

MINERVA

ORTOPEDICA E TRAUMATOLOGICA

VOL. 71 · 2020

CONTROLLO DI SINTOMI, DOLORE E MOBILITÀ TRAMITE L'USO DI SUPPLEMENTI FARMA-STANDARD (TRA CUI MOVARDOL FORTE) NELL'OSTEOARTROSI: UNO STUDIO DI 6 MESI SUGLI ASPETTI MORFOLOGICI NELLA TERAPIA CON SUPPLEMENTI

Gianni BELCARO, Maria R. CESARONE, Beatrice FERAGALLI, Roberto COTELLESE, Shu HU,
Mark DUGALL, Morio HOSOI, Claudia SCIPIONE, Valeria SCIPIONE, Claudia MAIONE



E D I Z I O N I · M I N E R V A · M E D I C A

ARTICOLO ORIGINALE

Controllo di sintomi, dolore e mobilità tramite l'uso di supplementi farma-standard (tra cui Movardol Forte) nell'osteoartrosi: uno studio di 6 mesi sugli aspetti morfologici nella terapia con supplementi

Gianni BELCARO^{1, 2, 3 *}, Maria R. CESARONE^{1, 2, 3}, Beatrice FERAGALLI²,
Roberto COTELLESE², Shu HU^{1, 2, 3}, Mark DUGALL^{1, 2, 3}, Morio HOSOI^{1, 2, 3},
Claudia SCIPIONE^{1, 2, 3}, Valeria SCIPIONE^{1, 2, 3}, Claudia MAIONE^{1, 2, 3}

¹IRVINE³ Laboratorio Cardiovascolare, Pescara, Italia; ²Unità di Radiologia, Dipartimento di Scienze Medico, Orali e Biotecnologiche, Università degli Studi G. d'Annunzio Chieti-Pescara, Pescara, Italia; ³IAAPS, International Agency for Pharma Standard Supplements, Pescara, Italia

*Autore di contatto: Gianni Belcaro, ¹IRVINE³ Laboratorio Cardiovascolare, Unità di Radiologia, Dipartimento di Scienze Medico, Orali e Biotecnologiche, Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, IAAPS, Pescara, Italia. E-mail: cardres@abol.it

RIASSUNTO

OBIETTIVO: Questo registro ha valutato i miglioramenti dell'osteoartrosi (OA) in soggetti trattati con supplementi farma-standard (FS) somministrati in 2 dosi giornaliere.

METODI: I diversi gruppi che hanno partecipato allo studio facevano uso di: 1) condroitin-glucosamina; 2) solo glucosamina; 3) Movardol Forte in bustine; confrontati con, 4) management standard (SM). Successivamente sono stati aggiunti altri due gruppi 5) estratto di boswellia+zenzero; e 6) solo fisioterapia (non associata a trattamento farmacologico). Il Movardol Forte (Leonardo Medica, Vinci, Firenze, Italia) è un nuovo integratore standardizzato che contiene N-acetil-D-glucosamina, zenzero, boswellia e centella, utilizzati per il controllo dei sintomi legati all'osteoartrosi. I soggetti partecipanti presentavano i sintomi tipici dell'osteoartrosi, ma godevano altrimenti di buona salute. Questo studio si è concentrato sui sintomi e sulle variazioni apprezzabili per mezzo di ultrasonografia alla struttura delle articolazioni nell'arco di 6 mesi.

RISULTATI: I risultati dei sei gruppi al termine dei 6 mesi sono clinicamente comparabili. Non sono emersi problemi di tollerabilità dovuti ai supplementi FS impiegati. Tutti i soggetti in esame hanno mostrato dei progressivi miglioramenti, nel periodo che va da 3 a 6 mesi, con lo standard management; un ulteriore miglioramento è stato osservato con l'aggiunta del trattamento con supplementi FS. Movardol Forte ha ottenuto i migliori risultati sulle funzioni (distanza percorsa a piedi senza dolore e distanza totale percorsa a piedi) ($P<0,05$), sul punteggio della scala del dolore, nel limitare la necessità di ricorrere a cure mediche o farmaci facendo al contempo registrare il numero minimo di effetti collaterali ($P<0,05$). Lo spessore delle cartilagini è stato progressivamente incrementato (migliorato rispetto a tutti gli altri gruppi $P<0,05$). Anche la regolarità superficiale e il versamento di liquido sieroso all'interno delle articolazioni (idrartriosi) sono migliorati in misura maggiore con l'ausilio di Movardol Forte ($P<0,05$) rispetto a tutti gli altri gruppi, probabilmente a causa di una specifica attività sulla superficie articolare generata dalla modulazione del collagene indotta dalla centella asiatica. Il punteggio nella scala Karnofsky e i valori legati allo stress ossidativo e alla termografia (numero di ginocchia ipertermiche) sono risultati significativamente più bassi nei soggetti trattati con Movardol Forte rispetto a quelli di tutti gli altri gruppi ($P<0,05$); tutti i gruppi hanno comunque denotato risultati positivi al raggiungimento dei 6 mesi. Il confronto con lo standard management risulta significativamente a favore nel caso di Movardol Forte ($P<0,05$).

