STUDIO SULLA MAGGIORE EFFICACIA CLINICA DELLA TERAPIA INFILTRATIVA INTRARTICOLARE CON ACIDO IALURONICO DI P.M. ≥ 1000 KDA NELL'ARTROSI DEL GINOCCHIO DI GRADO LIEVE-MODERATO IN ASSOCIAZIONE A CONDROPROTEZIONE ORALE

Study on greater clinical efficacy of intra-articular injection therapy with hyaluronic acid (mw ≥1000 KDa) for mild-to-moderate knee osteoarthritis combined with oral chondroprotection

F. LAZZARO
Centro di Chirurgia Ortopedica Oncologica, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

Indirizzo per la corrispondenza:
Fabio Lazzaro
Centro di Chirurgia Ortopedica Oncologica
Istituto Ortopedico Gaetano Pini
via G. Pini 9, 20122 Milano
E-mail: lazzaro@gpini.it

Ricevuto il 16 maggio 2013
Accettato il 29 maggio 2013

RIASSUNTO
La somministrazione orale di molecole che possono influenzare positivamente l'andamento clinico dell'osteoartrosi e il metabolismo dei tessuti articolari (condroprotezione) è utilizzata nella pratica clinica sia come monoterapia che come combinazione di più sostanze. In questo studio si è indagato se la condroprotezione orale combinata (acido ialuronico, glucosamina cloridrato, condroitin solfato, collagene di tipo II nativo, acido glucuronico, vitamina C e vitamina E) possa essere utile nel conservare il beneficio clinico ottenuto dopo un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (AI) del peso molecolare di 1000 KDa nell'osteoartrosi (OA) del ginocchio.
Metodi. Secondo un disegno randomizzato open label, 40 pazienti con OA del ginocchio di grado lieve-moderato (Kellgren-Lawrence 2-3) sono stati assegnati a ricevere terapia infiltrativa con AI per 5 settimane (1 infiltrazione/settimana) oppure terapia infiltrativa con il medesimo schema seguita da condroprotezione orale per 6 mesi (1 cp/die). I pazienti sono stati valutati in occasione della prima infiltrazione, alla 5a settimana e 6 mesi dopo l'ultima infiltrazione per i parametri algofunzionali (indice di Lequesne e VAS) e per presenza di versamento e scrosci articolari. È stata inoltre indagata l'assunzione di analgesici.
Risultati. Entrambi i gruppi hanno riportato significativi benefici rispetto alla situazione iniziale alla conclusione della terapia infiltrativa. Solo i pazienti trattati con condroprotezione orale, tuttavia, hanno mantenuto i punteggi Lequesne e VAS a 6 mesi significativamente differenti da quelli basali. Una tendenza a un maggiore beneficio in termini di obiettività clinica (versamento e scrosci) e consumo di analgesici è stata inoltre osservata nel gruppo che aveva assunto condroprotezione.
Conclusioni. Lo studio ha confermato il beneficio della terapia infiltrativa con AI 1000 KDa e ha evidenziato una tendenza a una migliore conservazione del beneficio clinico nei pazienti che avevano assunto condroprotezione orale. Ciò indica la condroprotezione orale combinata come un possibile complemento alla terapia infiltrativa, potenzialmente utile nel prolungarne i benefici.

Parole chiave: acido ialuronico, condroitin solfato, condroprotezione, collagene, glucosamina, osteoartrosi

SUMMARY

Oral administration of molecules that might positively affect clinical evolution of osteoarthritis and articular tissue metabolism (chondroprotection) is part of regular practice, either as a monotherapy or combined therapy.
This study aimed to evaluate if combined chondroprotection (hyaluronic acid, glucosamine hydrochloride, chondroitin sulphate, undenatured type II collagen, glucuronic acid, vitamin C, vitamin E) might be useful in preserving clinical benefit achieved with intra-articular injection of hyaluronic acid (HA) (molecular weight approx. 1000 KDa) in knee osteoarthritis (OA).
Methods. According to a randomized, open label design, 40 patients with mild-to moderate knee OA (Kellgren & Lawrence grade 2-3) were assigned to receive intra-articular injection therapy with HA for 5 weeks (1 injection/week) or intra-articular injection therapy (same schedule) followed by oral chondroprotection for 6 months (1 tablet/day). Patients were evaluated at the first intra-articular injection, at fifth week and 6 months after last intra-articular injection for algofunctional status (Lequesne Index and VAS for pain), for joint effusion and articular crepitus. Analgesic consumption was also investigated.
Results. Both groups reported significant improvement after injection therapy compared to baseline. However, Lequesne Index and VAS scores at 6 months following injection therapy were significantly different from baseline scores only in patients receiving oral chondroprotection. Better clinical improvement trend, in respect to joint effusion, crepitus and analgesic consumption, was also observed in the group receiving oral chondroprotection.
Conclusions. The study confirmed clinical benefit from intra-articular injection therapy with HA 1000 KDa and demonstrated a longer clinical benefit preservation in patients receiving oral chondroprotection. Results outline chondroprotection potentialities as a favourable side-approach to intra-articular injection therapy in order to prolong its benefits.

