

## Valutazione clinica di un nuovo nutraceutico multicomponente nella periartrite scapolo-omerale

### Clinical assessment of a new multicomponent nutraceutical in scapulohumeral periarthritis

#### Summary

Scapulohumeral periarthritis is a chronic arthropathy which tends to evolve. It initially consists of regressive alterations in the articular cartilage and subsequently in changes in the other structures which make up the joint (bone tissue, synovial fluid and capsule). Its clinical symptoms are pain, functional limitation, and defective posture: as a rule all three appear some time after the initial anatomopathological alterations of the cartilage. To this day, there are no resolving pharmacological treatments, but the role of substances able to improve the trophism of fleshy tissues (muscles, tendons, cartilage, etc.) seems to be essential.

In this controlled, randomized, open-label trial, we tested the efficacy of a multicomponent nutraceutical based on glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, a hydrolysed mixture of type II collagen and hyaluronic acid (chondrotrophic action), and L-carnitine fumarate (muscular energy metabolism) in improving functional performance and in reducing pain in patients with degenerative disease of the shoulder. Supplementation for at least eight weeks with this combination improved joint function and contributed towards decreasing pain.

Colombo N, Nucera R, Derossi D. Clinical assessment of a new multicomponent nutraceutical in scapulohumeral periarthritis. *Trends Med* 2008; 8(4):217-224.

© 2008 Pharma Project Group srl

**Nicola Colombo<sup>1</sup>, Roberto Nucera<sup>1</sup>, Daniele Derossi<sup>2</sup>**

1: U.O. Ortopedia Lanzo Hospital, Lanzo d'Intelvi (CO)

2: U.O. Ortopedia H Uboldo, Cernusco S/N (MI)

Key words:

**scapulohumeral periarthritis**

**cartilage**

**hydrolysed hyaluronic acid**

**glucosamine sulphate**

**hydrolysed type II collagen**

**L-carnitine fumarate**

**chondroitin sulphate**

La periartrite scapolo-omerale costituisce una importante causa di disabilità nella popolazione adulta, con rilevanti ricadute sia per i sistemi sanitari (consumo di risorse per accertamenti diagnostici e misure di interventi), sia per i soggetti colpiti (perdite di ore lavorative e ridotta capacità di svolgere le attività quotidiane)<sup>1,2</sup>. Studi di sorveglianza epidemiologica hanno individuato una prevalenza della patologia degenerativa della spalla prossima al 9% nella popolazione generale, con un picco nella fascia di età fra 50 e 60 anni<sup>3</sup>. La prevalenza è crescente, sia a causa dell'aumento della quota di anziani nella popolazione, sia a causa della maggior incidenza di quei fattori di rischio diversi dall'età, come l'obesità e la sedentarietà. Benché numerosi meccanismi fisiopatologici siano stati delucidati negli ultimi anni, l'eziologia, esclusi i processi infettivi ed i traumi meccanici, rimane sostanzialmente indefinita<sup>4,6</sup>.

Le prime alterazioni strutturali consistono nella necrosi delle cellule cartilaginee più superficiali e, successivamente, della matrice extracellulare. Tipica di questa fase è l'erosione e la conseguente ulcerazione della cartilagine,



**Nicola Colombo**

Unità Operativa di Ortopedia

Centro Ortopedico e Fisioterapico

Località Caslè 5

22024 Lanzo d'Intelvi (CO)

con conseguente “esposizione” dell’osso, che appare più addensato.

Nelle lesioni degenerative, la cartilagine perde le caratteristiche biologiche: diventa meno elastica e va incontro a progressiva degenerazione strutturale. La prima manifestazione di sofferenza cartilaginea è un semplice “rammollimento” della stessa, seguito da una iniziale interruzione della continuità del piano cartilagineo e poi da irregolarità sempre più importanti della superficie articolare, fino alla formazione di una vera e propria artrosi.

Ricerche di base suggeriscono che i fenomeni degenerativi a carico dei tessuti molli siano innescati e mantenuti dalla esagerata produzione di mediatori infiammatori, probabilmente in conseguenza di un iniziale insulto locale da deficit di perfusione, con potenziale ridotto apporto di O<sub>2</sub> e/o sostanze nutritive<sup>7-9</sup>. Questo meccanismo sembra confermato non solo da elevate concentrazioni di citochine infiammatorie nei tessuti molli, ma anche dalla elevata sintesi di metalloproteinasi (MMP), in particolare MMP-3 e MMP-10, potenti evocatori della risposta infiammatoria<sup>10,11</sup>.