CONCLUSIONI: Questo registro, che comprende 6 diversi piani terapeutici in relazione ai sintomi legati all'osteoartrosi, indica che l'uso di NAG e Centella Asiatica è efficace nel rimodellamento delle cartilagini del ginocchio, soprattutto in soggetti giovani, e decisamente sicuro. Gli effetti del rimodellamento delle cartilagini (ottenuto con l'ausilio di Movardol Forte) richiedono alcuni mesi di trattamento, ma i sintomi più comuni tendono a scomparire in un periodo di tempo molto più breve.

(Per citare questo articolo: Belcaro G, Cesarone MR, Feragalli B, Cotellese R, Hu S, Dugall M, et al. Management of symptoms, pain and mobility with supplementary managements (including Movardol Forte) in osteoarthritis: a 6-month, morphology supplement study. Minerva Ortop Traumatol 2020;71. DOI: 10.23736/S0394-3410.20.04008-4)

PAROLE CHIAVE: Osteoartrosi; Articolazione del ginocchio; Dolore; Ultrasonografia; Karnofsky performance status; Centella Asiatica.

L'osteoartrosi (OA) del ginocchio è una delle patologie più comuni che solitamente colpisce i pazienti sovrappeso di età superiore ai 50 anni, ma è presente anche in soggetti più giovani altrimenti sani. Diverse cause sono associate a questa patologia che mostra una significativa variabilità dei segnali e dei sintomi.

L'associazione con altre patologie (ad esempio diabete, obesità, conseguenze di traumi pregressi) possono influenzare il quadro clinico e la sua evoluzione nel tempo.¹⁻⁴ Sovente, in pazienti che lamentano dolore al ginocchio, costretti ad una relativa immobilizzazione o a una ridotta attività che si protrae per alcune settimane, alcune condizioni (iperglicemia, ipertensione, iperlipidemia, aumento della trombogenicità, ecc.) possono svilupparsi o evolvere in una malattia specifica che porta alla necessità di una terapia o di un trattamento medico.^{1, 2}

Secondo il Manuale Merck,² lo standard management (SM) dell'OA in pazienti altrimenti sani si basa sul controllo di tutti i fattori di rischio concomitanti (vale a dire peso in eccesso, vita sedentaria, effetti traumatici con carattere di cronicità), sulla mobilizzazione, sulla fisioterapia (laddove fattibile e applicabile) e sull'uso di agenti antinfiammatori (di solito su richiesta) come terapia di base.

I corticosteroidi non vengono quasi mai utilizzati a meno che non vi siano indicazioni di un'inflammatione grave in fase acuta. Potenziali ed importanti effetti indesiderati possono essere associati all'uso a lungo termine (o in acuto) di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o di corticosteroidi che normalmente costituiscono un rimedio frequente per l'OA sintomatica.^{2, 3}

Altre terapie e piani terapeutici, non basati su FANS o corticosteroidi, sono comunemente utilizzati per il trattamento dell'OA,⁴ in particolare nelle fasi acute con conseguente aumento dei costi.

La terapia complementare^{2, 4-10} e in particolare l'integrazione con supplementi naturali FS ha migliorato l'autogestione in molti pazienti con svariate patologie, tra cui l'OA. La boswellia e gli estratti di zenzero sono stati utilizzati in diverse applicazioni cliniche riguardanti i processi infiammatori,⁵⁻⁹ dimostrando un elevato grado di sicurezza ed una notevole efficacia.

Spesso il trattamento con supplementi FS in-

duce una diminuzione dell'utilizzo di sostanze con proprietà antinfiammatorie potenzialmente più pericolose.¹⁰ La glucosamina è stata per anni al centro di diversi studi sui trattamenti dell'OA, dai quali sono emerse buone indicazioni riguardanti l'efficacia e la tollerabilità, anche in studi a lungo termine.¹⁰

Lo scopo di questo studio aperto è stato quello di valutare i progressi dei segnali/sintomi legati all'OA con un nuovo supplemento FS (Movardol Forte, Leonardo Medica, Vinci, Firenze, Italia) utilizzato in un gruppo di soggetti con OA. Altri gruppi di soggetti dalle caratteristiche paragonabili che fanno uso di standard management o di altre tipologie di terapie a base di supplementi FS oppure della sola fisioterapia sono stati presi in considerazione come riferimenti nel processo di valutazione comparativa.

Da un precedente studio di registro è emersa una buona tollerabilità di Movardol compresse (contenenti NAG, estratti di zenzero e boswellia); questo integratore PS si è dimostrato significativamente efficace nel miglioramento della deambulazione e nella diminuzione del dolore. Il presente studio si è concentrato sulla valutazione di nuovi parametri ecografici riguardanti l'articolazione del ginocchio, in un periodo di 6 mesi.

Materiali e metodi

Sono stati inclusi nello studio soggetti, altrimenti in buona salute, affetti da OA del ginocchio che incidere sulla deambulazione.

