



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. 2021/2022

Campus Universitario di Savona

Shoulder stiffness: quali fattori di rischio?

Candidata:

Dott.sa Ft. La Monica Anna

Relatrice:

Dott.sa Ft. OMPT

Latini Teresa Maria

INDICE

ABSTRACT.....	3
INTRODUZIONE.....	4
MATERIALI E METODI.....	8
RISULTATI.....	11
DISCUSSIONE.....	28
CONCLUSIONI	29
BIBLIOGRAFIA.....	30
Allegato 1.....	32
Allegato 2.....	35

ABSTRACT

- **Introduzione:** La spalla è un'articolazione molto complessa e cruciale nell'interazione con l'ambiente esterno. Grazie alla straordinaria gamma di movimenti effettuabili è fondamentale per le attività di vita quotidiana ed una sua compromissione causerà una significativa morbilità. Un fenomeno da sempre poco compreso che riguarda la spalla è la Frozen Shoulder. Il primo a coniare il termine Frozen shoulder fu Codman nel 1934 ma specificò come fosse una patologia difficile da definire e da trattare. In seguito Nevasier attribuì a questo termine una diagnosi cestino e quindi non utile poiché veniva utilizzato per tutte le condizioni che non riflettevano un meccanismo patoanatomico definito. Il quadro clinico è caratterizzato principalmente da rigidità, progressiva perdita di mobilità e dolore. La letteratura indica un'incidenza che va dal 2 al 5% in tutto il mondo. Non è chiaro quali siano i fattori scatenanti, non ci sono criteri diagnostici o di imaging per definirla ed i fattori di rischio sono comuni ad altre patologie. La prevalenza bassa e la scarsa frequenza con cui si riscontra in clinica, la rende difficile da riconoscere. Indagare i fattori di rischio e l'eziologia è importante per riuscire a conoscere meglio questa condizione al fine di rilevare i fattori di rischio modificabili e stabilire un più appropriato ed efficace trattamento
- **Obiettivo:** L'obiettivo di questa ricerca è indagare la letteratura più recente e di elevata qualità metodologica al fine di individuare quali possano essere i fattori di rischio per l'insorgenza di Frozen shoulder.
- **Materiali e metodi:** La revisione sistematica è stata condotta seguendo i punti della checklist PRISMA-P del PRISMA Statement. La ricerca è stata svolta nel database Medline, attraverso il motore di ricerca Pubmed e attraverso The Cochrane Library. Le tipologie di studi accettati sono stati studi di coorte, caso controllo, studi prospettici e retrospettivi in lingua inglese e full text. La selezione degli studi è stata fatta per lettura del titolo e dell'abstract, infine del full-text. Lo strumento di critical appraisal utilizzato per valutare la qualità metodologica dei singoli studi è la Newcastle-Ottawa Scale (NOS).
- **Risultati:** Dalla ricerca effettuata sono stati trovati 749 articoli. Tramite la lettura del titolo sono stati esclusi 655 articoli e tramite la lettura dell'abstract si è arrivati ad un totale di 54 articoli. Dopo aver reperito il full text sono stati esclusi 27 articoli. Infine gli articoli inclusi nella revisione sono stati 11.
- **Conclusioni** Da questa revisione della letteratura è emerso che, nel corso degli anni, sono stati individuati diversi possibili fattori di rischio per la Frozen shoulder idiopatica. Tra questi il diabete sembra avere un ruolo fondamentale ma anche i disturbi della tiroide e la

dislipidemia. Anche i polimorfismi a singolo nucleotide sembrano avere un ruolo, ma non è ancora chiaro quali tra essi siano coinvolti con certezza in questa condizione. Gli studi valutati con la scala NOS hanno mostrato una bassa/mediocre qualità metodologica. I numerosi limiti dimostrano che sono necessari ulteriori studi di carattere prospettico e l'utilizzo di campioni più numerosi per poter definire con più chiarezza quali siano i fattori eziologici che portano alla comparsa della Frozen Shoulder. La ricerca in futuro dovrebbe concentrarsi sulla produzione di studi con maggiore qualità metodologica.

- **Parole chiave:** Shoulder Stiffness, Frozen Shoulder, Adhesive Capsulitis, Etiology, Risk factors/factor

1.INTRODUZIONE

1.1 Anatomia della spalla

La spalla è l'articolazione più mobile del corpo umano e possiede tre gradi di movimento che permettono l'orientamento dell'arto superiore in rapporto ai tre piani dello spazio. Viene definita complesso articolare, in quanto è formata da cinque articolazioni: articolazione scapolo-omerale, sottodeltoidea, scapolo-toracica, acromion clavicolare e sterno-costo-clavicolare.^[1]

L'articolazione scapolo-omerale è un'enantrosi in cui le superfici che entrano in contatto sono la testa dell'omero e la cavità glenoidea della scapola. Il labbro glenoideo è una formazione fibrocartilaginea attaccata attorno al margine della cavità glenoidea^[2] che amplia la glena e permette la congruenza delle superfici articolari. L'articolazione è rivestita da un manicotto di tessuto connettivo, la capsula articolare che si fissa prossimalmente sul cercine e distalmente sul collo chirurgico dell'omero. Sono presenti degli importanti legamenti quali: legamento coraco-omerale e legamento gleno-omerale formato da tre fasci: superiore, medio e inferiore.

L'articolazione sottodeltoidea è un'articolazione in senso fisiologico poiché comprende due superfici di scivolamento: piano di scivolamento profondo costituito dall'estremità superiore dell'omero e della cuffia dei muscoli periarticolari (sovraspinoso, sottospinoso, piccolo rotondo) e una più superficiale delimitata dalla volta acromio-coracoidea. Questa articolazione è legata meccanicamente all'articolazione gleno-omerale.

L'articolazione scapolo-toracica è un'articolazione falsa in cui si notano due superfici di scorrimento: spazio omoeratico (tra scapola e gran dentato) e spazio toracoseratico (tra la parete toracica e il gran dentato). Permette i movimenti della scapola.

L'articolazione acromio-claveare è un'artrodia. Le superfici articolari che entrano in contatto sono la faccetta articolare dell'acromion e la faccetta articolare situata nell'estremità laterale della clavicola. Presenta una capsula articolare e due potenti legamenti, legamento conoide e legamento trapezoide. Sono presenti inoltre il legamento coraco-clavicolare interno e il legamento acromio-coracoideo

L'articolazione sterno-costoclaveare è un'articolazione a sella tra la superficie sterno-costale e quella clavicolare. Presenta due legamenti: legamento sterno-clavicolare e legamento costo-clavicolare.

La stabilità della spalla è data in gran parte dai legamenti e dai muscoli: i primi più deboli dei secondi. I muscoli periarticolari, quali sovraspinoso, sottospinoso, sottoscapolare e piccolo rotondo, facenti parte della cuffia dei rotatori, insieme al tendine lungo del bicipite assicurano la coartazione delle superfici articolari.

I movimenti eseguiti da questa articolazione così complessa sono:

Flessione: da 0° a 180°

Estensione: da 0 a 45°/50°

Abduzione: da 0° a 180°

Adduzione: meccanicamente impossibile per la presenza del tronco ma combinata ad estensione o flessione si parla di adduzione relativa.

Rotazione Interna: fino a 100°/110°

Rotazione esterna: fino a 80°

Sono possibili inoltre movimenti quali: flessione orizzontale (140°), estensione orizzontale (da 30° a 40°), anteposizione e retroposizione del moncone della spalla e il movimento di circonduzione che combina i movimenti elementari.

1.2 Frozen Shoulder

La spalla congelata è una patologia caratterizzata da un dolore invalidante e da una perdita significativa dei movimenti della spalla. Il termine Frozen Shoulder venne coniato da Codman nel 1934 per descrivere pazienti con una grave perdita della mobilità della spalla e con dolore, ma con esami radiografici normali. Ancora prima nel 1986 Duplay descrisse la combinazione disabilitante di dolore alla spalla e la limitazione dei movimenti come "periartrite scapolo-omerale", attribuendo la condizione all'infiammazione della borsa subacromiale.^[3] Nel 1945 Neviaser definì questa condizione in base all'evidenze raccolte con l'artroscopia che mostravano la presenza di aderenze

a livello dell'articolazione gleno-omeroale, che limitavano il volume dello spazio articolare. Egli paragonò le adesioni della capsula a quelle di un cerotto adesivo sulla pelle nuda e da qui il termine "Capsulite Adesiva". Nel corso degli anni molti altri autori hanno definito la stessa condizione clinica con altri termini e questo evidenzia come la patologia fosse poco chiara sia dal punto di vista clinico sia eziologico. [4] La American Shoulder and Elbow Society (ASES) ha accettato la definizione proposta da Zuckerman nel 2011 che vede la capsulite adesiva come: "condizione caratterizzata da una limitazione funzionale del movimento attivo e passivo della spalla, per la quale le radiografie dell'articolazione gleno-omeroale sono essenzialmente irrilevanti, ad eccezione della possibile presenza di osteopenia o tendinite calcifica"[5].

La Frozen Shoulder si verifica nel 2-5% della popolazione e colpisce prevalentemente le donne rispetto agli uomini. L'esordio prima dei 40 anni è molto raro e l'età massima è 56 anni. Nel 6-17% dei pazienti, l'altra spalla viene colpita, di solito entro cinque anni e dopo che la prima si è risolta [6].

La PFS è stata tradizionalmente descritta come caratterizzata da tre fasi, in particolare il "congelamento", la fase "congelata" e lo "scongelamento". Inizialmente si ha un inizio graduale del dolore che è più sintomatico durante la notte.[9] Questa fase, di congelamento, dura da poche settimane a pochi mesi, seguita da una fase rigida o congelata, dove il dolore si riduce gradualmente, ma la rigidità e la limitazione nei movimenti rimangono e possono peggiorare (4-12 mesi). Infine nella fase di scongelamento, dolore e rigidità a poco a poco svaniscono e il movimento ritorna gradualmente alla normalità (o quasi normalità).

