

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI

Ciclo XXVI

Settore Concorsuale di afferenza: 06/M2 - MEDICINA LEGALE E DEL LAVORO

Settore Scientifico disciplinare: MED/44 - MEDICINA DEL LAVORO

FATTORI EZIOLOGICI DELLA SINDROME DEL TUNNEL
CARPALE: UNA REVISIONE SISTEMATICA CON META-ANALISI
DEGLI STUDI ANALITICI

Presentata da: Giorgia Valpiani

Coordinatore Dottorato

Chiar.mo Prof
Nicola Rizzo

Relatore

Chiar.mo Prof
Francesco Saverio Violante

Correlatore

Prof. Stefano Mattioli

Esame finale anno 2014

Indice

Introduzione.....	3
Obiettivi	4
1. Epidemiologia della sindrome del tunnel carpale.....	5
1.1. I <i>determinanti</i> della sindrome del tunnel carpale.....	7
1.1.1. <i>Fattori di rischio individuali</i>	8
1.1.2. <i>Fattori di rischio occupazionali</i>	13
1.2. Rassegna di recenti revisioni sistematiche e meta-analisi pubblicate.....	16
2. Gli studi analitici per la ricerca clinica.....	18
2.1. Architettura della ricerca clinica	18
2.2. Disegno degli studi caso-controllo	20
2.3. Disegno degli studi di coorte	22
2.4. Disegni di studio caso-controllo e coorte: un confronto	24
3. Revisioni sistematiche e meta-analisi	26
3.1. Elementi metodologici delle revisioni sistematiche	28
3.2. Le principali tecniche meta-analitiche utilizzate nelle revisioni sistematiche	29
3.2.1. <i>Calcolo della stima combinata dell'effetto</i>	31
3.2.2. <i>Analisi dell'eterogeneità tra gli studi</i>	33
3.2.3. <i>Indagare le cause dell'eterogeneità</i>	36
3.2.4. <i>Analisi di sensibilità</i>	38
4. Metodi.....	39
4.1. Definizione del quesito.....	39
4.2. Ricerca della letteratura	39
4.3. Criteri di inclusione/esclusione	44
4.4. Valutazione della qualità del <i>reporting</i> degli studi	45
4.5. La selezione degli studi.....	46
4.6. Estrazione dei dati	47
4.7. Analisi statistica	48
5. Risultati	49
6.1. Caratteristiche degli studi inclusi	52
6.2. Fattori di rischio personali.....	63
6.3. Fattori di rischio legati all'attività lavorativa.....	82
Discussione.....	89
Bibliografia	93
Allegato 1 - Il documento STROBE	105
Allegato 2 - Valutazione della qualità del reporting degli studi	107
Allegato 3 - Data extraction	111

Introduzione

L'implementazione e la valutazione di strategie e programmi efficaci in sanità passano attraverso l'applicazione del ragionamento scientifico che comprende l'uso sistematico di singoli dati, di sistemi d'informazione o, più in generale, dell'appropriato utilizzo della documentazione scientifica disponibile. In questo contesto, l'approccio *evidence-based* prevede l'uso integrato dell'epidemiologia ("metodo d'inchiesta" che fornisce dati essenziali su cui basare le decisioni), della letteratura biomedica per la documentazione delle prove di efficacia e degli strumenti per misurare i risultati e monitorare gli esiti delle azioni intraprese. Le revisioni sistematiche sono uno degli strumenti più noti e diffusi tra gli approcci *evidence-based* perché sono utilizzate per integrare l'esperienza clinica con prove di efficacia. La loro importanza ha portato alla creazione di una collaborazione tra ricercatori a livello internazionale, la *Cochrane Collaboration*. Attualmente, il database *Cochrane Library*¹ contiene 5.737 revisioni sistematiche e 2.351 protocolli di revisioni in corso². Le revisioni sistematiche sintetizzano e valutano criticamente in un unico documento gli esiti di tutti gli studi primari condotti su un quesito clinico o un intervento sanitario determinato e ben definito. Esse seguono dei protocolli standard, i cui elementi fondamentali sono: l'eshaustività della ricerca degli studi primari, la valutazione della qualità degli studi da includere e la possibilità di sintetizzare quantitativamente i risultati attraverso la meta-analisi. Nell'ultimo decennio, sono state pubblicate diverse revisioni sistematiche sui fattori eziologici della Sindrome del Tunnel Carpale (STC): nonostante studi pubblicati abbiano dimostrato l'esistenza di un'associazione *causale* tra fattori di rischio (occupazionali e personali) e l'insorgenza della STC sono ancora scarsamente studiati alcuni aspetti, soprattutto quelli legati alle misure antropometriche ed al rapporto

¹ <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>.

² Dati aggiornati al 10 ottobre 2013.

tra forza e ripetitività dei movimenti. Inoltre, le informazioni disponibili in letteratura non sono sempre esaurienti e la difficoltà di ottenere indicazioni complete e definitive da singoli studi, anche se ben condotti, limita la possibilità di utilizzare tali risultati. I risultati di questa ricerca contribuiranno a produrre indicazioni più chiare e precise, allo scopo di impostare al meglio l'attività di prevenzione e di indirizzare correttamente il percorso diagnostico, terapeutico e riabilitativo delle patologie muscolo-scheletriche degli arti superiori, come la STC.

Obiettivi

Questa tesi si propone di valutare la rilevanza dei determinanti³ di origine lavorativa e non lavorativa, nell'insorgenza della STC attraverso una revisione sistematica con meta-analisi dei risultati provenienti da studi primari di ricerca. Sono stati analizzati i risultati degli studi osservazionali di tipo analitico (in particolare, studi caso-controllo e studi di coorte) e, quando metodologicamente corretto, è stata condotta un'analisi quantitativa dei risultati degli studi (meta-analisi) attraverso opportune tecniche statistiche.

Gli obiettivi specifici di questo lavoro possono essere sintetizzati come segue:

- eseguire una revisione sistematica della letteratura seguendo una metodologia standardizzata e condivisa dalla comunità scientifica [Moher D et al., 2009; Liberati A et al., 2009] che consiste nella: definizione del quesito, ricerca sistematica della letteratura, definizione dei criteri di inclusione/esclusione degli studi, estrazione dei dati, sviluppo di una meta-analisi, discussione dei risultati;
- valutare la qualità del *reporting* delle pubblicazioni eleggibili utilizzando una *checklist* creata *ad-hoc* per la valutazione della qualità degli studi epidemiologici di tipo

³ Per *determinanti* si intendono quelle condizioni che determinano la natura e l'evoluzione della STC. I determinanti comprendono sia le condizioni o variabili associate alla malattia (comunemente definite "fattori di rischio") che le condizioni predisponenti e quelle precipitanti (caratteristiche legate all'attività lavorativa, contributo del sovraccarico biomeccanico di origine lavorativa, ecc.).

osservazionale (STROBE *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*, migliorare la descrizione degli studi clinici osservazionali in epidemiologia) [Vandenbroucke JP et al., 2007];

– quando metodologicamente appropriato, combinare i risultati degli studi selezionati producendo una singola stima (media ponderata) dell’effetto totale dell’esposizione tenendo in considerazione i pesi attribuiti agli studi, le singole stime e gli intervalli di confidenza.

1. Epidemiologia della sindrome del tunnel carpale

La STC, compressione del nervo mediano all’attraversamento del canale del carpo, è una delle più diffuse neuropatie periferiche e la più frequente tra quelle dell’arto superiore [Bland JD, 2007]. Questa patologia rappresenta un importante problema di salute pubblica poiché è una patologia disabilitante con costi elevati, sia sul piano personale (stress causato dal lavoro, insoddisfazione lavorativa dovuta alla disabilità, ecc.) che su quello socio-economico (assenze dal lavoro, perdita di produttività, ecc.) [Stapleton MJ, 2006; U.S. Bureau of Labor and Statistics, 2010]. Numerosi studi epidemiologici hanno stimato la prevalenza della STC nella popolazione generale, ma spesso sono limitati dalla scarsa numerosità del campione considerato, dall’inadeguato controllo dei fattori di confondimento e dalla mancanza di criteri diagnostici standardizzati; per questi motivi, non forniscono un quadro realistico del fenomeno nella popolazione generale. Inoltre, i dati di prevalenza o d’incidenza della STC non riportano risultati univoci; i dati sulla frequenza della malattia sono stimati utilizzando diversi criteri per la “definizione di caso”: la maggior parte degli studi pubblicati si basa sull’esito dell’esame clinico e sui test di conduzione nervosa. Meno numerosi sono gli studi di prevalenza basati sulla rilevazione di casi trattati chirurgicamente come pure gli studi che utilizzano dati raccolti tramite questionario auto-compilato, essendo tale strumento di rilevazione più soggetto a elevati

livelli di misclassificazione e quindi con una tendenza a sovrastimare il fenomeno [Thomsen JF et al., 2003]. La prevalenza di STC nella popolazione generale è stata stimata tra l'1 e il 5% [Atroschi I et al., 1999], mentre gli studi sulla sua incidenza riportano tassi che variano dal 0,5 al 3,8 per 1.000 anni-persona [Bland JD et al., 2003; Gelfman R et al., 2009; Mondelli M et al., 2002]. Uno studio di prevalenza effettuato dal 1983 al 1985 in Olanda riporta un tasso del 3,4% per le donne e dello 0,6% per gli uomini, ma si stima che la STC fosse presente in un ulteriore 5,8% delle donne non diagnosticata [de Krom MC et al., 1992]. L'incidenza media annuale, calcolata nel periodo 1961-1980 in Minnesota è di 149 ogni 100.000 abitanti/anno per le donne e di 52 per gli uomini, tasso grezzo 99 ogni 100.000 abitanti/anno [Stevens JC et al., 1988]. Uno studio sviluppato sui dati raccolti dal database clinico dell'area di studio epidemiologico di Marshfield nel Wisconsin ha fornito un valore d'incidenza di casi con diagnosi di STC probabile o certa, pari a 3,46 per 1.000 anni-persona (3,18 per i maschi e 3,73 per le femmine) andando da 0,26 per 1.000 soggetti di età inferiore ai 18 anni a 6,24 per i soggetti di età superiore ai 65 [Nordstrom DL et al., 1998]. In Italia, dati d'incidenza di STC derivano da un'indagine prospettica condotta presso il servizio di elettromiografia dell'Azienda Sanitaria Locale di Siena nel periodo 1991-1998; è stata calcolata un'incidenza di STC riferita alla popolazione generale di 1,39 per 1.000 anni-persona per i maschi e di 5,06 per le femmine [Mondelli M et al., 2002]. Sempre in Italia, è stato stimato per i casi di STC trattati chirurgicamente, un tasso d'incidenza pari a 1,1 per 1.000 anni-persona [Mattioli S et al., 2008]. La decade più rappresentata per entrambi i sessi è quella compresa fra 50 e 59 anni. L'incidenza della STC è circa tre volte più elevata nella donna (il rapporto medio delle incidenze F:M è di 3,8:1) ed è variabile a seconda dell'attività lavorativa svolta, fino a 60 casi ogni 100 lavoratori in particolari attività. L'eziologia della STC è complessa e multifattoriale: i determinanti ad essa associati possono essere sia individuali sia professionali, ovvero legati alle

caratteristiche dell'attività lavorativa delle persone affette o potenzialmente affette, da questa patologia. La letteratura internazionale ha mostrato come numerosi fattori di rischio soggettivi agiscano separatamente o in concorrenza tra loro nel favorire l'insorgenza della STC. La patogenesi occupazionale sembra però, essere la causa più frequente per il suo sviluppo. È stata dimostrata un'associazione con i lavori ripetitivi, sia in presenza che in assenza di impiego di forza elevata. È stato evidenziato che prolungati e/o ripetitivi movimenti di flesso-estensione del polso (in minor misura anche la flessione delle dita), provocano un aumento della pressione all'interno del tunnel carpale e che il ripetuto allungamento dei nervi e dei tendini che scorrono dentro il tunnel può dar luogo a un'infiammazione che riduce le dimensioni del tunnel determinando la compressione del nervo mediano. Anche alcune malattie sistemiche possono essere associate a tale condizione patologica (es. diabete mellito, artrite reumatoide, mixedema, amiloidosi), come pure situazioni fisiologiche (es. gravidanza, uso di contraccettivi orali, menopausa), traumi (es. pregresse fratture del polso con deformità articolari, ecc.), artriti e artrosi deformanti. Nei paragrafi seguenti verranno trattati in modo più approfondito i determinanti della STC.

1.1. I determinanti della sindrome del tunnel carpale

La STC, come gli altri disturbi dell'apparato muscolo-scheletrico, si sviluppa gradualmente nel tempo in quanto, per la sua natura multifattoriale, è determinata dalle caratteristiche soggettive dell'individuo, ma può anche essere il prodotto di quest'ultime con sollecitazioni meccaniche ripetute dovute alle caratteristiche dell'attività lavorativa degli individui. Il lavoro non è l'unica causa ma può svolgere un importante ruolo concausale. Le concause della STC possono essere classificate in:

a) *determinanti individuali (non occupazionale)*: sesso, età, familiarità per STC, fattori antropometrici (es. altezza, peso, circonferenza del polso, lunghezza dell'avambraccio,

ecc.) e le fratture pregresse del polso; patologie reumatiche come artrite reumatoide, le patologie endocrine e metaboliche come diabete, la gravidanza e la menopausa nella donna e le attività domestiche (es. lavare i piatti, stirare, fare giardinaggio, ecc.);

b) *determinanti di tipo occupazionale*: attività lavorative che prevedono movimenti con elevata ripetitività, alta frequenza e velocità di azione, uso di forza, posizioni incongrue, compressioni di strutture anatomiche, vibrazioni, esposizione a basse temperature, lavoro su turno o a ritmi vincolati.

1.1.1. Fattori di rischio individuali

SESSO. La STC colpisce più frequentemente le donne. Sono numerosi gli studi che riportano una maggior prevalenza della STC nella donna [Stevens JC et al., 1988; Mondelli M et al., 2002; Bland et al., 2003] con un rapporto M:F pari a 7,4 :1. Lo studio di de Krom [de Krom MC et al., 1992], realizzato tra il 1983 e il 1985 nella popolazione olandese, riporta una prevalenza della STC (i casi di STC erano definiti a partire dalla diagnosi clinica e da quella strumentale) pari al 5,8% per le donne e dello 0,6% per gli uomini. La maggior incidenza nel sesso femminile potrebbe essere causata da squilibri di tipo ormonale (es. conseguenti a gravidanze, uso di farmaci o presenza di altre malattie) indipendentemente dallo svolgimento di attività a rischio [Dias JJ et al., 2004; Ferry S et al., 2000; Hooftman WE et al., 2004; Treaster DE et al., 2004]; infatti, gli ormoni estrogeni sarebbero i responsabili di ritenzione di liquidi a livello del tunnel carpale e quindi di conseguente edema e compressione del nervo mediano all'interno del canale carpale. Basti pensare all'attenzione riportata dalla letteratura sull'utilizzo della pillola anticoncezionale nella donna giovane o della terapia estro progestinica sostitutiva in quella in menopausa come possibili concause della STC [Vessey MP et al., 1990; Stevens JC et al., 1992; Solomon DH et al., 1999; Ferry S et al., 2000]. Uno studio su gemelli ha suggerito che i fattori genetici possono spiegare fino alla metà delle STC nel sesso femminile, indipendentemente

dall'esposizione a fattori ambientali [Hakim AJ et al., 2002]. Oltre al sesso, possono essere considerati, com'è stato riportato da alcuni studi in letteratura, anche l'alto numero di figli e gli obblighi domestici [Roquelaure Y et al., 1997; Tang X et al., 1999; Ferry S et al., 2000; Giersiepen K et al., 2000].

ETA'. L'incidenza di STC aumenta con l'aumentare dell'età ed è virtualmente sconosciuta al di sotto dei vent'anni. Alcuni studi epidemiologici indicano che la STC si presenta più frequentemente in età adulta, prevalentemente tra i 30 e i 50 anni di età, invece la STC occupazionale si presenta più precocemente, anche in età giovanile e comunque in forte relazione con la tipologia della mansione, dell'intensità e della modalità lavorativa [Becker J et al., 2002]. Bland *et al.*, nel suo lavoro del 2005, ha identificato due gruppi di persone: un gruppo mostrava una forte prevalenza del sesso femminile e un picco d'incidenza di STC a 50-54 anni, mentre l'altro aveva una più uniforme distribuzione per genere e un picco in corrispondenza della decade 75-85 anni. Inoltre, la STC nei pazienti ultrasessantenni era associata a un'anormalità delle conduzioni nervose più gravi, con un più frequente coinvolgimento bilaterale e con la tendenza a evolvere in una forma progressiva e non remittente [Bland JD, 2005].

FAMILIARITÀ PER STC. La predisposizione genetica è considerata un importante fattore di rischio per l'insorgenza della STC. Sembrerebbe inoltre che ci sia una considerevole variabilità genetica nelle dimensioni del tunnel carpale, sebbene queste ipotesi siano, ad oggi, ancora da testare [Hakim AJ et al., 2002].

FATTORI ANTROPOMETRICI. L'altezza, il peso, l'Indice di Massa Corporea⁴ (IMC), le dimensioni del polso e dell'avambraccio sono alcuni fattori antropometrici che possono determinare lo sviluppo della STC. Nello studio di Mattioli S *et al.*, l'autore mostra che "essere alti" è un fattore protettivo per lo sviluppo della STC (maschi >175cm, femmine

⁴ http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (ultimo accesso 05/08/2013).

>165cm) anche stratificando per IMC [Mattioli et al., 2007]. È stata considerata, inoltre, la possibilità che un IMC sopra i limiti e una bassa statura potrebbero essere correlati a caratteristiche antropometriche dell'avambraccio e della mano, come ad esempio, la lunghezza dell'avambraccio e la circonferenza del polso; un valore elevato di IMC e un polso robusto sembrano essere fattori predisponenti la STC, specialmente se combinati tra loro [Violante FS et al., 2005]. È documentato un eccesso di rischio per un decorso più severo di STC negli individui con un più alto *wrist index*; questo potrebbe essere collegato alle relazioni statiche e dinamiche che intercorrono tra strutture quali il legamento del carpo e il nervo mediano [Kouyoumdjian JA et al., 2002] o a variazioni nelle dimensioni di tendini e muscoli [Mattioli S et al., 2007]. Un'altra ipotesi è quella per cui forma e dimensioni particolari della mano e del polso obbligherebbero questi soggetti ad esercitare una forza maggiore, facendo aumentare la pressione all'interno del canale del carpo [Boz C et al., 2004].

GRAVIDANZA. Dati di letteratura riportano una prevalenza di STC in gravidanza che varia da meno dell'1% a circa il 60%, a seconda del tipo di studio, dei criteri diagnostici utilizzati e del metodo di arruolamento delle pazienti. La STC che esordisce durante la gravidanza ha un decorso benigno, con una remissione spontanea dei sintomi; non è inoltre da considerare rischiosa per un'eventuale persistenza di malattia, nonostante circa la metà delle pazienti può continuare ad accusare sintomi minori [Hakim et al., 2002]. In uno studio pubblicato [Mattioli S et al., 2007] è stato dimostrato che un aumento del rischio di STC in gravidanza è attribuibile ai cambiamenti fisiologici nella produzione di ormoni e all'aumento di massa corporea durante la gravidanza. L'analisi univariata ha evidenziato un aumento del rischio di trattamento chirurgico per STC nelle donne con tre o più figli, ma l'associazione non è risultata significativa nell'analisi multivariata. Nello studio di Mondelli *et al.*, gli autori hanno mostrato in accordo con la letteratura, come la STC in

gravidanza fosse spesso bilaterale e tendesse a colpire più severamente la mano dominante [Mondelli M et al., 2007]. Lo studio aveva come obiettivo quello di determinare se sviluppare una STC durante la gravidanza poteva essere un rischio per una STC persistente negli anni seguenti al parto. La diagnosi di STC è stata fatta secondo i criteri dell'*American Academy of Neurology*⁵, che includono storia clinica, sintomi e l'evidenza di un rallentamento della conduzione nella parte distale del nervo mediano. L'esordio era di solito nel terzo trimestre di gravidanza e alcune donne avevano accusato gli stessi sintomi nelle gravidanze precedenti, o, più modestamente, quando non erano incinte. Il 66% delle donne presentava solo sintomi senza deficit motori o sensoriali. Un anno dopo il parto, era evidente un consistente miglioramento soggettivo, clinico ed elettrofisiologico. Soltanto una donna era ricorsa all'intervento chirurgico per STC. Dopo il parto, la velocità di conduzione del nervo mediano era ritornata entro i limiti normali solo nel 16% delle donne. Avendo esteso il follow-up a tre anni, è risultato evidente che il miglioramento dei sintomi era consistente, ma soltanto la metà delle pazienti era completamente libera da sintomi mentre il 7% delle donne erano peggiorate.

DIABETE MELLITO. La prevalenza di diabete mellito tra i soggetti affetti da STC varia dal 3% al 5% [Atroshi I et al., 1999; Geoghegan JM et al., 2004]. Il diabete è considerato un fattore di rischio per STC bilaterale ma non rappresenta una causa primaria di STC nei diabetici. Inoltre, accade spesso che soggetti diabetici presentino un IMC elevato e l'associazione tra questi due determinanti può avere un effetto confondente nel manifestarsi della patologia. Questo scenario è particolarmente evidente nel caso di diabete mellito tipo II e obesità [Becker J et al., 2002].

ALTRE PATOLOGIE SISTEMICHE. Oltre al diabete mellito sono state analizzate altre malattie sistemiche come l'artrite reumatoide, ipo/ipertiroidismo, amiloidosi, ecc. [Dieck

⁵ AAN (American Academy of Neurology): Practice parameter for carpal tunnel syndrome (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1993; 43: 2406-9.

GS et al., 1985; Stevens JC et al., 1992; Solomon DH et al., 1999; Karpitskaya Y et al.; 2002; Geoghegan JM et al., 2004; de Krom MC et al., 1990]. I risultati non dimostrano un'associazione forte [Atroshi I et al., 1999], o comunque, queste patologie sembrano esercitare un'influenza degna di nota solo nelle donne con più di 52 anni [Mattioli S et al., 2007].

USO DI FARMACI. L'uso d'insulina e d'ipoglicemizzanti orali è risultato associato alla STC; lo stesso vale per l'utilizzo di tiroxina. Non c'è invece accordo sull'aumento del rischio di STC correlato con la somministrazione di contraccettivi orali, terapia ormonale sostitutiva e corticosteroidea. Nello studio di Ferry *et al.*, gli autori evidenziano un aumento del rischio di STC nelle donne che avevano fatto uso di contraccettivi orali per meno di quattro anni; questo legame non è stato però confermato nell'analisi multivariata [Ferry S et al., 2000]. L'aumento del rischio di STC sembrava essere associato anche al trattamento farmacologico con corticosteroidi [Solomon DH et al., 1999].

ABITUDINE AL FUMO. L'abitudine al fumo è associata a un modesto aumento del rischio di STC [Violante FS et al., 2007], ma esistono anche studi che mostrano una relazione inversa e cioè che il fumo induce una diminuzione del rischio di STC [Karpitskaya Y et al., 2002]. Altri studi giustificano questa debole associazione attribuendo al fumo un decremento della velocità di conduzione del nervo mediano [Nathan PA et al., 1996a]. Una recente meta-analisi sulla relazione tra esposizione al fumo e insorgenza di STC effettuata considerando studi caso-controllo, coorte e *cross-sectional*⁶, ha mostrato come solo la sintesi quantitativa degli studi *cross-sectional* indicasse un'associazione positiva tra fumo e STC (*pooled odds ratio* = 1,99); questa evidenza non si è riscontrata per i lavori condotti con disegni di studio tipo coorte o caso-controllo. L'autore suggerisce di indagare la forza della relazione

⁶ Vedi paragrafo "Architettura della ricerca clinica"

causale tra esposizione al fumo e insorgenza di STC attraverso la conduzione di studi caso-controllo e di coorte adeguatamente disegnati [Pourmemari MH et al., 2013].

1.1.2. Fattori di rischio occupazionali

L'esistenza di una relazione causale fra insorgenza di STC e attività lavorativa è stata evidenziata in numerose ricerche [Silverstein B et al., 1998; Hagberg M et al. 1992; Palmer KT et al., 2007; van Rijn RM et al. 2009]. I lavoratori più a rischio di sviluppare la STC sono coloro che eseguono lavori manuali a movimenti ripetuti (addetti alle operazioni di assemblaggio a catena, di cassa, di taglio e cucito, di lavaggio e stiratura, di preparazione di cibi, di macelleria, di confezionamento, di carpenteria, lavori che prevedono l'uso prolungato del personal computer e l'uso di particolari strumenti musicali) [Hagberg M et al., 1992; Rossignol M et al., 1997]. L'industria degli alimenti, dei servizi, i trasporti, l'industria delle costruzioni sono alcune delle attività in cui si è osservata una più elevata prevalenza della STC [Tanaka S et al., 1995]. La prevalenza della STC occupazionale è molto variabile: i dati di letteratura riportano valori compresi tra lo 0,6% e il 61% a seconda delle diverse categorie professionali considerate [Hagberg M et al., 1992]. Lo statunitense *National Institute of Occupational Safety and Health*⁷ (NIOSH) sottolinea l'esistenza di una forte associazione fra l'esecuzione di movimenti ripetitivi, movimenti eseguiti con uso di forza, esposizione a vibrazioni trasmesse a mano/braccio e STC, correlazione resa ancora più forte in caso di compresenza di questi fattori o della loro combinazione con la postura del polso non neutra [Bernard B et al., 1997; Abbas et al., 1998]. Secondo il NIOSH il 50% dei casi di STC in età lavorativa è riconducibile a cause occupazionali, mentre il 10% si presenta in soggetti che non svolgono attività lavorative ritenute a rischio [Bernard B, 1997]. Il dato sulla prevalenza di STC in età lavorativa fornito dal NIOSH dovrebbe essere preso con cautela poiché si basa sui risultati di un solo studio

⁷ <http://www.cdc.gov/niosh/> (ultimo accesso 25/09/2013).

condotto nella contea di Santa Clara in California. Nel 1988 Stevens JC *et al.* hanno pubblicato uno studio longitudinale eseguito su 1.016 pazienti della *Mayo Clinic* dal 1961 al 1980 che dimostra un'incidenza di STC nella popolazione di Rochester (Minnesota) di 1 caso ogni 1.000 persone l'anno; tale incidenza era circa tre volte maggiore nelle donne rispetto agli uomini ed ha mostrato un andamento crescente durante il corso dello studio con un incremento più accentuato nell'ultimo quinquennio (1976-1980) [Stevens JC *et al.*, 1988]. Diversi sono gli studi riguardanti gruppi occupazionali che hanno considerato mansioni e attività lavorative che comportavano per loro natura carichi e frequenze elevate o posture di lavoro incongrue; i dati di prevalenza, come atteso, sono stati superiori a quelli della popolazione generale: per gli addetti dell'industria del confezionamento carni si stimavano prevalenze di STC variabili dall'11% al 21% [Gorsche RG *et al.*, 1999; Isolani L *et al.*, 2002], per gli addetti ai mattatoi dal 5% all'8% a seconda della mansione [Frost P *et al.*, 1998], per i lavoratori dell'industria metallurgica il 12% [Forde MS *et al.*, 2005], per i dentisti i dal 3% all'8% [Anton D *et al.*, 2002; Hamann C *et al.*, 2001]; per gli addetti dell'industria delle calzature è stata stimata una prevalenza che variava dal 12% fino a oltre il 20% [Roquelaure Y *et al.*, 2001 e 2002], per gli infermieri anestesisti una prevalenza del 16% [Diaz JH, 2001] mentre quella dei tessitori di tappeti è stata stimata intorno al 21% [Budak F *et al.*, 2001]. Meno numerosi sono gli studi d'incidenza basati prevalentemente sulla definizione di casi di STC trattati chirurgicamente: questi studi forniscono stime dell'incidenza di STC caratterizzati da un'ampia variabilità geografica. Nello studio di Franklin *et al.*, gli autori hanno ricercato i casi di STC occupazionale denunciati all'ente assicurativo per gli infortuni e le malattie professionali dello Stato di Washington nel periodo 1984-1988. Riferendosi ad una popolazione lavorativa di più di un milione di soggetti impiegati in molteplici settori lavorativi hanno riscontrato un tasso di incidenza di STC occupazionale pari a 2 nuovi casi ogni 1.000 lavoratori/anno. Lo studio riporta anche i

tassi d'incidenza suddivisi per specifici settori lavorativi: i valori più alti si hanno nel settore della macellazione carni e confezionamento crostacei (tassi d'incidenza pari a 25 casi ogni 1.000 lavoratori/anno) [Franklin GM et al., 1991]. Nello studio italiano denominato *Occupational Carpal Tunnel Syndrome Observational Prospective Unified Study* (OCTOPUS), negli anni 2000-2003 sono stati arruolati circa 3.000 soggetti appartenenti a diversi settori lavorativi distribuiti nel nord-est del Paese [Violante FS et al., 2007]. Nel 2008 lo studio è proseguito allungando il periodo di follow-up. Lo studio riporta i valori dell'*incidence rate ratio* calcolati con un modello di regressione di Poisson utilizzando come potenziali confondenti o modificatori di effetto, i fattori di rischio individuali e quelli legati all'attività lavorativa. Nello studio di *follow-up*, gli autori hanno stimato, secondo il metodo ACGIH⁸, il rischio biomeccanico (forza, ripetitività, postura, vibrazioni) associato alle attività lavorative e ai compiti specifici svolti nei diversi ambienti di lavoro [Bonfiglioli R et al., 2013]. Nella popolazione generale, l'incidenza di STC è maggiore nelle donne, ma, se si considera il rischio professionale, la differenza d'incidenza fra i due sessi si attenua; la divisione tra i sessi nelle attività lavorative, fa sì che molto spesso le donne siano impiegate in attività ripetitive in misura maggiore rispetto agli uomini. Da questa evidenza, alcuni epidemiologi hanno ipotizzato che la maggiore incidenza di casi di STC nella popolazione femminile sia dovuta anche all'impiego lavorativo. E' verosimile che sia fattori legati al sesso, sia le diverse tipologie occupazionali determinino la differente incidenza della patologia tra maschi e femmine. Rivestono un ruolo non di minore importanza nel manifestarsi della STC anche i fattori ergonomici, psico-sociali ed organizzativi [Knardahl S, 2005], la frequenza e la durata delle operazioni svolte e la breve durata delle pause lavorative [Leclerc A et al., 1998;

⁸ Classificazione proposta dall'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH). L'ACGIH pubblica in particolare i limiti di soglia (TLV=*threshold limit value*) per le sostanze ed in particolare anche per i cancerogeni. La classificazione dell'ACGIH è suddivisa in cinque categorie: A1) carcinogeno riconosciuto per l'uomo. A2) carcinogeno sospetto per l'uomo. A3) carcinogeno per l'animale. A4) non classificabile come cancerogeno per l'uomo. A5) non sospetto come cancerogeno per l'uomo.

Roquelaure Y et al., 1997; Szabo RM, 1998; Thomsen JF et al., 2002; Viikari-Juntura E et al., 1999].

1.2. Rassegna di recenti revisioni sistematiche e meta-analisi pubblicate

Nell'ultimo ventennio, sono state pubblicate revisioni sistematiche (con e senza meta-analisi) condotte allo scopo di indagare l'associazione tra i fattori di rischio occupazionali e non occupazionali e l'insorgenza della STC [Hagberg M et al., 1992; Abbas MA et al., 1998; Mondelli et al., 2007; Palmer KT et al., 2007; Thomsen JF et al., 2008; van Rijn RM et al., 2009]; nell'ultimo biennio ne sono state pubblicate almeno cinque [Dick FD et al., 2011; Barcenilla et al., 2012; Spahn G et al., 2012 Part I e Part II; Pourmemari MH et al., 2013]. Nel 2012, Spahn G *et al.* hanno pubblicato due lavori in lingua tedesca: il primo lavoro ha svolto un'analisi quantitativa dei risultati derivanti da pubblicazioni che indagavano la relazione tra fattori di rischio personali e l'insorgenza della STC, il secondo ha analizzato le sole esposizioni tipo occupazionale [Spahn G et al., 2012 - Part I. General factors; Spahn G et al., 2012 - Part II. Occupational risk factors]. I due lavori hanno considerato 87 studi (60 di prevalenza, 20 di incidenza e 7 che stimavano sia la prevalenza che l'incidenza di STC): nel primo lavoro sono stati considerati sia studi trasversali che longitudinali e sono stati stimati i pesi dei fattori di rischio individuale associati alla STC (sesso femminile, età avanzata, sovrappeso od obesità, presenza di diabete mellito, abuso di bevande alcoliche e altre). Nella seconda parte invece, gli autori hanno cercato di stimare la prevalenza o l'incidenza di STC per specifici settori professionali. Non riuscendo a fornire dati stratificati per attività, gli autori hanno identificato i carichi manuali che presentavano un rischio significativamente più alto o un'associazione significativa con la STC; nel lavoro sono stati valutati anche i movimenti ripetitivi, il grado di flessione del polso, l'uso della forza e l'esposizione a vibrazioni. Questi ultimi fattori essendo

solitamente combinati tra loro, durante l'attività lavorativa, concorrono in maniera additiva allo sviluppo della STC. Per questo motivo, gli autori suggeriscono che può essere utile utilizzare strumenti come il Valore Limite di Soglia (*Threshold Limit Value*, TLV) proposto dell'*American Conference of Industrial Hygienists* (ACGIH), basato sulla valutazione del livello di attività manuale (*Hand Activity Level*, HAL) e della forza manuale di picco (*Peak Force*, PF) per la valutazione del rischio da sovraccarico biomeccanico dell'arto superiore. In una recente pubblicazione, Pourmemari MH *et al.* hanno stimato l'entità dell'associazione tra esposizione al fumo e l'insorgenza della STC attraverso una meta-analisi di cinque studi *cross-sectional*, cinque studi caso-controllo e tre studi di coorte. Gli autori, nella parte dedicata alla discussione, riflettono sulle caratteristiche del tipo di studi considerati e sulla loro qualità metodologica: negli studi *cross-sectional* i fattori di confondimento sono meglio controllati rispetto agli studi caso-controllo o studi di coorte; inoltre, gli studi caso-controllo sono affetti da *selection bias* e gli autori avanzano l'ipotesi che questo tipo di disegno di studio tenda a sottostimare i casi di STC. Un altro limite osservato, riguarda la variabilità nella definizione di caso di STC (definiti dai sintomi, dall'esame elettromiografico oppure *self-reported*) [Pourmemari MH *et al.*, 2013]. Nella parte conclusiva dell'articolo, gli autori scrivono: “[...] In conclusion, we found an association between smoking and STC in cross-sectional studies only. This evidence is insufficient to conclude that there is an association between smoking and STC. This association should be further explored in appropriately designed case-control and cohort studies. It is recommended that the control population for case-control studies be drawn from the normal population. [...]” [Pourmemari MH *et al.*, 2013 pag 5]. Da quest'ultima considerazione, emerge la necessità, già riportata da altri autori, di disporre di informazioni più complete ed attendibili ma soprattutto derivanti da studi epidemiologici ben condotti che siano in grado di misurare la reale componente da attribuire all'attività

lavorativa nella comparsa della STC. In letteratura, infatti, esistono diversi studi caso-controllo e pochi studi di coorte che analizzano i fattori di rischio individuali, legati quindi alle caratteristiche antropometriche e cliniche dei soggetti; mancano invece studi di coorte di tipo prospettico che studiano i determinanti legati alle caratteristiche lavorative che concorrono all'insorgenza della STC.

