

Fattori di rischio metabolici associati a lesione della cuffia dei rotatori: prevalenza in una popolazione operata di protesi inversa di spalla.

Metabolic Risk factors associated to rotator cuff tear: prevalence in population reverse shoulder prosthesis operated.

Riassunto

La lesione della cuffia dei rotatori è la patologia della spalla più frequente. Dal punto di vista etiopatogenetico si distinguono cause estrinseche e cause intrinseche, tra queste sempre più frequenti sono in Letteratura le segnalazioni circa l'importanza delle alterazioni metaboliche. Abbiamo esaminato, retrospettivamente, la nostra casistica di 286 interventi di protesi inversa di spalla per rottura della cuffia dei rotatori ed abbiamo valutato l'importanza dei fattori dismetabolici, anche confrontando il gruppo a prevalente patogenesi estrinseca postraumatica, rispetto al gruppo a prevalente patogenesi intrinseca, degenerativa. Si conferma il ruolo che sovrappeso, dislipidemia, diabete, tabagismo, ipertensione e tireopatie in particolare, possono assumere nel determinismo della lesione della cuffia dei rotatori, si auspicano studi prospettici per ulteriore approfondimento.

Parole chiave: rottura cuffia dei rotatori, fattori di rischio metabolici, protesi inversa di spalla.

Abstract

Rotator cuff injury is the most common shoulder disease. From the pathogenetic point of view, extrinsic and intrinsic causes are distinguished, among these always more frequent reports are in the literature about the importance of metabolic risk factors. We have reviewed retrospectively our case series of 286 reverse shoulder prosthesis surgeries due to rupture of the rotator cuff and we evaluated the importance of metabolic factors also comparing the group with prevailing post-traumatic extrinsic pathogenesis to the group with prevalent intrinsic degenerative pathogenesis. It is confirmed the role that overweight - obesity, dyslipidemias, diabetes, smoking, in particular

hypertension and thyroid diseases, they can assume in the determinism of the rotator cuff lesion, prospective studies are hoped for further study.

Keywords: rotator cuff tear, metabolic risk factors, reverse shoulder prosthesis

■ Introduzione

La lesione della cuffia dei rotatori rappresenta il problema più frequente per quanto riguarda la patologia della spalla. La sua epidemiologia nella popolazione generale è incerta, anche in relazione alla metodologia adottata per la valutazione: studi ultrasonografici avrebbero evidenziato una prevalenza del 22% che incrementa con l'età^{1,2}.

Accanto alla predisposizione individuale ed agli aspetti genetici^{3,4} più fattori concorrono nella patogenesi di tali lesioni.

Classicamente sono stati distinti meccanismi intrinseci (tendinopatia legata all'età, alterazioni biochimiche, vascolari, tendinopatia calcifica) ed estrinseci (impingementsyndrome) o secondari (instabilità, disfunzione scapolo toracica, micro traumatismi ripetuti), tali fattori sono peraltro tra loro interdipendenti^{5,6}.

Tuttavia ormai da tempo sempre più frequenti in Letteratura sono le segnalazioni circa il significativo contributo che le alterazioni metaboliche possono assumere nel loro determinismo^{7,8}.

L'obesità⁹, il diabete¹⁰, l'ipertensione¹¹, la dislipidemia^{12,13,14}, il fumo di sigaretta¹⁵, le alterazioni della funzionalità tiroidea¹⁶ sembrano poter condizionare attraverso diversi e complessi meccanismi fisiopatologici ed endocrini non solo il microcircolo, ma anche lo stress ossidativo e i processi degenerativi e/o infiammatori, che coinvolgono il sistema muscolo tendineo della spalla^{9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16}.

ALBERTO PICINOTTI,
EGIDIO GIUSTI,
BENEDETTA VALLI,
CARLO FABBRICIANI,
DINO VANNI

Centro Chirurgico Toscano-Arezzo

Per corrispondenza:
d.vanni@cdcpggiodelsole.it

Sulla base di queste premesse ci è sembrato interessante verificare la presenza di tali fattori di rischio in una popolazione di pazienti operati di protesi inversa di spalla per la rottura della cuffia dei rotatori e pertanto con una malattia evoluta “*end stage*”, mentre nella maggior parte dei lavori citati la malattia era valutata nella sua evoluzione con tecniche strumentali: ultrasonografia^{1,2,9,15} Risonanza Magnetica⁷ o mediante artroscopia^{8,16}.