E’ noto che le MMP sono a loro volta sintetizzate in risposta ad aumentato stress ossidativo, sicché il deficit di O<sub>2</sub> e micronutrienti sembrerebbe innescare il viraggio del metabolismo dei tessuti in senso anaerobio, con iperproduzione di Specie Reattive dell’Ossigeno (ROS)<sup>12,13</sup>.

Anche la sedentarietà e la limitazione del movimento inducono a cambiamenti degenerativi simili a quelli dell’osteoartrosi. Il condrocita ha bisogno infatti di continui stimoli meccanici per produrre proteoglicani, stimoli non solo legati al movimento ma anche all’applicazione di carichi compressivi graduati.

In definitiva, alterazioni tendinee e cartilaginee determinano riduzione della mobilità articolare e dolore, con conseguente atrofia a carico degli elementi muscolari ed ulteriore rallentamento dei processi di biosintesi cartilaginea. In tal senso, la somministrazione esogena di precursori metabolici ad azione trofica sulla cartilagine e proenergetica sul muscolo potrebbe costituire una misura di prevenzione/correzione precoce dei processi degenerativi a carico dei tessuti di sostegno e, per tali ragioni, il ruolo di queste sostanze è stato oggetto di numerose revisioni in letteratura<sup>14-16</sup>.

Sulla base dei dati fisiopatologici di cui abbiamo precedentemente riferito e di studi clinici condotti da altri Autori sull’osteotrosi dell’an-

ca e del ginocchio con condroitin solfato, glucosamina ed acido ialuronico, abbiamo voluto testare l’efficacia di un nutraceutico multicomponente a base di glucosamina solfato, condroitin solfato, miscela idrolizzata di collagene di tipo II ed acido ialuronico (azione condrotrofica) e L-carnitina fumarato (metabolismo energetico muscolare) nell’aumentare il trofismo delle cartilagini articolari e la forza contrattile in soggetti con dolore dell’articolazione scapolo-omeroale dell’arto dominante insorto in assenza di traumi e persistente da almeno tre settimane<sup>17-19</sup>.

## Disegno dello studio

Lo studio è stato condotto secondo un disegno sperimentale controllato, randomizzato, open label, tra soggetti in supplementazione attiva e il gruppo di controllo. Sono stati ammessi allo studio 126 adulti di entrambi i sessi (85 uomini e 41 donne), con diagnosi di patologia degenerativa della spalla caratterizzata da dolore di grado lieve-moderato, persistente da almeno 21 giorni, e con ridotta mobilità articolare.

## Criteri di inclusione

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione diagnostica standard, comprendente RX della spalla con proiezione di Neer e, ove necessario, ecotomografia e risonanza magnetica nucleare (RMN), secondo protocolli di screening ben codificati<sup>20,21</sup>. Questo iter diagnostico ha consentito di individuare due categorie di inclusione:

- 1) soggetti con tendinopatia calcifica di dimensioni modeste;
- 2) soggetti con lesioni parziali della cuffia dei rotatori.

Per la valutazione della funzionalità della spalla è stata adottata la scheda di Constant validata a livello internazionale<sup>22,23</sup>, che comprende, in maniera integrata, sia la soggettività algo-disfunzionale, sia gli oggettivi deficit articolari. Tutti i soggetti inclusi presentavano artrosi moderatamente compromessa (score 4-8) e forza muscolare nel range 10-20 di Constant, dolore di grado lieve-moderato (score 5-7 di Constant) e una limitazione moderata dell’attività lavorativa/ricreativa (score 1-3) (tabella 1).

Per i parametri da noi valutati, i soggetti presentavano un punteggio complessivo di 42/71. Sono stati esclusi soggetti con conformazio-

**Tabella 1.** Caratteristiche della popolazione inclusa nello studio.

Totale soggetti (n°)	126
Età media (anni)	52 ± 12.4
Maschi (n°)	94 (74.6%)
Soggetti con tendinopatia calcifica (n°)	46 (36,5%)
Soggetti con lesioni parziali cuffia rotatori (n°)	80 (63,5%)
Durata del dolore (gg)	29
<b>Funzionalità/Soggettività al basale</b>	<b>Score (media sog./totale atteso)</b>
Articolari (0=assente-10=completa)	
-Flessione	6/10
-Abduzione	7/10
-Rotazione interna	6/10
Forza totale (0-24)	16/24
Dolore (0= intenso -15=assente)	6/15
Dolore notturno (0=disturba sonno - 2=assente)	1/2
<b>Totale generale</b>	<b>42/71</b>

ne ad uncino dell'acromion (Neer 3), e/o rottura completa del sovraspinoso, quelli che necessitavano di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per la riduzione del dolore o eleggibili a trattamento chirurgico. Sono inoltre stati esclusi soggetti con ipersensibilità nota alle molecole in studio, quelli in gravidanza o a rischio di gravidanza e quelli con gravi comorbilità metaboliche e cardiovascolari (diabete mellito, malattia aterosclerotica etc).

