

La condroprotezione nella terapia dell'osteoartrosi: utilità dell'associazione tra acido ialuronico e condroprotezione orale

Chondroprotection in osteoarthritis therapy: usefulness of the association between hyaluronic acid and oral chondroprotection

Alessandro De Ponti, Valerio Sansone

Clinica Ortopedica dell'Università degli Studi di Milano, IRCCS Ospedale Galeazzi, Milano

Riassunto

Le strategie di trattamento dell'osteoartrosi (OA) includono terapie non farmacologiche e farmacologiche. Tra le terapie farmacologiche, gli analgesici e i farmaci antinfiammatori non steroidei sono le più comuni opzioni.

I farmaci sintomatici ad azione lenta per l'osteoartrosi (SYSADOA) sono una classe importante nell'armamentario terapeutico dell'OA, avendo dimostrato di alleviare i sintomi del dolore e del deterioramento funzionale; inoltre presentano alcune evidenze di un effetto modificante la malattia a lungo termine e un eccellente profilo di sicurezza e tollerabilità. Per il loro effetto di protezione sulle articolazioni, sono stati anche denominati condroprotettori.

In questa review vengono discusse le evidenze a sostegno della viscosupplementazione (cioè la somministrazione intrarticolare) con acido ialuronico e di alcune sostanze orali ad azione condroprotettiva, con particolare attenzione agli studi condotti sull'associazione tra i due tipi di trattamento.

Parole chiave: acido ialuronico, viscosupplementazione, condroprotezione, condroitinsolfato, glucosamina, collagene di tipo II

Summary

Treatment strategies for osteoarthritis (OA) include pharmacological and non-pharmacological therapies. Among drugs, analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs are the most common options.

Slow-acting symptomatic drugs for osteoarthritis (SYSADOA) are an important class in the therapeutic armamentarium of OA, having been shown to relieve pain and functional deterioration; they also exhibit some evidence of a long-term disease-modifying effect and an excellent safety and tolerability profile. Because of their protective effect on the joints, they have also been called chondroprotectors.

This review discusses the evidence in support of viscosupplementation (i.e. intra-articular administration) with hyaluronic acid, as well as of some oral substances with a chondroprotective action, with particular attention to the studies conducted on the association between the two types of treatment.

Key words: hyaluronic acid, viscosupplementation, chondroprotection, chondroitin sulfate, glucosamine, type II collagen

Ricevuto: 13 settembre 2021
Accettato: 29 settembre 2021

Corrispondenza

Alessandro De Ponti

Clinica Ortopedica dell'Università degli Studi di Milano, IRCCS Ospedale Galeazzi, Milano
E-mail: alexdeponti@hotmail.com

Conflitto di interessi

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

Come citare questo articolo: De Ponti A, Sansone V. La condroprotezione nella terapia dell'osteoartrosi: utilità dell'associazione tra acido ialuronico e condroprotezione orale. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2021;47:305-318; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-365>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

Le strategie di trattamento dell'osteoartrosi (OA) includono terapie non farmacologiche e farmacologiche¹. Tra le terapie farmacologiche, gli analgesici e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono le più comuni opzioni^{1,2}. I farmaci sintomatici ad azione lenta per l'OA (SYSADOA) sono una classe importante nell'armamentario terapeutico dell'OA, avendo dimostrato di alleviare i sintomi del dolore e del deterioramento funzionale; inoltre presentano alcune evidenze di un effetto modificante la malattia a lungo termine e un eccellente profilo di sicurezza e tollerabilità³⁻⁵. Per il loro effetto di protezione sulle articolazioni, sono stati anche denominati condroprotettori. Le principali sostanze ad effetto condroprotettivo sono il condroitinsolfato (CS), la glucosamina (GA), il collagene di tipo II e l'acido ialuronico (HA).

Mentre CS e GA sono ben assorbiti a livello gastrointestinale, HA per il suo elevato peso molecolare (PM) è stato principalmente somministrato per via intraarticolare. La somministrazione locale di HA è stata denominata viscosupplementazione (VS), in quanto si ritiene che sia in grado di ripristinare le proprietà reologiche del liquido sinoviale^{6,7}. Recentemente HA è stato proposto in formulazioni orali.

In questa review verranno discusse le evidenze a sostegno della VS con HA e di alcune sostanze ad azione condroprotettiva, con particolare attenzione agli studi condotti sull'associazione tra i due tipi di trattamento.

Fisiopatologia dell'osteoartrosi

Per molti decenni l'OA è stata considerata dalla comunità scientifica come un processo di "usura e degenerazione". Oggi si definisce come una patologia poliorganica di tipo infiammatorio e biomeccanico⁸⁻¹¹. L'OA viene considerata ormai come una malattia eterogenea, con una varietà di espressioni fisiopatologiche cui corrispondono diversi fenotipi, molti dei quali possono sovrapporsi nello stesso paziente⁸. Teoricamente ciascun fenotipo può essere individuato e trattato in maniera diversa, potendo quindi pensare a terapie mirate specifiche (per esempio destinate maggiormente a contrastare l'infiammazione, oppure a inibire il processo autoimmunitario alla base della malattia). Altri pazienti, infine, avrebbero minori probabilità di rispondere a una terapia farmacologica mirata e potrebbero beneficiare soltanto di terapie palliative antidolorifiche. Si ritiene che i vari fenotipi di OA, pur presentando differenze importanti, probabilmente condividano elementi chiave come invecchiamento, fattori biomeccanici⁹ e alterazioni metaboliche¹¹. Questa nuova consapevolezza apre importanti riflessi sulle strategie terapeutiche.

Viscosupplementazione con acido ialuronico

L'HA è un glicosaminoglicano complesso composto da diverse unità disaccaridiche (acido β -1,4-D-glucuronico e β -1,3-N-acetilglucosammina) con un PM variabile fra 100 e 10.000 kDa in funzione del tessuto¹². È un polimero metabolicamente attivo, con una emivita di 1-30 settimane nelle articolazioni. In un giorno, circa 5 grammi di HA vengono sintetizzati ed eliminati dal corpo di un uomo di 70 kg: tale quantitativo è pari a un terzo del totale di HA presente nell'organismo. La sua distribuzione nel corpo umano è molto ampia (articolazioni, cute, occhio e altri organi e tessuti dell'organismo), anche se è prevalentemente localizzata nella matrice extracellulare e nei fluidi corporei.

HA rappresenta il maggiore costituente del liquido sinoviale e della cartilagine, dove svolge un importante ruolo di regolazione dell'omeostasi articolare¹³.

L'HA ha un'eccellente viscoelasticità, un'elevata capacità di ritenzione dell'umidità, un'elevata biocompatibilità e proprietà igroscopiche^{13,14}. Avendo queste proprietà, HA agisce come lubrificante, ammortizzatore, stabilizzatore della struttura articolare e regolatore del bilancio idrico e della resistenza del flusso. In effetti, grazie alle caratteristiche di viscosità ma anche di elasticità, si ritiene che HA agisca maggiormente come lubrificante viscoso nei movimenti lenti e come ammortizzatore nei movimenti veloci.

All'interno della cavità articolare, le molecole di HA sono prevalentemente sintetizzate dai sinoviociti di tipo B. L'HA è catabolizzato dalle ialuronidasi e si ritiene che il PM dell'HA a livello articolare diminuisca con l'età^{13,14}.

La somministrazione esogena intrarticolare di HA, detta VS, riconosce un'azione biodinamica individuabile in due momenti e processi diversi in sede articolare (Tab. I)¹⁵:

1. azione biomeccanica: si realizza inizialmente dopo l'iniezione locale di HA di adeguato PM con un ripristino della elastoviscosità, nonché delle proprietà fisiologiche di lubrificazione e di *shock absorber* proprie del liquido sinoviale;
2. azione fisiologica, che persiste nel tempo: legandosi a recettori specifici (jaloaderine), l'HA può moderare diverse funzioni cellulari, fra cui la migrazione, la proliferazione e l'endocitosi.