2. Gli studi analitici per la ricerca clinica

Nei prossimi paragrafi saranno passate in rassegna le principali caratteristiche degli studi epidemiologici di tipo analitico (in particolare quelle dei disegni di studio caso-controllo e di coorte) con lo scopo di mettere in evidenza gli elementi fondamentali che devono possedere gli studi con elevata qualità metodologica. Esistono in letteratura degli strumenti (es. *checklist*) che supportano l'attività dei ricercatori nella valutazione della qualità dei disegni di studio nelle ricerche osservazionali in ambito biomedico; un esempio di *checklist* è il *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS⁹ *newcastle - ottawa quality assessment scale for case-control studies and cohort studies*) [Stang A, 2010]. Uno degli strumenti più diffusi è una *checklist* proposta da un gruppo di ricercatori il cui contenuto è stato formalizzato nel documento STROBE, progetto nato con lo scopo di sviluppare raccomandazioni su ciò che dovrebbe essere incluso in una descrizione accurata e completa di uno studio osservazionale. I contenuti della *checklist* STROBE saranno trattati in modo più approfondito nel paragrafo "Valutazione della qualità del *reporting* degli studi".

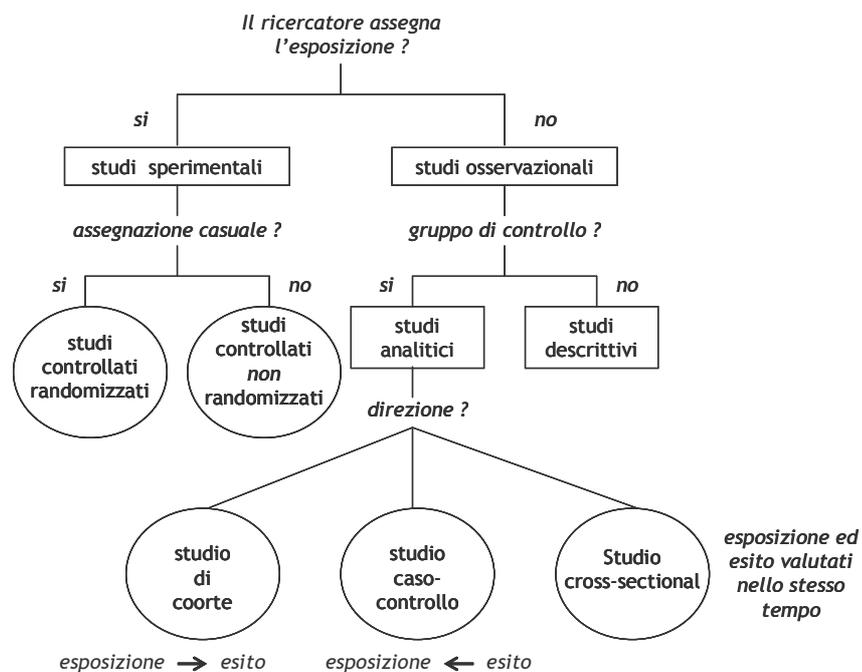
2.1. Architettura della ricerca clinica

L'architettura della ricerca clinica è fortemente condizionata dalle regole metodologiche della ricerca e dell'epidemiologia clinica. Analogamente alle scienze biologiche che suddividono il proprio ambito d'indagine nel regno animale e in quello vegetale, anche la

⁹ http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (ultimo accesso 07/08/2013).

ricerca epidemiologica si basa su due principali metodologie: gli studi sperimentali e gli studi osservazionali. Gli studi sperimentali, denominati anche *trial* o sperimentazioni cliniche, sono caratterizzati dall'intervento attivo dello sperimentatore e sono prevalentemente di tipo prospettico. Gli studi osservazionali, invece, sono caratterizzati dall'assenza di un intervento attivo da parte dei ricercatori che si limitano ad osservare i fenomeni (il ricercatore non assegna il soggetto ad alcuna esposizione). L'algoritmo di classificazione dei diversi tipi di ricerca clinica proposto da Grimes *et al.* nel suo lavoro del 2002, sintetizza graficamente le principali differenze tra gli studi sperimentali e quelli osservazionali (Figura 1) [Grimes DA et al., 2002(a)].

Figura 1 Algoritmo per la classificazione dei tipi di ricerca clinica



Negli ultimi anni l'equilibrio tra queste due modalità di indagine (sperimentale ed osservazionale) si è andato modificando. Per lungo tempo, gli studi sperimentali sono stati considerati il *gold standard* della ricerca scientifica e l'unica vera formula di indagine epidemiologica possibile, mentre gli studi osservazionali hanno avuto un'importanza marginale. Dagli anni novanta, l'interesse scientifico nei confronti degli studi osservazionali è notevolmente aumentato [Grimes DA et al., 2002(b); Grimes DA et al., 2002(c); Schulz KF et al., 2002]. Le ragioni di questo cambiamento potrebbero essere

riconducibili ad un aumento delle necessità conoscitive del mondo della sanità ed alla contemporanea inadeguatezza degli studi sperimentali nel rispondere al complesso delle esigenze espresse [Black N, 1996; Stephenson J et al., 1998]. Gli studi osservazionali possono essere distinti in due grandi categorie: a) studi descrittivi, che comprendono lo studio ecologico (spesso considerato come lo studio descrittivo “per eccellenza”), i *case report* (descrizione dettagliata di segni e sintomi o risultati di laboratorio di un caso tipico), i *case series* (descrizione dettagliata di segni e sintomi o risultati di laboratorio di un elevato numero di casi); b) studi analitici, che includono: studi *cross-sectional*¹⁰, gli studi di coorte e gli studi caso-controllo. Gli studi epidemiologici analitici rivestono grande importanza poiché sono considerati probanti e possono essere condotti in situazioni in cui la distribuzione del fattore in studio (tipicamente un’esposizione) non può essere controllata dal ricercatore. Gli studi analitici si differenziano dagli studi descrittivi perché, come mostrato in Figura 1, nei primi è presente un gruppo di confronto e perché il ricercatore non si limita ad osservare e a descrivere il fenomeno, ma attraverso tecniche statistiche è in grado di quantificare la forza e la direzione dell’associazione tra esposizione a fattori di rischio e l’insorgenza della malattia.

2.2. Disegno degli studi caso-controllo

Il disegno di studio caso-controllo è utilizzato per investigare ed ottenere, in tempi relativamente brevi ed a costi contenuti, informazioni attendibili sui fattori eziopatogenetici di una malattia. Questo tipo di studio è utilizzato soprattutto nel campo delle malattie rare o delle malattie croniche in quanto la loro bassa incidenza rende

¹⁰ Gli studi *cross-sectional* (o studi trasversali) sono denominati anche studi “puntuali” perché esposizione ed esiti sono misurati contemporaneamente. Essi valutano la presenza di un’associazione tra possibili cause ed effetto (es. aumento dei livelli di colesterolemia ed evidenza elettrocardiografica di patologie cardiache) ma non è possibile verificare la loro relazione temporale (es. se un aumento colesterolo precede/segue l’insorgenza di patologie cardiache). A seconda del metodo di analisi dei dati adottato gli studi *cross-sectional* vengono inclusi nella famiglia degli studi descrittivi o in quella degli studi analitici [Grimes DA et al., 2004(b)]. Per questo progetto di ricerca non saranno considerati i lavori condotti con disegno di studio *cross-sectional* perché non sono sempre in grado di cogliere la relazione temporale tra una o più cause (esposizione) ed insorgenza di malattia (effetto).

praticamente impossibile l'uso di studi di tipo longitudinale (come gli studi di coorte). La caratteristica fondamentale dello studio caso-controllo è la misura dell'esposizione pregressa (ovvero l'esposizione a cui i soggetti in studio sono stati sottoposti nel passato), effettuata separatamente in due gruppi diversi, i casi (soggetti che si sono ammalati della patologia in studio) e i controlli (i soggetti che presentano le stesse caratteristiche dei primi, ma dai quali differiscono solo per il fatto che non presentano la malattia in studio o una condizione ad essa correlata). In generale, l'informazione sull'avvenuta esposizione e sui possibili fattori associati alla patologia in studio è raccolta mediante la somministrazione di un questionario. Talvolta, al questionario si aggiungono informazioni sulle caratteristiche cliniche, abitudini di vita, analisi genetiche, ecc. del soggetto in studio. La rilevanza clinica e metodologica dello studio dipende principalmente dalla corretta selezione dei casi e dei controlli: la definizione di *caso* dovrebbe essere descritta nel protocollo di studio e dovrebbe dichiarare in modo esaustivo i criteri d'inclusione ed esclusione dei soggetti. Il disegno di studio prevede che per ogni caso sia selezionato almeno un controllo (meglio se più di uno); la tecnica per la selezione è il *matching*, ovvero l'appaiamento: per ogni soggetto malato (*caso*) si seleziona un soggetto "sano" (*controllo*) che abbia le stesse caratteristiche ritenute rilevanti ai fini dello studio (es. età, sesso, ecc.). Lo studio dell'associazione tra esposizione a fattori di rischio e sviluppo della malattia si realizza nella ricerca di quanti casi sono stati esposti in modo differente rispetto ai controlli ad uno o più fattori di rischio. Esiste un'associazione tra malattia e fattore di rischio quando la percentuale degli esposti tra i casi è significativamente maggiore di quella degli esposti nel gruppo di controllo. In questo caso, l'*Odds Ratio* (OR)¹¹ è

¹¹ L'*odd* rappresenta il rapporto tra una probabilità (in genere stimata da una proporzione) e il suo complemento a 1. In epidemiologia, vengono ampiamente impiegati: (a) l'*odd* di rischio, definito come il rapporto tra il rischio ed il suo complemento a 1, (b) l'*odd* di prevalenza, ottenuto dal rapporto tra la proporzione di soggetti affetti da una determinata patologia (casi prevalenti), rispetto a quelli non affetti (oppure, più semplicemente, dal numero di malati diviso quello dei non malati), (c) l'*odd* di esposizione,

superiore ad 1. Nello studio caso-controllo non si ha la possibilità di misurare direttamente il rischio negli esposti e nei non esposti, ma si deve procedere misurando l'esposizione nelle due categorie di malattia (casi e controlli). L'OR così ottenuto, che è un OR di esposizione (*exposure odds ratio*), può essere utilizzato per stimare il corrispondente OR di rischio, che a sua volta è uno stimatore del rischio relativo. La presenza di un'associazione statisticamente significativa non implica necessariamente l'esistenza di un effetto clinicamente rilevante [Sterne JA et al., 2001]¹².

2.3. Disegno degli studi di coorte

Nell'ambito degli studi osservazionali, lo studio di coorte (o studio di *follow-up*) è considerato lo studio analitico per eccellenza, poiché permette di osservare l'insorgenza della patologia dopo l'avvenuta esposizione, di misurare quindi i tempi di esposizione e di ottenere stime di associazione tra esposizione e occorrenza di una determinata patologia, confrontando gruppi di esposti e di non- esposti. Si tratta quindi dello studio osservazionale che più assomiglia ad un esperimento. Le metodologie statistiche adottate nello studio di coorte osservazionale o in quello sperimentale sono simili, in quanto, l'osservazione viene pianificata come un vero e proprio esperimento. Gli obiettivi dello studio sono però diversi: gli studi di coorte in ambito osservazionale misurano l'associazione tra l'esposizione a fattori potenzialmente nocivi (fattori di rischio, come esposizioni o fattori genetici) o (più raramente) potenzialmente benefici (fattori protettivi) e la probabilità o rischio di sviluppare una determinata patologia; gli studi di coorte in ambito sperimentale valutano prevalentemente l'efficacia di trattamenti e i loro eventuali effetti collaterali.

ottenuto dal rapporto tra la proporzione di esposti e di non esposti. Negli studi caso-controllo l'OR viene ricavato dal rapporto tra due *odds*, a loro volta ottenuti dal rischio di contrarre una determinata patologia in due distinte popolazioni (tipicamente esposti e non-esposti).

¹² Il dibattito sullo stretto rapporto esistenziale tra la significatività statistica e la rilevanza clinica è da tempo in essere. Altman sostiene che l'assenza di evidenza non è evidenza di assenza: un risultato non significativo non è sinonimo di studio negativo o di non effetto; tutto quello che si può dire è che manca l'evidenza di un effetto [Altman DA et al., 1995].

Sulla base della selezione dei soggetti si distinguono diverse tipologie di coorti¹³, tra cui le due principali sono: la coorte chiusa e la coorte aperta. Nella coorte chiusa il campione in studio viene identificato interamente in un preciso istante temporale e, solitamente, vengono identificati simultaneamente i fattori di interesse per lo studio, ovvero la presenza di esposizioni in soggetti sani oppure il tipo di trattamento per quanto riguarda gli studi clinici. I soggetti vengono quindi seguiti nel tempo per rilevare la comparsa dell'evento di interesse (patologie, decesso, ricadute o recidive negli studi clinici). L'uscita di un soggetto dallo studio può avvenire perché lo studio si è concluso, oppure per manifestazione dell'evento d'interesse. In uno studio di coorte chiusa è possibile stimare direttamente la probabilità del verificarsi degli eventi d'interesse durante il periodo di osservazione calcolando la frequenza con cui tali eventi si sono verificati al termine di tale periodo. Tale probabilità prende il nome di *rischio*. Il rapporto tra tali rischi denominato *Rischio Relativo* (RR) è la misura dell'associazione tra l'avvenuta esposizione e la probabilità di comparsa della malattia. Il RR assume valori vicini all'unità se non vi è associazione tra il fattore in studio e la probabilità d'insorgenza della patologia, mentre valori superiori a uno sono osservati per quei fattori (i fattori di rischio) che sono associati a tali patologie. Valori compresi tra zero e uno saranno invece osservati per fattori inversamente associati al rischio (i fattori protettivi). Le stime del rischio sono condizionate alla durata del tempo di osservazione (periodo di *follow-up*); per questo motivo il rischio può essere definito come *probabilità di transizione* (probabilità d'insorgenza di una determinata patologia oppure probabilità di morire per una determinata causa) condizionata al tempo di osservazione. In una coorte aperta, invece, la perdita del soggetto durante il *follow-up* (*lost to follow-up*) può avvenire anche per motivi diversi dalla fine del periodo di osservazione o dal manifestarsi

¹³ In epidemiologia, una coorte si definisce molto in generale come “un dato gruppo di individui che vengono seguiti o controllati durante un determinato periodo di tempo” [Last JM, 1995; Samet JM et al., 1998]. “Tipicamente una coorte comprende persone con caratteristiche comuni come fattori di esposizione [...]” [Rothman K, 1998].

dell'evento d'interesse. Ad esempio, il soggetto può risultare perso al *follow-up* (per esempio dopo un cambio di residenza) oppure può decedere per cause diverse da quella in studio. In tal caso, il tempo di osservazione si definisce troncato (*censored*). Un caso particolare di coorte aperta è la coorte dinamica che è costituita da individui che possono cambiare nel tempo, per movimenti naturali, anagrafici o amministrativi¹⁴. In genere, la presenza del troncamento impedisce di produrre stime dirette del rischio, poiché i tempi di osservazione per i diversi soggetti sono diversi. Una possibilità per ottenere stimatori di RR è quella di stimare un'altra fondamentale grandezza utilizzata in epidemiologia, il *tasso* (in inglese *hazard*).

2.4. Disegni di studio caso-controllo e coorte: un confronto

Lo studio caso-controllo differisce dallo studio di coorte, in quanto quest'ultimo raccoglie informazioni su una o più coorti non affette dalla patologia in studio, che viene seguita nel tempo (*follow-up*) per misurare l'occorrenza del fenomeno [Jepsen P et al., 2004]. Con uno studio di coorte è conveniente studiare diverse malattie in relazione ad una data esposizione. Con uno studio caso-controllo è conveniente studiare diverse esposizioni in relazione ad una singola malattia [Rothman K, 1998]. In alcune condizioni lo studio di coorte può essere di difficile realizzazione. In particolare, per lo studio di patologie a lunga latenza può necessitare di un tempo di osservazione estremamente prolungato. Inoltre, esso comporta costi piuttosto elevati e presenta il limite di poter indagare una sola (o pochissime) esposizioni alla volta, per cui in genere non può essere impiegato per generare nuove ipotesi. Al contrario, lo studio caso-controllo, anche se molto più esposto al rischio della presenza di fattori che possono introdurre distorsioni sistematiche (*bias*) nelle stime, presenta il vantaggio di risultare realizzabile in condizioni in cui lo studio di coorte non può essere effettuato, ad esempio quando non si conosce la dimensione della popolazione

¹⁴ Un esempio sono le coorti occupazionali. Una coorte lavorativa, infatti, si può formare solo in piccola parte al momento dell'apertura di uno specifico impianto (assunzione). In genere, il periodo di studio è molto lungo e nel tempo nuove maestranze sono assunte, mentre altre escono dall'azienda per pensionamento, trasferimento, licenziamento, ecc.

in studio. Quando si tratta di studiare patologie molto rare, lo studio caso-controllo risulta più potente poiché è in grado di includere un numero di casi molto superiore che in uno studio di coorte, insorgono solamente in numero limitato e dopo un prolungato periodo di osservazione. Lo studio caso-controllo è più efficiente perché meno costoso (il costo per ricavare informazioni è spesso molto più basso del costo degli studi di coorte) e può essere eseguito in tempi più brevi. A fronte degli evidenti vantaggi, lo studio caso-controllo presenta però, rispetto allo studio di coorte, alcuni limiti che devono essere considerati in fase sia di pianificazione dello studio sia d'interpretazione dei risultati; lo studio caso-controllo non è adatto a valutare l'effetto di esposizioni rare, ma tale limite è presente solo se la prevalenza degli esposti è bassa nel sottogruppo dei casi. Inoltre, permette solo di ottenere stime relative della frequenza di patologia, anche se, quando è basato su popolazione, può consentire la stima di tassi d'incidenza. Il limite principale dello studio caso-controllo risiede però, nella sua suscettibilità a diversi fattori di distorsione. Il primo, il *bias* di selezione (o *sampling bias*), deriva dalla scelta inadeguata dei casi o, più comunemente, dei controlli. Infatti, se questi ultimi non sono rappresentativi della popolazione generale, l'associazione osservata nel campione potrebbe essere diversa da quella presente in popolazione. Un altro possibile *bias* è rappresentato dalla differenza di informazione ottenuta dai casi rispetto ai controlli: i casi, infatti, tendono ad attribuire ad avvenute esposizioni l'insorgenza della loro patologia, per cui possono ricordare meglio o più intensamente l'avvenuta esposizione (*recall bias*). Il *bias* di selezione non è caratteristico solo degli studi caso-controllo, ma può essere presente anche in altre indagini epidemiologiche sia sperimentali che osservazionali. Il *recall bias* è invece tipico degli studi caso-controllo, in quanto deriva dalla raccolta anamnestica dell'esposizione (chiamato talvolta anche *anamnestic bias*). Infine, vi sono i *bias* da confondimento che possono essere controllati mediante appaiamento (*matching*) o attraverso tecniche statistiche di

multivariate come i modelli di regressione. Nel caso degli studi caso-controllo, l'effetto delle variabili di esposizione è comunemente valutato mediante un modello di regressione logistica.

3. Revisioni sistematiche e meta-analisi

Le prime revisioni sistematiche in ambito medico sono state pubblicate a partire dalla fine degli anni settanta [Altman DA et al., 1995]. Dagli anni novanta sono aumentati in modo quasi esponenziale la pubblicazioni su PubMed di meta-analisi [Sutton JA et al., 2008]: questo a dimostrazione dell'interesse crescente per le pubblicazioni secondarie.

Figura 2

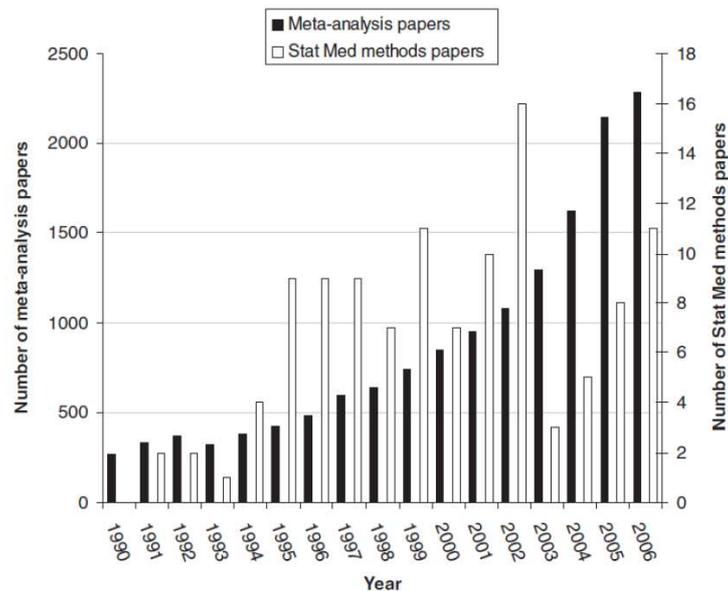


Figure 1. Graph showing crude numbers of meta-analyses as publication types in PubMed, along with numbers of methodological papers in this journal, for years 1990–2006.

Le pubblicazioni secondarie sono così dette perché i ricercatori prendono i dati da studi precedentemente pubblicati o non pubblicati, ne riassumono ed analizzano i risultati combinandoli, traggono conclusioni e pubblicano i loro risultati come revisioni sistematiche, linee-guida di pratica clinica o analisi economiche. Molti clinici ritengono che una sintesi di molti studi originali sia una pubblicazione migliore, con un maggiore impatto in termini di evidenza scientifica ed un più grande potenziale di influenza sulle

decisioni cliniche rispetto ad uno studio singolo. Molti autori iniziano la ricerca di evidenze sperimentali a supporto del proprio quesito clinico proprio con una revisione sistematica degli articoli. Le revisioni sistematiche sono veri e propri progetti di ricerca che sintetizzano e valutano criticamente in un unico documento i risultati prodotti da studi indipendenti su un determinato quesito clinico o intervento sanitario [Sutton AJ et al., 2008]. Il termine “sistematica” si riferisce alla metodologia di qualità elevata, rigorosa, che prevede una trasparente definizione degli obiettivi e dei metodi che i revisori si impegnano a seguire nello svolgimento della ricerca.

Perché si producono revisioni sistematiche?

- Perché la *qualità metodologica* degli studi è variabile.
- Perché la *forza delle prove* relative all’effetto misurato nei singoli studi è bassa.
- Perché la *direzione* (positiva o negativa) e la *dimensione* dell’effetto (di quanto migliora o peggiora gli esiti) dell’intervento all’interno degli studi sono variabili.

Nell’ambito di una revisione sistematica è possibile, sotto opportune condizioni, eseguire sintesi quantitative combinando con appropriate tecniche statistiche i risultati di studi diversi. Queste tecniche vanno sotto il nome di meta-analisi e sono più o meno appropriate all’interno di una revisione sistematica, a seconda della natura e caratteristiche degli studi primari considerati. La meta-analisi utilizza tecniche statistiche per esplorare l’eterogeneità dei vari risultati, stimare misure complessive di associazione o di effetto e valutare la precisione dei risultati considerando i possibili *bias* (di pubblicazione, di selezione, ecc.). Come in precedenza accennato, una revisione sistematica non si conclude necessariamente con una meta-analisi. Laddove è prevalente un alto grado di eterogeneità degli studi può essere fuorviante (e metodologicamente scorretto) eseguire una meta-analisi. In questi casi la revisione sistematica dovrebbe privilegiare un approccio di tipo qualitativo. Il livello di fiducia che possiamo riporre nelle conclusioni tratte da una revisione sistematica sugli

effetti degli interventi considerati dipende dalla validità degli studi inclusi da cui sono tratti i dati e i risultati. La valutazione della validità degli studi inclusi è una componente essenziale di una revisione e dovrebbe influenzare l'analisi, l'interpretazione dei risultati e le conclusioni. La *Cochrane Collaboration* è la principale organizzazione che, a livello internazionale, produce revisioni sistematiche della letteratura scientifica per supportare i professionisti a prendere decisioni "informate" in campo sanitario. La *Cochrane* è costantemente impegnata a contribuire al miglioramento della metodologia delle revisioni sistematiche e ha prodotto un documento, il *Cochrane-handbook*¹⁵, che descrive in dettaglio il processo di preparazione, organizzazione e produzione di revisioni sistematiche *Cochrane* sugli effetti degli interventi sanitari [Higgins JP et al., 2011].

3.1. Elementi metodologici delle revisioni sistematiche

Considerato il ruolo che le revisioni sistematiche (non solo quelle della *Cochrane*) possono avere nell'assunzione di decisioni in materia sanitaria, è necessario che queste siano valide, ovvero che la metodologia adottata eviti o riduca al minimo i rischi di distorsioni. I revisori per fare ciò, si avvalgono, in ogni fase del processo di elaborazione, di una metodologia standardizzata le cui tappe principali sono:

1. DEFINIZIONE DEL QUESITO – formulazione di un chiaro quesito clinico.
2. RICERCA DELLA LETTERATURA – ricerca esaustiva e riproducibile di tutte le informazioni rilevanti (studi pubblicati e non) riguardanti il quesito clinico.
3. CRITERI DI INCLUSIONE – selezione sistematica, in base a criteri di inclusione predefiniti, degli studi eleggibili.
4. VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DEGLI STUDI – analisi della qualità metodologica degli studi inclusi.

¹⁵<http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook> (ultimo accesso 11/03/2014).

5. ESTRAZIONE DEI DATI E META-ANALISI – sintesi qualitativa e/o quantitativa¹⁶ delle informazioni, a seconda della natura, complessità del quesito e della disponibilità di dati.
6. DISCUSSIONE DEI RISULTATI E CONCLUSIONI – discussione delle ragioni di concordanza e discordanza tra i risultati dei diversi studi.

I principali errori che si possono commettere nella realizzazione di una revisione sistematica riguardano: la corretta identificazione e selezione degli studi e la valutazione della loro qualità metodologica.

3.2. Le principali tecniche meta-analitiche utilizzate nelle revisioni sistematiche

La meta-analisi condivide con la revisione sistematica tutti i punti principali della metodologia tranne quelli strettamente relativi all'analisi statistica dei risultati. Una corretta selezione degli studi e una rigorosa archiviazione dei risultati in essi contenuti rappresentano un punto fondamentale per lo sviluppo di una buona meta-analisi: solo a queste condizioni fornisce una stima globale dei risultati, attendibile e precisa [Chalmers I, 1995]. La meta-analisi è dunque un metodo che permette di combinare informazioni quantitative ottenute da una serie di studi indipendenti, selezionati sulla base di definiti criteri dall'insieme esaustivo di studi volti ad indagare uno stesso fenomeno di interesse [Normand SLT, 1999]. I risultati di una meta-analisi rafforzano la conoscenza su un determinato argomento al di là del contributo della molteplicità dei singoli studi, accumulando evidenze circa gli effetti di una esposizione.

Le prime meta-analisi risalgono ai primi anni del novecento quando Karl Pearson [Pearson

¹⁶ Gli obiettivi principali delle revisioni *qualitative* sono valutare la validità metodologica e la rilevanza clinica degli studi disponibili ed identificare la/le priorità per studi successivi. Lo svantaggio principale di queste revisioni è che dipendono fortemente dalla qualità metodologica e dal *publication bias*. Le revisioni quantitative hanno gli stessi obiettivi di quelle qualitative a cui se ne aggiunge un altro legato alla possibilità di ricorrere a tecniche di analisi statistica. Le revisioni *quantitative* permettono di saggiare l'impatto del trattamento/esposizione nel tempo e rispetto a fattori predittivi e/o di rischio, l'esito/malattia.

K, 1904], basandosi sulla constatazione che studi di piccole dimensioni avevano fornito risultati non conclusivi sull'effetto ottenuto dall'inoculazione di antibiotici per combattere la febbre da tifo, sviluppò una tecnica statistica per ottenere, dall'unione dei più studi, un risultato di maggior attendibilità. Nel suo *Report on certain enteric fever inoculation statistics* Pearson scriveva: “Ciascun gruppo [...] è di dimensioni troppo limitate per poter trarre conclusioni definitive [...]. Si è reso necessario, pertanto, raggrupparli insieme [...]”. In seguito, Ronald A. Fischer introdusse il concetto dei valori di probabilità cumulata: “[...] *When a number of quite independent tests of significance have been made, it sometimes happens that although few or none can be claimed individually as significant, yet the aggregate gives an impression that the probabilities are on the whole lower than would often have been obtained by chance [...]*” [Fisher RA, 1925]. Cochran WG nel 1953 discusse un metodo per combinare i valori medi di diversi studi indipendenti impostando i fondamentali metodi statistici su cui si basa la moderna meta-analisi, come i pesi inversi della varianza e il test di omogeneità.

Da un punto di vista strettamente statistico, l'obiettivo della meta-analisi è aumentare la potenza statistica di un risultato combinando i risultati di più studi indipendenti; l'obiettivo si raggiunge operativamente attraverso:

- calcolo della stima combinata dell'effetto e rappresentazione grafica dei risultati con il *forest plot*,
- analisi dell'eventuale presenza di eterogeneità tra gli studi con il calcolo di opportuni indici e test statistici,
- indagine delle possibili cause che hanno determinato variabilità tra gli studi (analisi per sottogruppi, analisi dei potenziali *bias*¹⁷, tecniche di meta-regressione),
- analisi di sensibilità (valuta la robustezza della stima ottenuta dalla meta-analisi).

¹⁷ I possibili *bias* nelle meta-analisi possono essere: a) *publication bias* b) *location bias* (*english language bias, database bias, citation bias, multiple publication bias*) c) *inclusion bias*. In questo lavoro sarà valutata la presenza del *publication bias*.

Nei quattro paragrafi successivi saranno descritte le principali fasi per sviluppare una meta-analisi.

3.2.1. Calcolo della stima combinata dell'effetto

Per sintetizzare quantitativamente i risultati degli studi selezionati in una stima combinata, è necessario poter esprimere tali risultati in modo omogeneo, avendo lo stesso tipo di misura dell'ampiezza dell'effetto per ogni studio (*Effect Size, ES*). Una volta estratta dai singoli studi la misura di effetto, si deve costruire da esse una stima globale dell'effetto che non è altro che una media pesata delle stime di effetto dei singoli studi. La stima combinata può essere espressa in diversi modi a seconda della natura della variabile risposta. In caso di risposta binaria (deceduto/vivente, malato/sano, ecc.) le misure studio-specifiche più frequenti sono: *Odds Ratio* (OR), Rischio Relativo (RR), differenza di rischio (*Risk Difference, RD*), *Number Needed to Treat* (NNT). Misure studio-specifiche nel caso di risposta continua sono: differenza tra medie (*Mean Difference, MD*) o differenze standardizzate tra valori medi (*Standardized Mean Difference, SMD*) [Higgins J et al., 2001]. Per il calcolo della stima combinata è necessario disporre di una misura del “peso” del singolo studio¹⁸. I risultati di ogni singolo studio non sono utilizzati come se avessero tutti la stessa importanza: per esempio, la stima ottenuta da uno studio che ha coinvolto 300 pazienti entra nel calcolo della stima globale in misura più “pesante” rispetto a quella che proviene da uno studio che ha coinvolto 30 pazienti. I due modelli più noti utilizzati per il calcolo della stima combinata e del suo intervallo di confidenza sono: il modello a effetti fissi detto anche *fixed effects model* e il modello a effetti casuali denominato anche *random effects model* [Normand SLT, 1999]. I due modelli si basano su assunzioni differenti: il modello a effetti fissi assume che tutta la variabilità tra i risultati sia dovuta all'errore casuale, ciò significa che ogni studio incluso nella meta-analisi offre una stima di

¹⁸ I “pesi” sono proporzionali alle precisioni di ciascuna stima.

un medesimo parametro e che le differenze osservate tra gli studi sono imputabili ad errori casuali, dovute al caso. Nella meta-analisi ad effetti fissi la stima combinata, calcolata con il metodo di Mantel-Haenszel [Mantel N et al., 1959; Greenland S et al., 1985], è una media pesata delle stime studio-specifiche, con pesi pari all'inverso delle varianze campionarie (sotto l'assunto che non sia presente eterogeneità tra gli studi). Il modello ad effetti casuali assume che le differenze nei risultati di ciascuno studio sono dovute sia all'errore casuale sia a differenze legate alle caratteristiche dei singoli studi; questo modello introduce, quindi, nel calcolo della stima combinata una fonte di variabilità aggiuntiva rispetto a quella casuale e attribuisce maggior peso agli studi più piccoli. In questo caso la stima combinata viene calcolata con il metodo di Der Simonian e Laird [DerSimonian R et al.; 1986]. Il modello a effetti casuali generalmente fornisce stime simili a quello a effetti fissi e calcola limiti di confidenza più ampi, per questo motivo si dice che è più conservativo [Poole C et al., 1999]. Operativamente, la differenza fra i due modelli consiste nell'escludere o includere l'eterogeneità nel calcolo della stima complessiva: in assenza di eterogeneità si utilizza il modello a effetti fissi, mentre in presenza di eterogeneità il modello a effetti casuali.