1.3 Classificazione

Lundberg, nel 1969, suggerì che la capsulite adesiva dovesse essere suddivisa in due gruppi: la capsulite adesiva primaria, o idiopatica, non avente alcuna eziologia e la capsulite adesiva secondaria, derivante da altre patologie. [7] I pazienti che presentano una capsulite adesiva primaria hanno in genere un inizio e progressione graduale dei sintomi, senza alcun evento precipitoso noto che possa essere identificato. Questi sintomi possono progredire così lentamente che il paziente non si reca nemmeno dal medico finché il dolore e una ridotta gamma di movimenti limitano le proprie attività quotidiane. Questo è diverso dalla persona affetta da una capsulite adesiva secondaria che generalmente nota i propri sintomi subito dopo l'evento traumatico, poiché non vi è il dolore e il movimento non sembrano migliorare come previsto.[8] Zuckerman, nel 2011, propose una classificazione della spalla congelata, accettata dall'ASES:

1. Capsulite adesiva primaria: "...è considerata una diagnosi per tutti quei casi in cui l'eziologia sottostante o la condizione associata non possono essere identificate"
2. Capsulite adesiva secondaria: "...include tutti i casi di spalla congelata in cui l'eziologia sottostante o la condizione associata possono essere identificate. Questa è ulteriormente

divisibile in tre categorie: a) Intrinseca: questa categoria include la limitazione attiva e passiva del range di movimento che si verifica in associazione con i disturbi della cuffia dei rotatori, tendinite del bicipite o tendinite calcifica (nel caso di tendinite calcifica un accettabile ricerca radiografica includerebbe depositi di calcio all'interno dello spazio subacromiale/tendini della cuffia dei rotatori). b) Estrinseca: I casi in questa categoria sono quelli in cui vi è un'associazione con una identificabile anomalia remota alla spalla stessa. Gli esempi potrebbero includere la limitazione del movimento attivo e passivo che si trova in associazione con precedente chirurgia al seno ipsilaterale, radiculopatia cervicale, tumore alla parete toracica, incidente cerebrovascolare precedente, o altri problemi estrinseci locali includenti precedenti fratture dell'epifisi omerale, anomalie scapolo-toracica, artite acromioclavicolare o fratture alla clavicola; c) Sistemica: questi casi si verificano in associazione con i disturbi sistemici come il diabete mellito, ipotiroidismo, ipertiroidismo e qualsiasi altra condizione che è stato dimostrato avere una correlazione con lo sviluppo della Frozen Shoulder.”^[5]

1.4 Eziologia

Anche se la capsulite adesiva colpisce un gran numero di pazienti, la sua eziologia rimane incerta. Le persone di mezza età e le donne sembrano essere più a rischio.^[10] Diverse patologie sono state suggerite come fattori di rischio per la FS: tra questi vi sono le malattie metaboliche, tra cui la dislipidemia, l'ipertiroidismo, l'ipotiroidismo, ipotiroidismo subclinico, iperglicemia.^[11] Ma il diabete sembra essere il più forte fattore di rischio noto per la spalla congelata. Gli individui con diabete hanno un rischio notevolmente aumentato nel corso della vita, con un rapporto di rischio di 1,33.^[12] I fattori genetici possono essere coinvolti nella suscettibilità e si stima che la sua ereditarietà sia del 42%.^[13]

1.5 Obiettivo della revisione: L'obiettivo di questa tesi è indagare la letteratura più recente e di elevata qualità metodologica al fine di individuare quali possano essere i fattori di rischio per l'insorgenza di Frozen shoulder.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Disegno di studio: La revisione sistematica è stata condotta seguendo i punti della check list PRISMA-P del PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

2.2 Obiettivo e quesito di ricerca: L'obiettivo di questa ricerca è indagare la letteratura più recente e di elevata qualità metodologica al fine di individuare quali possano essere i fattori di rischio per l'insorgenza di Frozen shoulder.

Le stringhe di ricerca sono state effettuate seguendo il modello **PEO**:

POPULATION	Soggetti con rigidità di spalla di età maggiore di 18 anni;
EXPOSURE	Fattori di rischio da locali a sistemici a genetici legati all'insorgenza della rigidità di spalla
OUTCOME	Sviluppo della rigidità

2.3 Strategia di ricerca degli studi : Il processo di ricerca della letteratura è stato eseguito nel database Medline, attraverso il motore di ricerca Pubmed e attraverso The Cochrane Library nell'arco temporale che va da agosto 2022 ad aprile 2023. Per ogni database è stata creata una stringa di ricerca. La popolazione non è stata inserita nelle stringhe per non limitare la ricerca e non è stato inserito alcun limite temporale. Le parole chiave utilizzate per costruire la stringa di ricerca nei database sono state Shoulder Stiffness, Frozen Shoulder, Adhesive Capsulitis, Etiology, Risk factors/factor. Ove possibile sono stati utilizzati i termini Mesh uniti ai termini liberi (Pubmed e Cochrane Library).

Stringa di ricerca Pubmed:((("shoulder stiffness"[All Fields]) OR ("frozen shoulder"[All Fields])) OR ("adhesive capsulitis"[All Fields])) AND (((("etiology"[All Fields]) OR ("risk factors"[All Fields])) OR ("risk factor"[All Fields])) OR ("risk factors"[MeSH Terms]))

Stringa di ricerca Cochrane

ID SearchHits

#1 shoulder stiffness

#2 MeSH descriptor: [Bursitis] explode all trees

#3 #1 OR #2

- #4 etiology
- #5 MeSH descriptor: [Risk Factors] explode all trees
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6

La caratteristica principale della ricerca è stata l'alta sensibilità, in modo da includere il maggior numero di studi eleggibili. Le stringhe utilizzate hanno portato a un numero iniziale di 628 articoli, di cui 502 provenienti da Pubmed e 126 da Cochrane Library.

2.4 Criteri di eleggibilità degli studi

Criteri di inclusione: Le tipologie di studi accettati sono studi di coorte, caso controllo, studi prospettici e retrospettivi in lingua inglese e full text. La popolazione presa in studio è quella generale, adulta (>18 anni) di entrambi i sessi che sviluppa rigidità di spalla.

Criteri di esclusione: Sono stati esclusi gli studi cross sectional, case report e case series. La popolazione esclusa sono i soggetti con età minore di 18 anni. Sono esclusi inoltre pazienti che sviluppano rigidità di spalla a seguito di traumi che richiedono periodi di immobilizzazioni, frattura, chirurgia, pazienti che abbiano subito ustioni uguali o maggiori al secondo grado, pazienti affetti da problematiche oncologiche, neurologiche congenite o acquisite e reumatologiche (i.e. artrite reumatoide, forme di artrosi avanzata)

I duplicati sono stati rimossi con il software RAYYAN. La fase di screening è stata condotta da un singolo revisore e in seguito sono state scartate manualmente le produzioni non pertinenti attraverso l'analisi della tipologia di studio, la lettura del titolo e dell'abstract. Gli studi con abstract ritenuto rilevante sono stati recuperati nel formato full text e valutati in base ai criteri di inclusione ed esclusione.

Il processo di selezione degli studi è stato riportato in una flow-chart utilizzando il diagramma di flusso PRISMA.

2.5 Processo di raccolta dei dati: L'estrazione dei dati e la registrazione di questi in tabelle personalizzate è stata svolta in modo manuale. I data item raccolti riguardano: autore, disegno di studio, numero, caratteristiche dei partecipanti, criteri di inclusione ed esclusione, follow-up, numero e tipologie di fattori di rischio analizzati, misure di outcome e risultati.

2.6 Critical appraisal: Per valutare la qualità metodologica dei singoli studi è stata utilizzata la Newcastle-Ottawa Scale (NOS). La NOS, sviluppata per la valutazione qualitativa di studi di

