



Le sostanze naturali
per il fisiologico benessere
delle articolazioni



«Aggiornamenti in Salute»

vuole essere una rivista che affronta in maniera critica e scientifica gli argomenti di Medicina Biointegrata cercando di fornire al medico un'informazione dettagliata e di separare i dati scientifici dalle asserzioni troppo approssimative che purtroppo spesso riguardano l'utilizzo di integratori e fitoterapici.

Le sostanze naturali per il fisiologico benessere delle articolazioni

Pubblicazione riservata ai medici e agli operatori del settore
(Art. 6 comma 2 - D.L. 27.01.1992 n.111)

La cartilagine | Il collagene

LA CARTILAGINE

In condizioni normali, la superficie articolare delle ossa è coperta dalla cartilagine ed immersa nel fluido sinoviale (Figura 1). In un'articolazione sana la cartilagine è liscia ed il fluido sinoviale fornisce un'adeguata lubrificazione. Normalmente, la cartilagine ha la seguente composizione:

- 2%** cellule, dette condrociti,
- 20-40%** matrice extracellulare
- 60-80%** acqua.

I condrociti producono e mantengono la matrice, che a sua volta rappresenta un ambiente favorevole allo sviluppo di queste cellule.

La matrice extracellulare è composta al 60% da collagene (prevalentemente collagene di tipo II) e dal 40% di proteoglicani.

IL COLLAGENE

Il collagene è la principale proteina del tessuto connettivo negli animali. È la proteina più abbondante nei mammiferi, rappresentando nell'uomo circa il 6% del peso corporeo.

Com'è fatto

L'unità strutturale del collagene è rappresentata dal tropocollagene, proteina con una massa molecolare di circa 285 KDa ed è formato da tre catene polipeptidiche (due catene alfa 1 e una catena alfa 2) a conformazione elicoidale. Esse formano una tripla elica destrorsa (trans di tipo -2); queste 3 catene sono tenute insieme da legami idrogeno e legami crociati tra le molecole di lisina.



Figura 1.
Struttura tipica di un'articolazione sana.

Tipi di collagene

Esistono 17 tipi di collagene, i più importanti dei quali sono i primi 4:

1. Il collagene di tipo 1, rappresenta il 90% del collagene totale ed entra nella composizione di pelle, tendini, ossa e cornea.

2. Il collagene di tipo 2, va a formare la cartilagine, i dischi intervertebrali ed il corpo vitreo. L'effetto terapeutico, nelle forme osteoartritiche, di questo tipo di collagene sembra essere dovuto alla cosiddetta tolleranza orale. Il meccanismo di azione, infatti, prevede che la somministrazione di una proteina per via orale comporta un'immunizzazione nei suoi confronti con conseguente stato di minore risposta sistemica. L'assunzione di questo tipo di collagene eterologo, dunque, induce nell'organismo ospite una tolleranza immunitaria alla sostanza in presenza di elevati livelli di autoanticorpi. È stato visto che dosi basse inducono una soppressione attiva, mediata da citochine, mentre dosi elevate producono energia, per cui numerosi studi clinici ne confermano la validità a bassi livelli di somministrazione.

3. Il collagene di tipo 3, è di grande importanza nel sistema cardiovascolare.

4. Il collagene di tipo 4, va a comporre la membrana basale.



Biosintesi

La biosintesi del collagene avviene ad opera di diversi tipi cellulari a seconda del tessuto (ad esempio condroblasti nel tessuto connettivo, osteoblasti nell'osso). Il processo inizia con la trascrizione del gene o dei geni e la maturazione dell'mRNA. Sono presenti sequenze che codificano lunghi peptidi in eccesso rispetto alle molecole di collagene mature, quindi il collagene nasce come **procollagene**, prodotto che possiede rispetto al collagene due telomeri, uno N-terminale e uno C-terminale, che hanno struttura globulare. La traduzione avviene nel REG (reticolo endoplasmatico granuloso), dove la catena nascente di procollagene subisce rimozione del peptide segnale e l'idrossilazione di specifici residui di prolina e lisina ad idrossiprolina e idrossilisina (ad opera di idrossilasi, con cofattore essenziale la vitamina C), con la produzione di catene alfa di procollagene. Tre di queste catene si avvolgono a formare una tripla elica, stabilizzata da legami idrogeno tra amminoacidi idrossilati (legami crociati). Questa elica passa nell'apparato del Golgi dove viene completata la glicosilazione e da qui, attraverso vescicole di secrezione, la molecola viene secreta all'esterno. Fuori dalla cellula la molecola subisce l'azione di alcune procollagene-peptidasi, che tagliano i telomeri trasformando il procollagene in **tropocollagene**. Le molecole di tropocollagene si dispongono in file parallele a formare fibrille; quest'ultime, infine possono disporsi in fasci ondulati o paralleli per formare fibre e queste, a loro volta, possono formare fasci di fibre.