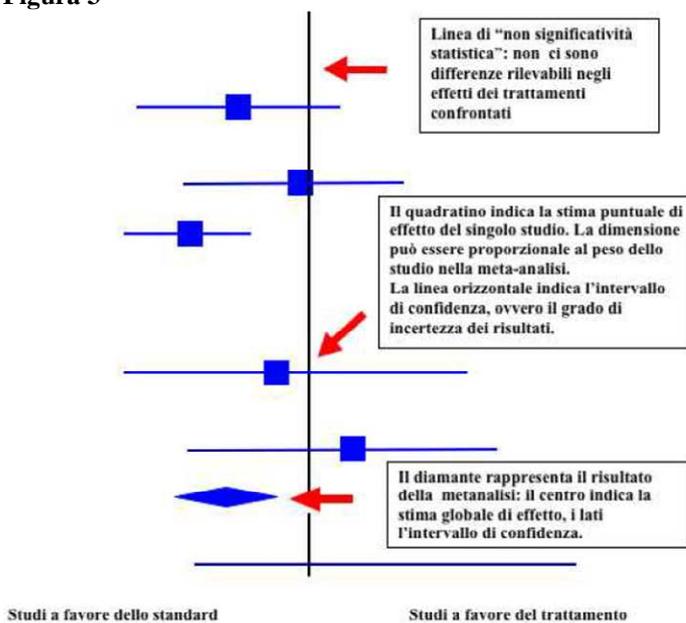
IL FOREST PLOT

I risultati di una meta-analisi sono comunemente presentati in una forma grafica standard nota come *forest plot* [Sedgwick P, 2012]. Sul grafico sono visualizzati uno sotto l'altro una serie di quadrati aventi dimensioni più o meno grandi e, per ognuno di essi, una linea orizzontale che li attraversa. I quadrati rappresentano per ogni studio la stima dell'effetto mentre le linee orizzontali che intersecano i quadrati rappresentano l'intervallo di confidenza calcolato per ogni studio¹⁹. L'area di ogni quadrato è proporzionale al peso

¹⁹ L'intervallo di confidenza rappresenta il range entro cui è probabile che si collochi il vero ES. L'intervallo di confidenza esprime il livello di precisione associato alla stima di un parametro: tanto più è piccolo, tanto

dello studio²⁰ ed è inversamente proporzionale alla varianza della singola stima. La stima combinata dell'effetto è invece rappresentata da un rombo, denominato diamante: il centro indica la stima puntuale e complessiva dell'effetto, l'ampiezza dei lati, l'intervallo di confidenza. Il *forest plot* è diviso in due da una linea verticale, detta di non significatività statistica, che indica l'assenza di differenze rilevabili negli effetti dell'esposizione confrontati. Se l'intervallo di confidenza attraversa la linea verticale, i risultati dello studio vanno considerati come statisticamente non significativi (Figura 3).

Figura 3



Sala V, 2006

3.2.2. Analisi dell'eterogeneità tra gli studi

L'eterogeneità, ovvero la diversità dei risultati dei singoli studi selezionati, può essere di diversa natura: esiste un'*eterogeneità clinica* che rappresenta la differenza fra gli studi in relazione alle caratteristiche dei partecipanti, dell'esposizione o delle misure di esito; esiste un'*eterogeneità metodologica* che si riferisce alla differenza nel disegno sperimentale, e un'*eterogeneità statistica* che rappresenta la differenza nella stima degli effetti di ogni studio incluso nella meta-analisi. Le fonti di eterogeneità clinica e metodologica possono

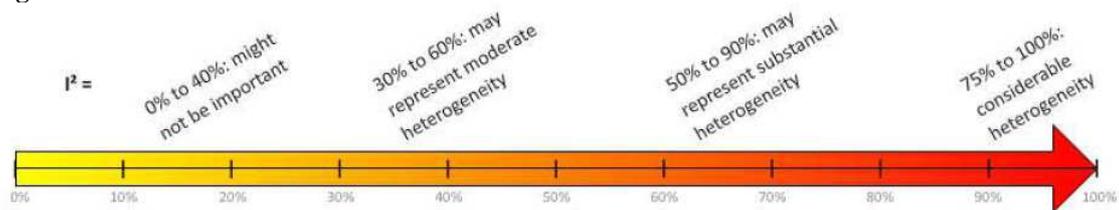
più indica che la stima è precisa. Solitamente sono calcolati intervalli di confidenza con una probabilità di contenere il vero ES pari al 95%.

²⁰ Il peso di ogni studio dipende dalla numerosità dei pazienti inclusi e dal numero di eventi osservati.

derivare da differenze nei criteri utilizzati per la definizione di caso di malattia. In questo lavoro di tesi le fonti di eterogeneità sono riconducibili a: differenze nella definizione di caso di STC (in alcuni studi veniva fatta utilizzando criteri diagnostici, oppure valutando i risultati di test di conduzione nervosa o attraverso l'analisi dei codici nosologici internazionali (ICD-9-CM) che identificavano la STC). Altre fonti di variabilità erano riconducibili a differenze nei criteri utilizzati per la valutazione dell'esposizione (es. l'esposizione a movimenti ripetitivi può essere valutata attraverso un questionario auto somministrato, attraverso l'osservazione diretta sul posto di lavoro o con riprese video, ecc.) o alle caratteristiche della popolazione da cui si è estratto il campione (es. popolazione generale, soggetti ospedalizzati, popolazione in età lavorativa, ecc.) oppure alle caratteristiche del campione stesso (es. studio su gemelli, lavoratori *blue-collar*, lavoratrici domestiche, ecc.). Altre fonti di variabilità possono essere legate alle modalità di conduzione degli studi (disegno di studio, procedure di randomizzazione, durata del periodo di osservazione, ecc.). Se gli studi da cui sono stati estratti i dati sono piuttosto simili tra loro per queste caratteristiche, ma ancora i risultati sono eterogenei, non si è stati cioè in grado di identificare la fonte dell'eterogeneità, questo può significare che non è opportuno tentare una sintesi quantitativa dei dati ma è più appropriato descrivere qualitativamente le variazioni dei risultati (revisione narrativa sistematica). Le fonti di variabilità clinico-metodologiche sopra descritte dovrebbero essere state controllate in parte, *a priori*, dal ricercatore attraverso la selezione sistematica degli studi. Esiste però un fattore che non si può non controllare: il *caso*, inteso nella sua eccezione statistico-probabilistica. La variabilità casuale e la componente di eterogeneità clinica-metodologica concorrono entrambe alla determinazione dell'eterogeneità statistica. La presenza di eterogeneità statistica viene valutata in maniera empirica mediante dei test di significatività che saggiano l'ipotesi nulla che la differenza tra gli studi sia dovuta al solo effetto del caso

[Takkouche B et al., 1999]. Il test più comunemente utilizzato è il test del chi-quadro. Sotto l'assunzione che l'effetto stimato dell'esposizione sia lo stesso (omogeneità tra le stime dei singoli studi inclusi nell'analisi), ovvero che le variabilità riscontrate tra i risultati dei singoli studi sono puramente casuali, questo test fornisce la differenza tra i risultati osservati e quelli attesi. Una differenza elevata indica che è improbabile che l'effetto di un trattamento o di una esposizione sia lo stesso in tutti gli studi, una differenza di piccola entità è invece un segnale di differenze casuali. Poiché il test del chi-quadro è un test con bassa sensibilità (potenza) nell'individuare l'eterogeneità, è stato suggerito di stabilire un livello di significatività pari a 0,10 anziché a 0,05, che è il livello utilizzato comunemente [Fleiss JL, 1981]. Un altro parametro utilizzato per la valutazione dell'eterogeneità di facile interpretazione è l'indice di Inconsistenza (I^2) dovuto a Higgins [Higgins JPT *et al.*, 2001, 2002, 2003] che esprime la percentuale di varianza spiegata dall'eterogeneità (la varianza residua corrisponde alla variabilità dovuta al caso). L' I^2 è espresso in forma percentuale e può assumere valori compresi tra 0% (assenza di eterogeneità) e 100% (massima eterogeneità) [Ioannidis JP et al., 2007] (Figura 4).

Figura 4



Per esempio, un valore di $I^2=17\%$ indica che l'17% della variabilità (o varianza spiegata) dei risultati dei singoli studi è dovuta alla reale diversità degli studi e che il rimanente 83% è imputabile all'effetto del caso. In presenza di eterogeneità il ricercatore deve indagarne le cause e in presenza di una forte componente di eterogeneità *non spiegabile* può essere addirittura deciso, in attesa di ulteriori sviluppi della ricerca, di non eseguire il *pooling* dei risultati ma di commentare i risultati della revisione solo in modo qualitativo. L'analisi

delle cause viene affrontata con specifiche metodologie statistiche come l'analisi per sottogruppi, analisi dei potenziali *bias* (*publication bias*, *English language bias*, *sample size*, ecc.) e tecniche di meta-regressione [Thompson SG, 2002].

In conclusione, stimare se l'eterogeneità tra gli studi è significativa è il primo passo da fare per combinare in modo appropriato gli ES degli studi inclusi in una meta-analisi. Inoltre, valutare la presenza di eterogeneità è di fondamentale importanza per la scelta del modello statistico con cui calcolare l'ES combinato e per misurare se la variabilità osservata nei risultati dei vari studi è maggiore della varianza dovuta al caso.

3.2.3. Indagare le cause dell'eterogeneità

PUBLICATION BIAS

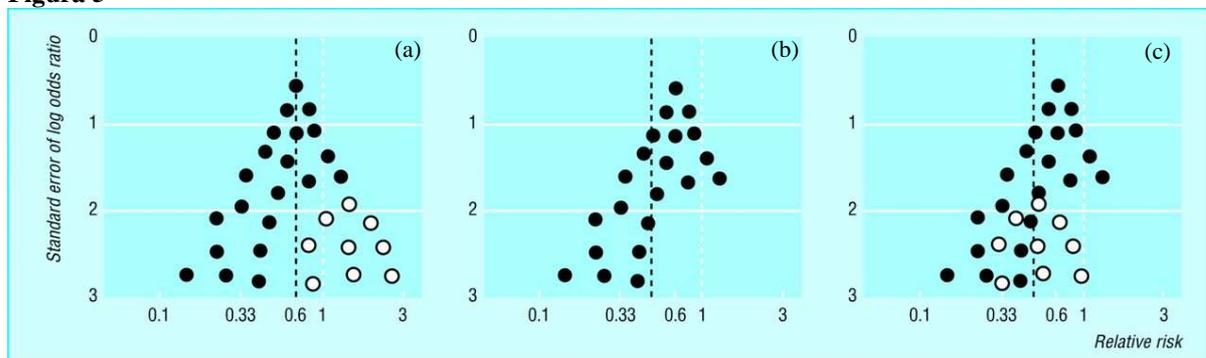
Il *publication bias* è un particolare *bias* di selezione dovuto al fatto che è molto meno probabile che siano pubblicati studi che non trovano alcun effetto o che trovano un effetto non significativo, mentre studi positivi hanno maggiore probabilità di essere pubblicati su riviste più prestigiose e facilmente accessibili [Egger M et al., 2001].

Il metodo grafico più utilizzato per visualizzare la distorsione da *bias* di pubblicazione è il *funnel plot*. Questo grafico riporta sull'asse delle ordinate la misura di effetto (per questo lavoro di tesi l'OR) e sull'asse delle ascisse la dimensione (precisione) dei singoli studi inclusi nella meta-analisi. In assenza di *publication bias* la distribuzione dei valori assume una forma ad imbuto (*funnel*): i risultati dei singoli studi, in relazione alla loro precisione, dovrebbero essere distribuiti con andamento triangolare all'interno del *funnel* con gli studi meno precisi (sulla base del triangolo) dispersi casualmente attorno alla media e gli studi di grandi dimensioni rappresentati all'apice dell'imbuto.

La precisione di uno studio aumenta con la sua dimensione, ne segue che gli studi di piccole dimensioni hanno maggiore variabilità [Dickersin K, 1990; Bax L et al., 2009].

Esempi di *funnel plot* in assenza (a) e in presenza (b, c) di *publication bias* [Sterne JA et al., 2001] (Figura 5).

Figura 5



Esempi di *funnel plot*: in ascissa le stime dell'effetto degli studi, in ordinata l'errore standard di una stima della potenza dello studio (e della numerosità del campione). La linea nera tratteggiata indica il valore stimato dell'OR globale. La linea bianca tratteggiata indica assenza di effetto (OR=1). (a) esempio di *funnel plot* simmetrico in assenza di bias: i cerchi bianchi rappresentano gli studi piccoli che non hanno presentato un effetto benefico. (b) esempio di *funnel plot* asimmetrico in presenza di bias di pubblicazione: mancano gli studi piccoli che hanno riportato assenza di effetto – cerchi bianchi – e la linea nera dell'OR globale è spostata a sinistra, a significare una eccessiva enfasi all'entità dell'effetto (bias). (c) esempio di *funnel plot* asimmetrico in presenza di bias dovuto alla scarsa qualità degli studi di piccole dimensioni: i cerchi bianchi rappresentano piccoli studi di bassa qualità. I risultati sono potenzialmente distorti poiché tali studi enfatizzano eccessivamente l'entità dell'effetto. Anche in questo caso, come nel precedente, la presenza di bias esagera l'effetto complessivo (Immagine tratta dall'articolo di Sterne JA et al. BMJ 2001).

La distorsione da *publication bias* può essere valutata anche mediante il test di Egger, un test di regressione lineare in cui la stima di effetto standardizzata, $\ln(\text{OR})/\text{SE}(\ln(\text{OR}))$, in ordinata, è messa in relazione con la precisione, $1/\text{SE}(\ln(\text{OR}))$, in ascissa [Egger M et al., 1997; Harbord RM et al. 2006; Peters JL et al., 2006]. In presenza di *publication bias*, la retta di regressione non passa attraverso l'origine e l'intercetta può fornire una stima dell'entità della distorsione. Per stimare l'entità della distorsione da *publication bias* si può utilizzare il metodo *trim and fill* che dapprima omette (*trim*) gli studi responsabili della distorsione, per poi reintrodurli insieme alle loro controparti fittizie (*fill*), in modo da calcolare una nuova stima di effetto corretta [Duval SJ et al., 2000].

META-REGRESSIONE

Per indagare le fonti di eterogeneità tra gli studi è possibile fare un'analisi della regressione lineare, la meta-regressione [Lau J et al., 1998], considerando come variabile dipendente la

stima dell'effetto e come variabili esplicative le caratteristiche degli studi (anno di pubblicazione dello studio, disegno dello studio, qualità dello studio, ecc) [Thompson et al., 2002]. Nelle meta-regressioni gli studi più grandi hanno più peso sulla variabile risposta rispetto agli studi più piccoli poiché gli studi sono ponderati per la precisione della loro stima di effetto [Sharp S et al., 1997]. L'interpretazione e la significatività statistica del coefficiente di regressione ottenuto da una meta-regressione è interpretato come nella regressione lineare semplice: ci dice quanto varia l'effetto (variabile risposta) per un incremento unitario della variabile esplicativa (il potenziale effetto modificatore) [Berkey CS et al., 1995]. Un'analisi esplorativa per indagare se l'eterogeneità statistica tra i risultati di più studi può essere correlato ad una o più caratteristiche degli studi stessi, può essere condotta anche con un metodo grafico di tipo esplorativo. Il *Galbraith plot* [Galbraith RF, 1988] riporta sull'asse delle ascisse la precisione dello studio e sulle ordinate il valore standardizzato della stima combinata dell'effetto. Sul grafico, è rappresentata la retta di regressione che passa attraverso l'origine degli assi cartesiani affiancata da due rette parallele distanti due unità sopra e due unità sotto rispetto alla retta, che rappresentano gli IC95%. Dal grafico è possibile capire quali sono gli studi più eterogenei (studi che si trovano all'esterno delle bande di confidenza), quelli di grandi dimensioni e con maggiori prove di evidenza dell'effetto (all'estremità destra del grafico) e quelli di piccole dimensioni con risultati meno precisi (visualizzati sul lato sinistro).

3.2.4. Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità permette di valutare quanto la stima ottenuta dalla meta-analisi sia robusta. Questa valutazione può essere fatta in diversi modi: ripetere il calcolo della stima globale per sottogruppi e ottenere variazioni minime rassicura sulla forza e attendibilità del risultato. Un'altra forma di analisi di sensibilità prevede di ricalcolare la stima globale, eliminando a turno uno degli studi: risultati di meta-analisi che devono la loro

significatività a un solo studio richiedono ulteriori approfondimenti. Avendo valutato la qualità degli studi, il punteggio che si può derivare può essere utilizzato per analizzare, come sottogruppi, gli studi di analoga qualità metodologica; ciò permette di valutare di quanto, e in che direzione, venga spostata la stima globale dagli studi di bassa o alta qualità.

4. Metodi

4.1. Definizione del quesito

Il quesito elaborato per questa revisione sistematica è stato: “Valutare l’impatto dei determinanti (fattori di rischio di tipo occupazionale e non occupazionale) nell’insorgenza della STC considerando lavori con disegno di studio caso-controllo o di coorte”.

4.2. Ricerca della letteratura

Per assicurare una valutazione completa ed esaustiva delle evidenze scientifiche, è stata fatta una ricerca bibliografica con appropriate strategie di ricerca su banche dati elettroniche e non, quali MEDLINE²¹, EMBASE²², sul motore di ricerca GOOGLE SCHOLAR e manualmente (attraverso le bibliografie delle *review* note agli autori).

²¹ MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) indicizza pubblicazioni in campo medico dal 1966 ad oggi. L’accesso a MEDLINE avviene attraverso PUBMED. PUBMED è un database bibliografico contenente informazioni sulla letteratura scientifica biomedica dal 1949 ad oggi e la cui prima versione online risale a gennaio 1996. Prodotto dal *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) presso la *National Library of Medicine* (NLM) dei *National Institutes of Health* (NIH) degli Stati Uniti, la banca dati PUBMED viene comunemente interrogata attraverso *Entrez*, il motore di ricerca messo a punto dall’NCBI per l’individuazione di lavori pubblicati in ambito biologico, chimico e medico. PUBMED, con oltre 18 milioni di riferimenti bibliografici derivati da circa 5.300 periodici biomedici, condivide le informazioni di base con MEDLINE e con l’*Index Medicus* (la corrispondente versione a stampa). Gli articoli indicizzati reperibili tramite abstract sono oltre 17 milioni, quelli tipo review sono in totale oltre 1,5 milioni mentre gli articoli disponibili in *free full-text* (testo integrale) sono oltre 3,1 milioni (ricerca effettuata su PUBMED il 27/11/2010).

²² La più vasta banca dati di bibliografia scientifica prodotta dalla casa editrice Elsevier che copre i settori della medicina, con particolare riguardo alla farmacologia e alla tossicologia; indicizza più di 24 milioni di record da più di 7.500 riviste correnti revisionate, così come più di 2.000 titoli biomedici non indicizzati in MEDLINE. Le riviste sono indicizzate da esperti nel campo della biomedicina usando il tesoro unico di scienze della vita, EMTREE, che include terminologia chimica, terminologia commerciale e codici di laboratorio e ricerca associati ai termini generici di più di 27.000 farmaci e principi attivi. Attualmente contiene anche circa 800 conferenze e più di 260.000 riassunti di conferenze.

Da MEDLINE sono stati selezionati gli articoli pubblicati dal 1966²³ al 30/06/2013, mentre su EMBASE quelli pubblicati dal 1974²⁴ al 2013. Alle ricerche bibliografiche su quest'ultime due banche dati sono state applicate due limitazioni: studi compiuti su esseri umani e limiti sull'anno di pubblicazione. Per entrambe le banche dati, sono state costruite due stringhe di ricerca *ad hoc*: una per gli studi di caso-controllo e una per gli studi di coorte.

Definire una precisa strategia di ricerca è essenziale: le stringhe prodotte sono state costruite per essere molto sensibili e poco specifiche. In riferimento a quest'ultimo argomento sull'importanza dell'accuratezza della ricerca bibliografica nell'ambito dello studio di determinanti professionali di malattia, sono stati prodotti alcuni lavori che propongono strumenti operativi per rispondere a domande *evidence-based* nel campo della medicina del lavoro, compresa l'eventuale eziologia correlata al lavoro di certe malattie [Lowe HJ et al., 1994; Gehanno JF et al., 2000; Verbeek J et al., 2005; Schaafsma F et al., 2006 e 2007]. In un lavoro di Mattioli *et al.*, gli autori hanno reso disponibili delle strategie di ricerca su MEDLINE per condizioni di malattia non frequentemente correlate al lavoro ma che plausibilmente potrebbero avere dei determinanti occupazionali [Mattioli S et al., 2010].

Per la costruzione delle stringhe sono stati utilizzati i vocabolari (*thesaurus*) specifici dei database biomedici utilizzati per la ricerca bibliografica, il *thesaurus term* Medical Subject Headings (denominato *MeSH Database*) di PUBMED e l'*Emtree thesaurus term* di EMBASE. I due vocabolari, costantemente aggiornati, presentano una struttura gerarchica ad albero; si parte da categorie molto ampie per arrivare a descrittori (termini o *term*) sempre più specifici. Per ogni descrittore si possono trovare termini correlati (*related terms*), termini con significato più ampio (*broader terms*) e termini con significato più

²³ 1966: anno in cui è uscita la prima versione *on line* di PUBMED [Canese K., 2006].

²⁴ 1974: anno in cui EMBASE ha iniziato a indicizzare pubblicazioni scientifiche da oltre 4.000 riviste in prevalenza europee.

ristretto (*narrower terms*). Per l'estrazione delle pubblicazioni (i *record*), sono stati inoltre utilizzati gli operatori booleani (AND, OR e NOT) e alcuni caratteri speciali come, per il database PUBMED, il carattere di troncamento (asterisco - *) che consente di identificare tutti i termini che iniziano con una determinata radice individuando fino a 600 variazioni e le virgolette ("...") che indicano al sistema di ricercare l'intera frase inclusa tra virgolette.

Su EMBASE non erano previsti caratteri speciali; in questo database c'era la possibilità di scegliere se effettuare una ricerca veloce (*quick search*) o allargata (*extensive search*) che permette di interrogare tramite parole chiave mappate automaticamente, il vocabolario controllato. L'opzione *extensive search* consente di esplodere la ricerca ai termini sottostanti (*explosion*) o definire il termine come argomento principale (*major focus*). Attraverso l'opzione (*tag*) "[embase]/lim" (si veda Tabella II) è stato possibile escludere dall'interrogazione di EMBASE le pubblicazioni già indicizzate su MEDLINE.

La ricerca su GOOGLE SCHOLAR è stata creata utilizzando i termini *Case-Control Study, Case-Referent Studies, carpal tunnel syndrome, Median Neuropathy, upper limb disorders* per la ricerca dei lavori con disegno di studio caso-controllo mentre sono stati usati i termini *Cohort Studies, Follow-Up Studies, carpal tunnel syndrome, Median Neuropathy, upper limb disorders* per la ricerca dei lavori con disegno di studi di coorte. L'interrogazione di GOOGLE SCHOLAR non ha previsto l'utilizzo né di limitazioni (es. lingua, anno di pubblicazione, ecc.) né di caratteri speciali (es. asterisco, virgolette, ecc.).

Ricerca della letteratura su MEDLINE

Le stringhe di ricerca per l'identificazione degli studi sulle due banche dati elettroniche sono riportate nelle Tabelle I e II.

Tabella I Stringa di ricerca utilizzata su MEDLINE.

MEDLINE	
Studi casi controllo #1 <i>search MEDLINE</i>	(Case-Control Studies [Mesh] OR “Case-Control Study” OR “Case-Control Studies” OR “Case Control Study” OR “Case Control Studies” OR “Case-Referent Studies” OR “Case Referent Studies” OR “Case-Referent Study” OR Case Referent Study) AND (“carpal tunnel syndrome”[Mesh] OR “carpal tunnel syndrome” OR "Median Neuropathy"[Mesh] OR Median Neuropat* OR "median nerve"[Mesh] OR median nerv* OR “upper limb disorders”) NOT (animals[MH] NOT humans[MH]) AND ("1966/01/01"[PDat] : "2013/06/30"[PDat])
Studi di coorte #2 <i>search MEDLINE</i>	("Longitudinal Studies"[Mesh] OR Longitudinal Stud* OR Longitudinal Surve* OR "Cohort Studies"[Mesh] OR Cohort Stud* OR cohort OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR Follow-Up Stud* OR "Prospective Studies"[Mesh] OR Prospective Stud*) AND (“carpal tunnel syndrome”[Mesh] OR “carpal tunnel syndrome” OR "Median Neuropathy"[Mesh] OR Median Neuropat* OR "median nerve"[Mesh] OR median nerv* OR “upper limb disorders”) NOT (animals[MH] NOT humans[MH]) AND ("1966/01/01"[PDat] : "2013/06/30"[PDat])

Ricerca della letteratura su EMBASE

Tabella II Stringa di ricerca utilizzata su EMBASE.

EMBASE	
Studi casi controllo #1 <i>search EMBASE</i>	'case-control study'/exp OR 'case-control study' OR 'hospital based case control study'/exp OR 'hospital based case control study' OR 'population based case control study'/exp OR 'population based case control study' AND ('carpal tunnel syndrome'/exp OR 'carpal tunnel syndrome' OR 'median nerve'/exp OR 'median nerve') AND [embase]/lim AND [humans]/lim
Studi di coorte #2 <i>search EMBASE</i>	'longitudinal study'/exp OR 'longitudinal study' OR 'observational study'/exp OR 'observational study' OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR 'follow-up'/exp OR 'follow-up' OR 'prospective study'/exp OR 'prospective study' OR 'retrospective study'/exp OR 'retrospective study' OR 'cross-sectional study'/exp OR 'cross-sectional study' OR 'crossover procedure'/exp OR 'crossover procedure' AND ('carpal tunnel syndrome'/exp OR 'carpal tunnel syndrome' OR 'median nerve'/exp OR 'median nerve') AND [embase]/lim AND [humans]/lim

Poiché le due strategie di ricerca, quella per gli studi caso-controllo e quella per quelli di coorte, includevano termini comuni (*carpal tunnel syndrome*, *median neuropathy*, *median*

nerve, upper limb disorders, ecc.), accadeva che una stessa pubblicazione fosse selezionata due volte. Questa situazione si presentava sia utilizzando MEDLINE che con EMBASE. Per eludere la duplicazione dei lavori, sono stati utilizzati alcuni operatori booleani (AND e NOT) per creare nuove stringhe che selezionassero in modo il più possibile univoco, i lavori da valutare. Le stringhe di ricerche “secondarie” (es. #3, #4, #5 *search* Tabelle III e IV) erano il risultato di un’interrogazione congiunta delle stringhe “primarie” (Tabelle I e II). L’esito dell’interrogazione del database MEDLINE ha prodotto i seguenti risultati (Tabella III):

Tabella III Esito dell’interrogazione su MEDLINE (S-CC: studi caso-controllo; S-CO: studi di coorte).

Numero della stringa di ricerca	Descrizione della stringa di ricerca	Strategia della ricerca	Numero di pubblicazioni
#1 <i>search MEDLINE</i>	S-CC	# 1	970
#2 <i>search MEDLINE</i>	S-CO	# 2	2.372
#3 <i>search MEDLINE</i>	S-CC E S-CO	# 1 AND # 2	725
#4 <i>search MEDLINE</i>	Solo S-CC	# 1 NOT # 3	245
#5 <i>search MEDLINE</i>	Solo S-CO	# 2 NOT # 3	1.647

La prima stringa di ricerca (#1 *search MEDLINE*), relativa alla selezione degli studi caso-controllo, ha permesso di rintracciare 970 pubblicazioni, la seconda stringa (#2 *search MEDLINE*) relativa alla selezione degli studi di coorte, ne ha identificati 2.372. L’utilizzo congiunto delle due stringhe di ricerca con l’operatore booleano AND, ha prodotto il seguente risultato: 725 articoli erano stati rintracciati sia dalla stringa degli studi caso-controllo sia dalla stringa degli studi di coorte. Queste 725 pubblicazioni sono state valutate a parte dai revisori (attraverso la lettura del titolo, dell’*abstract* e del *full-text*) per definire correttamente il disegno di studio utilizzato e per assegnarle in modo opportuno al gruppo degli studi caso-controllo oppure al gruppo degli studi di coorte. L’operatore booleano NOT è stato invece impiegato per escludere dai risultati delle interrogazioni (#1, #2 *search MEDLINE*) le 725 pubblicazioni che venivano estratte da entrambe le stringhe di ricerca. Per l’interrogazione di EMBASE è stata utilizzata una metodologia speculare a quella adottata per MEDLINE. L’esito dell’analisi ha prodotto i seguenti risultati (Tab IV):

Tabella IV Esito dell'interrogazione su EMBASE (S-CC: studi caso-controllo; S-CO: studi di coorte).

Numero della stringa di ricerca	Descrizione della stringa di ricerca	Strategia della ricerca	Numero di pubblicazioni
#1 <i>search EMBASE</i>	S-CC	# 1	84
#2 <i>search EMBASE</i>	S-CO	# 2	2.989
#3 <i>search EMBASE</i>	S-CC E S-CO	# 1 AND # 2	32
#4 <i>search EMBASE</i>	Solo S-CC	# 1 NOT # 3	52
#5 <i>search EMBASE</i>	Solo S-CO	# 2 NOT # 3	2.957

La ricerca elettronica di pubblicazioni su GOOGLE SCHOLAR ha prodotto i seguenti risultati: con la stringa di ricerca degli studi caso controllo sono stati rintracciati 52 lavori, mentre con quella degli studi di coorte ne sono stati individuati 1.920.

4.3. Criteri di inclusione/esclusione

La ricerca della letteratura ha permesso di individuare gli studi potenzialmente eleggibili che potevano essere inseriti nella revisione sistematica. La selezione degli articoli da includere nella revisione e nella meta-analisi è stata svolta in più fasi. La prima fase, ha permesso di identificare i lavori di possibile interesse attraverso la lettura del titolo e dell'*abstract* di ogni singolo contributo, nella seconda, i revisori hanno esaminato il testo completo (*full-text*) degli articoli selezionati ed individuato quelli pertinenti. Per garantire una valutazione oggettiva, trasparente e riproducibile della letteratura, gli studi individuati sono stati analizzati e valutati indipendentemente da due revisori (GV e SM). Per risolvere eventuali discordanze sull'esito della valutazione dei lavori da parte dei due revisori, ne è stato interpellato un terzo. La terza fase della selezione ha previsto l'applicazione della *checklist* STROBE ad ogni pubblicazione per poter valutare con quali modalità e livello di "informatività" sono stati riportati gli studi e i rispettivi risultati (*qualità del reporting* degli studi). Sono stati esclusi dalla revisione sistematica gli studi con una scarsa qualità del *reporting*, ovvero studi che presentavano una mancanza o carenza di informazioni considerate rilevanti per la *checklist* STROBE; sono state escluse anche le pubblicazioni con disegno di studio *cross-sectional* (vedi paragrafo "Architettura della ricerca clinica),

disegni di studio caso-controllo *nested* [Sedgwick P, 2010] e disegni di studio caso-caso.

Gli studi che presentavano almeno dodici dei ventidue elementi considerati rilevanti dalla *checklist* STROBE (indipendentemente da quale elemento) sono stati considerati sufficientemente buoni dal punto di vista della qualità del *reporting* e sono stati inclusi nella revisione sistematica.

4.4. Valutazione della qualità del *reporting* degli studi

Per valutare la qualità del *reporting* dei lavori pubblicati è stata utilizzata la *checklist* proposta nel documento STROBE *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* ovvero migliorare la descrizione degli studi clinici di tipo osservazionale in epidemiologia [Vandenbroucke JP et al., 2007]. L'iniziativa STROBE è partita nel settembre 2004 in occasione di un *workshop* tenutosi a Bristol nel Regno Unito, a cui hanno partecipato gli staff editoriali di *Annals of Internal Medicine*, *BMJ*, *Bulletin of the World Health Organization*, *International Journal of Epidemiology*, *JAMA*, *Preventive Medicine* e *The Lancet*, oltre ad epidemiologi, metodologi, statistici e medici provenienti da Europa e Nord America. In quell'occasione, il gruppo di lavoro ha identificato, per ogni tipo di studio osservazionale (caso-controllo, coorte e *cross-sectional*), ventidue elementi considerati essenziali per una corretta descrizione dei tre principali disegni di studio. In Allegato 1 è riportata la versione in lingua italiana della *checklist* comune ai tre tipi di studio: sul sito ufficiale dell'iniziativa <http://www.strobe-statement.org/> sono disponibili le *checklist* per ogni disegno di studio (*checklist for case-control studies*²⁵, *checklist for cohort studies*²⁶ e *checklist for cross-sectional studies*²⁷). Gli elementi costitutivi della *checklist* riguardano: il titolo e il sommario (*abstract*) dell'articolo (elemento 1), l'introduzione (elementi 2 e 3) e le sezioni dei metodi (elementi 4-12), dei risultati

²⁵ http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_case-control.pdf.

²⁶ http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_cohort.pdf.

²⁷ http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_cross-sectional.pdf.

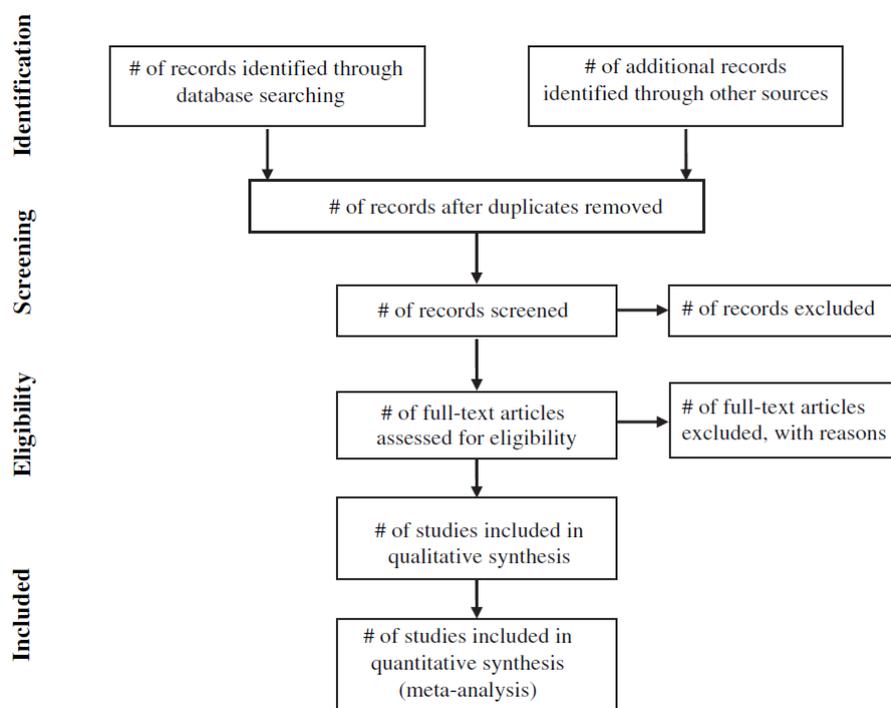
(elementi 13-17) e della discussione (elementi 18-21) e informazioni supplementari (elemento 22 sulle fonti di finanziamento). Diciotto elementi sono comuni ai tre disegni di studio, mentre quattro (elementi 6, 12, 14 e 15) sono specifici per i diversi disegni, con versioni differenti di tutto l'elemento o diverse solo in parte. Per alcuni elementi (indicati da un asterisco), le informazioni devono essere fornite separatamente per i casi e per i controlli negli studi caso-controllo, o per i gruppi esposti e quelli non esposti negli studi di coorte e trasversali.