Il razionale del suo impegno si è arricchito negli ultimi tempi di nuove evidenze sempre più dettagliate, in particolare nei meccanismi di azione¹⁶⁻²⁰. L'HA agisce infatti: 1) sull'osso subcondrale, condizionandone la densità e lo spessore attraverso la soppressione di alcune specifiche metalloproteasi (MMP-13) e interleuchine (IL-6)^{16,17}; 2) sul dolore, per azione diretta su specifici recettori presenti sulle terminazioni nervose a livello articolare, oltre

Tabella I. Effetti farmacodinamici della somministrazione intrarticolare di HA (da Curran 2010, mod.)¹⁵.

Effetti biomeccanici
<ul style="list-style-type: none"> • Migliora viscoelasticità del liquido sinoviale • Aumenta lubrificazione articolare • Riveste superficie articolare cartilaginea
Effetti analgesici
<ul style="list-style-type: none"> • Riduce attività algogena neuromediata • Riduce dolore prostaglandina - o bradichinina-mediato
Effetti antinfiammatori
<ul style="list-style-type: none"> • Riduce livelli di mediatori infiammatori inclusa prostaglandina E2 • Diminuisce chemiotassi leucocitaria • Sottoregolazione TNFalfa
Effetti antiossidanti
<ul style="list-style-type: none"> • Riduce specie reattive all'ossigeno e protegge da danno ossidativo • Protegge il DNA contro il danno ossidativo
Effetti condroprotettivi
<ul style="list-style-type: none"> • Stimola produzione di acido ialuronico endogeno e biosintesi di componenti extra matrice • Previene penetrazione di fibronectina attraverso rivestimento superficiale sulla matrice cartilaginea • Protegge contro apoptosi condrocitaria • Diminuisce rilascio di acido arachidonico dai fibroblasti • Inibisce degradazione cartilaginea riducendo la produzione e l'attività di MMP e ADAMTS • Inibisce degradazione cartilaginea inibendo l'espressione del mRNA per il recettore PPAR-γ

TNFalfa: *tumor necrosis factor-alfa*; DNA: acido desossiribonucleico; MMP: *matrix metalloproteinase*; ADAMTS: *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*; mRNA: acido ribonucleico messaggero; PPAR: *peroxisome proliferator-activated receptor*.

che per azione sui canali ionici attivati dai movimenti di stiramento (*stretch-activated ion channels*)^{16,18} e per un effetto inibitorio sulla prostaglandina E2 (PGE2), dotata di attività "pain enhancer"¹⁹; 3) sulla condroprotezione, che si esplica con la riduzione dell'apoptosi condrocitaria e lo stimolo alla proliferazione dei condrociti¹⁶; 4) sull'infiammazione locale, per inibizione di diversi mediatori proinfiammatori attivi nell'artrosi (NF-kB, IL-1b, TNF-beta, IL-6, IL-33)^{16,17,20}; 5) sulla sintesi di proteoglicani e glicosaminoglicani (GAG), stimolandone la sintesi, incrementando i GAG endogeni e favorendone la liberazione appena dopo la loro sintesi nella matrice extra-condrocitaria^{16,21}.

Farmacocinetica dell'HA

Per quanto riguarda le proprietà farmacocinetiche, nel coniglio l'HA mostra un'emivita di permanenza intrarticolare di 20 ore [dati FDA]. L'emivita è più lunga nei preparati con HA ad alto PM (NIH StatPearls: Hyaluronic acid. Consultabile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482440>). Il tasso di ritenzione locale dell'HA dopo una singola somministrazione intrarticolare è pari al 43% dopo 24 ore²². Tale tasso è superiore rispetto a quello degli steroidi idrosolubili, che scompaiono completamente dopo 24 ore.

La viscosupplementazione con HA nell'OA del ginocchio

Le evidenze sul possibile ruolo della VS con HA nell'OA del ginocchio sono state recentemente riassunte da Maheu et al.²³, che hanno identificato 17 meta-analisi di trial clinici randomizzati (RCT) che hanno valutato l'efficacia dell'HA intrarticolare rispetto al placebo nel trattamento dei sintomi dell'OA del ginocchio, di cui 13 erano positive per un beneficio del trattamento dell'HA, 2 hanno mostrato un effetto intermedio e 2 un effetto negativo (Tab. II). In modo evidente, le 17 meta-analisi hanno rilevato un effetto positivo per l'uso di HA intrarticolare rispetto al placebo, con una dimensione dell'effetto (ES) compresa tra 0,30 e 0,40 superiore a quella dell'"effetto placebo". Altre 3 meta-analisi hanno confrontato l'efficacia dell'HA intrarticolare rispetto ad altri trattamenti e questi studi hanno dimostrato che l'HA era efficace quanto i FANS nell'alleviare il dolore, assicurando un beneficio più duraturo rispetto ai corticosteroidi intrarticolari (IA) dalla settimana 8 in poi. L'*Italian Society of Muscles, Ligaments and Tendons* (ISMULT) nelle sue ultime raccomandazioni del 2018 sull'uso dell'HA per via iniettiva nell'OA del ginocchio (Tab. III) sostiene che la somministrazione intrarticolare di HA è fortemente raccomandata per i suoi effetti antalgici e di possibile modificazione della malattia²⁴. L'evidenza sembra maggiore per i pazienti con OA lieve-moderata (Kellgren/Lawrence II-III). Inoltre, la VS con HA può ritardare la necessità di un intervento di sostituzione protesica del ginocchio.

Le ultime linee guida dell'*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO)²⁵ sostengono che l'HA intrarticolare può essere una buona alternativa ai FANS per l'OA del ginocchio, con un profilo di sicurezza più favorevole, soprattutto per i pazienti più anziani o in quelli a maggior rischio di eventi avversi indotti dai FANS. La VS con HA intrarticolare è un trattamento efficace per l'OA del ginocchio con effetti benefici sul dolore, sulla funzione e sulla valutazione globale del paziente.

Secondo le ultime linee guida OARSI²⁶, l'uso di corticoste-

Tabella II. Meta-analisi dell'efficacia dell'HA intrarticolare (IAHA) nell'OA del ginocchio (da Maheu et al., 2019, mod) ²³.

Studio: autore (anno)/ dettagli analisi	Numero di studi analizzati	Outcome principale	Risultati: quantificazione dell'effetto (IC) al 95%	Conclusioni
IAHA vs placebo Lo G.H. (2003)	22	Variazione del dolore al M1 4 SMD	ES: 0,32 (0,17-0,47)	Intermedio (effetto positivo ma preoccupazione sul possibile bias da pubblicazione)
Wang C.T. (2004)	20	Variazioni di Dolore/ Funzione	Significativo miglioramento di dolore e funzione	Positivo
Arrich J. (2005) vs placebo	22	Dolore durante il movimento VAS	Variazione media: -7 mm a W22-30	Negativo (non raggiunge una differenza clinicamente significativa di -15 mm di VAS)
Modawal A. (2005)	11	Dolore VAS	Differenza tra gruppi: -18 mm a W8-12	Positivo (considerato come effetto moderato rispetto al placebo)
Bellamy N. (2006)	40	Dolore/Funzione (WMD o SMD)	Riduzione da -28% a 54% del dolore a W5-13	Positivo
Strand V. (2006)	5	Dolore/Funzione (Lesquesne score)	ES: 0,20	Positivo
Bannuru R.R. (2011) Therapeutic trajectory vs placebo	54	Variazione del dolore dal basale SMD	ES: 0,46 (0,28-0,65) a W8 0,21 (0,10-0,31) fino a W24	Positivo
Colen S. (2012)	74	Variazione del dolore rispetto al basale	Dolore -30% rispetto al placebo IA (WMD -10 mm alla VAS)	Intermedio (effetto del HA non considerato conclusivo dovuto al notevole effetto placebo)
Rutjes (2012)	71	Variazione del dolore vs controllo all'endpoint SMD	ES: -0,37 (-0,46--0,28)	Positivo (ma di moderato beneficio e con problemi di sicurezza)
Miller L.E. (2013)	29	Dolore/Funzione all'endpoint	SMD: 0,38-0,43 per dolore; 0,32-0,34 per funzione	Positivo
Bannuru R.R. (2015) (placebo e vs altri trattamenti)	52	Dolore/Funzione a M3; SMD	ES: placebo IA vs placebo orale 0,29 (0,04-0,54) IAHA vs placebo IA 0,34 (0,26- 0,42) IAHA vs placebo orale 0,63 (0,39-0,88)	Positivo
Campbell K.A. (2015)	10	Dolore/Funzione all'endpoint	IAHA superiore al placebo per dolore e funzione	Positivo
Jevsevar D. (2015)	19	Dolore/Funzione all'endpoint	Non raggiunge la MCID vs placebo	Negativo
Richette P. (2015)	8	Dolore a 3M	SMD: -0,21 (-0,32--0,10)	Positivo
Strand V. (2015)	29	Dolore/Funzione a W4-26	SMD: 0,38-0,43 per dolore e 0,32-0,34 per funzione vs placebo	Positivo
Johansen M. (2016)	71	Dolore all'endpoint	ES: -0,39 (-0,47 a -0,31) vs placebo	Positivo
Trojian T.H. (2016) vs placebo IA (e CS IA)	11	Criteri di risposta OMERACT-OARSI	11% maggiore probabilità di risposta vs placebo IA (15% maggiore probabilità di risposta vs CS IA)	Positivo