Collagene idrolizzato

Il collagene idrolizzato è costituito da peptidi a diverso peso molecolare, solubili in acqua, ricchi in L-prolina, L-idrossiprolina, glicina, aminoacidi, già presenti nel collagene. L'azione di questa sostanza, infatti, nei confronti delle malattie degenerative delle articolazioni, consiste nel contribuire alla sintesi di nuovo collagene in senso riparativo delle lesioni create.

Alcuni studi preliminari suggeriscono che il collagene idrolizzato possa esplicare effetti positivi in soggetti affetti da malattie degenerative delle articolazioni.

Il meccanismo dell'attività antiartritica del collagene idrolizzato è ancora oggetto di speculazione: si ritiene che gli aminoacidi in esso contenuti contribuiscano alla sintesi di nuovo collagene e nuova cartilagine nelle articolazioni; pertanto, se ciò fosse accertato, sarebbe una sostanza in grado di modificare alcune condizioni patologiche a livello articolare. C'è chi, tuttavia, ritiene improbabile che tale contributo sia significativo; non è assolutamente chiaro, infatti, come sia la glicina che la prolina possano contribuire in modo significativo alla neo sintesi di collagene nelle articolazioni. Esiste, d'altro canto, una teoria secondo cui alcuni oligopeptidi, presenti nel collagene idrolizzato, possono esercitare un effetto di stimolo alla sintesi di collagene.

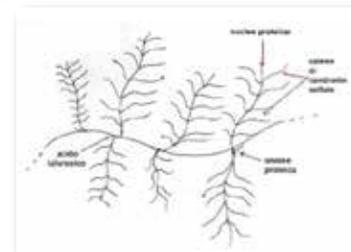


Figura 2. Struttura della cartilagine

Come tutti gli altri tessuti connettivi dell'organismo, anche la cartilagine articolare è un materiale vivo e dinamico. In pratica è costantemente demolita e rimpiazzata. Nelle persone sane c'è un equilibrio fra la distruzione del vecchio tessuto (attraverso la sintesi di enzimi da parte dei condrociti) e la formazione di un nuovo. Se invece la cartilagine viene distrutta più velocemente rispetto al tempo impiegato dall'organismo a sostituirla, allora si sviluppa l'osteoartrite. In particolare, si verifica una minor produzione di glicosaminoglicani, con conseguente diminuzione dei legami tra proteoglicani e collagene. Il risultato è un maggior richiamo di acqua all'interno della matrice, ciò rende la cartilagine meno resistente, limitando la sua normale funzione protettiva. Questo processo progredisce inesorabilmente, indebolendo sempre più l'articolazione e causando danni irreparabili col passare degli anni.

I PROTEOGLICANI Sono composti da glicosaminoglicani (o mucopolisaccaridi) legati ad una catena proteica. I glicosaminoglicani più rappresentativi sono il Condroitin Solfato-6, il Condroitin Solfato-4, il Keratan Solfato ed il Dermatan Solfato. Nella matrice i proteoglicani sono legati a molecole di acido ialuronico in modo da ottenere particolari aggregati a forma di piuma (Figura 2). Questi aggregati sono estremamente idrofilici, ciò spiega l'elevata quantità d'acqua presente nella matrice. Contemporaneamente i proteoglicani sono legati alle fibrille di collagene, con lo scopo di limitare l'eccessivo richiamo d'acqua, cosa che cambierebbe radicalmente le proprietà fisiche della cartilagine.

Agenti condroprotettori



Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha focalizzato il proprio interesse sulla ricerca di principi attivi che rallentino il progredire delle osteoartriti e stimolino la riparazione delle cartilagini danneggiate: gli agenti condroprotettivi.