Entrambe le ginocchia risultavano colpite; precedenti radiografie del ginocchio e studi di *imaging* avevano mostrato una artrosi rilevante^{11, 12} (senza alcun segno della presenza di fratture pregresse) e diverse irregolarità delle superfici articolari. Le osteoartriti del ginocchio avevano criteri radiografici (grado 2 o 3 nella classificazione Kellgren/Lawrence, spazio articolare e sue modificazioni di almeno 2 mm come dimensione). Nessun'altra malattia o alterazione significativa dello stato di salute sono state osservate nei risultati dei prelievi ematici al momento dell'arruolamento nello studio, e nessun altro farmaco o integratore è stato utilizzato dai soggetti durante il periodo di osservazione.

Sono state ritenute essenziali una buona com-

preensione del piano di studio e la volontà di rispettare il programma di SM e/o della terapia con supplementi FS. L'obiettivo dei soggetti era quello di evitare l'uso di FANS o comunque di utilizzare questi principi attivi il meno possibile e solo se strettamente necessario. È stato identificato a questo proposito, un "farmaco standard" (Voltaren/diclofenac); in alternativa, i soggetti hanno utilizzato quanto indicato dal loro medico di base o da uno specialista.

Questo registro di pazienti ha avuto la connotazione di uno studio non interventistico¹⁰ con una minima interferenza sulle decisioni dei pazienti o dei medici di base coinvolti. Movardol Forte (polvere solubile in bustine) è stato fornito e utilizzato come terapia integrativa di protezione con un dosaggio pari a 2 bustine al giorno. Il dosaggio giornaliero di questo nuovo integratore comprende N-acetil-D-glucosamina (1500 mg), estratto di zenzero 5% gingerolo (640 mg), estratto di boswellia 75% acidi boswellici (470 mg) ed estratto di centella (100 mg).

La N-acetil-D-glucosamina (NAG), derivato acetilato della glucosamina, è un aminosaccaride necessario per la sintesi dell'acido ialuronico, un componente essenziale della cute, delle cartilagini articolari, del liquido sinoviale e della struttura dei vasi sanguigni. L'utilizzo del NAG ha diversi vantaggi rispetto alla glucosamina: dispone infatti di un'azione antinfiammatoria più marcata, non induce insulino-resistenza e non inibisce la sintesi della glucosamina endogena.

L'estratto di Boswellia serrata contiene acidi boswellici al 75%, che esercitano un'importante azione antinfiammatoria attraverso l'inibizione della lipossigenasi (e quindi della sintesi dei leucotrieni), della migrazione dei leucociti PMN e dell'elastasi. L'estratto di zenzero ha un'importante attività antinfiammatoria e analgesica grazie a diversi meccanismi come il controllo della COX-2, all'inibizione della sintesi dei leucotrieni e alla sua azione sul recettore TRPV1.

La Centella Asiatica ha un ruolo significativo nel prevenire cicatrici di forma irregolare e nel modulare la ricrescita della cartilagine attraverso la regolare aggiunta del collagene, evitando l'insorgenza di cicatrici cheloidali nelle aree interessate della cartilagine articolare.

Il razionale del prodotto si basa dunque sull'a-

zione sinergica dei suoi ingredienti chiave, chiamati ad intervenire su tre caratteristiche fondamentali dell'osteoartrosi: dolore, infiammazione e danno cartilagineo. Questa associazione di sostanze ha lo scopo di migliorare il controllo del dolore ed il grado di infiammazione a livello del ginocchio, intervenendo in maniera lenitiva sui sintomi, fino ad ottenere l'assenza di dolore durante il movimento. I soggetti sono stati valutati a livello della cartilagine del ginocchio mediante ultrasuoni ad alta risoluzione allo scopo di definire gli effetti della terapia con supplementi FS sulla morfologia delle componenti del ginocchio durante un periodo di 6 mesi.

L'ecografia del ginocchio può essere soggetta ad alcune limitazioni dovute alla non trasparenza (agli ultrasuoni) delle strutture articolari. Inoltre, la relativa deformazione dell'articolazione nei pazienti affetti da OA non sempre consente in tutti i soggetti una corretta visualizzazione dello spazio laterale tra tibia e femore tramite ultrasuoni. Solo i soggetti con una superficie cartilaginea visibile che non presentano gravi calcificazioni (all'esame ad ultrasuoni)