■ Materiali e metodi

Sono stati esaminati n. 286 interventi di protesi inversa di spalla per rottura della cuffia dei rotatori eseguiti in un triennio presso il Centro Chirurgico Toscano.

La decisione circa l'approccio chirurgico era assunta dal chirurgo, in accordo con il Paziente, sulla base del quadro clinico e dei reperti strumentali “I pazienti da sottoporre a intervento chirurgico per la rottura della cuffia dei rotatori devono essere accuratamente selezionati in base alla storia clinica, la corrispondenza fra segni, sintomi e imaging, le esigenze, i bisogni, le aspettative, le preferenze del paziente adeguatamente informato e la verifica del sussistere di specifici criteri di esclusione²⁴.”

Abbiamo quindi rilevato età, sesso, lateralità, e i fattori di rischio metabolici rappresentati da sovrappeso – obesità (BMI), dislipidemia, ipertensione, diabete, abitudine al fumo, distiroidismo.

Abbiamo quindi retrospettivamente distinto nella casistica, sulla base dei dati anamnestici, i casi in cui appare essere prevalente la patogenesi degenerativa, collegata cioè a “fattori intrinseci”, da quelli in cui era possibile riscontrare una storia di trauma almeno come evento scatenante, “fattori estrinseci”⁸, ricordando, peraltro, come la multifattorialità rappresenti un elemento caratterizzante questa patologia.

■ Risultati

Nella nostra casistica di 286 interventi di protesi inversa di spalla per rottura della cuffia dei rotatori (Tab. 1, Tab. 2), si osserva una prevalenza del sesso femminile (n.184, 64,55%) rispetto al maschile (n. 102, 35,66%), mentre l'età media al momento dell'intervento (72,3 anni nelle donne e 72,5 anni negli uomini) non presenta una differenza statisticamente significativa.

Per quanto attiene la lateralità, sia negli uomini che nelle donne, sembra essere interessato prevalentemente il lato dx a conferma dell'importanza del lato dominante, tale interessamento risulta essere più marcato nel sesso femminile.

Abbiamo quindi ricercato i fattori di rischio metabolici: la maggior parte dei pazienti operati, sia nel sesso maschile che femminile presenta un BMI > 25, quindi si colloca nell'area del sovrappeso, se non della obesità grave. I pazienti con BMI > 25 sono infatti il 67%, solo il 33% presenta un peso < 25 di BMI con 2 casi di sottopeso tra le donne.

Per quanto riguarda il diabete osserviamo una preva-

lenza di circa il 15%, viene riscontrato soprattutto diabete tipo 2 (12,24%) sia negli uomini che nelle donne. La presenza di ipertensione caratterizza oltre il 60% dei casi, soprattutto di sesso femminile.

Anche il riscontro di dislipidemia si presenta relativamente elevato superando il 40% dei casi

Il fumo di sigaretta, pregresso e/o attivo, nella nostra casistica risulta essere prevalente nel sesso maschile (58,82%) rispetto al femminile (23,37%).

Per quanto attiene la coesistenza di patologie tiroidee abbiamo riscontrato una prevalenza di oltre il 15%, generalmente si tratta di ipotiroidismo nel sesso femminile.

Abbiamo quindi suddiviso la casistica, sulla base di specifici criteri anamnestici, tra coloro in cui appariva ipotizzabile una patogenesi degenerativa e coloro che nella storia clinica presentavano un evento traumatico come possibile elemento per lo meno scatenante.

Nella nostra casistica i casi in cui è riscontrabile un pregresso evento traumatico rappresentano una minoranza (18,34%), mentre sono prevalenti i casi in cui è presumibile un concorso di fattori condizionanti un processo degenerativo (81,66%). Una anamnesi di trauma si osserva con maggiore frequenza nel sesso maschile (21,81%) rispetto al femminile (16,42%).

Abbiamo confrontato il gruppo a prevalente patogenesi degenerativa con il gruppo a prevalente patogenesi post traumatica per quanto riguarda la presenza dei fattori di rischio metabolici (Tab 3): nel gruppo a prevalente patogenesi degenerativa si sottolinea il riscontro, statisticamente significativo mediante test del chi-quadro), di ipertensione e tireopatie o comunque per la presenza di almeno uno dei fattori di rischio metabolici.