Nell'Allegato 2 è presentata la valutazione della qualità del *reporting* degli studi inclusi nell'analisi.

4.5. La selezione degli studi

Per schematizzare le fasi dell'inclusione degli articoli è stata utilizzata la *flow-chart* proposto da Moher D *et al.* nel documento *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* [Moher D *et al.*, 2009; Liberati A *et al.*, 2009] (Figura 6).

Figura 6 *Flow-chart* delle fasi di una revisione sistematica



4.6. Estrazione dei dati

Per l'estrazione dei dati sono stati predisposti due fogli di excel, uno per i disegni di studio caso-controllo e uno per i disegni di studio di coorte, costruiti per poter organizzare e rilevare, per le successive analisi, le principali informazioni degli studi inclusi nella revisione sistematica²⁸. Le informazioni estratte da ogni pubblicazione sono state: identificativo dello studio (numero progressivo), cognome e iniziale del nome del primo autore, anno di pubblicazione dell'articolo, nome della rivista in cui è stato pubblicato lo studio, paese in cui è stato svolto lo studio, il periodo di arruolamento dei soggetti nello studio, la popolazione di riferimento (lavoratori, gemelli, machi, ecc.), altre caratteristiche legate al disegno dello studio (es. studio retrospettivo); per gli studi caso-controllo: le variabili di appaiamento, il *target* della popolazione considerata (es. popolazione generale, maschile, femminile, lavoratori vs non lavoratori, coppie di gemelli di sesso femminile, ecc.), definizione dei casi di malattia in studio (es. criteri utilizzati dai ricercatori per definire i casi di malattia), numero di casi di malattia esposti al fattore di rischio in studio, numero di controlli o di non casi esposti al fattore di rischio in studio, numero totale di casi e di controlli (o di non casi) analizzati. Infine, sono stati definiti una serie di campi che descrivono l'esposizione: tipo di esposizione (fattore di rischio individuale o professionale), descrizione del fattore di rischio (es. esposizione a terapia farmacologica per la cura dei disturbi tiroidei, esposizione a movimenti ripetitivi, ecc.), tipologia della variabile che descrive il fattore di rischio (variabile continua o variabile discreta). Per esempio, il fattore di esposizione IMC in alcuni lavori è stato inserito nell'analisi come variabile continua, mentre altri autori hanno analizzato questo dato come variabile discreta. Nel database, per le variabili discrete, sono state riportate tutte le modalità dell'esposizione (nell'esempio dell' IMC avevamo $\leq 19,9$; 20,0-24,9; 25-29,9 e ≥ 30) e le rispettive misure

²⁸ Un estratto del database con i dati raccolti dagli studi caso-controllo è disponibile nell'Allegato 3.

di associazione (crude e aggiustate) con i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (IC95%). Per gli studi caso-controllo avevamo gli OR univariati e aggiustati (*OR adjusted*) per i potenziali fattori di confondimento con i relativi IC95%, mentre per gli studi di coorte gli *Incidence Rate Ratio* (IRR), gli *Hazard Ratio* (HR) univariati o aggiustati con i relativi IC95%. Per le misure di associazione aggiustate, sono stati inoltre registrati i confondenti inclusi nell'analisi multivariata.

4.7. Analisi statistica

Le misure di effetto dei singoli studi sono state espresse come OR e sono stati calcolati gli IC95%. Per ogni fattore di rischio considerato nella meta-analisi è stata calcolata con il comando METAN la stima combinata dei risultati degli studi e il relativo errore standard (SE) con la seguente formula: $SE = \log(OR) / Z\text{-value}$ [Higgins J et al., 2009]. Per la stima combinata degli effetti è stato utilizzato sia il modello ad effetti fissi [Mantel N et al., 1959; Greenland S et al., 1985] sia il modello a effetti casuali [DerSimonian R et al., 1986]. In presenza di eterogeneità tra gli studi è stato considerato il modello ad effetti casuali perché più conservativo. La presenza di eterogeneità è stata valutata con l'indice I^2 che descrive la percentuale di variabilità tra gli studi dovuta all'eterogeneità e che assume valori compresi tra 0% (assenza di eterogeneità) e 100% (massima eterogeneità). Le stime studio-specifiche, la loro precisione e la presenza di eterogeneità tra di esse sono state visualizzate mediante dei *forest plot*. Per indagare le cause di eterogeneità tra gli studi è stata valutata la presenza di *publication bias* [Sterne JA et al., 2001] e sono state applicate tecniche di meta-regressione. La presenza di *publication bias* è stata valutata prima graficamente studiando la simmetria del *funnel plot* e, successivamente, calcolando il test di Egger [Egger M et al., 1997; Harbord RM et al. 2006]. Per indagare le fonti di variabilità è stata condotta un'analisi grafica degli studi attraverso il *Galbraith plot* [Galbraith RF, 1988] e, con il comando METAREG [Sharp S, 1998], è stata sviluppata una

meta-regressione con l'obiettivo di capire se l'eterogeneità *statistica* tra i risultati di più studi potesse dipendere da una o più caratteristiche degli studi stessi (disegno dello studio, anno di pubblicazione dello studio, score di qualità del *reporting* dello studio calcolato dalla checklist STROBE²⁹). Infine, con il comando METAINF è stata studiata la robustezza delle stime indagando la presenza di “studi influenti”, ovvero studi la cui stima di effetto differiva in maniera importante dalla maggioranza delle altre stime, potendo distorcere artificialmente la forza e la direzione dell'associazione. A tale scopo, sono state valutate le conseguenze dell'omissione di ciascuno studio sulla stima combinata dell'effetto. Tutte le analisi e i risultati presentati sono stati ottenuti con il software statistico STATA 12.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA). E' stato considerato significativo un valore di $p \leq 0,05$; per il test relativo al *publication bias* è stato considerato significativo un $p < 0,10$.

5. Risultati

Gli studi caso-controllo inclusi nella revisione sistematica sono stati diciannove e sono descritti in Tabella V; di questi, è stato possibile includerne tredici anche nella meta-analisi: Cannon LJ et al. 1981, Dieck GS et al. 1985, Wieslander G et al., 1989, de Krom MC et al., 1990, Stallings SP et al., 1997, Nordstrom DL et al. 1997, Solomon DH et al., 1999, Karpitskaya Y et al., 2002, Becker J et al., 2002, Estirado de Cabo et al., 2003, Geoghegan JM et al., 2004, Fung BK et al., 2007, Mattioli S et al., 2009.

Gli studi di coorte inclusi nella revisione sistematica sono stati dieci e sono descritti in Tabella VI; sei dei dieci inclusi sono stati considerati anche nelle meta-analisi: Roquelaure Y et al., 2001, Gell N et al., 2005, Violante F et al., 2007, Garg A et al., 2012, Harris-Adamson C et al., 2013, Burt S et al., 2013.

²⁹ Lo *score* è stato calcolato attribuendo i valori 1 o 0 in relazione alla presenza o assenza delle caratteristiche considerate nella *checklist* (vedi Allegato 2). Il valore complessivo della qualità del *reporting* dello studio (*score*) è dato dalla somma dei singoli punteggi numerici attribuiti a ciascun item della *checklist* STROBE.

Figura 7 *Flow-chart* relativa alla strategia di ricerca e alla selezione degli studi caso-controllo

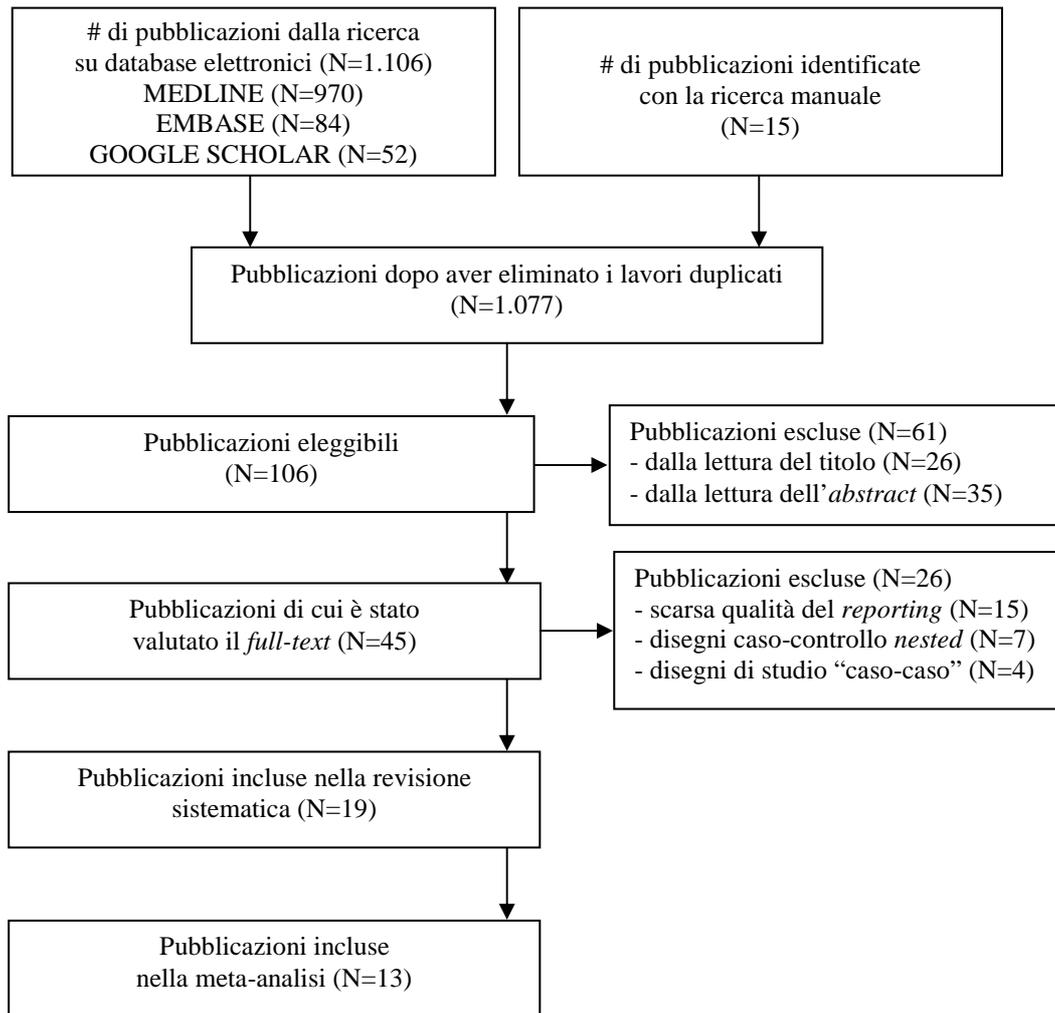
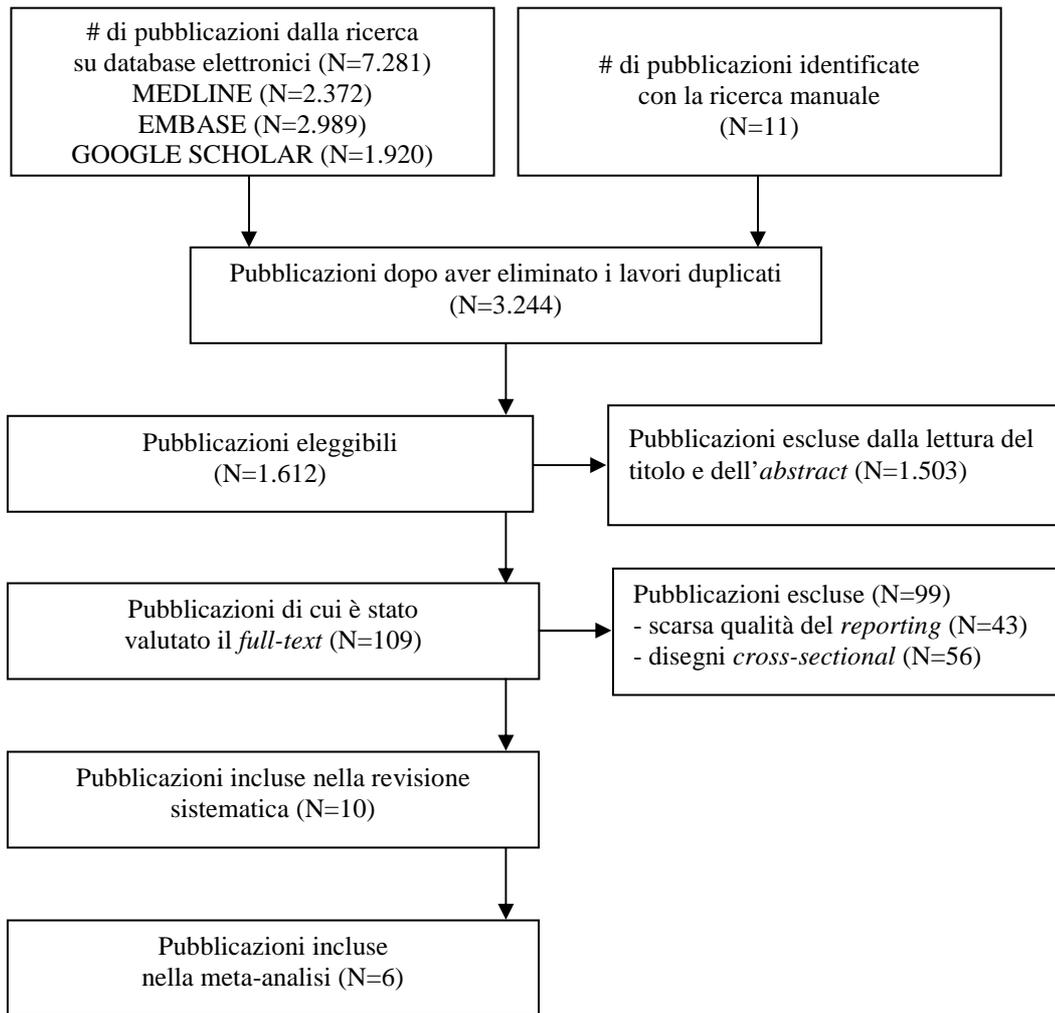


Figura 8 *Flow-chart* relativa alla strategia di ricerca e alla selezione degli studi di coorte



6.1. Caratteristiche degli studi inclusi

Tabella V Studi caso-controllo inclusi nella revisione sistematica

Pubblicazione ³⁰	Paese	Periodo dello studio	Setting dello studio/tipo di controllo ³¹	Definizione dei casi ³²	Casi	Controlli	Variabili di appaiamento	Valutazione dell'esposizione ³³	Esposizione	
									FdR ³⁴ personali	FdR occupazionali
Cannon LJ (J Occup Environ Med, 1981)	Connecticut (USA)	30 giugno 1977 1 luglio 1979	<i>Non population-based</i>	Sintomi e segni clinici	30 lavoratori nel settore dell'industria meccanica - compagnia nel settore dell'aeromobile	90 lavoratori dell'industria meccanica	Sesso e stabilimento (luogo di lavoro)	Questionario autosomministrato e intervista personale	Obesità (sulla base del peso) Diabete mellito Ipertensione Razza (non-bianca) Interventi (chirurgici) ginecologici Uso di contraccettivi orali Uso di estrogeni dopo la menopausa	Tipo di occupazione (saldatore, assemblatore, impiegato, ecc.) Utilizzo di utensili manuali vibranti Svolgimento di compiti caratterizzati da movimenti ripetitivi Anni di lavoro Giorni persi di lavoro
Dieck GS (Preventive Med, 1985)	Connecticut (USA)	luglio 1977 marzo 1979	<i>Non population-based</i> (pazienti ospedalizzati)	Intervento chirurgico per STC ³⁵	40 donne (45-74 anni) operate per STC	1043 donne (45-74 anni) operate nello stesso periodo	Età/ospedale/periodo di studio	Questionario standardizzato e intervista personale	Diabete mellito Peso Altezza Abitudine al fumo Età al menarca Età e sintomi della menopausa naturale N di gravidanze	Nessuno

³⁰ Nome del primo autore, rivista su cui è stato pubblicato l'articolo e anno di pubblicazione dell'articolo.

³¹ Si intende la popolazione da cui sono stati selezionati i controlli: *population-based* (i controlli vengono selezionati dalla popolazione generale) o *non population-based* (i controlli possono essere soggetti ospedalizzati oppure lavoratori).

³² Criteri utilizzati dagli autori per la definizione di caso.

³³ Metodo per la valutazione dell'esposizione ai fattori di rischio considerati negli studi.

³⁴ FdR: Fattori di Rischio.

³⁵ STC: Sindrome del Tunnel Carpale.

Pubblicazione ³⁰	Paese	Periodo dello studio	Setting dello studio/tipo di controllo ³¹	Definizione dei casi ³²	Casi	Controlli	Variabili di appaiamento	Valutazione dell'esposizione ³³	Esposizione	
									FdR ³⁴ personali	FdR occupazionali
									Età alla prima gravidanza Uso di estrogeni Vene varicose Isterectomia o ovariectomia Stato civile Religione	
Wieslander G (British J Ind Med, 1989)	Stoccolma (Svezia)	1974-1980	<i>Non population-based</i> (pazienti ospedalizzati)	Intervento chirurgico per STC	34 uomini (22-66 anni) operati per STC	143 uomini 2 controlli operati e 2 selezionati dalla popolazione generale	Sesso/età (±3anni)/per gli operati l'anno dell'intervento (±3anni)	Questionario standardizzato somministrato telefonicamente da un medico	Obesità (incremento % del peso; peso ideale +10%) Diabete mellito Abitudine al fumo Artrite reumatoide Malattie della tiroide	Utilizzo di utensili manuali vibranti Svolgimento di compiti caratterizzati da movimenti ripetitivi del polso Attività lavorative che comportano l'uso della forza (polso)
de Krom MC (Am J Epid, 1990)	Maastricht (Olanda)	Settembre 1983 Luglio 1985	<i>Population-based</i>	Diagnosi clinica ed esame neurofisiologico o	156 pazienti con STC ricoverati nel reparto di Neurologia	473 soggetti selezionati casualmente dalla popolazione generale	Sesso/età/area di residenza	Questionario autosomministrato	Peso e altezza Diabete mellito Diabete in gravidanza Frattura del polso Età alla menopausa Età al menarca N di gravidanze Disfunzioni della tiroide Reumatismi Utilizzo di contraccettivi orali Pregressa isterectomia Varicosi (uomini)	Estensione e flessione del polso (ore/settimana) <i>Pinch grasp</i> (ore/settimana) <i>Typing</i> – battere a macchina (ore/settimana)

Pubblicazione ³⁰	Paese	Periodo dello studio	Setting dello studio/tipo di controllo ³¹	Definizione dei casi ³²	Casi	Controlli	Variabili di appaiamento	Valutazione dell'esposizione ³³	Esposizione	
									FdR ³⁴ personali	FdR occupazionali
Stallings SP (The J Hand Surg, 1997)	Louisville - Kentucky (USA)	1990 - 1995	<i>Non population-based</i>	Sintomi e test di conduzione nervosa	300 lavoratori	300 lavoratori	Nessuna	Intervista personale durante la visita medica	Sesso femminile Obesità (IMC ³⁶ ≥30)	Nessuno
Nordstrom DL (Am J Ind Med, 1997)	Marshfield Wisconsin (USA)	1994 - 1995	<i>Population-based</i>	Diagnosi di STC in base al codice ICD-9 ³⁷	182 lavoratori con prima diagnosi di STC	188 lavoratori	Età	Cartella clinica informatizzata del paziente e intervista telefonica	Obesità (IMC≥32) Familiarità per STC Malattie dell'apparato muscolo scheletrico Avere praticato sport negli ultimi 3 mesi per almeno 3 ore/settimana	Utilizzo di attrezzi a motore o macchinari Piegare o torcere mani e/o polsi Contatto con solventi Controllo dello stress da lavoro
Solomon DH (JGIM, 1999)	New Jersey (USA)	1989 - 1991	<i>Population-based</i> (Pazienti che partecipavano ai programmi assistenziali Medicaid, Medicare ³⁸)	Diagnosi di STC in base al codice ICD-9-CM ¹⁸ (casi operati)	627 uomini e donne sottoposti a intervento chirurgico per STC	3.740 uomini e donne	Sesso/età	Codici di diagnosi ICD-9-CM	Sesso femminile Diabete mellito Ipotiroidismo Emodialisi Artrite infiammatoria Uso di estrogeni Uso di corticosteroidi	Nessuno
Tang X (Chinese Med J Peking, 1999)	Pechino (Cina)	nd ³⁹	<i>Non population-based</i> (pazienti ambulatoriali)	Sintomi e/o segni clinici. Test di conduzione nervosa.	61 donne affette da STC	61 donne	Sesso/età/diabete	Questionario	Nessuno	<i>Intensità e durata del lavoro di casa</i> (lavare, impastare, lavorare a maglia)

³⁶ IMC: Indice di Massa Corporea.

³⁷ ICD-9(-CM): *International Classification of Diseases - 9th revision (- Clinical Modification)*; è la classificazione internazionale delle malattie e delle cause di morte, stilata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS-WHO). È un sistema di classificazione nel quale le malattie e i traumatismi sono ordinati per finalità statistiche in gruppi tra loro correlati (<http://www.who.int/classifications/icd/en/>).

³⁸ *Medicaid* e *Medicare* sono due programmi d'assistenza sanitaria di tipo assicurativo adottati negli Stati Uniti. *Medicare*, è una forma di assicurazione sanitaria per persone che hanno compiuto i 65 anni. L'assicurazione concorre ai costi d'assistenza sanitaria, ma non copre interamente le spese mediche o i costi di molte degenze e cure prolungate. *Medicaid* è un programma d'assistenza gestito dai singoli stati dell'Unione e fornisce copertura ospedaliera e medica per persone con reddito basso e risorse economiche scarse o nulle. Ogni stato si attiene a regole proprie per quanto riguarda i requisiti per avere diritto all'assistenza e l'ampiezza della copertura fornita da *Medicaid*. Alcune persone hanno diritto di usufruire sia di *Medicare* sia di *Medicaid*.

³⁹ Dato non disponibile.

Pubblicazione ³⁰	Paese	Periodo dello studio	Setting dello studio/tipo di controllo ³¹	Definizione dei casi ³²	Casi	Controlli	Variabili di appaiamento	Valutazione dell'esposizione ³³	Esposizione	
									FdR ³⁴ personali	FdR occupazionali
Hakim A (Arthr & Rheumat, 2002)	Londra (Regno Unito)	nd	<i>Non population-based</i> (gemelli)	Sintomi	520 donne con STC "classica" o "probabile"	3.154 donne	Nessuna	Questionario postale Intervista telefonica	Obesità (IMC≥28,1) Pre/Peri/Post-menopausa Isterectomia Terapia ormonale sostitutiva Terapia sostitutiva con tiroxina	Attività lavorativa in casa Attività lavorativa (impiegati d'ufficio vs non impiegati d'ufficio)
Karpitskaya Y (Ann Plas Surg, 2002)	St. Louis - Missouri (USA)	1991-1999	<i>Non population-based</i> (pazienti ospedalizzati)	Decompressione chirurgica del tunnel carpale	514 uomini e donne sottoposti a intervento chirurgico	100 uomini e donne	Nessuna	Format contenente informazioni auto-riportate sullo stato di salute dei soggetti	Obesità (IMC≥30) Diabete mellito Abitudine al fumo Malattie della tiroide	Nessuno
Becker J (Clin Neurophysiol, 2002)	Porto Alegre, Rio Grande do Sul - Brasile	febbraio - agosto 2001	<i>Non population-based</i> (pazienti ospedalizzati)	Test di conduzione nervosa, elettromiografia e test diagnostici	791 uomini e donne con diagnosi di STC	981 uomini e donne	Nessuna	nd	Sesso femminile Età (41-60 anni) Obesità (IMC>30) Diabete mellito	Nessuno
Estirado de Cabo (Eur J Epidemiol, 2003)	Madrid - Spagna	1997-1999	<i>Non population-based</i> (pazienti con la "Toxic oil syndrome")	Sintomi, diagnosi e studi elettrodiagnostici	89 uomini e donne con diagnosi di STC	638 uomini e donne	Nessuna	Check-up annuale standardizzato - cartella clinica informatizzata	Sesso femminile Età, età al menarca, età alla menopausa Obesità (IMC≥30) Abitudine al fumo Diabete mellito Iper/ipotiroidismo Osteoartrite N aborti Ovariectomia Isterectomia senza Ovariectomia Disturbi mestruale	Nessuno

Pubblicazione ³⁰	Paese	Periodo dello studio	Setting dello studio/tipo di controllo ³¹	Definizione dei casi ³²	Casi	Controlli	Variabili di appaiamento	Valutazione dell'esposizione ³³	Esposizione	
									FdR ³⁴ personali	FdR occupazionali
You H (Ergonomics, 2004)	Pennsylvania - USA	nd	<i>Non population-based</i>	Sintomi e segni clinici	25 lavoratori e 25 non lavoratori con STC	50 lavoratori sani	Nessuna	Informazioni elettroniche raccolte nel laboratorio del centro medico di Hershey e questionario validato, somministrato da un intervistatore	Età Peso Dimensioni del polso della mano destra Disturbi muscolo-scheletrico negli ultimi 5 anni a mani e polsi	<i>Use of heavy pinch grip forces</i> Movimenti ripetitivi della mano dominante Esposizione delle mani e dei polsi a temperature basse (<10°C)
Geoghegan JM (The J of Hand Surg, 2004)	West Midlands – Regno Unito	nd	<i>Population-based</i>	Codici diagnosi dall'Oxford Medical Information System (OXMIS) ⁴⁰	3.391 uomini e donne con STC	13.564 uomini e donne	Setto, età, MMG, data di arruolamento nel UK GPRD ⁴¹	Codici di diagnosi da OXMIS	Obesità (IMC≥30) Diabete mellito Abitudine al fumo Malattie della tiroide Artrite reumatoide Osteoartrite Pregresse fratture del polso Contraccettivi orali Terapia ormonale sostitutiva	Nessuno
Boz C (Clin Neurol Neurosurg, 2004)	Trabzon - Turchia	marzo 2000- giugno 2002	<i>Non population-based</i> (parenti dei pazienti che li accompagnavano alla visita o volontari dell'ambulatorio neurologico)	Criteri diagnostici clinici ed elettrofisiologici	154 donne e 44 uomini (198 casi)	150 donne e 44 uomini (194 controlli)	Età	Intervista ed indagini elettrodiagnostiche	IMC (continua) Misure antropometriche della mano (<i>wrist index, shape index, digit index</i>) Rapporto lunghezza della mano/altezza	Nessuno

⁴⁰ Sistema di codifica che deriva dall'International Classification of Diseases (ICD) versione 8 e da un sistema chiamato "Read codes" che raccoglie dei codici gerarchici di patologia utilizzati dai Medici di Medicina Generale.

⁴¹ General Practice Research Database.

Pubblicazione ³⁰	Paese	Periodo dello studio	Setting dello studio/tipo di controllo ³¹	Definizione dei casi ³²	Casi	Controlli	Variabili di appaiamento	Valutazione dell'esposizione ³³	Esposizione	
									FdR ³⁴ personali	FdR occupazionali
Moghtaderi A (Acta Neurol Scand, 2005)	Zahedan - Iran	luglio 2004- febbraio 2005	<i>Non population-based</i> (volontari che si rivolgevano ad un ambulatorio di medicina interna per una visita)	Diagnosi clinica ed elettromiografica	128 uomini e donne con diagnosi confermata di STC	109 uomini e donne	Età	Questionario autosomministrato	Sesso femminile Altezza e peso IMC (continua) Wrist ratio Wrist circumference	Nessuno
Yagev Y (Ind Health, 2007)	Haifa - Israel	gennaio 1999- dicembre 2001	<i>Non population-based</i> (pazienti che afferivano allo stesso ambulatorio dei "casi" per problemi diversi dalla STC)	Sintomi e test di conduzione nervosa	127 uomini e donne con STC	102 uomini e donne	Età e sesso	Questionario	IMC (variabile continua) Anni di scolarità	Movimenti ripetitivi del polso Lavoro in ambienti a basse temperature Lavoratori <i>blue-collar</i>
Fung BK (Hand Surg, 2007)	Hong Kong - Cina	2004	<i>Non population-based</i> (soggetti in attesa di una visita ortopedica selezionati contestualmente ai casi)	Sintomi e segni clinici. Test di conduzione nervosa	166 uomini e donne con STC	111 uomini e donne	Nessuna	Registri ospedalieri e intervista personale	Sesso femminile Obesità (IMC>30) Abitudine al fumo	Movimenti/postura del polso (estensione, flessione, movimenti ripetitivi, ecc.) Stress lavorativo
Mattioli S (BMC Public Health, 2009)	Italia	2001	<i>Population-based</i>	Diagnosi di STC in base al codice ICD-9-CM ¹⁸ (casi operati)	191 uomini e donne trattati chirurgicamente per STC	286 uomini e donne	Età e sesso	Questionario postale e successiva intervista telefonica ai soggetti che non avevano risposto al questionario postale	Obesità (IMC≥30) Altezza Diabete mellito Abitudine al fumo Consumo di alcol Livello di scolarità Familiarità STC Artrite reumatoide Insuff renale Malattie tiroide Fratture del polso Dito a scatto	Lavoratori <i>white-collar</i> ⁴² Lavoratori <i>blue-collar</i> Casalinghe, sarti, bidelli e altre categorie professionali

⁴² Il termine "colletti bianchi" (*white-collar worker*) identifica quei lavoratori che svolgono mansioni impiegate ma spesso più remunerate, rispetto ai "colletti blu" (*blue-collar worker*) che svolgono lavori prevalentemente di tipo manuale.

Tabella VI Studi di coorte inclusi nella revisione sistematica

Autore	Paese	Periodo di arruolamento	Durata del follow-up	Popolazione	Valutazione dell'outcome	Valutazione dell'esposizione	Esposizione	
							FdR personali	FdR occupazionali
Roquelaure Y (Occup Med Environ Health, 2001)	Francia	gennaio – dicembre 1996	un anno	134 lavoratori impiegati in sei unità di produzione di una grande e moderna industria calzaturiera	<i>Intervista ed esame clinico</i> Presenza di parestesia, dolore o intorpidimento del nervo mediano della mano che si verificano per almeno 1 settimana o, se intermittente, che si verifica almeno 10 volte nel corso dei 12 mesi precedenti; segno di Tinel o test di Phalen positivi	Questionario autosomministrato e osservazione diretta sul posto di lavoro	Sesso femminile Obesità (IMC > 30) Abitudine al fumo Uso di contraccettivi orali Uso quotidiano di psicofarmaci	<i>Osservazione diretta</i> (durata del ciclo di lavoro, movimenti del polso, movimenti rapidi trigger, vibrazione trasmessa alla mano, flessione del polso >45°, estensione del polso >45° gradi) <i>Questionario</i> (costante pressione dei tempi di lavoro, poche possibilità di fare delle pause, lavorare fortemente controllati dai superiori, alta richieste di lavoro, carente supporto sociale)
Nathan PA (J Hand Surg Am, 2002)	Portland Oregon - USA	1984	undici anni	471 lavoratori impiegati in quattro siti industriali (un'acciaieria, un'industria alimentare in cui si confezionano e imballano cibi e carni, industria di elettronica e plastica)	<i>Questionario, esame elettrodiagnostico</i> Conduzione nervosa anomala (differenza di latenza $\geq 0,40$ ms), confermata da due o più sintomi specifici di STC (intorpidimento, formicolio, o risveglio notturno) o di un sintomo specifico e due o più sintomi non specifici presenti due o più volte al mese o un pregresso intervento chirurgico per STC	Questionario e osservazione diretta sul posto di lavoro	Sesso femminile Obesità (IMC variabile continua e quintili ⁴³ della distribuzione di valori) Abitudine al fumo Razza (bianchi vs non bianchi) Terapia con ormoni Attività fisica non professionale Problemi del sistema endocrino	Anni di lavoro Movimenti ripetitivi (scala Likert 1-5) Sollevamento di carichi pesanti (scala Likert 1-5) Uso di forza (scala Likert da 1 a 5) Esposizione a vibrazioni mano-braccio (scala Likert da 1 a 5) Uso della tastiera
Andersen JH (JAMA, 2003)	Danimarca	2000	un anno	Associazione danese di tecnici professionisti (attività di ufficio)	<i>Questionario, intervista</i> Formicolio o intorpidimento di notte almeno una volta alla settimana negli ultimi 3 mesi	Questionario	Sesso femminile Peso Altezza Abitudine al fumo	Professione (assistente tecnico, tecnico delle macchine, impegnato, responsabile vendite,

⁴³ Quantili – quartili: sono le n parti uguali in cui si suddivide l'intera distribuzione di frequenza, dopo aver ordinato i valori. Quando la distribuzione si suddivide in 4 parti uguali si parla di quartili; in 5 parti uguali si parla di quintili; in 6 parti uguali si parla di sestili; in 10 parti uguali si parla di decili; in 100 parti uguali si parla di percentili. (ISTAT <http://www3.istat.it/servizi/studenti/binariodie/CorsoExcel/Glossario.htm>. Ultimo accesso 11/01/2014).