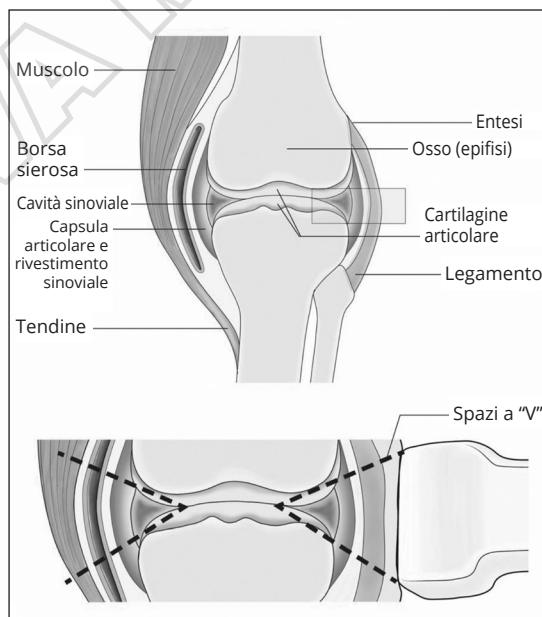


Figura 1.—Anatomia del ginocchio e "finestre" V a ultrasuoni per valutare la cartilagine con scansioni ad alta risoluzione. In questo registro sono stati inclusi solo soggetti con una superficie cartilaginea visibile che non presentasse gravi calcificazioni all'esame ad ultrasuoni. Su gentile concessione di M.me Gillian Lee.

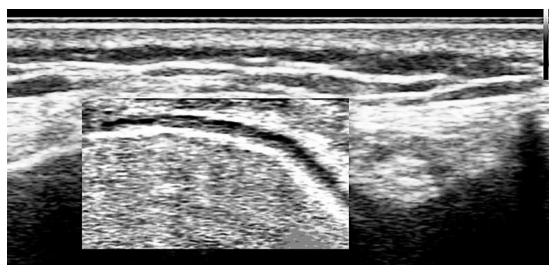


Figura 2.—Risultati dell'analisi a ultrasuoni. Gli spazi a "V" del ginocchio (laterale e mediale con una sezione trasversale, idealmente latero-mediale) sono stati studiati e considerati come punti di valutazione target.

sono stati inclusi in questo registro. La presenza di calcificazioni può bloccare gli ultrasuoni producendo ombre acustiche in corrispondenza dello spazio a V. Lo spazio a V di cui sopra, nell'immagine, corrisponde sostanzialmente alla cavità sinoviale (Figura 1).

Risultati dell'indagine a ultrasuoni

Gli spazi a "V" del ginocchio (laterale e mediale con una sezione trasversale, idealmente latero-mediale) sono stati studiati e considerati come punti di valutazione target (Figura 2). A partire da un numero ragguardevole di parametri ecografici validi, sono stati presi in considerazione gli elementi più utili da osservare nel tempo, raggruppandoli in base alla loro relativa riproducibilità; le osservazioni più ricorrenti sono state le seguenti: spessore della cartilagine periostale (PC); irregolarità della PC; presenza di "gradini" periostali; componenti (bianchi) ad alta gamma di ultrasuoni; elastosonografia (considerando la densità e l'elasticità del tessuto); spazio del canale; presenza di vascolarizzazione diffusa e infiammazione.

Calcificazioni diffuse, gravi deformità o irre-

golarità, che rendono impossibile l'*imaging* al livello dello spazio a "V" del ginocchio, erano criteri di esclusione.

Lo spessore (PC) è stato misurato secondo un metodo precedentemente utilizzato per definire lo spessore intima-media carotideo, illustrato nel dettaglio nei resoconti sulle ricerche precedenti.¹³⁻¹⁷ È stata utilizzata una sonda ad ultrasuoni ad alta risoluzione, che lavora tra i 10 ed i 14 MHz (Preirus, Hitachi, Tokyo, Giappone, con un software proprietario di elastosonografia Hitachi). Il paziente era a riposo in posizione supina durante il test. Il registro comprendeva un confronto tra i soggetti sotto SM (gruppo 4) e altri gruppi, fondamentalmente con l'obiettivo di evitare l'uso di farmaci (Tabella I).

Analisi del sangue

Gli esami di laboratorio sono risultati normali in tutti i soggetti al momento dell'inclusione e i dati sono stati utilizzati per escludere altri problemi clinici concomitanti (compresa l'artrite reumatoide oppure altri problemi che causano l'OA) o fattori di rischio (come ad esempio il diabete). Tutti i test sono risultati nella norma al momento dell'inclusione (ematocrito, test della funzionalità epatica e renale, esame delle urine). Un aumento dello stress ossidativo è associato alla presenza di infiammazioni croniche: lo stress ossidativo è stato misurato per mezzo di prelievo capillare da un dito, come illustrato nel dettaglio in studi precedenti.^{18, 19}

Un minimo versamento articolare era presente in tutti i soggetti al momento dell'inclusione (confermato dagli ultrasuoni). Nessun problema vascolare periferico è stato riscontrato a seguito di una valutazione completa delle arterie e delle vene (Doppler Duplex).