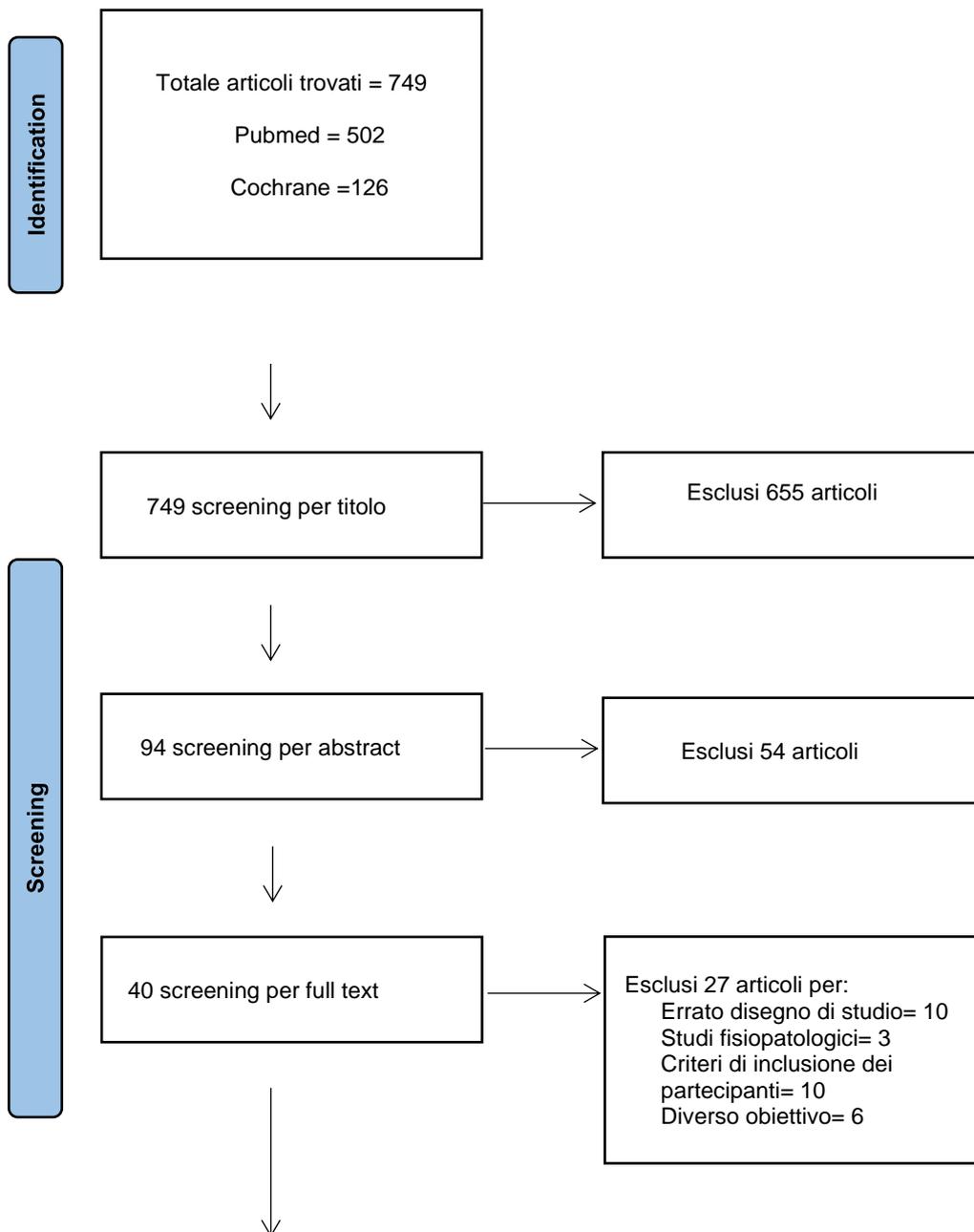
coorte o caso controllo, presenta 8 item, suddivisi in tre categorie: selezione (4 item), comparabilità (1 item) ed esposizione/outcome (3 item). Vengono assegnate delle stelle per ciascuna categoria, in base alla qualità di ogni singolo items, per favorire la valutazione a livello visivo. Per i 4 items del dominio selezione e per i 3 items del dominio esposizione/outcome può essere data un massimo di una sola stella per ciascun items, mentre per l'unico item del dominio comparabilità possono essere date un massimo di due stelle. Lo score totale va da 0 a 9 stelle. Il giudizio finale per ogni singolo studio è basato sul seguente 'cut-off': alta (punteggio $\geq 7/9$), media (punteggio 4-6/9) e bassa qualità (punteggio $\leq 3/9$).

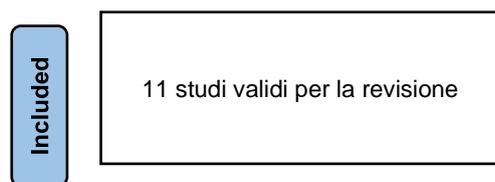
2.7 Sintesi ed analisi dei dati: I valori di Odds Ratio (OR), Relative Risk (RR), Prevalence Ratio (PR) e p-value sono stati considerati come riferimento per la stima del rischio. La presenza di almeno uno di questi valori all'interno degli studi, insieme alla dichiarazione della variazione dei loro valori alle estremità dell'intervallo di confidenza del 95% (IC), sono state ritenute condizioni indispensabili ai fini dell'attuabilità della sintesi qualitativa.

3.RISULTATI

3.1 Selezione degli studi

La ricerca ha prodotto 502 articoli su Pubmed e 126 articoli su Cochrane Library, per un totale di 749 articoli. Dopo la lettura dei titoli e degli abstract si sono tenuti in considerazione 48 articoli e si sono cercati i full text. Dopo la lettura dei full-text sono stati esclusi ulteriori 29 articoli poiché non rispettavano i criteri di inclusione di questa revisione: disegno di studio errato, studi fisiopatologici, criteri di inclusione dei partecipanti, obiettivo differente.





3.2 Caratteristiche degli studi

Effettuata la fase di screening, gli articoli presi in considerazione per la valutazione sono stati 11 studi caso-controllo.

Negli studi sono stati inclusi un totale di 3830 pazienti che presentavano Frozen shoulder idiopatica.

Gli studi sono stati condotti nel 2008 ^[18], 2013 ^[10], 2014 ^[14], 2016 ^[16], 2017 ^[9], 2018 ^[19], 2019 ^[13], 2020 ^[11] ^[15], 2021 ^[12], 2022 ^[17] e sono stati condotti in paesi quali Italia ^[19], Israele ^[18], Australia ^[10], Corea del Sud ^[11] ^[14] ^[15] ^[17], Brasile ^[19], Cina ^[9] ^[16], Inghilterra ^[12].

AUTORE, TITOLO	Harry D Green, Alistair Jones, Jonathan P Evans, Andrew R Wood, Robin N Beaumont, Jessica Tirrell, Timothy M Frayling, Cristoforo Smith, Michael N Weedon A genome-wide association study identifies 5 loci associated with frozen shoulder and implicates diabetes as a causal risk factor
PARTECIPANTI	2.132 casi e 377.576 controlli
CI- CE	-
FATTORI DI RISCHIO	Diabete di tipo 1, diabete di tipo 2, sesso, età, indice di deprivazione di Townsend, BMI, WHR (rapporto tra circonferenza vita e fianchi)
FOLLOW UP- OUTCOME	Insorgenza e sviluppo spalla congelata

RISULTATI	<p>I risultati evidenziano che, in un modello di regressione logistica multivariata, solo il sesso, il diabete di tipo 1 e di tipo 2 hanno mostrato un'associazione.</p> <p>I dati genetici hanno fornito la prova che il diabete di tipo 1 causa la spalla congelata: OR 1,05 [IC 95%: 1,02-1,09], p = 0,002 utilizzando i codici ICD-10 e OPCS e OR 1,04 [IC 95% : 1.02–1.06], p = 2x10⁻⁶ incluse le registrazioni delle cure primarie. L'evidenza di un ruolo causale del diabete di tipo 2 era più debole: OR 1,10 [IC 95%: 0,99-1,22], p = 0,07 utilizzando i codici ICD-10 e OR 1,07 [IC 95%: 1,02-1,13], p = 0,006 inclusi i casi identificati dai registri delle cure primarie della Biobanca del Regno Unito.</p> <p>L'SNP principale della biobanca del Regno Unito, rs28971325, è stato associato alla spalla congelata in Finn Gen con una dimensione dell'effetto simile ai risultati della biobanca del Regno Unito utilizzando i codici ICD10 e OPCS (OR = 1,30 [95%CI 1,20–1,41], p = 6x10⁻¹⁰). La frequenza dell'allele A era del 20,8% nei casi rispetto al 17,6% nei controlli. rs1042704 era nominalmente associato alla spalla congelata nella coorte FinnGen (OR = 1,15 [IC 95%: 1,07–1,24] p = 2x10⁻⁴)</p>
-----------	--

AUTORE, TITOLO	<p>Wenxiang Chen, Jia Meng, Hong Qian, Zhantao Deng, Shuo Chen, Haidong Xu, Wenshuang Sun, Yiying Wang, Jianning Zhao, and Nirong Bao</p> <p>A Study of IL-1β, MMP-3, TGF-β1, and GDF5 Polymorphisms and Their Association with Primary Frozen Shoulder in a Chinese Han Population</p>
PARTECIPANTI	<p>42 pazienti con PFS (che si trovavano nella fase di congelamento della FS) 50 controlli sani</p>
CI- CE	<p>C.I.= dolore alla spalla da almeno 1 mese, limitazione globale del movimento passivo della spalla con risultati normali sulle radiografie standard, ispessimento della capsula articolare in particolare nella regione ascellare e ispessimento del legamento coraco-omeroale senza reperti patologici correlati alla cuffia dei rotatori, al labbro, al</p>

	<p>capo lungo del bicipite o all'articolazione acromioclavicolare alla risonanza magnetica (MRI) e nessun fattore di rischio come diabete, malattie cardiovascolari o malattie della tiroide;</p> <p>C.E=disturbo della cuffia dei rotatori (tendinite e lesioni a spessore parziale o totale), tendinite del bicipite o tendinite calcifica, precedente intervento chirurgico al seno omolaterale, radicolopatia cervicale, o tumore toracico, precedente incidente cerebrovascolare, precedente frattura della diafisi omerale, anomalie scapolo-toraciche, artrite acromioclavicolare o frattura della clavicola, diagnosi di diabete mellito, ipertiroidismo o ipotiroidismo e una storia presente di qualsiasi altra malattia clinicamente confermata che causa l'aumento dei livelli di IL-1</p>
FATTORI DI RISCHIO	Polimorfismi a singolo nucleotide (SNP): IL-1, MMP3, TGF-1 e GDF5
FOLLOW UP-OUTCOME	Insorgenza e sviluppo spalla congelata
RISULTATI	<p>È stato riscontrato una differenza significativa nelle frequenze del genotipo IL-1 rs1143627 tra pazienti con PFS e i controlli (= 0,020). Il genotipo CC di IL-1 rs1143627 era associato a una riduzione del rischio statisticamente significativa di PFS rispetto agli individui con il genotipo TT (OR = 0,17, IC 95% = 0,03-0,87, = 0,022). Gli individui con un genotipo TC non erano a maggior rischio di suscettibilità alla PFS rispetto agli individui con il genotipo TT. Non sono state riscontrate differenze significative nelle frequenze alleliche e genotipiche di MMP-3 rs650108 (= 0,900 e = 0,930), TGF-1rs1800469 (= 0,872 e = 0,799) e GDF5 rs143383 (= 0,828 e = 0,790) tra le nostre due coorti e non ha trovato alcuna associazione significativa per il rischio di PFS in tutti i modelli testati con questi tre polimorfismi.</p> <p>È stato trovato un livello significativamente maggiore di IL-1 nei pazienti con PFS rispetto a quello nei controlli ($28,55 \pm 2,58$ pg/ mL contro $20,12 \pm 2,28$ pg/mL), un risultato indicativo della sovraregolazione dell'espressione di IL 1 negli individui affetti (<0,001).</p>