continua

Tabella II. Segue

IAHA versus altri trattamenti				
Bannuru R.R. (2014) vs NSAIDs	5	Dolore all'endpoint SMD	Hedges's g: -0,07 (-0,24 0,10)	Non-inferiorità di HA vs NSAIDs
Bannuru R.R. (2009) Traiettorie terapeutica vs corticosteroidi IA	7	Variazione del dolore rispetto al basale SMD	ES: 0,22 (-0,05-0,49) a W8 in favore di IAHA ES: 0,39 (0,18-0,59) a W26 in favore di IAHA	Positivo per HA dalla W8
He W.W. (2017) vs corticosteroidi IA	12	Variazione del dolore rispetto al basale	CS > HA a 1 M CS = HA a 3 M HA > CS a 6 M	Positivo per HA a 6M
Reichenbach S. (2007) low MW vs Hylan G-F20 = HA vs HA	13	Dolore all'endpoint SMD	ES: differenza tra gruppi -0,27 in favore di Hylan, ma più arrossamenti post-iniezione	Effetto positivo (ma uso di Hylan scoraggiato per ragioni di sicurezza)

IC: intervallo di confidenza; CS: corticosteroidi; ES: dimensioni dell'effetto; HA: acido ialuronico; IA: intra-articolare; M: mese; OMERACT-OARSI: *Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International*; MCID: differenza minima clinicamente rilevante; MW: peso molecolare; SMD: differenza media standardizzata; VAS: scala visuo-analogica; W: settimana; WMD: differenza media pesata.

roidi e di HA intrarticolari è condizionatamente raccomandato negli individui con OA del ginocchio in tutti i gruppi di pazienti, soprattutto in quelli con comorbidità (livello IB). Mentre i corticosteroidi intrarticolari possono fornire sollievo dal dolore a breve termine, l'HA intrarticolare può avere effetti benefici sul dolore a 12 e più settimane di trattamenti

to e un profilo di sicurezza a lungo termine più favorevole rispetto alle iniezioni ripetute di corticosteroidi²⁶. Un'esplorazione dettagliata della sicurezza dell'HA intrarticolare è stata intrapresa in una recente revisione sistematica e meta-analisi a rete di 74 studi su 18 prodotti di HA che hanno coinvolto 13.042 pazienti di età compresa

Tabella III. Raccomandazioni sull'uso dell'HA intrarticolare nei disturbi del ginocchio (da Frizziero et al., 2018, mod.)²⁴.

Effetti sui sintomi
Le iniezioni intrarticolari di HA determinano un sollievo dai sintomi paragonabile o superiore ai trattamenti tradizionali, come i corticosteroidi intrarticolari, i FANS, gli analgesici, le modificazioni dello stile di vita e l'esercizio fisico.
<i>Livello di raccomandazione: A.</i>
Effetti strutturali
Diversi studi hanno dimostrato che l'uso dell'HA nell'osteoartrosi del ginocchio porta a miglioramenti strutturali, inclusa la riduzione del grado e l'estensione delle lesioni della cartilagine, accompagnati da una diminuzione dell'infiammazione del liquido sinoviale, miglioramento della quantità e densità dei condrociti, aumento della sinoviale. Processi di riparazione 113-116.
<i>Livello di raccomandazione: A.</i>
Effetti sul ritardo dell'intervento di sostituzione protesica
Anche se sono stati condotti solo pochi studi su questo argomento, quelli effettuati concordano sul fatto che i trattamenti ripetuti con infiltrazioni di HA sono efficaci nel ritardare la chirurgia sostitutiva totale del ginocchio.
<i>Livello di raccomandazione: B.</i>
Punti chiave
L'infiltrazione del ginocchio con la HA è fortemente raccomandata per i suoi effetti antalgici e di possibile modificazione della malattia.
L'evidenza sembra maggiore per i pazienti con OA lieve-moderata (K/L II-III).
Inoltre, le iniezioni di HA possono ritardare la necessità di un intervento di sostituzione protesica del ginocchio.

tra 45 e 75 anni, riscontrando un'incidenza molto bassa di eventi avversi²⁷. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati reazioni locali transitorie come dolore, gonfiore e artralgia (incidenza 8,5%), che si sono ridotte rapidamente. Nessuno dei prodotti di HA era significativamente diverso dal placebo per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi.

La viscosupplementazione con HA nell'OA dell'anca

Le evidenze sul possibile ruolo della VS con HA nell'OA dell'anca sono state riassunte da Migliore²⁸. In un'altra review e meta-analisi degli studi su questo argomento²⁹ gli autori concludono che "le evidenze suggeriscono che questa è la migliore terapia conservativa per l'OA dell'anca prima dell'indicazione chirurgica e può agire sul sollievo dal dolore senza modificare la struttura morfologica dell'anca patologica e la storia naturale della malattia".

In un successivo studio con HA intrarticolare nell'OA dell'anca, il follow-up a 4 anni di 183 pazienti ha dimostrato che il trattamento era efficace, soprattutto nei pazienti con OA di grado 2³⁰.

Le raccomandazioni dell'ISMULT²⁴, anche sulla base della meta-analisi di Piccirilli²⁹, sostengono che la somministrazione intrarticolare di HA nell'OA dell'anca possa rappresentare una valida opzione terapeutica conservativa, con un livello di raccomandazione di grado B.

La viscosupplementazione con HA nell'OA di altre articolazioni

I dati relativi alla possibile efficacia dell'iniezione intrarticolare di HA nell'OA di altre articolazioni sono meno ampi rispetto a quelli disponibili per l'OA dell'anca e soprattutto del ginocchio. Alcune meta-analisi suggeriscono tuttavia l'utilità di questo trattamento nell'OA di caviglia³¹, spalla³², articolazione temporo-mandibolare³³. Le raccomandazioni dell'ISMULT²⁴ sostengono l'uso della VS di HA nell'OA della caviglia nei pazienti che rispondono in modo inadeguato ai comuni analgesici (Tab. IV).

Le raccomandazioni EUROVISCO

Recentemente l'*EUROpean VIScosupplementation CONsensus group* (EUROVISCO), un pannello multidisciplinare di 11 membri composto da esperti provenienti da 7 paesi europei, ha formulato alcune raccomandazioni sulla VS nell'OA, con lo scopo di identificare i sottogruppi di popolazione che possono trarre il massimo beneficio dalla VS, fornire raccomandazioni sulle tecniche di iniezione e discutere l'adeguatezza della VS in situazioni cliniche che sono comuni nella pratica quotidiana³⁴. Nelle raccomandazioni raggiunte con consenso unanime dal panel, la VS è indicata nei pazienti con OA sintomatica del ginocchio di grado moderato (KL I-III) con peso normale o sovrappeso

Tabella IV. Raccomandazioni sull'uso dell'HA intrarticolare nei disturbi della caviglia (da Frizziero et al., 2018, mod.)²⁴.

In studi selezionati (7 studi; 5 RCT) la risposta al trattamento era moderata, anche se una quota consistente dei pazienti ha risposto al trattamento.