■ Discussione

La rottura della cuffia dei rotatori è conseguenza di più fattori che concorrono al suo determinismo e contribuiscono con modalità diverse. Si distinguono abitualmente cause estrinseche in cui risulta essere significativo un evento traumatico e cause intrinseche in cui la rottura è conseguenza di un cronico processo degenerativo indotto da fattori meccanici e metabolici.

Sayampanathan e Coll. pubblicano nel 2017¹⁸ una Sistemica Review sui fattori di rischio per la rottura della cuffia dei rotatori e sottolineano in particolare l'importanza della “mano dominante” e dell'età: i tendini dell'anziano sarebbero più esposti al danno microvascolare, a microfratture, calcificazioni, proliferazione fibrovascolare, mentre la “mano dominante” sottoporrebbe la cuffia dei rotatori ad un più elevato stress che favorirebbe fenomeni di apoptosi²⁵.

Si sottolinea anche l'importanza della predisposizione genetica alla lesione dei rotatori a ad altre tendinopatie: Magra e Coll.³ in una Review del 2008 discutono il ruolo del gene COL5A1 che codifica la produzione di componenti il collagene tipo V e le cui mutazioni si associano alla Sindrome di Ehlers-Danlos, e della Tenascina C, costituente la matrice extracellulare e fondamentale per

Patogenesi Prevalente	Numero Assoluto	Ipertensione		Tireopatia			Diabete			Dislipidemia		Fumo di sigaretta		BMI	
		no	si	no	iper	ipo	no	Tipo 2	Tipo 1	no	si	no	Si	Normopeso	Sovrappeso
Donne	184	71	113	148	4	32	161	20	3	109	75	141	43	64	120
Degenerativo	154	55	99	120	4	30	133	19	2	89	65	118	38	52	102
Trauma	30	16	14	28	0	2	28	1	1	20	10	23	5	12	18
Uomini	102	35	67	92	0	10	83	15	4	60	42	42	60	29	73
Degenerativo	81	24	57	72	0	9	65	12	4	47	34	34	49	24	57
Trauma	21	11	10	20	0	1	18	3		13	8	8	11	5	16
Totale	286	106	180	240	4	42	244	35	7	169	117	183	103	93	193

Tabella 1. riassuntiva dei fattori di rischio riscontrabili nei casi a prevalente etiopatogenesi degenerativa o postraumatica. Distinzione per sesso. Numero assoluto.

Patogenesi Prevalente	Valore %	% Ipertensione		% Tireopatia			% Diabete			% Dislipidemia		% Fumo di sigaretta		% BMI	
		no	si	no	iper	ipo	no	Tipo 2	Tipo 1	no	si	no	si	Normopeso	Sovrappeso
Donne	64%	67%	63%	62%	100%	76%	66%	57%	43%	64%	64%	77%	42%	69%	62%
Degenerativo	84%	77%	88%	81%	100%	94%	83%	95%	67%	82%	87%	84%	88%	81%	85%
Trauma	16%	23%	12%	19%	0%	6%	17%	5%	33%	18%	13%	16%	12%	19%	15%
Uomini	36%	33%	37%	38%	0%	24%	34%	43%	57%	36%	36%	23%	58%	31%	38%
Degenerativo	79%	69%	85%	78%	0%	90%	78%	80%	100%	78%	81%	81%	82%	83%	78%
Trauma	21%	31%	15%	22%	0%	10%	22%	20%	0%	22%	19%	19%	18%	17%	22%
Totale complessivo	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tabella 2. riassuntiva dei fattori di rischio riscontrabili nei casi a prevalente etiopatogenesi degenerativa o postraumatica. Distinzione per sesso. Valore percentuale.

Sintesi	Case Group (Degenerativo)	Control Group (Trauma)	T student a due code		
Age (Valore medio)	72,96	69,90	0,010922448		
BMI (Valore medio)	27,51	27,37	0,845116921		
Privi di patologie %	8%				
NR Risk Factor (Medio)	2,381				
Sintesi	Case Group (Degenerativo)	Control Group (Trauma)	Odds Ratio	95%CI	P(Chi2)
Sesso (M)	34%	41%	0,751	0,4-1,3	0,365
Lateralità (Destra)	68%	78%	1,705	0,8-3,5	0,144
Sovrappeso	68%	67%	1,046	0,5-1,9	0,891
Fumatori	37%	31%	1,286	0,6-2,4	0,446
Dislipidemia	42%	35%	1,335	0,7-2,5	0,368
Ipertensione	66%	47%	2,222	1,2-4,1	0,010
Diabete	16%	10%	1,719	0,6-4,6	0,277
Tireopatia	18%	6%	3,583	1-12	0,029
Dismetabolismo (*)	94%	84%	2,729	1-6,8	0,027