	I risultati non hanno indicato alcuna prova di un'associazione tra rs650108, rs1800469 o rs143383 e PFS. IL-1 è associato alla suscettibilità alla PFS e può avere un ruolo nella sua patogenesi in una popolazione Han cinese
--	--

AUTORE, TITOLO	Chang-Meen Sung, Tae Sik Jung, Hyung Bin Park, MD, PhD Are Serum Lipids Involved in Primary Frozen Shoulder?
PARTECIPANTI	300 pazienti con diagnosi di spalla congelata da ottobre 2009 ad aprile 2013. 900 pazienti nel gruppo di controllo
CI- CE	C.I.= pazienti con spalla congelata, nessuna storia di trauma o intervento chirurgico alla spalla e nessuna evidenza di lesione della cuffia dei rotatori, che sono stati valutati mediante risonanza magnetica (MRI) (165 pazienti) o ecografia (135 pazienti). C.E.= funzione tiroidea anormale o diabete confermato tramite esami del sangue, trattamento farmacologico o un trattamento chirurgico per diabete o malattia della tiroide precedentemente diagnosticati.
FATTORI DI RISCHIO	-Lipidi sierici: colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità calcolate, lipoproteine a bassa densità misurate, lipoproteine ad alta densità, colesterolo non lipoproteico ad alta densità, trigliceridi; -Ipercolesterolemia, lipoproteinemia iper-bassa densità (calcolata e misurata), lipoproteinemia iper-alta densità, ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia lipoproteina non-alta densità
FOLLOW UP- OUTCOME	Insorgenza e sviluppo spalla congelata
RISULTATI	Le analisi univariate dei livelli di lipidi sierici hanno mostrato colesterolo totale (odds ratio, 1,010 [95% CI, da 1,006 a 1,013]; p < 0,001), lipoproteine a bassa densità misurate (odds ratio, 1,008 [95% CI, da 1,004 a 1,012]; p < 0,001), lipoproteine a bassa densità misurate (odds ratio, 1,007 [95% CI, da 1,003 a 1,011]; p = 0,001), lipoproteine ad alta densità (odds ratio, 1,015 [95% CI, da 1,006 a 1,024]; p = 0,001) e colesterolo non lipoproteico ad alta densità (odds ratio, 1,007 [IC 95%, da 1,004 a 1,011]; p < 0,001) essere significativamente associato alla spalla congelata primaria. Non è stata trovata alcuna associazione

	<p>significativa tra il livello sierico di trigliceridi e la spalla congelata primaria (odds ratio, 1,001 [IC 95%, da 0,999 a 1,002]; p = 0,451).</p> <p>Le analisi univariate dei valori categorici hanno mostrato ipercolesterolemia (odds ratio, 1,789 [IC 95%, da 1,366 a 2,343]; p < 0,001), lipoproteinemia a densità iper-bassa calcolata (odds ratio, 1,609 [IC 95%, da 1,210 a 2,138]; p = 0,001), lipoproteinemia a iperbassa densità misurata (odds ratio, 1,643 [95% CI, da 1,190 a 2,269]; p = 0,003), iper-lipoproteinemia ad alta densità (odds ratio, 1,440 [95% CI, da 1,062 a 1,953] ; p = 0,019) e ipercolesterolemia non ad alta densità lipoproteine (odds ratio, 1,645 [IC 95%, da 1,259 a 2,151]; p < 0,001) essere significativamente associata alla spalla congelata primaria.</p> <p>Non è stata trovata alcuna associazione significativa tra ipertrigliceridemia e spalla congelata primaria (odds ratio, 0,987 [IC 95%, da 0,722 a 1,350]; p = 0,936).</p>
--	---

AUTORE, TITOLO	<p>Park HB; Gwark JY; Kam M; Jung J</p> <p>Association between fasting glucose levels and adhesive capsulitis in a normoglycemic population: a case-control study</p>
PARTECIPANTI	151 pazienti con FS; 453 gruppo di controllo
CI- CE	<p>C.I= esame fisico della spalla; analisi del sangue; dati completi della risonanza magnetica (MRI) o ultrasonografia (US);</p> <p>C.E= anamnesi di trauma alla spalla o intervento chirurgico; lesioni intrinseche della spalla associate come rottura della cuffia dei rotatori, lesione del labbro, lesione del bicipite o tendinite calcifica determinata da MRI o US; diabete o prediabete (una storia di diabete o un livello di glucosio a digiuno 100 mg/dL); qualsiasi storia di uso di farmaci per il diabete, la dislipidemia o la malattia della tiroide che potrebbe influenzare i livelli sierici di lipidi, glucosio sierico o ormoni tiroidei; test di laboratorio rifiutati o incompleti.</p>
FATTORI DI RISCHIO	BMI, lipidi sierici, livelli di ormone tiroideo, livelli di glucosio a digiuno, l'emoglobina glicosilata A1c e la proteina C-reattiva ad alta sensibilità.
FOLLOW UP- OUTCOME	Insorgenza e sviluppo capsulite adesiva
RISULTATI	Nelle analisi univariate, sia i valori di scala che i valori categorici della glicemia a digiuno (OR= 1,54 p= <0.001), colesterolo totale (OR:1,01 p= <0,001), LDL (OR:1,01 p= <0,014), non HDL (OR:1,01 p= <0,22),

	<p>ipercolesterolemia (OR=1,92 P=0,001) e hs-CRP (OD=1,08 p=0,001) erano significativamente associati con IAC (P<0,022). Nelle analisi multivariate, sia i valori di scala che i valori categorici del livello di glucosio a digiuno (OR=2,56 p=<0.001), l'ipercolesterolemia (OR=2,11 p=<0,013) e l'hs-CRP (OR=1,30 p=0,003) erano significativamente associati alla IAC (P < 0,030). I livelli di glucosio a digiuno nel quartile <85 mg/dL erano significativamente associati negativamente con l'IAC (OR=0,38 P <0,001). In contrasto, i livelli di glucosio a digiuno nel quartile 90-94 mg/dL o superiore erano significativamente associati positivamente con la IAC (OR=1,64 P<0,034).</p>

AUTORE, TITOLO	Hyung Bin Park, Ji-Yong Gwark, Jaehoon Jung, Soon-Taek Jeong Association Between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Idiopathic Adhesive Capsulitis
PARTECIPANTI	202 pazienti con spalla congelata; 606 pazienti del gruppo di controllo
CI- CE	C.I.= C.I.= esame fisico della spalla; analisi del sangue; dati completi della risonanza magnetica (MRI) o ultrasonografia (US); C.E.= dati ecografici o di risonanza magnetica (MRI) incompleti; anamnesi di trauma alla spalla o intervento chirurgico; lesioni intrinseche della spalla associate come lesione della cuffia dei rotatori, lesione del labbro, lesione del bicipite o tendinite calcifica determinata mediante ultrasuoni o risonanza magnetica; e diabete , dislipidemia o anomalie della tiroide trattate con farmaci. Sono stati esclusi anche i pazienti che hanno rifiutato di partecipare ai test di laboratorio. .
FATTORI DI RISCHIO	BMI; diabete; anomalie della tiroide; dislipidemie; trigliceridi/lipoproteine ad alta densità (TG/HDL) >3,5; livelli sierici di ormone tiroideo, glucosio a digiuno ed emoglobina glicosilata A1c (HbA1c); e CRP ad alta sensibilità > 1,0 mg/L
FOLLOW UP- OUTCOME	Insorgenza e sviluppo spalla congelata
RISULTATI	Nelle analisi di regressione logistica condizionale univariata, le seguenti variabili erano significativamente associate alla IAC: BMI (OR=1,26

