

INTRODUZIONE

Da alcuni anni si è osservato come alcune sostanze normalmente presenti nei tessuti osteocartilaginei, se somministrate con protocolli adeguati, esercitano effetti trofici sui tessuti stessi e clinici sul dolore.

Questo ristretto gruppo, inizialmente limitato a poche sostanze, si è progressivamente allargato, sulla base di studi sia sperimentali che clinici. Si è formata così una nuova categoria: *Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis* (SYSADOA).

Negli anni successivi, sulla scia dei sempre più promettenti risultati, diverse sostanze di questa categoria sono state proposte come “*Disease Modifying Osteoarthritis Drugs*” (DMOAD), cioè farmaci in grado di modificare il decorso della malattia osteo-artritica. L'appartenenza di una sostanza alla classe dei DMOAD richiede che essa risponda ad alcuni requisiti, il più importante dei quali è quello di ridurre nel tempo il naturale assottigliamento della cartilagine. Degli integratori appartenenti ai SYSADOA, attualmente solo la glucosammina è vicina ad essere riconosciuta come DMOAD.

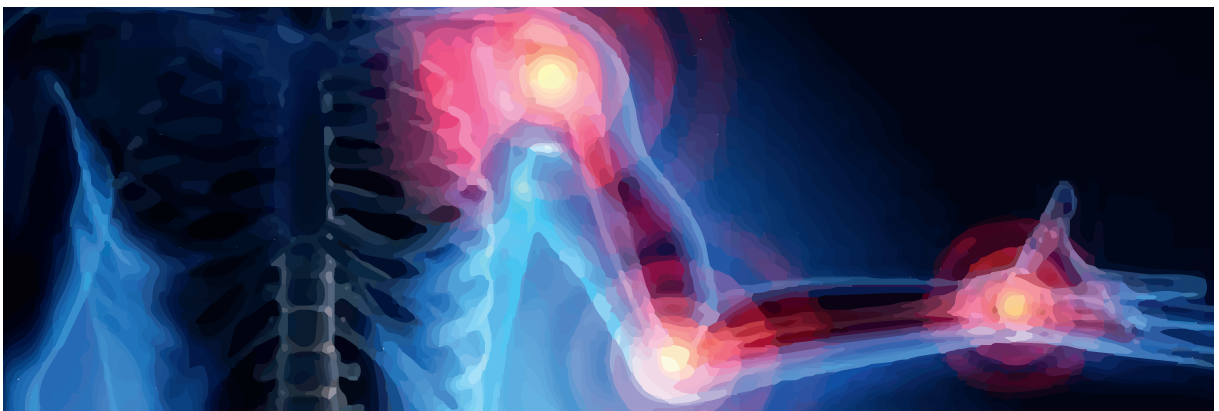
Tutte queste sostanze, sia SYSADOA che DMOAD, possono essere associate ai FANS, non essendo alternative ad essi, ma complementari. Da un punto di vista clinico richiedono infatti almeno 3-4 settimane per ridurre il dolore e migliorare la funzione articolare, quindi, non ricoprono il ruolo terapeutico e temporale dei FANS.

Nei paragrafi che seguono descriveremo gli integratori che sono riconosciuti come SYSADOA:

- *glucosammina*, la molecola più piccola del gruppo, che ha un ruolo fondamentale nella costituzione di tutti gli amminoglicani;
- *condroitina solfato* che, con le sue varianti A-B-C-D-E, è presente in tutti i tessuti cartilaginei ed ossei dell'organismo;
- *acidi ialuronici*, componenti base del liquido sinoviale e presidi terapeutici insostituibili per le cartilagini degradate;
- *collagene*, la molecola di maggiori dimensioni del gruppo, che, con la sua strutturazione, assicura un complesso chimico molto simile a quello di destinazione;
- *insaponificabili di avocado e soia*, “new entry” del gruppo, che presentano, oltre alle caratteristiche pro-anaboliche richieste, una ragguardevole attività anti-infiammatoria.

Il *Metil Sulfonil Metano* (MSM) verrà descritto nel capitolo VIII, poiché la sua azione di donatore di zolfo, lo rende utile, oltre che per l'osteoartrite, anche per altre patologie.

Non è stata inserita la *diacerina* perchè, pur essendo una componente storica dei DMOAD, in base alle sue caratteristiche e attuali registrazioni, è considerata ormai un vero farmaco ed esula dallo scopo di questa trattazione.



