di quella economica, delle scienze sociali ed umane. Progettato da Elsevier ed aggiornato quotidianamente, offre l'accesso ad abstracts e citazioni bibliografiche da più di 16.500 titoli di oltre 4.000 editori internazionali e la possibilità di ricercare gli abstracts e le bibliografie di tutti gli articoli pubblicati a partire dal 1996. Comprende anche riviste Open Access e titoli elettronici.

Nella banca dati Scopus sono stati ricercati articoli mediante la formulazione di una stringa di ricerca combinando le parole libere già utilizzate per la ricerca su MEDLINE. Nella Tabella 6 sottostante è visibile il dettaglio della ricerca.

(( TITLE-ABS-KEY ("chest pain") OR TITLE-ABS-KEY ("chest pains") OR TITLE-ABS-KEY ("thoracic injuries") OR TITLE-ABS-KEY ("thoracic spinal pain") OR TITLE-ABS-KEY ("thoracic pain") OR TITLE-ABS-KEY ("upper back pain") OR TITLE-ABS-KEY ("dorsalgia") OR TITLE-ABS-KEY ("chest ache") OR TITLE-ABS-KEY ("dorsal pain") OR TITLE-ABS-KEY ("thoracic ache") OR TITLE-ABS-KEY ("thoracic back pain") OR TITLE-ABS-KEY ("thoracolumbar pain") OR TITLE-ABS-KEY ("mid back pain") OR TITLE-ABS-KEY ("middle back pain") OR TITLE-ABS-KEY ("midback pain") OR TITLE-ABS-KEY ("thoracic dysfunction") OR TITLE-ABS-KEY ("chest dysfunction") OR TITLE-ABS-KEY ("thoracic disorder") OR TITLE-ABS-KEY ("chest disorder") OR TITLE-ABS-KEY ("upper back disorder") OR TITLE-ABS-KEY ("upper back dysfunction") OR TITLE-ABS-KEY ("chest injuries") OR TITLE-ABS-KEY ("thoracic injuries"))) AND (( TITLE-ABS-KEY ("mass screening") OR TITLE-ABS-KEY ("physical examination") OR TITLE-ABS-KEY ("referral and consultation") OR TITLE-ABS-KEY ("differential diagnosis") OR TITLE-ABS-KEY ( screening) OR TITLE-ABS-KEY ( referral) OR TITLE-ABS-KEY ( consultation) OR TITLE-ABS-KEY ("differential diagnosis") OR TITLE-ABS-KEY ( symptoms) OR TITLE-ABS-KEY ( signs) OR TITLE-ABS-KEY ( findings) OR TITLE-ABS-KEY ("red flag") OR TITLE-ABS-KEY ( anamnesis) OR TITLE-ABS-KEY ("diagnostic tool") OR TITLE-ABS-KEY ("screening tool") OR TITLE-ABS-KEY ( scale) OR TITLE-ABS-KEY ( questionnaire) OR TITLE-ABS-KEY ( triage) OR TITLE-ABS-KEY ("diagnostic technique") OR TITLE-ABS-KEY ( symptom AND assessment) OR TITLE-ABS-KEY ( diagnostic AND techniques) OR TITLE-ABS-KEY ( toolkit) OR TITLE-ABS-KEY ( screening AND process) OR TITLE-ABS-KEY ( examination) OR TITLE-ABS-KEY ( early AND detection) OR TITLE-ABS-KEY ( early AND diagnosis) OR TITLE-ABS-KEY ( decision AND making) OR TITLE-ABS-KEY ( test) OR TITLE-ABS-KEY ( appraisal ))) AND (( TITLE-ABS-KEY ("spinal fracture") OR TITLE-ABS-KEY ("spinal fractures") OR TITLE-ABS-KEY ("bone fracture") OR TITLE-ABS-KEY ("bone fractures") OR TITLE-ABS-KEY ("vertebral fracture") OR TITLE-ABS-KEY ("vertebral fractures") OR TITLE-ABS-KEY ("spinal fracture") OR TITLE-ABS-KEY ("thoracic fracture") OR TITLE-ABS-KEY ("chest fracture") OR TITLE-ABS-KEY ("rib fracture") OR TITLE-ABS-KEY ("vertebral collapse") OR TITLE-ABS-KEY ("stress fracture"))))

**Tabella 6** - Dettaglio della ricerca nella banca dati Cochrane Library mediante la formulazione di una stringa di ricerca combinando le parole libere già utilizzate per la ricerca su MEDLINE

**Risultati:** 1'185



## **3. RISULTATI**

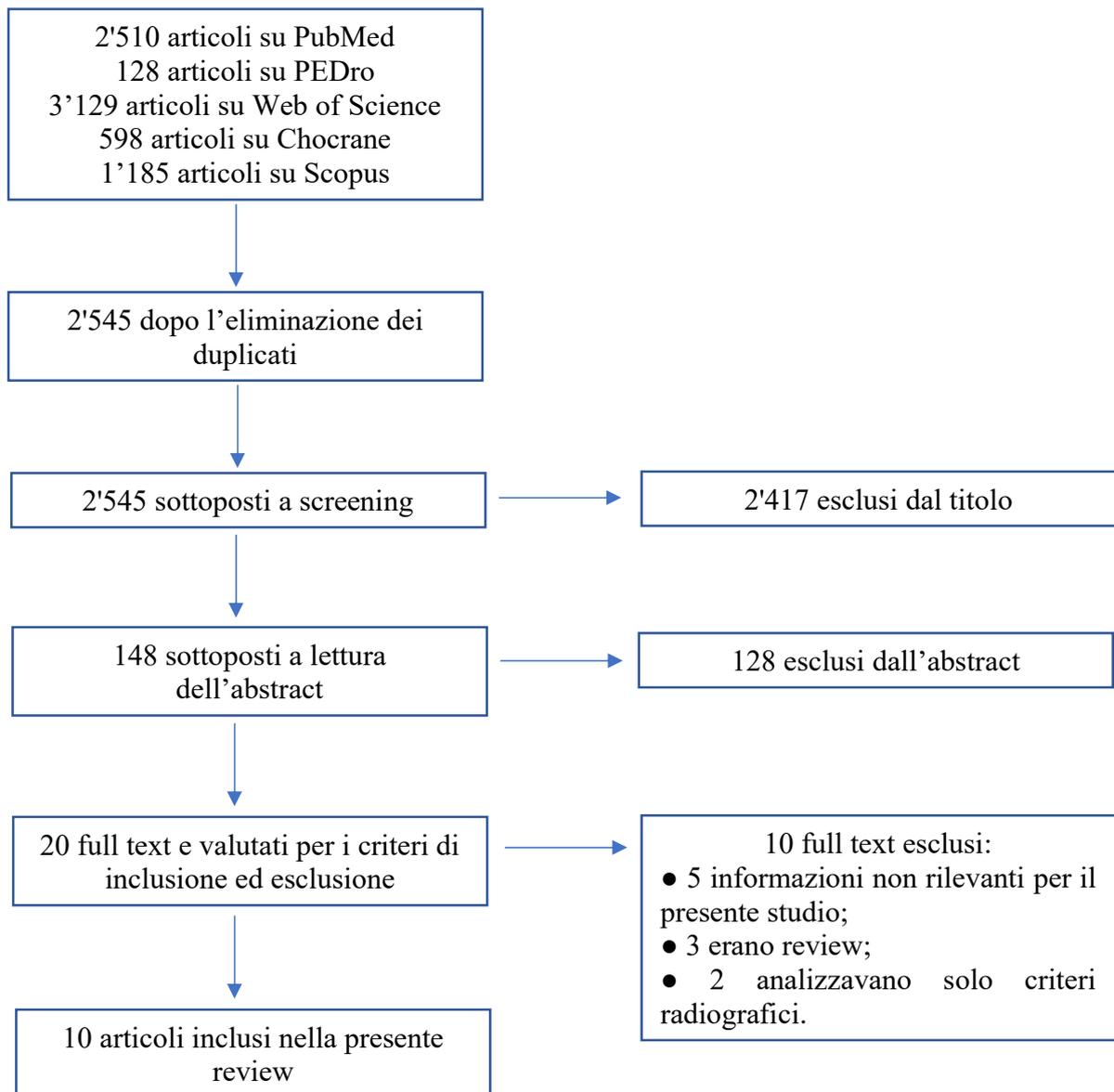
### **3.1 Selezione degli studi e flowchart**

Dai database e le relative stringhe di ricerca presentate precedentemente sono stati estratti 2'510 articoli dalla banca dati PubMed, 128 articoli dalla banca dati PEDro, 3'129 articoli dalla banca dati Web of Science, 598 dalla banca dati Chocrane e 1'185 dalla banca dati Scopus.

Dopo l'eliminazione dei duplicati sono rimasti 2'545 articoli i quali sono stati sottoposti a screening secondo i criteri di inclusione ed esclusione elencati nella sezione Metodi. Sono stati eliminati dunque articoli secondo il seguente procedimento

- Eliminazione 2'417 dopo la lettura del solo titolo
- Dei rimanenti 148 è stato letto l'abstract
- In base alla lettura dell'abstract sono stati eliminati 128 articoli
- Dei rimanenti 20 articoli è stato letto il testo integrale
- Dopo la lettura dell'intero testo sono stati eliminati ulteriori 10 articoli, di cui 5 non fornivano informazioni rilevanti al presente studio, 3 erano review, 2 analizzavano solo caratteristiche radiografiche.

Al termine del processo di screening, in maniera conforme ai criteri di inclusione ed esclusione espressi precedentemente, sono stati inclusi i 10 articoli. Di seguito viene presentata la flowchart della selezione degli articoli:



### 3.2 Valutazione critica degli studi inclusi

Gli studi ottenuti dal processo di screening sono tutti studi osservazionali (prospettivi, retrospettivi, cross-sectional, studio di coorte) e pertanto l'analisi della presenza di possibili bias e la bontà metodologica degli studi sono state investigate attraverso lo *STROBE Statement*<sup>25,26</sup> per gli studi osservazionali.