L'HA è tipicamente utilizzato quando gli analgesici di primo livello non hanno determinato un beneficio adeguato e potrebbe rappresentare un'opzione per posticipare l'intervento chirurgico.

Non è chiaro quali pazienti (età, grado di artrosi della caviglia) possano avere un miglioramento maggiore dalle iniezioni di HA e il numero di iniezioni da eseguire per paziente.

Livello di raccomandazione: B.

Punti chiave

L'HA è sicuro nell'articolazione della caviglia, anche se i miglioramenti nei punteggi clinici sembrano essere leggermente significativi negli studi di qualità superiore.

L'HA può essere raccomandato nei pazienti che rispondono in modo inadeguato ai comuni analgesici.

Non è chiaro quali pazienti possano avere un miglioramento maggiore dalle iniezioni di HA e il numero di iniezioni da eseguire per paziente.

(BMI < 30 kg/m²), non sufficientemente migliorati con interventi non farmacologici o con analgesici/FANS, oppure con controindicazioni ad analgesici/FANS (Tab. V).

Uso dell'HA per via orale nell'OA

L'HA non viene assorbito nell'organismo come polimero ad alto PM dopo l'ingestione. L'HA viene decomposto in polisaccaridi di 2-6 unità dai batteri enterici e questi polisaccaridi sono parzialmente assorbiti a livello dell'intestino tenue. A seguito della decomposizione dell'HA da parte dei batteri enterici in una forma a basso PM, i polisaccaridi liberi migrano nelle articolazioni e in altri tessuti. A livello articolare l'HA ad alto PM assunto per via orale determina una riduzione del dolore e un miglioramento della funzionalità³⁵. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che dosi di 60-240 mg di HA al giorno per via orale migliorano significativamente i sintomi dell'OA del ginocchio³⁵.

È interessante notare che Panuccio et al.³⁶ hanno dimostrato che se questi due tipi di trattamenti vengono combinati, l'integrazione orale di HA può estendere i benefici del trattamento iniettivo. In questo modo, i pazienti potrebbero non essere costretti ad andare in ospedale e sottoporsi alla terapia iniettiva così frequentemente.

Un recente studio ha confrontato il trattamento con HA per via orale e per via intrarticolare in 60 soggetti di età compresa tra 40 e 70 anni affetti da OA³⁷: ambedue i

Tabella V. Punti chiave della VS che hanno ottenuto un livello di consenso unanime da parte dell'EUROVISCO (da Conrozier et al., 2020, mod.)³⁴.

Questioni	Livello di Consenso (11/11= Unanime)
Dichiarazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Una buona indicazione, basata sia su un'accurata analisi di segni, sintomi e storia clinica, sia su un attento esame clinico, può migliorare le possibilità di successo della VS. • Una buona indicazione basata su un'analisi precisa delle caratteristiche radiologiche può migliorare le possibilità di successo della VS. • Una buona tecnica di iniezione e/o l'uso di una guida per immagini può aumentare le possibilità di successo della VS. • La gravità radiologica (punteggio KI IV vs. I-III) può influenzare la risposta della VS nel ginocchio. • La gravità radiologica (punteggio KI IV vs. I-III) può influenzare la risposta della VS nell'anca.
Raccomandazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Si consiglia di somministrare la VS nel ginocchio per via femoro-rotulea laterale. • Si consiglia di eseguire la VS sotto fluoroscopia o guida ecografica nell'anca. • Si consiglia di eseguire il VS sotto fluoroscopia o guida ecografica nella caviglia.
Appropriatezza per usare la VS nella pratica quotidiana	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con OA del ginocchio sintomatica, da lieve a moderata (grado JSN 0-2, KI i-iii), con peso normale o sovrappeso moderato (BMI < 30), non sufficientemente migliorati da interventi non farmacologici e analgesici/FANS. • Pazienti con OA del ginocchio sintomatica, da lieve a moderata (grado JSN 0-2, KI i-iii), con peso normale o sovrappeso moderato (BMI < 30), con controindicazione ad analgesici/FANS.

VS: viscosupplementazione; JSN: riduzione dello spazio articolare; KI: *Kellgren-Lawrence score*; OA: osteoartrosi; BMI: *body mass index*; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei.

trattamenti sono risultati efficaci, quello intrarticolare soprattutto nei soggetti con età <60 anni, quello per via orale soprattutto nei soggetti con età > 60 anni.

Condroprotezione

Il concetto di condroprotezione

La struttura della matrice cartilaginea extracellulare è formata dalle fibrille collagene in cui si intrecciano i complessi (aggregati) composti da proteoglicani e HA. In condizioni normali, c'è un fisiologico turnover della matrice in cui si trovano i condrociti. Nell'OA le molecole strutturali si degradano per il coinvolgimento di diversi fattori anche di tipo infiammatorio, inducendo i condrociti a proliferare e a produrre nuovo collagene e nuovi proteoglicani. Questi nuovi prodotti risultano più instabili e più fragili e facilmente a loro volta si degradano. I prodotti della degradazione migrano in circolo, dove possono essere rilevati come marker di artrosi attiva. Tuttavia i condrociti attivati generano anche elevate quantità di fattori proteolitici, come MMP, IL-1, TNF-beta, ossido nitrico (NO), deleteri per la cartilagine⁹. Si tratta quindi di un circolo vizioso che porta alla progressiva degradazione dei costituenti strutturali. La condroprotezione può arrestare il circolo vizioso dell'artrosi, ripristinando il con-

tenuto normale di HA, glicosaminoglicani, CS e collagene, bloccando il fenomeno degenerativo e reintegrando la struttura. La condroprotezione rappresenta quindi una realtà cruciale nel corretto approccio terapeutico all'OA, in particolare nelle forme lievi-medie o addirittura anche lievissime, nelle quali il tessuto cartilagineo è particolarmente sensibile a interventi protettivi e di ricostruzione strutturale.

Nel trattamento dell'OA gli agenti condroprotettivi devono possedere specifici requisiti³⁸:

1. stimolano la sintesi condrocitaria di collagene e di proteoglicani, così come quella di HA a livello dei sinovio-citi;
2. inibiscono la degradazione articolare;
3. prevengono la formazione di fibrina a livello dell'osso subcondrale e dei vasi sinoviali.

Un'attività condroprotettiva di questo tipo è adeguatamente dimostrata dalla somministrazione di complessi contenenti diversi elementi strutturali della cartilagine: GA, CS, collagene³⁹⁻⁵⁴.

Il collagene nativo di tipo II

Il collagene di tipo II rappresenta il 10-20% del peso netto della cartilagine ialina integra. Un aumento della degradazione del collagene di tipo II è stato identificato come un processo rilevante nella fisiopatologia dell'OA³⁹.

Nei decenni passati sono stati utilizzati estratti idrolizzati o parzialmente idrolizzati di collagene di origine animale come supplemento nutrizionale allo scopo di favorire il trofismo della cartilagine attraverso lo stimolo condrocitario a sintetizzare a sua volta nuovo collagene.

Dopo le prime evidenze vantaggiose, si è passati in tempi più recenti a preparati costituiti da estratti purificati di collagene non idrolizzato, ottenendo risultati sintomatologici (dolore e limitazione funzionale) di deciso interesse, soprattutto nell'OA del ginocchio⁴⁰⁻⁴².

Il solo meccanismo di stimolo trofico non bastava più peraltro a spiegare i vantaggiosi benefici clinici della somministrazione di collagene, lasciando intuire l'esistenza di effetti biologici dovuti a meccanismi diversi e più complessi rispetto a quelli di tipo trofico.