Autore	Paese	Periodo di arruolamento	Durata del follow-up	Popolazione	Valutazione dell'outcome	Valutazione dell'esposizione	Esposizione	
							FdR personali	FdR occupazionali
					in zone della mano destra innervati dal nervo mediano		Attività fisica (ore/settimana) Abitudine al fumo Patologie mediche concomitanti (malattie reumatiche infiammatorie, diabete, malattie iper/ipotiroidiche e malattie del sistema nervoso)	ingegnere, altro) Durata di utilizzo del mouse (ore/settimana) Durata di utilizzo della tastiera (ore/settimana) Posizioni incongrue della mano/polso Utilizzo di supporti per la mano/polso durante l'uso di mouse e tastiera Carente supporto sociale Pressione dei tempi di lavoro Lavorare fortemente controllati Vita sociale privata
Nathan PA (J Hand Surg Br, 2005)	Portland Oregon - USA	1984	diciassette anni	166 lavoratori impiegati in quattro siti industriali (un'acciaieria, un'industria alimentare in cui si confezionano e imballano cibi e carni, industria di elettronica e plastica)	<i>Questionario, esame elettrodiagnostico</i> Conduzione nervosa anomala (differenza di latenza $\geq 0,40$ ms) confermata da ≥ 2 sintomi specifici di STC (intorpidimento, formicolio o notturno risveglio) o di un sintomo specifico e ≥ 2 sintomi non specifici presenti ≥ 2 volte al mese, o un pregresso intervento chirurgico per la liberazione del tunnel carpale	Osservazione diretta sul posto di lavoro	Sesso femminile Obesità (IMC variabile continua e quintili della distribuzione di valori) Abitudine al fumo Razza (bianchi vs non bianchi) Terapia con ormoni Attività fisica non professionale Malattie del sistema endocrino	Movimenti ripetitivi (scala Likert 1-5) Sollevamento di carichi pesanti (scala Likert 1-5) Uso di forza (scala Likert da 1 a 5) Uso della tastiera
Gell N (J Occup Rehabil, 2005)	Michigan - USA	nd	5,4 anni (media)	173 lavoratori dell'industria e 259 impiegati	<i>Questionario, esame fisico, esame elettrodiagnostico</i> La diagnosi fatta dal medico; intorpidimento, formicolio, bruciore o dolore del nervo mediano con rallentamento della conduzione (differenza	Opinione degli esperti	Sesso femminile Obesità (IMC > 27 al <i>baseline</i>) Abitudine al fumo Diabete mellito Artrite reumatoide Sintomi polso/mano/dito	Tipo di qualifica professionale Andare in pensione Intorpidimento, formicolio, bruciore, dolore nella mano Valore limite di soglia per l'attività di mano (TVL) Forza di picco

Autore	Paese	Periodo di arruolamento	Durata del follow-up	Popolazione	Valutazione dell'outcome	Valutazione dell'esposizione	Esposizione	
							FdR personali	FdR occupazionali
					di $\geq 0,5$ ms tra l'ulnare e mediano ipsilaterale latenza di picco sensoriale)		Tendinite agli arti superiori Artrite reumatoide Esercizio fisico	<i>Median ulnar peak latency difference (per 0.1 ms increase)</i> Soddisfazione sul lavoro Stress percepito Precarietà del lavoro Supporto sul lavoro (da parte dei colleghi e dei superiori)
Violante F (J Occup Environ Med, 2007)	Italia	2000	un anno	Lavoratori <i>blue-collar</i> impiegati in fabbriche in cui si producono elettrodomestici, biancheria, piastrelle in ceramica e scarpe e lavoratori operanti nelle scuole materne del comune di Bologna (coorte dello studio OCTOPUS ⁴⁴)	<i>Informazioni auto-riferite sulla sintomatologia e studi di conduzione del nervo mediano</i>	Osservazione diretta sul posto di lavoro da parte di otto osservatori qualificati esperti in analisi ergonomica di tipo professionale.	Sesso femminile Abitudine al fumo Consumo di alcol IMC e dimensioni polso Altezza e dimensioni dell'avambraccio Familiarità per STC	Esposizione a carico biomeccanico secondo le raccomandazioni ACGIH ⁴⁵ (carichi al di sopra del TLV <i>sovraccarichi inaccettabili</i> , carichi tra la AL e TLV <i>sovraccarichi "di confine"</i> , e carichi sotto la AL <i>carico accettabile</i>). Pregresse esposizione a carichi biomeccanici
Garg A (Ergonomics, 2012)	Wisconsin - USA	nd	sei anni	672 lavoratori operanti in 10 diversi impianti di produzione (lavorazione del pollame, produzione e montaggio di attrezzature per il controllo degli animali, produzione e assemblaggio di motori elettrici e automobilistici, produzione di parti del	<i>Questionario, intervista strutturata con uso del pc eseguita da un medico del lavoro. Esame fisico e studi di conduzione nervosa</i>	Intervista ai lavoratori, osservazione diretta, misurazione, riprese video	Sesso femminile Stato civile Abitudine al fumo Consumo di alcol Diabete mellito Pressione arteriosa Colesterolemia Problemi alla tiroide Pregressa frattura del polso Insufficienza renale Familiarità per STC Gotta	Analisi della forza (valutazione dei picchi di forza e forza generale) impiegata nello svolgimento dell'attività lavorativa Ripetizione delle azioni Ciclo di lavoro (distribuzione del lavoro e dei periodi di recupero) Velocità nel fare il proprio lavoro Analisi della postura mano/polso

⁴⁴ *Occupational Carpal Tunnel syndrome Observational Prospective Unified Study.*

⁴⁵ Classificazione proposta dall'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH). L'ACGIH pubblica in particolare i limiti di soglia (TLV=threshold limit value) per le sostanze ed in particolare anche per i cancerogeni. La classificazione dell'ACGIH è suddivisa in cinque categorie: A1) cancerogeno riconosciuto per l'uomo. A2) cancerogeno sospetto per l'uomo. A3) cancerogeno per l'animale. A4) non classificabile come cancerogeno per l'uomo. A5) non sospetto come cancerogeno per l'uomo.

Autore	Paese	Periodo di arruolamento	Durata del follow-up	Popolazione	Valutazione dell'outcome	Valutazione dell'esposizione	Esposizione	
							FdR personali	FdR occupazionali
				motore e montaggio di materie plastiche e di gomma)			Osteoartrosi Hobby e sport Livello di scolarità	Fattori psicosociali (soddisfazione del lavoro, sentirsi depressi, sentirsi mentalmente e fisicamente esausti, problemi familiari, oppressione da parte dei superiori)
Bonfiglioli R (Scand J Work Environ Health, 2013)	Italia	2000 - 2003	tre anni	Coorte dello studio OCTOPUS (Violante FS et al., 2007)	<i>Informazioni auto-riferite sulla sintomatologia e studi di conduzione del nervo mediano</i> Presenza di sintomi di STC nei 30 giorni precedenti l'intervista o la presenza di sintomi STC e rallentamento della velocità di conduzione sensitiva del nervo mediano dal polso al palmo	Osservazione diretta, misurazione	Sesso femminile Obesità (IMC variabile continua) Altezza Circonferenza del polso Abitudine al fumo Consumo di alcol Familiarità per STC tra i parenti di primo grado Pregresse fratture del polso Storia personale di malattie predisponenti al CTS (diabete mellito, amiloidosi, gotta, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, disturbi della tiroide, tendinite dei flessori delle dita e insufficienza renale cronica)	Esposizione a vibrazioni mano-braccio Esposizione a fattori di rischio biomeccanico classificati secondo le indicazioni dell'ACGIH
Harris-Adamson C (Occup Environ Med, 2013)	USA	2001 - 2010	sette anni	Coorte di 3,515 lavoratori dipendenti nell'industria (settore manifatturiero, dei servizi e delle costruzioni, settore	<i>Questionario autosomministrato e intervista personale. Studi di conduzione del nervo mediano e ulnare</i> Presenza di sintomi di STC	Osservazione diretta, somministrazione del <i>Job Content Questionnaire</i> ⁴⁶ da parte di personale	Sesso femminile Altezza e peso Obesità (IMC > 30) Razza/etnia Livello di istruzione	Anni di lavoro Stress lavorativo Supporto sociale Forte affaticamento (esaurimento) fisico e mentale Soddisfazione sul lavoro

⁴⁶ Karasek R, Brisson C, Kawakami N, et al. The Job Content Questionnaire (JCQ): an instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics. J Occup Health Psychol 1998;3:322-55.

Autore	Paese	Periodo di arruolamento	Durata del follow-up	Popolazione	Valutazione dell'outcome	Valutazione dell'esposizione	Esposizione	
							FdR personali	FdR occupazionali
				agricolo, del commercio all'ingrosso e al dettaglio)	(formicolio, intorpidimento, bruciore e/o dolore al pollice, indice e dito lungo). Neuropatia del nervo mediano al polso	qualificato per la rilevazione.	Abitudine al fumo Artrite reumatoide Diabete mellito Stato di gravidanza Gotta e malattie della tiroide Progressiva liberazione del tunnel carpale Patologie dell'arto superiore Tempo (ore/settimana) trascorso per hobby e sport (attività anaerobica che coinvolge il lavoro della mano ad esempio lavoro a maglia, giardinaggio, lavori di casa. Attività aerobica come fare jogging, passeggiate, nuoto, pallacanestro, calcio)	
Burt S (Occup Environ Med, 2013)	USA	nd	due anni	Lavoratori presso un ospedale (addetti al laboratorio, farmacia, cucina, lavanderia e amministrativi), uno stabilimento per la produzione di scuolabus (montaggio, tappezzeria, e trasporto) e un impianto di assemblaggio di motori (N=347)	<i>Questionario e analisi elettrodiagnostiche della mano e del polso</i>	Osservazione diretta con liste di controllo utilizzate da esperti di ergonomia per valutare le categorie di esposizione Riprese video di almeno 10 minuti con la possibilità di inquadrare più angolature disponendo di due telecamere	Obesità (IMC \geq 30) Abitudine al fumo Diabete mellito Disturbi alla tiroide	Anni di lavoro Sei categorie di esposizione combinate a basso, medio o alto livello di attività manuale (HAL) con bassa o elevata forza Scala di Borg modificata per la valutazione della percezione dello sforzo fisico Tipo di impugnatura Sollecitazione da contatto Vibrazioni mano-braccio Stress lavorativo

6.2. Fattori di rischio personali

Come presentato in Tabella V, gli studi inclusi in questa revisione sistematica hanno considerato diversi fattori di rischio personali come: età (età al menarca, età alla menopausa), genere, razza, alcune misure antropometriche (altezza, peso, indice di massa corporea, dimensioni del polso, lunghezza dell'avambraccio, circonferenza della vita), livello di istruzione e anni di scolarità, abitudini di vita (praticare attività sportiva, abitudine tabagica, consumo di alcol), pregresse fratture del polso, familiarità per STC, pregresse isterectomie o ovariectomie, malattie dell'apparato muscolo-scheletrico, essere affetti da diabete mellito, da ipertensione arteriosa, malattie della tiroide (ipotiroidismo e ipertiroidismo), assumere farmaci (tiroxina, farmaci estrogeni, corticosteroidi, uso di contraccettivi orali, uso di psicofarmaci, ecc.).

Di seguito, saranno presentati i risultati relativi ai fattori di rischio di tipo personale più frequentemente considerati negli studi inclusi nella revisione. Le misure di effetto dei fattori di rischio per cui non è stato possibile calcolare una stima combinata sono state presentate in forma tabellare (Tabelle VII e VIII). Per l'obesità, il diabete, le malattie della tiroide e l'abitudine tabagica è stata sviluppata un'analisi quantitativa dei risultati degli studi con tecniche statistiche di tipo meta-analitico.

In letteratura sono molti i lavori che hanno dimostrano come la STC colpisce più frequentemente le donne rispetto agli uomini. In questa revisione, sei pubblicazioni con disegno di studio caso-controllo e nove con disegno di studio di coorte hanno confermato questa relazione (Tabella VII).

Tabella VII Studi caso-controllo (CC) e studi di coorte (CH) che hanno valutato l'associazione tra genere (femmine vs maschi) e insorgenza della STC.

Autore (anno)	Disegno dello studio	OR	IC95%*
Stallings SP (1997)	CC	1,5	1,1 - 2,1
Solomon DH (1999)	CC	1,7	1,3 - 2,1
Becker J (2002)	CC	3,66	2,84 - 4,71

Autore (anno)	Disegno dello studio	OR	IC95%*
Estirado de Cabo E (2003)	CC	3,38	1,85 - 6,15
Moghtaderi A (2005)	CC	9,95	2,46 - 40,17
Fung BKK (2007)	CC	4,972	p<0,001
Roquelaure Y (2001)	CH	0,8	0,3 - 2,0
Nathan PA (2002)	CH	1,53	1,06 - 2,23
Andersen JH (2003)	CH	1,6	1,1 - 2,4
Nathan PA (2005)	CH	3,86	p=0,003
Gell N (2005)	CH	0,99	0,44 - 2,26
Violante F (2007)	CH	4,7	3,0 - 7,8
Garg A (2012)	CH	2,3 [^]	1,00 - 5,25 [‡]
Bonfiglioli R (2013)	CH	2,32 [°]	1,05 - 5,14
Harris-Adamson C (2013)	CH	1,69 [°]	1,27 - 2,27

OR = Odds Ratio. [^]Hazard Ratio. [°]Incident Rate Ratio.

IC95% = intervallo di confidenza 95%. *p-value quando IC95% non è disponibile.

[‡] p=0,05. Quando l'IC 95% non include l'unità equivale a dire p<0,05.

La forza e la direzione dell'associazione tra alcuni fattori di rischio considerati negli studi inclusi e l'insorgenza della STC sono riportati in Tabella VIII.

Tabella VIII Studi caso-controllo (CC) e studi di coorte (CH) che hanno valutato l'associazione tra alcuni fattori di rischio personali e l'insorgenza della STC.

Autore (anno)	Disegno dello studio	Valutazione dell'esposizione	OR	IC95%*
Altezza				
Dieck GS (1985)	CC	<i>categoria di riferimento: ≥165cm</i>		
		<160 cm	2,7	1,2 - 5,9
		160-164 cm	1,8	0,9 - 4,2
De Krom MC (1990)	CC	<i>categoria di riferimento: femmine (basse)</i>		
		maschi (alti)	0,96	0,93 - 0,98
Violante F (2007)	CH	<i>categoria di riferimento: bassa statura con avambraccio corto</i>		
		Statura alta con avambraccio corto ⁴⁷	0,4	0,2 - 0,7
		Bassa statura con avambraccio lungo	0,6	0,4 - 1,0
		Statura alta con avambraccio lungo	0,5	0,3 - 0,7
Mattioli S (2009)	CC	<i>categoria di riferimento: <165cm (femmine) o <175cm (maschi)</i>		
		≥165cm (femmine) o ≥175cm (maschi)	0,4	0,2 - 0,6
Livello d'istruzione				
Estirado de Cabo E (2003)	CC	<i>categoria di riferimento: nessuna istruzione</i>		
		Licenza elementare o più	0,85	0,52 - 1,38

⁴⁷“Statura alta”: soggetti con un'altezza ≥50-esimo percentile, “statura bassa”: soggetti con un'altezza <50-esimo percentile. “Avambraccio lungo”: soggetti con una lunghezza dell'avambraccio ≥50-esimo percentile, “avambraccio corto”: soggetti con una lunghezza dell'avambraccio <50-esimo percentile.

Autore (anno)	Disegno dello studio	Valutazione dell'esposizione	OR	IC95%*
Yagev Y (2007)	CC	Anni di istruzione	0,82	0,74 - 0,92
Mattioli S (2009)	CC	<i>categoria di riferimento: fino al diploma di istruzione secondaria superiore</i> Diploma d'istruzione secondaria superiore e oltre	0,2	0,2 - 0,4
Harris-Adamson (2013)	CH	<i>categoria di riferimento: fino al diploma di istruzione secondaria superiore</i> Diploma d'istruzione secondaria superiore e oltre	0,66°	0,46 - 0,99
Familiarità per STC				
Nordstrom DL (1997)	CC	<i>si vs no</i>	2,00	1,8 - 3,37
Violante F (2007)	CH	<i>si vs no</i>	1,4	0,9 - 2,4
Mattioli S (2009)	CC	<i>categoria di riferimento: nessuna</i> padre/madre fratello	1,1 8,1	0,6 - 2,2 2,3 - 29,2
Consumo di alcol				
Violante F (2007)	CH	<i>categoria di riferimento: no</i> 1-2 bicchieri/settimana 2-4 bicchieri/settimana 1-2 bicchieri/giorno 3-4 bicchieri/giorno >4 bicchieri/giorno	0,7 0,1 1,0 0,3 0,8	0,4 - 1,0 0,0 - 0,5 0,6 - 1,4 0,1 - 0,7 0,3 - 2,3
Mattioli S (2009)	CC	<i>categoria di riferimento: no</i> 1-2 bicchieri/settimana 3-6 bicchieri/settimana 1-2 bicchieri/giorno 3 bicchieri o più/giorno	0,8 0,5 0,9 0,6	0,5 - 1,4 0,2 - 1,1 0,5 - 1,4 0,3 - 1,1
Garg A (2012)	CH	<i>categoria di riferimento: no (si vs no)</i>	1,3	0,66 - 2,55
Pregressa frattura del polso				
De Krom MC (1990)	CC	<i>categoria di riferimento: no (si vs no)</i>	0,7	0,3 - 1,5
Geoghegan JM (2004)	CC	<i>categoria di riferimento: no (si vs no)</i>	2,58	1,91 - 3,48
Mattioli S (2009)	CC	<i>categoria di riferimento: nessuna frattura (almeno una frattura vs nessuna frattura)</i>	0,7	0,3 - 1,4
Garg A (2012)	CH	<i>categoria di riferimento: no (si vs no)</i>	2,4^	0,92 - 6,12
Artrite reumatoide				
Wieslander G (1989)	CC	<i>categoria di riferimento: no (si vs no)</i>	2,3	nd
Gell N (2005)	CH	<i>categoria di riferimento: no (si vs no)</i>	3,7	p=0,18
Mattioli S (2009)	CC	<i>categoria di riferimento: no (si vs no)</i>	2,6	1,4 - 4,9
Harris-Adamson (2013)	CH	<i>categoria di riferimento: no (si vs no)</i>	1,66°	0,60 - 3,69

Autore (anno)	Disegno dello studio	Valutazione dell'esposizione	OR	IC95%*
<i>Altre forme di malattie reumatiche</i>				
Solomon DH (1999)	CC	Inflammatory arthritis <i>categoria di riferimento: no (si vs no)</i>	3,1	2,4 - 4,1
Estirado de Cabo E (2003)	CC	Osteoarthritis <i>categoria di riferimento: no (si vs no)</i>	2,65	1,69 - 4,14
Geoghegan JM (2004)	CC	Arthritis <i>categoria di riferimento: no (si vs no)</i>	2,62	2,29 - 2,99
Garg A (2012)	CH	Rheumatoid and other inflammatory arthritis <i>categoria di riferimento: no (si vs no)</i>	3,8	1,47 - 9,79

OR = Odds Ratio. ^Hazard Ratio. °Incident Rate Ratio.

IC95% = intervallo di confidenza 95%. *p-value quando IC95% non disponibili.

nd: informazione non disponibile. Quando l'IC 95% non include l'unità equivale a dire $p < 0,05$.

OBESITA'

In letteratura l'obesità è considerata un importante fattore di rischio per la STC: i risultati della meta-analisi confermano questa relazione. Ventidue dei ventinove studi inclusi (75%) hanno considerato questo fattore: quattordici studi caso-controllo [Cannon LJ et al., 1981; Wieslander G et al., 1989; Stallings SP et al., 1997; Nordstrom DL et al., 1997; Hakim AJ et al. 2002, Karpitskaya Y et al., 2002; Becker J et al., 2002; Estirado de Cabo E et al., 2003; Geoghegan JM et al., 2004; Boz C et al., 2004; Moghtaderi A et al., 2005; Yagev Y et al., 2007; Fung BKK et al., 2007; Mattioli S et al., 2009] e otto studi di coorte [Roquelaure Y et al., 2001; Nathan PA et al., 2002-2005; Gell N et al., 2005; Violante F et al., 2007; Bonfiglioli R et al., 2013; Harris-Adamson C et al., 2013; Burt S et al., 2013]. Non tutti gli studi sopra menzionati sono entrati anche nella meta-analisi: il motivo era legato a differenze nella definizione del "soggetto obeso". Undici lavori hanno espresso l'informazione relativa all'IMC come una variabile discreta (l'IMC era espresso in classi): le classi considerate non erano uguali nei diversi studi (classificazione disomogenea, non sovrapponibile). Quattro studi hanno considerato un cut-off per l'obesità pari a "IMC>30" (studi caso-controllo: Becker J et al., 2002; Fung BKK et al., 2007; studi di coorte: Roquelaure Y et al., 2001; Harris-Adamson C et al., 2013), sei studi hanno considerato un "IMC≥30" (studi caso controllo: Stallings SP et al., 1997; Karpitskaya Y et al., 2002;

Estirado de Cabo E et al., 2003; Geoghegan JM et al., 2004; Mattioli S et al., 2009; studi di coorte: Burt S et al., 2013) e uno studio “ $IMC \geq 32$ ” [Nordstrom DL et al., 1997]. I restanti studi hanno inserito nelle analisi la variabile obesità come un *continuum* di valori (variabile continua): hanno considerato il valore reale del peso (espresso in kg) o un suo incremento percentuale rispetto al peso ideale del soggetto. Altri studi, infine, hanno considerato contestualmente parametri antropometrici come la circonferenza del polso e l’IMC [Violante F et al., 2007]. A causa della disomogeneità nella definizione dell’obesità, si è convenuto di condurre una meta-analisi dei risultati degli undici studi (otto studi caso-controllo e tre studi di coorte) che avevano considerato un valore di IMC superiore (strettamente) a trenta. La stima combinata dell’effetto è stata calcolata utilizzando sia il modello a effetti fissi sia il modello a effetti casuali. L’applicazione dei due modelli ha prodotto stime con valori simili; di seguito sarà presentata l’analisi ottenuta con il modello ad effetti casuali perché calcola limiti di confidenza più ampi ed è quindi più conservativo.

```
. metan casi_exp casi_unexp contr_exp contr_unexp, or randomi by(type_study) label(name
> var=id, yearid=year) textsize(100) astext(60) favours(reduces risk of CTS # increases
> risk of CTS)
```

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% Weight

CASE CONTROL STUDY				
Stallings SP, 1997	3.917	2.696	5.692	11.28
Nordstrom DL, 1997	1.989	1.174	3.369	7.90
Karpitskaya Y, 2002	1.765	1.072	2.905	8.44
Becker J, 2002	2.899	2.251	3.734	14.72
Estirado de Cabo E, Geoghegan JM, 2004	2.140	1.363	3.359	9.42
Fung BKK, 2007	1.832	1.625	2.065	18.42
Mattioli S, 2009	2.973	0.643	13.749	1.44
Sub-total	2.854	1.669	4.879	7.73
D+L pooled OR	2.404	1.882	3.070	79.34

COHORT STUDY				
Roquelaure Y, 2001	2.210	0.700	6.976	2.42
Harris-Adamson C, 20	1.956	1.472	2.598	13.79
Burt S, 2013	2.857	1.287	6.346	4.44
Sub-total				
D+L pooled OR	2.049	1.579	2.659	20.66

Overall				
D+L pooled OR	2.342	1.935	2.835	100.00

Test(s) of heterogeneity:						
	Heterogeneity	degrees of	P	I-squared**	Tau-squared	
	statistic	freedom				
CASE CONTROL STUDY	23.90	7	0.001	70.7%	0.0721	
COHORT STUDY	0.79	2	0.675	0.0%	0.0000	
Overall	24.73	10	0.006	59.6%	0.0478	

** I-squared: the variation in OR attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated;
only valid with inverse variance method

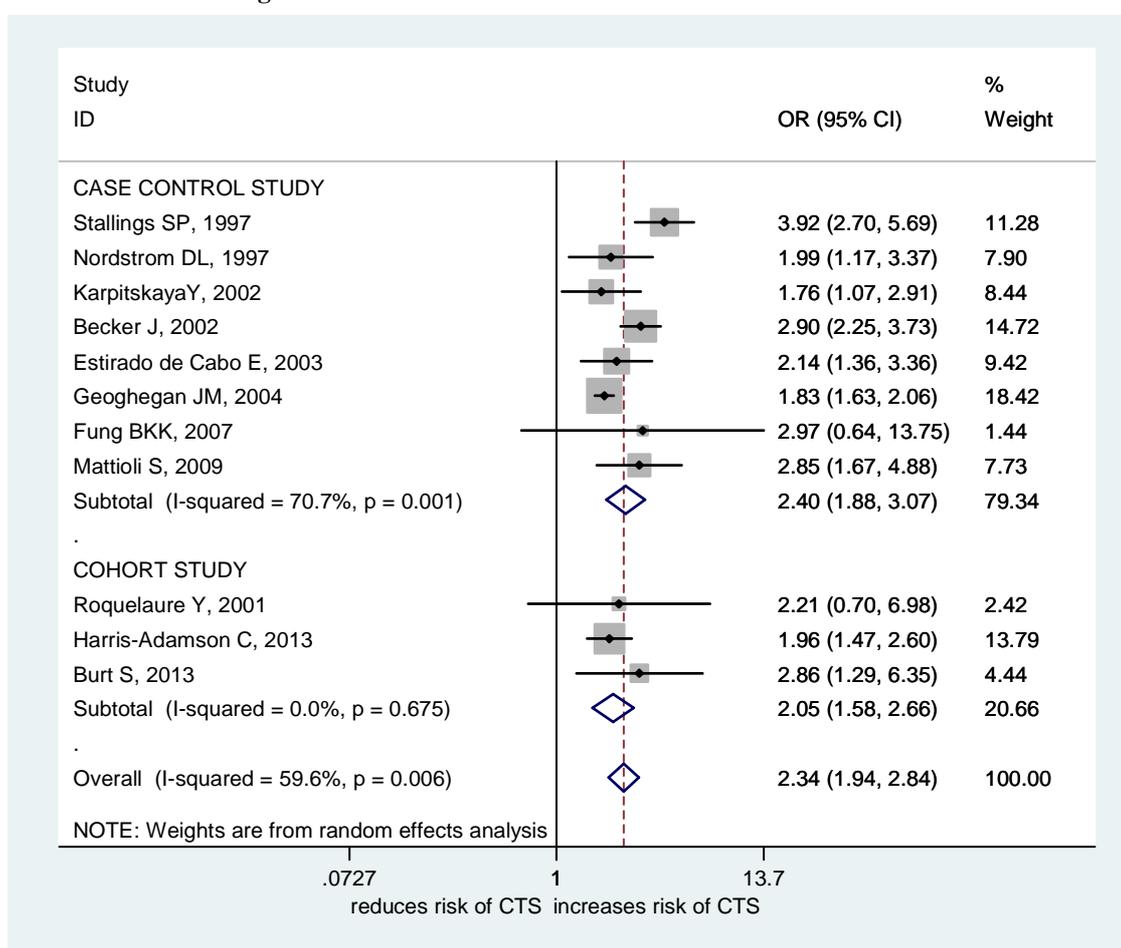
Significance test(s) of OR=1

CASE CONTROL STUDY	z= 7.03	p = 0.000
COHORT STUDY	z= 5.40	p = 0.000
Overall	z= 8.74	p = 0.000

La stima dell'effetto globale è risultata pari a 2,3 con IC95% (1,9-2,8). Il *Test of OR=1* saggia l'ipotesi nulla che la stima globale dell'effetto con il metodo di *DerSimonain and Laird* per OR (*D+L pooled OR*) sia uguale a 1 (assenza di una differenza di rischio fra i casi e i controlli). Il *p-value (Overall)* associato alla statistica test è risultato altamente significativo ($z=7,03$; $p<0,001$), pertanto la stima dell'effetto globale ha evidenziato una differenza fra i casi e i controlli in termini di rischio: avere un $IMC>30$ rappresenta un fattore predisponente della STC. Anche il test di eterogeneità complessivo è risultato significativo ($p=0,006$) pertanto si è potuta rifiutare l'ipotesi nulla di omogeneità tra gli studi. L'indice I^2 totale è risultato pari a 59,6%, ciò significa che il circa il 60% della variabilità dei risultati è imputabile alla reale differenza tra gli studi e il 40% all'effetto del caso. Possiamo inoltre osservare che la varianza complessiva tra gli studi (detta anche *eterogeneità residua*) è risultata pressoché nulla (*Tau-squared Overall=0,0478*). Considerando l'analisi per sottogruppi, il calcolo della stima dell'effetto ha mostrato che sia tra gli studi caso-controllo, sia tra gli studi di coorte esiste un'associazione statisticamente significativa tra obesità e insorgenza di STC ($p<0,001$). I risultati degli studi caso-controllo sembrano presentare un'eterogeneità maggiore ($I^2=70,7\%$, $p=0,0721$) rispetto a quelli di coorte che sono più omogenei al loro interno ($I^2=0\%$, $p<0,001$). L'OR combinato per gli studi caso-controllo è stato pari a 2,4 con IC95% 1,9-3,1, mentre quello

relativo agli studi di coorte è risultato uguale a 2,0 con IC95% 1,6-2,7. I *p-value* associati alle statistiche test sono risultati entrambi altamente significativi ($p < 0,001$) pertanto le stime combinate hanno evidenziato una differenza fra i casi e i controlli in termini di rischio sia per i disegni di studio caso-controllo sia per quelli di coorte. Le stime studio-specifiche, la loro precisione ed eterogeneità nel gruppo di studi caso-controllo e in quello di coorte e la stima combinata degli effetti sono state presentate graficamente mediante il *forest plot* (Figura 9):

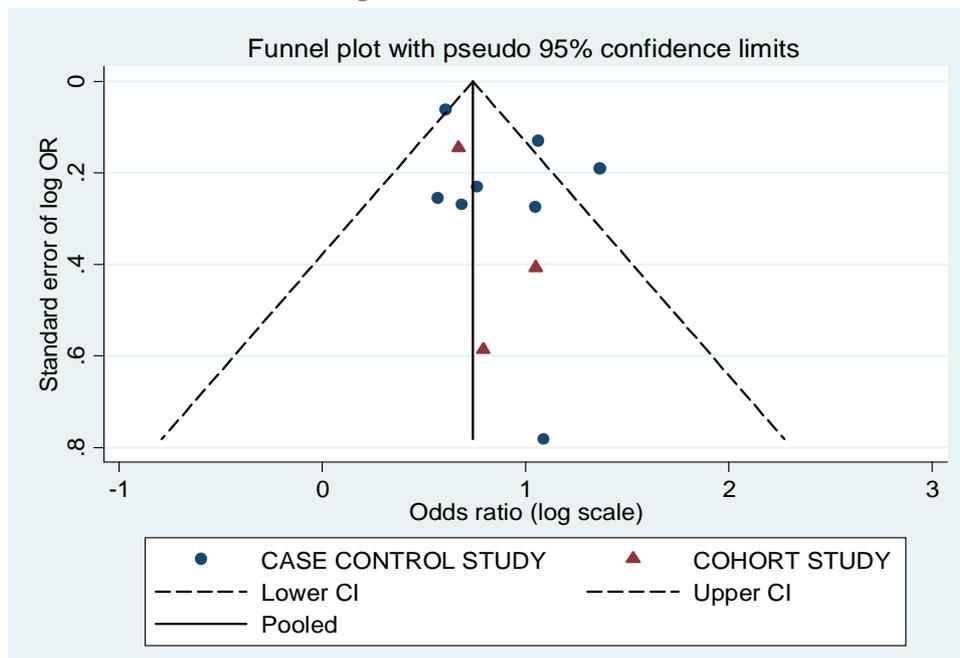
Figura 9 Forest plot della meta-analisi degli studi caso-controllo e studi di coorte sull'associazione tra obesità e insorgenza della STC.



Le cause che hanno prodotto eterogeneità tra gli studi sono state ricercate nell'eventuale distorsione prodotta dal *publication bias* attraverso l'analisi grafica del *funnel plot* (Figura 10).

Il *funnel plot* è risultato sufficientemente simmetrico: i risultati dei singoli studi in relazione alla loro precisione sembrano dispersi casualmente attorno alla media ma non sono disposti tutti all'interno dell'imbuto. Gli studi di grandi dimensioni (più precisi) si trovano all'apice dell'imbuto, quelli che presentano maggiore variabilità perché di piccole dimensioni, alla base dell'imbuto.

Figura 10 *Funnel plot del publication bias degli studi che hanno valutato l'associazione tra obesità e insorgenza di STC.*



La presenza di *publication bias* è stata valutata anche con il test di Egger che ha prodotto i seguenti risultati:

```
. metabias logor selogor, egger graph mlabel(id)
Note: data input format theta se_theta assumed.
Egger's test for small-study effects:
Regress standard normal deviate of intervention
effect estimate against its standard error
Number of studies = 11                                Root MSE = 1.47
```

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.6047396	.1106443	5.47	0.000	.3544448	.8550343
bias	1.137442	.7276114	1.56	0.152	-.5085297	2.783413

```
Test of H0: no small-study effects                    P = 0.152
```

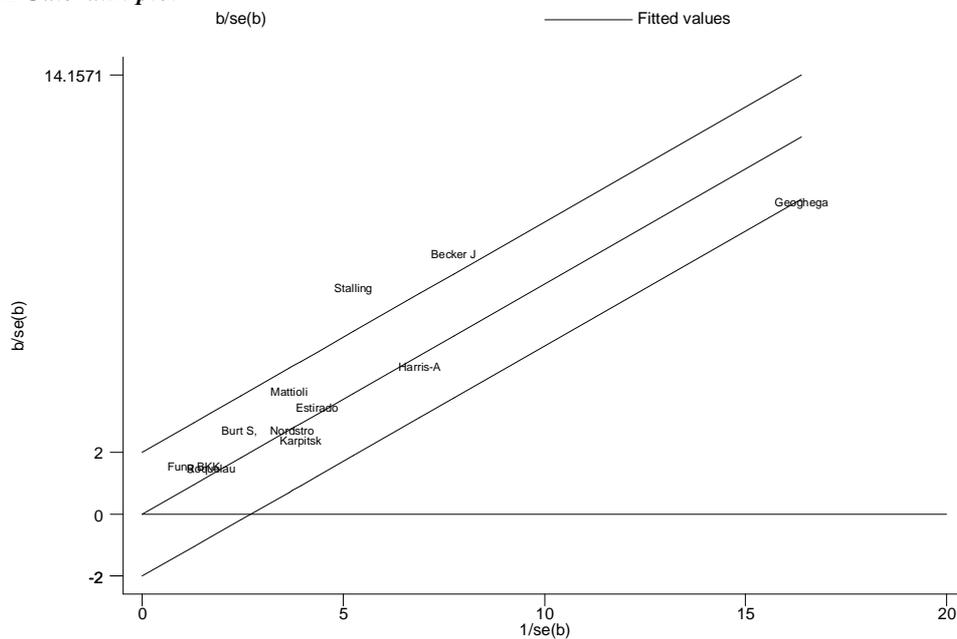
Il *p-value* relativo al *bias* ($p=0,152$) è risultato non significativo⁴⁸ per cui non è stato

⁴⁸ Per il test del *publication bias* è stato considerato significativo $p<0,10$.

possibile rifiutare l'ipotesi nulla e quindi affermare che non esiste una distorsione dovuta alla presenza di *publication bias*.