Lo *STROBE Statement* consiste in una lista di controllo di 22 voci, che si riferiscono al titolo, all'abstract, introduzione, metodi, risultati e sezioni di discussione degli articoli. Diciotto elementi sono comuni agli studi di coorte, studi caso-controllo e studi trasversali e quattro sono specifici per ciascuno dei tre disegni di studio. Lo *STROBE Statement* fornisce una guida agli autori su come migliorare la segnalazione di studi osservazionali e facilita la valutazione critica e l'interpretazione degli studi da parte di revisori, editori e lettori. Gli items dello *STROBE Statement* possono essere consultati presso <http://www.strobe-statement.org/> o nella sezione Allegati della presente revisione in lingua inglese.

Qui di seguito viene riportata la Tabella 7 che, per ogni articolo, riporta gli items dello *STROBE Statement*, in cui si indica con ● la presenza dell'item richiesto oppure con ● l'assenza di tale item. Con il simbolo “–” si indica un item non applicabile. In fondo alla tabella viene mostrato il punteggio ottenuto per ogni articolo. L'Items 1a e 1b sono relativi a titolo ed abstract dell'articolo. Gli items 2 e 3 sono relativi all'introduzione dell'articolo. Gli items da 4 a 12 sono relativi alla sezione materiali e metodi dell'articolo. Gli items da 13 a 17 sono relativi ai risultati dell'articolo. Gli items da 18 a 21 alla discussione. E l'ultimo item è relativo ad ulteriori aspetti presenti nell'articolo.

	1. Spinal fractures in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Clinical characteristics by fracture level	2. Validity and role of vertebral fracture assessment in detecting prevalent vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis	3. COPD and Osteoporosis: Detection and Grading of Vertebral Fractures on Lateral Chest Radiography	4. Assessment of patient's pain-related behavior at physical examination may allow diagnosis of recent osteoporotic vertebral fracture	5. Using self-reports of pain and other variables to distinguish between older women with back pain due to vertebral fractures and those with back pain due to degenerative changes	6. The prevalence of vertebral fractures in spondyloarthritis: relation to disease characteristics, bone mineral density, syndesmophytes and history of back pain and trauma	7. A simple method for determining the probability a new vertebral fracture is present in postmenopausal women with osteoporosis?	8. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women ≥ 65 years of age: the study of osteoporotic fractures	9. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women	10. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis
Item 1a	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 1b	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 2	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 3	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 4	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 5	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 6a	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 6b	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 7	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 8	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 9	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 10	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 11	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 12a	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 12b	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 12c	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 12d	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 12e	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 13a	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 13b	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 13c	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 14a	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 14b	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 14c	●	-	●	●	-	-	●	●	●	-
Item 15	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 16a	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 16b	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 16c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Item 17	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 18	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 19	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 20	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 21	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Item 22	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	20/34	19/34	18/34	19/34	19/34	19/34	21/34	19/34	22/34	17/34

**Tabella 7** – In tabella, per ogni articolo, vengono riportati gli items dello *STROBE Statement*, in cui si indica con ● la presenza dell'item richiesto oppure con ● l'assenza di tale item. In fondo alla tabella viene mostrato il punteggio ottenuto per ogni articolo. Con il simbolo “-” si indica un item non applicabile. L'Items 1a e 1b sono relativi a titolo e abstract dell'articolo. Gli items 2 e 3 sono relativi all'introduzione dell'articolo. Gli items da 4 a 12 sono relativi alla sezione materiali e metodi dell'articolo. Gli items da 13 a 17 sono relativi ai risultati dell'articolo. Gli items da 18 a 21 alla discussione. E l'ultimo item è relativo ad ulteriori aspetti presenti nell'articolo.

### 3.3 Sintesi degli studi inclusi

Qui di seguito viene riportata una tabella sinottica degli articoli emersi dalla ricerca. Successivamente, per ogni articolo, verranno esposti gli aspetti rilevanti per la presente revisione.

Autore e anno di pubblicazione	Tipo di studio	Campione (n) e caratteristiche	Risultati
Okada et al. 2018	studio multicentrico retrospettivo	46 pazienti (35 M; 11 F) con età media di $77.2 \pm 9.7$ anni al momento dell'infortunio. Per livello di frattura, vi erano 7 cervicali (15.2%), 25 toraciche (54.3%) e 14 lombari (30.4%).	Il livello di frattura varia da C2 a L4, con 7 casi di frattura nel rachide cervicale (15.2%), 25 nel rachide toracico (54.3%) e 14 nella colonna lombare (30.4%). La diagnosi è stata ritardata per 22 dei 46 soggetti (47.8%), con maggiore incidenza di fratture toraciche (48.0%) e lombari (57.1%), rispetto alle fratture cervicali (28.6%). I test del chi-quadrato hanno rivelato che le fratture del corpo vertebrale erano più frequenti nel gruppo toracico (80.0%) e lombare (50.0%) rispetto al gruppo cervicale (14.3%).
Lee et al. 2014	studio osservazionale	Sono state arruolate 100 donne con artrite reumatoide di età $\geq 50$ anni per un periodo compreso tra Aprile 2011 e Agosto 2011.	La prevalenza di frattura vertebrale identificata all' RX era del 47%. La sensibilità, PPV, specificità e NPV per l' assessment di frattura vertebrale rispetto alla radiografia della colonna sono 57.3%, 30.9%, 89.1% e 96.1%. Tutti i pazienti con storia di precedente frattura vertebrale (n = 13) sono stati visualizzati con un assessment di frattura vertebrale con una sensibilità del 100%, ma ha il 64.7% di sensibilità e 79.3% di specificità in pazienti senza precedente FV (n = 87).
Oschatz et al. 2009	studio retrospettivo	43 pazienti con BPCO in stadio III e IV. L'età media era di 61 anni, e il BMI mediano era 23. Tutti i pazienti avevano una storia di fumo grave (mediana 51 pack/year).	Sono state valutate 72 radiografie del torace, compresi gli esami di follow-up. La variabilità complessiva tra gli osservatori è stata moderata (k da 0.42 a 0.50). Tuttavia, per quanto riguarda l'individuazione di moderate e gravi fratture la variabilità inter-osservatore era 0.76, ma, nonostante ciò, le fratture vertebrali sono state menzionate solo in 4 su 72 (9%) referti radiologici ufficiali.
Postacchini et al. 2013	studio prospettico controllato	156 pazienti considerati in un periodo di 4 mesi hanno età compresa tra 65 e 85 anni e sono stati suddivisi in un gruppo di 19 pazienti con frattura vertebrale e un gruppo di controllo con i restanti 37.	I punteggi medi per P-RB dati dal primo esaminatore erano a 4.6 per il gruppo fratture (FG) e 0.7 per il gruppo controllo (CG) ( $p < 0.01$ ). Sono state identificate le fratture nell'89% di coloro che erano nel gruppo fratture. I punteggi medi per P-RB dati indipendentemente dagli esaminatori di FG e CG erano simili a quelli del primo esaminatore. I tassi di correttezza, nell' identificare il tipo di frattura nei pazienti indicati come pazienti con frattura variava dall'87% all'80%.
Clark et al. 2015	studio caso controllo	Sono stati reclutati 197 donne di età $\geq 60$ anni, determinando un gruppo con 64 casi con frattura vertebrale e un gruppo controllo di 133 controlli senza frattura vertebrale.	Le radiografie del gruppo controllo mostravano maggiormente cambiamenti degenerativi moderato/grave rispetto a quello del gruppo dei casi (54.1 vs 29.7%, $P = 0.011$ ). Predittori indipendenti di frattura vertebrale sono età avanzata, anamnesi di precedente frattura, durata più breve del mal di schiena, dolore descritto come schiacciamento, dolore in miglioramento quando si è sdraiati e il dolore non si estende lungo le gambe. L' AUC per la combinazione di questi fattori era 0.85 (IC 95% da 0.79 a 0.92).

**Tabella 8** – Tabella sinottica con le principali informazioni degli articoli selezionati.

Autore e anno di pubblicazione	Tipo di studio	Campione (n) e caratteristiche	Risultati
Gusens et al. 2015	studio di coorte	Sono stati esaminati 390 pazienti con spondilartropatia visti da sei reumatologi in un periodo compreso tra luglio 2013 e dicembre 2013.	Le fratture vertebrali da moderate a gravi si riscontrano in oltre il 10 % dei pazienti con spondilartropatia prima dei 40 anni nel 5 % dei casi le donne e il 9% negli uomini. La maggior parte delle fratture vertebrali si trovano nella regione toracica, sono correlate alla bassa densità minerale ossea del collo del femore ( <i>femoral neck T-score</i> ) e all'irrigidimento della colonna vertebrale, e solo raramente sono legati alla storia del trauma.
Krege et al. 2005	studio di coorte	2.127 donne con osteoporosi sono state incluse per un periodo di osservazione medio di 23 mesi.	Dolore alla schiena nuovo o in peggioramento, stato di frattura vertebrale, e la perdita di altezza sono risultati fattori statisticamente significative ( $p<0.0001$ ) nel determinare la probabilità della presenza di una nuova frattura. I coefficienti di regressione logistica erano simili, indipendentemente dal cutoff di perdita di altezza di 1.0 cm, 2.0 cm o 3.0 cm. Nel modello dove c'era la perdita di altezza trattata come variabile continua, a maggiori gradi di perdita di altezza era associata maggiore probabilità che fosse presente una frattura vertebrale.
Nevitt et al. 2005	studio di coorte prospettico	9677 donne con età compresa tra i 65 e 99 anni (età mediana 70 anni) monitorate per un periodo di 3.7± 0.4 anni.	Nelle analisi multivariate, età avanzata, precedente frattura non vertebrale, densità ossea bassa, un basso BMI, fumo ricorrente, basso consumo di latte durante la gravidanza, bassi livelli dell'attività fisica quotidiana, le cadute e l'uso regolare di antiacidi contenenti alluminio aumentano in modo indipendente il rischio di una prima frattura vertebrale. Le donne che usano estrogeni e coloro che sono impegnate in attività fisiche ricreative hanno un rischio ridotto.
Tanaka et al. 2012	studio di coorte	Un totale di 1.614 donne giapponesi in postmenopausa sono state seguite per 6.7 anni, per un totale di 254 fratture vertebrali cliniche e 335 morfometriche.	Tassi di incidenza della frattura vertebrale nelle donne sottopeso e di peso normale erano significativamente inferiori a donne in sovrappeso o obese di 0.45 (CI 95% da 0.32 a 0.63) e 0.61 (da 0.50 a 0.74), rispettivamente. Sovrappeso/obesità e sottopeso sono entrambi fattori di rischio per fratture in siti diversi. La valutazione del rischio di frattura può essere migliorata se vengono presi in considerazione i siti di frattura. e BMI.
Ralston et al. 1990	studio prospettico controllato	111 pazienti con spondilite anchilosante e con fratture da compressione sono stati abbinati per età e sesso con due pazienti controllo.	Rispetto ai controlli i pazienti con fratture da compressione avevano una maggiore formazione di sindesmofiti nella colonna lombare, mentre quelli con fratture biconcave avevano una maggiore formazione in tutta la colonna vertebrale. I pazienti con fratture da compressione avevano anche un grado maggiore di deformità della colonna vertebrale (distanza dalla parete al trago 24.5 cm v 12.7 cm nei controlli), minore mobilità spinale (20° v 45° gradi di flessione) e una ridotta espansione del torace (2 cm contro 3 cm).