Key words: chondrotin sulphate, chondroprotection, collagen, glucosamine, hyaluronic acid, osteoarthritis

INTRODUZIONE

L'ultimo decennio di ricerca dedicata ai meccanismi patogenetici all'origine dell'osteoartrosi (OA) ha chiarito, con evidenze sempre più solide, che gli aspetti relativi alle alterazioni metaboliche nei tessuti articolari hanno una grande rilevanza probabilmente non inferiore alle alterazioni di natura meccanica e sono con esse strettamente interconnesse. L'osteoartrosi si è andata sempre più chiaramente definendo come una malattia dell'intero comparto dell'articolazione che coinvolge simultaneamente e precocemente cartilagine, osso subcondrale e membrana sinoviale, e non solo o non prevalentemente la cartilagine [1 2].
Varie alterazioni metaboliche e strutturali che coinvolgono precocemente la membrana sinoviale e l'osso sono state descritte [3 4]: ne è un esempio, per la membrana sinoviale, la produzione locale di citochine infiammatorie che favoriscono l'espressione della metalloproteasi ADAM-12 [5] coinvolta nella degradazione della matrice cartilaginea.
Queste evidenze hanno rafforzato l'idea che un possibile trattamento disease modifying per l'OA idealmente debba influenzare tutti i complessi aspetti metabolici coinvolti nei diversi tessuti articolari.
Varie molecole sono impiegate per via orale da diversi anni per ottenere un beneficio sintomatico e condroprotettivo: la glucosamina (componente dell'acido ialuronico, **AI**) e il condroitin solfato (proteoglicano presente negli aggrecani della cartilagine ialina) sono i principi attivi sui quali è stata prodotta la maggiore quantità di evidenze. Per entrambi l'utilità come SYSADOA (*SYmptomatic Slow-Acting Drugs for OsteoArthritis*) è stata riconosciuta anche con l'inserimento nelle Linee Guida OARSI sull'OA [6], secondo le quali la glucosamina, da sola o in combinazione con condroitin solfato, può offrire un beneficio nell'OA di anca e ginocchio. Esistono tuttavia evidenze di possibili effetti disease/structure-modifying, documentati nell'OA del ginocchio per il condroitin solfato [7 8].
Di interesse più recente sono l'acido ialuronico e il collagene di tipo II nella forma non denaturata (collagene di tipo II nativo). Pur da tempo impiegati come supplementi nutrizionali, il loro utilizzo nell'ambito di studi clinici risale a non più di una decina d'anni e si è al momento concentrato in modo prevalente sulle potenzialità come SYSADOA.
L'impiego del collagene di tipo II non denaturato (collagene di tipo II nativo) nell'OA ha mutuato il suo razionale dal modello dell'artrite reumatoide [9], ipotizzando il coinvolgimento di meccanismi infiammatori che possono essere favorevolmente modulati sfruttando il meccanismo della oral tolerance a livello del GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*). Dopo l'esperienza positiva di uno studio pilota [10], Crowley [11] ha evidenziato un vantaggio nell'OA del ginocchio sul controllo sintomatico con la somministrazione di collagene di tipo II rispetto a glucosamina+condroitin solfato; Scarpellini et al. [12] hanno valutato il collagene di tipo II nativo in aggiunta a GA+CS, evidenziando una minore progressione radiografica nell'OA della mano.
Le esperienze cliniche con acido ialuronico per via orale hanno a oggi coinvolto solo pazienti con artrosi del ginocchio, fornendo risultati incoraggianti. Kalman et al. [13] hanno evidenziato l'efficacia del trattamento nel ridurre il dolore nonché nel migliorare la funzione e alcuni aspetti della qualità di vita. Tali indicazioni di superiorità dell'AI rispetto al placebo sono stati determinati mediante questionari Short Form 36 (SF-36), con dimostrazione di miglioramento significativo relativamente a dolore fisico e impoten-

za funzionale, a 8 settimane, soltanto nel gruppo trattato. Analogamente, Tashiro et al. [14] segnalano un potenziale beneficio, in particolare nei pazienti con burden di malattia maggiore, nel dolore e limitazione funzionale indagati con il questionario JKOM, *Japanese Knee Osteoarthritis Measure*. Va aggiunto che tale percezione favorevole si è mantenuta nel lungo termine (12 mesi).