Per indagare quali studi introducevano la massima eterogeneità è stato costruito il *Galbraith plot* (Figura 11): il grafico ha mostrato che gli studi di Becker J et al., 2002 e Stallings SP et al., 1997 sono quelli più eterogenei (perché si trovano all'esterno delle bande di confidenza al 95%) e che lo studio di Geoghegan JM, 2004 è quello con maggiori prove di evidenza dell'effetto e di dimensione campionaria maggiore mentre gli studi di Fung BKK et al., 2007 e Roquelaure Y et al., 2001 hanno prodotto risultati meno precisi.

Figura 11 Galbraith plot



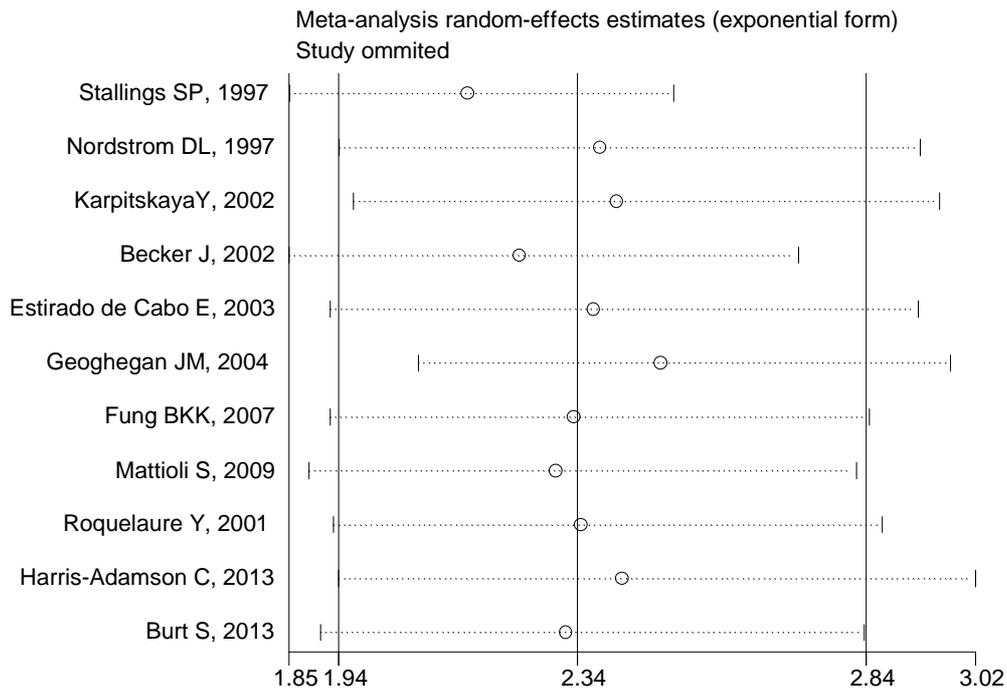
Per studiare le fonti di variabilità tra gli studi è stato utilizzato il comando METAREG di STATA. Sono state considerate come variabili indipendenti l'anno di pubblicazione degli studi (*year*), il tipo di disegno di studio utilizzato (*type_study*) e lo score relativo alla qualità del *reporting* degli studi derivante dalla *checklist* STROBE (*quality*). I *p-value* associati ai coefficienti di regressione sono risultati tutti non significativi: né l'anno di pubblicazione né il tipo di disegno di studio né la qualità del *reporting* degli studi sono stati in grado di spiegare la variabilità presente tra i risultati degli studi inclusi.

Infine, per valutare l'effetto di ciascun studio sulla stima combinata del parametro è stato utilizzato il comando METAINF: tale effetto viene misurato togliendo di volta in volta ciascun studio dall'analisi.

```
. metainf logor selogor, id(id) random eform print
```

Study omitted	e^coef.	[95% Conf. Interval]
Stallings SP, 1997	2.1547098	1.851409 2.5076981
Nordstrom DL, 1997	2.3808467	1.9360433 2.9278431
KarpitskayaY, 2002	2.4092929	1.9607086 2.9605072
Becker J, 2002	2.2434614	1.8506072 2.7197123
Estirado de Cabo E, 2003	2.3703086	1.9210669 2.9246058
Geoghegan JM, 2004	2.4843907	2.0714064 2.9797134
Fung BKK, 2007	2.3359797	1.9204502 2.8414178
Mattioli S, 2009	2.3050067	1.8849078 2.8187349
Roquelaure Y, 2001	2.3485425	1.9267411 2.8626842
Harris-Adamson C, 2013	2.4185998	1.9354428 3.0223706
Burt S, 2013	2.3222539	1.9038686 2.8325815
Combined	2.3423801	1.9352519 2.8351578

Figura 12



Il grafico in Figura 12 mostra come la stima combinata dell'effetto varia omettendo di volta in volta gli studi dall'analisi. L'incremento maggiore della stima del rischio congiunta si è avuto escludendo lo studio di Geoghegan JM mentre si è ottenuto un importante decremento della stima del rischio con l'omissione dello studio di Stallings SP. Questi risultati confermano ulteriormente che alcuni studi hanno un effetto maggiore sulla

stima combinata calcolata dalla meta-analisi ad effetti *random*. Alla luce di questi risultati, è stata effettuata una nuova meta-analisi a effetti casuali escludendo lo studio di Geoghegan JM che è risultato tra gli studi caso-controllo quello con il “peso” maggiore in termini di numero di casi e di controlli analizzati e che sembra introdurre la maggiore eterogeneità. I risultati della meta-analisi sono riportati di seguito:

```
. metan casi_exp casi_unexp contr_exp contr_unexp, or randomi by(type_study) label(name
> var=id, yearid=year) textsize(100) astext(60) favours(reduces risk of CTS # increases
> risk of CTS)
```

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% Weight

CASE CONTROL STUDY				
Stallings SP, 1997	3.917	2.696	5.692	14.07
Nordstrom DL, 1997	1.989	1.174	3.369	8.86
KarpitskayaY, 2002	1.765	1.072	2.905	9.62
Becker J, 2002	2.899	2.251	3.734	20.75
Estirado de Cabo E,	2.140	1.363	3.359	11.07
Fung BKK, 2007	2.973	0.643	13.749	1.35
Mattioli S, 2009	2.854	1.669	4.879	8.63
Sub-total				
D+L pooled OR	2.620	2.110	3.254	74.36

COHORT STUDY				
Roquelaure Y, 2001	2.210	0.700	6.976	2.33
Harris-Adamson C, 20	1.956	1.472	2.598	18.79
Burt S, 2013	2.857	1.287	6.346	4.52
Sub-total				
D+L pooled OR	2.049	1.579	2.659	25.64

Overall				
D+L pooled OR	2.484	2.071	2.980	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
CASE CONTROL STUDY	9.28	6	0.159	35.3%	0.0284
COHORT STUDY	0.79	2	0.675	0.0%	0.0000
Overall	13.22	9	0.153	31.9%	0.0248

** I-squared: the variation in OR attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated;
only valid with inverse variance method

Significance test(s) of OR=1

CASE CONTROL STUDY	z= 8.71	p = 0.000
COHORT STUDY	z= 5.40	p = 0.000
Overall	z= 9.81	p = 0.000

I *p-value* associati al test che saggia l’ipotesi nulla di assenza di una differenza di rischio fra i casi e i controlli sono risultati tutti altamente significativi ($p < 0,001$). Inoltre, anche i *p-value* calcolati per valutare la presenza di eterogeneità tra gli studi sono risultati non significativi e l’ I^2 complessivo è passato da 59,6% a 31,9%: quello relativo agli studi di coorte è invariato (rimanendo nullo) mentre quello relativo agli studi caso-controllo è sceso dal 70,7% al 35,3%.

DIABETE MELLITO

Anche il diabete è considerato come l'obesità, un fattore di rischio per l'insorgenza della STC. Il fattore di rischio "presenza di diabete" è stato considerato in quattordici dei ventinove studi inclusi nella revisione sistematica (48%): dieci studi caso-controllo [Cannon LJ et al., 1981; Dieck GS et al., 1985; Wieslander G et al., 1989; de Krom M et al., 1990; Solomon DH et al., 1999; Becker J et al., 2002; Karpitskaya Y et al., 2002; Estirado de Cabo E et al., 2003; Geoghegan JM et al., 2004; Mattioli S et al., 2009;] e quattro studi di coorte [Gell N et al., 2005; Garg A et al., 2012; Harris-Adamson C et al., 2013; Burt S et al., 2013]. La stima combinata dell'effetto è stata calcolata utilizzando sia il modello a effetti fissi sia il modello a effetti casuali. La stima congiunta dell'effetto è risultata simile dai due modelli: in quello a effetti fissi si è ottenuto un *I-V pooled OR*=1,8 con IC95% (1,6-2,0), mentre in quello a effetti casuali un *D+L pooled OR*=1,7 con IC95% (1,3-2,2). La meta-analisi sviluppata con il modello a effetti casuali ha prodotto i seguenti risultati:

```
. metan casi_exp casi_unexp contr_exp contr_unexp, or randomi by(type_study) label(name
> var=id, yearid=year) textsize(100) astext(60) favours(reduces risk of CTS # increases
> risk of CTS)
```

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% Weight

CASE CONTROL STUDY				
Cannon LJ, 1981	1.517	0.133	17.353	1.02
Dieck GS, 1985	2.930	1.307	6.566	6.88
Wieslander G, 1989	1.427	0.275	7.401	2.12
De Krom MCTFM, 1990	0.706	0.234	2.130	4.25
Solomon DH, 1999	1.502	1.234	1.829	20.60
Becker J, 2002	1.823	1.085	3.064	11.76
Karpitskaya Y, 2002	3.015	1.062	8.560	4.66
Estirado de Cabo E,	1.893	1.083	3.310	10.90
Geoghegan JM, 2004	2.137	1.767	2.583	20.79
Mattioli S, 2009	2.308	0.808	6.593	4.62
Sub-total				
D+L pooled OR	1.838	1.530	2.209	87.60

COHORT STUDY				
Gell N, 2005	7.389	1.295	42.162	1.92
Garg A, 2012	2.327	0.489	11.067	2.34
Harris-Adamson C, 20	0.562	0.261	1.210	7.38
Burt S, 2013	0.223	0.013	3.777	0.76
Sub-total				
D+L pooled OR	1.322	0.334	5.242	12.40

Overall				
D+L pooled OR	1.728	1.344	2.222	100.00

Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
CASE CONTROL STUDY	11.78	9	0.226	23.6%	0.0169
COHORT STUDY	9.40	3	0.024	68.1%	1.2582
Overall	25.35	13	0.021	48.7%	0.0698

** I-squared: the variation in OR attributable to heterogeneity)

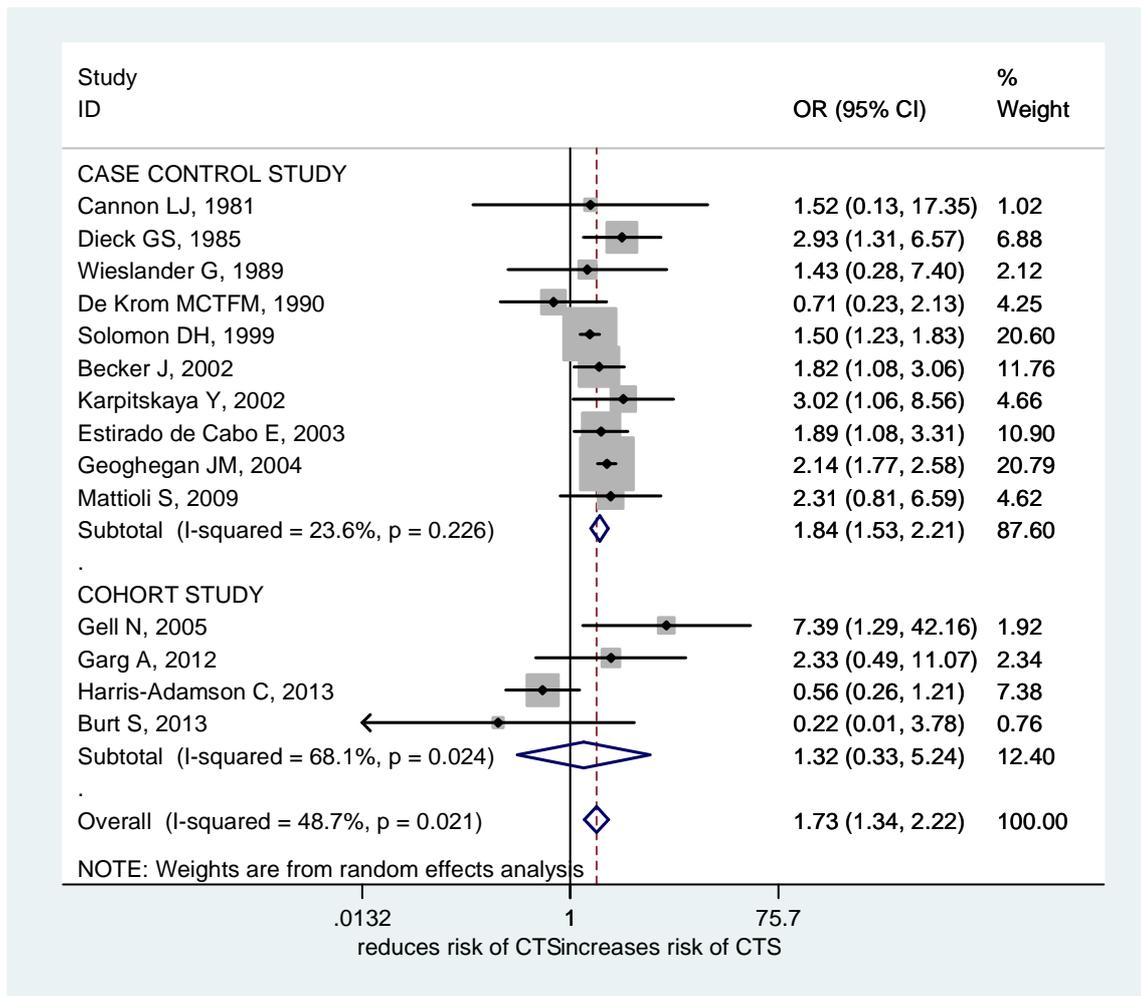
Note: between group heterogeneity not calculated;
only valid with inverse variance method

Significance test(s) of OR=1

CASE CONTROL STUDY	z= 6.49	p = 0.000
COHORT STUDY	z= 0.40	p = 0.691
Overall	z= 4.26	p = 0.000

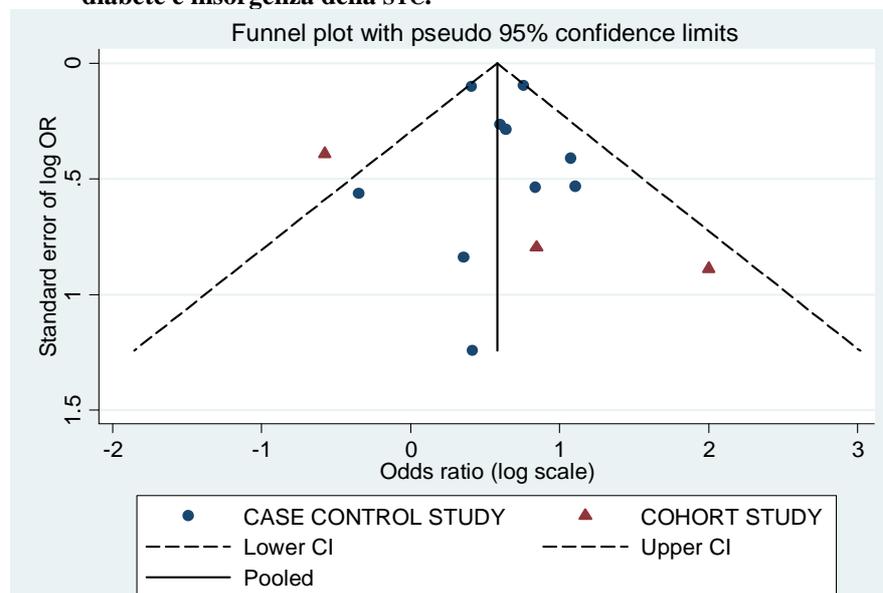
Il *p-value* associato alla statistica test che saggia l'ipotesi nulla che la stima globale dell'effetto sia uguale a 1, è risultato significativo ($z=4,26$; $p<0,001$); pertanto, la stima dell'effetto globale ha evidenziato una differenza fra i casi e i controlli in termini di rischio: il diabete rappresenta un fattore di rischio per la STC. La stima combinata dell'effetto calcolata per gli studi caso-controllo è risultata pari a 1,8 con IC95% (1,5-2,2) ed il test ad essa associato è risultato altamente significativo ($z=6,49$; $p<0,001$). La stima combinata dell'effetto per gli studi di coorte non è risultata invece statisticamente significativa ($z=0,40$; $p=0,691$). Il test di eterogeneità totale è risultato significativo ($p=0,021$) pertanto si è dovuto rifiutare l'ipotesi nulla di omogeneità tra gli studi. L' I^2 complessivo è stato pari a 48,7%, ciò significa che circa il 49% della variabilità dei risultati è imputabile alla reale differenza tra gli studi e il 51% all'effetto del caso. Il valore dell'eterogeneità residua ovvero la stima della varianza tra gli studi è risultata quasi nulla (*Tau-squared overall*=0,0698). Gli studi caso-controllo sono risultati omogenei: l'eterogeneità entro gli studi è risultata "molto improbabile" ($I^2=23,6\%$, $p=0,226$) [Ioannidis JP et al., 2007] e l'eterogeneità residua quasi nulla (*Tau-squared case control study*=0,0169). Gli studi di coorte hanno presentato, invece, un indice di eterogeneità non trascurabile ($I^2=68,1\%$, $p=0,024$). Le stime studio-specifiche, la loro precisione ed eterogeneità nel gruppo di studi caso-controllo e in quello di coorte e la stima combinata degli effetti sono state presentate graficamente mediante il *forest plot* (Figura 13).

Figura 13 Forest plot della meta-analisi degli studi caso-controllo e studi di coorte sull'associazione tra diabete e insorgenza della STC.



Le cause che hanno prodotto eterogeneità tra gli studi sono state ricercate nell'eventuale distorsione prodotta dal *publication bias* attraverso l'analisi del *funnel plot* (Figura 14).

Figura 14 Funnel plot del *publication bias* degli studi che hanno valutato l'associazione tra diabete e insorgenza della STC.



Dei quindici studi che hanno considerato le malattie della tiroide, è stato possibile includerne dieci nella meta-analisi: sette erano studi caso-controllo [Wieslander G et al., 1989; de Krom MC et al., 1990; Solomon DH et al., 1999; Karpitskaya Y et al., 2002; Estirado de Cabo E et al., 2003; Geoghegan JM et al., 2004; Mattioli S et al., 2009] e tre erano studi di coorte [Garg A et al., 2012; Harris-Adamson C et al., 2013; Burt S et al., 2013].

Dai risultati della meta-analisi, le malattie della tiroide in genere sono risultate essere fattori predisponenti l'insorgenza della STC.

La stima congiunta dell'effetto è risultata la medesima utilizzando sia il modello a effetti fissi sia il modello a effetti casuali: *pooled OR*=1,8 IC95% (1,6-2,1). Il modello a effetti casuali ha prodotto i seguenti risultati:

```
. metan casi_exp casi_unexp contr_exp contr_unexp, or randomi by(type_study) label(name
> var=id, yearid=year) textsize(100) astext(60) favours(reduces risk of CTS # increases
> risk of CTS)
```

Study	OR	[95% Conf. Interval]	% Weight

CASE CONTROL STUDY			
Wieslander G, 1989	4.303	0.262 70.590	0.32
De Krom MCTFM, 1990	1.342	0.542 3.324	3.07
Solomon DH, 1999	2.049	1.289 3.255	11.77
Karpitskaya Y, 2002	3.717	1.138 12.141	1.80
Estirado de Cabo E,	1.699	0.924 3.125	6.80
Geoghegan JM, 2004	1.773	1.433 2.193	55.79
Mattioli S, 2009	1.262	0.732 2.177	8.49
Sub-total			
D+L pooled OR	1.759	1.485 2.083	88.03

COHORT STUDY			
Garg A, 2012	2.369	0.651 8.614	1.51
Harris-Adamson C, 20	2.548	1.477 4.397	8.48
Burt S, 2013	1.875	0.605 5.815	1.97
Sub-total			
D+L pooled OR	2.401	1.517 3.800	11.97

Overall			
D+L pooled OR	1.825	1.557 2.140	100.00

Test(s) of heterogeneity:					
	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
CASE CONTROL STUDY	4.13	6	0.659	0.0%	0.0000
COHORT STUDY	0.23	2	0.892	0.0%	0.0000
Overall	5.91	9	0.749	0.0%	0.0000

** I-squared: the variation in OR attributable to heterogeneity)

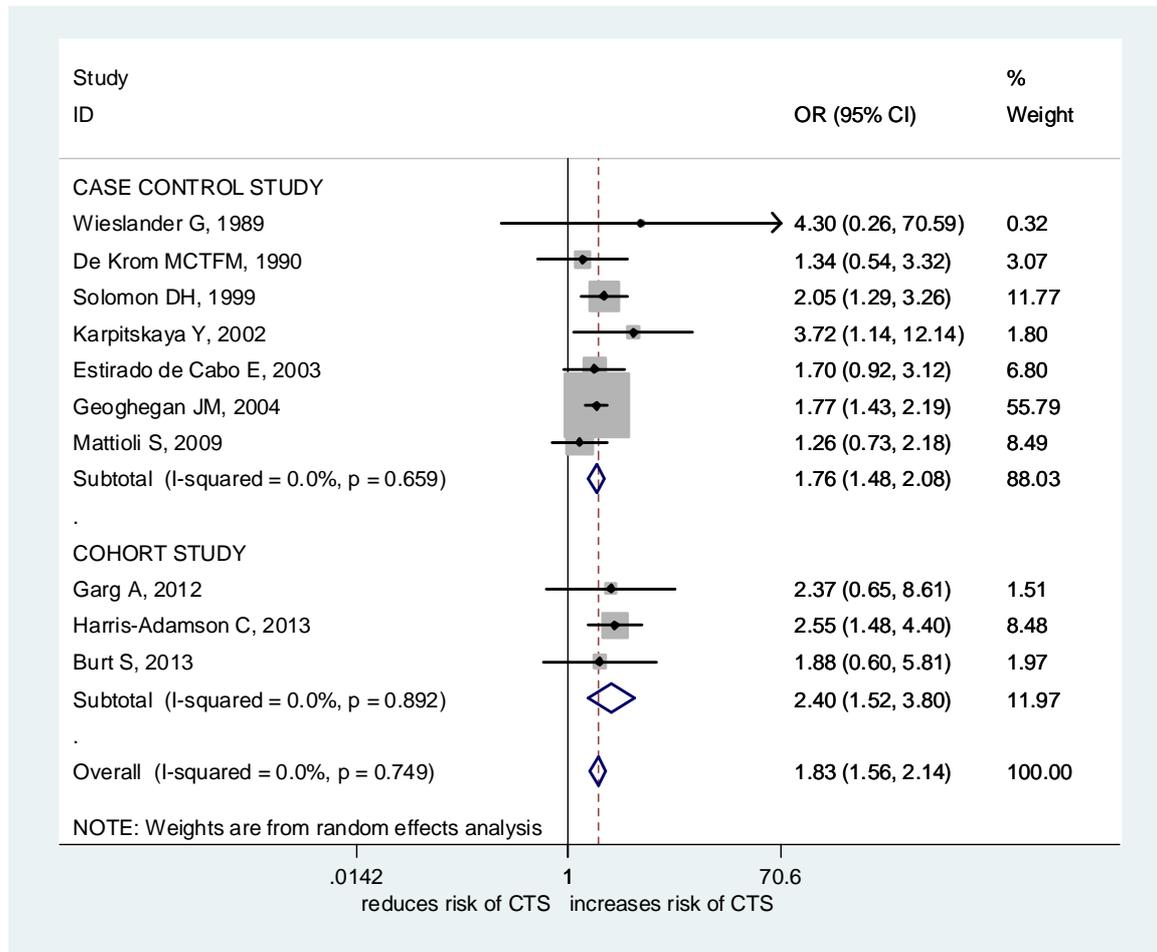
Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method

Significance test(s) of OR=1

CASE CONTROL STUDY	z= 6.53	p = 0.000
COHORT STUDY	z= 3.74	p = 0.000
Overall	z= 7.42	p = 0.000

I *tests of OR=1* saggiano l'ipotesi nulla che la stima globale dell'effetto (*Overall*, studi caso-controllo e studi di coorte) con il metodo di *DerSimonain and Laird* sia uguale a 1 (assenza di una differenza di rischio fra i casi e i controlli). I *p-value* associati alle statistiche test sono risultati tutti altamente significativi ($p < 0,001$); ciò significa che la stima dell'effetto globale mostra una differenza fra i casi e i controlli in termini di rischio: soffrire di malattie della tiroide induce un aumento del rischio di insorgenza di STC. I test di eterogeneità sono risultati tutti non significativi per cui è stato possibile affermare che i risultati degli studi erano omogenei. La stima dell'effetto globale per gli studi caso-controllo è stato pari a 1,8 con IC95% (1,5-2,1) mentre per gli studi di coorte è risultata pari a 2,4 con IC95% (1,5-3,8). Le stime studio-specifiche, la loro precisione ed eterogeneità nel gruppo di studi caso-controllo e in quello di coorte e la stima combinata degli effetti sono state presentate mediante il *forest plot* (Figura 15)

Figura 15 Forest plot della meta-analisi degli studi caso-controllo e studi di coorte sull'associazione tra malattie della tiroide e insorgenza della STC.



ABITUDINE TABAGICA

Dodici studi inclusi nella revisione hanno considerato l'esposizione al fumo come un fattore predisponente la STC, sei erano studi caso-controllo [Wieslander G et al., 1989; Karpitskaya Y et al., 2002; Estirado de Cabo E et al., 2003; Geoghegan JM et al., 2004; Fung BKK et al., 2007; Mattioli S et al., 2009;] e sei erano studi di coorte [Roquelaure Y et al., 2001; Gell N et al., 2005; Violante F et al., 2007; Garg A et al., 2012; Harris-Adamson C et al., 2013; Burt S et al., 2013].

Di seguito vengono presentati i risultati della meta-analisi condotta con il modello a effetti casuali e il *forest plot* (Figura 16).

```
. metan casi_exp casi_unexp contr_exp contr_unexp, or randomi by(type_study) label(name
> var=id, yearid=year) textsize(100) astext(60) favours(reduces risk of CTS # increases
> risk of CTS)
```

Study	OR	[95% Conf. Interval]		% Weight

CASE CONTROL STUDY				
Wieslander G, 1989	1.533	0.679	3.464	6.08
Karpitskaya Y, 2002	0.723	0.456	1.147	10.24
Estirado de Cabo E,	0.203	0.092	0.447	6.30
Geoghegan JM, 2004	1.016	0.920	1.122	14.79
Fung BKK, 2007	0.227	0.092	0.565	5.30
Mattioli S, 2009	1.241	0.825	1.867	11.00
Sub-total				
D+L pooled OR	0.702	0.445	1.108	53.71

COHORT STUDY				
Roquelaure Y, 2001	0.446	0.096	2.066	2.41
Gell N, 2005	0.881	0.406	1.915	6.44
Violante SP, 2007	0.593	0.420	0.836	11.95
Garg A, 2012	1.265	0.623	2.566	7.13
Harris-Adamson C, 20	1.016	0.744	1.388	12.41
Burt S, 2013	1.510	0.659	3.460	5.95
Sub-total				
D+L pooled OR	0.893	0.645	1.236	46.29

Overall				
D+L pooled OR	0.813	0.627	1.054	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
CASE CONTROL STUDY	29.80	5	0.000	83.2%	0.2343
COHORT STUDY	9.22	5	0.101	45.8%	0.0661
Overall	40.42	11	0.000	72.8%	0.1163

** I-squared: the variation in OR attributable to heterogeneity)

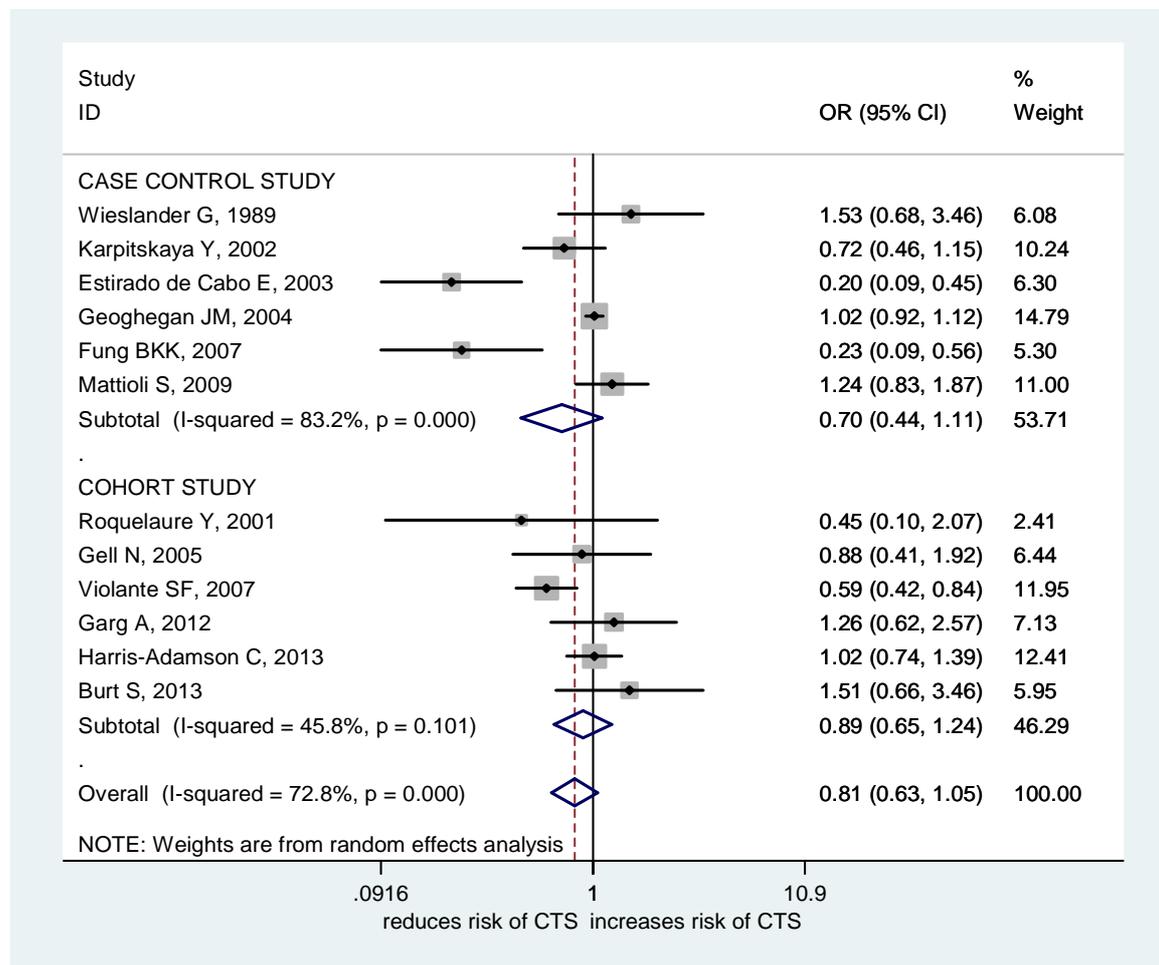
Note: between group heterogeneity not calculated;
only valid with inverse variance method

Significance test(s) of OR=1

CASE CONTROL STUDY	z= 1.52	p = 0.128
COHORT STUDY	z= 0.68	p = 0.496
Overall	z= 1.56	p = 0.118

I tests of $OR=1$ saggiano l'ipotesi nulla che la stima globale dell'effetto (*Overall*, studi caso-controllo e studi di coorte) con il metodo di *DerSimonain and Laird* sia uguale a 1 (assenza di una differenza di rischio fra i casi e i controlli). I *p-value* associati alle statistiche test sono risultati tutti non significativi; ciò significa che non vi è evidenza di una differenza fra i casi e i controlli in termini di rischio: i soggetti che fumano non presentano un rischio maggiore di sviluppare la STC dei soggetti che non fumano.

Figura 16 Forest plot della meta-analisi degli studi caso-controllo e studi di coorte sull'associazione tra esposizione al fumo e insorgenza della STC.



6.3. Fattori di rischio legati all'attività lavorativa

Oltre ai fattori individuali, sono diversi gli studi inclusi in questa revisione sistematica che hanno evidenziato una relazione causale tra attività lavorativa e insorgenza di STC. Le caratteristiche legate all'attività lavorativa maggiormente considerate sono state:

l'esecuzione sul lavoro di movimenti ripetitivi (in particolare, lavori che comportano movimenti ripetuti e prolungati dei muscoli estensori e flessori della mano, con flessione-estensione del polso o di presa della mano), l'esposizione a vibrazioni, l'uso di forza, la postura non neutra del polso, un sovraccarico biomeccanico degli arti superiori e altri. Gli studi di più recente pubblicazione hanno analizzato anche la relazione tra fattori psicosociali (es. stress lavoro correlato, pressioni sul lavoro, carente supporto sociale e altre condizioni psicologiche che vive il lavoratore) ed organizzativi (es. distribuzione dei turni di lavoro e dei periodi di recupero, velocità nello svolgimento delle mansioni lavorative, ecc.) e l'insorgenza della STC. Nonostante la componente lavorativa sia stata considerata in buona parte degli studi inclusi (con una maggiore frequenza di studi di coorte) non è stato possibile combinare i risultati con tecniche meta-analitiche a causa di importanti disomogeneità nella definizione (es. scala di misura utilizzata) e valutazione (es. modalità di rilevazione) del fattore di esposizione legato all'attività lavorativa. Nonostante ciò, l'andamento dei risultati analizzati riguardo all'esposizione a vibrazioni, i movimenti ripetitivi e posture incongrue sono concordi nell'identificare tali fattori come determinanti per la STC. In Tabella IX sono riportati i risultati della revisione degli studi caso-controllo e di coorte che hanno analizzato la relazione tra esposizione a fattori di rischio legati all'attività professionale e l'insorgenza della STC.