### **Durata ed obiettivi**

Lo studio ha avuto una durata media di 62 giorni (54-65 gg) ed i soggetti sono stati assegnati ad uno dei due bracci in base ad una lista di randomizzazione. I soggetti assegnati al braccio in trattamento (n°=61) dovevano assumere, per almeno 60 giorni, un nutraceutico multicomponente a base di 5 principi attivi:

- glucosamina solfato (500 mg);
- condroitin solfato (460 mg);
- miscela idrolizzata di collagene di tipo II idrolizzato (210 mg) e acido ialuronico (30 mg);
- L-carnitina fumarato (345 mg pari a 200 mg di L-carnitina).

Il preparato si presenta sotto forma granulare, solubile in acqua, confezionato in bustine singole da 3,5 g cadauna. Il dosaggio era costituito da 1 bustina/die, da sciogliere in acqua e da assumere dopo la prima colazione.

A ciascun soggetto sono state assegnate 65 bustine e, di quelle (eventualmente) non utilizzate è stata chiesta la restituzione, al fine di monitorare il reale consumo del prodotto durante il ciclo di studio. I soggetti che ricadevano nel braccio di controllo (n°=65) ricevevano

tutte le misure di supporto fisico previste dagli standard assistenziali, analogamente ai trattati. Era consentito l'utilizzo di ghiaccio locale per 20 minuti prima di coricarsi nei casi di dolore intenso alla fine della giornata lavorativa. Il numero di applicazioni di ghiaccio doveva essere annotato.

Non era consentito alcun trattamento antalgico (FANS o paracetamolo) e, ove l'assunzione sporadica di tali farmaci si fosse resa necessaria, dovevano essere annotati i singoli episodi e le quantità di farmaco assunte per singolo episodio.

### **Criteri di valutazione della risposta**

Gli obiettivi dello studio erano valutare l'efficacia del nutraceutico multicomponente in termini di:

- 1) miglioramento della mobilità articolare;
- 2) aumento della forza muscolare;
- 3) riduzione della sintomatologia dolorosa.

Gli eventuali benefici del supplemento nutrizionale sono stati valutati sempre con la scheda di Constant: questa scheda si basa su quattro parametri, ma nel nostro caso le attività quotidiane non sono state valutate perchè poco rappresentative, tranne che per il dolore notturno. Sono quindi state misurate 4 variabili:

- 1) articolari, in flessione ed abduzione, misurata con scala a punti da 0 (totalmente compromessa - angolo < 30°) a 10 (normale - angolo > 150°);
- 2) forza muscolare, misurata con punteggio da 0 (nulla) a 24 (normale);
- 3) dolore diurno, misurato con punteggio da 0 (dolore intenso) a 15 (dolore assente);
- 4) dolore notturno.

I valori registrati al basale sono riportati in tabella 1.

La valutazione funzionale secondo Constant è stata eseguita al basale ed al termine del trial, ai giorni 58-71 dall'inizio dello studio, con una mediana di 62 giorni di trattamento.

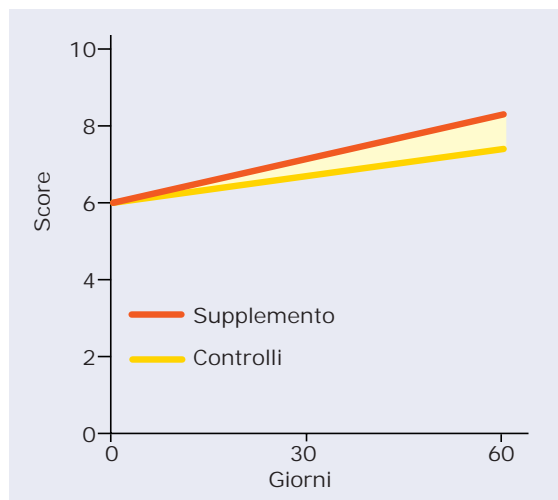
## Risultati

Dei 126 soggetti inclusi, 7 non sono risultati valutabili o perché "persi" al follow-up o perché l'assunzione del nutraceutico multicomponente in esame non era avvenuta secondo le indicazioni fornite: 5 soggetti appartenevano al gruppo in trattamento e 2 al gruppo di controllo. Complessivamente, sono risultati valutabili 119 casi, 56 del gruppo in trattamento e 63 del gruppo di controllo.

