

ANNO 2 – ESTRATTO N. 1 DAL NUMERO 1, 2016

*Journal of*  
**VISCOSUPPLEMENTATION.it**

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale

**La condro-sincronizzazione  
nel danno articolare complesso:  
risultati della  
viscosupplementazione  
con Condrotide**

*R. Saggini, H.H. Khodor, F. Capogrosso, R. Carniel, R.G. Bellomo*

**Journal of Viscosupplementation.it**

Estratto N. 1 dal Numero 1 - 2016

**Direttore Responsabile**

Massimo Padula

**Direttore Editoriale**

Giorgio Maggiani

**Comitato Editoriale**

Giovanni D'Avola

Andrea Causarano

Raoul Saggini

Giacomo Zanon

**Journal of Viscosupplementation.it**

È una rivista quadrimestrale monotematica, di aggiornamento in lingua italiana, che ha essenzialmente lo scopo educativo di rendere disponibili le informazioni più aggiornate su argomenti pertinenti. Per raggiungere questo obiettivo la rivista desidera coinvolgere gli specialisti italiani più qualificati e informare il lettore sui più recenti progressi nel campo della ricerca di base, della clinica e della terapia.

**Registrazione Tribunale di Milano**

n. 21 del 30/01/2015

**Progetto grafico**

Dynamicom srl

**Sito Internet**

[www.viscosupplementation.it](http://www.viscosupplementation.it)

**Coordinamento editoriale**

Dynamicom - Milano

Tel. (+39)0289693750 - Fax (+39)02201176

**Editore**

Dynamicom Edizioni

**Periodicità**

Quadrimestrale

**Stampa**

Fotolito Farini

**Avvertenze ai lettori**

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

**Norme per gli Autori.** La rivista pubblica contributi (articoli originali, di aggiornamento, casi clinici, ecc.) relativi alla viscosupplementazione. Gli Autori dei contributi sono responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate. L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere definitivo del direttore responsabile.

**Norme generali** Il testo dovrà essere composto in lingua italiana, dattiloscritto in duplice copia con pagine numerate e dovrà essere corredato da: 1. Titolo 2. Nomi per esteso degli autori e istituto di appartenenza, indirizzo e recapito telefonico dell'Autore cui è destinata la corrispondenza 3. Bibliografia essenziale 4. A discrezione degli Autori è gradita la memorizzazione del testo e di eventuali immagini su supporto magnetico (dischetto da 3.5") per PC DOS o Apple Macintosh.

Il materiale da pubblicare va indirizzato a:

Dynamicom s.r.l. - Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

## Introduzione

Gli arti superiori svolgono molte funzioni nell'ambito delle attività quotidiane, che possono essere effettuate grazie ad una notevole gamma di movimenti del complesso articolare della spalla, con un costo per la loro stabilità intrinseca <sup>(1)</sup>. Il dolore di spalla è la più comune complicanza periferica. L'incidenza di problemi alla spalla varia tra i 7 e i 25 casi per mille visite presso il medico di medicina generale <sup>(2)</sup>. La prevalenza negli adulti sotto i 70 anni varia tra il 7 e il 27%, mentre in oltre 70 anni la prevalenza è tra il 13,2 e il 26% <sup>(3)</sup>. La lesione della cuffia dei rotatori è una causa molto frequente di dolore e disabilità della spalla tra gli adulti. La sindrome della cuffia dei rotatori è da noi classificata in quattro fasi:

- la **1° fase** è caratterizzata da edema causato da un uso eccessivo del braccio sopra il livello della spalla in attività sportive e di lavoro;
- il **2° fase** è caratterizzata da fibrosi e tendinite: episodi di infiammazione, fibrotizzazione e ispessimento della borsa;
- la **3° fase** è caratterizzata da parziale lacerazione della cuffia dei rotatori con tendinopatia del bicipite brachiale;
- la **4° fase** è caratterizzata da completa lacerazione di almeno 2 tendini della cuffia dei rotatori.