SCOPO DEL LAVORO

Questo studio si è posto l'obiettivo di determinare l'utilità della condroprotezione per via orale come complemento alla terapia infiltrativa intrarticolare, valutando se l'assunzione di una formulazione contenente acido ialuronico, glucosamina cloridrato, condroitin solfato, collagene di tipo II nativo e acido glucuronico, successivamente a un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico di PM 1000 KDa, possa avere un ruolo nel conservare il beneficio clinico ottenuto con la viscosupplementazione a 6 mesi dalla sua conclusione.

MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio spontaneo, secondo un disegno randomizzato open-label, su 40 pazienti affetti da artrosi del ginocchio di grado lieve-moderato secondo la classificazione di Kellgren-Lawrence [15]. Le caratteristiche dei soggetti reclutati sono riportate nella Tabella I. Sono stati esclusi pazienti che avevano ricevuto terapia infiltrativa o altri trattamenti fisici e/o farmacologici per l'osteoartrosi (ad esclusione degli analgesici) nei 6 mesi precedenti.
Erano previsti due gruppi con differente schema di trattamento: Gruppo infiltrazione (I) e Gruppo infiltrazione+condroprotezione orale (I+C).
Il gruppo infiltrazione è stato trattato con 5 infiltrazioni intrarticolari di acido ialuronico con PM di 1000 KDa (25 mg, 2,5 ml di soluzione al 10% in siringa preriempita) a cadenza settimanale, mentre il gruppo infiltrazione+condroprotezione orale ha ricevuto 5 infiltrazioni intrarticolari di acido ialuronico con PM di 1000 KDa a cadenza settimanale seguite da assunzione di terapia condroprotettiva orale costituita da un'associazione di glucosamina cloridrato 500 mg, condroitin solfato sodico 500 mg, sodio glucuronato 170 mg, sodio ialuronato 30 mg (PM ≥ 1.500 KDa), collagene nativo non denaturato 1 mg, vitamina C 80 mg, vitamina E 12 mg 1 cp al giorno per 6 mesi a partire dal giorno dell'ultima infiltrazione.
La metà dei soggetti arruolati (20 pazienti) ha ricevuto il trattamento con le sole infiltrazioni (I) e i 20 pazienti rimanenti hanno ricevuto il trattamento con infiltrazioni di AI seguito dall'assunzione di condroprotezione orale per 6 mesi.
I pazienti sono stati valutati al momento iniziale (esecuzione della prima infiltrazione), alla quinta settimana (esecuzione dell'ultima infiltrazione) e infine a 6 mesi dall'ultima infiltrazione (Tab. II).
Nessun paziente è stato perso al follow-up e nessuno ha abbandonato lo studio.
Le infiltrazioni sono state praticate – dopo eventuale artrocentesi – nel rispetto delle misure di asepsi raccomandate per questa via di somministrazione, utilizzando aghi 21-23 G, e via di accesso anteriore.
I pazienti sono stati istruiti a osservare le misure precauzionali abitualmente raccomandate dopo la terapia intrarticolare (riposo articolare per 24 ore), al fine di minimizzare eventuali effetti avversi.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

1. Valutare in ciascuno dei due gruppi se a 5 settimane è stato ottenuto un beneficio clinico (indice algofunzionale di Lequesne, VAS) e oggettivo (versamento articolare, scrosci articolari).
2. Valutare l'andamento dei parametri algofunzionali e oggettivi fino ai 6 mesi dalla conclusione del trattamento infiltrativo in ogni gruppo e verificare se il beneficio viene mantenuto.
3. Valutare le differenze tra il gruppo I e il gruppo I+C nel risultato clinico e funzionale e nel ricorso agli analgesici a 6 mesi dalla conclusione del trattamento infiltrativo.

Outcome

Sono stati considerati i seguenti parametri come outcome di valutazione clinica:
1. Punteggi della scala Lequesne e VAS dolore iniziale, a 5 settimane e a 6 mesi dalla conclusione del trattamento infiltrativo con AI.
2. Entità del versamento articolare iniziale, a 5 settimane e a 6 mesi dalla conclusione del trattamento infiltrativo con AI; entità degli scrosci articolari iniziale e a 6 mesi dalla conclusione del trattamento infiltrativo con AI.
3. Ricorso agli analgesici (inteso come almeno una assunzione di analgesico per os nella settimana precedente alla valutazione) iniziale, a 5 settimane e a 6 mesi dalla conclusione del trattamento infiltrativo con AI.

