



Fabio Lazzaro¹ (foto)
Pietro Zacconi¹
Gian Lorenzo Moschini²

¹ UOC di Ortopedia Oncologica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ² Imaging Poliambulatorio Medico, Piacenza

Studio clinico-ecografico sull'efficacia di Tendhyal® nella tendinopatia achillea: osservazioni preliminari

A clinical and echographic study on the efficacy of Tendhyal® in Achilles tendinopathy: preliminary observations

Riassunto

La tendinopatia achillea rappresenta una delle tendinopatie più comuni nella popolazione generale. In questo studio osservazionale in aperto su 7 pazienti affetti da tendinopatia achillea non inserzionale, è stata valutata la risposta clinica ed ecografica al trattamento con Tendhyal®, un complesso di principi attivi utili a favorire il metabolismo e i processi autoriparativi del tendine. Al momento dell'arruolamento ogni paziente era sottoposto a valutazione dell'intensità del dolore mediante scala VAS e ad esame ecografico della regione achillea. In 5 soggetti la tendinopatia era bilaterale, per cui complessivamente è stata effettuata una valutazione clinica ed ecografica su 12 tendini. Il trattamento consisteva nell'assunzione di 1 compressa di Tendhyal® ogni 12 ore per 60 giorni. Al termine del trattamento il paziente era nuovamente sottoposto a valutazione dell'intensità del dolore mediante scala VAS e ad esame ecografico. L'entità del dolore basale misurata con la VAS era pari a $6,25 \pm 1,4$ DS e si riduceva a $1,08 \pm 1,2$ alla fine del trattamento con Tendhyal® ($p < 0,0001$). Lo spessore iniziale del tendine era pari a $7,9 \pm 1,5$ mm e si riduceva a $7,0 \pm 1,2$ ($p < 0,0001$) alla fine del trattamento. Per quanto riguarda gli altri parametri ecografici, anche in questo caso si assisteva a un miglioramento: la disomogeneità strutturale, presente al tempo 0 in 10 tendini, dopo trattamento con Tendhyal® era ancora presente solo in 2 tendini ($p < 0,001$); l'ispessimento del peritenonio, presente al tempo 0 in 10 tendini, dopo trattamento era ancora presente solo in 4 di essi ($p = 0,01$); la borsite, presente al tempo 0 in 3 tendini, dopo trattamento non era più presente in nessun tendine ($p = 0,03$).

Il consumo di paracetamolo è diminuito in tutti i pazienti già alla valutazione a 30 giorni e nessun paziente ricorreva più all'analgesico alla valutazione effettuata al termine dello studio.

In conclusione, lo studio ha mostrato l'efficacia della somministrazione di Tendhyal® nel trattamento della tendinopatia achillea. In particolare, la netta e costante riduzione del dolore locale, che alla fine del trattamento in 9/12 casi risultava assente o trascurabile, appare particolarmente significativa. La caratterizzazione ecografica delle modificazioni anatomiche della struttura tendinea rende ragione dell'effetto antalgico di Tendhyal® e del miglioramento clinico della tendinopatia. L'assenza di effetti collaterali conferma l'ottima tollerabilità del preparato nutraceutico.

Parole chiave: tendinopatia achillea, nutraceutici, Boswellia, collagene di tipo I, acido ialuronico, glucosamina

Summary

Achilles tendinopathy is one of the most common tendinopathies in the general population. In this open observational study conducted on 7 patients with non-insertional Achilles tendinopathy, we evaluated the clinical and ultrasound response to treatment with Tendhyal®, a complex of nutraceuticals useful to promote tendon metabolism and self-healing processes. At the time of enrollment, each patient underwent pain intensity assessment using the VAS scale, as well as to local ultrasound examination. In 5 subjects the tendinopathy was bilateral, therefore a clinical and ultrasound evaluation was performed on 12 tendons. The treatment consisted of 1 Tendhyal® tablet

Indirizzo per la corrispondenza:

Fabio Lazzaro

Centro Specialistico Ortopedico
Traumatologico Pini-CTO, Milano

E-mail: fabio.lazzaro@asst-pini-cto.it

every 12 hours for 60 days. At the end of the treatment the patient was again subjected to an assessment of the intensity of pain using the VAS scale and ultrasound examination. The intensity of baseline pain measured was 6.25 ± 1.4 SD and was reduced to 1.08 ± 1.2 at the end of treatment ($p < 0.0001$). The initial thickness of the tendon was 7.9 ± 1.5 mm and was reduced to 7.0 ± 1.2 ($p < 0.0001$) at the end of treatment. We also observed an improvement of the other ultrasound parameters: the structural dyshomogeneity, present basally in 10 tendons, after treatment was still present only in 2 tendons ($p < 0.001$); the thickening of peritenonium, present basally in 10 tendons, after treatment was still present only in 4 of them ($p = 0.01$); bursitis, present basally in 3 tendons, after treatment was no longer found in any tendon ($p = 0.03$). The use of paracetamol was reduced in all patients at the 30-day evaluation. No patient needed the analgesic at the end of the study. In conclusion, this study showed the efficacy of Tendhyal® in the treatment of Achilles tendinopathy. In particular, the sharp and constant reduction of local pain, which at the end of treatment in 9/12 cases was absent or negligible, appears particularly significant. The ultrasound characterization of the anatomical changes of tendinous structure accounts for Tendhyal® analgesic effect and clinical improvement of the tendinopathy. The absence of any side effect confirms the excellent tolerability of this nutraceutical preparation.

