

## La supplementazione con condrotrofici nell'osteoartrosi

L'osteoartrosi (OA) è un'affezione degenerativa cronica e lentamente progressiva delle articolazioni che ha origine nelle cartilagini ialine di rivestimento dei capi ossei articolari<sup>1</sup>. Tale affezione, non necessariamente dolorosa, può diventare sintomatica e causare forte dolore, rigidità, scrosci articolari e riduzione della mobilità fino a danni funzionali anche gravi

e fortemente invalidanti. Una classificazione generale dell'OA distingue due grandi gruppi: l'OA *primaria* (o *idiopatica*) e l'OA *secondaria*. In quest'ultima è possibile identificare fattori locali e/o generali (metabolici, traumatici, anatomici, infiammatori) responsabili del processo degenerativo. Oltre il 14% della popolazione adulta è sintomatica per OA, con valori che superano il 50% dopo i 65 anni, con costi sanitari (ricoveri, chirurgia protesica) e sociali (assenze lavorative) ingenti<sup>2</sup>.

### L'articolazione osteoartrosica

Indagini anatomiche, istopatologiche, biochimiche e radiografiche hanno fornito molte informazioni sulle alterazioni morfo-funzionali dell'OA. Negli ultimi anni è stato rile-

vato che, sebbene la cartilagine sia il tessuto maggiormente coinvolto (figura 1A), l'osteoartrosi coinvolge anche la sinovia e l'osso subcondrale<sup>3</sup>. In particolare, al disfacimento degenerativo della cartilagine conseguono: 1) la comparsa di infiammazione della membrana sinoviale, con tutti i segni classici della flogosi; 2) il denudamento dell'osso subcondrale, ricco di fibre nervose algogene; 3) la progressiva comparsa di sclerosi subcondrale e di cisti intraossee; 4) la formazione reattiva di osteofiti e la riduzione dello spazio articolare, con successiva incongruenza e deformità dei capi articolari<sup>1,3</sup>. Il disallineamento dei capi articolari è ulteriormente favorito dall'ipotonia muscolare, frequentemente associata all'OA e fattore rilevante nell'accelerare la progressione della malattia<sup>4</sup>. Tutte queste alterazioni spiegano

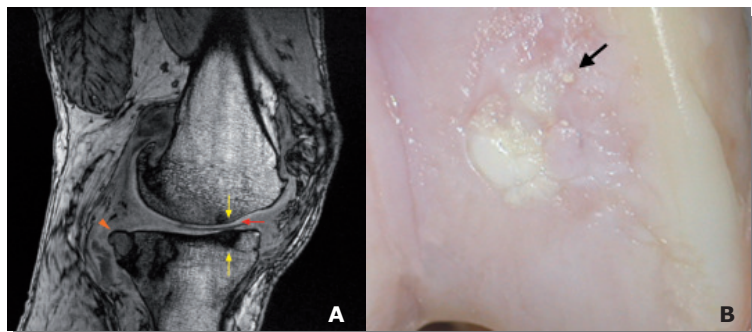
Ciancio G, Volpinari S, Fotinidi M, et al. *Supplementation with chondrotrophic in osteoarthritis. Trends Med* 2009; 9(3):137-142.  
© 2009 Pharma Project Group srl.  
ISSN: 1594-2848

**Giovanni Ciancio, Stefania Volpinari, Maria Fotinidi, Francesco Trotta**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
U.O. Complessa di Reumatologia  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
Arcispedale S. Anna  
Ferrara

✉ **Giovanni Ciancio**  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
U.O. Complessa di Reumatologia  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
Arcispedale "S. Anna"  
Corso della Giovecca 203  
44100 Ferrara

**Figura 1.** In (A) RM di osteoartrosi del ginocchio: sono visibili il restringimento della rima articolare (freccia rossa), le formazioni osteofitiche (punta di freccia) e la sclerosi subcondrale (frecce gialle). In (B) lesioni cartilaginee precoci in giovane adulto.



la comparsa della sintomatologia dolorosa e disfunzionale in corso di OA.