**Tabella 8** – Tabella sinottica con le principali informazioni degli articoli selezionati.

1. *Spinal fractures in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis Clinical characteristics by fracture level*<sup>27</sup>

**Autore:** Okada

**Anno:** 2018

**Tipologia di studio:** studio multicentrico retrospettivo

**Sintesi rilevanti per l'obiettivo dello studio:** vi è una condizione chiamata *Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis* (DISH) caratterizzata da un'ossificazione extraspinale anteriormente alla colonna vertebrale di almeno tre livelli vertebrali descritta per la prima volta nel 1950 da Forestier et. al<sup>28</sup>. Una frattura in pazienti con DISH è spesso causata da un trauma a bassa energia e si presentano maggiormente in pazienti anziani con alta prevalenza di comorbidità.

Le cause di tale ossificazione sono ad oggi sconosciute, ma vi è associazione con fattori genetici quali COL6A1<sup>29</sup> ( $p = 0.0022$ ), utilizzo di droghe, carenza di vitamina A e diabete mellito ( $p < 0.05$ ).

Dal punto di vista clinico, le fratture vertebrali di questi pazienti spesso non vengono riconosciute immediatamente, soprattutto se si tratta del tratto toracico e lombare poiché, a differenza di quello cervicale, non vi sono segni neurologici immediati e riconoscibili. La maggior parte di queste fratture secondo lo studio di Okada et al. si presenta nell'80% dei casi nella zona toracica in accordo con lo studio di Kagotani et. al<sup>30</sup> in cui si osservano fratture a livello toracico fino all'88.7% dei casi.

Lo studio di Okada et al. evidenzia come solo nel 52% dei casi, considerando il tratto toracico, vi siano dei segni neurologici franchi determinando così una diagnosi mancata o ritardata nel 48% dei casi, specialmente quando il paziente presenta anche una storia pregressa di low back pain.

2. *Validity and role of vertebral fracture assessment in detecting prevalent vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis*<sup>31</sup>

**Autore:** Lee

**Anno:** 2013

**Tipologia di studio:** studio osservazionale

**Sintesi rilevanti per l'obiettivo dello studio:** le fratture da stress, insieme all'osteoporosi, sono riconosciute come la maggiore complicazione extrarticolare di Artrite Reumatoide (AR)<sup>32</sup>. I fattori di

rischio per frattura vertebrale nei pazienti con AR sono l'età ( $p = 0.0001$ ), disabilità ( $p = 0.0001$ ), basso BMI ( $<20 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0.02$ ), storia di precedenti fratture, patologie di lunga durata ( $p < 0.02$ ) e utilizzo di corticosteroidi ( $p = 0.0001$ ). Poiché vi è un aumentato rischio di mortalità nei cinque anni successivi ad una frattura vertebrale per pazienti con AR, è fondamentale individuare i pazienti ad alto rischio specialmente coloro che hanno una AR di lunga durata.

Le fratture vertebrali nel paziente con AR sono spesso non diagnosticate poiché non viene fatto uno screening per fratture vertebrali in questa popolazione di pazienti, ma viene eseguito un controllo radiografico solo per coloro che manifestano *back pain*, poiché si vuole ridurre i costi e l'esposizione a radiazioni.

Inoltre, è fondamentale richiedere al paziente nell'anamnesi se vi sono dolori articolari severi che hanno portato al prolungato utilizzo di antidolorifici che possono mascherare la frattura sottostante e ritardarne la diagnosi.

### 3. COPD and Osteoporosis: Detection and Grading of Vertebral Fractures on Lateral Chest Radiography<sup>33</sup>

**Autore:** Oschatz

**Anno:** 2009

**Tipologia di studio:** studio retrospettivo

**Sintesi rilevanti per l'obiettivo dello studio:** con il progredire della BPCO è comune ritrovare nei pazienti un avanzare anche dell'osteoporosi, influenzato da fumo ( $p < 0.001$ ), carenza di vitamina D ( $p < 0.001$ ), basso BMI ( $p < 0.0001$ ) e terapie cortisoniche ( $p = 0.02$ ) rendendo così i pazienti con BPCO ad alto rischio di frattura vertebrale.

Infatti, la prevalenza di fratture vertebrali in pazienti con BPCO è tra il 49% e il 63%. La colonna toracica è quella maggiormente affetta con il possibile coinvolgimento di più corpi vertebrali. Tali fratture possono essere sia sintomatiche che asintomatiche.

Queste ultime in particolare hanno conseguenze importanti sul paziente, ovvero un progressivo deterioramento della funzione e capacità respiratoria e un incrementato rischio di ulteriori crolli vertebrali.

Nonostante il fatto che le fratture vertebrali siano comuni in questa popolazione di pazienti, spesso non vengono individuate clinicamente e nemmeno attraverso indagini radiologiche cui sono spesso sottoposti.

Lo studio, infatti, osserva come il radiologo tende a non diagnosticare segni di osteoporosi ed evidenti fratture, nonostante l'alta probabilità pre-test per una tale popolazione. Ciò non sembra essere dovuto ad una mancanza di esperienza o di capacità del radiologo, ma dal fatto che lo scopo dell'indagine radiografica è la ricerca di cambiamenti polmonari acuti e dunque i reperti cronici vengono considerati come non rilevanti o non importanti.

#### *4. Assessment of patient's pain-related behavior at physical examination may allow diagnosis of recent osteoporotic vertebral fracture<sup>34</sup>*

**Autore:** Postacchini

**Anno:** 2013

**Tipologia di studio:** studio prospettico controllato

**Sintesi rilevanti per l'obiettivo dello studio:** le fratture vertebrali dovute ad osteoporosi sono spesso asintomatiche e rimangono non diagnosticate per settimane, determinando considerevoli disabilità nel paziente, quali ipercifosi e riduzione della capacità polmonare, distensione addominale e prematura sazietà che sfocia in malnutrizione. Inoltre, nel lasso di tempo in cui non vengono diagnosticate precocemente, si può giungere ad un collasso vertebrale o ad una deformità "a cuneo", ovvero la perdita della conformazione rettangolare del corpo vertebrale.

Lo studio si propone di sfruttare un metodo di valutazione del dolore basato sull'osservazione e detto *pain-related behaviour* (P-RB) introdotto per la prima volta da Keefe et al<sup>35</sup>. Si richiede al paziente di assumere consecutivamente sei posizioni, ovvero sedersi sul bordo del letto, sdraiarsi supino, girare sul fianco, mettersi in posizione prona, girare di nuovo sul fianco e sedersi sul bordo del letto. Il tutto viene registrato tramite video e si vanno a considerare, durante i movimenti, i seguenti parametri: presenza di smorfie, sospiri, stringere o bloccare le palpebre, aprire o stringere fortemente le labbra, bisogno di aiuto da parte dell'esaminatore di assumere le posizioni richieste, rifiuto o estrema difficoltà nell'eseguire il comando richiesto. Il punteggio ottenuto attraverso l'osservazione va da 0 a 6.

Lo studio mostra come, attraverso l'uso del *pain-related behaviour* sia possibile sospettare, o addirittura diagnosticare, una frattura vertebrale. Infatti, ben l'89% delle fratture è stato individuato con questo metodo. Inoltre, vi è una differenza sostanziale nel punteggio del P-BR tra i pazienti con frattura e quelli senza. Infatti, coloro che presentavano una frattura avevano uno score maggiore di 3 con una media di 4.6, mentre coloro che non presentavano alcuna frattura avevano uno score medio di 0.7.

Attraverso l'analisi statistica e lo studio della curva ROC si è osservato come questo strumento abbia un'elevata sensibilità (95%), specificità (97%) e accuratezza (96%), poiché sembra essere indipendente dall'esperienza dell'esaminatore.

*5. Using self-reports of pain and other variables to distinguish between older women with back pain due to vertebral fractures and those with back pain due to degenerative changes*<sup>36</sup>

**Autore:** Clark

**Anno:** 2015

**Tipologia di studio:** studio caso controllo

**Sintesi rilevanti per l'obiettivo dello studio:** le fratture vertebrali sono una delle più importanti sequele di osteoporosi, con una media del 12% delle donne in post menopausa che hanno almeno una deformità vertebrale, la maggior parte delle quali sono fratture osteoporotiche. Queste donne hanno una qualità di vita ridotta, un modesto aumento di rischio di mortalità e sono ad alto rischio di ulteriori fratture vertebrali o osteoporotiche. Il 58% delle persone con frattura vertebrale ha dolore a lungo termine, ma nonostante questo, meno di un terzo delle donne con frattura vertebrale arriva all'attenzione del clinico.

Quando il paziente si presenta al clinico, non sempre è chiaro quando sospettare una frattura vertebrale poiché sono incerte le caratteristiche del dolore tipiche di questa condizione. Lo studio si propone quindi di determinare quali sono le differenze o le caratteristiche che consentono al clinico di discriminare fra un dolore da frattura vertebrale o un dolore di vertebrale di tipo cronico/degenerativo.

Ciò che ha evidenziato lo studio è che le donne con mal di schiena e fratture vertebrali descrivono esperienze di dolore diverse rispetto alle donne senza fratture vertebrali, in particolare una durata più breve del dolore alla schiena, dolore schiacciante e che migliora stando sdraiati. Viceversa, nella

paziente con dolore da problematica degenerativa il dolore perdura per maggior tempo e non migliora stando sdraiati. Relativamente a quest'ultimo punto si pensa che il dolore nel paziente con problematica degenerativa non sia alleviato dallo stare seduto a causa di possibili spasmi muscolari o compromissioni nervose.