RISULTATI

Parametri algofunzionali

I risultati della valutazione degli outcome principali, parametri algofunzionali rilevati con l'indice di Lequesne e con la scala analogica visuale (VAS) per il dolore, sono riassunti nella Tabella III e nella Figura 1.
Per quanto riguarda l'indice di Lequesne il valore, sostanzialmente simile nei due gruppi alla valutazione basale, si riduceva sensibilmente alla quinta settimana, evidenziando per entrambi i gruppi un significativo beneficio in seguito al trattamento infiltrativo.

Alla valutazione a 6 mesi, il gruppo I+C (trattato con condroprotezione) ha mantenuto un valore significativamente differente da quello basale (6,95 ± 1,99 *vs.* 3,45 ± 2,24, $p < 0,05$): ciò indica la tendenza a conservare almeno parzialmente fino alla fine del follow-up il beneficio ottenuto con il trattamento infiltrativo. Il gruppo I (che non aveva ricevuto la condroprotezione) ha invece mostrato una tendenza alla perdita del beneficio: il valore dell'indice di Lequesne a 6 mesi infatti non era significativamente differente rispetto al basale (7,15 ± 2,08 *vs.* 6,05 ± 2,98, non significativo).
Inoltre nella valutazione a 6 mesi la differenza tra i valori dell'indice di Lequesne nei due gruppi (I+C: 3,45 ± 2,24; I: 6,05 ± 2,98) è risultata significativa (Fig. 1a, Tab. III).
Il valore della scala analogica visuale per il dolore (VAS dolore) si è ridotto significativamente a 5 settimane per entrambi i gruppi, a ulteriore conferma dell'efficacia analgesica del trattamento infiltrativo, e a 6 mesi è stata osservata in entrambi i gruppi una tendenza all'aumento del valore della VAS; tuttavia il valore finale ha mantenuto una significativa differenza rispetto a quello basale nel gruppo I+C trattato con condroprotezione (6,10 ± 1,17 *vs.* 3,85 ± 1,63, $p < 0,05$), ma non nel gruppo I che non aveva ricevuto la condroprotezione (5,60 ± 1,50 *vs.* 4,70 ± 1,42, non significativo) (Fig. 1b, Tab. III).
Nella Figura 2 sono mostrate le variazioni percentuali intragruppo dei valori dell'indice di Lequesne e della VAS rispetto al basale. Le differenze tra i due gruppi sono in favore del gruppo trattato con condroprotezione, e a 6 mesi sono significative per entrambi i parametri; appaiono inoltre più accentuate per l'indice di Lequesne.

Parametri oggettivi

Sono stati valutati come parametri oggettivi la presenza di versamento articolare e di scrosci articolari. Dopo 6 mesi la risposta dei pazienti trattati con infiltrazioni e condroprotezione tende ad essere migliore rispetto al gruppo trattato con le sole infiltrazioni. La distribuzione dei pazienti per gravità del versamento e degli scrosci alle diverse valutazioni è riportata nella Tabella IV. La Figura 3 riporta le percentuali di pazienti che a 6 mesi sono migliorati o peggiorati: la quota di pazienti migliorati è superiore nel gruppo I+C rispetto al gruppo I sia per i versamenti che per gli scrosci; sono stati osservati più peggioramenti nel gruppo I rispetto a I+C per quanto riguarda i versamenti ma non per gli scrosci.

Uso di antidolorifici

L'uso di antidolorifici (almeno 1 assunzione nella settimana precedente la valutazione) si è considerevolmente ridotto dopo le infiltrazioni in entrambi i gruppi ma tende ad aumentare alla valutazione a 6 mesi, in particolare nel gruppo senza condroprotezione (Fig. 4): il numero di pazienti che ha dichiarato di avere fatto uso di antidolorifici è stato inferiore nel gruppo I+C rispetto al gruppo I.

Sicurezza e tollerabilità

In nessuno dei due gruppi è stato rilevato alcun effetto avverso.

DISCUSSIONE

La terapia infiltrativa con AI (PM 1000 KDa) ha determinato a 5 settimane un beneficio clinico in termini di miglioramento sia dei parametri algofunzionali (indice di Lequesne e VAS) sia di parametri oggettivi (versamenti e scrosci articolari) e infine del consumo di analgesici.
Per quanto riguarda i due principali outcome (indice di Lequesne e VAS) va evidenziato che, dopo il miglioramento a 5 settimane, a 6 mesi il gruppo senza condroprotezione non è significativamente diverso dal basale in nessuno dei due outcome, mentre il gruppo con condroprotezione lo è ancora per entrambi.
Questo risultato è in accordo con altre esperienze secondo le quali un ciclo di terapia infiltrativa offre un beneficio che si mantiene per un periodo di circa 6 mesi [6], e d'altra parte evidenzia la possibilità che la condroprotezione orale possa prolungare questo periodo.

TABELLA I.
Caratteristiche dei pazienti arruolati.