### Alterazioni della cartilagine

Le alterazioni morfologiche e biochimiche della cartilagine artrosica iniziano precocemente, ma la velocità di progressione dipende da fattori costituzionali, dallo stile di vita, dall'eventuale sovraccarico articolare (obesità, vizi posturali) e dall'usura associata a particolari attività<sup>5</sup>. Studi autoptici hanno rilevato la presenza di microlesioni cartilaginee già a partire dalla terza decade (figura 1B), anche se la prevalenza di OA sintomatica aumenta solo dopo i 50 anni di età<sup>6</sup>. Una volta innescato, il meccanismo degenerativo procede attraverso una cascata di eventi fra loro interdipendenti, con viraggio del metabolismo sinoviale e condrocitario, che a sua volta induce importanti alterazioni della matrice extracellulare (ECM)<sup>7</sup>. La cartilagine è costituita da *condrociti* immersi in una *matrice* amorfa, i cui componenti principali sono secreti dai condrociti medesimi. Il condrocita, analogamente agli osteociti, svolge oltre alle funzioni metaboliche quella di *meccanocettore*, ed il suo metabolismo è influenzato dalla sollecitazione meccanica. La matrice è una soluzione colloidale, nella quale l'acqua (85-90%) è tenacemente trattenuata dall'acido ialuronico elettricamente carico che, in sottili filamenti, si intercala alle fibrille di collagene, conferendo alla cartilagine le sue due principali caratteristiche, la resistenza alla trazione (*capacità tensile*) e la deformabilità alla compressione con ritorno

alla forma iniziale (*viscoelasticità*).

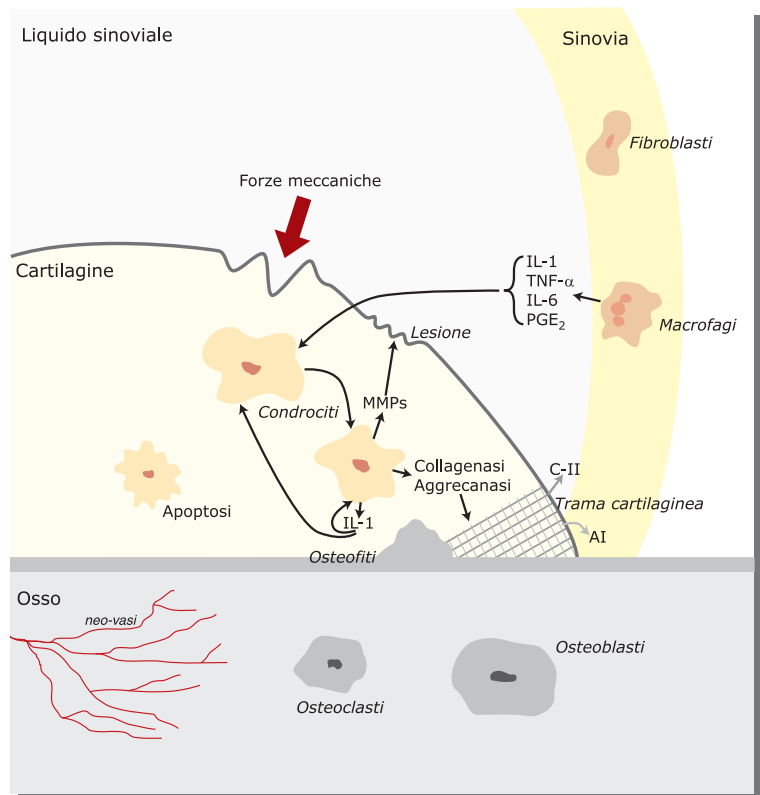
Negli ultimi anni numerosi studi hanno evidenziato che, analogamente alla sinovia (figura 2), essa sintetizza numerose citochine ed è bersagliata da altre, provenienti sia dalla sinovia stessa sia dall'osso<sup>8</sup>.