Inoltre, pazienti con frattura vertebrale non riportano effetti negativi a seguito del cambiamento del tempo, mentre coloro che hanno una problematica cronico-degenerativa percepiscono un cambiamento della sensazione dolorifica, probabilmente perché le persone con dolore cronico si sentono impotenti e vedono i fattori esterni incontrollabili come spiegazioni per i loro sintomi.

*6. The prevalence of vertebral fractures in spondyloarthritis: relation to disease characteristics, bone mineral density, syndesmophytes and history of back pain and trauma<sup>37</sup>*

**Autore:** Geusens

**Anno:** 2015

**Tipologia di studio:** studio di coorte

**Sintesi rilevanti per l'obiettivo dello studio:** l'aumentato rischio di frattura vertebrale è una delle manifestazioni extra-articolari di spondilite anchilosante e altre spondilo-artropatie. Negli studi su tali popolazioni è stato dimostrato che il rischio di fratture vertebrali radiografiche e cliniche è aumentato nei pazienti con spondilite anchilosante anche all'inizio della malattia ed è aumentato anche in quelli con malattia infiammatoria intestinale e artrite psoriasica.

In questi pazienti la maggior parte delle fratture vertebrali non si presentano con i segni e sintomi clinici di una frattura acuta e sono trascurati quando il mal di schiena è interpretato come una riacutizzazione della malattia di spondilite.

Lo studio dimostra come le fratture vertebrali di entità da moderata a grave si trovano in oltre il 10% dei pazienti con spondilo-artropatie, e questo già prima dei 40 anni di età nel 5% delle donne e 9% degli uomini entro i primi 5 anni dall'esordio dei sintomi della malattia. La maggior parte delle fratture vertebrali (91.2%) si trovano nella regione toracica, sono subclinici, correlati ad una bassa densità ossea a livello del collo femorale e ad irrigidimento della colonna vertebrale toracica. Solo una piccola parte di questi pazienti con frattura vertebrale ha storia di dolore alla schiena acuto o cronico a causa di un trauma. Non vi sembra essere differenza di genere.

All'interno di questa tipologia di pazienti, non vi è differenza statisticamente significativa relativamente alle cadute tra coloro che hanno avuto una frattura vertebrale da coloro che non l'hanno avuta.

Infine, l'analisi attraverso una regressione logistica univariata mostra un OR di 1.35 per ogni incremento di 10 anni di età e un OR di 1.35 per un incremento della durata dei sintomi ogni 10 anni.

*7. A simple method for determining the probability a new vertebral fracture is present in postmenopausal women with osteoporosis<sup>38</sup>*

**Autore:** Krege

**Anno:** 2005

**Tipologia di studio:** studio di coorte

**Sintesi rilevanti per l'obiettivo dello studio:** la frattura vertebrale è un segno distintivo dell'osteoporosi con diverse conseguenze negative, tra cui cifosi e perdita di altezza, mal di schiena e diminuzione dell'attività e aumento della mortalità e morbilità.

Nonostante l'impatto negativo della frattura vertebrale, si stima che ne viene identificata solo una su tre. La decisione clinica in merito all'imaging della colonna vertebrale deve bilanciare la probabilità di ottenere clinicamente informazioni importanti contro il costo, le radiazioni esposizione e difficoltà di accesso alla tecnica radiologica.

Pertanto, gli autori, grazie ad una vasta popolazione di 2'127 pazienti donne con osteoporosi e una durata mediana di tempo di osservazione di 23 mesi, hanno sviluppato un semplice metodo per stimare la probabilità che si sia verificata una nuova frattura vertebrale nelle donne in post menopausa con osteoporosi attraverso l'analisi di tre parametri, ovvero la presenza di una precedente frattura vertebrale, il peggioramento del mal di schiena e una riduzione dell'altezza  $\geq 2$  cm.

In particolare, la probabilità effettiva di una nuova frattura vertebrale in pazienti senza questi fattori predittivi, durante il periodo di osservazione, era del 2.1%. La presenza di mal di schiena ha quadruplicato questa probabilità, la precedente frattura vertebrale ha triplicato questa probabilità e la perdita di altezza di  $\geq 2$  cm ha triplicato questa probabilità.

8. *Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women  $\geq 65$  years of age: the study of osteoporotic fractures*<sup>39</sup>

**Autore:** Nevitt

**Anno:** 2005

**Tipologia di studio:** studio di coorte prospettico

**Sintesi rilevanti per l'obiettivo dello studio:** l'osteoporosi é un disturbo comune che provoca milioni di fratture e un onere sostanziale nei costi sanitari e disabilità tra le donne anziane. La prima frattura vertebrale di una donna di solito si verifica ben oltre la menopausa. Meno di 1 donna su 20, di età compresa tra 50 e 54 anni, ha avuto una frattura vertebrale, ma la proporzione sale rapidamente con il crescere dell'età fino a 1 su 3 nelle donne con età  $\geq 80$  anni.

Studi cross-sectional suggeriscono che le fratture vertebrali sono associate a età avanzata, bassa densità ossea, durata riproduttiva più breve e uso a lungo termine di corticosteroidi orali, ma i risultati per altri fattori sono contrastanti.

Lo studio di Nevitt et al. ha arruolato 9'976 donne cui é stato fatto un attento esame obiettivo e, attraverso intervista e questionario, sono state raccolte una serie di variabili anamnestiche che sono state monitorate per un periodo medio di 3.7 anni. Durante questo periodo di controllo, lo studio ha potuto determinare un gran numero di fattori, indipendenti dall'età, associati al verificarsi di una prima frattura vertebrale. Tra questi è inclusa la storia dei genitori di frattura dell'anca (le fratture dell'anca paterne e materne comportavano rischi simili), età più giovane al raggiungimento della menopausa, fumo in corso, uso di corticosteroidi orali e antiacidi contenenti alluminio, velocità di deambulazione più lenta e una storia di frattura non della colonna vertebrale dall'età di 50 anni.

In particolare, è stato scoperto che un'età maggiore e un BMI inferiore aumentavano ciascuno indipendentemente il rischio di fratture vertebrali ( $p < 0.01$ ). Le donne il cui BMI era  $< 24 \text{ kg/m}^2$ , calcolato utilizzando il peso basale misurato e l'altezza ricordata all'età di 25 anni, avevano un rischio maggiore di frattura del 70%.

Le donne che hanno partecipato a qualsiasi attività fisica ricreativa di intensità moderata o alta avevano molte meno probabilità di sviluppare fratture vertebrali, mentre all'altra estremità dello spettro, quelle che erano inattive, trascorrendo pochissimo tempo camminando e svolgendo le faccende domestiche, avevano un aumento rischio. Questi risultati forniscono supporto per i benefici scheletrici e neuromuscolari che derivano dalle donne anziane che rimangono attive e si impegnano in un esercizio fisico moderato.

Gli attuali fumatori di sigarette avevano un rischio maggiore del 70% di frattura vertebrale, un effetto che non era causato da un basso BMI o da un ridotto aumento di peso, ma era in parte spiegato da una bassa densità ossea.

Meno di un bicchiere di latte al giorno durante la gravidanza (o durante l'adolescenza per le donne nullipare) è stato associato a un rischio maggiore di fratture che si verificano molti anni dopo, suggerendo che una compromissione permanente della forza vertebrale può derivare da una bassa assunzione di calcio nei periodi di elevato fabbisogno. Tuttavia, tale risultato non è confermato da studi dei medesimi autori<sup>40</sup> e dallo *European Prospective Osteoporosis Study* (EPOS)<sup>41</sup>. Il consumo di alcol non era correlato al rischio di fratture vertebrali, coerentemente con altri studi.

Le donne dello studio che utilizzavano estrogeni al basale avevano un rischio inferiore di circa il 40% di una prima frattura vertebrale. Le donne che avevano usato regolarmente antiacidi contenenti alluminio avevano un rischio maggiore di frattura, in parte a causa di una densità ossea inferiore. Dosi terapeutiche di antiacidi contenenti alluminio aumentano la perdita di calcio che viene eliminato attraverso le urine.

Le donne cadute durante il primo anno dello studio avevano un rischio maggiore del 70% di frattura vertebrale incidente. Nelle donne con età inferiore ai 75 anni, una frequenza cardiaca a riposo >80 bpm determina un aumento del rischio di frattura vertebrale. Una frequenza cardiaca elevata, può essere causato da ipertiroidismo non diagnosticato o può indicare una ridotta forma fisica o una ridotta funzionalità cardiaca.

Questi fattori possono essere utili per identificare le donne con la maggiore necessità di interventi per prevenire lo sviluppo di fratture vertebrali e per escogitare approcci per ridurre questo rischio.

*9. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women<sup>42</sup>*

**Autore:** Tanaka

**Anno:** 2013

**Tipologia di studio:** studio di coorte

**Sintesi rilevanti per l'obiettivo dello studio:** le fratture osteoporotiche sono un problema crescente per l'invecchiamento della società e le relative spese mediche sono una grave preoccupazione. Lo studio di Tanaka et al. a seguito per un periodo medio di 6.7 anni 1'614 pazienti andando a considerare la relazione che c'è tra le fratture e BMI.

Lo studio ha mostrato come all'aumentare del BMI, il tasso di incidenza delle fratture della diafisi e del collo femorale tendono a diminuire, mentre vi è una debole tendenza all'aumento delle fratture vertebrali ( $p = 0.055$ ). Tuttavia, l'aumento del tasso di incidenza delle fratture vertebrali è sostanziale quando i soggetti sono stati stratificati in base allo stato di osteoporosi ( $p < 0.01$ ).

Ciò è ancora più marcato nei pazienti obesi. Infatti, l'obesità accompagna una varietà di disturbi del metabolismo e senescenza accelerata, che possono contribuire ad un aumentato rischio di frattura. Ad esempio, il diabete di tipo II, sindrome dismetabolica, arteriopatia periferica, aumento dei livelli di omocisteina e pentosidina e vi è inoltre un'elevata propensione alle cadute che sono potenziali fattori di rischio di frattura. Inoltre, è noto che una massa grassa eccessiva può avere effetti negativi sulle ossa, come la secrezione di ormoni derivati dagli adipociti e nelle citochine infiammatorie.