Tabella IX Studi che valutano l'associazione tra fattori di rischio di origine lavorativa (forza, ripetitività, vibrazioni mano-braccio, postura, carico biomeccanico), fattori di rischio psico-sociali e insorgenza della Sindrome del Tunnel Carpale (STC). (A=combinazione di sintomi tipici e test elettrodiagnostico, B=sintomi e l'esame fisico o test elettrodiagnostico, C=questionario, CC=studio caso-controllo, CH=studio di coorte, OR=Odds Ratio, IC95%=intervallo di confidenza 95%).

Autore	Disegno di studio	Valutazione outcome	Popolazione	Valutazione dell'esposizione	Risultati	
					OR	IC95% ⁵⁰
Foza						
Wieslander G (1989)	CC	A	34 uomini operati per STC (casi) vs 143 controlli (pazienti chirurgici o estratti della popolazione generale)	<i>Lavoro che causa grande carico sul polso</i>		
				1 – 20 versus <1 anno	1,7	0,7 – 3,9
				>20 versus <1 anno	2,1	0,8 – 5,5
de Krom MC (1990)	CC	A	Pazienti affetti da CTS ricoverati in un reparto di neurologia di un ospedale (156 casi) e un campione casuale dalla popolazione generale (473 controlli)	<i>Afferrare oggetti con la punta delle dita (pinch grasp)</i>		
				1–7 settimane versus 0 ore/settimane	0,9	0,8–1,1
				8–19 settimane versus 0 ore/settimane	0,8	0,5–1,3
				20–40 settimane versus 0 ore/settimane	0,7	0,3–1,6
Nathan PA (2002)	CH	A	Lavoratori dell'industria (acciaieria, carne o cibo imballaggio, elettronica, materie plastiche) con 11 anni di follow-up (N = 471)	Sollevamento di carichi pesanti (1–5 scala Likert)	0,99	0,76–1,29
				Forza (1–5 scala Likert)	1,00	0,75–1,34
Nathan PA (2005)	CH	A	Lavoratori dell'industria (acciaieria, carne o cibo imballaggio, elettronica, materie plastiche) con 17 anni di follow-up (N = 148)	Sollevamento di carichi pesanti (1–5 scala Likert)	0,39	p=0,070
				Forza (1–5 scala Likert)	3,50	p=0,064
Ripetività						
Wieslander G (1989)	CC	A	34 uomini operati per STC (casi) vs 143 controlli (pazienti chirurgici o estratti della popolazione generale)	<i>Movimenti ripetitivi del polso</i>		
				1–20 versus <1 anno	1,5	0,5–4,4
				>20 versus <1 anno	4,6	1,8–11,9
Nathan PA (2002)	CH	A	Lavoratori dell'industria (acciaieria, carne o cibo imballaggio, elettronica, materie plastiche) con 11 anni di follow-up (N = 471)	Ripetizione (1–5 scala Likert)	1,05	0,79–1,39
Nathan PA (2005)	CH	A	Lavoratori dell'industria (acciaieria, carne o cibo imballaggio, elettronica, materie plastiche) con 17 anni di follow-up (N = 166)	Ripetizione (1–5 scala Likert)	0,50	p=0,046

⁵⁰ p-value when 95% CI not available.

Author	Study design	Outcome assessment	Population	Exposure	Results	
					OR	IC95%
Roquelaure Y (2001)	CH	B	Lavoratori (N = 134) in cinque unità produttive di un moderno calzaturificio	Tempi di ciclo di lavoro <30 seconds (si; no)	0,7	0,2–2,3
				Movimenti rapidi (<i>rapid trigger movements</i>) (si; no)	2,8	0,6–11,5
Vibrazioni mano-braccio						
Wieslander G (1989)	CC	A	34 uomini operati per STC (casi) vs 143 controlli (pazienti chirurgici o estratti della popolazione generale)	<i>Uso di utensili vibranti</i>		
				1–20 versus <1 anno	2,7	1,1–6,7
				>20 versus <1 anno	4,8	1,5–15,6
Nathan PA (2002)	CH	A	Lavoratori dell'industria (acciaieria, carne o cibo imballaggio, elettronica, materie plastiche) con 11 anni di follow-up (N = 471)	Vibrazioni (si; no)	2,28	0,84–6,29
Nordstrom DL (1997)	CC	B	Lavoratori con nuova diagnosi di STC (182 casi) e un campione casuale dei lavoratori della popolazione generale (188 controlli)	<i>Utensili elettrici o macchinari (media)</i>		
				0,08–0,75 versus 0 ore/giorno	1,43	0,66–3,13
				1–2 versus 0 ore/giorno	1,20	0,59–2,45
				2,5–5,5 versus 0 ore/giorno	2,52	1,13–5,62
				6–11 versus 0 ore/giorno	0,60	0,27–1,36
Roquelaure Y (2001)	CH	B	Lavoratori (N = 134) in cinque unità produttive di un moderno calzaturificio	Vibrazioni trasmesse alla mano (yes vs no)	1,8	0,2–10,8
Postura						
de Krom MC (1990)	CC	A	Pazienti affetti da STC ricoverati in un reparto di neurologia di un ospedale (156 casi) e un campione casuale dalla popolazione generale (473 controlli)	<i>Attività con polso flessso da almeno 5 anni</i>		
				1–7 versus 0 ore/settimana	1,5	1,3–1,9
				8–19 versus 0 ore/settimana	3,0	1,8–4,9
				20–40 versus 0 ore/settimana	8,7	3,1–24,1
				<i>Attività con polso esteso</i>		
				1–7 versus 0 ore/settimana	1,4	1,0–1,9
				8–19 versus 0 ore/settimana	2,3	1,0–5,2
				20–40 versus 0 ore/settimana	5,4	1,1–27,4
				<i>Attività con il polso esteso e flessso in combinazione</i>		
				1–7 versus 0 ore/settimana	1,1	0,9–1,2
				8–19 versus 0 ore/settimana	1,2	0,8–1,7
				20–40 versus 0 ore/settimana	1,4	0,7–2,9
				<i>Dattilografare (typing)</i>		
				1–7 versus 0 ore/settimana	0,9	0,6–1,4
				8–19 versus 0 ore/settimana	0,8	0,3–2,5
20–40 versus 0 ore/settimana	0,7	0,1–6,0				

Author	Study design	Outcome assessment	Population	Exposure	Results	
					OR	IC95%
Nathan PA (2002)	CH	A	Lavoratori dell'industria (acciaieria, carne o cibo imballaggio, elettronica, materie plastiche) con 11 anni di follow-up (N = 471)	Uso della tastiera (1–5 scala Likert)	0,95	0,74–1,23
Nordstrom DL (1997)	CC	B	Lavoratori con nuova diagnosi di STC (182 casi) e un campione casuale dei lavoratori della popolazione generale (188 controlli)	<i>Inarcare la schiena mani e polsi (media)</i>		
				0,25–1,75 versus 0 ore/giorno	1,34	0,64–2,80
				2–3 versus 0 ore/giorno	1,23	0,60–2,53
				3,5–6 versus 0 ore/giorno	2,33	1,24–4,36
				7–16 versus 0 ore/giorno	2,47	1,38–4,43
Roquelaure Y (2001)	CH	B	Lavoratori (N=134) in cinque unità produttive di un moderno calzaturificio	<i>Deviazione del polso (si/no)</i>	1,0	0,4–3,1
				Flessione del polso >45 gradi (si vs no)	0,6	0,1–3,2
				Estensione del polso >45 gradi (si vs no)	1,2	0,4–3,4
Andersen JH (2003)	CH	B	Tecnici professionisti (N = 5658) con 1 anno di follow-up	<i>Utilizzo del mouse con la mano destra</i>		
				2,5–<5 versus 0–<2,5 ore/settimana	0,7	0,3–1,9
				5–<10 versus 0–<2,5 ore/settimana	1,9	0,9–4,0
				10–<15 versus 0–<2,5 ore/settimana	1,6	0,8–3,3
				15–<20 versus 0–<2,5 ore/settimana	2,0	0,9–4,2
				20–<25 versus 0–<2,5 ore/settimana	2,6	1,2–5,5
				25–<30 versus 0–<2,5 ore/settimana	3,2	1,3–7,9
				≥30 versus 0–<2,5 ore/settimana	2,7	1,0–7,6
				<i>Uso della tastiera</i>		
				2,5<5 versus 0–<2,5 ore/settimana	0,9	0,4–1,8
				5<10 versus 0–<2,5 ore/settimana	0,8	0,4–1,5
				10<15 versus 0–<2,5 ore/settimana	1,2	0,6–2,5
				5<20 versus 0–<2,5 ore/settimana	0,8	0,4–1,5
≥20 versus <2,5 ore/settimana	1,4	0,5–4,3				

Author	Study design	Outcome assessment	Population	Exposure	Results	
					OR	IC95%
Carico biomeccanico (metodo ACGIH TLV)						
Violante F (2007)	CH	C, B	Coorte OCTOPUS con un 1 anno di follow-up: operai in diverse fabbriche (che producono grandi e piccoli elettrodomestici, biancheria intima, piastrelle in ceramica e scarpe) e i lavoratori impiegati in scuole materne comunali (N=2092)	Tra AL e TLV	1,5	1,1–2,0
				Sopra TLV	2,0	1,5–2,6
Bonfiglioli R (2013)	CH	C, B	Coorte OCTOPUS con 2 anni di follow-up	Tra AL e TLV	1,95	1,21–3,16
				Sopra TLV	2,7	1,48–4,91
Burt S (2013)	CH	B	Lavoratori in tre istituti di cura e industrie manifatturiere (N=3515)	Rapporto di soglia limite per ogni aumento di unità (<i>Threshold limit ratio per unit increase</i> ⁵¹)	1,40	1,11–1,78
Fattori di rischio psico-sociali						
Nordstrom DL (1997)	CC	B	Lavoratori con nuova diagnosi di STC (182 casi) e un campione casuale dei lavoratori della popolazione generale (188 controlli)	<i>Controllo sul lavoro (1 pochissimo a 5 molto)</i>		
				2,8–3,4 versus 1–2,7	0,80	0,44–1,47
				3,6–3,8 versus 1–2,7	0,36	0,18–0,71
				4–4,4 versus 1–2,7	0,46	0,24–0,86
Fung BK (2007)	CC	B	Pazienti di età compresa tra 18 ei 60 anni visitati in un ambulatorio ortopedico di un ospedale universitario di Hong Kong (N=166 casi e N=111 controllo)	<i>Stress psico-sociale</i>		
				Medio versus basso	0,971	p=0,929
				Alto versus basso	0,935	p=0,840
Roquelaure Y (2001)	CH	B	Lavoratori (N=134) in cinque unità produttive di un moderno calzaturificio	Pressioni permanenti nel tempo (si; no)	1,3	0,4–4,1
				Possibilità di prendersi delle pause (si; no)	2,5	0,8–8,1
				Lavorare fortemente controllati dai superiori (si; no)	0,5	0,2–1,3
				Punteggio alto sulla richiesta di lavoro (si; no)	1,7	0,5–5,4
				Punteggio basso per <i>task control</i> (si; no)	1,3	0,4–3,8
				Punteggio basso sul sostegno sociale (si; no)	1,6	0,5–4,9
Andersen JH (2003)	CH	B	Tecnici professionisti (N=5658) con 1 anno di follow-up	High demands (si; no)	1,3	0,9–1,8
				Low control (si; no)	0,9	0,7–1,4
				Low social support (si; no)	1,2	0,9–1,8
				Time pressure (si; no)	1,0	0,7–1,6

⁵¹Threshold limit ratio, Force/(7.78–0.78×HAL) based on American Conference for Governmental Industrial Hygienists Threshold Limit Value for HAL and Drinkaus et al. 2005.

Author	Study design	Outcome assessment	Population	Exposure	Results	
					OR	IC95%
Harris-Adamson C (2013)	CH	C, B	Coorte di lavoratori industriali (manfatturiero, servizi, edilizia e agricoltura, commercio all'ingrosso e commercio al dettaglio) (N=3515)	<i>Tensione sul lavoro (Job strain)</i>		
				Attivo (richieste elevate e alto controllo)	1,48	0,83–2,66
				Passivo (richieste basse e scarso controllo)	1,23	0,67–2,27
				Alta tensione (richieste elevate e scarso controllo)	1,86	1,11–3,41
				<i>Sostegno sociale (social support)</i>		
				forte sostegno (vs scarso sostegno)	0,54	0,31–0,95
				<i>Soddisfazione sul lavoro (job satisfaction)</i>		
				soddisfatto (vs molto soddisfatto)	1,43	1,03–1,99
insoddisfatto o molto insoddisfatto (vs molto soddisfatto)	1,28	0,79–2,08				
Burt S (2013)	CH	B	Lavoratori in tre istituti di cura e industrie manifatturiere (N=3515)	<i>Tensione sul lavoro (Job strain)</i>		
				Alto vs basso/attivo/passivo	2,13	1,00–4,54

Discussione

Questa revisione sistematica con meta-analisi ha valutato la rilevanza dei fattori di rischio personali e di origine lavorativa nell'insorgenza della Sindrome del Tunnel Carpale (STC). Nell'ultimo decennio, sono state pubblicate diverse revisioni sistematiche sui fattori eziologici di questa patologia: nonostante studi pubblicati abbiano dimostrato l'esistenza di un'associazione *causale* tra fattori di rischio (occupazionali e personali) e insorgenza di STC rimangono ancora sconosciuti o inesplorati alcuni aspetti, soprattutto quelli legati alla componente lavorativa.

Dai risultati dello studio emerge come le donne, le persone obese, i soggetti con familiarità per STC o con precedenti fratture del polso presentino un rischio più elevato di soffrire della STC. Anche le malattie sistemiche quali il diabete, alcune malattie reumatiche (artrite reumatoide, artrosi e altre forme), alcune malattie della tiroide (ipo/ipertiroidismo) sembrano determinare un aumento di rischio nel contrarre la malattia. Tra i fattori di rischio che rientrano tra gli stili di vita, l'abitudine al consumo di alcol e l'esposizione al fumo non sono risultati associato alla STC. I risultati relativi al fumo, si avvicinano a quelli ottenuti da Pourmemari MH *et al.* [2013]: gli autori hanno svolto una meta-analisi considerando, oltre gli studi con disegno caso-controllo e coorte, anche studi *cross-sectional*, con lo scopo di indagare la possibile relazione tra esposizione a fumo e insorgenza della malattia. Pourmemari MH *et al.* concludevano l'articolo affermando di aver trovato un'associazione tra esposizione al fumo e insorgenza di STC solo considerando i risultati derivanti dagli studi *cross-sectional*. Considerando solo i risultati degli studi caso-controllo e di coorte non è stata dunque trovata alcuna associazione (come risulta anche da questa ricerca). Il risultato ottenuto con gli studi trasversali non è considerata da Pourmemari MH *et al.* una prova sufficiente per concludere che vi sia un'associazione tra

fumo e STC; questo risultato, dovrebbe essere ulteriormente esplorato utilizzando appropriati disegni di studio. Gli autori suggeriscono, inoltre, che i controlli dovrebbero essere estratti dalla popolazione generale e di controllare quei potenziali fattori confondenti legati soprattutto alle caratteristiche dell'attività lavorativa dei soggetti e a fattori psico-sociali (es. i soggetti che eseguono lavori fisicamente stressanti hanno maggiori probabilità di fumare rispetto a quelli con lavori meno stressanti).

Rispetto ai fattori di rischio legati all'attività lavorativa, a causa della mancanza di criteri omogenei nella misurazione dei livelli delle esposizioni (unità di misura, metodo e strumenti di raccolta dei dati) non è stato possibile combinare i risultati con tecniche meta-analitiche; le informazioni sulle esposizioni sono, infatti, risultate molto eterogenee. Tuttavia, l'andamento dei risultati analizzati riguardo all'esposizione a vibrazioni, i movimenti ripetitivi, l'adozione di posture incongrue sono concordi nell'identificare tali fattori predisponenti la STC.

E' interessante rilevare come nell'ultimo decennio sono stati pubblicati soprattutto studi di coorte che hanno analizzato fattori di rischio della STC legati all'attività lavorativa, non solo di tipo "oggettivo" (come l'uso di forza, ripetitività dei movimenti, posture incongrue, esposizione a vibrazioni, ecc.) ma anche di tipo più "soggettivo", cioè più legati alla sfera psico-sociale (percezione della soddisfazione sul lavoro, stress da lavoro, lavorare fortemente controllati, ecc.). Dall'analisi emerge che i fattori di rischio occupazionale di tipo psico-sociale non sono associati all'insorgenza della STC. Questi risultati concordano con quelli pubblicati nella revisione sistematica di van Rijn RM *et al.* [2009].

Questa ricerca presenta alcuni limiti.

(a) Il metodo di valutazione della qualità degli studi si è basato sulla *checklist* STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) che contiene raccomandazioni su ciò che dovrebbe essere incluso in una descrizione accurata e completa

di uno studio osservazionale. Le indicazioni di STROBE consentono una valutazione *qualitativa* abbastanza rigorosa delle modalità di *reporting* dello studio e dei rispettivi risultati, ma non forniscono uno strumento di misurazione standardizzato e confrontabile, come per esempio uno *score* di qualità metodologica (come ad esempio il *Newcastle-Ottawa scale*). In presenza di *eterogeneità statistica* tra gli studi inclusi nella meta-analisi è stato necessario ricorrere a modelli di meta-regressione aggiustando per la qualità degli studi.

(b) La ricerca degli articoli pertinenti potrebbe non essere stata esaustiva: nessuna stringa di ricerca possiede una sensibilità ed una specificità del 100% nel rilevare gli articoli pertinenti. Per ovviare in parte a questo limite, si è cercato di migliorare l'efficacia della metodologia di ricerca conducendo una ricerca manuale della bibliografia degli articoli originali e di revisioni note agli autori [Lozano-Calderón S et al., 2008; Palmer KT et al., 2007; Bernard B, 1997;].

(c) Un ulteriore aspetto da considerare riguarda i limiti intrinseci degli studi presi in esame e del metodo meta-analitico stesso [Greenland S, 1994; Shapiro S, 1994; Egger M et al., 2001]. La meta-analisi è un metodo che permette di sintetizzare i risultati della letteratura ma non permette di distinguere tra associazione e correlazione lasciando l'interpretazione della relazione all'osservatore. Le conclusioni che se ne traggono dipendono quindi dagli studi inclusi nella meta-analisi e decidere se inserire o meno uno studio e valutarne la qualità, pur avvalendosi di metodi validati, è soggettivo [Stroup DF et al., 2000]. Ogni studio epidemiologico osservazionale, per quanto ben eseguito, ha dei limiti e delle imperfezioni date dalla complessità e diversità dei disegni di studi, dai metodi di raccolta dei dati, dalla misura e definizione dell'esposizione e della variabili di confondimento. Tutto ciò si riflette sulla meta-analisi: uno dei principali problemi degli studi meta-analitici è l'*eterogeneità statistica* che deriva dalla combinazione di risultati differenti (a volte

anche discordanti) per stimare una media pesata degli effetti misurati nei singoli studi [Greenland S, 1994]. Data la variabilità tra gli studi epidemiologici osservazionali, è plausibile supporre che l'*eterogeneità statistica* sia sempre presente. Il metodo di stima dei parametri ad effetti casuali utilizzato per questa ricerca, ha messo in evidenza una certa differenza tra gli studi. In questa ricerca, è stata stimata l'eterogeneità e sono state ricercate le sue possibili cause (*publication bias*, meta-regressione).

Questa revisione sistematica della letteratura con meta-analisi ha contribuito a supportare ed ampliare le attuali conoscenze sull'associazione tra fattori di rischio noti di tipo individuale e occupazionale ed il rischio di sviluppare la STC.

Bibliografia

- Abbas MA, Afifi AA, Zhang ZW, Kraus JF. Meta-analysis of published studies of work-related carpal tunnel syndrome. *Int J Occup Environ Health*. 1998;4(3):160-7.
- Altman DA, Bland MJ: Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995;311:485.
- Andersen JH, Thomsen JF, Overgaard E, Lassen CF, Brandt LP, Vilstrup I, Kryger AI, Mikkelsen S. Computer use and carpal tunnel syndrome: a 1-year follow-up study. *JAMA*. 2003;289(22):2963-9.
- Anton D, Rosecrance J, Merlino L, Cook T. Prevalence of musculoskeletal symptoms and carpal tunnel syndrome among dental hygienists. *Am J Ind Med*. 2002;42(3):248-57.
- Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA*. 1999;282(2):153-8.
- Barcenilla A, March LM, Chen JS, Sambrook PN. Carpal tunnel syndrome and its relationship to occupation: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(2):250-61.
- Bax L, Ikeda N, Fukui N, Yaju Y, Tsuruta H, Moons KG. More than numbers: the power of graphs in meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2009;169(2):249-55.
- Becker J, Nora DB, Gomes I, Stringari FF, Seitensus R, Panosso JS, Ehlers JC. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(9):1429-34.
- Berkey CS, Hoaglin DC, Mosteller F, Colditz GA. A random-effects regression model for meta-analysis. *Stat Med*. 1995;14(4):395-411.
- Bernard B. Musculoskeletal Disorders (MSDs) and Workplace Factors: A Critical Review of Epidemiologic Evidence for Work-Related Musculoskeletal Disorders of the Neck, Upper Extremity, and Low Back. Chapter 5: Hand/Wrist Musculoskeletal Disorders (Carpal Tunnel Syndrome, Hand/Wrist Tendinitis, and Hand-Arm Vibration Syndrome): Evidence for Work-Relatedness. DHHS (NIOSH); 1997: 97-141.
- Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ*. 1996;312(7040):1215-8.
- Bland JD, Rudolfer SM. Clinical surveillance of carpal tunnel syndrome in two areas of the United Kingdom, 1991–2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1674-9.

- Bland JD. The relationship of obesity, age, and carpal tunnel syndrome: more complex than was thought? *Muscle Nerve*. 2005;32(4):527-32.
- Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *BMJ*. 2007;335(7615):343-6.
- Bonfiglioli R, Mattioli S, Armstrong TJ, Graziosi F, Marinelli F, Farioli A, Violante FS. Validation of the ACGIH TLV for hand activity level in the OCTOPUS cohort: a two-year longitudinal study of carpal tunnel syndrome. *Scand J Work Environ Health*. 2013;39(2):155-63.
- Boz C, Ozmenoglu M, Altunayoglu V, Velioglu S, Alioglu Z. Individual risk factors for carpal tunnel syndrome: an evaluation of body mass index, wrist index and hand anthropometric measurements. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106(4):294-9.
- Budak F, Yenigun N, Ozbek A, Orhan S, Komsuoglu S. Carpal tunnel syndrome in carpet weavers. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2001;41(1):29-32.
- Burt S, Deddens JA, Crombie K, Jin Y, Wurzelbacher S, Ramsey J. A prospective study of carpal tunnel syndrome: workplace and individual risk factors. *Occup Environ Med*. 2013;70(8):568-74.
- Canese K. PubMed Celebrates its 10th Anniversary! *NLM Tech Bull*. 2006 Sep-Oct;(352):e5.
- Cannon LJ, Bernacki EJ, Walter SD. Personal and occupational factors associated with carpal tunnel syndrome. *J Occup Med*. 1981;23(4):255-8.
- Cochran WG. Matching in analytical studies. *Am J Public Health Nations Health*. 1953 Jun;43(6 Pt 1):684-91.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trial. *Control Clin Trials* 1986;7;177-88.
- de Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans F. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(4):373-6.
- Dias JJ, Burke FD, Wildin CJ, Heras-Palou C, Bradley MJ. Carpal tunnel syndrome and work. *J Hand Surg Br*. 2004;29(4):329-33.
- Diaz JH. Carpal tunnel syndrome in female nurse anesthetists versus operating room nurses: prevalence, laterality, and impact of handedness. *Anesth Analg*. 2001;93(4):975-80.
- Dick FD, Graveling RA, Munro W, Walker-Bone K; Guideline Development Group. Workplace management of upper limb disorders: a systematic review. *Occup Med (Lond)*. 2011;61(1):19-25. Review.

- Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA*. 1990;263(10):1385-9.
- Dieck GS, Kelsey JL. An epidemiologic study of the carpal tunnel syndrome in an adult female population. *Prev Med*. 1985;14(1):63-9.
- Drinkaus P, Sesek R, Bloswick DS, et al. Job level risk assessment using task level ACGIH hand activity level TLV scores: a pilot study. *Int J Occup Saf Ergon* 2005;11:263–81.
- Duval SJ, Tweedie RL. A non-parametric “trim and fill” method of assessing publication bias in meta-analysis. *J Am Stat Assoc* 2000; 95: 89-98.
- Estirado de Cabo E, Posada de la Paz M, de Andrés Copa P, Plaza Cano Mdel M, García de Aguinaga ML, Suarez Alvarez C, Braun Saro B. Carpal tunnel syndrome. A new feature in the natural history of TOS? *Eur J Epidemiol*. 2003;18(10):983-93.
- Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-634.
- Egger M, Smith GD, Sterne JA. Uses and abuses of meta-analysis. *Clin Med*. 2001;1(6):478-84. Review.
- Ferry S, Hannaford P, Warskyj M, Lewis M, Croft P. Carpal tunnel syndrome: a nested case-control study of risk factors in women. *Am J Epidemiol*. 2000;151(6):566-74.
- Forde MS, Punnett L, Wegman DH. Prevalence of musculoskeletal disorders in union ironworkers. *J Occup Environ Hyg*. 2005;2(4):203-12.
- Franklin GM, Haug J, Heyer N, Checkoway H, Peck N: Occupational Carpal Tunnel Syndrome in Washington State, 1984-1988. *Am J Public Health* 1991; 81(6):741-746.
- Frost P, Andersen JH, Nielsen VK. Occurrence of carpal tunnel syndrome among slaughterhouse workers. *Scand J Work Environ Health*. 1998;24(4):285-92.
- Fung BK, Chan KY, Lam LY, Cheung SY, Choy NK, Chu KW, Chung LY, Liu WW, Tai KC, Yung SY, Yip SL. Study of wrist posture, loading and repetitive motion as risk factors for developing carpal tunnel syndrome. *Hand Surg*. 2007;12(1):13-8.
- Galbraith RF: A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Stat Med* 1988, 7:889-894.
- Garg A, Kapellusch J, Hegmann K, Wertsch J, Merryweather A, Deckow-Schaefer G, Malloy EJ; Wistah Hand Study Research Team. The Strain Index (SI) and Threshold Limit Value (TLV) for Hand Activity Level (HAL): risk of carpal tunnel syndrome (CTS) in a prospective cohort. *Ergonomics*. 2012;55(4):396-414.
- Gehanno JF, Thirion B. How to select publications on occupational health: the

- usefulness of Medline and the impact factor. *Occup Environ Med.* 2000;57(10):706-9.
- Gelfman R, Melton LJ 3rd, Yawn BP, Wollan PC, Amadio PC, Stevens JC. Long-term trends in carpal tunnel syndrome. *Neurology.* 2009;72:33-41.
 - Gell N, Werner RA, Franzblau A, Ulin SS, Armstrong TJ. A longitudinal study of industrial and clerical workers: incidence of carpal tunnel syndrome and assessment of risk factors. *J Occup Rehabil.* 2005;15(1):47-55.
 - Geoghegan JM, Clark DI, Bainbridge LC, Smith C, Hubbard R. Risk factors in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br.* 2004;29(4):315-20.
 - Giersiepen K, Eberle A, Pohlabein H. Gender differences in carpal tunnel syndrome? occupational and non-occupational risk factors in a population-based case-control study. *Ann Epidemiol.* 2000;10(7):481.
 - Gorsche RG, Wiley JP, Renger RF, Brant RF, Gerner TY, Sasyniuk TM. Prevalence and incidence of carpal tunnel syndrome in a meat packing plant. *Occup Environ Med.* 1999;56(6):417-22.
 - Greenland S, Robins JM. Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics.* 1985;41(1):55-68.
 - Greenland S. Quantitative method in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 1987;9:1-30.
 - Greenland S. Can meta-analysis be salvaged? *Am J Epidemiol.* 1994;140(9):783-7.
 - (a) Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet.* 2002;359(9300):57-61. Review.
 - (b) Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet.* 2002;359(9301):145-9. Review.
 - (c) Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet.* 2002;359(9303):341-5.
 - Hagberg M, Morgenstern H, Kelsh M. Impact of occupations and job tasks on the prevalence of carpal tunnel syndrome. *Scand J Work Environ Health.* 1992;18(6):337-45. Review.
 - Hakim AJ, Cherkas L, El Zayat S, MacGregor AJ, Spector TD. The genetic contribution to carpal tunnel syndrome in women: a twin study. *Arthritis Rheum.* 2002;47(3):275-9.
 - Hamann C, Werner RA, Franzblau A, Rodgers PA, Siew C, Gruninger S. Prevalence of carpal tunnel syndrome and median mononeuropathy among dentists. *J Am Dent Assoc.* 2001;132(2):163-70.

- Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Stat Med.* 2006;25(20):3443-57.
- Hardy RJ, Thompson SG. A likelihood approach to meta-analysis with random effects. *Stat Med.* 1996;15(6):619-29.
- Hardy RJ, Thompson SG. Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med.* 1998;17(8):841-56.
- Harris-Adamson C, Eisen EA, Dale AM, Evanoff B, Hegmann KT, Thiese MS, Kapellusch JM, Garg A, Burt S, Bao S, Silverstein B, Gerr F, Merlino L, Rempel D. Personal and workplace psychosocial risk factors for carpal tunnel syndrome: a pooled study cohort. *Occup Environ Med.* 2013;70(8):529-37.
- Higgins JP, Whitehead A, Turner R, Omar R, Thompson S. Meta-analysis of continuous outcome data from individual patients. *Stat Med* 2001;(20):2219-2241.
- Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a metaanalysis. *Stat Med* 2002;(21):1539-1558.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557–60.
- Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0, 2009 [updated March 2011]. www.cochrane-handbook.org (ultimo accesso dicembre 2013).
- Hooftman WE, van Poppel MN, van der Beek AJ, Bongers PM, van Mechelen W. Gender differences in the relations between work-related physical and psychosocial risk factors and musculoskeletal complaints. *Scand J Work Environ Health.* 2004;30(4):261-78.
- Ioannidis JP, Patsopoulos NA, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ* 2007;335:914–916.
- Isolani L, Bonfiglioli R, Raffi GB, Violante FS. Different case definitions to describe the prevalence of occupational carpal tunnel syndrome in meat industry workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002;75(4):229-34.
- Jepsen P, Johnsen SP, Gillman MW, Sørensen HT. Interpretation of observational studies. *Heart.* 2004 Aug;90(8):956-60. Review.
- Karpitskaya Y, Novak CB, Mackinnon SE. Prevalence of smoking, obesity, diabetes mellitus, and thyroid disease in patients with carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg.* 2002;48(3):269-73.
- Knardahl S. Psychological and social factors at work: contribution to musculoskeletal

- disorders and disabilities. *G Ital Med Lav Ergon.* 2005;27(1):65-73.
- Kontopantelis E, Reeves D. Performance of statistical methods for meta-analysis when true study effects are non-normally distributed: a comparison between DerSimonian-Laird and restricted maximum likelihood. *Stat Methods Med Res.* 2012 Dec;21(6):657-9.
 - Kouyoumdjian JA, Zanetta DM, Morita MP. Evaluation of age, body mass index, and wrist index as risk factors for carpal tunnel syndrome severity. *Muscle Nerve.* 2002;25(1):93-7.
 - Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Summing up evidence: one answer is not always enough. *Lancet.* 1998;351:123–127.
 - Leclerc A, Franchi P, Cristofari MF, Delemotte B, Mereau P, Teyssier-Cotte C, Touranchet A. Carpal tunnel syndrome and work organisation in repetitive work: a cross sectional study in France. Study Group on Repetitive Work. *Occup Environ Med.* 1998;55(3):180-7.
 - Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):e1-34.
 - Lozano-Calderón S, Anthony S, Ring D. The quality and strength of evidence for etiology: example of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am.* 2008;33(4):525-38.
 - Lowe HJ, Barnett GO. Understanding and using the medical subject headings (MeSH) vocabulary to perform literature searches. *JAMA.* 1994;271(14):1103-8.
 - Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the National Cancer Institute* 1959; 22: 719-748.
 - Mattioli S, Baldasseroni A, Curti S, Cooke RM, Bena A, de Giacomi G, et al. Incidence rates of in-hospital carpal tunnel syndrome in the general population and possible associations with marital status. *BMC Public Health.* 2008;8:374.
 - Mattioli S, Baldasseroni A, Bovenzi M, Curti S, Cooke RM, Campo G, Barbieri PG, Ghersi R, Broccoli M, Cancellieri MP, Colao AM, Dell'omo M, Fateh-Moghadam P, Franceschini F, Fucksia S, Galli P, Gobba F, Lucchini R, Mandes A, Marras T, Sgarrella C, Borghesi S, Fierro M, Zanardi F, Mancini G, Violante FS. Risk factors for operated carpal tunnel syndrome: a multicenter population-based case-control study. *BMC Public Health.* 2009;9:343.
 - Mattioli S, Zanardi F, Baldasseroni A, Schaafsma F, Cooke RM, Mancini G, Fierro M,

- Santangelo C, Farioli A, Fucksia S, Curti S, Violante FS, Verbeek J. Search strings for the study of putative occupational determinants of disease. *Occup Environ Med.* 2010;67(7):436-43.
- Moghtaderi A, Izadi S, Sharafadinzadeh N. An evaluation of gender, body mass index, wrist circumference and wrist ratio as independent risk factors for carpal tunnel syndrome. *Acta Neurol Scand.* 2005;112(6):375-9.
 - Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006-12.
 - Mondelli M, Giannini F, Giacchi M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. *Neurology.* 2002;58:289-94.
 - Mondelli M, Rossi S, Monti E, Aprile I, Caliandro P, Pazzaglia C, Romano C, Padua L. Long term follow-up of carpal tunnel syndrome during pregnancy: a color study and review of the literature. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2007;47(6):259-71. Review.
 - Nathan PA, Keniston RC, Lockwood RS, Meadows KD. Tobacco, caffeine, alcohol, and carpal tunnel syndrome in American industry. A cross-sectional study of 1464 workers. *J Occup Environ Med.* 1996;38(3):290-8.
 - Nathan PA, Meadows KD, Istvan JA. Predictors of carpal tunnel syndrome: an 11-year study of industrial workers. *J Hand Surg Am.* 2002;27(4):644-51.
 - Nathan PA, Istvan JA, Meadows KD. A longitudinal study of predictors of research-defined carpal tunnel syndrome in industrial workers: findings at 17 years. *J Hand Surg Br.* 2005;30(6):593-8.
 - Nordstrom DL, Vierkant RA, DeStefano F, Layde PM. Risk factors for carpal tunnel syndrome in a general population. *Occup Environ Med.* 1997;54(10):734-40.
 - Nordstrom DL, DeStefano F, Vierkant RA, Layde PM. Incidence of diagnosed carpal tunnel syndrome in a general population. *Epidemiology* 1998; 9 (3): 342-345.
 - Normand SLT. Meta-analysis: Formulating, evaluating, combining and reporting. *Statistics in Medicine* 1999;18: 213–259.
 - Palmer KT, Harris EC, Coggon D. Carpal tunnel syndrome and its relation to occupation: a systematic literature review. *Occup Med (Lond).* 2007;57(1):57-66. Review.
 - Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *British Medical Journal* 1904;3:1243-1246.
 - Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods

- to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(6):676-80.
- Poole C, Greenland S. Random-effects meta-analyses are not always conservative. *American Journal of Epidemiology*. 1999; 150: 469-475.
 - Pourmemari MH, Viikari-Juntura E, Shiri R. Smoking and carpal tunnel syndrome: A meta-analysis. *Muscle Nerve*. 2013 Jun 12. doi: 10.1002/mus.23922. [Epub ahead of print].
 - Roquelaure Y, Mechali S, Dano C, Fanello S, Benetti F, Bureau D, Mariel J, Martin YH, Derriennic F, Penneau-Fontbonne D. Occupational and personal risk factors for carpal tunnel syndrome in industrial workers. *Scand J Work Environ Health*. 1997;23(5):364-9.
 - Roquelaure Y, Mariel J, Dano C, Fanello S, Penneau-Fontbonne D. Prevalence, incidence and risk factors of carpal tunnel syndrome in a large footwear factory. *Int J Occup Med Environ Health*. 2001;14(4):357-67.
 - Roquelaure Y, Mariel J, Fanello S, Boissière JC, Chiron H, Dano C, Bureau D, Penneau-Fontbonne D. Active epidemiological surveillance of musculoskeletal disorders in a shoe factory. *Occup Environ Med*. 2002;59(7):452-8.
 - Rossignol M, Stock S, Patry L, Armstrong B. Carpal tunnel syndrome: what is attributable to work? The Montreal study. *Occup Environ Med*. 1997;54(7):519-23.
 - Sala V, Moja L, Moschetti I, Bidoli S, Pistotti V, Liberati A. Revisioni sistematiche - Breve guida all'uso. 2006.
(www.cochrane.it/sites/cochrane.it/files/uploads/guidausorevisioni.pdf)
 - Samet JM, Muñoz A. Perspective: cohort studies. *Epidemiol Rev*. 1998;20(1):135-6.
 - Schaafsma F, Hulshof C, Verbeek J, Bos J, Dyserinck H, van Dijk F. Developing search strategies in Medline on the occupational origin of diseases. *Am J Ind Med*. 2006;49(2):127-37.
 - Schaafsma F, Hulshof C, de Boer A, van Dijk F. Effectiveness and efficiency of a literature search strategy to answer questions on the etiology of occupational diseases: a controlled trial. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007;80(3):239-47.
 - Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet*. 2002;359(9304):431-4.
 - Sedgwick P. Nested case-control studies. *BMJ*. 2010;340:c2582.
doi:10.1136/bmj.c2582.
 - Sedgwick P. How to read a forest plot. *BMJ* 2012;345:e8335.
 - Shapiro S. Meta-analysis/Shmeta-analysis. *Am J Epidemiol*. 1994;140(9):771-8.