Key words: Achilles tendinopathy, nutraceuticals, boswellic acids, collagen, hyaluronic acid, glucosamine

Introduzione

La tendinopatia achillea rappresenta una delle tendinopatie più comuni nella popolazione generale^{1,2}. Tradizionalmente, si ritiene che essa si verifichi per eccesso di sollecitazione funzionale, in grado di causare microtraumi di una entità e con una frequenza tali da superare la fisiologica capacità di autoriparazione della struttura tendinea. Tuttavia, la tendinopatia può manifestarsi anche in individui relativamente inattivi³. Di solito evolve cronicamente con l'instaurarsi di una tendinosi e la comparsa delle tipiche alterazioni patologiche a carico dell'istologia del tendine, nonché delle sue proprietà biomeccaniche. Il trattamento conservativo si basa generalmente su riposo, uso di paracetamolo o FANS, esercizi di stretching e rinforzo, terapie fisiche, iniezioni di acido ialuronico^{1,4}; più raramente si ricorre al trattamento chirurgico^{1,5}.

La caratterizzazione clinica e istopatologica ha ormai chiarito che nelle tendinopatie la componente infiammatoria, seppure spesso presente nella fase iniziale della patologia, è marginale quando la tendinopatia si caratterizza essenzialmente come tendinosi^{1,2}. Dal punto di vista istologico, infatti, la tendinopatia è caratterizzata da un aumento del numero dei tenociti e della concentrazione di glicosaminoglicani nella sostanza basale, da una disorganizzazione e frammentazione del collagene e da neovascolarizzazione^{1,6}.

Dal punto di vista terapeutico, il trattamento con FANS o con iniezioni locali di steroidi è ancora controversa. Può certamente fornire un sollievo a breve termine dei sintomi dolorosi; tuttavia, i FANS possono inibire la migrazione e la proliferazione dei tenociti e alterare la guarigione dei tendini⁷, mentre le iniezioni di steroidi, in particolare le iniezioni multiple, possono indebolire il tendine, causandone la rottura⁸. In effetti, alcuni aspetti della risposta infiammatoria sono considerati condizione necessaria al processo di guarigione dei tendini e al ripristino di un'organizzazione tissutale il più possibile simile a quella del tendine sano⁹. Un approccio farmacologico destinato alla soppressione

completa della risposta infiammatoria non sembra trovare un razionale alla luce di queste considerazioni, mentre la sua modulazione con attenuazione dei meccanismi lesivi per l'organizzazione del tessuto (per esempio il rilascio di metalloproteasi che degradano il collagene) potrebbe rivelarsi vantaggiosa.

In questa prospettiva appare particolarmente interessante la possibilità di intervenire con sostanze che agiscano in senso trofico e protettivo nei confronti del tessuto tendineo. Se questo approccio è già consolidato in altri contesti clinici (per esempio nella condroprotezione dell'osteoartrosi), nelle tendinopatie rappresenta un'opportunità ancora poco esplorata. In analogia ad altre artropatie, vi sono studi sul trattamento della tendinopatia achillea con il plasma ricco di piastrine, che si ritiene contenere quantità significative di citochine e fattori di crescita che sono in grado di stimolare la crescita cellulare, la vascolarizzazione, la proliferazione e la sintesi del collagene; tuttavia, i risultati con questo tipo di trattamento nella tendinopatia achillea sono controversi^{10,11}.

In un precedente studio di uno degli autori¹², condotto in pazienti con epicondilitis o con tendinopatia achillea, è stato valutato l'effetto di Tendhyal®, un complesso di principi attivi utili a favorire il metabolismo dei tessuti tendinei contenente estratti di *Boswellia serrata*, glucosamina cloridrato, acido ialuronico e collagene di tipo I. In quello studio il trattamento con Tendhyal® in aggiunta alla fisioterapia ha permesso di ottenere una più precoce e marcata riduzione del dolore rispetto alla sola fisioterapia, e un più marcato miglioramento della funzione¹².

Al fine di meglio caratterizzare l'efficacia clinica di Tendhyal®, è stato condotto il presente studio osservazionale in aperto in un gruppo di pazienti affetti da tendinopatia achillea, valutando la risposta clinica ed ecografica al trattamento. Il principale parametro clinico era rappresentato dalla riduzione del dolore misurato con la scala VAS (*Visual Analogue Scale*), mentre i parametri ecografici compren-

devano la misura del diametro del tendine, la presenza di disomogeneità strutturale, l'ispessimento del peritenonio, l'aumentata vascolarizzazione locale, la presenza di calcificazioni e/o di borsite.

Materiali e metodi

La popolazione considerata comprendeva 7 soggetti (5 maschi e 2 femmine) di età compresa fra 19 e 75 anni (media 47 ± 18 anni), affetti da tendinopatia achillea non inserzionale (2-6 cm dall'inserzione calcaneare, bilaterale in 5 casi) a carattere subacuto-cronico. I criteri di inclusione comprendevano un'età maggiore di 18 anni, un esordio della sintomatologia da meno di 3 mesi, l'assenza di trattamenti sistemici o locali prima dell'arruolamento nello studio, l'assenza di traumi o patologie acute o croniche concomitanti agli arti inferiori.