### Articolarità

Il miglioramento della funzionalità articolare costituisce il punto critico di tutti i trattamenti oggi disponibili, siano essi sistemici, siano essi fisici (laser terapia, ultrasuoni ad alta frequenza, etc). Mentre infatti il dolore può essere ridotto con maggior facilità e rapidità, il recupero funzionale è generalmente più lento e modesto. Nella popolazione da noi valutata l'integrazione con condrotrofici, utili per il riequilibrio del pool metabolico-cartilagineo, associati ad L-carnitina fumarato come valido contributo al recupero del metabolismo e trofismo muscolare, ha migliorato la mobilità articolare in flessione ed abduzione, passando da un angolo intorno a 100° (score pari a 6/10) misurato al

**Figura 1.** Mobilità articolare secondo Constant dopo supplementazione.



basale ad un angolo prossimo a 140° (score pari ad 8/10) alla valutazione finale, sia in abduzione che in flessione, con un guadagno maggiore per quest'ultimo tipo di movimento (miglioramento di 2 punti su 10) (figura 1).

Non è stato invece osservato alcun miglioramento significativo della capacità di rotazione verso l'interno. Una verifica *a posteriori* ha permesso di evidenziare che il deficit rotatorio persisteva soprattutto nei soggetti che presentavano alla diagnosi lesione parziale del tendine del sopraspinoso, la maggior parte di quelli inclusi in questo studio (80/126).

### Forza muscolare

La capacità di levare il braccio contro gravità o contro la resistenza esercitata da pesi è garantita dai quattro muscoli della cuffia e dal deltoide, ad essa sinergico. La misurazione della forza muscolare secondo Constant si avvale di un apposito dinamometro attraverso il quale il braccio esercita una forza crescente a step di 0.5 kg fino ad un massimo di 12 kg. A ciascun peso di 0.5 kg si assegna 1 punto, per un massimo di 24 punti. Il punteggio medio misurato al basale, era pari a 16 punti, un valore che può essere tradotto, in termini percentuali, con una forza pari al 66% del valore ottimale (16/24x100). Un deficit di questo tipo può essere giudicato di grado moderato.

Il follow-up completo condotto al termine dello studio (valutazione finale di Constant), ha evidenziato nei soggetti in trattamento, un punteggio medio di 20/24 punti, pari all'83% della capacità contrattile massimale, con un guadagno del 16.7% rispetto al basale (figura 2). Questo guadagno è risultato al limite della significatività statistica ( $p=0.056$ ).

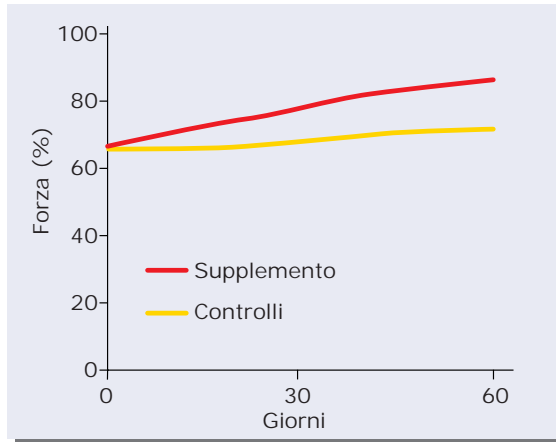
Tuttavia, nel gruppo di controllo il guadagno della forza muscolare non è risultato rilevante, passando da uno score di 16 punti al basale a 17 punti alla fine del trial.

Il risultato della supplementazione sulla capacità muscolare e conseguente recupero della funzionalità articolare è a nostro parere sia il frutto dell'azione ben nota della L-carnitina, sia dell'effetto sinergico di tutti i principi attivi presenti nella formulazione che, congiuntamente, hanno migliorato il trofismo complessivo tissutale.

### Dolore

La dolorabilità generale è risultata ridotta nei soggetti in trattamento rispetto ai controlli.

**Figura 2.** Effetto sinergico di sostanze ad azione condrotrofica e metabolico-muscolare sulla forza di elevazione del braccio.