Glucosammina

GENERALITÀ

La Glucosammina o Glucosamina (GA) è un monosaccaride amminico presente in molte molecole strutturali degli organismi animali, in particolare è un componente base dei glicosamminoglicani (GAG) (Fig. 1.1).



Figura 1.1: La glucosammina classica è estratta prevalentemente dal guscio dei crostacei (A), mentre la glucosammina "green", più recente, deriva dai semi di mais e grano (B).

Da: Wikipedia: A) <https://en.wikipedia.org/wiki/Seafood>. B) <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=29965055>

I GAG sono molecole tipiche della sostanza fondamentale amorfa della matrice extracellulare dei tessuti connettivi; si legano a varie proteine per formare i proteoglicani. Tra i GAG, la condroitina solfato è la più abbondante e si trova prevalentemente nelle cartilagini a cui conferisce la particolare caratteristica di ammortizzare gli stress meccanici. Altro importante GAG è l'acido ialuronico, l'unico GAG non solfato. Si trova libero all'interno delle articolazioni sinoviali in cui agisce come lubrificante; costituisce l'asse centrale degli aggregati. Vedremo di seguito ciascuna di queste sostanze.

PROPRIETÀ CHIMICHE

La glucosammina è presente in tre tipologie chimiche:

- GA solfato;
- GA cloridrato (hydrocloride);
- N-acetil GA.

In Medicina, come trofico dei tessuti connettivi, sono usate soprattutto le formulazioni: glucosammina solfato (GA-SO) e glucosammina cloridrato (GA-HCl).

Ai fini estrattivi il solfato di glucosammina richiede dei composti stabilizzanti sotto forma di sali e ha in genere una purezza del 74%. La glucosammina cloridrato è priva del gruppo solfato e ha una purezza del 99%. Pertanto, la GA-HCl richiede un dosaggio inferiore di circa il 23% rispetto alla GA-SO.

Tuttavia, anche se la maggior parte degli studi clinici e sperimentali fino ad ora condotti sono a carico della GA-SO, da un punto di vista integrativo i prodotti sono da considerarsi equivalenti. L'estrazione della glucosammina avviene ancora principalmente dal guscio dei crostacei. Recentemente la GA è stata ottenuta dall'elaborazione di alcuni vegetali, specie dai germi di mais e grano, assumendo il nome commerciale di "Glucosammina Green", molto gradita dai vegetariani e probabilmente meno sogget-

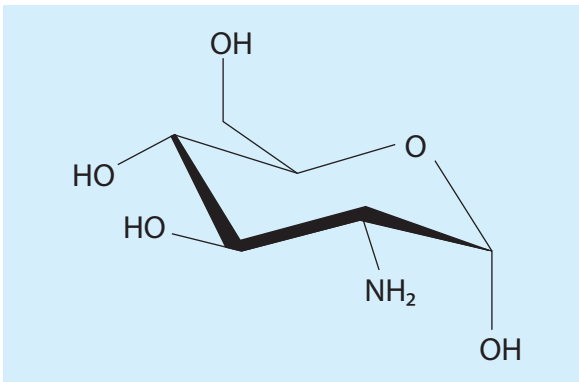


Figura 1.2:

Struttura chimica base della glucosammina.

Da: Wikipedia: <https://it.wikipedia.org/wiki/Glucosammina>

ta a reazioni allergiche come quella estratta dai crostacei. Chimicamente, la *GA* è un ammino-monosaccaride, uno dei principali precursori della sintesi delle proteine glicosilate e dei lipidi. Con il termine glucosammina si indica in generale ogni membro della classe dei regio-isomeri ammino-deossi-glucosidi anche se, quasi invariabilmente, si sottintende la chitosammina, o 2-D-glucosammina, che è di gran lunga il più importante membro della famiglia.

La 2-D-glucosammina è il primo passo per la sintesi dei glicosaminoglicani, proteoglicani e glicolipidi. Pertanto, la *GA* è in una posizione “chiave” per regolare tutta la produzione delle sostanze ad azione trofica e strutturale della cartilagine e di altri tessuti connettivi.

PROPRIETÀ BIOLOGICHE

I derivati della *GA* che conducono alla formazione di condroitina solfato e alle molecole simili sono strettamente collegati alle caratteristiche tridimensionali dei tessuti articolari e dunque alla loro resilienza meccanica.