Al momento dell'arruolamento ogni paziente era sottoposto a valutazione dell'intensità del dolore mediante scala VAS e ad esame ecografico (ESAOTE MyLab Twice con sonde lineari 4-13 MHz e 8-18 MHz) della regione achillea con valutazione del diametro del tendine, presenza di disomogeneità strutturale (alterazioni della struttura fibrillare, aree ipoecogene focali), ispessimento del peritenonio, aumentata vascolarizzazione locale, presenza di calcificazioni e/o borsite.

Il trattamento consisteva nell'assunzione di 1 compressa di Tendhyal® ogni 12 ore per 60 giorni. La composizione in principi attivi di Tendhyal® è la seguente: ialuronato sodico (di origine biotecnologica) 20 mg, formulazione fosfolipidica di acidi triterpenici da *Boswellia serrata* Roxb. ex

Colebr. (Casperome®) 250 mg; collagene di tipo I 50 mg; glucosamina HCl 250 mg. I pazienti potevano assumere paracetamolo 1 g al bisogno (al massimo 3 g al giorno), mentre non era consentita l'assunzione di altri farmaci antidolorifici e/o antinfiammatori.

Il consumo di paracetamolo è stato valutato chiedendo al paziente di riferire se, durante il periodo dello studio, questo fosse invariato, aumentato o diminuito rispetto al periodo precedente. Questa valutazione è stata effettuata all'arruolamento, a 30 giorni e alla conclusione dello studio.

Al termine del trattamento, entro 2 giorni il paziente era nuovamente sottoposto a valutazione dell'intensità del dolore mediante scala VAS e ad esame ecografico con valutazione degli stessi parametri già determinati al tempo 0. L'analisi statistica è stata condotta con il software *Joint Medical Program* (JMP) (SAS Institute, Cary NC, USA). Le differenze dei parametri numerici (VAS e spessore del tendine) sono stati analizzati con il test di Student per dati appaiati; le misure categoriali sono state valutate con il test del chi-quadrato.

Risultati

Lo studio è stato condotto a termine da tutti i pazienti. In 5 soggetti la tendinopatia era bilaterale, per cui complessivamente è stata effettuata una valutazione clinica ed ecografica su 12 tendini. Le caratteristiche cliniche ed ecografiche dei pazienti sono schematizzate in Tabella I (parametri basali, t0) e in Tabella II (parametri post-trattamento, t60).

Tabella I. Parametri clinici ed ecografici basali (t0).

ID paz.	Sesso	Età	Tipo di interess.	Lato	Spessore (mm)	Disomogen. strutturale	Ispessimento peritenonio	Aumentata vascolarizz.	Calcificazione	Borsite	VAS
1	M	55	Bilat	Dx	7,5	Si	Si	No	Si	No	7
1	M	55		Sx	7,3	Si	Si	No	Si	No	3
2	F	35	Sx	Sx	7,6	No	Si	Si	Si	No	8
3	M	50	Bilat	Dx	6,6	Si	Si	No	No	No	7
3	M	50		Sx	9,3	Si	Si	No	No	No	7
4	M	56	Bilat	Dx	7,5	Si	Si	No	No	Si	5
4	M	56		Sx	9	Si	Si	No	No	Si	7
5	M	75	Sx	Sx	12	Si	Si	Si	No	Si	7
6	F	19	Bilat	Dx	7,5	Si	Si	No	No	No	5
6	F	19		Sx	6,7	No	Si	Si	No	No	5
7	M	39	Bilat	Dx	7,5	Si	No	No	No	No	7
7	M	39		Sx	6,7	Si	No	No	No	No	7

Tabella II. Parametri clinici ed ecografici dopo trattamento con Tendhyal® (t60).

ID paz.	Sesso	Età	Tipo di interess.	Lato	Spessore (mm)	Disomogen. Strutturale	Ispessimento peritenonio	Aumentata vascolarizz.	Calcificazione	Borsite	VAS
1	M	55	Bilat	Dx	6,8	No	No	No	No	No	0
1	M	55		Sx	6,8	No	No	No	No	No	0
2	F	35	Sx	Sx	6,9	No	No	No	No	No	0
3	M	50	Bilat	Dx	5,9	No	Si	No	No	No	1
3	M	50		Sx	7,3	No	Si	No	No	No	1
4	M	56	Bilat	Dx	7,5	Si	Si	No	Si	No	3
4	M	56		Sx	7,5	No	No	No	No	No	3
5	M	75	Sx	Sx	10,5	Si	Si	Si	No	No	3
6	F	19	Bilat	Dx	6,5	No	No	No	No	No	0
6	F	19		Sx	5,9	No	No	No	No	No	0
7	M	39	Bilat	Dx	6,5	No	No	No	No	No	1
7	M	39		Sx	6	No	No	No	No	No	1

L'entità del dolore basale misurata con la VAS era pari a $6,25 \pm 1,4$ DS (min 3, max 8) e si riduceva a $1,08 \pm 1,2$ (min 0, max 3) alla fine del trattamento con Tendhyal® ($p < 0,0001$) (Tab. III). Lo spessore iniziale del tendine era pari a $7,9 \pm 1,5$ mm (min 6,6, max 12 mm) e si riduceva in maniera significativa a $7,0 \pm 1,2$ (min 6, max 10,5 mm) ($p < 0,0001$) alla fine del trattamento (Tab. III). Per quanto riguarda gli altri parametri ecografici, anche in questo caso si assisteva a un miglioramento (Tab. III): la disomogeneità strutturale, presente al tempo 0 in 10 tendini, dopo trattamento con Tendhyal® era ancora presente solo in 2 tendini ($p < 0,001$); l'ispessimento del peritenonio, presente al tempo 0 in 10 tendini, dopo trattamento era ancora presente solo in 4 di essi ($p = 0,01$); la borsite, presente al tempo 0 in 3 tendini, dopo trattamento non era più presente in nessun tendine ($p = 0,03$). Anche la vascolarizzazione (presente al tempo 0 in 3 tendini, dopo trattamento in 1 tendine) e la calcificazione (presente al tempo 0 in 3

tendini, dopo trattamento in 1 tendine) si riducevano con il trattamento con Tendhyal®, ma la differenza non risultava statisticamente significativa.