Le caratteristiche ottimali che dovrebbero avere sono:

1. Stimolare i condrociti a produrre collagene e proteoglicani.
2. Inibire la degradazione della cartilagine (per es. mediante l'inibizione degli enzimi).

I composti che hanno mostrato di avere queste caratteristiche sono quelli naturalmente presenti nella cartilagine, tra cui i più rappresentativi sono, glucosamina, condroitin solfato e collagene idrolizzato.

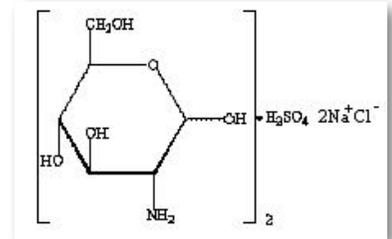
GLUCOSAMINA

La glucosamina è un amino-monosaccaride presente nella chitina e nei glicosaminoglicani, già noti come mucopolisaccaridi; è generalmente derivata da esoscheletri di origine marina.

Essa è coinvolta nel metabolismo delle glicoproteine, note anche come proteoglicani, costituenti la sostanza fondamentale del tessuto connettivo.

I gruppi polisaccaridi contenuti nei proteoglicani, detti glicosaminoglicani o GAGs, comprendono l'acido ialuronico, il condroitin solfato, il dermatan solfato, il cheratan solfato, l'eparina e l'eparan solfato. Tutti i GAGs contengono derivati della glucosamina.

Figura 3. Formula di struttura della D-Glucosamina Solfato



Le catene dei GAGs sono componenti fondamentali dell'aggregato presente nella cartilagine articolare.

L'aggregato conferisce alla cartilagine le proprietà di elasticità e resistenza che le permettono di ammortizzare i carichi e le sollecitazioni che riceve.

Nella fase degenerativa della cartilagine la biosintesi dell'aggregato è aumentata in fase iniziale e molto ridotta in quella tardiva tanto da portare a riduzione della resistenza e dell'elasticità e determinare la sintomatologia caratteristica dell'osteoartrite.

La glucosamina somministrata per via orale viene assorbita a livello dell'intestino tenue e metabolizzata nel fegato. La glucosamina è indicata per il trattamento e la prevenzione della osteoartrite, sia da sola che in associazione al condroitin solfato.

Un apporto supplementare di glucosamina mette a disposizione dei condrociti una quantità di materia prima tale da compensare lo squilibrio tra degradazione e rinnovo della cartilagine, permettendone un più veloce ripristino.

Due recenti meta-analisi hanno confermato che la glucosamina è utile nel trattamento dell'osteoartrite. In una delle analisi sono state incluse tutte le ricerche in doppio cieco, controllate contro placebo, della durata di 2 settimane ed oltre. Essa annovera altresì indagini cliniche mirate allo studio degli effetti del condroitin solfato. In tutto sono stati condotti 13 studi, 6 dedicati alla glucosamina e 7 al condroitin solfato. Tutti gli studi hanno rilevato dati positivi relativamente all'osteoartrite dell'anca e del ginocchio. Gli autori delle meta-analisi hanno giudicato positivo un andamento che prevedesse almeno il 25% di miglioramento nel gruppo trattato rispetto al controllo, per quantificare il quale sono ricorsi al Lequesne Index e a scale analogiche semiquantitative per la misura del dolore associato. Sono stati ottenuti risultati molto significativi sia con la glucosamina (39,5%), che con il condroitin solfato (40,2%), in confronto a placebo.



In un'altra meta-analisi condotta su nove studi randomizzati, controllati verso placebo, eseguiti sulla glucosamina, essa si è mostrata dotata di un'attività significativamente superiore al placebo in sette studi, e superiore o ugualmente attiva a ibuprofene in altri due. Recentemente, uno studio a lungo termine, attivo contro placebo randomizzato, sugli effetti della glucosamina solfato nel trattamento dell'osteoartrite ha condotto alla conclusione che l'integratore rallenti la progressione del danno strutturale alla cartilagine e attenui i sintomi di quanti soffrono di osteoartrite del ginocchio. Lo studio ha coinvolto 212 pazienti di 50 anni di età ed oltre i quali hanno ricevuto 1500 mg/die di glucosamina solfato o di placebo. La documentazione radiografica dopo 3 anni di follow up ha mostrato nel gruppo placebo il restringersi dello spazio articolare, primo indice di danno artritico, coerentemente con i dati tipici di letteratura circa i casi di osteoartrite non trattata. I soggetti trattati con glucosamina, d'altro canto, hanno mostrato solo un'incremento non significativo dello spazio articolare nel medesimo arco di tempo. È