I derivati della *GA* che conducono agli aggregati e all'acido ialuronico presenti nel liquido sinoviale hanno la funzione di migliorare la dinamica delle articolazioni, riducendo gli attriti e favorendo l'omeostasi dei condrociti. Alla *GA* è riconosciuta una blanda azione anti-infiammatoria, agendo a livello dei mediatori della produzione di ossido nitrico e interferendo con la catena delle Cox2.

INDICAZIONI

L'indicazione terapeutica principale della *GA* è l'artrosi, o meglio l'osteoartrite (OA), termine che indica l'alternarsi di fasi croniche e acute della malattia. La *GA* è indicata per entrambe le fasi della OA: nella fase cronica/degenerativa fornisce i precursori necessari alla omeostasi della cartilagine; nella fase acuta dell'OA la *GA* agisce riducendo le componenti pro-flogistiche. In quest'ultima condizione la *GA* ben si associa alle terapie anti-infiammatorie propriamente dette (FANS).

La *GA* è consigliata anche in altre patologie dei tessuti connettivi, ove la sostanza è strutturalmente implicata: tendiniti, fasciti; in queste, al pari dell'artrosi, le componenti degenerativa e flogistica si alternano e coesistono per lungo tempo. Utilizzata principalmente come integratore, in Italia la glucosammina è registrata anche come farmaco, con dosaggi adeguati. La *GA* è assunta prevalentemente per os; esiste anche in fiale per uso intramuscolare, attualmente poco utilizzata.

MODALITÀ D'USO

La *glucosammina solfato (GA-SO)* è disponibile:

- in capsule, o compresse, da 250-500 mg. Il dosaggio è 1000-1500 mg/die, frazionato in 2-3 somministrazioni, per 1-2 mesi (Tab. 1.I).

La *glucosammina cloridrato (GA-HCl)* è disponibile:

- in compresse, in genere da 500 mg, il cui dosaggio è di 1000-1500 mg/die in 2-3 somministrazioni, per 4-5 settimane.

EFFETTI COLLATERALI

Ai dosaggi consigliati gli effetti collaterali sono rari, dovuti soprattutto ad intolleranza gastroenterica.

- **Allergia a crostacei.** È un effetto possibile con la *GA* di origine animale (crostacei) e consiste in una sorta di reazione “crociata”. È stato riportato un inasprimento dei sintomi di asma scatenatosi dopo l'inizio della terapia con *GA*. Questa reazione non è stata riportata per la *GA* di origine vegetale (mais).

GLUCOSAMMINA SOLFATO		
INDICAZIONI	DOSI	EFFETTI COLLATERALI E INTERAZIONI
Osteoartrite (artrosi) tendiniti e fasciti	Per os: <ul style="list-style-type: none"> • peso corporeo <45 kg: 1000 mg/die • peso corporeo >45 kg: 1500 mg/die da assumere frazionati in 2/3 somministrazioni al di per 1-2 mesi	<ul style="list-style-type: none"> • Intolleranza gastro-enterica • Allergie (crociata verso crostacei per estrattivi animali) • Iperglicemia • Ipercolesterolemia • Interazione con warfarin e dicumarolici • Interazione con tetracicline

Tabella 1.I: Indicazioni cliniche, dosi, effetti collaterali e interazioni della glucosammina solfato.

- **Intolleranza al glucosio.** Nei pazienti che presentano problemi di intolleranza al glucosio si raccomanda di controllare i livelli ematici del glucosio e, se del caso, il fabbisogno di insulina, prima di dare inizio al trattamento con GA e periodicamente ripetere i controlli durante il trattamento stesso.
- **Pazienti cardiovascolari.** Nei pazienti a rischio di malattie cardiovascolari si raccomanda il monitoraggio del tasso ematico dei lipidi, in quanto, in alcuni casi, in pazienti trattati con glucosammina è stata osservata ipercolesterolemia.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- **SYSADOAs e DMOADs.** In terapia, la glucosammina è spesso associata ad altre sostanze ad azione simile, appartenenti ai due gruppi; il fine è potenziare l'effetto delle

singole sostanze; le interazioni indesiderate possono essere però attribuite all'una o alle altre sostanze.