### Alterazioni di sinovia/ liquido sinoviale

Negli spazi articolari è presente una modesta quantità di liquido secreto dalla sinovia (~3 mL nell'articolazione del ginocchio) che forma fra le superfici di contatto un'interfaccia molto sottile (~50 µm) ma sufficiente a consentire lo *scioglimento* delle parti in assenza di attrito. Esso contribuisce inoltre all'assorbimento degli shock meccanici, fornisce O<sub>2</sub> e nutrienti ai condroci-

ti della cartilagine e rimuove i cataboliti da essi rilasciati nella matrice (CO<sub>2</sub>, radicali liberi, etc). Nonostante contenga acqua per oltre il 95%, la sua viscosità è ~200 volte maggiore ed è correlata alla concentrazione di acido ialuronico (AI), normalmente presente in misura di ~3.5 mg/g di liquido. La viscosità aumenta in rapporto al suo contenuto ed al grado di polimerizzazione. Sono anche presenti *lubrificina*, *collagenasi* e numerosi mediatori infiammatori, suggerendo che *l'assenza di neutrofili non esclude la presenza di una componente infiammatoria locale*<sup>9</sup>. Il coinvolgimento della sinovia già nelle fasi precoci di OA è testimoniato dal fatto che infiammazione ed iperplasia sinoviale sono presenti in pazienti asintoma-

**Figura 2.** Alterazioni del complesso osso-sinovia-cartilagine-muscolo in corso di osteoartrosi.



tici e privi di reperti radiografici ma con microlesioni cartilaginee<sup>1</sup>.

### Alterazioni dell'osso

L'osso subcondrale presenta nell'OA aumento della trama vascolare con ipertensione midollare (dolore), eburnazione, formazione di cisti ossee ed osteofiti (ipomobilità articolare), il tutto nel tentativo di ripartire meglio il carico (figura 2). Il ruolo dei mediatori infiammatori in queste alterazioni è meno noto di quello osservato nella cartilagine e nella sinovia. Nell'osso subcondrale, e soprattutto negli osteofiti, è stata isolata una isoforma della NO-sintetasi la cui attività è regolata sia da stimoli meccanici che ormonali: l'iperproduzione di NO da mecano-stimolazione degli osteociti inibisce il riassorbimento osseo, attiva gli osteoblasti (osteofitosi) e probabilmente i fattori di neoangiogenesi (ipertensione midollare)<sup>10</sup>.

### Condroprotezione e nutraceutici

I supplementi nutrizionali nella prevenzione di alcune malattie sono stati utilizzati con metodo scientifico a partire dal 1750, quando Lind preparò un estratto di limone e cedro da assumere durante la navigazione per prevenire lo scorbuto fra i marinai. Nel 1921, Albert Szent Gyorgyi isolò la vitamina C e la associò al composto anti-scorbuto di Lind. Altre gravi malattie sono state associate a carenze nutrizionali, tra cui Beriberi (vitamina B1), pellagra (niacina), rachitismo (vitamina D3), tutte prontamente reversibili con la supplementazio-

ne esogena. Il ruolo dei supplementi nell'OA è stato studiato estensivamente nelle ultime tre decadi e si basa sull'ipotesi che la somministrazione di precursori di molecole alterate o scarsamente sintetizzate (come collagene tipo II o ialuronani) possa facilitarne la sintesi da parte del condrocita. Quattro sono le sostanze maggiormente utilizzate: 1) glucosamina solfato (GS); 2) condroitin solfato (CS); 3) acido ialuronico idrolizzato (AI); 4) collagene idrolizzato di tipo II (CI-II). In alcuni supplementi sono anche presenti sostanze in grado di migliorare il metabolismo muscolare, data l'importanza del tono muscolare nel mantenere la congruenza articolare in una patologia dove le quattro componenti cartilagine-sinovia-osso-muscolo sono strettamente associate ed interdipendenti.