Invece, il tasso di incidenza di fratture vertebrali cliniche nelle donne sottopeso e normopeso era significativamente inferiore rispetto alle donne in sovrappeso o obese, rispettivamente del 45% (CI 95% [32% - 63%]) e 61% (CI 95% [50% - 74%]). Tuttavia, nelle donne sottopeso si evidenzia un maggior rischio di fratture della diafisi e del collo femorale.

Dunque, per quanto riguarda le fratture vertebrali, il Risk Ratio per BMI, peso, % di massa grassa e circonferenza della vita varia tra 1.16 e 1.28, suggerendo che questi dati clinici sono utili predittori negli strumenti di valutazione del rischio per il clinico.

*10. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis<sup>43</sup>*

**Autore:** Ralston

**Anno:** 1990

**Tipologia di studio:** studio prospettico

**Sintesi rilevanti per l'obiettivo dello studio:** l'osteoporosi vertebrale è una caratteristica radiologica ben riconosciuta della spondilite anchilosante avanzata. E, a differenza di quanto si credeva in precedenza, le fratture vertebrali in questa popolazione non è un evento raro e sono nella maggior parte dei casi fratture spontanee e non associate ad un trauma. Spesso, infatti, il paziente lamenta un dolore acuto che si ripresenta, ma che, generalmente, viene trascurato o attribuito ad esacerbazioni di il processo spondilitico.

Lo studio ha considerato 15 pazienti con fratture da compressione e confrontati con un gruppo di 30 pazienti di controllo (due per ciascun paziente), abbinati per età e sesso e selezionati casualmente dal resto della popolazione afferente allo studio.

Gli autori, confrontando i 15 pazienti con frattura e il gruppo di controllo, non hanno evidenziato alcuna differenza significativa relativamente alla velocità di sedimentazione degli eritrociti, durata della malattia o densità del terzo distale del radio, altezza, peso e livelli di proteina C reattiva. Invece, i pazienti con frattura da compressione avevano una maggiore formazione di sindesmofiti, in particolare quelli con fratture biconcave, avevano sindesmofiti presenti in più aree della colonna vertebrale ( $p < 0.05$ ).

Sebbene tutti i pazienti con spondilite anchilosante siano inclini a sviluppare deformità spinale e perdita di movimento, ulteriori differenze sono state trovate rispetto questi parametri. Infatti, nei pazienti con frattura vertebrale vi è una maggiore deformità spinale misurata come distanza tra il targo e il muro (24.5 cm vs 12.7 cm), una riduzione della mobilità spinale ( $20^\circ$  vs  $45.6^\circ$  in flessione) e una ridotta espansione toracica (2 cm vs 3 cm).



## 4. DISCUSSIONE

### 4.1 Discussione dei risultati

Il dolore toracico e il dolore al petto di natura muscoloscheletrica rappresentano disturbi meno frequenti e meno conosciuti, se paragonati al mal di schiena e al dolore cervicale. Non da meno, in ambito fisioterapico, rimane difficoltoso differenziare i pazienti affetti da dolore toracico non specifico da quelli con dolore specifico, a causa della sua bassa prevalenza, del rapporto con diverse entità sistemiche organiche e neurali e per la mancanza di strumenti diagnostici validi, affidabili e riproducibili nella pratica clinica, ciò è anche dovuto ad una letteratura scientifica povera nell'ambito toracico. Uno degli obiettivi principali durante l'anamnesi e l'esame obiettivo è identificare i pazienti con una maggiore probabilità di patologie gravi o serie sottostanti, come la frattura vertebrale, che potrebbero richiedere ulteriori indagini e un deferimento ad un altro specialista. Tutte le linee guida di pratica clinica raccomandano l'uso delle red flags per lo screening di gravi cause di mal di schiena<sup>44</sup>.

La presente revisione sistematica è stata condotta con lo scopo di ricercare in letteratura se vi sono, e quali sono, le *red flag* più accurate nello *screening* di fratture nel paziente con dolore toracico e/o *chest pain*. Ciò significa, per il clinico, riconoscere quei “campanelli di allarme” che fanno sospettare una potenziale frattura vertebrale così da rimandare il paziente al professionista più adatto, modificandone la prognosi e gli esiti di tale problematica.

La necessità di una revisione della letteratura relativa alle fratture vertebrali della sola colonna toracica è dovuta al fatto che, attualmente, le revisioni a disposizione sono incentrate maggiormente sulla colonna lombare. Ciò è dovuto all'alta probabilità, per il paziente, di incorrere in un *low back pain* nel corso della propria vita<sup>45</sup>. È dunque dirimente determinare quando il dolore percepito sia generato ad una condizione importante quale una frattura vertebrale. Poiché le revisioni relative alla sola colonna toracica scarseggiano, i risultati ottenuti dalla presente revisione verranno messi a confronto con quelli delle revisioni inerenti le *red flag* che vengono considerate in caso di *low back pain*, al fine di determinare quali sono le caratteristiche che accomunano le fratture vertebrali lombari e toraciche ed evidenziare le differenze che possono condurre ad ulteriori considerazioni e riflessioni per futuri lavori di ricerca.

Gli articoli ottenuti tramite la ricerca sono 10 studi osservazionali. Tutti gli studi presi in esame hanno sfruttato tecniche di imaging, quali risonanza magnetica (RM), TAC, RX o DXA per verificare se particolari aspetti delle informazioni ottenute all'anamnesi o durante l'esame obiettivo avessero una correlazione con l'indagine diagnostica per poi determinare quale di questi potesse fornire un sospetto

di frattura vertebrale, ed eventualmente con quale probabilità. Questo perché, come mostra il lavoro di Kendler et al.<sup>45</sup>, la frattura vertebrale, una volta sospettata, può essere confermata da radiografie, tomografia computerizzata, risonanza magnetica o valutazione della frattura vertebrale attraverso l'analisi della densità minerale ossea con la densiometria a raggi X a doppia energia. Ad oggi però, il gold standard nella diagnosi di frattura vertebrale, rimane la risonanza magnetica.

Degli studi emersi dalla selezione, cinque sono studi caso-controllo, mentre gli altri 5 sono studi di coorte, benché la terminologia utilizzata all'interno dell'articolo non fosse la stessa di quella appena esposta. Infatti, relativamente agli studi osservazionali e come suggerito dalla ricerca *STROBE*<sup>25</sup>, la terminologia utilizzata ad oggi non è omogenea, o comunque, avendo considerato articoli pubblicati nel lasso temporale che va dal 1990 al 2018, la classificazione è mutata nel corso degli anni e di conseguenza la terminologia. Dalla Tabella 7 si evince come tutti gli articoli falliscano nel conseguire la prima richiesta dello *STROBE Statement*, ovvero di esplicitare il disegno dello studio all'interno del titolo.

L'analisi della presenza di possibili bias e la bontà metodologica degli studi sono stati investigati attraverso lo *STROBE Statement*<sup>25</sup> per studi osservazionali. Esso ha 22 items, di questi, alcuni hanno dei sotto-items determinando così un totale di 34 items, ovvero una checklist di aspetti che dovrebbero essere presenti, se applicabili, all'interno dello studio osservazionale e che garantiscono la completezza di informazioni dello stesso. Come riportato in Tabella 7 la media degli items presenti negli studi esaminati è di 19.3 su 34 con un minimo di 17<sup>43</sup> ad un massimo di 22<sup>42</sup>, dunque mediamente non viene raggiunto il 60% (20.4) degli items richiesti.

Una caratteristica comune degli studi considerati è la specificità della patologia sottesa dalla popolazione presa in esame. Questo è dovuto al fatto che, come espresso longitudinalmente negli articoli selezionati, nonostante la frattura vertebrale sia una nota complicazione per le specifiche patologie studiate, essa rimane spesso misconosciuta o non diagnosticata in un tempo opportuno determinando ulteriori complicazioni o danni per la salute del paziente prolungandone così la prognosi. Da ciò si evince, nel caso di pazienti senza particolari comorbidità, la difficoltà di interpretare correttamente alcuni segni clinici o sintomi riferiti dal paziente stesso che, invece di segnalare al clinico una frattura vertebrale, possono rimanere sottovalutati a discapito della salute del paziente. Infatti, come si può notare dalla Tabella 7, eccetto l'articolo di Tanaka et al.<sup>42</sup>, tutti gli articoli falliscono nel riuscire a generalizzare all'intera popolazione le conclusioni cui giungono. Un'ultima considerazione è relativa al fatto che non sono stati considerati quegli articoli inerenti a traumi acuti, quali incidenti stradali o cadute dall'alto, poiché sono casi che generalmente non giungono al clinico in studio, ma direttamente in Pronto Soccorso.

Come detto precedentemente, in tutti gli studi presi in esame si ribadisce il concetto di come sia difficile diagnosticare una frattura vertebrale a livello toracico. In particolare, perché spesso non sono associati franchi segni neurologici. Lo studio di Okada et al.<sup>27</sup>, infatti, evidenzia come solo nel 52% dei casi, considerando il tratto toracico, vi siano dei segni neurologici chiari determinando così una diagnosi mancata o ritardata nel 48% dei casi, specialmente quando il paziente presenta anche una storia pregressa di *low back pain*. Lo studio di Clark et al.<sup>36</sup> utilizza la compromissione nervosa come mezzo per discriminare un dolore da frattura vertebrale da quello di tipo cronico/degenerativo. Nello studio, infatti, il dolore da frattura vertebrale viene definito come schiacciante e che migliora stando sdraiati, mentre coloro che soffrono di una problematica vertebrale di tipo cronico/generativo non sembrano avere sollievo, poiché, secondo gli autori, un danno nervoso non viene alleviato semplicemente da un cambio di posizione. Sempre relativamente alle caratteristiche del dolore, Lee et al.<sup>31</sup> mostrano come l'utilizzo da parte del paziente di antidolorifici o corticosteroidi porti a ridurre e camuffare il dolore, rendendo arduo per il clinico determinarne la reale intensità.