- **Anticoagulanti orali.** È stato riportato un aumento dei valori di INR in concomitanza dell'assunzione di GA con gli anticoagulanti orali (warfarin e acenocumarolo). I pazienti in trattamento con anticoagulanti cumarinici devono quindi essere monitorati quando iniziano o terminano un trattamento con glucosammina.
- **Tetracicline.** La somministrazione concomitante di tetracicline e GA può influenzare la concentrazione delle tetracicline nel siero, ma la rilevanza clinica di questa interazione è probabilmente limitata.

CONTROINDICAZIONI

In mancanza di dati, per precauzione, è da evitare l'assunzione di GA in *gravidanza*.

Condroitina solfato

GENERALITÀ

La condroitina solfato (CS) appartiene alla famiglia dei glicosamminoglicani (GAG) e deriva dalla catena biochimica che dalla glucosammina porta alla UDP-N-acetilglucosammina e successivamente a vari GAG, tra cui la Condroitina solfato.

Rispetto alla 2-D-glucosammina la condroitina solfato è dunque un GAG più conformato, in senso metabolico finale; la condroitina solfato è infatti un componente strutturale già presente nei tessuti cartilaginei. Spesso associata alla glucosammina, la condroitina solfato è divenuta un integratore alimentare molto usato per l'osteoartrite, tuttavia, di efficacia ancora discussa. Il farmaco/integratore condroitina solfato è estratto dalle cartilagini di vari animali, per lo più bovini, suini, ovini, polli e, ultimamente, pesci (squalo; Fig. 1.3).

CARATTERISTICHE CHIMICHE

La condroitina solfato è caratterizzata da una catena alternata di N-acetilgalattosammina e acido glucuronico. Una catena di condroitina può avere oltre 100 "zuccheri", ognuno dei quali può legare ioni solfato in posizione e quantità variabili. È dunque un polisaccaride ad alto peso molecolare (Fig. 1.4).

In *vivo*, la condroitina solfato si trova associata a varie proteine a formare complessi proteoglicani. Esistono vari tipi di condroitina:

- la **varietà A** che si trova principalmente nella cartilagine;
- le **varietà B e C** presenti nei tendini, nelle valvole cardiache, nell'aorta e nella pelle;
- le **varietà C, D ed E** che partecipano alla formazione del tessuto osseo.

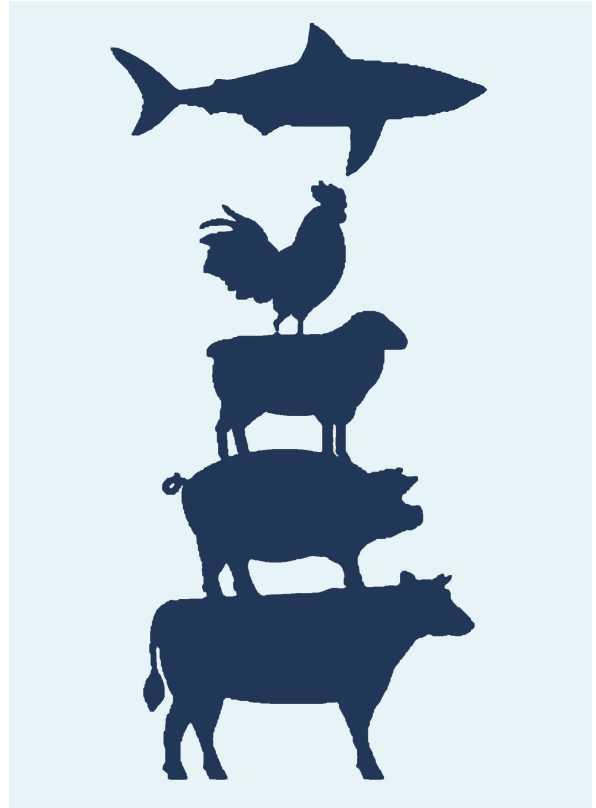


Figura 1.3: Origine animale del condroitin-solfato.

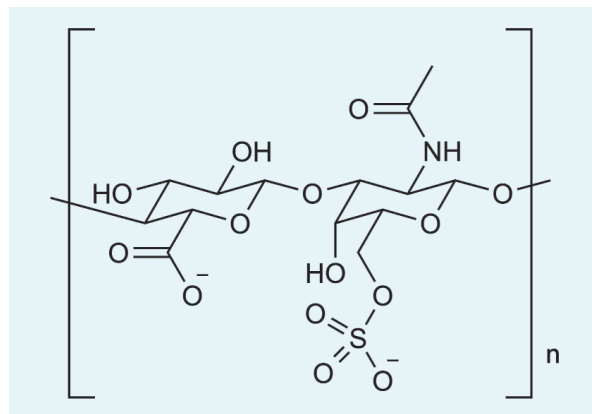


Figura 1.4: Molecola base di condroitina solfato.
Da: Wikipedia: https://it.wikipedia.org/wiki/Condroitina_solfato