TABELLA I.—*Formula quantitativa dei supplementi FS utilizzati in questo studio.*

Gruppi clinici (tutti utilizzano SM)

1. Condroitina + glucosamina: due capsule (500 mg/giorno) di glucosamina cloridrato + 3 cps (600 mg/giorno) di condroitina solfato
2. Solo glucosamina (900 mg/giorno in 2 dosi)
3. Movardol Forte (2 bustine al giorno): N-acetil-D-glucosamina (1500 mg/giorno), Zenzero (640 mg/giorno), Boswellia (468 mg/giorno), Centella (100 mg/giorno)
4. Standard management: controllo del peso, dieta, integratori di vitamine-minerali, fisioterapia, esercizio fisico, FANS quando necessario
5. Boswellia (600 mg/giorno) + zenzero 2 compresse/giorno (totale 400 mg/giorno) in 2 dosi
6. Solo fisioterapia

La termografia ultraveloce del ginocchio (FLIR440 Thermal Camera, FLIR, Svezia) ha indicato un aumento della temperatura della superficie del ginocchio di almeno 2 °C rispetto ai tessuti circostanti e al ginocchio controlaterale. La valutazione fisica globale è stata effettuata con l'ausilio della Scala di Karnofsky (Tabella II) per definire il livello relativo di disabilità dovuto ad un'artrosi dolorosa del ginocchio. Il punteggio nella scala di Karnofsky risulta più semplice da utilizzare, e clinicamente migliore rispetto al punteggio WOMAC, soprattutto per pazienti affetti da patologie e più caratterizzati dalla presenza di limitazioni fisiche.

Analisi statistica

I dati e i risultati sono stati analizzati in confronto a quelli ottenuti dagli SM considerati come baseline. Tutte le misurazioni sono risultate non regolarmente distribuite e dunque considerate non parametriche. I confronti intra- e inter-gruppo sono stati effettuati con test non parametrici e per mezzo del test ANOVA, come appropriato.

Un valore $P < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Secondo studi precedenti su gruppi paragonabili, almeno 20 soggetti in ogni gruppo sono stati considerati adeguati a definire una differenza nei risultati target dopo almeno 6 mesi di terapia con supplementi FS.

Risultati

I gruppi sono risultati comparabili per quanto concerne età, sesso e distribuzione dei sintomi al momento dell'inclusione. Non sono stati registrati effetti collaterali clinicamente significativi; 161 soggetti hanno completato il periodo di raccolta dati senza problemi. I gruppi, trascorsi i 6 mesi sono risultati confrontabili. Non sono stati riscontrati effetti indesiderati o problemi di tollerabilità per i supplementi FS tali da costringere ad interrompere il trattamento. Gli unici effetti collaterali osservati, sono stati temporanei e minimali, per lo più dovuti a piccole intolleranze all'assunzione.

In tutti i soggetti sono stati riscontrati dei progressivi miglioramenti (nel periodo che va da 3 a 6 mesi, come mostrato nella Tabella III) con l'ausilio dello standard management mentre un ulteriore miglioramento è stato osservato con l'aggiunta della terapia con supplementi FS.

Movardol Forte ha ottenuto i migliori risultati per quanto riguarda le funzionalità (distanza percorsa a piedi senza dolore e distanza totale a piedi) ($P < 0,05$) sul punteggio del dolore, nel limitare la necessità di ricorrere a cure mediche e all'uso di farmaci, e considerando il numero più basso di effetti collaterali minori ($P < 0,05$).

Lo spessore della cartilagine ha fatto registrare un progressivo miglioramento (meglio che ne-

TABELLA II.—*Scala di Karnofsky. Il Karnofsky Performance Scale Index consente di classificare i pazienti in base alla loro compromissione funzionale. Questo dato può essere utilizzato per confrontare l'efficacia di diverse terapie e per valutare la prognosi nei singoli pazienti. Più basso è il punteggio nella scala di Karnofsky, minore è la probabilità di sopravvivenza in caso di patologie gravi.*

In grado di svolgere un'attività normale e di lavorare; non sono necessarie cure particolari	100	Nessun disturbo, nessun segno di malattia
	90	In grado di svolgere le normali attività. Sintomatologia molto sfumata, segni o sintomi minori della presenza di una malattia
	80	Normali attività possibili anche se con difficoltà. Affiorano i primi sintomi
Incapace di lavorare; in grado di vivere a casa e di sopperire alla maggior parte dei bisogni personali; ammontare variabile di assistenza necessaria	70	Si prende cura di sé. Non è in grado di svolgere le normali attività o di svolgere un lavoro attivo
	60	Necessita occasionalmente di aiuto ma è in grado di occuparsi della maggior parte dei suoi bisogni personali
	50	Richiede un'assistenza notevole e frequenti cure mediche
Incapace di badare a sé stesso; richiede un'assistenza equivalente a quella di una struttura sanitaria o di un ospedale; la malattia può progredire rapidamente	40	Disabile. Si necessita di cure da parte di personale qualificato
	30	Gravemente disabile; il ricovero in ospedale è indicato anche se non vi è rischio imminente di morte
	20	Molto malato. Ospedalizzazione necessaria. Sono indispensabili delle misure intensive di supporto
	10	Moribondo. Processi di malattia fatali in rapida progressione
	0	Deceduto

Karnofsky Performance Status Scale definitions rating (%) criteria.

TABELLA III.—Tutti i gruppi; test e dettagli.