Trasversalmente agli articoli in esame, i corticosteroidi sono considerati un fattore anamnestico importante, poiché è nota l'azione osteoclastica comportando un più rapido indebolimento osseo e un aumento di rischio di frattura. I corticosteroidi vengono utilizzati in patologie di lunga durata, sarebbe dunque utile uno screening di questi pazienti attraverso un'indagine di primo livello come l'RX. Ciò però non è possibile per l'elevato costo sanitario e per l'esposizione alle radiazioni<sup>31</sup>, anche se Kendler<sup>46</sup> ritiene che proprio in questo tipo di popolazione, ovvero pazienti con patologie che necessitano di trattamenti con glucocorticosteroidi, una qualche forma di screening attraverso immagini diagnostiche sia da prendere in considerazione.

Inoltre, come si evince dal lavoro di Oschatz et al.<sup>33</sup>, paradossalmente, i pazienti con BPCO, sottoposti periodicamente a radiografie del torace, non vengono diagnosticate le fratture vertebrali nonostante siano ben visibili all'esame diagnostico. Questo è dovuto, indipendentemente dall'esperienza dell'esaminatore, alla natura della richiesta di indagine diagnostica, ovvero all'operatore viene richiesto di indagare segni di problematiche polmonari e dunque l'attenzione è lontana dalla colonna vertebrale e i reperti radiografici della componente ossea vengono trascurati e/o non comparati con precedenti radiografie, lasciando misconosciuta la frattura. Anche Kendler<sup>46</sup>, nella revisione sull'importanza clinica delle fratture vertebrali, affronta questa tematica. Egli ritiene che vi siano opportunità frequenti per identificare la frattura vertebrale durante le indagini diagnostiche richieste per altri scopi. I radiologi dovrebbero essere informati delle preziose informazioni cliniche aggiuntive che potrebbero fornire per identificare e segnalare fratture vertebrali anche se il quesito diagnostico non è esplicitamente quello della frattura vertebrale. Viceversa, indicazioni aggiuntive dovrebbero

essere fornite al radiologo relativamente ad elementi anamnestici che indirizzino il tecnico ad una più ampia visione dell'immagine diagnostica senza fermarsi al solo quesito iniziale.

Come mostrato dagli studi di Oschatz et al.<sup>33</sup>, Postacchini et al.<sup>34</sup>, Krege et al.<sup>38</sup> e Ralston et al.<sup>43</sup>, il paziente con frattura vertebrale ha delle caratteristiche osservabili, quali una marcata ipercifosi, riduzione della capacità respiratoria, distensione addominale che possono anche portare ad una prematura sazietà e malnutrizione, elementi che possono essere raccolti durante l'anamnesi e nelle prime fasi dell'esame obiettivo. Relativamente alle deformità della colonna vertebrale dovute alle fratture vertebrali, Krege<sup>38</sup> e Ralston<sup>43</sup> hanno determinato delle quantità misurabili che sono indice di sospetta frattura vertebrale. I parametri da considerare sono una riduzione dell'altezza  $\geq 2$  cm, una maggiore deformità spinale misurata come distanza tra il targo e il muro (24.5 cm vs 12.7 cm), una riduzione della mobilità spinale (20° vs 45.6° in flessione) e una ridotta espansione toracica (2 cm vs 3 cm). Se alla riduzione di altezza si associa la presenza di mal di schiena la probabilità di essere di fronte ad una frattura vertebrale quadruplica e triplica se vi è stata una precedente frattura, non necessariamente vertebrale. Mentre in assenza di questi 3 elementi predittivi la probabilità di osservare una nuova frattura vertebrale, durante il periodo di osservazione dello studio di Krege et al.<sup>38</sup>, era solo del 2.1%.

Il BMI è un altro parametro da valutare, ma che nel complesso non risulta particolarmente rilevante poiché sia pazienti sottopeso che sovrappeso o obesi hanno un aumentato rischio rispetto ai normopeso. Infatti, Nevitt et al.<sup>39</sup> ha osservato che un'età maggiore e un BMI inferiore aumentano ciascuno indipendentemente il rischio di fratture vertebrali, ovvero le donne il cui BMI era  $< 24$  kg/m<sup>2</sup>, calcolato utilizzando il peso basale misurato e l'altezza ricordata all'età di 25 anni, avevano un rischio maggiore di frattura del 70%. Questo concorda con quanto si evince dall'articolo di Postacchini et al.<sup>34</sup> dove la frattura vertebrale porta a deformità tali da ridurre la sazietà con conseguente malnutrizione. Come espone Oschatz<sup>33</sup>, associato ad un basso BMI vi è una carenza di vitamina D e osteoporosi che inducono una debolezza ossea intrinseca favorevole alle fratture vertebrali. Nello spettro opposto invece, come mostrato da Tanaka<sup>42</sup>, un alto BMI induce una tendenza alle fratture vertebrali, anche perché l'obesità accompagna una varietà di disturbi del metabolismo e senescenza accelerata, che possono contribuire ad un aumentato rischio di frattura. Esempi di tali disturbi sono diabete di tipo II, sindrome dismetabolica, arteriopatia periferica, aumento dei livelli di omocisteina e pentosidina. Sempre dal punto di vista della nutrizione e della dieta, Nevitt<sup>39</sup> ha osservato che meno di un bicchiere di latte al giorno durante la gravidanza (o durante l'adolescenza per le donne nullipare) è stato associato a un rischio maggiore di fratture che si verificano molti anni dopo, suggerendo che una compromissione permanente della forza vertebrale può derivare da una bassa assunzione di calcio

nei periodi di elevato fabbisogno. Tuttavia, tale risultato non è confermato da studi dei medesimi autori<sup>40</sup> e dallo *European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)*<sup>41</sup>. Dunque investigare questo aspetto durante la fase anamnestica potrebbe non essere di aiuto al clinico.

Per quanto riguarda la presenza di cadute in anamnesi il lavoro svolto da Nevitt et al.<sup>39</sup> mostra che le donne cadute durante il primo anno dello studio avevano un rischio maggiore del 70% di frattura vertebrale. Dato però non confermato dallo studio di Geusens et al.<sup>37</sup> in cui la popolazione di pazienti considerata con spondilo-artropatie non mostrava alcuna differenza statisticamente significativa relativamente alle cadute tra coloro che hanno avuto una frattura vertebrale da coloro che non l'hanno avuta. Certo è, invece, il ruolo negativo di fumo e droghe sul metabolismo e sull'incremento della fragilità ossea<sup>27,33,39</sup>. Addirittura, nello studio di Nevitt le donne fumatrici avevano un rischio maggiore del 70% rispetto alle non fumatrici.

Durante l'esame obiettivo, in particolare quando vengono richiesti dei movimenti attivi al paziente, è utile il *pain-related behaviour (P-BR)*<sup>34</sup>. Si richiede al paziente di assumere consecutivamente sei posizioni, ovvero sedersi sul bordo del letto, sdraiarsi supino, girare sul fianco, mettersi in posizione prona, girare di nuovo sul fianco e sedersi sul bordo del letto. Il tutto viene registrato tramite video e si vanno a considerare, durante i movimenti, i seguenti parametri: presenza di smorfie, sospiri, stringere o bloccare le palpebre, aprire o stringere fortemente le labbra, bisogno di aiuto da parte dell'esaminatore di assumere le posizioni richieste, rifiuto o estrema difficoltà nell'eseguire il comando richiesto. Il punteggio ottenuto attraverso l'osservazione va da 0 a 6.

Lo studio di Paracchini et al. mostra come, attraverso l'uso del *pain-related behaviour* sia possibile sospettare, o addirittura diagnosticare, una frattura vertebrale. Infatti, ben l'89% delle fratture è stato individuato con questo metodo. Inoltre, vi è una differenza sostanziale nel punteggio del P-BR tra i pazienti con frattura e quelli senza (4.6 vs 0.7). Tale strumento si è anche rivelato molto sensibile, specifico e accurato e indipendente dall'esperienza dell'esaminatore.

## **4.2 Confronto tra red flag nel *thoracic pain* e nel *low back pain***

È importante sviluppare strategie migliori per l'identificazione rapida, pragmatica e affidabile delle fratture vertebrali. È stato effettuato, relativamente al *low back pain*, un maggior numero di ricerche rispetto al dolore toracico. È importante dunque confrontare i risultati scaturiti dalla letteratura scientifica in merito alle *red flag* per *low back pain* e quelli ottenuti dal presente lavoro. Tuttavia, come puntualizza Reito et al.<sup>47</sup>, dato che il dolore lombare è un sintomo molto comune, non sorprende

che l'accuratezza delle red flag appaia scarsa. Addirittura, Underwood<sup>48</sup> in un editoriale, in maniera provocatoria, ritiene che, quella delle *red flag*, sia un'idea popolare che non ha funzionato e che dovrebbe essere rimossa dalle linee guida. Egli ritiene che i produttori di linee guida e coloro che diffondono o implementano linee guida devono rimuovere immediatamente tali indicazioni stereotipate sulle *red flag*. L'utilizzo di quest'ultime dovrebbe essere ripristinato solo quando (e se) emerge una solida base di prove a sostegno del loro utilizzo. Continua poi dicendo che la maggior parte delle persone con dolore lombare e presenza di *red flag* non avrà condizioni gravi; quindi, prendere alla lettera i suggerimenti delle linee guida può causare danni. Questi danni includono l'esposizione non necessaria alle radiazioni e gli effetti dell'etichettatura da imaging ingiustificato, nonché trattamenti non necessari, compreso l'intervento chirurgico.

Ad esempio, in uno studio una risposta positiva a tre o più fattori quali età superiore ai 70 anni, trauma clinicamente significativo, sesso femminile e uso prolungato di glucocorticoidi hanno prodotto una probabilità post-test del 90% (intervallo di confidenza 95% dal 34% al 99%)<sup>49</sup>. Questa combinazione di *red flag* però non ha prestazioni sostanzialmente migliori del giudizio clinico<sup>50</sup>.