stato eseguito un studio che ha dimostrato un effetto sinergico nell'impiego associato di glucosamina e condroitin solfato. In uno studio sperimentale, infatti, l'associazione è risultata più efficace, rispetto alle singole sostanze impiegate da sole, nell'inibire la progressione delle lesioni degenerative a carico della cartilagine.

Alcuni studi hanno, inoltre, dimostrato un lieve effetto antinfiammatorio, probabilmente dovuto ad un blocco dei radicali liberi.

In seguito ad assunzione per via orale la quantità di glucosamina biodisponibile è circa il 45% di quella ingerita; l'escrezione avviene principalmente con le urine. In conclusione è stato dimostrato che l'assunzione per via orale di sali di glucosamina (glucosamina solfato e glucosamina cloridrato) può avere effetti benefici per la cura delle osteoartriti; inoltre non ne è stata segnalata alcuna tossicità, né particolari effetti collaterali.

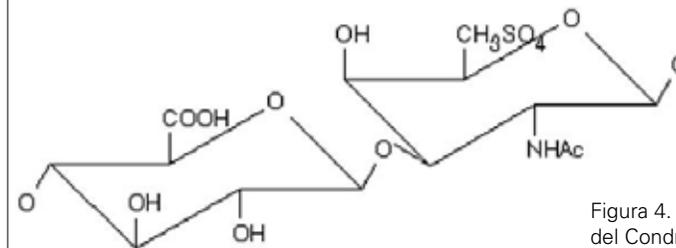


Figura 4. Struttura base del Condroitin Solfato-6

CONDROITIN SOLFATO

Come la glucosamina, appartiene alla famiglia dei glicosaminoglicani, GAGs. Esso è formato da unità lineari ripetitive contenenti D-galattosamina e acido D-glucuronico; si trova nella cartilagine, nel tessuto osseo, nella cute, nella cornea e nella parete arteriosa.

Il condroitin solfato è fondamentale nella costituzione della cartilagine articolare; nelle problematiche degenerative esso diminuisce drasticamente con conseguente comparsa di sintomatologia algica ed infiammatoria.

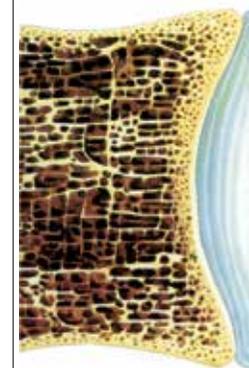
È stato dimostrato come il condroitin solfato, soprattutto se a basso peso molecolare, somministrato per via orale, può raggiungere il tessuto cartilagineo e svolgere un'azione trofica attraverso l'inibizione di enzimi coinvolti nella degenerazione della cartilagine stessa.

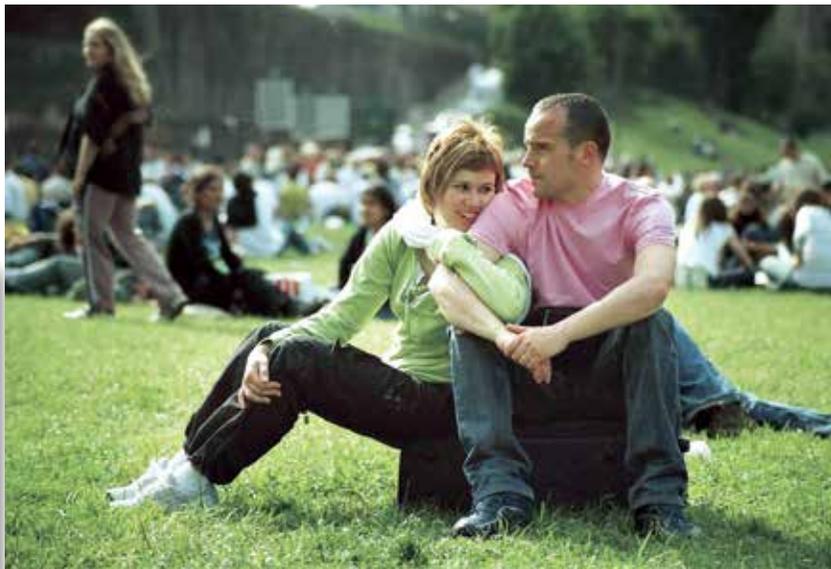
Il suo assorbimento avviene a livello gastrico e nel tenue.