	<p>P=0,013), diabete (OR=2,61 P=0,001), glicemia a digiuno (OR=1,97 P=<0.001), HbA1c (OR=2,01 P=<0,001), dislipidemia (OR=3,71 P=0,001), ipertrigliceridemia (OR=1,85 P= 0,001), lipoproteinemia a densità iper bassa (OR=1,64 P=0,025), ipolipoproteinemia ad alta densità (OR=1,87 P=0,025), iperlipoproteinemia non ad alta densità (OR=1,59 P=0,005), TG/HDL >3,5 (OR=2,65 P=<0,001), TSH (OR=1,67 P=<0,001) e CRP ad alta sensibilità > 1,0 mg/L (OR=2,71 P=<0,001).</p> <p>Nelle analisi di regressione logistica condizionale multivariata sono stati utilizzati 3 modelli. Il fattore di inflazione della varianza e l'indice di condizione sono 1,051 e 2,113 per il modello 1; 1,112 e 2,121 per il modello 2 e 1,710 e 2,821 per il modello 3; il valore p del test di Grønnesby e Borgan è 0,452 per il modello 1, 0,238 per il modello 2 e 0,281 per il modello 3. Le seguenti variabili sono state associate alla IAC: diabete (OR=1,98 P=0,013)(modello 1), glicemia a digiuno (OR= 1,73 P=<0,001) (modello 2), HbA1c (OR=2,00 P=<0,001) (modello 3) , dislipidemia (OR=3,13 P=0,001) (modello 1), TG/HDL >3,5, (OR=1,85 P=0,004); TSH (OR=1,50 P=<0,001) (modello 1) e CRP ad alta sensibilità >1,0 mg/ L (OR=2,47 P=< 0,001).</p> <p>La CRP sierica ad alta sensibilità > 1,0 mg/L era significativamente associata a diabete (OR=1,71 P=0,028), glicemia a digiuno (OR=1,54 P=0,008),HbA1c (OR=2,00 P=0,004), ipertrigliceridemia (OR=1,70 P=0,010), ipo-lipoproteinemia ad alta densità (OR=1,98 P= 0,039) e TG/HDL >3,5 (OR=1,37 P=0,035) nei pazienti con IAC (p≤0,039).</p> <p>La CRP sierica ad alta sensibilità >1,0 mg/L è un marcatore associato indipendente per IAC. La dislipidemia, l'insulino-resistenza e l'iperglicemia, che sono fattori riconosciuti associati alla IAC, sono anche associate a CRP ad alta sensibilità > 1,0 mg/L in questi pazienti, supportando l'interazione dell'infiammazione sistemica cronica nella IAC.</p>
--	--

AUTORE, TITOLO	<p>Q. Xu, P.Y. Gai, H.L. Lv, G.R. Li and X.Y. Liu</p> <p>Association of MMP3 genotype with susceptibility to frozen shoulder: a case-control study in a Chinese Han population</p>
----------------	---

PARTECIPANTI	112 soggetti con diagnosi di spalla congelata idiopatica e in 143 controlli sani
CI- CE	C.I.= Soggetti cinesi Han; inizio insidioso di dolore e rigidità con una riduzione clinica del range di movimento, una riduzione >50% della rotazione esterna e senza un'anomalia radiologica sottostante. Tutti i pazienti dovevano avere sintomi da almeno 3 mesi; C.E.= diagnosi inappropriata di spalla congelata idiopatica e altre condizioni mediche che possono complicare il processo patologico;
FATTORI DI RISCHIO	Metalloproteinasi-3 della matrice (MMP3)
FOLLOW UP- OUTCOME	Insorgenza e sviluppo della capsulite adesiva
RISULTATI	Dall'analisi è emerso che solo l'SNP rs650108 è risultato essere significativamente associato a un aumentato rischio di spalla congelata, indipendentemente dal modello genetico utilizzato. Per altri SNP non sono state trovate associazioni statisticamente significative con la spalla congelata. L'analisi dell'aplotipo ha rivelato che 2 aplotipi, ACA (P = 0,02) e ACG (P = 0,013), erano associati a un aumentato rischio di spalla congelata.

AUTORE, TITOLO	C. Cohen, M. F. Leal, L. C. Loyola, S. E. B. Santos, A. K. C. Ribeiro-dos-Santos, P. S. Belangero, E. A. Figueiredo, A. Wajnsztejn, A. M. de Oliveira, M. C. Smith, C. V. Andreoli, A. de Castro Pochini, M. Cohen, B. Ejnisman, F. Faloppa Genetic Variants Involved in Extracellular Matrix Homeostasis Play a Role in the Susceptibility to Frozen Shoulder: A Case-Control Study.
PARTECIPANTI	186 casi di spalla congelata (femmine 114; maschi 72) e 600 controlli (femmine 308; maschi 292)
CI- CE	C.I.= dolore, perdita di movimento e gravi limitazioni durante le attività quotidiane; restrizione funzionale del movimento attivo e passivo della spalla e nessuna storia di trauma o precedenti patologie della spalla.

	C.E.= artrite generalizzata; precedente compromissione della spalla, come trauma maggiore, frattura, lacerazione della cuffia dei rotatori, tendinite calcifica o instabilità della spalla, SLAP.
FATTORI DI RISCHIO	Geni coinvolti nell'omeostasi della matrice extracellulare
FOLLOW UP-OUTCOME	Insorgenza e sviluppo della capsulite adesiva
RISULTATI	<p>SNP MMP2 rs243865 ($p= 0,049$, $OR= 1,39$, $95\% CI= 1,00-1,93$; modello additivo) e MMP3 rs522616 ($p= 0,04$, $OR=0,45$, $95\%CI\frac{1}{4} 0,21-0,98$; modello recessivo) erano associati allo sviluppo di FS quando aggiustati per età e sesso . Tuttavia, non vi era una significativa associazione tra questi SNP e una suscettibilità alla malattia dopo l'aggiustamento per l'ascendenza genetica. Il raro allele di MMP13 rs2252070 era un fattore di rischio indipendente per FS, incluso in un modello additivo aggiustato per sesso, età, genetica, discendenza e le principali comorbilità ($p = 0,002$, $OR= 1,64$, $IC 95\% \frac{1}{4} 1,20-2,26$). Nelle femmine l'allele C di MMP13 rs2252070 era anche un fattore di rischio indipendente per FS ($p = 0,005$, $OR = 1,91$, $IC 95\% = 1,22-2,99$), ma non nei maschi. Confrontando la frequenza del genotipo di MMP9rs17576 nelle femmine, si è visto che l'allele G (allele minore) tendeva a contribuire al rischio della malattia ($p = 0,05$, $OR = 1,51$, $95\%CI = 0,97-2,33$). Nei maschi, la presenza dell'allele T di TIMP rs2277698 era associata al rischio di FS ($p = 0,035$, $OR = 2,15$, $IC 95\% = 1,06-4,36$ modello dominante). Tuttavia, non era un fattore di rischio indipendente quando le comorbilità sono state incluse nel modello.</p> <p>Anche gli SNP TGFB1 rs1800470 e TGFBR1 rs1590 erano coinvolti nella suscettibilità alla FS nei maschi: l'allele C di rs1800470 era associato a un rischio ridotto di FS ($p = 0,04$, $OR \frac{1}{4} 0,47$, $IC 95\% \frac{1}{4} 0,23-0,96$); i portatori del genotipo GG di TGFBR1 rs1590 avevano un aumento rischio di questa condizione ($p = 0,027$, $OR = 4,11$, $IC 95\%= 1.17-14.38$;modello dominante aggiustamento per età, ascendenza genetica e comorbilità). Il diabete era solo un fattore di rischio indipendente tra le femmine, e la dislipidemia era l'unica comorbilità associata al rischio di FS nei maschi ($p<0,05$). Confrontando gli aplotipi MMP9 tra casi e controlli, è stata rilevata un'associazione significativa tra</p>

	il tipo di aplo G/G (rs17576 A>G/rs17577 G>A) e FS (p = 0,046, OR = 1,40, 95%CI = 1,01–1,95)

AUTORE, TITOLO	Hyung Bin Park, Da,b, Ji-Yong Gwark, Jaehoon Jung, Soon-Taek Jeong Involvement of inflammatory lipoproteinemia with idiopathic adhesive capsulitis accompanying subclinical hypothyroidism
PARTECIPANTI	412 pazienti con FS; gruppo di controllo comprendente 1236 persone di pari età e sesso
CI- CE	C.I.= radiografia, esame di risonanza magnetica (MRI) o ultrasonografia (US) della spalla interessata ed esami del sangue a digiuno, incluso un test di funzionalità tiroidea. C.E.= dati MRI o US incompleti; anamnesi di trauma o intervento chirurgico alla spalla; lesioni intrinseche della spalla associate come lesione della cuffia dei rotatori, lesione del labbro, lesione del bicipite o tendinite calcifica determinata da US o MRI; anomalie della tiroide medicate; e rifiuto di partecipare ai test di laboratorio. In ogni caso di IAC bilaterale, una spalla è stata esclusa casualmente.
FATTORI DI RISCHIO	età, sesso, obesità, diabete, dislipidemie, ipotiroidismo subclinico, ipotiroidismo e ipertiroidismo
FOLLOW UP- OUTCOME	Insorgenza e sviluppo della capsulite adesiva
RISULTATI	Nelle analisi di regressione logistica condizionale univariata, le seguenti variabili erano significativamente associate alla IAC: BMI (OR=1,28 P=<0,001), diabete (OR=2,64 p=<0,0019, glicemia a digiuno (OR=1,30 P=<0,001), dislipidemia (OR=1,54 P=0,004), ipercolesterolemia (OR=1,41 P=0,003), ipertrigliceridemia (iperTGmia OR=1,34 P=0,015), iperLDLemia (OR=1,37 P=0,012), ipoHDLemia (OR=1,89 P=<0,001), iper-non-HDLemia (OR=1,28 P=0,031), e ipotiroidismo subclinico(OR=2,68 P=<0,001). Nelle analisi di regressione logistica condizionale multivariata, BMI (OR=1,26 P=<0,001), diabete (OR=2,46 P=<0,001), glicemia a digiuno (OR=1,78 P=<0,001), dislipidemia (OR=1,60 P=0,002), ipercolesterolemia (OR=1,47 P=0,001), iper-LDLemia (OR=1,97

	P=<0,001), ipo-HDLemia (OR=1,65 P=<0,001), iper-non-HDLemia (OR=1,34 P=0,015) e ipotiroidismo subclinico (OR=2,10 P=0,001), erano significativamente associati alla IAC.
--	--