Nella revisione di Enthoven et al.<sup>51</sup> si mostra come al 6% negli anziani con mal di schiena che si presentano all'attenzione del clinico viene stata diagnosticata una patologia grave, principalmente una frattura vertebrale (5%), ma solo quattro *red flag* sono state associate alla presenza di frattura vertebrale. Queste sono età  $\geq 75$  anni, trauma, osteoporosi, un punteggio di intensità del dolore alla schiena  $\geq 7$  sulla scala VAS. Tuttavia, il valore predittivo positivo (PPV) e il rapporto di verosimiglianza positivo (LR+) delle *red flag* combinate non è maggiore dei valori del solo trauma. Con simili discussioni l'autore concorda con Underwood, ovvero che le *red flag*, da sole o combinate in un modello diagnostico, non sono molto accurate nel predire o far sospettare una frattura vertebrale, anche se la performance predittiva è certamente migliore quando le *red flag* sono considerate in *cluster*. Questo viene evidenziato anche dalla revisione di Williams et al.<sup>52</sup>, ovvero trauma, l'età avanzata e l'uso prolungato di corticosteroidi sono apparsi informativi, ma quando usati isolatamente hanno avuto una modesta accuratezza diagnostica.

Tali conclusioni, per il presente studio, non sono incoraggianti poiché, come mostrato dagli studi considerati in questa revisione, i fattori rilevanti emersi nel caso di frattura vertebrale a livello toracico sono proprio l'età avanza, osteoporosi e utilizzo prolungato di corticosteroidi. Downie<sup>53</sup> rimarca in maniera più accurata il concetto, ovvero che molte *red flag* nelle attuali linee guida non forniscono praticamente alcun cambiamento nella probabilità di frattura o malignità o hanno un'accuratezza diagnostica non testata. Le *red flag* con la più alta probabilità post-test per il rilevamento di fratture erano l'età avanzata (9%, intervallo di confidenza 95% dal 3% al 25%), l'uso prolungato di farmaci

corticosteroidi (33%, CI dal 10% al 67%), trauma grave (11%, CI 8% al 16%) e presenza di una contusione o abrasione (62%, CI 49% al 74%). La probabilità di frattura spinale era maggiore quando erano presenti più segnali d'allarme (90%, CI 34% al 99%). Inoltre, mentre diverse *red flag* sono approvate nelle linee guida per lo *screening* di fratture, solo un piccolo sottoinsieme di queste ha la prova che sono effettivamente informative. Questi risultati suggeriscono la necessità di una revisione di molte linee guida attuali.

Nella revisione di Enthoven et al.<sup>51</sup>, oltre a trauma, età e utilizzo di corticosteroidi, viene considerato come ulteriore fattore anche la perdita di altezza che però, dallo studio, non risulta predittore di frattura vertebrale. Tuttavia, lo studio fa riferimento ad una popolazione generica che si presenta all'attenzione del clinico. Quando invece si considera una popolazione con osteoporosi la perdita di altezza, come mostrato per la colonna toracica da Krege<sup>38</sup> e Ralston<sup>43</sup>, diventa rilevante. Infatti, considerando una popolazione con osteoporosi sia le linee guida del 2014 della US National Osteoporosis Foundation<sup>54</sup> che l'International Society for Clinical Densitometry<sup>55</sup> raccomandano di valutare nel tempo la perdita di altezza del paziente. Più in dettaglio, la prima suggerisce che l'imaging della colonna dovrebbe essere presa in considerazione per donne nel periodo post-menopausa e uomini di età pari o superiore a 50 anni con un precedente frattura da trauma lieve durante l'età adulta (età  $\geq 40$  anni), o una perdita di altezza storica di 4 cm o più, o perdita di altezza misurata di 2 cm o più e/o recenti o in corso trattamento a lungo termine di glucocorticoidi. Similmente, la seconda osserva che per età  $\geq 70$  nel sesso femminile o  $\geq 80$  nel sesso maschile, perdita di altezza storica  $> 4$  cm, terapia con glucocorticoidi equivalente a  $\geq 5$  mg di prednisone o equivalente al giorno per  $\geq 3$  mesi e/o auto-riferita (ma non documentata) precedente frattura vertebrale è suggerita un'indagine di imaging. Per il clinico dunque, oltre un'accurata anamnesi, è utile misurare nel tempo l'altezza del paziente attraverso, ad esempio, uno stadiometro a muro. Siminoski et al.<sup>56</sup> hanno mostrato che una perdita di altezza storica maggiore di 6 cm o una perdita di altezza misurata maggiore di 2 cm se monitorata su un periodo di 1-3 anni è altamente predittivo di una frattura vertebrale sottostante.

Ulteriori elementi anamnestici, che sono emersi dagli studi considerati nella presente revisione, sono menzionati anche dalla World Health Organization<sup>57</sup> all'interno degli *assessment tool* per predire il rischio di frattura vertebrale. Infatti, tali *assessment tool* vanno a valutare il rischio di future fratture vertebrali tenendo in considerazione età, precedente frattura, fumo in corso, consumo di alcol, storia dei genitori di frattura dell'anca, uso di glucocorticoidi, artrite reumatoide e densità minerale ossea.

### **4.3 Punti di forza e limiti dello studio**

Un punto di forza dello studio è la scelta di numerose banche dati che ha permesso una ricerca ad ampio spettro considerando studi di diversa natura. Un ulteriore punto di forza è quello di voler mettere ordine in quelle che sono le caratteristiche anamnestiche del paziente con sospetta frattura vertebrale della colonna toracica, in quanto la maggior parte della letteratura scientifica si concentra sulle fratture vertebrali della zona lombare.

Un limite dello studio è la scarsità di articoli presenti in letteratura che non raggiungono il 60% delle richieste dello *STROBE Statement* e questo si ripercuote sulla qualità metodologica e la completezza di informazioni. Inoltre, un ulteriore limite è l'iperspecificità delle popolazioni selezionate negli articoli raccolti che non consentono di generalizzare i risultati ottenuti, ma che permettono solo di avere degli elementi da considerare durante l'anamnesi. Inoltre, il confronto con i risultati sulle fratture vertebrali lombari non è incoraggiante, in quanto vi è un alto tasso di falsi positivi tra le *red flag* investigate.

### **4.4 Implicazioni per ricerche future**

L'eterogeneità delle popolazioni considerate, iperspecificità delle patologie sottostanti e la scarsità metodologica richiedono ulteriori studi che confermino i fattori prognostici emersi dalla presente revisione in maniera solida e il più generale possibile. Dagli studi considerati non emerge la reale probabilità di presentazione di frattura vertebrale considerando singolarmente o in cluster le red flag, come invece è stato studiato più approfonditamente per le fratture vertebrali nella colonna lombare.



## 5. CONCLUSIONI

### 5.1 Conclusioni dello studio

Un obiettivo chiave per tutti i clinici che gestiscono manifestazioni sintomatiche di dolore toracico, così come nel dolore lombare, è quello di identificare una possibile patologia grave sottostante quando presente. Il presente studio ha voluto valutare in particolare la frattura vertebrale a livello toracico che, se non diagnosticata, può portare a danni per la salute del paziente, prima fra tutte una recidiva.

Nonostante la letteratura scientifica non sia particolarmente sviluppata nell'ambito delle fratture vertebrali della colonna toracica, sono emersi alcuni importanti elementi anamnestici che suggeriscono al clinico la possibile presenza di frattura vertebrale. Gli elementi maggiormente studiati e più utili al clinico sono l'età avanzata del paziente, la presenza di una patologia che richiede un trattamento a lungo termine di corticosteroidi, precedenti fratture vertebrali o traumi, BMI alto con anesse problematiche metaboliche, riduzione dell'altezza, osteoporosi, fumo e alcool.

Questi fattori emersi dalla letteratura selezionata sono comuni anche alle fratture vertebrali della colonna lombare. Tuttavia, date le similitudini di fattori presenti nella zona lombare e toracica e valutando gli studi relativi al *low back pain*, dobbiamo essere cauti, soltanto sulla base degli elementi precedentemente menzionati, ad esporre il paziente ad indagini diagnostiche che possono creare danni, ovvero l'esposizione non necessaria alle radiazioni e gli effetti dell'etichettatura da imaging ingiustificato, nonché trattamenti non necessari, compreso l'intervento chirurgico.

Da ciò che si evince sia nell'ambito delle fratture toraciche che lombari, è preferibile l'uso di una serie più piccola di *red flag* per fare screening di frattura vertebrale e sospettarne la presenza, meglio se usate in combinazioni piuttosto che come test individuali.

### 5.2 Fonti di finanziamento e conflitto di interesse

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



## BIBLIOGRAFIA

- [1] Merskey, H. and Bogduk, N. (1994) Classification of Chronic Pain. 2nd Edition, IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle.
- [2] Briggs AM, Smith AJ, Straker LM, Bragge P. Thoracic spine pain in the general population: Prevalence, incidence and associated factors in children, adolescents and adults. A systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2009;10(1). doi:10.1186/1471-2474-10-77
- [3] Johansson MS, Jensen Stochkendahl M, Hartvigsen J, Boyle E, Cassidy JD. Incidence and prognosis of mid-back pain in the general population: A systematic review. Eur J Pain (United Kingdom). 2017;21(1):20-28. doi:10.1002/ejp.884
- [4] Wirth B, Potthoff T, Rosser S, Humphreys BK, de Bruin ED. Physical risk factors for adolescent neck and mid back pain: a systematic review. Chiropr Man Therap. 2018 Sep 24;26:36. doi: 10.1186/s12998-018-0206-y. PMID: 30258567; PMCID: PMC6151922.
- [5] Young B a, Gill HE, Wainner RS, Flynn TW. Thoracic costotransverse joint pain patterns: a study in normal volunteers. BMC Musculoskelet Disord. 2008;9:140. doi:10.1186/1471-2474-9-140
- [6] Van Eerd M, Patijn J, Lataster A, et al. Cervical facet pain. Pain Pract. 2010;10(2):113-123. doi:10.1111/j.1533-2500.2009.00346.x
- [7] Van Kleef M, Stolker RJ, Lataster A, Geurts J, Benzon HT, Mekhail N. Thoracic pain. Pain Pract. 2010;12(4):327-338. doi:10.1016/j.med.2019.11.001
- [8] Slipman CW, Plastaras C, Patel R, et al. Provocative cervical discography symptom mapping. Spine J. 2005;5(4):381-388. doi:10.1016/j.spinee.2004.11.012
- [9] Positional Statement IFOMPT, Finucane et al 2020
- [10] Goodman CC, Heick J, Lazaro RT. Differential diagnosis for physical therapist, Screening for referral, 6th edition. Elsevier 2018
- [11] Buntinx F et al. Chest Pain in general practice or in the hospital emergency department: is it the same? Family Practice 2001; 18:586-589.
- [12] Cook CE et al. Red Flag screening for low back pain: nothing to see here, move along: a narrative review. British Journal of Sport Medicine, 2018;52(8):493-496