A fronte di uno score basale pari a 6 punti su un totale di 15 (dolore moderato-lieve), i soggetti in trattamento presentavano al termine del ciclo uno score pari a 11/15 (lieve-assente), a fronte di un punteggio pari a 8/15 registrato nei controlli (dolore moderato-lieve). È utile ricordare che la scala di Constant è di tipo inverso, associa cioè ad un aumento dello score una riduzione della sintomatologia.

Se questi dati sono espressi in valori percentuali, si ottiene una riduzione del dolore del 33% registrato nei soggetti in trattamento rispetto al basale, un valore significativamente maggiore di quello registrato nei controlli (-13%,  $p < 0.05$ ) (figura 3).

Nonostante l'esiguità del campione, la somministrazione dell'associazione in esame ha mostrato di ridurre la dolorabilità generale del 20% rispetto ai controlli e di oltre il 30% rispetto al basale ( $p < 0.05$ ). Questi risultati sono stati ottenuti a parità di altri trattamenti riabilitativi. Va inoltre sottolineato che solo 6/56 soggetti valutabili nel braccio attivo (10.7%) hanno assunto analgici, mentre tale misura si è resa necessaria in 11/63 soggetti del braccio di controllo (17.4%), con una quantità complessiva 2.5 volte maggiore di dosi assunte: 51 dosi nei soggetti in trattamento contro 121 dosi nei controlli (figura 4). Anche l'utilizzazione del ghiaccio è stata significativamente maggiore nei controlli (19/56 soggetti per complessive 152 applicazioni) rispetto ai trattati (8/63 soggetti per complessive 42 applicazioni).

Complessivamente, la supplementazione con una formulazione bilanciata di sostanze ad azione condrotrofica, che favorisce il riequi-

librio del pool metabolico cartilagineo, con in più un acceleratore del metabolismo energetico muscolare, ha ridotto significativamente il dolore articolare ed il consumo di antinfiammatori.

## Tollerabilità

L'associazione utilizzata in questo studio è costituita da molecole somministrate da molti anni, singolarmente o congiuntamente in trial clinici controllati, e sempre con successo sia sotto il profilo dell'efficacia sia sotto quello della maneggevolezza<sup>24,25</sup>.

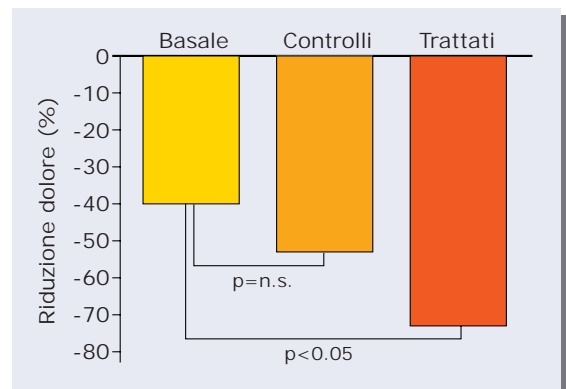
Nessuno dei soggetti trattati con il nutraceutico multicomponente ha interrotto/ridotto l'assunzione programmata.

Complessivamente sono state restituite 75 bustine, da 3 dei 5 soggetti del braccio attivo che non hanno assunto il prodotto con regolarità perché poco collaborativi e, per tale motivo, sono stati esclusi dalla valutazione finale. Altri 2 casi del braccio in supplementazione sono stati esclusi dalla valutazione finale perché non erano note le quantità di analgico assunte; per lo stesso motivo sono stati esclusi dalla valutazione finale anche 2 soggetti del gruppo di controllo.