La svolta nella comprensione degli effetti trofici e clinici del collagene è stata avviata quando alcuni autori hanno iniziato a considerare il modello dell'artrite reumatoide, ipotizzando che alcuni meccanismi patogenetici fossero comuni con l'OA. In particolare, Bagchi et al.⁴³ hanno ipotizzato che nei processi degenerativi dell'OA si verifici quanto avviene nell'artrite reumatoide, in cui il meccanismo di tipo autoimmune è stato attribuito anche al mancato riconoscimento come self del collagene di tipo II, attraverso una scorretta interazione tra IgG e collagene dovuta a un difetto di glicosilazione del collagene. In altre parole, il collagene non denaturato (o nativo), a differenza del collagene denaturato, mantiene la conformazione tridimensionale (epitopi) indispensabile per una corretta interazione con le cellule implicate nei meccanismi di riconoscimento *self-non self*. L'avvenuto riconoscimento immunologico consente di sopprimere, o di ridurre significativamente, il meccanismo di risposta autoimmunitaria e la conseguente degenerazione cartilaginea alla base del modello eziopatogenetico dell'artrite reumatoide⁴⁴.

Si ritiene pertanto fondamentale, nella patogenesi dell'OA, considerare il fenomeno della tolleranza del sistema immunitario nei confronti del collagene aberrante (ossia dotato di struttura o conformazione anomala). Questa tolleranza immunitaria può essere indotta mediante l'ingestione di dosi adeguate di collagene di tipo II (dose di 10 mg/die). Il collagene assunto per via orale deve essere non-denaturato, ossia non sottoposto a idrolisi. La tolleranza orale si attua attraverso la soppressione delle cellule T proinfiammatorie e la parallela induzione di cellule T regolatorie. In questo modo il collagene nativo di tipo II assunto per via orale migliora la funzione articolare anche a lungo termine⁴⁵.

Il ruolo del collagene nativo di tipo II nel trattamento dell'OA è stato valutato in numerosi studi clinici^{42,46-49}, che hanno dimostrato la sua efficacia nel ridurre il dolore e migliorare la funzionalità articolare.

Glucosamina e condroitinsolfato

Questi due aminoglicidi sono costituenti dell'HA (GA) e degli aggregati (GA, CS), e si ritrovano in misura abbondante e tipica nella cartilagine ialina. Le evidenze sull'efficacia della terapia con questi composti sono ormai numerose e sostenute da diversi studi sia in monoterapia sia in combinazione^{5,50}.

La GA, a livello articolare, è un importante precursore del glicosaminoglicano, nella produzione di HA, cheratansolfato, CS, aggregato e collagene di tipo II, componenti chiave della matrice cartilaginea⁵¹. La GA inibisce la sintesi degli enzimi chiave di degradazione della cartilagine, le MMP, con conseguente diminuzione della degradazione dei proteoglicani. La GA inibisce anche il processo infiammatorio.

La GA è utilizzata da diversi anni nel trattamento orale dell'OA e appartiene oggi all'armamentario consolidato delle terapie del paziente artrosico⁵². L'utilità di GA, CS e altri SYSADOA nel controllo sintomatico dell'OA e anche sul potenziale effetto strutturale è riconosciuta ufficialmente dall'ESCEO, che nelle sue ultime raccomandazioni per il trattamento dell'OA attribuisce sia alla GA solfato che al CS una forte raccomandazione all'uso come Step 1 del trattamento (*background treatment*)²⁵.

Uno studio clinico ha dimostrato che il trattamento con GA in pazienti artrosici riduce l'incidenza di interventi di protesizzazione totale di ginocchio (dal 14,5% al 6,3%) e arresta la progressione della perdita di spazio articolare⁵¹. Anche altri studi clinici e preclinici supportano le proprietà condroprotettive della GA⁵¹⁻⁵⁴.

Il CS è un componente essenziale della matrice extracellulare, essendo il glicosaminoglicano più rappresentato nella molecola di aggregato a livello della cartilagine⁵¹. Numerosi studi clinici hanno dimostrato il significativo effetto di modificazione strutturale nei pazienti trattati con CS^{51,53}. Anche una recentissima revisione della letteratura ha confermato l'efficacia del CS nel trattamento dell'OA, dimostrando la sua convenienza farmacoeconomica in termini di rapporto costo-efficacia⁵⁵.

Il CS ha molteplici meccanismi d'azione a livello cartilagineo. Abbassa i livelli di MMP-3, MMP-13, l'espressione di IL-1b, ADAMTS-4, ADAMTS-5, l'apoptosi dei condrociti e aumenta la produzione di HA, il metabolismo dei condrociti, nonché la sintesi di collagene di tipo II e proteoglicani^{51,54}.

Terapia combinata con due o più condroprotettori

Numerosi studi, negli ultimi anni, hanno valutato il possibile effetto sinergico dell'uso combinato di due o più condroprotettori⁵⁶⁻⁶⁰. Complessivamente, questi studi indicano che il trattamento combinato con CS e GA ha un'efficacia paragonabile a celecoxib nel ridurre dolore, rigidità, limitazione funzionale e tumefazione/versamento articolare

in pazienti con OA dolorosa del ginocchio, con un buon profilo di sicurezza e con un probabile effetto *structure-modifying* protettivo a lungo termine.

Importanza del grado farmaceutico dei condroprotettori

Recentemente in una meta-analisi è stata sottolineata l'importanza della qualità dei composti condroprotettori utilizzati negli studi clinici, in particolare per quanto riguarda il CS⁶¹. Infatti, stratificando gli studi sull'efficacia del CS nell'OA del ginocchio, si è visto che quelli condotti con preparati di grado farmaceutico mostravano risultati migliori rispetto a quelli di qualità non controllata (prodotti da aziende non farmaceutiche), aiutando a spiegare l'incostanza dei risultati ottenuti complessivamente negli studi pubblicati in letteratura. In effetti, è stato rilevato che i preparati di CS e di GA di grado farmaceutico mostrano un più elevato livello di purezza e proprietà standardizzate rispetto ai preparati di grado non farmaceutico⁶². Questo dato spiega il perché l'ESCEO ha raccomandato di utilizzare i preparati farmaceutici brevettati di CS e GA per garantire un beneficio clinico nei pazienti con OA⁶³.

Terapia combinata con acido ialuronico (per via intrarticolare o per via orale) e uno o più condroprotettori

Numerosi studi hanno valutato l'efficacia della terapia combinata con HA (per via intrarticolare o per via orale) e uno o più condroprotettori nel trattamento dell'OA.

Uno studio in vitro⁶⁴ ha valutato l'effetto di un idrogel di fibrina-alginato contenente supplementi di HA e/o CS su una coltura cellulare di condrociti. La supplementazione con HA o CS degli idrogel ha aumentato la produzione di GAG della matrice. L'integrazione degli idrogel con CS o una combinazione di condrotinsolfato e HA ha aumentato la popolazione di condrociti. L'analisi statistica ha indicato che gli effetti del trattamento con HA e CS sul numero di condrociti possono essere additivi. Questo studio in vitro suggerisce che l'integrazione con CS e/o HA ha effetti positivi sulla produzione di matrice cartilaginea e sulla proliferazione dei condrociti.

Per quanto riguarda la somministrazione intrarticolare di HA in associazione con la condroprotezione, sono stati condotti studi sia in modelli animali⁶⁵ che nell'uomo⁶⁶⁻⁷⁰. In uno studio in cieco randomizzato con placebo condotto in un modello equino⁶⁵ sono stati valutati gli effetti clinici, radiologici e anatomo patologici di una combinazione di HA, CS e acetil-GA somministrata per via intrarticolare per il trattamento dell'OA post traumatica sperimentale indot-

ta attraverso la creazione di un frammento osteocondrale durante artroscopia. Il trattamento intrarticolare delle articolazioni affette da OA ha determinato un miglioramento del dolore e della funzione articolare, un rallentamento della progressione dei segni radiologici di artrosi, nonché una minore progressione delle lesioni condrali all'esame diretto rispetto a quanto osservato nelle articolazioni colpite da OA trattate con placebo.

In uno studio randomizzato *open label*⁶⁶, 40 pazienti con OA del ginocchio di grado lieve-moderato (Kellgren-Lawrence 2-3) sono stati assegnati a ricevere VS intrarticolare con HA per 5 settimane, seguita o meno da condroprotezione orale per 6 mesi con un preparato contenente HA, CS, acido glucuronico, collagene nativo di tipo II, vitamina C e vitamina E. Entrambi i gruppi hanno riportato significativi benefici alla conclusione della terapia infiltrativa rispetto alla situazione basale ($p < 0,05$ per VAS e Lequesne). Solo i pazienti con condroprotezione orale, tuttavia, hanno mantenuto i punteggi di VAS e Lequesne a 6 mesi significativamente differenti da quelli basali ($p < 0,05$ per VAS e Lequesne). Una tendenza a un maggiore beneficio in termini di obiettività clinica (versamento articolare e scrosci) e di consumo di analgesici è stata inoltre osservata nel gruppo che aveva assunto condroprotezione.