*Per Dismetabolismo si intende uno o più fattori di rischio tra peso, fumo, dislipidemia, ipertensione, diabete o tireopatia

Tabella 3 riassuntiva della casistica esaminata: pazienti sottoposti a protesi inversa di spalla per rottura della cuffia dei rotatori. Sono confrontati pazienti a prevalente patogenesi degenerativa con pazienti a prevalente patogenesi post traumatica. (test del Chi-quadro)

la omeostasi tendinea, per ipotizzare comunque una possibile interazione multi genica. Assuncao nel 2020⁴ in uno studio caso controllo dimostra la predisposizione familiare alla rottura della cuffia.

Tra i fattori di rischio "intrinseci" sempre più frequenti sono le osservazioni che compaiono in Letteratura circa l'associazione di alterazioni metaboliche con i fattori di rischio cardiovascolare. DjerbieColl. in uno studio osservazionale prospettico caso controllo⁸, realizzato su 206 pazienti sottoposti con artroscopia a riparazione della cuffia dei rotatori, conclude che i fattori di rischio cardiovascolare assumono un ruolo significativo nella eziopatogenesi di questa patologia, riscontrandone la prevalenza tra fumatori, dislipidemicici, ipertesi e con

precedenti eventi cardiovascolari.

Anche Gumina e Coll. in due studi osservazionali prospettici^{9,11}, l'uno di 408, l'altro di 381 pazienti consecutivi sottoposti ad artroscopia, riscontrano una associazione significativa con ipertensione ed obesità.

Per quanto riguarda l'obesità nel 2020 Macchi e Coll., in una Review¹⁹, concludono peraltro come la eterogeneità e la natura osservazionale degli studi considerati, inducono cautela circa l'interpretazione dei risultati e stimolano comunque ad approfondire ulteriormente l'aspetto metabolico in questa patologia (livello di evidenza IV).

Baumgartene Coll. nel 2010¹⁵ individuano nel fumo di sigaretta un importante fattore di rischio: l'ipotesi è plausibile in relazione all' azione di vasocostrizione della nicotina associata alla ridotta cessione dell'ossigeno ai tessuti. Ed anche la deposizione di collagene e la riparazione della ferita chirurgica sembrano correlare negativamente con il consumo di tabacco.

Nel 2018 Yang Yange Jin Qu, in una Review¹², discutono l'associazione con la dislipidemia: i lipidi infiltrando la matrice extracellulare dei tendini potrebbero alterarne le proprietà meccaniche. Viene approfondito il ruolo delle statine ed i risultati talora contraddittori circa gli effetti di tale terapia ipocolesterolemizzante sui tendini, anche se alcune evidenze sembrano suggerire che potrebbe ridurre il rischio di rottura e il rischio di revisione dopo l'intervento.

Park e Coll.²², nel 2018, studiano la eventuale correlazione tra sindrome metabolica e rottura della cuffia dei rotatori; in questo contesto viene considerato anche il ruolo del diabete: l'iperglicemia, che attraverso un processo di glicazione è in grado di alterare il collagene, induce altresì stress ossidativo e produzione di citochine che generano un processo infiammatorio risultante

in un danno tissutale con la conseguente accelerazione dei processi degenerativi.

L'associazione diabete e patologia della spalla era già stata segnalata anche da Cole e Coll.¹⁰, ma non sempre confermata. Djerbi e Coll, nel lavoro citato⁸, riscontrano una associazione significativa con ipertensione, fumo, dislipidemia, ma non con il diabete ed anche Abate e Coll.²³, indagando la patologia bilaterale, non riscontrano correlazione tra bilateralità e ipertensione, ipercolesterolemia, fumo, né con il diabete scarsamente controllato o terapia con statine.

Oliva e Coll., in una sintetica Review¹⁶, ipotizzano come anche gli ormoni tiroidei possano assumere un ruolo importante sia nella sintesi che nel metabolismo del collagene e della matrice e nella proliferazione dei tenociti condizionando l'evoluzione di possibili tendinopatie. In particolare l'ipertiroidismo potrebbe incrementare il catabolismo del collagene solubile e insolubile, mentre l'ipotiroidismo potrebbe rallentarlo.