Numerosi studi ne comprovano l'efficacia, soprattutto se in azione sinergica con la glucosamina solfato, in caso di osteoartrite e comunque di processi infiammatori e degenerativi della cartilagine articolare.

Come già accennato, è il glicosaminoglicano presente in maggior quantità all'interno delle cartilagini. È un polimero di acido glucuronico e N-acetil-galattosamina solfato (Figura 4). Si può trovare in numerosi tessuti, tra cui tendini, ossa, dischi vertebrali, cornea e valvole cardiache.

La sua funzione fondamentale nella cartilagine è quella di formare i legami con le fibrille di collagene. È stato dimostrato anche un effet-





to inibitorio nei confronti degli enzimi (collagenasi ed elastasi) presenti nel liquido sinoviale e responsabili della degradazione della cartilagine.

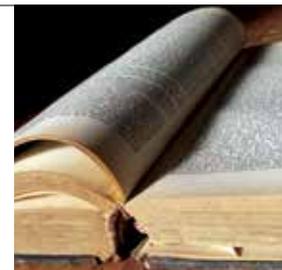
Col passare degli anni la produzione di condroitin solfato da parte dei condrociti diminuisce, con la conseguenza di avere una cartilagine sempre più fragile.

Molti studi pubblicati recentemente riportano che, in seguito a somministrazione per via orale di questo principio attivo, i pazienti hanno riscontrato una riduzione del dolore (leggera attività antinfiammatoria), parallelamente ad un calo nel consumo di farmaci antinfiammatori o altri antidolorifici. Una recente meta-analisi che ha esaminato quattro studi randomizzati, in doppio cieco verso placebo o FANS, per un

totale di 227 pazienti, ha dimostrato che il condroitin solfato induce un miglioramento di almeno il 50% rispetto ai controlli. Si è notata pure una diminuzione del consumo di FANS nei pazienti con osteoartrite trattati con condroitin solfato.

Circa l'effetto di questa sostanza sulla cartilagine, vi sono anche evidenze radiologiche. Dopo un anno di terapia, la rima articolare del ginocchio non ha subito modificazioni nei soggetti trattati, ma è diminuita significativamente in quelli che ricevevano placebo. In un altro studio è stata anche notata una minor incidenza di osteoartrite erosiva, in confronto con placebo, dopo 3 anni di terapia in pazienti con artrosi alle mani.

Bibliografia



Muller-Fassbender H, et al. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1994;2:61-69.

MacDonald MH. Degenerative joint disease. In: Smith BP, ed. *Large Animal Internal Medicine*. St. Louis, Mo: Mosby; 1996:1281-1283.

Brandt K, Slowman-Kovacs S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in treatment of osteoarthritis. *Clin Orthop*. 1985;213:84-91.

Dingle JT. The effect of NSAIDs on human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1996;16(1):47-52.

Serni U. Profile of glucosamine as an example of a slow-acting drug in osteoarthritis. In: *Proceedings of the 18th Congress of Rheumatology*. *Rev Esp Rheumatol*. 1993;20(suppl):222.

Iwata H. Pharmacologic and clinical aspects of intraarticular injection of hyaluronate. *Clin Orthop*. 1993;289:285.

Jimenez SA. The effects of glucosamine on human chondrocyte gene expression. Madrid, Spain: The Ninth Euler Symposium; 1996:8-10.

Setnikar I, Palumbo R. Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneimittelforschung/Drug Res*. 1993;43(II):1109-1113.

Bucci L. Chondroprotective agents: Glucosamine salts and chondroitin sulfates. *Townsend Letter for Doctors*. 1994;1:52-54.

Muller-Fassbender H, et al. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1994;2:61-69.