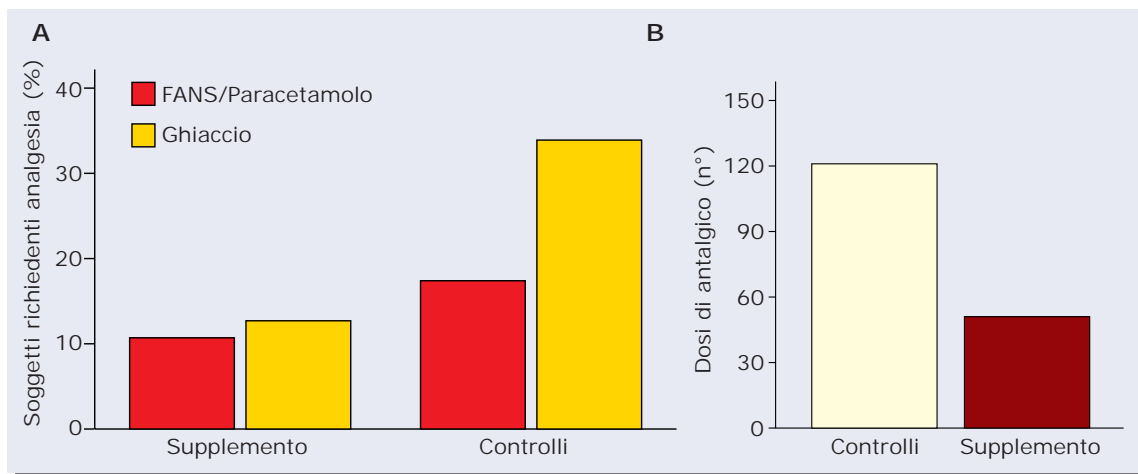
## Discussione

La periartrite scapolo-omerale rimane ad oggi sostanzialmente refrattaria alla maggior parte dei trattamenti disponibili e, una volta che si è instaurata, il decorso è segnato da cronicità con crisi di riacutizzazione<sup>26,27</sup>. Salvo i soggetti candidati a trattamento chirurgico, le misure mediche sono per lo più conservative, con blandi ed appropriati esercizi fisici e manipolazioni

**Figura 3.** Effetti a due mesi sull'intensità del dolore della somministrazione di sostanze ad azione condrotrofica e metabolico-muscolare.



**Figura 4.** Impiego di analgici per il controllo del dolore registrato in circa 8 settimane di follow-up. Nel pannello A sono riportate le percentuali di soggetti che hanno richiesto analgesia (ghiaccio, antidolorifici). Nel pannello B sono riportate le dosi di antidolorifici assunte dai due gruppi.



osteopatiche. La laser-terapia a bassa energia nelle tendiniti infiammatorie e la litotrixxia extracorporea con ultrasuoni (Extracorporeal Shock-Wave Therapy -ESWT-) per le tendiniti calcifiche, costituiscono i trattamenti fisici più recenti per ridurre il dolore e migliorare la mobilità<sup>28-31</sup>.

Tuttavia, qualunque misura fisica o manipolazione osteopatica che non si accompagni ad un miglioramento del trofismo dei tessuti molli (muscoli, cartilagine, tendini, ecc) andrà ad agire su tessuti in sofferenza cronica per apporto sub-ottimale di molecole essenziali per il rispettivo turn-over metabolico<sup>32,33</sup>.

Ogni tessuto dell'organismo, ai fini dello svolgimento delle proprie funzioni fisiologiche, deve mantenere il proprio equilibrio omeostatico. Detto in altri termini, è fondamentale che ogni tessuto abbia a disposizione tutti i nutrienti necessari per la produzione di energia e per il turnover dei diversi substrati. Bisogna aggiungere che le articolazioni non sono strutture statiche, anzi si può dire che si degradano ugualmente anche quando rimangono in condizioni di inattività, perché l'assenza di movimento non può più contribuire al mantenimento dell'omeostasi cartilaginea.

Ecco allora emergere un'altra componente indispensabile al trofismo cartilagineo: l'attività motoria. Le sollecitazioni meccaniche e pressorie a cui generalmente un'articolazione viene sottoposta durante il movimento, rappresentano infatti uno stimolo alla sintesi e al rinnovamento della matrice e dei suoi costituenti fondamentali. Come si può spesso os-

servare nella pratica quotidiana, i processi degenerativi a carico delle articolazioni e i fenomeni correlabili all'invecchiamento, diventano i principali catalizzatori di un susseguirsi di alterazioni che si amplificano e si alimentano reciprocamente, con la cartilagine articolare che si riduce di spessore e diviene metabolicamente carente ed alterata.

Il dolore e la conseguente limitazione funzionale, determinano una progressiva riduzione dell'escursione articolare e del movimento, favorendo l'instaurarsi di un circolo vizioso che si ripercuote anche sulla componente muscolare. L'indebolimento della muscolatura, il rallentamento dell'attività metabolica cartilaginea e lo squilibrio osmotico, inducono il rilascio di mediatori flogistici che promuovono la formazione di edema e l'ulteriore degradazione della cartilagine, aggravando il quadro clinico e compromettendo nel tempo la funzionalità articolare.

Nel supporto polivalente utilizzato in questo studio sono presenti i precursori metabolici più importanti per contrastare i processi degenerativi a carico della cartilagine e del tessuto muscolare e favorire il recupero del corretto funzionamento delle strutture articolari.