Numero pazienti	40 (20 terapia infiltrativa; 20 terapia infiltrativa + condroprotezione orale)		
Sesso	12 maschi	28 femmine	
	Media	Minima	Massima
Età (anni)	69 ± 8	58	92
Altezza (cm)	165 ± 7	150	185
Peso (kg)	69 ± 10	48	90

TABELLA II.
Valutazione dei pazienti.

All'arruolamento
A. Gravità dell'artrosi secondo la classificazione di Kellgren&Lawrence (da 0 = assente a 4 = severa)
B. Assunzione di analgesici (sì/no)
C. Funzionalità del ginocchio secondo l'indice algo-funzionale di Lequesne
D. Parametri clinici oggettivi
E. Versamento articolare, classificato come: nessuno, lieve, moderato, grave
F. Scrosci articolari, classificati come: nessuno scroscio, scrosci di moderata entità, scrosci presenti e associati a dolore lieve, scrosci presenti e associati a dolore giudicato maggiore di lieve
G. Scala del dolore VAS
Alla 5ª settimana
A. Funzionalità del ginocchio secondo l'indice algo-funzionale di Lequesne
B. Parametri clinici oggettivi
C. Versamento articolare, classificato come: nessuno, lieve, moderato, grave
D. Scala del dolore VAS
E. Assunzione di analgesici (sì/no)
Al controllo dopo 6 mesi (± 15 giorni)
A. Funzionalità del ginocchio secondo l'indice algo-funzionale di Lequesne
B. Parametri clinici oggettivi
C. Versamento articolare, classificato come: nessuno, lieve, moderato, grave
D. Scrosci articolari, classificati come: nessuno scroscio, scrosci di moderata entità, scrosci presenti e associati a dolore lieve, scrosci presenti e associati a dolore giudicato maggiore di lieve
E. Scala del dolore VAS
F. Assunzione di analgesici (sì/no)

Si è considerata positiva l'assunzione di analgesici quando il paziente aveva fatto ricorso ad almeno una dose di analgesico per os nella settimana precedente la valutazione.

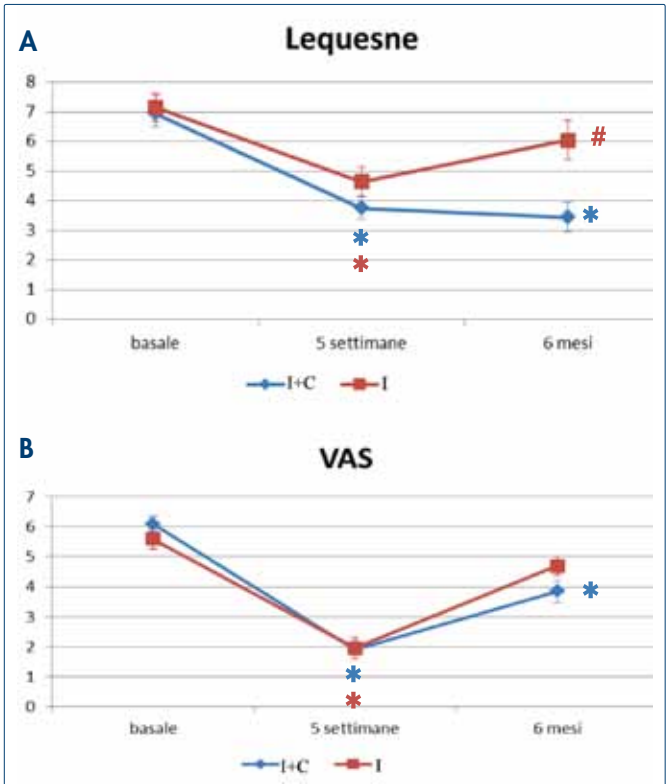
Inoltre nel gruppo trattato con condroprotezione orale in aggiunta alla terapia infiltrativa al termine del follow up (6 mesi) sono stati osservati:

- una riduzione intragruppo del valore dell'indice di Lequesne maggiore rispetto al gruppo trattato con la sola terapia infiltrativa (6 mesi vs basale);
- una riduzione intragruppo del valore della VAS maggiore rispetto al gruppo trattato con la sola terapia infiltrativa (6 mesi vs basale);
- una tendenza a una maggiore risposta in termini di miglioramento del versamento e degli scrosci articolari rispetto al gruppo trattato con la sola terapia infiltrativa;
- una tendenza al minore ricorso agli analgesici rispetto al gruppo trattato con la sola terapia infiltrativa.

L'acido ialuronico per somministrazione intrarticolare è incluso nelle linee guida OARSI [6] per il trattamento dell'osteoartrosi di ginocchio e anca: il documento afferma che l'uso intrarticolare di AI può offrire un beneficio in entrambe le situazioni, con un livello di evidenza I A.