AUTORE, TITOLO	Kemble Wang, Victoria Ho, David James Hunter-Smith, FRACS, Pith Soh Beh, Katrina Michelle Smith, Andrew Bryant Weber, FRACS Risk factors in idiopathic adhesive capsulitis: a case control study
PARTECIPANTI	87 pazienti con IAC e per 176 pazienti del gruppo di controllo;
CI- CE	C.I.= insorgenza insidiosa del dolore e dolore associato al movimento passivo della gleno-omerale; Ristretto range di movimento gleno-omerale sia attivo che passivo, con rotazione esterna inferiore al 50% del lato normale; Una normale radiografia e un'ecografia della spalla che non mostrano una lacerazione significativa della cuffia dei rotatori; C.E.= causa secondaria di capsulite adesiva come una frattura, recente intervento chirurgico alla spalla, tendinite calcifica o rotture della cuffia dei rotatori; rifiuto a partecipare; meno di 18 anni.
FATTORI DI RISCHIO	Sesso maschile, età, fumatore, peso, BMI, altezza, tipo di lavoro, capacità di lavoro, sollevare 10kg al giorno, diabete, cardiopatia ischemica, Dupuytren, epilessia, ipertiroidismo, ipotiroidismo, tunnel carpale, sindrome dell'intestino irritabile , trigger finger, depressione, ansia, grasso cronico, parente di primo grado con capsulite adesiva
FOLLOW UP- OUTCOME	Insorgenza e sviluppo della capsulite adesiva

RISULTATI	<p>È stata eseguita un'analisi bivariata e le comorbidità che sono risultate associate alla IAC erano il diabete (P = 0,005, OR: 3,05, CI: 1,40-6,61) e l'ipotiroidismo (P = 0,049, OR: 5,33, CI: 1,01-27,9).); tuttavia, di questi 2, solo il diabete è risultato essere un predittore indipendente di IAC all'analisi di regressione multivariata .Un peso corporeo assoluto inferiore e un indice di massa corporea (BMI) inferiore erano associati a un aumentato rischio di IAC (P = 0,011 e P = 0,020, rispettivamente). Per ogni kg di peso in meno, c'era un aumento del 3% del rischio di capsulite adesiva. Quei pazienti con IAC avevano maggiori probabilità rispetto ai loro controlli di avere un parente di primo grado (genitore, fratello o figlio) con una storia passata di capsulite adesiva (P<0,001 OR= 6,03, CI= 2,43-10,50). il fattore di rischio "Nato nelle isole britanniche" con altre variabili nella Tabella I, questo fattore è rimasto un predittore indipendente di IAC (P = 0,015, OR: 2,25, CI: 1,17-4,32)</p>
-----------	--

AUTORE, TITOLO	<p>Charles Milgrom, Victor Novack, Yoram Weil, Saleh Jaber, Denitsa R. Radeva-Petrova and Aharon Finestone</p> <p>Risk Factors for Idiopathic Frozen Shoulder</p>
PARTECIPANTI	<p>126 pazienti con spalla congelata; gruppo di controllo: 98 pazienti visitati in una clinica ortopedica del piede e della caviglia</p>
CI- CE	<p>C.I.= restrizioni sia attive che passive dell'articolazione gleno- omerale in flessione, abduzione e rotazione interna, con rotazione esterna limitata a meno del 50% del lato normale con il braccio di lato, e una normale radiografia dell'articolazione.</p> <p>C.E.= storia di trauma; lesione della cuffia dei rotatori</p>
FATTORI DI RISCHIO	<p>Sesso, diabete, ipercolesterolemia, ipertensione, disfunzione tiroidea</p>
FOLLOW UP- OUTCOME	<p>Insorgenza e sviluppo capsulite adesiva</p>
RISULTATI	<p>Tra i pazienti con spalla congelata il 29,4% aveva il diabete e il 13,5% aveva disturbi della tiroide. Il rapporto di rischio per il diabete nel gruppo spalla congelata era 5,9 per i maschi (intervallo di confidenza 95% 4,1-</p>

	8,4, P <0,001). Il rapporto di rischio per i disturbi della tiroide tra le donne con spalla congelata era 7,3 (95% CI 4,8-11,1, = 0,001). Non sono state riscontrate differenze statistiche nella frequenza di ipercolesterolemia e ipertensione tra il gruppo della spalla congelata, il gruppo di controllo del piede e della caviglia e la prevalenza regionale.
--	---

AUTORE, TITOLO	S. Gumina, V. Candela, A. Castagna, M. Carnovale, D. Passaretti, T. Venditto, G. Giannicola, C. Villani Shoulder adhesive capsulitis and hypercholesterolemia: role of APO A1 lipoprotein polymorphism on etiology and severity
PARTECIPANTI	30 casi; 107 gruppo di controllo
CI- CE	C.I.= riduzione attiva e passiva della gamma di movimento da meno di tre mesi C.E.= diabete di tipo I e II; pazienti di età inferiore a 40 anni e di età superiore a 65 anni; precedente trauma alla spalla e/o intervento chirurgico; sintomi del dolore al collo; rotture della cuffia dei rotatori comprese le rotture del sottoscapolare; altre patologie omolaterali dell'arto superiore (patologie del gomito, del polso e della mano, neuropatie da fattori intrinseci o estrinseci); patologie del bicipite e/o del labbro; instabilità della spalla; artrite acromioclavicolare; os acromiale; artrite degenerativa dell'articolazione gleno-omeroale; malattie autoimmuni, reumatologiche e tiroidee; Morbo di Parkinson; richieste di indennizzo dei lavoratori.
FATTORI DI RISCHIO	Apo-A1-G75A
FOLLOW UP- OUTCOME	Insorgenza e sviluppo capsulite adesiva
RISULTATI	La prevalenza del polimorfismo Apo-A1-G75A nel gruppo studiato e nel gruppo di controllo era rispettivamente del 22,2% (10AG; 1AA; 16GG) e del 19% (OR 1,22, IC 0,59–2,53, p>0,05) . I pazienti con capsulite di tipo I e II erano rispettivamente 11 [fessione 148,0° (range 100°–165°)] e 16 [fessione 82,5° (range 50°–95°)]. La prevalenza di Apo-A1-G75A nel tipo

	I era del 18,1% (2AG; 9GG) e nel tipo II del 56,3% (8GA; 1AA; 7GG), rispettivamente (RR 1,87, IC 1,005-3,482, p<0,05). Il polimorfismo Apo-A1-G75A non è necessario per la genesi, ma è un fattore di rischio per la gravità dell'AC
--	--

3.3 Valutazione della qualità degli studi

La valutazione metodologica degli studi è stata eseguita con la Newcastle-Ottawa-Scale e i risultati sono riportati nella tabella sottostante.

STUDIO	SELEZIONE	COMPARABILITA'	ESPOSIZIONE
Green et al. 2021	**--	*	**_
Chen et al. 2017	**_*	*	**_
Sung et al. 2017	****	-	*--
Park et al. 2020	****	*	_*-
Park et al. 2020	****	*	---
Xu et al. 2016	**_*	-	---
Cohen et al 2018	****	*	_*-
Park et al. 2022	****	-	---
Wang et al. 2013	**--	-	**_
Milgrom et al. 2008	****	-	_*-
Gumina et al. 2018	***-	-	---

3.4 Fattori di rischio

I fattori di rischio presi in considerazione nei diversi studi sono stati numerosi e sono stati: sesso, età, BMI, fumo, peso, altezza, Indice di deprivazione di Townsend, WHR, parente di primo grado con FS, tipo di lavoro, diabete (tipo 1 e tipo 2), livelli di glucosio a digiuno, disfunzione tiroidea (ipertiroidismo e ipotiroidismo), ipertensione, ipercolesterolemia, lipoproteinemia, ipertrigliceridemia, emoglobina glicosilata A1c (HbA1c), lipidi sierici, CRP ad alta sensibilità > 1,0 mg/L, Apo-A1-G75A, morbo di Dupuytren, ma anche ansia, depressione, tunnel carpale, epilessia, sindrome intestino irritabile, grasso cronico, cardiopatia ischemica.

Tra i fattori genetici indagati vi sono i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP): IL-1, MMP3, TGF-1 e GDF5.

3.5 Analisi degli studi

L'obiettivo dello studio di Milgrom et al. (2008) era identificare i possibili fattori specifici e non specifici per la spalla congelata idiopatica. Per farlo sono stati confrontati 126 nuovi pazienti con spalla congelata e 98 pazienti con un problema ortopedico al piede-caviglia. Dallo studio è emerso che il diabete è un fattore di rischio specifico per la spalla congelata idiopatica sia nei maschi che nelle femmine e che i disturbi della tiroide sono un fattore di rischio non specifico solo nelle femmine.

Wang et al. nel 2013 hanno condotto uno studio su 87 pazienti con FS idiopatica e 176 pazienti di pari sesso ed età come gruppo di controllo, che ha dimostrato come il diabete, l'ipotiroidismo, un peso corporeo inferiore, un indice di massa corporea (BMI) inferiore e una storia familiare positiva per IAC fossero tutti fattori di rischio per IAC. Diabete, indice di massa corporea e storia familiare positiva di IAC sono rimaste variabili indipendenti. Inoltre, per quanto riguarda la predilezione razziale, essere nati nelle isole britanniche o avere genitori/nonni nati nelle isole britanniche erano fattori di rischio per FS.

Lo studio di Sung et al. del 2014 ha valutato l'eventuale associazione tra i lipidi sierici e la spalla congelata primaria. Per fare ciò sono stati selezionati un gruppo di casi formato da 300 pazienti con diagnosi di FS da ottobre 2009 ad aprile 2013 ed un gruppo di controllo comprendente 900 persone di pari età e sesso. L'analisi ha mostrato come l'ipercolesterolemia, l'iperlipoproteinemia a bassa densità (calcolata e misurata) e l'ipercolesterolemia da lipoproteine a non alta densità, siano significativamente associati con la PFS. Gli autori affermano che sono necessarie ulteriori ricerche per valutare se un livello di lipidi sierici non ottimale sia una causa, un fattore correlato o un risultato della spalla congelata primaria.