Anche il TSH regola attività metabolica cellulare, compresa la proliferazione, l'apoptosi, la differenziazione. Gli stessi Autori in uno studio successivo confermano¹⁷ come il distiroidismo può rappresentare un fattore di rischio per la lesione della cuffia dei rotatori.

In questo contesto la casistica da noi presentata assume, a nostro avviso, un certo interesse perché riguarda pazienti operati per rottura della cuffia, pazienti cioè che avevano raggiunto la fase terminale della malattia, fase in cui l'intervento chirurgico non era più procrastinabile. Si distingue quindi da altre casistiche esaminate in cui la malattia veniva valutata con metodi strumentali (ultrasuoni, RMN) o artroscopici attraverso i quali si possono cogliere, stratificare e confrontare i momenti evolutivi, ma in cui può essere maggiore il margine di soggettività nelle interpretazioni. Considerare i casi in cui è presente una rottura completa tale da necessitare l'intervento di protesi inversa rappresenta quindi elemento che fornisce specifica omogeneità alla casistica stessa.

Nella nostra casistica di 286 interventi di protesi inversa di spalla per rottura della cuffia dei rotatori, abbiamo osservato una prevalenza del sesso femminile rispetto al maschile, mentre l'età media al momento dell'intervento non presentava una differenza significativa tra i due sessi.

Le cause della maggiore suscettibilità del sesso femminile nelle fasce di età considerate e in cui si concentra la probabilità di protesi, possono essere molteplici, da sottolineare, tra l'altro, l'importanza che il deficit di estrogeni può assumere sul trofismo dei tendini ove sono presenti specifici recettori^{20,21}.

Per quanto attiene la lateralità, sia negli uomini che nelle donne sembra essere interessato prevalentemente il lato dx e ciò a conferma dell'importanza del lato dominante anche se tale interessamento risulta essere più marcato nel sesso femminile.

Per quanto attiene i fattori di rischio metabolici la maggior parte dei pazienti operati, sia tra maschi che femmine, presenta un BMI > di 25, quindi si colloca nell'area del sovrappeso, se non della obesità anche grave.

I pazienti con BMI > 25 sono il 67%, mentre solo il 33% presentava un peso inferiore (3 sottopeso di cui 1 severo), con una percentuale di obesi con BMI > 30 del 27% in accordo con i dati della letteratura precedentemente discussi.

Il diabete, in particolare tipo 2, viene riscontrato nell'8% delle donne e nel 6,5% dei maschi, ed anche per quanto riguarda la prevalenza dell'ipertensione, la percentuale dei pazienti affetti si colloca oltre il 60% sia tra gli uomini che tra le donne mentre le alterazioni del metabolismo lipidico sono riscontrabili in circa il 40% di pazienti operati.

Il fumo di sigaretta, pregresso e/o attivo, nella nostra casistica è prevalente nel sesso maschile (58,82%) rispetto al femminile (23,37%). Al contrario i distiroidismi sono riscontrabili prevalentemente nel sesso femminile (12,59%) rispetto al maschile (3,50%).

Inoltre è interessante segnalare come, nel gruppo in cui è stata ipotizzata una patogenesi intrinseca cioè ad elevata componente degenerativa, rispetto a coloro in cui l'anamnesi suggerisce una patogenesi estrinseca, ipertensione, distiroidismo o comunque almeno 1 fattore di rischio metabolico si presenti con una frequenza significativamente maggiore.

■ Conclusioni

Il nostro studio, retrospettivo, è il risultato di una approfondita analisi delle cartelle cliniche di un triennio riguardanti gli interventi di protesi inversa di spalla per rottura della cuffia dei rotatori, in cui l'anamnesi riportava elementi specifici per poter attribuire il quadro patologico a una genesi prevalentemente degenerativa rispetto a una genesi prevalentemente post traumatica. Si conferma come i fattori di rischio metabolici assumono un ruolo fondamentale nella eziopatogenesi di questa patologia, nello specifico emergerebbe una particolare importanza di ipertensione arteriosa e tireopatie, anche se comunque la presenza di uno o più fattori di rischio metabolici sembra condizionare in modo significativo l'estrinsecarsi del quadro clinico.

Le differenze riscontrabili tra le varie casistiche, compresa la nostra, circa l'importanza dei diversi fattori di rischio è verosimilmente riferibile alla eterogeneità delle popolazioni considerate ed alla modalità con cui la patologia viene misurata.