Il consumo di paracetamolo è risultato diminuito in tutti i pazienti già alla valutazione a 30 giorni. Nessun paziente ricorreva più all'analgesico alla valutazione effettuata al termine dello studio.

Discussione

In questo studio, condotto su pazienti con tendinopatia achillea non inserzionale a esordio subacuto-cronico, sono stati valutati gli effetti dell'assunzione di un complesso di principi attivi utili a favorire il trofismo del tessuto tendineo, a composizione standardizzata e prodotto secondo le norme di *good manufacturing practice* (Tendhyal®). Lo studio ha mostrato l'efficacia della somministrazione di Tendhyal® alla dose di 1 cp ogni 12 ore per 2 mesi nel

Tabella III. Valori basali (t0) e post-trattamento (t60) dei parametri clinici (VAS) ed ecografici.

Parametro	t0	t60	Significatività statistica
VAS	$6,25 \pm 1,42$	$1,08 \pm 1,24$	$p < 0,0001$
Spessore del tendine (mm)	$7,9 \pm 1,5$	$7,0 \pm 1,2$	$p < 0,0001$
Disomogeneità strutturale	10/12	2/12	$p < 0,001$
Ispessimento peritenonio	10/12	4/12	$p = 0,01$
Aumentata vascolarizzazione	3/12	1/12	$p = NS$
Calcificazione	3/12	1/12	$p = NS$
Borsite	3/12	0/12	$p = 0,03$

trattamento di questa patologia. In particolare, la netta e costante riduzione del dolore locale, che alla fine del trattamento in 9/12 casi risultava assente o trascurabile (VAS pari a 0-1), appare particolarmente significativa.

L'efficacia del trattamento risulta anche dalla netta riduzione del ricorso all'assunzione del paracetamolo già alla valutazione a 30 giorni e dal fatto che nessun paziente necessitava dell'analgésico al momento della valutazione finale.

Lo studio ecografico ha mostrato in tutti i pazienti una riduzione delle dimensioni del tendine rispetto alla valutazione basale, il miglioramento della disomogeneità della struttura del tendine in 8 casi su 10, la scomparsa dell'i-

spessimento del peritendonio (in 6 casi su 10) e la risoluzione della borsite (in 2 casi su 3) (Figg. 1, 2).

Il trattamento è stato ben tollerato e non si sono evidenziati effetti collaterali.

Il preparato orale utilizzato in questo studio (Tendhyla®) contiene alcuni principi attivi di tipo nutraceutico, potenzialmente utili nel trattamento delle tendinopatie, rappresentati da acidi boswellici in fitosomi altamente assorbibili, acido ialuronico, collagene di tipo I e glucosamina cloridrato. Una recente review ha preso in esame i principali supplementi nutraceutici che sono stati sperimentati negli ultimi anni nel trattamento delle tendinopatie¹³.