Uno studio prospettico osservazionale condotto in 211 pazienti con OA dell'articolazione temporo-mandibolare⁶⁷ ha valutato l'efficacia di una combinazione di HA per via intrarticolare con GA per via orale per 3 mesi sulla qualità di vita correlata alla salute orale (OHRQoL). La qualità di vita è stata valutata tramite un apposito questionario (OHIP-C14). Modificazioni significative dei punteggi del OHIP-C14 sono state osservate durante il follow-up ($p < 0,001$). I punteggi della qualità di vita correlata alla salute orale sono stati migliorati a livelli normali sia a breve che a lungo termine dopo la terapia combinata con VS e GA.

Uno studio randomizzato controllato con placebo⁶⁹ ha valutato l'effetto dell'aggiunta della terapia orale con GA idrocloruro (240 mg 3 volte al giorno per 3 mesi) alla terapia con HA intrarticolare (10 mg la settimana per 4 settimane) (GS + HA) nel trattamento dell'OA dell'articolazione temporo-mandibolare. In entrambi i gruppi, la massima apertura interincisale della bocca (MMO) era significativamente aumentata ($p < 0,001$) mentre il punteggio VAS era diminuito drasticamente ($p < 0,001$) dopo 1 mese di trattamento, senza alcuna differenza significativa tra i due gruppi. Al follow-up di 1 anno, l'MMO nel gruppo GS + HA è aumentato rapidamente ($p < 0,001$) e la remissione del dolore è stata notevole ($p < 0,001$), mentre nel gruppo placebo + HA, l'MMO è leggermente aumentato e il punteggio del dolore si è ridotto. L'MMO era significativamente maggiore mentre il punteggio del dolore era inferiore nel gruppo GS + HA rispetto a quelli del gruppo place-

bo + HA ($p < 0,001$, $p = 0,001$, rispettivamente). In conclusione, entrambe le strategie hanno alleviato i sintomi a breve termine, ma i pazienti trattati con GS in aggiunta alla VS hanno avuto un beneficio a lungo termine maggiore di quelli trattati con placebo.

Un'ulteriore conferma dell'efficacia dell'associazione HA intraarticolare con GA e CS è stata fornita da uno studio prospettico⁶⁸ che ha valutato l'efficacia clinica e la sicurezza di un preparato contenente 400 mg di CS, 500 mg di GA cloridrato, 300 mg di metilsulfonilmetano (MSM) e 10 mg di ialuronato di sodio in 100 pazienti con OA del ginocchio. L'analisi dei risultati ha mostrato una significativa diminuzione del dolore (scala VAS), che è stata osservata già alla fine del primo mese di terapia ed è continuata per tutto il follow-up. Inoltre, il preparato ha ridotto la rigidità articolare, migliorato la funzione articolare e ridotto i punteggi WOMAC totali.

In uno studio in doppio cieco randomizzato con placebo⁷⁰, 144 pazienti con OA dell'articolazione temporo-mandibolare sono stati randomizzati a 4 iniezioni di HA e GA cloridrato orale (1,44 g/die) per 3 mesi (gruppo A) o 4 iniezioni di HA e placebo orale per 3 mesi (gruppo B). L'analisi *intention-to-treat* ha mostrato che il gruppo A aveva un'apertura interincisale massima della bocca e un'intensità del dolore simili durante la funzione dell'ATM ai mesi 1 e 6. Tuttavia, durante il follow-up a lungo termine, il gruppo A aveva un'apertura massima interincisale della bocca significativamente maggiore rispetto al gruppo B al mese 12 ($p < 0,001$). Per l'intensità del dolore, il gruppo A ha mostrato punteggi della VAS inferiori rispetto al gruppo B al mese 6 ($p = 0,007$) e al mese 12 ($p = 0,001$).

Evidenze analoghe sono state riportate in studi di associazione tra HA intraarticolare e CS/GA per via orale in altre articolazioni^{70,71}.

In uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo⁷¹, è stato valutato l'effetto di un integratore orale liquido contenente HA 50 mg, GA 750 mg e CS 250 mg nel trattamento dei pazienti con OA del ginocchio con VAS ≤ 3 . Sono stati arruolati 47 pazienti, assegnati in modo casuale al gruppo attivo (A + HA) o al gruppo di controllo con placebo. I soggetti sono stati trattati con una somministrazione giornaliera di preparato attivo o placebo per un periodo di studio di 8 settimane. Alla settimana 8, una riduzione significativa rispetto al basale della scala WOMAC dolore ($p < 0,0001$), rigidità ($p = 0,007$), funzione fisica ($p < 0,0001$) e globale ($p < 0,0001$) è stata osservata nel gruppo A + HA ma non nel gruppo placebo. Sono state rilevate differenze significative nella variazione media dei punteggi WOMAC dal basale alla settimana 8 tra i gruppi ($p < 0,01$). Alla settimana 8, il gruppo A + HA ha anche mostrato miglioramenti significativi nel funzionamento fisico dell'SF-36 ($p = 0,001$) e nei domini del dolore corporeo ($p < 0,05$).

Complessivamente, questi studi indicano che l'aggiunta di uno o più condroprotettori alla VS con HA possa migliorarne e prolungarne l'effetto analgesico e funzionale, favorendo nel contempo una riduzione dei parametri di infiammazione articolare.

Condroprotezione e viscosupplementazione: possibili benefici di una combinazione

Come si è visto, dal punto di vista teorico l'associazione della VS con HA, di breve durata e ad azione relativamente rapida sull'articolazione, con un trattamento condroprotettivo ad azione lenta che permetta di prolungare il beneficio clinico agendo sugli stessi meccanismi fisiopatologici potrebbe avere un fondato razionale clinico. In realtà, ambedue i tipi di trattamento hanno un effetto nel proteggere la cartilagine articolare e ritardare la progressione della malattia e la loro azione potrebbe essere complementare e sinergica. Tra l'altro, per ambedue i tipi di trattamento è stata dimostrata la capacità di ritardare la necessità di una sostituzione protesica^{25,72-74}.

Per quanto riguarda i possibili ambiti di utilizzo della terapia combinata, un ambito privilegiato è sicuramente rappresentato dai soggetti anziani e/o con comorbidità, che sono a maggiore rischio di eventi avversi (soprattutto cardiovascolari, gastrointestinali e renali) legati al trattamento con FANS e analgesici⁷⁵⁻⁷⁷. In effetti, le raccomandazioni delle società internazionali e nazionali (OARSI, ESCEO, EUROVISCO, ISMuLT) hanno individuato in questo setting quello che può maggiormente beneficiare della terapia condroprotettiva e della VS^{24,25,26,34}.

Un altro ambito è quello dei pazienti con malattia lieve o moderata che non hanno ricevuto altre terapie o hanno mostrato nessuna o scarsa risposta alle terapie farmacologiche o non farmacologiche⁷⁸.

Per quanto riguarda le fasi di malattia, considerando la lunga durata della patologia artrosica, la somministrazione sequenziale di più molecole o la sinergia di più composti ad azione condroprotettiva sono opzioni terapeutiche estremamente utili nelle forme di OA iniziale, caratteristiche dei soggetti di mezza età⁷⁹. Anche la VS delle articolazioni più coinvolte e sintomatiche, attraverso una ciclicità personalizzata delle iniezioni, è indicata in queste fasi, al fine di prevenire episodi di *flare* e mantenere una bassa sintomatologia articolare⁸⁰.

Un altro ambito in cui la terapia combinata con condroprotettori e VS può avere un razionale è il soggetto sportivo, di qualsiasi età⁸¹⁻⁸³: in questo caso, lo scopo del trattamento combinato è duplice, nel senso che può servire a ottenere

un processo di guarigione fisiologico e se possibile completo, evitando l'instaurarsi di meccanismi di logoramento articolare cronico che possono favorire lo sviluppo di OA, ma anche per abbreviare i tempi di recupero, soprattutto negli atleti professionisti.