Xu et al. del 2015 miravano a dimostrare come i fattori genetici potessero svolgere un ruolo importante nell'eziologia della spalla congelata. I polimorfismi rs591058, rs650108 e rs679620 nel gene MMP3 sono stati genotipizzati in 112 soggetti con diagnosi di spalla congelata e in 143 controlli sani. MMP3 rs650108 è risultato essere significativamente associato ad un aumentato rischio di spalla congelata. Per altri polimorfismi a singolo nucleotide, non sono state trovate associazioni statisticamente significative con la spalla congelata.

Nello studio di Chen et al, nel 2017, è stato studiato come i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP): IL-1, MMP3, TGF-1 e GDF5 potessero essere responsabili di FS. Hanno selezionato 42 casi di FS e 50 controlli sani sulla popolazione cinese Han. L'analisi condotta ha riscontrato una differenza significativa nelle frequenze del genotipo IL-1 tra pazienti con FS e controlli, ma non sono state riscontrate differenze significative nelle frequenze alleliche e genotipiche di MMP-3 TGF-1 e GDF5.

Cohen et al nel 2018 hanno valutato diciotto SNP di geni coinvolti nell'omeostasi della matrice extracellulare in 186 casi di spalla congelata e 600 controlli di pari e hanno effettuato regressioni logistiche multivariate con età, sesso, ascendenza genetica e comorbidità comuni come covariate. Dall'analisi è emerso che solo l'SNP rs650108 è risultato essere significativamente associato a un aumentato rischio di spalla congelata. Per altri SNP non sono state trovate associazioni statisticamente significative con la spalla congelata. L'analisi dell'aplotipo ha rivelato che 2 aplotipi, ACA ($P = 0,02$) e ACG ($P = 0,013$), erano associati a un aumentato rischio di spalla congelata.

Lo studio di Gumina et al. del 2018 ha confrontato 30 pazienti con FS con un gruppo di controllo composto da 107 soggetti per spiegare il ruolo del polimorfismo APO della lipoproteina A1 ed il risultato ha visto che esso non è necessario per la genesi ma per la gravità della IAC.

Nello studio di Park et al. al del 2020 sono stati selezionati 151 pazienti con FS e 453 soggetti senza FS e senza alcuna malattia metabolica o storia di trauma o intervento chirurgico alla spalla. Le variabili studiate sono state BMI, i lipidici sierici, i livelli di ormone tiroideo, i livelli di glucosio a digiuno, l'emoglobina glicosilata A1c e la proteina C-reattiva ad alta sensibilità. I risultati hanno mostrato che il livello di glucosio a digiuno, l'ipercolesterolemia e la proteina C-reattiva ad alta sensibilità erano significativamente associati con la IAC. I livelli di glucosio a digiuno nel quartile $<85\text{mg/dL}$ erano significativamente associati negativamente con IAC. In contrasto, i livelli di glucosio a digiuno nel quartile 90-94 mg/dL o superiore erano significativamente associati positivamente con la IAC.

In un altro studio del 2020, Park et al. hanno preso in esame 202 pazienti con IAC e un gruppo di controllo di 606 persone di età e sesso. Le variabili studiate erano l'indice di massa corporea, diabete, anomalie della tiroide, dislipidemie, trigliceridi/lipoproteine ad alta densità (TG/HDL) $>3,5$, livelli sierici di ormone tiroideo, glucosio a digiuno ed emoglobina glicosilata A1c (HbA1c); e CRP ad alta sensibilità $> 1,0\text{ mg/L}$. I risultati hanno evidenziato che: la CRP sierica ad alta sensibilità $>1,0\text{ mg/L}$ è un marcatore associato indipendente per IAC. La dislipidemia, l'insulino resistenza e l'iperglicemia, che sono fattori riconosciuti associati alla IAC, sono anche associati a CRP ad alta sensibilità $> 1,0\text{ mg/L}$ in questi pazienti, supportando l'interazione dell'infiammazione sistemica cronica nella IAC.

Green et al. del 2021 hanno condotto uno studio in cui sono stati selezionati 2.132 casi e 377.576 controlli e sono stati indagati fattori di rischio quali diabete di tipo 1 e di tipo 2, sesso, età, indice di deprivazione di Townsend, BMI, WHR attraverso un'indagine genetica. Questa ha dimostrato come il diabete di tipo 1 fosse causa della spalla congelata, mentre l'evidenza di un ruolo causale del diabete di tipo 2 era più debole.

Nello studio di Park et al. del 2022 sono state studiate le variabili età, sesso, obesità, diabete, dislipidemie, ipotiroidismo subclinico, ipotiroidismo e ipertiroidismo in un gruppo di 412 pazienti con

FS e confrontati con un gruppo di controllo che comprendeva 1236 soggetti. Dallo studio è emerso come l'ipotiroidismo subclinico sia significativamente associato alla IAC e che l'iperlipoproteinemia a bassa densità, una lipoproteinemia infiammatoria, sia coinvolta nella IAC accompagnata da ipotiroidismo subclinico.

4. Discussione

La Frozen shoulder è un disturbo che colpisce fino al 5% della popolazione di età compresa tra i 40 e 60 anni, ma nonostante i vari studi effettuati, l'eziologia è ancora poco conosciuta. Lo scopo di questa revisione era valutare i fattori di rischio legati all'insorgenza della PFS, poiché conoscerli porterebbe ad avere maggiore chiarezza nell'inquadramento e nella scelta del trattamento.

Tra i vari articoli che sono stati trovati dalla ricerca in letteratura, 11 hanno incrociato i livelli di inclusione ed esclusione di questa revisione.

Come si evince dalla valutazione metodologica degli studi, essa risulta essere bassa in due studi [16][19] e medio nei restanti 9 studi [9][10][11][12][13][14][15][17][18]. Gli studi sono tutti retrospettivi e questo è un limite in quanto necessitano di ulteriori studi per confermare i risultati ottenuti. Un altro limite è che spesso i campioni presi in esame sono piccoli o veniva considerata soltanto una particolare etnia soprattutto negli studi a carattere genetico. [9][12][13][16]

In molti studi le modalità di imaging non sono state utilizzate sui gruppi di controllo ma solo sui casi e questo può portare a bias di selezione. [11][14][15][17]

Tra gli studi analizzati, tre studi hanno dimostrato come il diabete fosse un fattore di rischio per la frozen shoulder [10][12][18]. Inoltre nei risultati dello studio di Green et al [12] del 2021, si è visto come il diabete di tipo 1 fosse causa della spalla congelata, mentre l'evidenza di un ruolo causale del diabete di tipo 2 era più debole.

Milgom et al. [18] nel 2008 nel loro studio hanno osservato come i disturbi della tiroide fossero un fattore di rischio non specifico solo nelle femmine e Wang et al. [10] nel 2013 hanno dimostrato come l'ipotiroidismo fosse un fattore di rischio per IAC.

Sempre Wang et al. [10] hanno trovato nel peso corporeo inferiore, in un BMI basso e nella storia familiare di IAC dei fattori di rischio per l'insorgenza di capsulite adesiva. Inoltre, essere nati nelle isole britanniche o avere genitori/nonni nati nelle isole britanniche erano fattori di rischio per FS.

Sung et al. [14] del 2014 l'ipercolesterolemia, l'iperlipoproteinemia a bassa densità (calcolata e misurata) e la ipercolesterolemia da lipoproteine a non alta densità, siano significativamente associati con la PFS.

Studi hanno mostrato che la proteina C-reattiva è associata ad IAC ^{[11][15]} e i livelli di glucosio a digiuno, la dislipidemia, l'insulina resistenza e l'iperglicemia, che sono fattori associati a IAC, sono anche associati a CPR ad alta sensibilità >1,0 mg/L.^[11]

Inoltre in questa revisione sono stati presi in analisi tre studi riguardanti i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP): nello studio di Xu et al.^[16], MMP3 rs650108 è risultato essere significativamente associato ad un aumentato rischio di spalla congelata; Chen et al.^[9] hanno riscontrato una differenza significativa nelle frequenze del genotipo IL-1 tra pazienti con FS e controlli, ma nessuna differenza significativa nelle frequenze alleliche e genotipiche di MMP-3 TGF-1 e GDF5; l'SNP rs650108 è risultato essere significativamente associato a un aumentato rischio di spalla congelata nello studio di Cohen et al.^[13]

5. Conclusioni

Da questa revisione della letteratura è emerso che, nel corso degli anni, sono stati individuati diversi possibili fattori di rischio per la Frozen shoulder idiopatica. Tra questi il diabete sembra avere un ruolo fondamentale ma anche i disturbi della tiroide e la dislipidemia. Anche i polimorfismi a singolo nucleotide sembrano avere un ruolo, ma non è ancora chiaro quali tra essi siano coinvolti con certezza in questa condizione.

Gli studi valutati con la scala NOS hanno mostrato una bassa/mediocre qualità metodologica. I numerosi limiti dimostrano che sono necessari ulteriori studi di carattere prospettico e l'utilizzo di campioni più numerosi per poter definire con più chiarezza quali siano i fattori eziologici che portano alla comparsa della Frozen Shoulder. La ricerca in futuro dovrebbe concentrarsi sulla produzione di studi con maggiore qualità metodologica.