Lo statement delle linee guida si riferisce prevalentemente agli aspetti algofunzionali; tuttavia la letteratura ha prodotto evidenze – sia pure non ancora conclusive – che sostengono potenzialità interessanti di tipo structure/disease modifying per l'AI: queste potrebbero passare attraverso effetti tra i quali la stimolazione della sintesi di AI endogeno, la riduzione dell'espressione di metalloproteasi e la riduzione della produzione di acido arachidonico. Al momento le considerazioni su possibili effetti disease modifying (per esempio la protezione dalla progressione della malattia sulla base dell'unico indicatore di malattia al momento validato, cioè lo score radiografico K&L, Kellgren-Lawrence) non possono essere basate su dati diretti, non esistendo studi prospettici disegnati ad hoc; tuttavia dati in vitro hanno indicato sin dagli anni '90 potenzialità structure/disease modifying per l'acido ialuronico: Tobetto [16] ha evidenziato la capacità di AI di inibire la produzione di acido arachidonico da parte di fibroblasti della membrana sinoviale di pazienti con OA, chiamando in causa anche un ruolo importante per l'infiammazione mediato da questo tessuto; Homandberg [17] ha documentato la possibilità di inibire, attraverso l'esposizione ad AI, la condrolisi indotta

FIGURA 1A-B.
Andamento di indice di Lequesne (A) e scala VAS dolore (B).



* $p < 0,05$ *vs.* baseline; # $p < 0,05$ *vs.* I+C

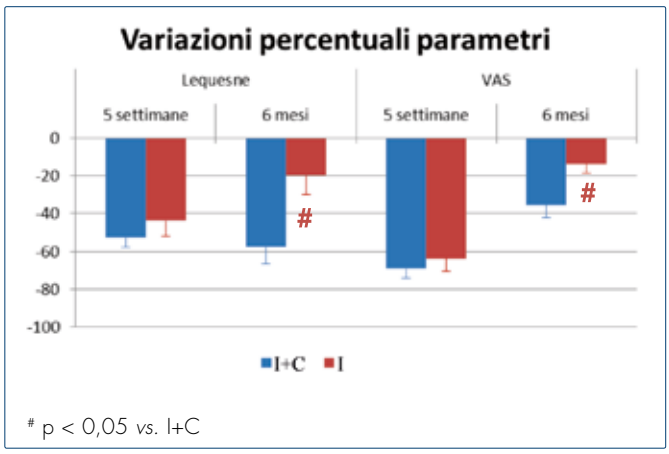
TABELLA III.
Indice di Lequesne e VAS. Punteggi medi al basale e alle due valutazioni (± DS).

	Lequesne			VAS		
	Basale	5ª settimana	6 mesi	Basale	5ª settimana	6 mesi
I	7,15 ± 2,08	4,65 ± 2,25*	6,05 ± 2,98#	5,60 ± 1,50	1,95 ± 1,64*	4,70 ± 1,42
I+C	6,95 ± 1,99	3,75 ± 1,65*	3,45 ± 2,24*	6,10 ± 1,17	1,90 ± 1,33*	3,85 ± 1,63*

* $p < 0,05$ *vs. baseline*; # $p < 0,05$ *vs.* I+C

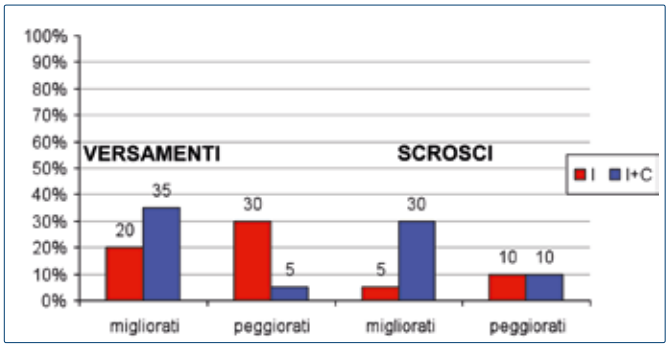
da frammenti di fibronectina; ai dati in vitro si aggiungono inoltre numerosi dati in vivo su modelli animali di OA.
L'imaging avanzato fornisce oggi la possibilità di evidenziare un possibile effetto condroprotettivo per l'AI intrarticolare anche nell'applicazione clinica, al di là del beneficio sintomatico ormai ampiamente documentato: Wang et al. [18] hanno mostrato una migliore conservazione della cartilagine articolare in pazienti con OA del ginocchio sottoposti a un ciclo infiltrativo con AI.
Anche i biomarcatori solubili danno indicazioni favorevoli in questo senso: Shimizu et al. [19] hanno confrontato gli effetti di un ciclo infiltrativo con AI e con corticosteroidi, riscontrando nei soli pazienti trattati con AI un aumento della concentrazione di AI e una diminuzione della MMP-9 (metalloproteasi 9) nel liquido sinoviale a sei mesi dalla fine del trattamento. Henrotin et al. [20] hanno invece evidenziato un rapido decremento del biomarcatore sistemico di degradazione del collagene Coll2-1 (sierico) dopo l'inizio di un ciclo infiltrativo con AI in pazienti con OA del ginocchio unilaterale.
Sebbene nessuno dei biomarcatori utilizzati per evidenziare questi effetti (siano essi ricavati da imaging o dall'analisi di liquidi biologici) siano validati come surrogati di endpoint