CONDROITINA SOLFATO		
INDICAZIONI	DOSI PER OS	EFFETTI COLLATERALI E INTERAZIONI
Osteoartrite (artrosi) in fase di stato	<ul style="list-style-type: none"> • Peso corporeo <45 kg: 800 mg/die • Peso corporeo >45 kg: 1200 mg/die da assumere frazionati in 2/3 somministrazioni al dì per 1-3 mesi a cicli	<ul style="list-style-type: none"> • Allergia specifica al farmaco (rara) • Interazione con warfarin e dicumarolici • Nausea, dissenteria (rare)

Tabella 1.II: Indicazioni cliniche, dosi, effetti collaterali e interazioni della condroitina solfato.

PROPRIETÀ BIOLOGICHE

Nei tessuti la condroitina solfato è legata al calcio, elemento verso cui ha grande affinità, oppure è combinata con varie proteine in complessi detti mucoidi, che possono includere notevoli quantità di molecole di acqua. I complessi mucoidi-H₂O sono strutture incompressibili e relativamente mobili, caratteristiche essenziali per assorbire gli stress meccanici a cui è sottoposta la cartilagine; la condroitina solfato, assieme all'acqua che ingloba, fornisce la quasi totalità della resistenza alla compressione. È noto che il processo artrosico porta a una progressiva riduzione quantitativa e qualitativa della condroitina solfato nei tessuti cartilaginei che divengono così più sensibili all'usura. Il razionale della somministrazione di condroitina solfato è quello di fornire una sostanza-base corretta e adeguata all'omeostasi della cartilagine. In realtà, il beneficio apportato dalla condroitina solfato alle cartilagini affette da osteoartrite è più complesso del semplice apporto nutrizionale. Essa pare avere anche un'attività anti-infiammatoria: inibisce la produzione di citochine cataboliche ed enzimi proteolitici; inattiva l'azione dell'ossido nitrico e di altre sostanze che contribuiscono al danneggiamento della matrice cartilaginea; infine, contrasta il depauperamento cellulare della cartilagine riducendo l'apoptosi dei condrociti. L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) non fornisce indicazioni specifiche per i prodotti a base di condroitina, non essendovi prove scientifiche sufficienti a giustificare una relazione di causa-effetto tra l'assunzione di questi composti e il mantenimento dell'omeostasi cartilaginea.

Da più fonti è comunque sostenuta la capacità della condroitina solfato di alleviare il dolore e migliorare la funzione articolare in corso di osteoartrite, sebbene i tempi impiegati per avere un effetto clinico siano molto più lunghi di quelli dei comuni farmaci antidolorifici e anti-infiammatori. Complessivamente, il ruolo della condroitina solfato nell'ambito dei farmaci SYSADO-As è ormai consolidato e non contrapposto a quello di altri farmaci (FANS e analgesici), tutti utili ma non risolutivi del processo osteoartrosico. La tendenza terapeutica attuale è quella di fornire ai pazienti affetti da osteoartrite preparati complessi di condroprotettori tra questi, la condroitina solfato.

INDICAZIONI

L'indicazione pressoché esclusiva della condroitina solfato è l'osteoartrite, specie nella sua fase cronica, con lo scopo di ridurre o rallentare il processo degenerativo e di prevenire le poussées acute della malattia, riservando il trattamento della fase acuta in atto ad altre classi farmacologiche.

DOSI

In Italia la condroitina solfato è disponibile come specialità medicinale dietro presentazione di ricetta medica ripetibile (classe C). Viene assunta per os; la dose giornaliera consigliata è di 800-1200 mg al dì (2 o 3 compresse da 400 mg) da assumere per periodi di 1-3 mesi, intervallati da periodi di interruzione di almeno 3 mesi (Tab. 1.II). Uno schema comune è: 800-1200 mg/die per 1 mese, 2-3 volte l'anno.