In conclusione, negli ultimi anni numerosi studi hanno suggerito l'importanza della VS e della condroprotezione come importanti ausili terapeutici nel trattamento dell'OA, al fine di ridurre il processo infiammatorio, prevenire il danno articolare e ritardare la progressione della malattia. Dal punto di vista fisiopatologico, è ipotizzabile che il loro uso combinato possa avere un fondato razionale, e gli studi effettuati finora sostengono questa ipotesi. Dal punto di vista clinico, l'associazione di una VS intrarticolare con 3-5 iniezioni intrarticolari di HA a cadenza settimanale di HA con un trattamento condroprotettivo orale di 3-6 mesi, che permetta di prolungare il beneficio clinico agendo sugli stessi meccanismi fisiopatologici, sembra ragionevole e supportato da iniziali evidenze sperimentali. L'eventuale utilizzo di HA *cross linked* che esaltino l'effetto viscosuppletivo e caratterizzati da un maggior tempo di permanenza nell'articolazione potrebbe fornire ulteriori elementi favorevoli alla efficacia dell'associazione in esame. Ulteriori studi mirati in alcuni setting specifici di pazienti (anziani, con comorbidità, con malattia lieve-moderata, sportivi, ecc.) potrebbero confermarne l'utilità.

Bibliografia

- 1 Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, et al. Osteoarthritis. *Lancet* 2015;386:376-87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60802-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60802-3)
- 2 Primorac D, Molnar V, Matišić V, et al. Comprehensive review of knee osteoarthritis pharmacological treatment and the latest professional societies' guidelines. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14:205. <https://doi.org/10.3390/ph14030205>
- 3 du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther* 2014;142:362-374. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.01.002>
- 4 Sukhikh S, Babich O, Prosekov A, et al. Future of chondro-protectors in the treatment of degenerative processes of connective tissue. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13:220. <https://doi.org/10.3390/ph13090220>
- 5 Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019;36(Suppl 1):65-99. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00662-z>
- 6 Legré-Boyer V. Viscosupplementation: techniques, indications, results. *Orthop Traumatol Surg Res* 2015;101(1 Suppl):S101-108. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2014.07.027>
- 7 Henrotin Y, Raman R, Richette P, et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:140-149. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.04.011>
- 8 Mobasheri A, Rayman MP, Gualillo O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:302-311. <https://doi.org/10.1038/nr-rheum.2017.50>
- 9 Adami S, Viapiana O. Nuove prospettive nella patogenesi dell'artrosi. *Reumatismo* 2001;53:18-25. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2001.18>
- 10 Jang S, Lee K, Ju JH. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *Int J Mol Sci* 2021;22:2619. <https://doi.org/10.3390/ijms22052619>
- 11 Zheng L, Zhang Z, Sheng P, et al. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing Res Rev* 2021;66:101249. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101249>
- 12 Tammi MJ, Day AJ, Turley EA. Hyaluronan and homeostasis: a balancing act. *J Biol Chem* 2002;277:4581-4584. <https://doi.org/10.1074/jbc.R100037200>
- 13 Selyanin MA, Boykov PY, Khabarov VN. Hyaluronic acid: production, properties, application in biology and medicine. Wiley 2015.
- 14 Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci* 2019;6:192. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00192>
- 15 Curran MP. Hyaluronic acid (Supartz®): a review of its use in osteoarthritis of the knee. *Drugs Aging* 2010;27:925-941. <https://doi.org/10.2165/11205920-000000000-00000>
- 16 Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:321. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0775-z>
- 17 Altman R, Bedi A, Manjoo A, et al. Anti-inflammatory effects of intra-articular hyaluronic acid: a systematic review. *Cartilage* 2019;10:43-52. <https://doi.org/10.1177/1947603517749919>
- 18 Bonet IJM, Araldi D, Khomula EV, et al. Mechanisms mediating high-molecular-weight hyaluronan-induced antihyperalgesia. *J Neurosci* 2020;40:6477-6488. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0166-20.2020>
- 19 Yoshioka K, Yasuda Y, Kisukeda T, et al. Pharmacological effects of novel cross-linked hyaluronate, Gel-200, in experimental animal models of osteoarthritis and human cell lines. *Osteoarthr Cartil* 2014;22:879-887. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.04.019>
- 20 Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:16-21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.012>
- 21 Han F, Ishiguro N, Ito T, Sakai T, Iwata H. Effects of sodium hyaluronate on experimental osteoarthritis in rabbit knee joints. *Nagoya J Med Sci* 1999;62:115-126.
- 22 Gotoh S, Miyazaki K, Onaya J, et al. Experimental knee pain