FIGURA 2.
Variazione percentuale dei valori dell'indice di Lequesne e VAS.



# $p < 0,05$ *vs.* I+C

FIGURA 3.
Risposta a 6 mesi per versamento e scrosci articolari: percentuale di pazienti che migliorano o peggiorano nei due gruppi.

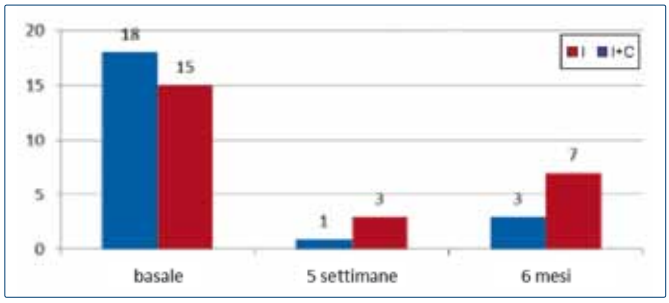


clinico, il beneficio sintomatico ottenibile con acido ialuronico nella viscosupplementazione sembra dunque affiancarsi a modificazioni favorevoli dell'ambiente articolare che vanno ben al di là del ripristino delle proprietà reologiche della sinovia nell'articolazione colpita, e che quindi potrebbero avere positive ricadute nel medio-lungo termine.
Le esperienze cliniche condotte ad oggi con acido ialuronico per os hanno impiegato preparazioni contenenti molecole con peso dell'ordine dei 1.000 KDa: 1.100-1.500 (studio sull'assorbimento nell'animale [21]), 900 [14].
Il razionale per la scelta di preparati con queste caratteristiche è fornito da numerose esperienze in vitro che hanno mostrato come effetti favorevoli sui tessuti articolari (modulazione dell'espressione di metalloproteasi, antagonismo sugli effetti delle interleuchine proinfiammatorie, effetto di rallentamento della degradazione di collagene e aggrecani) siano determinati da molecole di AI con peso molecolare medio-alto (oltre i 900-1000 KDa), ma non da quelle con peso basso.
Al contrario, le forme a basso peso si associano a effetti proinfiammatori e procatabolici sulla cartilagine articolare [22]. Inoltre, in un elegante studio in vivo Asari [23] ha mostrato – grazie all'impiego dell'immunofluorescenza – che le molecole di AI con peso dell'ordine dei 900

TABELLA IV.
Presenza di versamenti e scrosci articolari, numero di pazienti per classe di gravità.

Versamenti (n. pazienti)											
Basale				5 settimane				6 mesi			
Nessuno	Lieve	Moderato	Grave	Nessuno	Lieve	Moderato	Grave	Nessuno	Lieve	Moderato	Grave
13	4	3	0	17	3	0	0	10	7	3	0
11	5	2	2	17	3	0	0	15	4	1	0
Scrosci (n. pazienti)											
Basale								6 mesi			
Nessuno	Lieve	Moderato	Grave					Nessuno	Lieve	Moderato	Grave
10	5	3	2	-	-	-	-	10	3	4	3
7	7	5	1	-	-	-	-	13	2	4	1

FIGURA 4.
Uso di antidolorifici: numero di pazienti che hanno assunto antidolorifici almeno una volta nella settimana precedente la valutazione.



KDa sono in grado di distribuirsi in modo più efficace tra i sinoviociti rispetto alle forme di AI di peso molecolare superiore determinando verosimilmente una più efficiente interazione con strutture recettoriali di membrana; ciò appare coerente con il maggiore effetto biologico osservato nello studio con l'uso intrarticolare di AI 900 KDa rispetto ad AI con pesi molecolari superiori.
A ciò deve essere aggiunto che l'unica esperienza a oggi condotta per valutare direttamente l'assorbimento e la distribuzione di acido ialuronico assunto per via orale [21] ha impiegato preparati di AI con peso molecolare di 1.100-1.500 KDa: con l'impiego di radiotraccianti, questa esperienza ha documentato nel ratto l'effettivo assorbimento sistemico dell'AI (sia pure in piccole percentuali) e la sua localizzazione nei tessuti connettivi, incluse le articolazioni.
Queste evidenze indicano pertanto che nell'ambito di una strategia di condroprotezione, l'eventuale inclusione di acido ialuronico tra i principi attivi da somministrare vede come razionale la scelta di preparati nei quali le molecole abbiano un PM uguale o superiore a 1000 KDa.