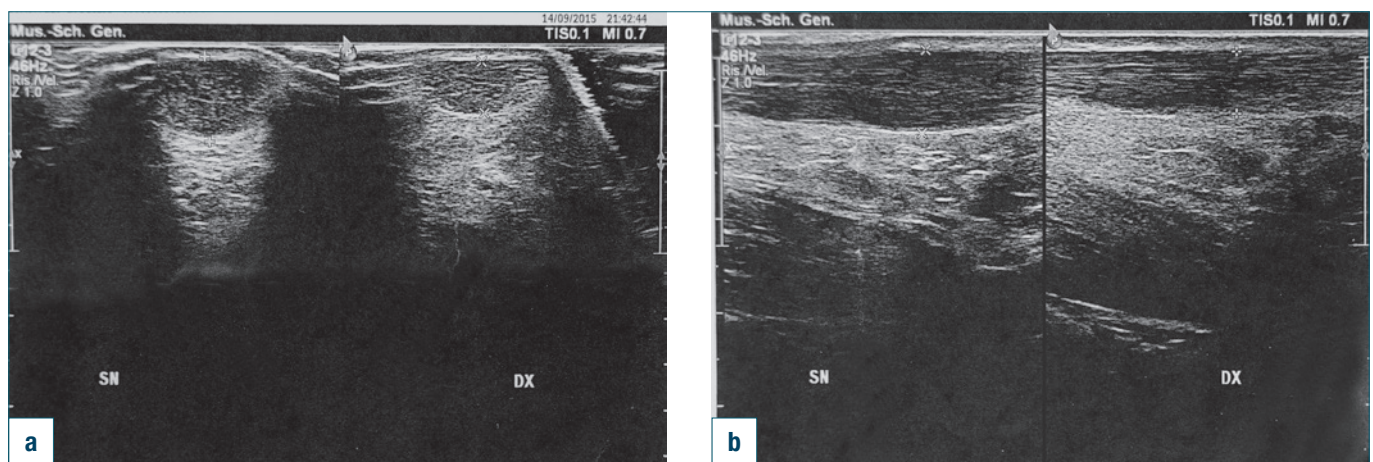


Figura 1. a) Ecografia pretrattamento (scansione trasversale); **b)** Ecografia pretrattamento (scansione longitudinale). Paziente maschio di 50 anni con dolore da tendinopatia achillea bilaterale, maggiormente a sinistra. L'ecografia mostra a sinistra spessore tendineo aumentato (9,3 mm), aspetto fusiforme con struttura ipoecogena omogenea da tendinosi con alterazioni mixoidi. A destra l'esame mostra lieve inspessimento tendineo (6,6 mm), aspetto fusiforme con lieve ipoecogenicità.

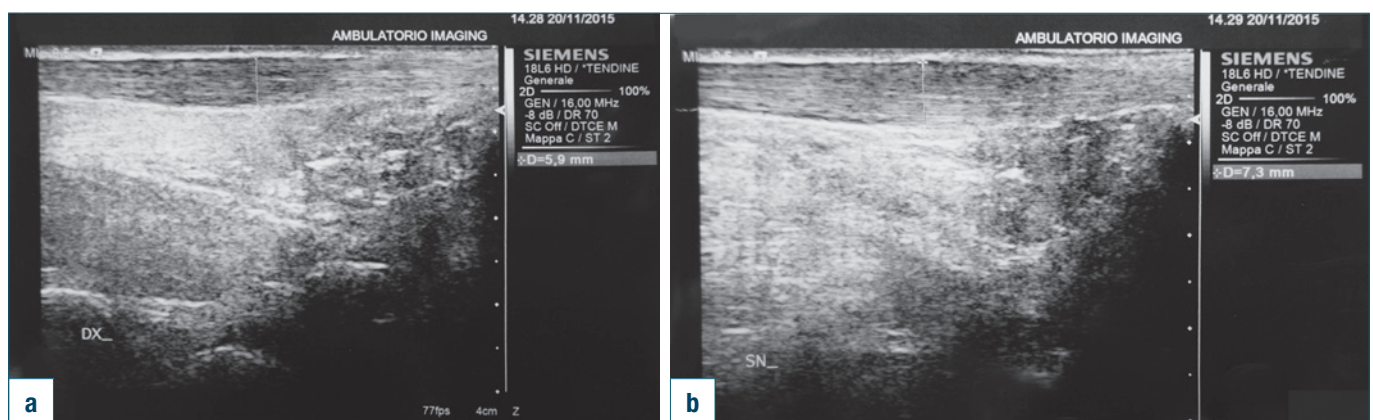


Figura 2. a) Ecografia posttrattamento a destra; **b)** Ecografia posttrattamento a sinistra. Controllo dopo 2 mesi di trattamento con evidenza di riduzione dello spessore dei tendini, rispettivamente a 7,3 mm a sinistra e 5,9 mm a destra con minimo inspessimento residuo del peritendonio. Alla riduzione dello spessore dei tendini bilateralmente si associa netta riduzione della sintomatologia dolorosa, passata da 7 (inizio del trattamento) a 1 (fine del trattamento). Risultato clinico ottimo.

L'acido boswellico (BA), estratto dalla resina di *Boswellia Serrata*, ha dimostrato con buona evidenza di possedere la capacità di modulare il processo infiammatorio ed è stato impiegato nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche e in particolare nell'osteoartrosi del ginocchio, oltre che in altre patologie causate o sostenute da processi infiammatori (asma, malattie infiammatorie intestinali) ¹⁴. La sua attività modulatrice della risposta infiammatoria si esplica attraverso varie azioni: innanzitutto per inibizione della 5-lipossigenasi e della sintesi dei leucotrieni a livello dei neutrofili, ma anche attraverso la riduzione della produzione di altri fattori come citochine (interleuchine e TNF- α), sistema del complemento, elastasi leucocitaria e radicali dell'ossigeno ¹⁵. BA previene anche l'espressione indotta dal TNF α di diverse metalloproteasi della matrice e impedisce l'attivazione della via NF- κ B da parte dei neutrofili, di conseguenza riduce l'espressione di citochine proinfiammatorie come TNF- α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 e IFN- γ .

Studi recenti hanno evidenziato la rilevanza, per l'azione antinfiammatoria, dell'intera frazione triterpenica della *Boswellia* rispetto a ogni suo singolo componente ¹⁶: il trattamento orale impiegato in questo studio contiene acidi triterpenici della *Boswellia* (acidi boswellici e tirucallici) in una formulazione fitosomiale (Casperome®) che ne aumenta in modo significativo l'assorbimento orale sia in termini di livelli plasmatici di picco che di area sotto la curva ¹⁷, migliorandone l'efficacia clinica ¹⁸.