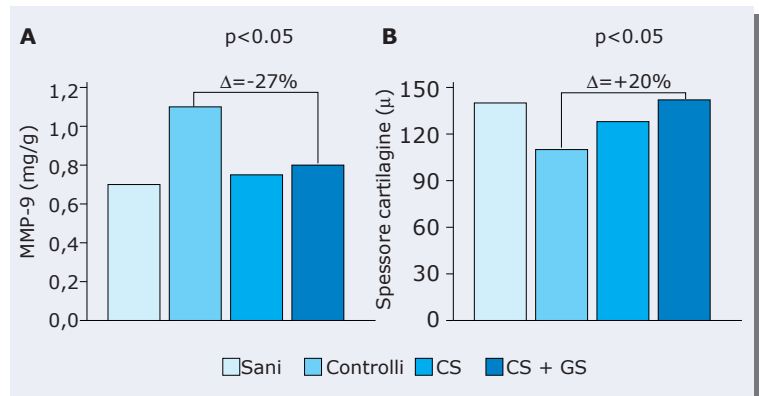
### Glucosamina/condroitin solfato

La glucosamina, soprattutto nella forma solforata, è, fra i supplementi, la molecola più studiata. Si tratta di un ami-

no-monosaccaride che il condrocita utilizza per la sintesi cartilaginea dell'AI e dei glicosaminoglicani, da cui originano i proteoglicani<sup>11</sup>. Il CS è un glicoesaminoglicano indispensabile alla formazione degli aggregati, le macromolecole che, coniugate all'AI, tengono unite le fibrille di collagene. Nella grande maggioranza degli studi sperimentali e clinici le due molecole sono somministrate congiuntamente poiché sinergizzano. Benché l'OA non sia tradizionalmente classificata come una malattia infiammatoria, non vi è dubbio che a livello locale sia presente un microambiente densamente popolato da citochine e cellule infiammatorie e che tale condizione contribuisca alla degenerazione cartilaginea, a causa dell'esaltato rilascio di metalloproteinasi ed altre collagenasi che innescano la progressiva degradazione della matrice<sup>1</sup>.

La possibilità quindi di interferire con la cascata infiammatoria a livello della triade cartilagine-sinovia-osso appare allettante per interrompere il decorso della malattia.

**Figura 3.** Riduzione della sintesi di MMP-9 (pannello A) e ispessimento della cartilagine femorale (pannello B) dopo artrite indotta sperimentalmente in roditori supplementati con GS/CS. (Dati da Chou 2005<sup>13</sup>).



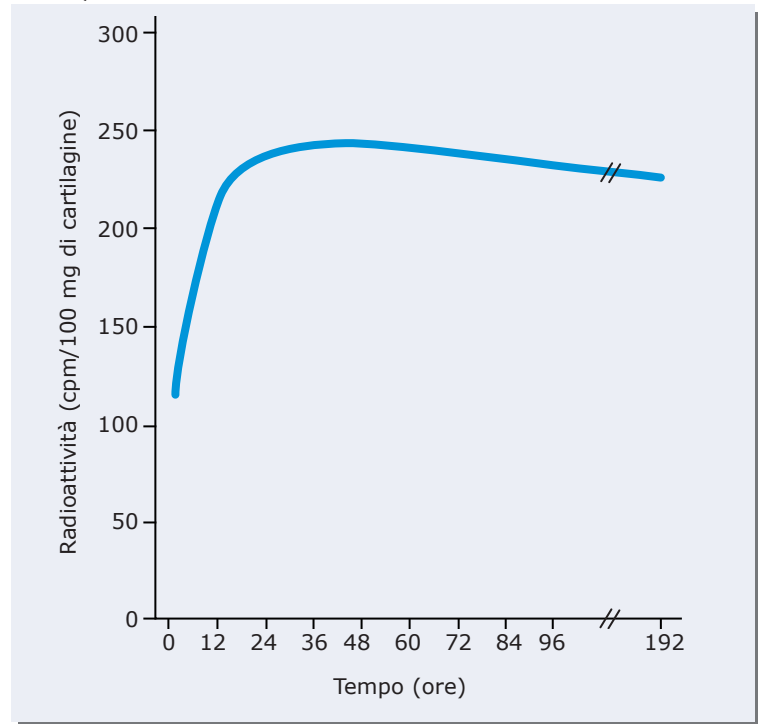
### Azione antiinfiammatoria e riparativa di GS e CS