CONCLUSIONI

Nella moderna pratica clinica la terapia infiltrativa con acido ialuronico (o viscosupplementazione) nell'OA del ginocchio prevede in genere 3-5 infiltrazioni a cadenza settimanale, con eventuale ripetizione di ulteriori cicli a distanza di 6 mesi in caso di perdita del beneficio ottenuto. Idealmente un trattamento orale che permetta di mantenere/prolungare il beneficio clinico agendo sugli stessi meccanismi fisiopatologici favorevolmente influenzati dall'AI intrarticolare (o almeno su parte di essi), può rappresentare un utile complemento a questo approccio.
La condroprotezione orale con l'associazione di glucosamina cloridrato, condroitin solfato, acido ialuronico, collagene nativo di tipo II e acido glucuronico sembra pertanto offrire un'opportunità per preservare o ridurre la perdita, nel medio-lungo termine, del beneficio soggettivo e oggettivo ottenuto con l'acido ialuronico per via intrarticolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. *Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets*. Arthritis Rheum 2001;44:1237-47.
2. Samuels J, Krasnokutsky S, Abramson SB. *Osteoarthritis: a tale of three tissues*. Bull NYU Hosp Jt Dis 2008;66:244-50.
3. Sellam J, Berenbaum F. *The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis*. Nat Rev Rheumatol 2010;6:625-35.
4. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, et al. *Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis*. Ann Intern Med 2003;139(5 Pt 1):330-6.
5. Kerna I, Kisand K, Suutre S, et al. *The ADAM12 is upregulated in synovitis and postinflammatory fibrosis of the synovial membrane in patients with early radiographic osteoarthritis*. Joint Bone Spine 2013 Apr 8. doi:pii: S1297-319X(13)00077-8. 10.1016/j.jbspin.2013.03.007
6. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines*. Osteoarthritis Cartilage 2008;16:137-62.
7. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, et al. *Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Arthritis Rheum 2009;60:524-33.
8. Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, et al. *Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI*. Ann Rheum Dis 2011;70:982-9.
9. Wei W, Zhang LL, Xu JH, et al. *A multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III clinical trial of chicken type II collagen in rheumatoid arthritis*. Arthritis Res Ther 2009;11:R180.
10. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. *Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration*. Int J Clin Pharmacol Res 2002;22:101-10.
11. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. *Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial*. Int J Med Sci 2009;6:312-21.
12. Scarpellini M, Lurati A, Vignati G, et al. *Biomarkers, type II collagen, glucosamine and chondroitin sulfate in osteoarthritis follow-up: the "Magenta osteoarthritis study"*. J Orthop Traumatol 2008;9:81-7.
13. Kalman DS, Heimer M, Valdeon A, et al. *Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial*. Nutr J 2008;7:3
14. Tashiro T, Seino S, Sato T, et al. *Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period*. Scientific World Journal 2012;2012:167928.
15. Kellgren JH, Lawrence JS. *Radiological assessment of osteo-arthrosis*. Ann Rheum Dis 1957;16:494-502.
16. Tobetto K, Yasui T, Ando T, et al. *Inhibitory effects of hyaluronan on [14C]arachidonic acid release from labeled human synovial fibroblasts*. Jpn J Pharmacol 1992;60:79-84.
17. Homandberg GA, Hui F, Wen C, et al. *Hyaluronic acid suppresses fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis: I. In vitro*. Osteoarthritis Cartilage 1997;5:309-19.
18. Wang Y, Hall S, Hanna F, et al. *Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial*. BMC Musculoskelet Disord 2011;12:195.
19. Shimizu M, Higuchi H, Takagishi K, et al. *Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid*. J Orthop Sci 2010;15:51-6.
20. Henrotin Y, Chevalier X, Deberg M, et al; Osteoarthritis Group of the French Society of Rheumatology. *Early decrease of serum biomarkers of type II collagen degradation (Coll2-1) and joint inflammation (Coll2-1 NO2) by hyaluronic acid intra-articular injections in patients with knee osteoarthritis: A research study part of the Biovisco study*. J Orthop Res 2013;31:901-7.
21. 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.
22. Bucci L, Turpin A. *Will the real hyaluronan please stand up?* J Appl Nutri 2004;54:1.
23. Asari A, Miyauchi S, Matsuzaka S, et al. *Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium*. Arch Histol Cytol 1998;61:125-35.