L'acido ialuronico (HA) è stato utilizzato per via iniettiva nel trattamento di diverse tendinopatie ¹⁹: nell'uomo è stato impiegato nella terapia della tendinopatia del sovraspinato ^{20 21}, dell'epicondilita ²², della tendinopatia rotulea ²³, della tendinopatia della cuffia dei rotatori ^{24 25}, della tenosinovite dei flessori delle dita ²⁶ e di varie altre tendinopatie ²⁷. Recentemente, l'iniezione peritendinea di HA si è rivelata nettamente superiore rispetto alla terapia con onde d'urto nel trattamento della tendinopatia achillea ²⁸. Sono numerose le azioni biologiche che l'HA esercita a livello tendineo e articolare, che vanno al di là di un effetto immediato di lubrificazione che favorisce lo scorrimento dei tendini rispetto ai tessuti circostanti ¹⁹. Limitando la proliferazione dei fibroblasti e stabilizzando la concentrazione del collagene di tipo III, l'HA può ridurre il rischio di aderenze. Si discute ancora se l'HA possa o meno stimolare la sintesi del collagene di tipo I per migliorare la struttura e la resistenza del tendine, ma è dimostrato che migliora la vitalità e la proliferazione cellulare. L'HA sembra inoltre inibire l'espressione degli intermedi chiave per le vie di segnalazione infiammatorie (NF- κ B) in modo dose-dipendente ¹⁹. Riducendo l'espressione di fattori proinfiammatori, la supplementazione esogena di HA riduce la frammentazione dell'HA endogeno e stimola la sintesi sinoviale dell'HA endogeno.

L'impiego orale dell'acido ialuronico è relativamente recen-

te; evidenze della sua capacità di essere assorbito e localizzarsi nei tessuti connettivi, in particolare in quelli articolari, sono state ottenute in modelli animali ²⁹ e umani ³⁰. Negli ultimi anni diversi studi hanno valutato l'efficacia della somministrazione orale di HA nelle patologie articolari ³¹⁻³⁴. Inoltre, l'assunzione orale di un estratto di creste di gallo ricco di HA ha dimostrato di determinare l'attivazione di una serie di geni connessi con il metabolismo dei glicosaminoglicani (GAG) e le dinamiche della matrice extracellulare, espressione degli effetti benefici dell'HA sulla salute articolare ³⁵.

Il collagene di tipo I, la principale molecola strutturale della matrice extracellulare del tendine, costituisce oltre il 95% dei collagene presenti nel tessuto ³⁶ e ne rappresenta circa il 70-80% del peso secco ³⁷. Non solo la quantità di collagene prodotta dal tendine, ma anche il corretto orientamento e la disposizione delle fibrille determinano le proprietà biomeccaniche dei tendini: è soprattutto nella fase di guarigione dai microtraumi a cui queste strutture sono sottoposte che una insufficiente produzione di collagene o un orientamento non corretto delle fibre possono compromettere l'integrità biomeccanica della struttura. In vitro, idrolisati di collagene hanno dimostrato di possedere numerose azioni di modulazione della risposta infiammatoria a livello della cartilagine articolare osteoartrosica umana ³⁸. Idrolizzati di collagene hanno mostrato un effetto di inibizione nei confronti di diverse molecole proinfiammatorie in modelli animali di aterosclerosi ³⁹. Inoltre, in topi con osteoartrosi sperimentale il trattamento con collagene di tipo I idrolizzato ha dimostrato un effetto condroprotettivo e modulatore della risposta infiammatoria, riducendo i livelli di metalloproteasi e l'apoptosi condrocitaria ⁴⁰. Nell'uomo, la supplementazione orale con un idrolizzato di collagene di tipo I nell'osteoartrosi ha dimostrato di migliorare strutturalmente lo spessore della cartilagine articolare valutato tramite RMN ⁴¹, suggerendo la possibile capacità di modificare la malattia di questa sostanza. hCol1, un prodotto specifico a base di collagene di tipo I, ha dimostrato di ridurre il dolore articolare in uno studio clinico prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in donne anziane con osteoartrosi del ginocchio da lieve a moderata ⁴². Per quanto riguarda l'effetto del collagene di tipo I sulle tendinopatie, uno studio che ha indagato gli effetti dell'ingestione di peptidi di collagene sulla matrice extracellulare del tendine ha dimostrato che i peptidi di collagene idrolizzato di tipo I influenzano la dimensione delle fibrille di collagene e la composizione dei glicosaminoglicani nel tendine di Achille. L'ingestione di collagene di tipo I ha aumentato la quantità di dermatansolfato e ridotto la percentuale di acido ialuronico, specialmente se il collagene idrolizzato veniva somministrato a dosi elevate ⁴³. L'effetto nell'uomo della supplementazione con collagene di tipo I associato ad altri nutraceutici in diverse tendinopatie è stato oggetto di recenti studi ¹³.

La glucosamina, aminosaccharo ubiquitario nei tessuti connettivi, è un trattamento già impiegato con successo nelle artropatie degenerative. Per quanto riguarda le tendinopatie, dati in vitro mostrano che l'esposizione a glucosamina cloridrato stimola l'attività metabolica di colture cellulari ottenute da tenociti, aumentando in 48 ore la produzione di collagene di circa il 30%⁴⁴. Esperienze in vivo sugli animali hanno mostrato inoltre che la somministrazione orale di glucosamina cloridrato e condroitinsolfato favorisce la guarigione dei tendini dopo lesione chirurgica e sutura^{45 46}, migliorando l'organizzazione del tessuto (compattezza e diametro delle fibrille di collagene), accelerando la maturazione dei tenociti e riducendo la formazione di vasi sanguigni.