Questi dati comunque rappresentano un ulteriore stimolo ad approfondire il problema in oggetto attraverso altri studi, magari disegnati in modo prospettico, con lo scopo di individuare e approfondire con modalità più dettagliate lo specifico ruolo attraverso cui i fattori metabolici condizionano il determinismo di questa patologia ed il peso relativo che possono assumere al variare di determinate condizioni.

Bibliografia

- 1) Minagawa H., Yamamoto N., Abe N. et al, Prevalence of symptomatic and asymptomatic rotator cuff tears in the general population: From mass-screening in one village. J Orthop. 2013 Feb 26;10(1):8-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24403741/>
- 2) Jeong J., Shin DC, Kim TH, et al. Prevalence of asymptoma-

- tic rotator cuff tear and their related factors in the Korean population. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, Vol 26, Issue 1, January 2017, 30-35- Elsevier [https:// doi: 10.1016/j.jse.2016.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jse.2016.05.003). Epub 2016 Aug 3.
- 3) Magra M , Maffulli N.:“Genetic aspects of tendinopathy J Sci Med Sport”2008 Jun;11(3):243-247.[https://doi: 10.1016/j.jsams.2007.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jsams.2007.04.007). Epub 2007 Sep 17.
 - 4) Assunção J. H. , Tenreiro B.F. , Mauro Emilio Conforto Gracitelli M.E.C. et al.“Family Predisposition for Rotator Cuff Tear and Other Tendinopathies - A Case-Control Study” *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2020 Aug; 55(4): 470–475. [https://doi: 10.1055/s-0039-3402456](https://doi.org/10.1055/s-0039-3402456). Epub 2020 Feb 27.
 - 5) Yamamoto A, Takagishi K, Toshihisa Osawa T., et al.Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population “, *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* Vol 19, Issue 1, January 2010, 116-120. [https://doi: 10.1016/j.jse.2009.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jse.2009.04.006).
 - 6) K. Ogawa, A. Yoshida, W. Inokuchi et al. Acromial spur: relationship to aging and morphologic changes in the rotator cuff” *J Shoulder Elbow Surg*, 14 (6) 2005, 591-598 [https:// doi: 10.1016/j.jse.2005.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jse.2005.03.007).
 - 7) Hyung Bin Park, Ji-Yong Gwark, Jin-Hyung Im, et al.“Factors Associated with Atraumatic Posterosuperior Rotator Cuff Tears” *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Aug 15; 100(16): 1397–1405 [https:// doi: 10.2106/JBJS.16.01592](https://doi.org/10.2106/JBJS.16.01592)
 - 8) M.Chammas M, Mirous M.P., Lazerges C, et al. French Society For Shoulder and Elbow (SOFEC) Orthopaedics & Traumatology. Impact of cardiovascular risk factor on the prevalence and severity of symptomatic full-thickness rotator cuff tears. *Surgery & Research*. Volume 101, Issue 6, Supplement, October 2015, S269-S273. [https://doi: 10.1016/j.otsr.2015.06.011](https://doi.org/10.1016/j.otsr.2015.06.011). Epub 2015 Aug 28.
 - 9) Gumina S. , Candela V. , Passaretti D. et al. The association between body fat and rotator cuff tear: the influence on rotator cuff tear sizes. *J Shoulder Elbow Surg* .2014 Nov;23(11):1669-74d [https://doi: 10.1016/j.jse.2014.03.016](https://doi.org/10.1016/j.jse.2014.03.016). Epub 2014 Jun 4
 - 10) Cole A, Gill TK, E Michael Shanahan EM et al.“Is diabetes associated with shoulder pain or stiffness? Results from a population based study” *J Rheumatol*.2009 Feb;36(2):371-7.[https// doi: 10.3899/jrheum.080349](https://doi.org/10.3899/jrheum.080349).
 - 11) Gumina S., Arceri V, Carbone S, et al.“The association between arterial hypertension and rotator cuff tear: the influence on rotator cuff tear sizes” *J Shoulder Elbow Surg* . Volume 22, Issue 2, February 2013, Pages 229-232. [https://doi: 10.1016/j.jse.2012.05.023](https://doi.org/10.1016/j.jse.2012.05.023). Epub 2012 Jun 27.