Per quanto il meccanismo d'azione di GS e CS non sia del tutto noto, studi *in vivo* hanno dimostrato che queste due sostanze inibiscono numerose citochine infiammatorie, riducono la *flogosi locale* e inducono *rigenerazione cartilaginea*. In uno studio recente, l'aggiunta alla dieta abituale di un supplemento di GS/CS a roditori nei quali era stata indotta sperimentalmente OA femorale, ha ridotto non solo alcuni marker di degenerazione cartilaginea (MMP-9 e IL-1 $\alpha$ ), ma ha determinato incremento dello spessore cartilagineo, istologicamente accertato, di circa il 20% (figura 3). Gli effetti antinfiammatori ed anti-collagenasici di queste due sostanze ottenuti in studi sperimentali sono stati confermati anche nell'uomo: in un sottogruppo dello studio GAIT, che presentava dolore articolare di grado moderato-severo, la combinazione GS piú CS ha ridotto significativamente la componente dolorosa del 24.9% ( $p=0.002$ ) rispetto al placebo. Questo effetto, osservato solo nei pazienti con maggior componente algica, potrebbe essere riconducibile all'effetto antinfiammatorio congiunto delle due molecole, ed è di ampiezza assai minore quando le due molecole sono somministrate singolarmente<sup>14,15</sup>.

### Collagene idrolizzato di tipo II ed acido ialuronico

Il razionale d'impiego del collagene idrolizzato di tipo II (CI-II) si basa sull'osservazione che in esso si trovano grandi quantità di amminoacidi, utili per facilitare la sintesi *ex novo* di collagene da parte dei

**Figura 4.** Deposizione di collagene idrolizzato nella cartilagine di ratto dopo somministrazione orale di gelatina idrolizzata marcata con <sup>14</sup>C in misura di 10 mg/g di peso corporeo. Dopo una fase di rapido assorbimento (12 ore), il collagene idrolizzato si deposita nella cartilagine dove, grazie al lento metabolismo cartilagineo, persiste per settimane e stimola la sintesi di nuova matrice. (Dati da Oesser S et al<sup>17</sup>).



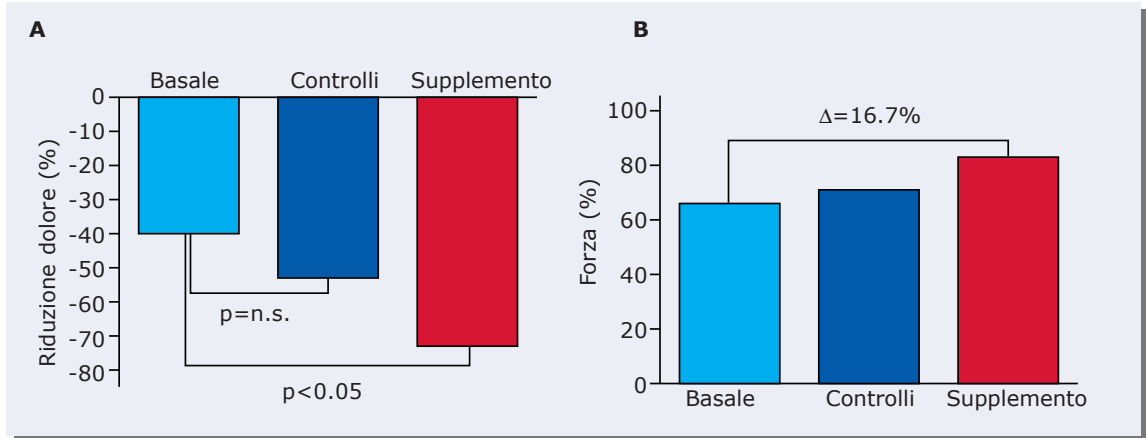
condrociti. Questa ipotesi è stata sperimentalmente confermata da studi di cinetica e biodisponibilità (figura 4): il CI-II somministrato per via orale, *grazie ai processi di idrolizzazione*, è assorbito nell'intestino e si concentra nella cartilagine dove stimola la sintesi della matrice in misura significativa rispetto ai controlli ( $p<0.05$ )<sup>16</sup>.