Nella cartilagine articolare è fondamentale il collagene di tipo II, che costituisce il 60% della matrice, la cui funzione prevalente è non soltanto quella di garantire coesione ed elasticità ma anche di favorire la rigenerazione. Diversi studi clinici e sperimentali hanno dimostrato che l'acido ialuronico ed i suoi derivati di sintesi (ialuronani) esercitano importanti effetti sulla struttura visco-elastica della cartilagine e

determinano significativa riduzione del dolore quando somministrati in soggetti con osteoartrite, un effetto da attribuirsi presumibilmente all'attività anti-infiammatoria indiretta derivante dall'inibizione di alcune citochine e metalloproteinasi<sup>34-36</sup>.

Il collagene di tipo II e l'acido ialuronico presenti nel multicomponente valutato in questo studio sono in forma idrolizzata e con i singoli componenti in proporzioni fisiologiche. La presenza di collagene di tipo II ed acido ialuronico in forma idrolizzata sembra svolgere un ruolo rilevante nel mantenimento delle proprietà meccaniche del collagene (elasticità, viscosità e resistenza alla trazione) e per favorire la riparazione dei tessuti lesi<sup>33,37,38</sup>.

Inoltre, l'acido ialuronico idrolizzato, formato da segmenti molecolari di dimensioni più piccole (1.500-2.500 dalton), può rappresentare un vantaggio in termini di incorporazione ed utilizzazione nella cartilagine rispetto alla macromolecola presente in molti composti farmaceutici e nutraceutici (costituita da un'ingombrata e voluminosa catena lineare disaccaridica, difficilmente assorbibile dalla cartilagine come tale). Inoltre, la glucosamina solfato è il substrato preferito per la biosintesi delle catene di glicosaminoglicani ed altri proteoglicani

ni della cartilagine: il suo ruolo nel metabolismo cartilagineo è stato documentato da numerosi studi clinici e sperimentali<sup>39,40</sup>.

Il condroitin solfato e la glucosamina, in associazione, posseggono un effetto sinergico e si sono dimostrati efficaci sia nel rallentare la progressione dell'osteoartrite sia nel migliorare la sintomatologia, ed entrambi sono considerati SYSADOA (SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis), a testimonianza che l'effetto sintomatico (dolore) è relativamente precoce, mentre quello funzionale si manifesta a più lungo termine<sup>39,41-43</sup>.

Complessivamente, si tratta quindi di sostanze collaudate da una lunga esperienza clinica. Nello studio qui presentato si è scelta una somministrazione della durata di circa otto settimane, ma trattandosi di integratori ad azione metabolica che devono intervenire su processi degenerativi a decorso cronico, andrebbe considerata l'opportunità di somministrazioni cicliche a più lungo termine.

Dalle considerazioni messe in evidenza si delinea il razionale di un approccio integrato che miri ad intervenire in modo sinergico e con il duplice obiettivo di riequilibrare il metabolismo cartilagineo e migliorare l'attività muscolare. **ITM**

## Bibliografia

1. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME. Indirect and nonmedical costs among people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared with nonarthritic controls. *J Rheumatol* 1997; 24:43-48.
2. Rabenda V, Manette C, Lemmens R, et al. Direct and indirect costs attributable to osteoarthritis in active subjects. *J Rheumatol* 2006; 33:1152-1158.
3. Makela M, Heliövaara M, Sainio P, et al. Shoulder joint impairment among Finns aged 30 years or over: prevalence, risk factors and co-morbidity. *Rheumatology* 1999; 38:656-662.
4. Mandelbaum B, Waddell D. Etiology and pathophysiology of osteoarthritis. *Orthopedics* 2005; 28: (Suppl. 2):s207-s214.
5. Iannone F, Lapadula G. The pathophysiology of osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15:364-372.
6. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology* 2002; 39:237-246.
7. Altindag O, Erel O, Aksoy N, et al. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2007; 27:339-344.
8. Fraser A, Fearon U, Billingham RC, et al. Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans: relationship to mediators of systemic and local inflammation. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3085-3095.
9. Martin JA, Buckwalter JA. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontology* 2002; 3:257-264.
10. Blom AB, van Lent PL, Libregts S, et al. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: involvement of matrix metalloproteinase 3. *Arthritis Rheum* 2007; 56:147-157.
11. Dodge GR, Jimenez SA. Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11:424-432.
12. Tiku ML, Narla H, Jain M. Glucosamine prevents in vitro collagen degradation in chondrocytes by inhibiting advanced lipoxidation reactions and protein oxidation. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9(4):R76.
13. Yudoh K, Nguyen T, Nakamura H, et al. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R380-R391.
14. Deal CL, Moskowitz RW. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. *Rheum*