In un precedente studio di uno degli autori¹² la somministrazione di Tendhyal® in aggiunta alla fisioterapia ha permesso di ottenere una più precoce e marcata riduzione del dolore rispetto alla sola fisioterapia, e un più marcato miglioramento della funzione, in pazienti con epicondylite o con tendinopatia achillea. I risultati del presente studio confermano l'efficacia clinica di Tendhyal® nella tendinopatia achillea, essendo in grado di ridurre il dolore in tutti i pazienti, rendendolo trascurabile nel 75% dei casi. La caratterizzazione ecografica delle modificazioni anatomiche della struttura tendinea rende ragione dell'effetto antalgico di Tendhyal® e del miglioramento clinico della tendinopatia. L'assenza di effetti collaterali conferma l'ottima tollerabilità del preparato nutraceutico.

Considerato che la tendinopatia achillea è relativamente comune e, al momento, il suo trattamento rimane una sfida¹, la disponibilità di preparati nutraceutici ben tollerati, costituiti da miscele di sostanze ad azione trofica (stimolo alla sintesi di matrice extracellulare da parte dei tenociti) e protettiva (modulazione di alcuni aspetti della risposta infiammatoria che aumentano il danno tissutale), in grado di sostenere la capacità autoriparativa del tessuto tendineo, può rappresentare un'interessante opportunità terapeutica¹³. Ulteriori studi, in popolazioni più ampie e possibilmente in doppio cieco, valutando anche la persistenza del beneficio clinico ottenuto con follow-up a più lungo termine, saranno necessari per confermare gli incoraggianti risultati ottenuti in questo studio.

Bibliografia

- Longo UG, Ronga M, Maffulli N. *Achilles tendinopathy*. Sports Med Arthrosc Rev 2018;26:16-30.
- Li HY, Hua YH. *Achilles tendinopathy: current concepts about the basic science and clinical treatments*. Biomed Res Int 2016;2016:6492597.
- O'Neill S, Watson PJ, Barry S. *A Delphi study of risk factors for Achilles tendinopathy. Opinions of world tendon experts*. Int J Sports Phys Ther 2016;11:684-97.
- Childress MA, Beutler A. *Management of chronic tendon injuries*. Am Fam Physician 2013;87:486-90.
- Traina F, Perna F, Ruffilli A, et al. *Surgical treatment of insertional Achilles tendinopathy: a systematic review*. J Biol Regul Homeost Agents 2016;30(4 Suppl 1):131-8.
- Jarvinen M, Jozsa L, Kannus P, et al. *Histopathological findings in chronic tendon disorders*. Scand J Med Sci Sports 1997;7:86-95.
- Tsai WC, Hsu CC, Chou SW, et al. *Effects of celecoxib on migration, proliferation and collagen expression of tendon cells*. Connect Tissue Res 2007;48:46-51.
- Paavola M, Kannus P, Järvinen TA, et al. *Treatment of tendon disorders. Is there a role for corticosteroid injection?* Foot Ankle Clin 2002;7:501-13.
- Marsolais D, Frenette J. *Inflammation and tendon healing*. Med Sci (Paris) 2005;21:181-6.
- de Jonge S, de Vos RJ, Weir A, et al. *One-year follow-up of platelet-rich plasma treatment in chronic Achilles tendinopathy: a double-blind randomized placebo-controlled trial*. Am J Sports Med 2011;39:1623-9.
- Di Matteo B, Filardo G, Kon E, et al. *Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of patellar and Achilles tendinopathy - a systematic review*. Musculoskelet Surg 2015;99:1-9.
- Lazzaro F. *Comparative study on Tendhyal® efficacy in Achilles tendinopathy and epicondylitis*. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2014;40:141-50.
- Fusini F, Bisicchia S, Bottegoni C, et al. *Nutraceutical supplement in the management of tendinopathies: a systematic review*. Muscles Ligaments Tendons J 2016;6:48-57.
- Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavec M. *Boswellia serrata: an overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data*. Clin Pharmacokinet 2011;50:349-69.
- Ammon HP. *Modulation of the immune system by Boswellia serrata extracts and boswellic acids*. Phytomedicine 2010;17:862-7.
- Verhoff M, Seitz S, Paul M, et al. *Tetra- and pentacyclic triterpene acids from the ancient anti-inflammatory remedy frankincense as inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1*. J Nat Prod 2014;77:1445-51.
- Hüsch J, Bohnet J, Fricker G, et al. *Enhanced absorption of boswellic acids by a lecithin delivery form (Phytosome®) of Boswellia extract*. Fitoterapia 2013;84:89-98.
- Riva A, Allegrini P, Franceschi F, et al. *A novel boswellic acids delivery form (Casperome®) in the management of musculoskeletal disorders: a review*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017;21:5258-63.
- Kaux JF, Samson A, Crielaard JM. *Hyaluronic acid and tendon lesions*. Muscles Ligaments Tendons J 2016;5:264-9.
- Meloni F, Milia F, Cavazzuti M, et al. *Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with supra-*