EFFETTI COLLATERALI, INTERAZIONI E CONTROINDICAZIONI

Sebbene l'efficacia della condroitina solfato nel miglioramento dell'artrosi rimanga sub-judice, è un'opzione terapeutica sicura: utilizzata nelle quantità raccomandate, la condroitina solfato è ben tollerata, essendo stati riportati come possibili e occasionali solo effetti collaterali di basso profilo, come nausea, diarrea, eritemi. La condroitina solfato non va impiegata in caso di ipersensibilità accertata o presunta verso il principio attivo. È stata segnalata anche la possibile interazione con anticoagulanti e antiaggreganti, di cui può aumentare l'effetto.

Ricordiamo, inoltre, che la concentrazione e la purezza della condroitina solfato, così come la presenza di eventuali contaminanti negli inte-

gratori disponibili in commercio, non sono sempre controllabili.

Processi di estrazione e purificazione approssimativi ed economici possono introdurre modifiche alle caratteristiche strutturali e alle proprietà della condroitina solfato, con grado di purezza variabile, effetti biologici limitati.

La malaugurata presenza di contaminanti può dare luogo a problemi di sicurezza e di riproducibilità. Questi aspetti pongono un grave problema per i consumatori finali dei prodotti farmaceutici o nutraceutici legati principalmente alla tracciabilità del prodotto e alla dichiarazione della reale origine del principio attivo e del suo contenuto.

Si consiglia pertanto di assumere prodotti di condroitina solfato di origine altamente certificata, provenienti da Paesi con sistemi sanitari e aziende farmaceutiche affidabili.

Acido ialuronico

GENERALITÀ

L'acido ialuronico è un polisaccaride ad alto peso molecolare ampiamente presente nella matrice connettivale degli organismi animali, assieme ad altri glucoso-ammino-glicani (GAG).

In virtù della conformazione aggregante, l'acido ialuronico crea un'impalcatura molecolare che incamera un notevole quantità di molecole d'acqua (Fig. 1.5). Questa struttura altamente idratata svolge compiti meccanici essenziali: agisce come cementante intramolecolare mantenendo la plasticità strutturale; lubrifica le superfici articolari esposte a frizione, limitando il danneggiamento da usura. A livello microscopico l'acido ialuronico contrasta la diffusione tissutale di molti agenti infettanti. Infatti, solo organismi dal peso molecolare limitato possono attraversare le strette "maglie" della rete polisaccaridica, che così si oppone meccanicamente all'invasione di diversi batteri e altri patogeni eccessivamente corpuscolati. L'acido ialuronico risulta particolarmente rappresentato nei seguenti tessuti:

- liquido sinoviale;
- cartilagine;
- derma;
- umor vitreo dell'occhio;
- tendini;
- cordone ombelicale;
- pareti dell'aorta.

CARATTERISTICHE CHIMICHE

Dal punto di vista chimico l'acido ialuronico è un GAG, costituito da una lunga catena polisaccaridica lineare, prodotta dall'unione di migliaia di unità disaccaridiche legate mediante legame β -(1 \rightarrow 4) e formate da residui di acido glucuronico ed N-acetil-glucosammina, a loro volta legati da legami β -(1 \rightarrow 3). A pH fisiologico i gruppi

carbossilici delle unità glucuroniche sono ionizzati, conferendo alle molecole di ialuronato un'elevata polarità e di conseguenza un'elevata solubilità in acqua (Fig. 1.6).

Produzione

L'acido ialuronico è storicamente di origine estrattiva; abbonda nelle creste del gallo e tale materiale è stato utilizzato per molti anni per la preparazione di prodotti farmaceutici ed estetici. Attualmente, la maggior parte dell'acido ialuronico disponibile non è di origine animale ma viene prodotta attraverso la fermentazione batterica, grazie alla tecnologia del DNA ricombinante.



Figura 1.5: Acido ialuronico somministrato per via intra-articolare.

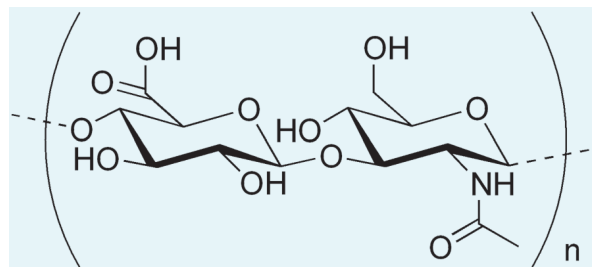


Figura 1.6: Formula dell'acido ialuronico lineare.

Da :Wikipedia: https://it.wikipedia.org/wiki/Acido_ialuronico