 - 12) Yang Y and Jin Qu.“The effects of hyperlipidemia on rotator cuff diseases: a systematic review” *J Orthop Surg Res*. 2018; Aug. 17, 13: 204. [https:// doi: 10.1186/s13018-018-0912-0](https://doi.org/10.1186/s13018-018-0912-0)
 - 13) Abboud JA , Kim JS. The effect of hypercholesterolemia on rotator cuff disease *Clin OrthopRelatRes*. 2010 Jun;468(6):1493-7. [https://doi: 10.1007/s11999-009-1151-9](https://doi.org/10.1007/s11999-009-1151-9)
 - 14) Lai J , Robbins CB , Miller BS et al. The effect of lipid levels on patient-reported outcomes in patients with rotator cuff tears *JSES* .2017 Nov 21;1(3):133138.[http//doi: 10.1016/j.jses.2017.09.001](http://doi.org/10.1016/j.jses.2017.09.001)
 - 15) Baumgarten KM, Gerlach D, Galatz LM, et al. Cigarette Smoking Increases the Risk for Rotator Cuff Tears *Clin OrthopRelat Res*. 2010 Jun; 468(6): 1534–1541. [http//doi: 10.1007/s11999-009-0781-2](http://doi.org/10.1007/s11999-009-0781-2). Epub 2009 Mar 13.
 - 16) Oliva F, Berardi A.C., Misiti S, et al.“Thyroid hormones and tendon: current views and future perspectives. Concise Review. *Muscles Ligaments Tendons J* 2013 Jul-Sep; 3(3): 201-203. PMID: 24367780 PMID: PMC3838329
 - 17) Oliva F, Osti L, Johnny Padulo J, et al.“Epidemiology of the rotator cuff tears: a new incidence related to thyroid disease *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014 Jul-Sep; 4(3): 309–314. PMID: PMC4241421 PMID: 25489548
 - 18) Sayampanathan AA , Andrew THC. Systematic review on risk factors of rotator cuff tears *J OrthopSurg* .2017 Jan;25(1). [https// doi: 10.1177/2309499016684318](https://doi.org/10.1177/2309499016684318)
 - 19) Macchi M , Spezia M , Elli S et al .“Obesity Increases the Risk of Tendinopathy, Tendon Tear and Rupture, and Postoperative Complications: A Systematic Review of Clinical Studies” *Clin OrthopRelat Res* 2020 Aug;478(8):1839-1847. [https://doi: 10.1097/CORR.0000000000001261](https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001261).
 - 20) Antonio Frizziero A, Filippo Vittadini F, Giuseppe Gasparre G, et al.“Impact of oestrogen deficiency and aging on tendon: concise review *Muscles Ligaments Tendons J*”.2014 Jul-Sep; 4(3): 324–328. PMID: 25489550 PMID: PMC4241423
 - 21) Abate M , Schiavone C, Di Carlo L, et al.“Prevalence of and risk factors for asymptomatic rotator cuff tears in postmenopausal women, Menopause .2014 Mar;21(3):275-80.[https://doi: 10.1097/GME.0b013e31829638e3](https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31829638e3)
 - 22) Park HB, Gwark JY, Im JH et al; Factors Associated with Atraumatic Posterosuperior Rotator Cuff Tears. *The Journal of Bone and Joint Surgery* August 15, 2018 Rotator Cuff Tears Vol 100 - Issue 16 - p 1397-1405 [http//doi: 10.2106/JBJS.16.01592](http://doi.org/10.2106/JBJS.16.01592)
 - 23) M. Abate, Di Carlo L , V Salini V et al. Risk factors associated to bilateral rotator cuff tears *OrthopTraumatol Surg Res* .2017 Oct;103(6):841-845.[http// doi: 10.1016/j.otsr.2017.03.027](http://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.03.027). Epub 2017 May 31.
 - 24) Indicazione (o controindicazione) al trattamento chirurgico in specifiche categorie di pazienti. Linee Guida SICSeG “Il trattamento chirurgico delle rotture della cuffia dei rotatori in età adulta” *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2021;47:6-25; [http// doi: 10.32050/0390-0134-318](http://doi.org/10.32050/0390-0134-318)
 - 25) R.T. Benson R.T, McDonnell SM, Knowles HJ et al.“Tendinopathy and tears of the rotator cuff are associated with hypoxia and apoptosis “, *J Bone Joint Surg Br.*, Mar. 2010 [http//doi: 10.1302/0301-620X.92B3.23074](http://doi.org/10.1302/0301-620X.92B3.23074).