- spinatus tendinosis under echographic guide: experimental study of periarticular injections.* Eur J Radiol 2008;68:170-3.
- 21 Ozgen M, Firat S, Sarsan A, et al. *Short- and long-term results of clinical effectiveness of sodium hyaluronate injection in supraspinatus tendinitis.* Rheumatol Int 2012;32:137-44.
- 22 Petrella RJ, Cogliano A, Decaria J, et al. *Management of tennis elbow with sodium hyaluronate periarticular injections.* Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol 2010;2:2-4.
- 23 Muneta T, Koga H, Ju YJ, et al. *Hyaluronan injection therapy for athletic patients with patellar tendinopathy.* J Orthop Sci 2012;17:425-31.
- 24 Merolla G, Bianchi P, Porcellini G. *Ultrasound-guided sub-acromial injections of sodium hyaluronate for the management of rotator cuff tendinopathy: a prospective comparative study with rehabilitation therapy.* Musculoskelet Surg 2013;97 Suppl 1:49-56.
- 25 Osti L, Buda M, Buono AD, et al. *Clinical evidence in the treatment of rotator cuff tears with hyaluronic acid.* Muscles Ligaments Tendons J 2016;5:270-5.
- 26 Callegari L, Spanò E, Bini A, et al. *Ultrasound-guided injection of a corticosteroid and hyaluronic acid: a potential new approach to the treatment of trigger finger.* Drugs R D 2011;11:137-45.
- 27 Kumai T, Muneta T, Tsuchiya A, et al. *The short-term effect after a single injection of high-molecular-weight hyaluronic acid in patients with enthesopathies (lateral epicondylitis, patellar tendinopathy, insertional Achilles tendinopathy, and plantar fasciitis): a preliminary study.* J Orthop Sci 2014;19:603-11.
- 28 Lynen N, De Vroey T, Spiegel I, et al. *Comparison of peritendinous hyaluronan injections versus extracorporeal shock wave therapy in the treatment of painful Achilles' tendinopathy: a randomized clinical efficacy and safety study.* Arch Phys Med Rehabil 2017;98:64-71.
- 29 Balogh L, Polyak A, Mathe D, et al. *Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs.* J Agric Food Chem 2008;56:10582-93.
- 30 Kimura M, Maeshima T, Kubota T, et al. *Absorption of orally administered hyaluronan.* J Med Food 2016;19:1172-9.
- 31 Martinez-Puig D, Möller I, Fernandez C, et al. *Efficacy of oral administration of yoghurt supplemented with a preparation containing hyaluronic acid (Mobilee™) in adults with mild joint discomfort: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention study.* Mediterr J Nutr Metab 2013;6:63-8.
- 32 Jensen GS, Attridge VL, Lenninger MR, et al. *Oral intake of a liquid high-molecular-weight hyaluronan associated with relief of chronic pain and reduced use of pain medication: results of a randomized, placebo-controlled double-blind pilot study.* J Med Food 2015;18:95-101.
- 33 Nelson FR, Zvirbulis RA, Zonca B, et al. *The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (Oralvisc®) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses.* Rheumatol Int 2015;35:43-52.
- 34 Oe M, Tashiro T, Yoshida H, et al. *Oral hyaluronan relieves knee pain: a review.* Nutr J 2016;15:11.
- 35 Sánchez J, Bonet ML, Keijer J, et al. *Blood cells transcriptomics as source of potential biomarkers of articular health improvement: effects of oral intake of a rooster combs extract rich in hyaluronic acid.* Genes Nutr 2014;9:417.
- 36 Tresoldi I, Oliva F, Benvenuto M, et al. *Tendon's ultrastructure.* Muscles Ligaments Tendons J 2013;3:2-6.
- 37 Wang JHC, Guo Q, Li B. *Tendon biomechanics and mechanobiology - a mini-review of basic concepts and recent advancements.* J Hand Ther 2012;25:133-41.
- 38 Schadow S, Simons VS, Lochnit G, et al. *Metabolic response of human osteoarthritic cartilage to biochemically characterized collagen hydrolysates.* Int J Mol Sci 2017;18:207.
- 39 Zhang Y, Kouguchi T, Shimizu K, et al. *Chicken collagen hydrolysate reduces proinflammatory cytokine production in C57BL/6.KOR-ApoEshl mice.* J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2010;56:208-10.
- 40 Dar QA, Schott EM, Catheline SE, et al. *Daily oral consumption of hydrolyzed type 1 collagen is chondroprotective and anti-inflammatory in murine posttraumatic osteoarthritis.* PLoS One 2017;12:e0174705.
- 41 McAlindon TE, Nuite M, Krishnan N, et al. *Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial.* Osteoarthritis Cartilage 2011;19:399-405.
- 42 Jiang J-X, Yu S, Huang Q-R, et al. *Collagen peptides improve knee osteoarthritis in elderly women: a 6-month randomized, double blind, placebo-controlled study.* Agro Food Industry Hi Tech 2014;25:19-23.
- 43 Minaguchi J, Koyama Y, Meguri N, et al. *Effects of ingestion of collagen peptide on collagen fibrils and glycosaminoglycans in Achilles tendon.* J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2005;51:169-74.
- 44 Lippiello L. *Collagen synthesis in tenocytes, ligament cells and chondrocytes exposed to a combination of glucosamine HCl and chondroitin sulfate.* eCAM 2006;4:219-24.
- 45 Oryan A, Moshiri A, Meimandiparizi AH. *Effects of sodium-hyaluronate and glucosamine-chondroitin sulfate on remodeling stage of tenotomized superficial digital flexor tendon in rabbits: a clinical, histopathological, ultrastructural, and biomechanical study.* Connect Tissue Res 2011;52:329-39.
- 46 Taşkesen A, Ataoğlu B, Özer M, et al. *Glucosamine-chondroitin sulphate accelerates tendon-to-bone healing in rabbits.* Eklem Hastalik Cerrahisi 2015;26:77-83.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.