- [13] Fink HA, Milavetz DL, Palermo L, et al. 2005 What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa? *J Bone Miner Res* 20:1216-1222
- [14] Schousboe JT. Epidemiology of Vertebral Fractures. *J Clin Densitom.* 2016 Jan-Mar;19(1):8-22. doi: 10.1016/j.jocd.2015.08.004. Epub 2015 Sep 5. PMID: 26349789.
- [15] Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, et al. 2002 The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 17:1051-1056
- [16] Christiansen BA, Bouxsein ML. 2010 Biomechanics of vertebral fractures and the vertebral fracture cascade. *Curr Osteoporos Rep* 8:198-204.
- [17]. Mudano AS, Bian J, Cope JU, et al. 2009 Vertebroplasty and kyphoplasty are associated with an increased risk of secondary vertebral compression fractures: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 20:819-826.
- [18]. Rousseau-Nepton I, Lang B, Rodd C. 2013 Long-term bone health in glucocorticoid-treated children with rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep* 15:315.
- [19] Fink HA, Ensrud KE, Nelson DB, et al. 2003 Disability after clinical fracture in postmenopausal women with low bone density: the fracture intervention trial (FIT). *Osteoporos Int* 14: 69-76.
- [20] Klazen CA, Verhaar HJ, Lohle PN, et al. 2010 Clinical course of pain in acute osteoporotic vertebral compression fractures. *J Vasc Interv Radiol* 21:1405-1409.
- [21] Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. 2004 Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 15:38-4
- [22] M.L. Bianchi, M.B. Leonard, S. Bechtold, W. Högler, M.Z. Mughal, E. Schönau, et al., International Society for Clinical Densitometry, Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions, *J. Clin. Densitom.*
- [23] N. Bishop, Characterising and treating osteogenesis imperfecta, *Early Hum. Dev.* 86 (11) (2010) 743–746, <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.08.002>.
- [24] Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, Makitie O, Munns CF, Shaw N; International Society of Clinical Densitometry. Fracture prediction and the definition of osteoporosis

in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2014 Apr-Jun;17(2):275-80. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.004. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24631254.

[25] Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg.* 2014 Dec;12(12):1500-24. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.014. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25046751.

[26] Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth* 2019;13:S31-4.

[27] Okada E, Shimizu K, Kato M, Fukuda K, Kaneko S, Ogawa J, Yagi M, Fujita N, Tsuji O, Suzuki S, Nagoshi N, Tsuji T, Nakamura M, Matsumoto M, Watanabe K. Spinal fractures in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Clinical characteristics by fracture level. *J Orthop Sci.* 2019 May;24(3):393-399. doi: 10.1016/j.jos.2018.10.017. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30415821.

[28] FORESTIER J, ROTES-QUEROL J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis.* 1950 Dec;9(4):321-30. doi: 10.1136/ard.9.4.321. PMID: 14800245; PMCID: PMC1011670.

[29] Tsukahara S, Miyazawa N, Akagawa H, Forejtova S, Pavelka K, Tanaka T, Toh S, Tajima A, Akiyama I, Inoue I. COL6A1, the candidate gene for ossification of the posterior longitudinal ligament, is associated with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japanese. *Spine* 2005 Oct 15;30(20):2321e4.

[30] Kagotani R, Yoshida M, Muraki S, Oka H, Hashizume H, Yamada H, Enyo Y, Nagata K, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Akune T, Yoshimura N. Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: the ROAD study. *J Bone Miner Metab* 2015 Mar;33(2): 221e9.

[31] Lee JH, Cho SK, Han M, Lee S, Kim JY, Ryu JA, Choi YY, Bae SC, Sung YK. Validity and role of vertebral fracture assessment in detecting prevalent vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014 Mar;81(2):149-53. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.07.003. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23932727.

[32] van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the longterm risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3104–12.

- [33] Oschatz E, Prosch H, Kohansal R, Valipour A, Mostbeck G. COPD and osteoporosis: detection and grading of vertebral fractures on lateral chest radiography. *J Thorac Imaging*. 2009 Aug;24(3):212-5. doi: 10.1097/RTI.0b013e3181aa8de9. PMID: 19704325.
- [34] Postacchini R, Paolino M, Faraglia S, Cinotti G, Postacchini F. Assessment of patient's pain-related behavior at physical examination may allow diagnosis of recent osteoporotic vertebral fracture. *Spine J*. 2013 Sep;13(9):1126-33. doi: 10.1016/j.spinee.2013.07.427. PMID: 24029139.
- [35] Keefe FJ, Wilkins RH, Cook WA. Direct observation of pain behavior in low back pain patients during physical examination. *Pain* 1984;20: 59–68
- [36] Clark EM, Gooberman-Hill R, Peters TJ. Using self-reports of pain and other variables to distinguish between older women with back pain due to vertebral fractures and those with back pain due to degenerative changes. *Osteoporos Int*. 2016 Apr;27(4):1459-1467. doi: 10.1007/s00198-015-3397-2. Epub 2015 Nov 13. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2018 Apr 12;: PMID: 26564228; PMCID: PMC4791465.
- [37] Geusens P, De Winter L, Quaden D, Vanhoof J, Vosse D, van den Bergh J, Somers V. The prevalence of vertebral fractures in spondyloarthritis: relation to disease characteristics, bone mineral density, syndesmophytes and history of back pain and trauma. *Arthritis Res Ther*. 2015 Oct 22;17:294. doi: 10.1186/s13075-015-0809-9. PMID: 26493218; PMCID: PMC4619025.
- [38] Krege JH, Siminoski K, Adachi JD, Misurski DA, Chen P. A simple method for determining the probability a new vertebral fracture is present in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):379-86. doi: 10.1007/s00198-005-2005-2. Epub 2005 Nov 22. PMID: 16328604.
- [39] Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women  $\geq$  65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2005 Jan;20(1):131-40. doi: 10.1359/JBMR.041003. Epub 2004 Oct 11. PMID: 15619679.
- [40] Cumming RG, Cummings SR, Nevitt MC, Scott J, Ensrud KE, Vogt TM, Fox K 1997 Calcium intake and fracture risk: Results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 145: 926–934.
- [41] Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, Armbrrecht G, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, Diaz MN, Eastell

R, Yershova OB, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hoszowski K, Ismail AA, Jajic I, Janott I, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Gennari C, Pols HA, Poor G, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan JJ, Todd CJ, Weber K, Woolf AD, Reeve J 2003 Determinants of incident vertebral fracture in men and women: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 14: 19–26.

[42] Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):69-76. doi: 10.1007/s00198-012-2209-1. Epub 2012 Nov 15. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2013 Mar;24(3):1143-4. PMID: 23229467.

[43] Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ*. 1990 Mar 3;300(6724):563-5. doi: 10.1136/bmj.300.6724.563. PMID: 2108749; PMCID: PMC1662343.

[44] Corp N, Mansell G, Stynes S, Wynne-Jones G, Morsø L, Hill JC, van der Windt DA. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *Eur J Pain*. 2021 Feb;25(2):275-295. doi: 10.1002/ejp.1679. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33064878; PMCID: PMC7839780.

[45] Frank A. Low back pain. *BMJ*. 1993 Apr 3;306(6882):901-9.

[46] Kendler DL, Bauer DC, Davison KS, Dian L, Hanley DA, Harris ST, McClung MR, Miller PD, Schousboe JT, Yuen CK, Lewiecki EM. Vertebral Fractures: Clinical Importance and Management. *Am J Med*. 2016 Feb;129(2):221.e1-10. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.09.020. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26524708.

[47] Reito A, Kyrölä K, Pekkanen L, Paloneva J. Specific spinal pathologies in adult patients with an acute or subacute atraumatic low back pain in the emergency department. *Int Orthop*. 2018 Dec;42(12):2843-2849. doi: 10.1007/s00264-018-3983-y. Epub 2018 May 29. PMID: 29845368.

[48] Underwood M, Buchbinder R. Red flags for back pain. *BMJ*. 2013 Dec 12;347:f7432. doi: 10.1136/bmj.f7432. PMID: 24336004.

[49] Downie A, Williams CM, Henschke N, Hancock MJ, Ostelo RWJG, de Vet HCW, et al Red flags to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: systematic review. *BMJ* 2013;347:f7095.

- [50] Underwood M. Diagnosing acute nonspecific low back pain: time to lower the red flags? *Arthritis Rheum* 2009;60:2855-7.
- [51] Enthoven WT, Geuze J, Scheele J, Bierma-Zeinstra SM, Bueving HJ, Bohnen AM, Peul WC, van Tulder MW, Berger MY, Koes BW, Luijsterburg PA. Prevalence and "Red Flags" Regarding Specified Causes of Back Pain in Older Adults Presenting in General Practice. *Phys Ther*. 2016 Mar;96(3):305-12. doi: 10.2522/ptj.20140525. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26183589.
- [52] Williams CM, Henschke N, Maher CG, van Tulder MW, Koes BW, Macaskill P, Irwig L. Red flags to screen for vertebral fracture in patients presenting with low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;(1):CD008643. doi: 10.1002/14651858.CD008643.pub2. PMID: 23440831.
- [53] Downie A, Williams CM, Henschke N, Hancock MJ, Ostelo RW, de Vet HC, Macaskill P, Irwig L, van Tulder MW, Koes BW, Maher CG. Red flags to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: systematic review. *BMJ*. 2013 Dec 11;347:f7095. doi: 10.1136/bmj.f7095. Erratum in: *BMJ*. 2014;348:g7. PMID: 24335669; PMCID: PMC3898572.
- [54] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25(10):2359-2381.
- [55] The International Society For Clinical Densitometry. 2013 ISCD Official Positions - Adult. <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/> 2013; Accessed on 1-1-2015.
- [56] Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17(2):290-296.
- [57] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008; 19:385–397

# ALLEGATI

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up  <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls  <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed  <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias

Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
		(c) Explain how missing data were addressed
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed  <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed  <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy
		(e) Describe any sensitivity analyses

<b>Results</b>		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures

Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>Discussion</b>		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
<b>Other information</b>		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based