Gruppi	Soggetti			Assenza di dolore	Totale	Dolore	Soccorso	Collaterali	High-res ultrasound		
									Cartilagine del ginocchio		Fluido
	N. (f)	Età	Drop-out	Camminata m	Distanza percorsa m	Punteggio	Farmaci di soccorso	Effetti collaterali	Spessore mm	Superficie (0-3)	Versamento (0-3)
1. Condroitina + glucosamina	32 (11)	44; 2	2	IN 123; 11	144; 13	3.2; 0.2			1.21; 0.2	0.3; 0.1	2.2; 0.3
FINE				E3 148; 14		2.3; 0.3	7/32	4/32	1.2; 0.2	0.3; 0.2	2.1; 0.2
2. Glucosamina	33 (12)	43.2; 3	3	E6 166; 14	173; 11	1.8; 0.3	8/32	5/32	1.22; 0.3	0.5; 0.1 ns	1.7; 0.3
FINE				IN 132; 17	151; 14	3.3; 0.3			1.22; 0.2	0.33; 0.2	2.22; 0.2
3. Movardol Forte	27 (11)	43.3; 2	1	E3 152; 18		2.7; 0.2	10/33	3/33	1.21; 0.2	0.3; 0.1	2.1; 0.2
FINE				E6 186; 14	197; 12	1.7; 0.2	6/33	3/33	1.2; 0.1	0.4; 0.3	2.2; 0.3
4. Management Standard (FANS su richiesta)	30 (10)	44.2; 3	4	IN 128; 11	147; 13	3.3; 0.3			1.19; 0.2	0.3; 0.1	2.1; 0.1
FINE				E3 218; 22*		2; 0.3*	0/27	0	1.3; 0.21*	0.9; 0.2	0.9; 0.2*
5. Boswellia + zenzero	31 (11)	43.7; 2	4	E6 233; 12*	255; 15	0.9; 0.2	1/27	0	1.38; 0.13*	1.4; 0.3	0.34; 0.1*
6. Fisioterapia	33 (14)	42; 2.4	11	IN 130; 11	150; 12	3.3; 0.2			1.21; 0.1	0.31; 0.1	2; 0.2
FINE				E3 146; 16		2.8; 0.3	12/30	4/30	1.22; 0.2	0.3; 0.1	1.8; 0.3
Numero di casi Completamento 161			25	E6 168; 12	182; 13	2.2; 0.2	13/30	5/30	1.21; 0.2 ns	0.3; 0.2 ns	1.5; 0.2
				IN 133; 12	145; 17	3.2; 0.2			1.22; 0.1	0.3; 0.1	2.1; 0.1
				E3 149; 14		2.9; 0.3	13/31	2/31	1.24; 0.3	0.58; 0.1	1.8; 0.2
				E6 172; 12	188; 14	2.4; 0.4	13/31	3/31	1.23; 0.4 ns	0.54; 0.2 ns	1.2; 0.2*
				IN 130; 12	157; 12	3.1; 0.3	22/33	9/33	1.2; 0.2	0.4; 0.2	2.2; 0.2
				E6 168; 11	181; 12	2.8; 0.3	23/33	11/33	1.2; 0.3	0.32; 0.1	2.3; 0.3

Effetti collaterali di minima entità.

Ultrasuoni ad alta risoluzione: Spessore della cartilagine in mm.

Regolarità (da 0 a 3), 0: molto irregolare, rotture superficiali; 1: irregolarità dello spessore e della forma; 2: minimale irregolarità della superficie; 3: superficie e spessore normali; Fluido nella cavità sinoviale, 0: nessuno; 1: minimo; 2: presente, chiaramente visibile con ultrasuoni; 3: grave; visibile sul lato mediale ed esterno: richiede trattamento.

IN: Inclusione; END: E3 (90 giorni); E6: 6 mesi.

gli altri gruppi $P < 0,05$). Anche la regolarità della superficie come punteggio, e il versamento nelle articolazioni (anch'esse prese in considerazione sotto forma di punteggio) hanno subito miglioramenti più evidenti con Movardol Forte ($P < 0,05$) rispetto a tutti gli altri gruppi, probabilmente a causa di una specifica attività sulla superficie articolare generata dalla modulazione del collagene indotta dalla centella asiatica.

La Tabella IV mostra (all'ingresso e al trascorrere dei 6 mesi) che i punteggi nella scala Karnofsky e le osservazioni relative allo stress ossidativo e alla termografia (inteso come il numero di ginocchia ipertermiche) sono state significativamente più basse con l'ausilio di Movardol Forte come integratore, rispetto ai trattamenti utilizzati dagli altri gruppi ($P < 0,05$); tutti i gruppi hanno mostrato risultati positivi allo scoccare dei 6 mesi. Il confronto specifico con lo standard management per queste 3 voci,

è stato nettamente a favore di Movardol Forte ($P < 0,05$).

Altri parametri non misurabili (stare in posizione eretta senza dolore, stare seduti ad una scrivania con dolore ridotto nel momento in cui ci si alza, dormire meglio e in assenza di dolore ecc.) sono stati protagonisti di miglioramenti significativi a prescindere dal trattamento, in quasi tutti i pazienti in grado di seguire quanto prescritto.