Gli effetti della supplementazione con collagene idrolizzato sono stati indagati in vari studi clinici. In uno molto recente, CI-II è stato somministrato per 24 settimane a soggetti in allenamento attivo e con dolore articolare da stress meccanico, rilevando una significativa riduzione del dolore rispetto al placebo sia a riposo sia in movimento (tabel-

**Tabella 1.** Riduzione del dolore articolare dopo supplementazione con CI-II in adulti in allenamento attivo. (Dati da Clark KL et al. 2008<sup>18</sup>).

Parametro	variazione (%)	p
Dolore a riposo (tutte le articolazioni)	-34.0	0.025
Dolore a riposo (solo ginocchio)	-58.0	0.007
Dolore in movimento (tutte)	-48.5	0.001

**Figura 5.** Effetti di un supplemento multicomponente a base di GS, CS, CI-II, AI idrolizzato ed L-carnitina sul dolore scapolo-omerale (A) e sul tono muscolare misurato come capacità di elevazione del braccio (B). (Dati da Colombo N *et al.* 2008<sup>19</sup>).



la 1)<sup>18</sup>. L'analisi condotta su una sottopopolazione di 67 soggetti con artralgia del ginocchio ha evidenziato un effetto antalgico a riposo ancora più pronunciato.

Anche l'AI è una molecola cruciale, essendo presente con la medesima funzione sia nella cartilagine sia nella sinovia/liquido sinoviale. Riduzioni anche modeste delle concentrazioni sinoviali di AI determinano disidratazione, riduzione delle proprietà viscoelastiche ed assottigliamento cartilagineo.

### L-carnitina fumarato

L'uso della carnitina nel paziente osteoartrosico trae origine dalla constatazione che la dolorabilità e la ridotta mobilità articolare rendono il paziente poco incline al movimento che, a sua volta, induce progressiva perdita del tono muscolare, necessario invece a tenere l'articolazione in trazione. Inoltre la riduzione della mobilità non stimola il condrocita a sintetizzare collagene, rallentando il metabolismo cartilagineo. La supplementazione con L-

carnitina ha dimostrato di ritardare la soglia di fatica, consentendo un maggior training e quindi di migliorare il tono muscolare<sup>20</sup>.

I benefici del tono muscolare sono stati confermati anche in pazienti con artrosi scapolo-omerale, nei quali la supplementazione ha determinato una maggior forza muscolare misurata con dinamometro secondo Constant: nei supplementati si è registrato un guadagno della forza muscolare pari a circa 2 kg, corrispondente ad un miglioramento prossimo al 17% rispetto al basale (83% *vs* 66%) (figura 5B).

### Effetti sinergici di un supplemento multicomponente

La conferma dell'efficacia di un approccio globale, a più componenti, è stata recentemente verificata in soggetti con degenerazione artrosica dell'articolazione della scapola nei quali il danno cartilagineo è aggravato dal progressivo deficit muscolare.

In questo studio, un integrato-

re multicomponente (CI-II, AI idrolizzato, GS, CS e L-carnitina) è stato somministrato in soggetti con periartrite scapolo-omerale<sup>19</sup>. La supplementazione per 8 settimane ha determinato una significativa riduzione del dolore ed un aumento della forza muscolare sia rispetto ai controlli sia rispetto al basale, effetti benefici difficilmente ipotizzabili con l'utilizzo delle singole molecole anche ad alte dosi (figura 5A e B).