Pujalte JM, et al. Double-blind clinical efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Arzneimittelforschung/Drug Res*. 1980;30(I).

Setnikar I, Palumbo R. Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneimittelforschung/Drug Res*. 1993;43(III):1109-1113.

Vajradul Y. Double-blind clinical evaluation of intraarticular glucosamine in outpatients with gonarthrosis. *Clin Ther*. 1981;3:336-343.

Vaz AL. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis of the knee in outpatients. *Curr Med Res Opin*. 1982;8:145.

Conte A, et al. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung/Drug Res*. 1995;45:918-925.

Bougeous P, et al. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/die vs. chondroitin sulfate 3 x 400 mg/die vs. placebo. Singapore: The Third International Congress of the Osteoarthritis Research Society; 1997:6.

Fioravanti A, et al. Clinical efficacy and tolerance of galactosaminoglycuroglycan sulfate in the treatment of osteoarthritis. *Drugs Exp Clin Res*. 1991;17(1):41-44.

Fleisch A, et al. A one-year randomized, double-blind placebo-controlled study with oral chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis. Singapore: The Third International Congress of the Osteoarthritis Research Society; 1997:6.

Ronca G, et al. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. Singapore: The Third International Congress of the Osteoarthritis Research Society; 1997:6.

Anon. La glucosamina merita di essere impiegata nell'osteoartrosi? *DTB* 2002; 11: 81-3.

Rubino S, Acciarini AE. Il trattamento dell'osteoartrosi. IsF 2001; 4: 98-103.

Towheed TE, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD002946.pub2.DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.

Richy F, et al. Structural and symptomatic

efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. A comprehensive meta-analysis. Arch Intern Med 2003; 163: 1514-1522.

Jobanputra P. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin: relevant financial interest? Arch Intern Med 2004; 164: 338-39.

Poolsup N, et al. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. Ann Pharmacother 2005; 39: 1080-87.

Clegg DO, et al. Glucosamine, chondroitin sulphate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006; 354: 795-807.



Condralgin



il condroprotettore
per il fisiologico benessere delle articolazioni

PRINCIPI ATTIVI PER DOSE	per bst da 8 g	per 100 g
Collagene idrolizzato	5 g	62,5 g
Glucosamina solfato di cui Glucosamina	750 mg 490 mg	9,4 g 6,125 g
Chondroitin solfato	500 mg	6,25 g
Collagene di tipo II	0,250 mg	3,13 mg

FORMA FARMACEUTICA
Bustine da 8,0 g cadauna

PROPRIETÀ DEI COMPONENTI SECONDO LA LETTERATURA SCIENTIFICA

Promuovono e mantengono la struttura e la funzione della cartilagine ed esercitano attività antinfiammatoria ed analgesica a livello delle strutture osteoarticolari.

POSOLOGIA

Due bustine al giorno per cinque giorni, successivamente una bustina al giorno, o secondo parere medico, per tempi prolungati. Generalmente occorrono alcune settimane di trattamento per poter verificare un effetto positivo.

È consigliabile l'assunzione lontano dai pasti.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità nota ad uno dei componenti il prodotto.

PRECAUZIONI

In mancanza di dati di sicurezza per impieghi a lungo tempo, si sconsiglia l'uso in caso di gravidanza od allattamento al seno senza controllo medico.

INTERAZIONI

Potenzia l'effetto della calcitonina nel trattamento dell'osteoporosi.

EFFETTI INDESIDERATI

È ben tollerato; talora possono riscontrarsi lievi disturbi gastrointestinali tipo nausea, diarrea o disturbi epigastrici, in tal caso è sufficiente sospendere il trattamento per qualche giorno per poi riprenderlo normalmente.

Effetti sulle capacità di guida e sull'uso di macchinari: nessuno.

Avvertenze: Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Conservare in luogo fresco e asciutto.

Prodotto non testato su animali.

Condralgin

il condroprotettore

per il fisiologico benessere delle articolazioni



OFFICINE NATURALI

in natura rerum

Variante esterna, snc
86091 Bagnoli del Trigno (IS)

Distribuito da: **BIOGROUP** Srl
Variante esterna, snc
86091 Bagnoli del Trigno (IS)
Tel. 0874 870014 Fax 0874 870973
www.biogroup.it info@biogroup.it