Tutti i supplementi FS sono stati ben accettati e visti sotto una luce molto favorevole dai pazienti, in particolare per la loro capacità di prevenire l'utilizzo di trattamenti più complessi o invasivi. Le terapie con supplementi FS hanno offerto una serie di vantaggi supplementari e, in particolare, hanno indotto tutti i pazienti a utilizzare meno farmaci in generale e meno farmaci di soccorso che avrebbero altrimenti aumentato i costi ed il rischio di effetti collaterali.

TABELLA IV.—*Karnofsky, stress ossidativo e termografia. I punteggi nella scala Karnofsky e le osservazioni relative allo stress ossidativo e alla termografia (inteso come il numero di ginocchia ipertermiche al trascorrere dei 6 mesi) sono stati significativamente più bassi con l'ausilio di Movardol Forte, rispetto ai trattamenti utilizzati dagli altri gruppi ($P<0,05$); tutti i gruppi hanno mostrato risultati positivi allo scoccare dei 6 mesi. Il confronto specifico con i management standard per queste 3 voci è stato nettamente a favore di Movardol Forte ($P<0,05$).*

Gruppi	Soggetti (N.)	Criteri	Karnofsky	Stress ossidativo unità carr.	Ipertermia del ginocchio
1. Condroitina + glucosamina	32	INCL	84;4	377;11	100%
		FINE	91.2;2	360;13	10/32
2. Glucosamina	33	INCL	83.1;4	373;12	100%
		FINE	88;2.2	366;11	9/33
3. Movardol Forte	27	INCL	83.2;4	381;15	100%
		FINE	94.2;2.2*	337;11*	5/27*
4. Management standard	30	INCL	84.1;1.9	372;9	100%
		FINE	90.3;2	370;18	11/30
5. Boswellia + zenzero	31	INCL	84.2;2.1	369;11	100%
		FINE	91.2;3	361;14	14/31
6. Fisioterapia	33	INCL	84.3;1.5	381;18	100%
		FINE	90.2;1	377;11	16/33

Discussione

Questo studio fa emergere potenziali e significative applicazioni dei supplementi FS nel trattamento dell'OA. L'osservazione più importante è che questi prodotti sono molto sicuri e ben tollerati e i problemi che possono eventualmente verificarsi sono di entità minore. La combinazione degli elementi propri del Movardol Forte sembra essere particolarmente efficace. Un precedente studio clinico di registro aveva indicato una buona tollerabilità del Movardol e una significativa efficacia nel migliorare la deambulazione e nel diminuire il dolore.²⁰

Questo specifico registro pilota indica che la cartilagine, per mezzo della somministrazione di NAG e centella asiatica, può subire un processo di rimodellamento progressivo che di solito può durare mesi e che potrebbe essere soggettivamente rilevato e misurato in modo non invasivo con ultrasuoni ad alta risoluzione. L'assottigliamento e le alterazioni a carico della cartilagine e la formazione di irregolarità superficiali su di essa possono produrre frizioni irregolari all'interno delle superfici cartilaginee con sintomi significativi (come il dolore e l'alterazione della mobilità).

Il riscontro e la misurazione delle alterazioni in una porzione visibile della struttura cartilagineo-articolare ha un valore indicativo (in maniera analoga a come l'ispessimento e la presenza di placche nelle carotidi o nelle arterie femora-

li di solito suggeriscono la presenza di placche ed ispessimenti comparabili nei vasi coronarici e cerebrali). Ulteriori studi in questa direzione potrebbero indicare altri possibili parametri ecografici e migliorare di conseguenza questa tecnologia specifica.

Limiti dello studio

La valutazione delle modificazioni in senso opposto della cartilagine in un quadro di OA è ancora limitata dalla tecnologia e questo studio ha lo scopo di presentare un nuovo sistema per ottenere misurazioni obiettive e ripetibili nel tempo. **L'attività biologica della NAG è anche espressa sotto forma di miglioramenti o ricostituzione delle cartilagini colpite; questo processo può richiedere 4-6 mesi prima di poter essere riscontrato.**

Il rapporto costo-efficacia della terapia con supplementi FS sembra essere competitivo se confrontato con altri trattamenti (ad esempio le iniezioni intra-articolari) che fanno uso di prodotti costosi (quali l'acido ialuronico) che potrebbero comunque causare effetti indesiderati significativi. L'uso di supplementi FS consente di fare a meno di farmaci, prodotti e trattamenti più complessi e possibilmente pericolosi, che potrebbero portare a susseguenti complicazioni potenzialmente costose dal punto di vista clinico e sociale. Anche i trattamenti standard e la fisioterapia risultano molto utili ed efficaci, ma richiedono visite presso centri specializzati con una significativa perdita di tempo e di denaro.