### Conclusioni

In assenza di terapie specifiche in grado di rallentare la degenerazione cartilaginea, la supplementazione con precursori delle macromolecole costitutive della cartilagine appare come una delle opzioni percorribili. Ciò anche in considerazione della bassa incidenza di effetti indesiderati e la possibilità di assunzioni di lunga durata. Allo stato dei fatti l'assunzione per cicli protratti e ripetuti, in relazione alla gravità della sintomatologia, appare coerente con la natura progressivamente ingravescente della malattia. **TiM**



## Bibliografia

1. **Golding SR.** The role of bone in osteoarthritis pathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34:561-571.
2. **Bedson J, Jordan K, Croft P.** The prevalence and history of knee osteoarthritis in general practice: a case-control study. *Family Practice* 2005; 22:103-108.
3. **Carrington JL.** Aging bone and cartilage: cross-cutting issues. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 28:700-708.
4. **Mandelbaum B, Waddell D.** Etiology and pathophysiology of osteoarthritis. *Orthopaedics* 2005; 28:S207-S214.
5. **Martin JA, Buckwalter JA.** Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontology* 2002; 3:257-264.
6. **Ding C, Cicuttini F, Scott F, et al.** Natural history of knee cartilage defects and factors affecting change. *Arch Intern Med* 2006; 166:651-658.
7. **Brandt KD, Dieppe P, Radin EL.** Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34:531-559.
8. **Hashimoto M, Nakasa T, Hikata T, et al.** Molecular network of cartilage homeostasis and osteoarthritis. *Med Res Rev* 2008; 28:464-481.
9. **Bastow ER, Byers S, Golub SB, et al.** Hyaluronan synthesis and degradation in cartilage and bone. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65:395-413.
10. **vant't Hoff RJ, Ralston SH.** Nitric oxide and bone. *Immunology* 2001; 103:255-261.
11. **Basleer C, Rovati L, Frachimont P.** Stimulation of proteoglycan by glucosamine sulphate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 427-434.
12. **Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB.** Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1237-1247.
13. **Chou MM, Vergnolle N, McDougall J, et al.** Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1beta, matrix metalloproteinase-9 and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med* 2005; 230:255-262.
14. **Bassleer CT, Combal JA, Bougaret S, et al.** Effects of chondroitin sulphate and interleukin-1 beta on human articular chondrocytes cultivated in clusters. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 196-204.
15. **Clegg DO, Reda DJ, Harri CL, et al.** Glucosamine, chondroitin sulphate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354:795-808.
16. **Bello AE, Oesser S.** Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:2221-2232.
17. **Oesser S, Adam M, Babel W, et al.** Oral administration of <sup>14</sup>C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *J Nutr* 1999; 129:1891-1895.
18. **Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, et al.** 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:1485-1496.
19. **Colombo N, Nucera R, Derosi D.** Clinical assessment of a new multicomponent nutraceutical in scapulohumeral periartrosis. *Trends Med* 2008; 8:217-224.
20. **Malaguarrera M, Cammalleri L, Gargante MP, et al.** L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1738-1744.

# Imaging Diagnosis and *Radiotherapy* for technologists

## Editors

### **Prof. Renato Palumbo**

*Direttore della Sezione di Medicina Nucleare del Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Radiologiche ed Odontostomatologiche - Università di Perugia  
Presidente del Corso di Laurea in "Tecniche di Radiologia Medica per Immagini e Radioterapia" dell'Università di Perugia*

### **Prof. Cynthia Aristei**

*Direttore della Sezione di Radioterapia del Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Radiologiche ed Odontostomatologiche - Università di Perugia*

### **Prof. Luciano Lupatelli**

*Direttore della Sezione di Radiodiagnostica e Radiologia Interventistica del Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Radiologiche ed Odontostomatologiche - Università di Perugia*

Presentazione . . . . .	145
<i>R. Palumbo</i>	
Molecular Imaging with PET (Positron Emission Tomography) in the evaluation of brain tumors . . . . .	147
<i>B. Palumbo, I. Salibach, C. Tranfaglia, L. Fedeli, L. Cardinali, F. Santioni, P. Bernardini, R. Palumbo</i>	
Improvement of the quality of the Radiological Technologist practice. The experience of the Short Program of Graduation for Radiological Technologists (Radiology, Nuclear Medicine and Radiation Oncology) of the University of Perugia . . . . .	153
<i>O. Fiorucci, M. Guasticchi, F. Taraglioni, R. Palumbo</i>	