- Sharp S, Sterne JA. Meta-analysis. *Stata Technical Bulletin*. 1997;sbe16, 38: 9–14.
- Sharp S. Meta-analysis regression. *Stata Technical Bulletin*. 1998;sbe23, 42:16–22.
- Silverstein B, Welp E, Nelson N, Kalat J. Claims incidence of work-related disorders of the upper extremities: Washington state, 1987 through 1995. *Am J Public Health*. 1998;88(12):1827-33.
- Solomon DH, Katz JN, Bohn R, Mogun H, Avorn J. Nonoccupational risk factors for carpal tunnel syndrome. *J Gen Intern Med*. 1999;14(5):310-4.
- Spahn G, Wollny J, Hartmann B, Schiele R, Hofmann GO. [Metaanalysis for the evaluation of risk factors for carpal tunnel syndrome (CTS) Part I. General factors]. *Z Orthop Unfall*. 2012;150(5):503-15.
- Spahn G, Wollny J, Hartmann B, Schiele R, Hofmann GO. [Metaanalysis for the evaluation of risk factors for carpal tunnel syndrome (CTS) Part II. Occupational risk factors]. *Z Orthop Unfall*. 2012;150(5):516-24.
- Stallings SP, Kasdan ML, Soergel TM, Corwin HM. A case-control study of obesity as a risk factor for carpal tunnel syndrome in a population of 600 patients presenting for independent medical examination. *J Hand Surg Am*. 1997;22(2):211-5.
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-5.
- Stapleton MJ. Occupation and carpal tunnel syndrome. *ANZ J Surg*. 2006;76(6):494-6.
- Stephenson J, Imrie J. Why do we need randomised controlled trials to assess behavioural interventions? *BMJ*. 1998;316(7131):611-3. Review.
- Sterne JA, Davey Smith GD: Sifting the evidence—what’s wrong with significance tests? *BMJ* 2001;322:226-231.
- Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ*. 2001;323(7304):101-5. Review.
- Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(10):1046-55.
- Stevens JC, Sun S, Beard CM, O’Fallon WM, Kurland LT. Carpal tunnel syndrome in Rochester, Minnesota, 1961 to 1980. *Neurology*. 1988;38(1):134-8.
- Stevens JC, Beard CM, O’Fallon WM, Kurland LT. Conditions associated with carpal tunnel syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1992;67(6):541-8.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in

- epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000 Apr 19;283(15):2008-12. Review.
- Sutton AJ, Higgins JP. Recent developments in meta-analysis. *Stat Med*. 2008;27(5):625-50. Review.
 - Szabo RM. Carpal tunnel syndrome as a repetitive motion disorder. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;(351):78-89.
 - Takkouche B, Cadarso-Suárez C, Spiegelman D. Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 1999;150(2):206-15.
 - Tanaka S, Wild DK, Seligman PJ, Halperin WE, Behrens VJ, Putz-Anderson V. Prevalence and work-relatedness of self-reported carpal tunnel syndrome among U.S. workers: analysis of the Occupational Health Supplement data of 1988 National Health Interview Survey. *Am J Ind Med*. 1995;27(4):451-70.
 - Tang X, Zhuang L, Lu Z. Carpal tunnel syndrome: a retrospective analysis of 262 cases and a one to one matched case-control study of 61 women pairs in relationship between manual housework and carpal tunnel syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 1999;112(1):44-8.
 - Thompson SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ* 1994;309: 1351–1355.
 - Thompson SG, Smith TC, Sharp SJ. Investigating underlying risk as a source of heterogeneity in meta-analysis. *Statistics in Medicine* 1997; 16: 2741-2758.
 - Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Statistics in Medicine* 1999; 18: 2693-2708.
 - Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Statistics in Medicine* 2002; 21: 1559-1574.
 - Thomsen JF, Hansson GA, Mikkelsen S, Lauritzen M. Carpal tunnel syndrome in repetitive work: a follow-up study. *Am J Ind Med*. 2002;42(4):344-53.
 - Thomsen JF, Mikkelsen S. Interview data versus questionnaire data in the diagnosis of carpal tunnel syndrome in epidemiological studies. *Occup Med (Lond)*. 2003;53(1):57-63.
 - Thomsen JF, Gerr F, Atroshi I. Carpal tunnel syndrome and the use of computer mouse and keyboard: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:134. Review.
 - Treaster DE, Burr D. Gender differences in prevalence of upper extremity musculoskeletal disorders. *Ergonomics*. 2004;47(5):495-526.
 - U.S. Bureau of Labor and Statistics, U.S. Department of Labor. Nonfatal occupational injuries and illnesses requiring days away from work, 2010; USDL report number: 11-

1612. <http://www.bls.gov/news.release/osh2.nr0.htm> (Ultimo accesso 1/08/ 2013).
- Vandenberg JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18(6):805-35.
 - van Rijn RM, Huisstede BM, Koes BW, Burdorf A. Associations between work-related factors and the carpal tunnel syndrome--a systematic review. *Scand J Work Environ Health*. 2009;35(1):19-36. Review.
 - Verbeek JH, van Dijk FJ, Malmivaara A, Hulshof CT, Räsänen K, Kankaanpää EE, Mukala K. Evidence-based medicine for occupational health. *Scand J Work Environ Health*. 2002;28(3):197-204.
 - Verbeek J, Salmi J, Pasternack I, Jauhiainen M, Laamanen I, Schaafsma F, Hulshof C, van Dijk F. A search strategy for occupational health intervention studies. *Occup Environ Med*. 2005;62(10):682-7.
 - Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Epidemiology of carpal tunnel syndrome in women of childbearing age. Findings in a large cohort study. *Int J Epidemiol*. 1990 Sep;19(3):655-9.
 - Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *BMJ*. 1993;306(6871):182-4.
 - Viikari-Juntura E, Silverstein B. Role of physical load factors in carpal tunnel syndrome. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25(3):163-85.
 - Violante FS, Armstrong TJ, Fiorentini C, Graziosi F, Risi A, Venturi S, Curti S, Zanardi F, Cooke RM, Bonfiglioli R, Mattioli S. Carpal tunnel syndrome and manual work: a longitudinal study. *J Occup Environ Med*. 2007;49(11):1189-96.
 - Wieslander G, Norbäck D, Göthe CJ, Juhlin L. Carpal tunnel syndrome (CTS) and exposure to vibration, repetitive wrist movements, and heavy manual work: a case-referent study. *Br J Ind Med*. 1989;46(1):43-7.
 - Yagev Y, Gringolds M, Karakis I, Carel RS. Carpal tunnel syndrome: under-recognition of occupational risk factors by clinicians. *Ind Health*. 2007;45(6):820-2.
 - You H, Simmons Z, Freivalds A, Kothari M, Naidu S, Young R. The development of risk assessment models for carpal tunnel syndrome: a case-referent study. *Ergonomics*. 2004;47(6):688-709.

Libri

- Altman DG, Chalmers I, Egger MS et al. Systematic reviews in health care meta-analysis in context. London: BMJ Publishing Group; 1995.
- Altman DG. Practical Statistics for medical research. London: Chapman and Hall; 1991.
- Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. Oxford: Blackwell Science; 1994.
- Chalmers I, Altman DG. Systematic reviews. London: BMJ Publishing Group 1995.
- Detels R, Holland WW, McEwen J, Omenn GS, eds. Oxford Textbook of Public Health. New York: Oxford University Press; 1998.
- Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context. London: BMJ Books; 2001.
- Fisher, Ronald A. Statistical Methods for Research Workers. Edinburgh: Oliver and Boyd; 1925.
- Fleiss JL. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2d Ed. New York: J Wiley; 1981.
- Glasziou P, Irwig L, Bain C, Colditz G. Systematic reviews in health care. A practical guide. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
- Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org - ultimo accesso 08/08/2013.
- Last JM. A dictionary of epidemiology. New York, NY: Oxford University Press; 1995.
- Lilienfeld DE, Stolley PD. Foundations of Epidemiology. New York: Oxford University Press; 1994.
- Petitti DB. Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. Methods for quantitative methods in medicine. New York: Oxford University Press; 2000.
- Rothman K, Greenland S. Modern epidemiology. Hagerstown, MD: Lippincott-Raven; 1998.
- Stangle DK, Berry DA. Meta-analysis in medicine and health policy. New York: Marcel Dekker Inc.; 2000.
- Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: John Wiley & Sons; 2000.

Allegato 1 - Il documento STROBE

Elenco delle voci che dovrebbero essere considerate nella pubblicazione di studi osservazionali

	Numero della voce	Raccomandazione
TITOLO e ABSTRACT	1	(a) Indicare il disegno dello studio nel titolo o nell'abstract con un termine usato frequentemente (b) Fornire nell'abstract un riassunto informativo ed equilibrato di ciò che è stato fatto e di ciò che è stato osservato
INTRODUZIONE		
Premesse / Razionale	2	Spiegare le premesse scientifiche e il razionale della ricerca proposta per la pubblicazione
Obiettivi	3	Indicare gli obiettivi specifici, comprese tutte le ipotesi prespecificate
METODI		
Disegno di studio	4	Presentare gli elementi fondamentali del disegno dello studio nella parte iniziale del lavoro
Contesto	5	Descrivere il contesto (setting), le sedi e le date rilevanti, compresi i periodi di reclutamento, d'esposizione, di follow-up e raccolta dei dati
Partecipanti	6	a) <i>Studio di coorte</i> - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei partecipanti e i metodi di selezione dei partecipanti. Descrivere i metodi di follow-up <i>Studio caso-controllo</i> - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei casi e i metodi di accertamento dei casi e di selezione dei controlli. Indicare il razionale per la scelta dei casi e dei controlli <i>Studio trasversale</i> - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei partecipanti e i metodi di selezione dei partecipanti. b) <i>Studio di coorte</i> - per studi appaiati, indicare i criteri di appaiamento e il numero dei partecipanti esposti e non esposti <i>Studio caso-controllo</i> - per studi appaiati, indicare i criteri di appaiamento e il numero dei controlli per caso
Variabili	7	Definire in modo chiaro tutti gli esiti, le esposizioni, i fattori predittivi, i possibili fattori di confondimento e i fattori modificanti l'effetto. Indicare i criteri diagnostici, se applicabile
Fonti dei dati / rilevazione	8*	Per ciascuna variabile di interesse, indicare le fonti dei dati ed esporre dettagliatamente i metodi di valutazione (rilevazione). Illustrare la comparabilità dei metodi di valutazione se vi è più di un gruppo
Errori sistematici (bias)	9	Descrivere tutti gli sforzi volti a considerare le possibili fonti di errori sistematici (bias)
Dimensioni dello studio	10	Spiegare come si è raggiunta la dimensione dello studio
Variabili quantitative	11	Spiegare come sono state gestite le variabili quantitative nelle analisi. Se applicabile, descrivere quali raggruppamenti sono stati scelti e perché
Metodi statistici	12	(a) Descrivere tutti i metodi statistici, compresi quelli usati per controllare per i fattori di confondimento (b) Descrivere i metodi usati per esaminare i sottogruppi e le interazioni (c) Spiegare come sono stati trattati i dati mancanti (d) <i>Studio di coorte</i> - Se applicabile, spiegare come è stata trattata la perdita nel corso del follow-up <i>Studio caso-controllo</i> - Se applicabile, spiegare come è stato trattato l'appaiamento dei casi con i controlli <i>Studio trasversale</i> - Se applicabile, descrivere i metodi analitici tenendo conto della strategia di campionamento (e) descrivere le eventuali analisi di sensibilità

RISULTATI		
Partecipanti	13*	(a) Riportare il numero di individui in ciascuno stadio dello studio – ad es., numero di individui potenzialmente eleggibili, esaminati per l'eleggibilità, confermati come eleggibili, inclusi nello studio, che hanno completato il follow-up e che sono stati analizzati (b) Indicare le motivazioni della mancata partecipazione a ciascuno stadio (c) Considerare l'uso di un diagramma di flusso
Dati descrittivi	14*	(a) Indicare le caratteristiche dei partecipanti allo studio (ad es., demografiche, cliniche, sociali) e dare informazioni sulle esposizioni e sui potenziali fattori di confondimento (b) Indicare il numero di partecipanti con dati mancanti per ciascuna variabile di interesse (c) Studio di coorte – Riassumere la durata del follow-up (ad es., medio e totale)
Dati di esito	15*	Studio di coorte - Riportare il numero degli eventi di esito o delle misure riassuntive nel tempo Studio caso-controllo - Riportare il numero di ciascuna categoria di esposizione o le misure riassuntive di esposizione Studio trasversale - Riportare il numero degli eventi di esito o le misure riassuntive
Risultati principali	16	(a) Fornire le stime non aggiustate e, se applicabile, le stime aggiustate per i fattori di confondimento e la loro precisione (ad es., intervallo di confidenza al 95%). Chiarire per quali fattori di confondimento è stato eseguito l'aggiustamento e perché sono stati inclusi (b) Riportare i limiti delle categorie quando vengono categorizzate le variabili continue (c) Se rilevante, considerare di tradurre le stime di rischio relativo in rischio assoluto per un periodo di tempo significativo
Altre analisi	17	Riportare le altre analisi eseguite – ad es., analisi di sottogruppi e interazioni e analisi di sensibilità
DISCUSSIONE		
Risultati principali	18	Riassumere i risultati principali in relazione agli obiettivi dello studio
Limiti	19	Discutere i limiti dello studio, tenendo conto delle eventuali fonti di errori sistematici (bias) o imprecisioni. Discutere sia la direzione sia le dimensioni di tutti i potenziali errori sistematici (bias)
Interpretazione	20	Fornire una prudente interpretazione globale dei risultati, tenendo in considerazione gli obiettivi, i limiti, la molteplicità delle analisi, i risultati ottenuti in studi simili e altre evidenze rilevanti
Generalizzabilità	21	Discutere la generalizzabilità (validità esterna) dei risultati dello studio
ALTRE INFORMAZIONI		
Finanziamento	22	Indicare le fonti di finanziamento e il ruolo dei finanziatori nello studio attuale e, se applicabile, nello studio originale su cui si basa l'articolo attuale

* Fornire queste informazioni separatamente per i casi e per i controlli negli studi caso-controllo e, se applicabile, per i gruppi esposti e non esposti negli studi di coorte e trasversali.

Allegato 2 – Valutazione della qualità del reporting degli studi

STUDI CASO CONTROLLO

ITEM	CANNON LJ 1981	DIECK GS 1985	WIESLANDER G 1989	DE KROM MC 1990	STALLINGS SP 1997	NORDSTROM DL 1997	SOLOMON DH 1999	TANG X 1999	HAKIM A 2002	KARPIITSKAYA Y 2002	BECKER J 2002	ESTIRADO DE CABO 2003	YOU H 2004	GEOGHEGAN JM 2004	Boz C 2004	MOGHADERI A 2005	YAGEV Y 2007	FUNG BK 2007	MATTOLI S 2009
TITOLO e ABSTRACT	1(a)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+
	1(b)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
INTRODUZIONE																			
Premesse / Razionale	2	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Obiettivi	3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
METODI																			
Disegno di studio	4	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Contesto	5	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Partecipanti	6(a)	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	6(b)	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
Variabili	7	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Fonti dei dati/rilevazione	8	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Errori sistematici (bias)	9	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+
Dimensioni dello studio	10	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Variabili quantitative	11	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Metodi statistici	12 (a)	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+
	12 (b)	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+	+
	12 (c)	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
	12 (d)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	12 (e)	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-

ITEM		CANNON LJ 1981	DIECK GS 1985	WIESLANDER G 1989	DE KROM MC 1990	STALLINGS SP 1997	NORDSTROM DL 1997	SOLOMON DH 1999	TANG X 1999	HAKIM A 2002	KARPITSKAYA Y 2002	BECKER J 2002	ESTIRADO DE CABO 2003	YOU H 2004	GEOGEGAN JM 2004	BOZ C 2004	MOGHTADERI A 2005	YAGEV Y 2007	FUNG BK 2007	MATTIOLI S 2009
RISULTATI																				
Partecipanti	13 (a)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	13 (b)	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	13 (c)	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Dati descrittivi	14 (a)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	14 (b)	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
	14 (c)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dati di esito	15	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+
Risultati principali	16 (a)	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	16 (b)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+
	16 (c)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Altre analisi	17	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+
DISCUSSIONE																				
Risultati principali	18	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Limiti	19	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
Interpretazione	20	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Generalizzabilità	21	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
ALTRE INFORMAZIONI																				
Finanziamento	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

STUDI DI COORTE

	ITEM	ROQUELAURE Y 2001	NATHAN PA 2002	ANDERSEN JH 2003	NATHAN PA 2005	GELL N 2005	VIOLANTE F 2007	GARG A 2012	BONFIGLIOLI R 2013	HARRIS- ADAMSON C 2013	BURT S 2013
TITOLO e ABSTRACT	1(a)	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	1(b)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
INTRODUZIONE											
Premesse / Razionale	2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Obiettivi	3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
METODI											
Disegno di studio	4	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Contesto	5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Partecipanti	6(a)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	6(b)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Variabili	7	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Fonti dei dati/rilevazione	8	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Errori sistematici (bias)	9	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-
Dimensioni dello studio	10	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
Variabili quantitative	11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Metodi statistici	12 (a)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	12 (b)	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+
	12 (c)	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+
	12 (d)	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+
	12 (e)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RISULTATI											
Partecipanti	13 (a)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	13 (b)	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	13 (c)	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-

	ITEM	ROQUELAURE Y 2001	NATHAN PA 2002	ANDERSEN JH 2003	NATHAN PA 2005	GELL N 2005	VIOLANTE F 2007	GARG A 2012	BONFIGLIOLI R 2013	HARRIS- ADAMSON C 2013	BURT S 2013
Dati descrittivi	14 (a)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	14 (b)	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-
	14 (c)	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Dati di esito	15	-	-	-		-	+	+	+	+	+
Risultati principali	16 (a)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	16 (b)	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
	16 (c)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Altre analisi	17	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-
DISCUSSIONE											
Risultati principali	18	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Limiti	19	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Interpretazione	20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Generalizzabilità	21	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+
ALTRE INFORMAZIONI											
Finanziamento	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Allegato 3 - Data extraction

autore	aa pub	nome Rivista	Location	Period	Setting	Exposure and Outcome assessment	tipo di appaiamento	target	età	Exposure	Exposure assessment
De Krom MCTFM	1990	Am J of Epidemiology	Maastricht - The Neth	1983-1985	population-based		Sesso/età	femmine	25-74	occupazionale	Typing (hours)
Stallings SP	1997	The J of Hand Surg	Louisville, Kentucky -	1990-1995	population-based		no appaiamento	generale	>18	non occupazionale	BMI
Stallings SP	1997	The J of Hand Surg	Louisville, Kentucky -	1990-1995	population-based		senza appaiamento	generale	>18	non occupazionale	Sesso
Nordstrom DL	1997	J Occup Environ Med	Marshfield (Wisconsin)	1994-1995	population-based	Marshfield Clinic computeri	appaiamento frequency per età	working and non w	età alla	non occupazionale	BMI
Nordstrom DL	1997	J Occup Environ Med	Marshfield (Wisconsin)	1994-1995	population-based	Marshfield Clinic computeri	appaiamento frequency per età	working participant	età alla	non occupazionale	BMI
Nordstrom DL	1997	J Occup Environ Med	Marshfield (Wisconsin)	1994-1995	population-based	Marshfield Clinic computeri	appaiamento frequency per età	generale	età alla	non occupazionale	musculoskeletal disorder
Nordstrom DL	1997	J Occup Environ Med	Marshfield (Wisconsin)	1994-1995	population-based	Marshfield Clinic computeri	appaiamento frequency per età	generale	età alla	non occupazionale	family history of CTS
Nordstrom DL	1997	J Occup Environ Med	Marshfield (Wisconsin)	1994-1995	population-based	Marshfield Clinic computeri	appaiamento frequency per età	generale	età alla	occupazionale	uso di attrezzi o macchinari
Nordstrom DL	1997	J Occup Environ Med	Marshfield (Wisconsin)	1994-1995	population-based	Marshfield Clinic computeri	appaiamento frequency per età	generale	età alla	occupazionale	movimenti ripetitivi
Nordstrom DL	1997	J Occup Environ Med	Marshfield (Wisconsin)	1994-1995	population-based	Marshfield Clinic computeri	appaiamento frequency per età	generale	età alla	psico-occupazionale	jobcontrol
Solomon DH	1999	JGIM	New Jersey - USA	1989-1991	non population-based	New Jersey Medicare or Me	frequency matched età/ Sesso	generale	>18	non occupazionale	SESSO
Solomon DH	1999	JGIM	New Jersey - USA	1989-1991	non population-based	New Jersey Medicare or Me	frequency matched età/ Sesso	generale	>18	non occupazionale	artrite/reumatismi
Solomon DH	1999	JGIM	New Jersey - USA	1989-1991	non population-based	New Jersey Medicare or Me	frequency matched età/ Sesso	generale	>18	non occupazionale	DIABETE
Solomon DH	1999	JGIM	New Jersey - USA	1989-1991	non population-based	New Jersey Medicare or Me	frequency matched età/ Sesso	generale	>18	non occupazionale	THYROID DISORDERS
Solomon DH	1999	JGIM	New Jersey - USA	1989-1991	non population-based	New Jersey Medicare or Me	frequency matched età/ Sesso	generale	>18	non occupazionale	artrite/reumatismi
Solomon DH	1999	JGIM	New Jersey - USA	1989-1991	non population-based	New Jersey Medicare or Me	frequency matched età/ Sesso	generale	>18	non occupazionale	emodialisi
Solomon DH	1999	JGIM	New Jersey - USA	1989-1991	non population-based	New Jersey Medicare or Me	frequency matched età/ Sesso	generale	>18	non occupazionale	uso di corticosteroidi
Solomon DH	1999	JGIM	New Jersey - USA	1989-1991	non population-based	New Jersey Medicare or Me	frequency matched età/ Sesso	generale	>18	non occupazionale	uso di estrogeni
Tang X	1999	CHINESE MED J-PEKING	Pechino - Cina	nd	population-based	Outpatients Department of	age, sex and diabetes mellitus	female	20 - 72	occupazionale	intensity of washing clothes manually
Tang X	1999	CHINESE MED J-PEKING	Pechino - Cina	nd	population-based	Outpatients Department of	age, sex and diabetes mellitus	female	20 - 72	occupazionale	duration of washing clothes manually
Tang X	1999	CHINESE MED J-PEKING	Pechino - Cina	nd	population-based	Outpatients Department of	age, sex and diabetes mellitus	female	20 - 72	occupazionale	intensity of kneading or rolling dough manually
Tang X	1999	CHINESE MED J-PEKING	Pechino - Cina	nd	population-based	Outpatients Department of	age, sex and diabetes mellitus	female	20 - 72	occupazionale	duration of kneading or rolling dough manually
Tang X	1999	CHINESE MED J-PEKING	Pechino - Cina	nd	population-based	Outpatients Department of	age, sex and diabetes mellitus	female	20 - 72	occupazionale	intensity of knitting clothes manually
Tang X	1999	CHINESE MED J-PEKING	Pechino - Cina	nd	population-based	Outpatients Department of	age, sex and diabetes mellitus	female	20 - 72	occupazionale	duration of knitting clothes manually
Hakim A	2002	Arthritis Rheum	London - UK	nd	population-based	St. Thomas' UK Adult Twin	senza appaiamento	female twin pairs	20 - 80	non occupazionale	ETA' (46-50 anni)
Hakim A	2002	Arthritis Rheum	London - UK	nd	population-based	St. Thomas' UK Adult Twin	senza appaiamento	female twin pairs	21 - 80	non occupazionale	BMI
Hakim A	2002	Arthritis Rheum	London - UK	nd	population-based	St. Thomas' UK Adult Twin	senza appaiamento	female twin pairs	22 - 80	non occupazionale	current use of hormone replacement therapy
Hakim A	2002	Arthritis Rheum	London - UK	nd	population-based	St. Thomas' UK Adult Twin	senza appaiamento	female twin pairs	23 - 80	non occupazionale	THYROID DISORDERS
Hakim A	2002	Arthritis Rheum	London - UK	nd	population-based	St. Thomas' UK Adult Twin	senza appaiamento	female twin pairs	24 - 80	non occupazionale	activity home
Hakim A	2002	Arthritis Rheum	London - UK	nd	population-based	St. Thomas' UK Adult Twin	senza appaiamento	female twin pairs	25 - 80	non occupazionale	activity leisure (tempo libero)
Hakim A	2002	Arthritis Rheum	London - UK	nd	population-based	St. Thomas' UK Adult Twin	senza appaiamento	female twin pairs	25 - 80	occupazionale	activity occupation
Karpitskaya Y	2002	Ann Plast Surg	St. Louis - Missuri (U)	1991-1999	non population-based		senza appaiamento	generale	>18	non occupazionale	DIABETE
Karpitskaya Y	2002	Ann Plast Surg	St. Louis - Missuri (U)	1991-1999	non population-based		senza appaiamento	generale	>18	non occupazionale	FUMO
Karpitskaya Y	2002	Ann Plast Surg	St. Louis - Missuri (U)	1991-1999	non population-based		senza appaiamento	generale	>18	non occupazionale	BMI
Karpitskaya Y	2002	Ann Plast Surg	St. Louis - Missuri (U)	1991-1999	non population-based		senza appaiamento	generale	>18	non occupazionale	THYROID DISORDERS
Becker J	2002	Clinical Neurophysiology	southern Brazil	2001	non population-based	Porto Alegre, Rio Grande di	senza appaiamento	generale	>18	non occupazionale	DIABETE
Becker J	2002	Clinical Neurophysiology	southern Brazil	2001	non population-based	Porto Alegre, Rio Grande di	senza appaiamento	generale	>18	non occupazionale	BMI

autore	modalità fattore	reference category	fattore studio	casi	controlli	casi tr	controlli tr	OR univariata	IC 95% OR	OR adj	IC 95% OR adj
De Krom MCTFM	discreta (0, 1-7, 8-19, 20-40)	0 hours	Typing 20-40 h/week	166	473	5	26			0,7	0,1 - 6,0
Stallings SP	discreta (<21, 21,01-24,99, 25-29,99, 30-34,99, >=35)	non obesi	bmi >=30	300	300	137	53	3,92	2,65 - 5,79	3,75	3,18 - 4,45
Stallings SP	dicotomica (maschio/femmina)	maschio	Sesso (female gender)	300	300	205	183	1,50	1,1 - 2,1		
Nordstrom DL	discreta (classi diverse in relazione al sesso)	slender (nei M e F)	bmi >=32	206	211	45	26	1,86	0,72 - 4,80		
Nordstrom DL	continua		bmi	206	211	182	188			1,06	1,02 - 1,11
Nordstrom DL	dicotomica (yes/no)	no	musculoskeletal disorder	206	211	33	22	1,92	1,04 - 3,54	2,41	1,24 - 4,67
Nordstrom DL	dicotomica (yes/no)	no	Parent, child, or sibling had CTS	206	211	59	33	2,09	1,28 - 3,41	2,00	1,18 - 3,37
Nordstrom DL			media h/gg	206	211					3,3	
Nordstrom DL			media h/gg	206	211					2,1	
Nordstrom DL			low	206	211					0,35	
Solomon DH	dicotomica (maschio/femmina)	maschio	Sesso (female gender)	626	3618	81	73	1,7	1,3 - 2,1	1,6	1,3 - 2,0
Solomon DH	dicotomica (yes/no)	no	artrite	626	3618	88	181	3,1	2,4 - 4,1	3,1	2,2 - 4,2
Solomon DH	dicotomica (yes/no)	no	diabete	626	3618	26	19	1,4	1,2 - 1,8	1,4	1,2 - 1,8
Solomon DH	dicotomica (yes/no)	no	ipotiroidismo	626	3618	4	2	1,9	1,2 - 3,1	1,7	1,1 - 2,8
Solomon DH	dicotomica (yes/no)	no	artrite infiammatoria	626	3618	88	181	3,1	2,4 - 4,1	3,1	2,2 - 4,2
Solomon DH	dicotomica (yes/no)	no	emodialisi	626	3618	3	0	8,4	4,0 - 17,7	9	4,2 - 19,6
Solomon DH	dicotomica (yes/no)	no	uso di corticosteroidi	626	3618	14	8	1,9	1,4 - 2,4	1,6	1,2 - 2,1
Solomon DH	dicotomica (yes/no)	no	uso estrogeni	626	3618	5	3	2,0	1,2 - 3,6	1,8	1,0 - 3,2
Tang X	dicotomica (yes/no)	no	intensity of washing clothes manually	61	61			3,86	1,79 - 8,33		
Tang X	dicotomica (yes/no)	no	duration of washing clothes manually	61	61			2,33	0,63 - 8,64		
Tang X	dicotomica (yes/no)	no	intensity of kneading or rolling dough manually	61	61			6,25	2,50 - 15,63		
Tang X	dicotomica (yes/no)	no	duration of kneading or rolling dough manually	61	61			1,88	0,81 - 4,38		
Tang X	dicotomica (yes/no)	no	intensity of knitting clothes manually	61	61			1,13	0,57 - 2,22		
Tang X	dicotomica (yes/no)	no	duration of knitting clothes manually	61	61			1			
Hakim A	discreta (<=45, 46-50, 51-55, 56-59, >=60)	<=45 anni	età	520	3154			1,99	1,42 - 2,79	2,0	1,44 - 2,81
Hakim A	discreta (<= 21, 21.1-23.0, 23.1-25.0, 25.1-28.0, >=28.1)	<=21	bmi >=28	520	3154			0,85	0,58 - 1,24	0,84	0,57 - 1,23
Hakim A	dicotomica (yes/no)	no	terapia ormonale sostitutiva	520	3154			0,87	0,67 - 1,13	0,85	0,62 - 1,16
Hakim A	dicotomica (yes/no)	no	current thyroxine replacement therapy	520	3154			1,15	0,78 - 1,69	1,1	0,72 - 1,78
Hakim A	dicotomica (low vs high level)	no	activity home	520	3154			1,13	0,83 - 1,64	1,2	0,95 - 1,55
Hakim A	dicotomica (low vs high level)	no	activity leisure	520	3154			1,04	0,70 - 1,55	1,0	0,8 - 1,26
Hakim A	dicotomica (clerical vs nonclerical)	no	activity occupation	520	3154			1,11	0,72 - 1,73	1,1	0,90 - 1,43
Karpitskaya Y	dicotomica (yes/no)	no	diabete	514	100	49	4	3,02			
Karpitskaya Y	dicotomica (smoker/non-smoker)	non-smoker	smoking ("Current")	514	100	135	33	0,17			
Karpitskaya Y	discreta (<=19.9, 20.0-24.9, 25-29.9, >=30)	?	bmi >=30	514	100	140	25	1,77			
Karpitskaya Y	dicotomica (yes/no)	no	thyroid disorders	514	100	53	3	3,7			
Becker J	dicotomica (yes/no)	no	diabete	791	981	36	25	1,82	1,08 - 3,06	1,49	
Becker J	discreta (<=21, 21-25, 25-30, 30-35, >=40)	>= 30	bmi >=30	791	981	212	110	2,90	2,25 - 3,73	1,85	