- model in rats and analgesic effect of sodium hyaluronate (SPH). *Nihon Yakurigaku Zasshi* 1988;92:17-27. <https://doi.org/10.1254/fpj.92.17>
- 23 Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, et al. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: results of an extensive critical literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:563-572. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.06.002>
- 24 Frizziero A, Vittadini F, Oliva F, et al. I.S.Mu.L.T. Hyaluronic acid injections in musculoskeletal disorders guidelines. *Muscles Ligaments Tendons J* 2018;8:364-398. <https://doi.org/10.32098/mltj.03.2018.04>
- 25 Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:337-350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>
- 26 Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27:1578-1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
- 27 Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot EE, et al. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:2022-2041. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.07.010>
- 28 Migliore A, Anichini S. Intra-articular therapy in hip osteoarthritis. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017;14:179-181. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2017.14.1.179>
- 29 Piccirilli E, Oliva F, Murè MA, et al. Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for hip disorders. A systematic review and meta-analysis. *Muscles Ligaments Tendons J* 2016;6:293-299. <https://doi.org/10.11138/mltj/2016.6.3.293>
- 30 Schiavi P, Calderazzi F, Pedrini MF, et al. Efficacy and safety of viscosupplementation with hyaluronic acid for hip osteoarthritis: results from a cross-sectional study with a minimum follow-up of 4 years. *Acta Biomed* 2020;91(14-S):e2020032. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i14-S.11110>
- 31 Boffa A, Previtali D, Di Laura Frattura G, et al. Evidence on ankle injections for osteochondral lesions and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop* 2021;45:509-523. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04689-5>
- 32 Zhang B, Thayaparan A, Horner N, et al. Outcomes of hyaluronic acid injections for glenohumeral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg* 2019;28:596-606. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2018.09.011>
- 33 Liapaki A, Thamm JR, Ha S, et al. Is there a difference in treatment effect of different intra-articular drugs for temporomandibular joint osteoarthritis? A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2021;S0901-5027(21)00038-2. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.01.019>
- 34 Conrozier T, Monfort J, Chevalier X, et al. EUROVISCO Recommendations for Optimizing the Clinical Results of Viscosupplementation in Osteoarthritis. *Cartilage* 2020;11:47-59. <https://doi.org/10.1177/1947603518783455>
- 35 Oe M, Tashiro T, Yoshida H, et al. Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. *Nutr J* 2016;15:11. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0128-2>
- 36 Panuccio E, Memeo A, Richetta S. Evaluation of the combined treatment of oral viscosupplementation with hyaluronic acid intra-articular injection on symptomatic knee osteoarthritis. *Clin Ter* 2015;166:e321-e326. <https://doi.org/10.7417/T.2015.1886>
- 37 Ricci M, Micheloni GM, Berti M, et al. Clinical comparison of oral administration and viscosupplementation of hyaluronic acid (HA) in early knee osteoarthritis. *Musculoskelet Surg* 2017;101:45-49. <https://doi.org/10.1007/s12306-016-0428-x>
- 38 Irsay L, Borda I, Ileana M, et al. Effectiveness of glucosamine and chondroitin sulfate combination in patients with primary osteoarthritis. *Appl Med Inform* 2010;27:47-54.
- 39 Poole AR, Kobayashi M, Yasuda T, et al. Type II collagen degradation and its regulation in articular cartilage in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 2):ii78-81. https://doi.org/10.1136/ard.61.suppl_2.ii78
- 40 Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano MM, Carrillo-Arcenales JN, et al. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60 Suppl 2:99-113. <https://doi.org/10.1080/09637480802498820>
- 41 Bruyère O, Zegels B, Leonori L, et al. Effect of collagen hydrolysate in articular pain: a 6-month randomized, double-blind, placebo controlled study. *Complement Ther Med* 2012;20:124-130. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2011.12.007>
- 42 Honvo G, Lengelé L, Charles A, et al. Role of collagen derivatives in osteoarthritis and cartilage repair: a systematic scoping review with evidence mapping. *Rheumatol Ther* 2020;7:703-740. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00240-5>
- 43 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;22:101-110.
- 44 Mullazehi M, Wick MC, Klareskog L, et al. Anti-type II collagen antibodies are associated with early radiographic destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R100. <https://doi.org/10.1186/ar3825>
- 45 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. <https://doi.org/10.1186/ar2870>
- 46 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;6:312-321. <https://doi.org/10.7150/ijms.6.312>
- 47 Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J* 2016;15:14. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0130-8>
- 48 Azeem MA, Patil R. The study of undenatured type II collagen in the knee osteoarthritis. *Int J Orthop Traumatol Surg Sci* 2019;5:172-5.
- 49 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 Orthopaed Traumatol* 2008;9:81-87. <https://doi.org/10.1007/s10195-008-0007-5>
- 50 Apostu D, Lucaciu O, Mester A, et al. Systemic drugs with impact on osteoarthritis. *Drug Metab Rev* 2019;51:498-523. <https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1687511>
- 51 Jerosch J. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on cartilage metabolism in OA: outlook on other nutrient partners especially omega-3 fatty acids. *Int J Rheumatol* 2011;969012. <https://doi.org/10.1155/2011/969012>
- 52 Bruyère O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(4 Suppl):S12-17. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.011>
- 53 Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, et al. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med* 2015;43:734-744. <https://doi.org/10.1177/0363546514533777>
- 54 Taniguchi S, Ryu J, Seki M, et al. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. *J Orthop Res* 2012;30:673-678. <https://doi.org/10.1002/jor.22003>
- 55 Reginster JY, Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res* 2021;33:37-47. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01643-8>
- 56 Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis* 2016;75:37-44. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206792>
- 57 Raynauld JP, Pelletier JP, Abram F, et al. Long-term effects of glucosamine and chondroitin sulfate on the progression of structural changes in knee osteoarthritis: six-year followup data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1560-1566.
- 58 Sterzi S, Giordani L, Morrone M, et al. The efficacy and safety of a combination of glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and bio-curcumin with exercise in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016;52:321-330.
- 59 Tsuji T, Yoon J, Kitano N, et al. Effects of N-acetyl glucosamine and chondroitin sulfate supplementation on knee pain and self-reported knee function in middle-aged and older Japanese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aging Clin Exp Res* 2016;28:197-205. <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0412-6>
- 60 Puigdellivol J, Comellas Berenger C, Pérez Fernández MÁ, et al. Effectiveness of a dietary supplement containing hydrolyzed collagen, chondroitin sulfate, and glucosamine in pain reduction and functional capacity in osteoarthritis patients. *J Diet Suppl* 2019;16:379-389. <https://doi.org/10.1080/19390211.2018.1461726>
- 61 Honvo G, Bruyère O, Geerinck A, et al. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther* 2019;36:1085-1099. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00921-w>
- 62 Restaino OF, Finamore R, Stellavato A, et al. European chondroitin sulfate and glucosamine food supplements: a systematic quality and quantity assessment compared to pharmaceuticals. *Carbohydr Polym* 2019;222:114984. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.114984>
- 63 Bruyère O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res* 2018;30:111-117. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0861-1>
- 64 Little CJ, Kulyk WM, Chen X. The effect of chondroitin sulphate and hyaluronic acid on chondrocytes cultured within a fibrin-alginate hydrogel. *J Funct Biomater* 2014;5:197-210. <https://doi.org/10.3390/jfb5030197>
- 65 Frisbie DD, McIlwraith CW, Kawcak CE, Werpy NM. Evaluation of intra-articular hyaluronan, sodium chondroitin sulfate and N-acetyl-D-glucosamine combination versus saline (0.9% NaCl) for osteoarthritis using an equine model. *Vet J* 2013;197:824-829. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.05.033>
- 66 Lazzaro F. 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. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2013;39:1-8.
- 67 Su N, Yang X, Liu Y, et al. Evaluation of arthrocentesis with hyaluronic acid injection plus oral glucosamine hydrochloride for temporomandibular joint osteoarthritis in oral-health-related quality of life. *J Craniomaxillofac Surg* 2014;42:846-851. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2013.12.003>
- 68 Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Use of

- ARTRA MSM FORTE in patients with knee osteoarthritis: results of a randomized open-label comparative study of the efficacy and tolerability of the drug. *Ter Arkh* 2015;87:49-54. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871249-54>
- ⁶⁹ Cen X, Liu Y, Wang S, et al. Glucosamine oral administration as an adjunct to hyaluronic acid injection in treating temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Dis* 2018;24:404-411. <https://doi.org/10.1111/odi.12760>
- ⁷⁰ Yang W, Liu W, Miao C, et al. Oral Glucosamine hydrochloride combined with hyaluronate sodium intra-articular injection for temporomandibular joint osteoarthritis: a double-blind randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76:2066-2073. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.04.031>
- ⁷¹ Wang SJ, Wang YH, Huang LC. The effect of oral low molecular weight liquid hyaluronic acid combination with glucosamine and chondroitin on knee osteoarthritis patients with mild knee pain: an 8-week randomized double-blind placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(5):e24252. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024252>
- ⁷² Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:254-260. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.06.011>
- ⁷³ Altman R, Lim S, Steen RG, Dasa V. Hyaluronic acid injections are associated with delay of total knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: evidence from a large U.S. health claims database. *PLoS One* 2015;10:e0145776. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145776>
- ⁷⁴ Ong KL, Anderson AF, Niazi F, et al. Hyaluronic acid injections in Medicare knee osteoarthritis patients are associated with longer time to knee arthroplasty. *J Arthroplast* 2016;31:1667-1673. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.01.038>
- ⁷⁵ Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:574-584. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0366-z>
- ⁷⁶ Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging* 2019;36:15-24. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>
- ⁷⁷ Chau DL, Walker V, Pai L, et al. Opiates and elderly: use and side effects. *Clin Interv Aging* 2008;3:273-278. <https://doi.org/10.2147/cia.s1847>
- ⁷⁸ Bhadra AK, Altman R, Dasa V, et al. Appropriate use criteria for hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis in the United States. *Cartilage* 2017;8:234-254. <https://doi.org/10.1177/1947603516662503>
- ⁷⁹ Migliore A, Gigliucci G, De Ponti A, et al. Osteoartrosi: percorsi diagnostico terapeutici per la pratica clinica. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2020;46:211-222. <https://doi.org/10.32050/0390-0134-278>
- ⁸⁰ Raman R, Henrotin Y, Chevalier X, et al. Decision algorithms for the retreatment with viscosupplementation in patients suffering from knee osteoarthritis: recommendations from the EUROpean VIScosupplementation COnsensus Group (EUROVISCO). *Cartilage* 2018;9:263-275. <https://doi.org/10.1177/1947603517693043>
- ⁸¹ Axe JM, Snyder-Mackler L, Axe MJ. The role of viscosupplementation. *Sports Med Arthrosc Rev* 2013;21:18-22. <https://doi.org/10.1097/JSA.0b013e3182673241>
- ⁸² Salini V, Pantalone A, Vanni D, Abate M. Viscosupplementation in Athletes. In: Volpi P, ed. *Arthroscopy and sport injuries. Applications in high-level athletes*. Switzerland: Springer International Publishing 2016, pp. 433-438. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14815-1>
- ⁸³ Migliore A, Giannini S, Bizzi E, et al. Use of viscosupplementation for the recovery of active football players complaining of knee pain. *Open Access J Sports Med* 2018;10:11-15. <https://doi.org/10.2147/OAJSM.S164693>