La Centella Asiatica, nei supplementi FS, ha un ruolo significativo nella modulazione del collagene nelle aree interessate da stress infiammatorio e nella guarigione di ferite e tessuti ed evita l'insorgenza di cicatrici ipertrofiche. I prodotti commercializzati sono molto sicuri e non generano interazioni con altri farmaci.²¹

Conclusioni

Questo studio, comprendente 6 diversi programmi di controllo dei sintomi legati all'OA in soggetti altrimenti sani, ha dimostrato l'efficacia dei supplementi PS nel controllo dei sintomi associati all'OA. Nella fattispecie, l'uso di NAG e Centella Asiatica si è rivelato efficace nel rimodellamento delle cartilagini del ginocchio, in particolar modo in soggetti relativamente giovani, e decisamente sicuro. Con l'uso di Movardol Forte gli effetti del rimodellamento delle cartilagini si manifestano generalmente nell'arco di alcuni mesi, tuttavia i sintomi più comuni tendono a scomparire in un periodo di tempo molto più breve.

Bibliografia

- Altman RD. Early management of osteoarthritis. *Am J Manag Care* 2010;16(Suppl Management):S41-7.
- Porter RS, Kaplan JL. The Merck Manual. Nineteenth edition. Whitehouse Station, NJ: MSD Corporation; 2011.
- Ross JR, Capozzi JD, Matava MJ. Discussing treatment options with a minor: the conflicts related to autonomy, beneficence, and paternalism. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(e3):e3, 1-4).
- Resch KL, Hill S, Ernst E. Use of complementary therapies by individuals with 'arthritis'. *Clin Rheumatol* 1997;16:391-5.
- Author N. *Boswellia serrata*. Monograph. *Altern Med Rev* 2008;13:165-7.
- Singh S, Khajuria A, Taneja SC, Johri RK, Singh J, Qazi GN. Boswellic acids: A leukotriene inhibitor also effective through topical application in inflammatory disorders. *Phyto-medicine* 2008;15:400-7.
- Blain EJ, Ali AY, Duance VC. *Boswellia frereana* (frankincense) suppresses cytokine-induced matrix metalloproteinase expression and production of pro-inflammatory molecules in articular cartilage. *Phytother Res* 2010;24:905-12.
- Sengupta K, Krishnaraju AV, Vishal AA, Mishra A, Trimurtulu G, Sarma KV, *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 5-Loxin and Aflapin Against osteoarthritis of the knee: a double blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int J Med Sci* 2010;7:366-77.
- Sengupta K, Kolla JN, Krishnaraju AV, Yalamanchili N, Rao CV, Golakoti T, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of anti-inflammatory effect of Aflapin: a novel *Boswellia serrata* extract. *Mol Cell Biochem* 2011;354:189-97.
- Belcaro G. *Pharma-standard Supplements*. Clinical Applications. London: Imperial College Press; 2017.
- Gaulden EC, Keating WC. The effect of intravenous N-acetyl-D-glucosamine on the blood and urine sugar concentrations of normal subjects. *Metabolism* 1964;13:466-72.
- Virkamäki A, Yki-Järvinen H. Allosteric regulation of glycogen synthase and hexokinase by glucosamine-6-phosphate during glucosamine-induced insulin resistance in skeletal muscle and heart. *Diabetes* 1999;48:1101-7.
- Belcaro G, Nicolaides AN. *Noninvasive investigation in vascular disease*. London: Imperial College Press; 2006.
- Belcaro G, Nicolaides AN. *Vascular Screening*. Turin: Edizioni Minerva Medica; 1998.
- Cesarone MR, Belcaro G. *Medicina alternativa complementare e la medicina dei supplementi*. Turin: Edizioni Minerva Medica; 2019.
- Veller MG, Fisher CM, Nicolaides AN, Renton S, Geroulakos G, Stafford NJ, *et al.* Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg* 1993;17:719-25.
- Belcaro G, Nicolaides AN. A new role for natural drugs in cardiovascular medicine. *Angiology* 2001;52(Suppl 2):S1.
- Serena B, Primiterra M, Catalani S, Finco A, Canestrari F, Cornelli U. Performance evaluation of the innovative PAT test, comparison with the common BAP test and influence of interferences on the evaluation of the plasma antioxidant capacity. *Clin Lab* 2013;59:1091-7.
- Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, Cornelli U, De Sanctis MT, Incandela L, *et al.* A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol* 1999;18:127-30.
- Bolognesi G, Belcaro G, Feragalli B, Cornelli U, Cotellesi R, Hu S, *et al.* Movardol® (N-acetylglucosamine, *Boswellia serrata*, ginger) supplementation in the management of knee osteoarthritis: preliminary results from a 6-month registry study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:5198-204.
- Belcaro G, Maquart FX, Scoccianti M, Dugall M, Hosoi M, Cesarone MR, *et al.* TECA (Titrated Extract of Centella Asiatica): new microcirculatory, biomolecular, and vascular application in preventive and clinical medicine. A status paper. *Panminerva Med* 2011;53(Suppl 1):105-18.

Conflitti di interesse.—Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse con alcuna ditta legata al contenuto del manoscritto.

Contributi degli autori.—Tutti gli autori hanno letto e approvato la versione finale del manoscritto.

Cronologia.—Manoscritto accettato: June 5, 2020. - Manoscritto ricevuto: June 1, 2020.