- Dis Clin North Am. 1999; 25(2):379-95.
15. **Kato Y, Nakamura S, Nishimura M.** Beneficial actions of hyaluronan (HA) on arthritic joints: effects of molecular weight of HA on elasticity of cartilage matrix. *Biorheology* 2006; 43:347-354.
  16. **Phoon S, Manolios N.** Glucosamine. A nutraceutical in osteoarthritis. *Aust Fam Physician* 2002; 31:539-541.
  17. **Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al.** Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006 23; 354:795-808.
  18. **Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C.** Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2002; 162:292-298.
  19. **Petrella RJ.** Hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: long-term outcomes from a naturalistic primary care experience. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84:278-83; quiz 284, 293.
  20. **Lyons AR, Tomlinson JE.** Clinical diagnosis of tears of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74:414-415.
  21. **Gomoll AH, Katz JN, Warner JJ.** Rotator cuff disorders: recognition and management among patients with shoulder pain. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:3751-3761.
  22. **Grassi FA, Tajana MS.** The normalization of data in the Constant-Murley score for the shoulder. A study conducted on 563 healthy subjects. *Chir Organi Mov* 2003; 88:65-73.
  23. **Walton MJ, Walton JC, Honorez LA, et al.** A comparison of methods for shoulder strength assessment and analysis of Constant score change in patients aged over fifty years in the United Kingdom. *J Shoulder Elbow Surg* 2007; 16:285-289.
  24. **Richy F, Bruyere O, Ethgen O, et al.** Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163:1514-1522.
  25. **Sakurauchi Y, Matsumoto Y, Shinzato T, et al.** Effects of L-carnitine supplementation on muscular symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:258-264.
  26. **Dalton SE.** The conservative management of rotator cuff disorders. *Br J Rheumatol* 1994; 33:663-667.
  27. **Fukuda H.** The management of partial-thickness tears of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85:3-11.
  28. **Bingöl U, Altan L, Yurtkuran M.** Low-power laser treatment for shoulder pain. *Photomed Laser Surg* 2005; 23:459-464.
  29. **Ebenbichler GR, Erdogmus CB, Resch KL, et al.** Ultrasound therapy for calcific tendinitis of the shoulder. *N Engl J Med* 1999; 340:1533-1538.
  30. **Pan PJ, Chou CL, Chiou HJ, et al.** Extracorporeal shock wave therapy for chronic calcific tendinitis of the shoulders: a functional and sonographic study. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84:988-993.
  31. **Speed CA, Richards C, Nichols D, et al.** Extracorporeal shock-wave therapy for tendonitis of the rotator cuff. A double-blind, randomised, controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84:509-512.
  32. **Riley GP, Harrall RL, Constant CR, et al.** Tendon degeneration and chronic shoulder pain: changes in the collagen composition of the human rotator cuff tendons in rotator cuff tendinitis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:359-366.
  33. **Sakai K, Kimata K, Sato T, et al.** Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-1 plays a critical role in chondroitin sulfate synthesis in cartilage. *J Biol Chem* 2007; 282:4152-4161.
  34. **Balazs EA.** Analgesic effect of elastoviscous hyaluronan solutions and the treatment of arthritic pain. *Cells Tissues Organs* 2003; 174:49-62.
  35. **Sun SF, Hsu CW, Hwang CW, et al.** Hyaluronate improves pain, physical function and balance in the geriatric osteoarthritic knee: a 6-month follow-up study using clinical tests. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14:696-701.
  36. **Takahashi K, Goomer RS, Harwood F, et al.** The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-1beta(IL-1beta), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7:182-190.
  37. **Bassleer C, Rovati L, Franchimont P.** Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:427-434.
  38. **Reginster JY, Bruyere O, Neuprez A.** Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology* 2007; 46:731-735.
  39. **Watanabe H, Yamada Y, Kimata K.** Roles of aggrecan, a large chondroitin sulfate proteoglycan, in cartilage structure and function. *J Biochem* 1998; 124:687-693.
  40. **Christgau S, Henrotin Y, Tankó LB, et al.** Osteoarthritic patients with high cartilage turnover show increased responsiveness to the cartilage protecting effects of glucosamine sulphate. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:36-42.
  41. **Bucsi L, Poór G.** Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (Suppl A):31-36.
  42. **Tat SK, Pelletier JP, Vergés J, et al.** Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the proresorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R117.
  43. **Mazières B, Hucher M, Zaïm M, et al.** Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:639-645.