Bibliografia

- 1- I.A. Kapandji trad. Italiana a cura di P.A. Pagani: Fisiologia Articolare. Schemi commentati di biomeccanica umana. Volume I: Arto superiore. Monduzzi editore 2010
- 2- Culham E, Peat M. Functional anatomy of the shoulder complex. J Orthop Sports Phys Ther. 1993 Jul;18(1):342-50. doi: 10.2519/jospt.1993.18.1.342. PMID: 8348135.
- 3- Lewis J. Frozen shoulder contracture syndrome - Aetiology, diagnosis and management. Man Ther. 2015 Feb;20(1):2-9. doi: 10.1016/j.math.2014.07.006. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25107826.
- 4- Georgiannos D, Markopoulos G, Devetzi E, Bisbinas I. Adhesive Capsulitis of the Shoulder. Is there Consensus Regarding the Treatment? A Comprehensive Review. Open Orthop J. 2017 Feb 28;11:65-76. doi: 10.2174/1874325001711010065. PMID: 28400876; PMCID: PMC5366387.
- 5- Zuckerman JD, Rokito A. Frozen shoulder: a consensus definition. J Shoulder Elbow Surg. 2011 Mar;20(2):322-5. doi: 10.1016/j.jse.2010.07.008. Epub 2010 Nov 4. PMID: 21051244.
- 6- Dias R, Cutts S, Massoud S. Frozen shoulder. BMJ. 2005 Dec 17;331(7530):1453-6. doi: 10.1136/bmj.331.7530.1453. PMID: 16356983; PMCID: PMC1315655.
- 7- Bunker TD. Frozen shoulder: unravelling the enigma. Ann R Coll Surg Engl. 1997 May;79(3):210-3. PMID: 9196344; PMCID: PMC2502880.
- 8- Manske RC, Prohaska D. Diagnosis and management of adhesive capsulitis. Curr Rev Musculoskelet Med. 2008 Dec;1(3-4):180-9. doi: 10.1007/s12178-008-9031-6. PMID: 19468904; PMCID: PMC2682415.
- 9- Chen W, Meng J, Qian H, Deng Z, Chen S, Xu H, Sun W, Wang Y, Zhao J, Bao N. A Study of *IL-1 β* , *MMP-3*, *TGF- β 1*, and *GDF5* Polymorphisms and Their Association with Primary Frozen Shoulder in a Chinese Han Population. Biomed Res Int. 2017;2017:3681645. doi: 10.1155/2017/3681645. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28676856; PMCID: PMC5476899.
- 10- Wang K, Ho V, Hunter-Smith DJ, Beh PS, Smith KM, Weber AB. Risk factors in idiopathic adhesive capsulitis: a case control study. J Shoulder Elbow Surg. 2013 Jul;22(7):e24-9. doi: 10.1016/j.jse.2012.10.049. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23352186.
- 11- Park HB, Gwark JY, Jung J, Jeong ST. Association Between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Idiopathic Adhesive Capsulitis. J Bone Joint Surg Am. 2020 May 6;102(9):761-768. doi: 10.2106/JBJS.19.00759. PMID: 32379116.
- 12- Green HD, Jones A, Evans JP, Wood AR, Beaumont RN, Tyrrell J, Frayling TM, Smith C, Weedon MN. A genome-wide association study identifies 5 loci associated with frozen shoulder and implicates diabetes as a causal risk factor. PLoS Genet. 2021 Jun 10;17(6):e1009577. doi: 10.1371/journal.pgen.1009577. PMID: 34111113; PMCID: PMC8191964.
- 13- Cohen C, Leal MF, Loyola LC, Santos SEB, Ribeiro-Dos-Santos ÂKC, Belangero PS, Figueiredo EA, Wajnsztein A, de Oliveira AM, Smith MC, Andreoli CV, de Castro Pochini A, Cohen M, Ejnisman B, Faloppa F. Genetic variants involved in extracellular matrix homeostasis play a role in the susceptibility to frozen shoulder: A case-control study. J Orthop Res. 2019 Apr;37(4):948-956. doi: 10.1002/jor.24228. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30667085.
- 14- Sung CM, Jung TS, Park HB. Are serum lipids involved in primary frozen shoulder? A case-control study. J Bone Joint Surg Am. 2014 Nov 5;96(21):1828-33. doi: 10.2106/JBJS.M.00936. PMID: 25378511.

- 15- Park HB, Gwark JY, Kam M, Jung J. Association between fasting glucose levels and adhesive capsulitis in a normoglycemic population: a case-control study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2020 Nov;29(11):2240-2247. doi: 10.1016/j.jse.2020.03.017. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32713668.
- 16- Xu Q, Gai PY, Lv HL, Li GR, Liu XY. Association of MMP3 genotype with susceptibility to frozen shoulder: a case-control study in a Chinese Han population. *Genet Mol Res.* 2016 Mar 31;15(1). doi: 10.4238/gmr.15017228. PMID: 27051023.
- 17- Park HB, Gwark JY, Jung J, Jeong ST. Involvement of inflammatory lipoproteinemia with idiopathic adhesive capsulitis accompanying subclinical hypothyroidism. *J Shoulder Elbow Surg.* 2022 Oct;31(10):2121-2127. doi: 10.1016/j.jse.2022.03.003. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35447316.
- 18- Milgrom C, Novack V, Weil Y, Jaber S, Radeva-Petrova DR, Finestone A. Risk factors for idiopathic frozen shoulder. *Isr Med Assoc J.* 2008 May;10(5):361-4. PMID: 18605360.
- 19- Gumina S, Candela V, Castagna A, Carnovale M, Passaretti D, Venditto T, Giannicola G, Villani C. Shoulder adhesive capsulitis and hypercholesterolemia: role of APO A1 lipoprotein polymorphism on etiology and severity. *Musculoskelet Surg.* 2018 Oct;102(Suppl 1):35-40. doi: 10.1007/s12306-018-0557-5. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30343478.

Allegato 1

PROTOCOLLO TESI

PRISMA-P Statement

Titolo: Shoulder stiffness: quali fattori di rischio?

Introduzione:

La spalla è un'articolazione molto complessa e cruciale nell'interazione con l'ambiente esterno. Grazie alla straordinaria gamma di movimenti effettuabili è fondamentale per le attività di vita quotidiana ed una sua compromissione causerà una significativa morbilità. Un fenomeno da sempre poco compreso che riguarda la spalla è la Frozen Shoulder. Il primo a coniare il termine Frozen shoulder fu Codman nel 1934 ma specificò come fosse una patologia difficile da definire e da trattare. In seguito Nevasier attribuì a questo termine una diagnosi cestino e quindi non utile poiché veniva utilizzato per tutte le condizioni che non riflettevano un meccanismo patoanatomico definito. Il quadro clinico è caratterizzato principalmente da rigidità, progressiva perdita di mobilità e dolore. La letteratura indica un'incidenza che va dal 2 al 5% in tutto il mondo. Non è chiaro quali siano i fattori scatenanti, non ci sono criteri diagnostici o di imaging per definirla ed i fattori di rischio sono comuni ad altre patologie. La prevalenza bassa e la scarsa frequenza con cui si riscontra in clinica, la rende difficile da riconoscere. Indagare i fattori di rischio e l'eziologia è importante per riuscire a conoscere meglio questa condizione al fine di rilevare i fattori di rischio modificabili e stabilire un più appropriato ed efficace trattamento.

Obiettivo: L'obiettivo di questa ricerca è indagare la letteratura più recente e di elevata qualità metodologica al fine di individuare quali possano essere i fattori di rischio per l'insorgenza di Frozen shoulder.

Metodi

Criteri di eleggibilità

Gli studi saranno selezionati in base ai criteri indicati di seguito:

- **Disegno di studio:** saranno inclusi nello studio gli studi di coorte, caso controllo, studi prospettici e retrospettivi in lingua inglese e full text;
- **Partecipanti:** saranno inclusi studi che esaminano la popolazione generale affetta dalla patologia con età maggiore ai 18 anni e di entrambi i sessi;
- **Timing:** non ci saranno restrizioni per timing;
- **Lingua:** saranno inclusi articoli in lingua inglese;

Saranno esclusi gli studi che non rispettano tali criteri di inclusione.

Database e Strategie di ricerca

Le strategie di ricerca della letteratura saranno sviluppate utilizzando le banche dati Medline e The Cochrane Library. Le parole chiave saranno scelte seguendo il protocollo PEO (Population, exposure, outcome).

Stringa di ricerca Pubmed

((("shoulder stiffness"[All Fields]) OR ("frozen shoulder"[All Fields])) OR ("adhesive capsulitis"[All Fields])) AND (((("etiology"[All Fields]) OR ("risk factors"[All Fields])) OR ("risk factor"[All Fields])) OR ("risk factors"[MeSH Terms]))

Stringa di ricerca Cochrane

ID	SearchHits
#1	shoulder stiffness
#2	MeSH descriptor: [Bursitis] explode all trees
#3	#1 OR #2
#4	etiology
#5	MeSH descriptor: [Risk Factors] explode all trees
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6

Gestione dei dati

I risultati saranno elaborati e riportati su tabelle sinottiche.

Screening dei dati

La fase di screening sarà effettuata da un singolo revisore. I titoli ottenuti dalla ricerca saranno selezionati rispetto ai definiti criteri di ricerca e di ciascun titolo ritenuto idoneo verrà letto l'abstract. Gli studi con abstract ritenuti rilevanti saranno recuperati nel formato full text e valutati in base ai criteri di inclusione ed esclusione.

Risk of bias nei singoli studi

I rischi di bias saranno valutati tramite scala NOS, scala per la valutazione qualitativa degli studi.

Sintesi dei dati

Verrà fornita una sintesi qualitativa delle informazioni presentate nello studio in tabelle riassuntive che spiegano le caratteristiche e i risultati degli studi inclusi. Si andranno a considerare le misure di

rischio riportate nei singoli studi quali Odds Ratio, Relative Ratio o Hazard Ratio e l'intervallo di confidenza al 95%.

Allegato 2

NEW CASTLE OTTAWA SCALE

Selection

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

Comparability

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

Exposure

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