In letteratura il trattamento per la sindrome della cuffia dei rotatori è fondamentalmente conservativo: FANS, infiltrazioni a base di cortisone e ghiaccio per alleviare il dolore, elettroanalgesia (TENS), kinesiterapia per ripristinare la mobilità compromessa e rafforzare la muscolatura, ultrasuoni, laserterapia, ipertermia e onde d'urto focalizzate. Nel caso di mancata risposta alla terapia conservativa, è proposta la chirurgia artroscopica <sup>(4-7)</sup>. I dati clinici internazionali concordano nel ritenere la viscosupplementazione un valido trattamento per ridurre il dolore associato alla sindrome della cuffia dei rotatori e migliorare la fun-

# La condro-sincronizzazione nel danno articolare complesso: risultati della viscosupplementazione con Condrotide

<sup>(1)</sup>R. Saggini, <sup>(2)</sup>H.H. Khodor, <sup>(3)</sup>F. Capogrosso, <sup>(4)</sup>R. Carniel, <sup>(5)</sup>R.G. Bellomo

<sup>1</sup> *Direttore Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa  
Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche, Università "G. D'Annunzio", Chieti, Italia*

<sup>2</sup> *Assistant Professor Lebanese University, Lebanon  
Cattedra di Medicina Fisica e Riabilitativa, Università "G. D'Annunzio", Chieti, Italia*

<sup>3</sup> *Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa  
Università "G. D'Annunzio", Chieti, Italia*

<sup>4</sup> *Docente Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa  
Università "G. D'Annunzio", Chieti, Italia*

<sup>5</sup> *Dipartimento Medicina e Scienze dell'Invecchiamento,  
Università "G. D'Annunzio", Chieti, Italia*

zionalità articolare <sup>(8, 9)</sup>. La viscosupplementazione viene effettuata attraverso l'infiltrazione intrarticolare di sostanze che hanno lo scopo di ripristinare le proprietà reologiche del liquido sinoviale <sup>(10)</sup>. Ed è proprio questo il concetto di condro-sincronizzazione, un target che consideriamo fondamentale da raggiungere nel caso di danno articolare complesso, vale a dire un "coordinamento" del ruolo dei condrociti e della matrice cartilaginea, attraverso l'utilizzo di sostanze trofiche di supporto che risultano tra i principali componenti costitutivi tissutali. I presidi utilizzati in viscosupplementazione sono in grado di aumentare le proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale proteggendo la cartilagine dallo stress meccanico e riducendo il dolore. I dati disponibili a oggi in letteratura concordano nel sostenere che la viscosupplementazione sia una terapia efficace e sicura <sup>(11-13)</sup>. L'efficacia a lungo termine della terapia sui

sintomi (che si esaurisce a distanza di tempo rispetto all'effettiva permanenza del prodotto nell'articolazione) potrebbe essere correlata al ripristino della sintesi endogena di collagene di alta qualità <sup>(14-15)</sup>.

Il trattamento intrarticolare ideale dovrebbe non solo garantire la protezione meccanica della superficie articolare, ma anche riequilibrare l'omeostasi dei condrociti attraverso il ripristino del microambiente articolare valutando anche l'impiego di supplementi nutrizionali. Trial clinici descritti in letteratura hanno evidenziato l'efficacia dei polinucleotidi, nel trattamento dell'artrosi in confronto anche al trattamento standard di viscosupplementazione che prevede l'utilizzo di acido ialuronico <sup>(16, 17)</sup>. Condrotide è un composto costituito da polinucleotidi, molecole polimeriche in grado di richiamare grandi quantità di acqua e riorganizzare la loro struttura orientando e coordinando le molecole di acqua per formare un gel tri-

dimensionale. Tali molecole polimeriche sono in grado di idratare a fondo la superficie articolare e vengono sottoposte a scissione enzimatica con progressivo rilascio intra-articolare sia delle molecole d'acqua che di oligonucleotidi di piccole dimensioni che mantengono a lungo l'effetto idratante e viscoelastico<sup>(16)</sup>.

È stato dimostrato che i derivati della degradazione enzimatica delle catene polinucleotidiche (nucleotidi semplici, nucleosidi e basi azotate) sono fisiologicamente presenti nell'ambiente extracellulare e rappresentano un buon substrato per le cellule<sup>(18, 19)</sup>.

Obiettivo del presente studio è quello di valutare l'efficacia della viscosupplementazione con polinucleotidi nel trattamento di soggetti affetti da sindrome della cuffia dei rotatori per lesione incompleta del tendine sovraspinato.

## Materiali e metodi

Sono stati valutati e trattati 40 soggetti (23 M - 17 F) di età compresa tra 40 e 65 anni (età media 54) affetti da sindrome della cuffia dei rotatori con lesione incompleta del tendine del muscolo sovraspinato, accertata clinicamente, mediante esame ecografico e RMN. Lo studio multicentrico è stato svolto presso le sedi dell'Università D'Annunzio di Chieti e presso le strutture riabilitative convenzionate di Conegliano Veneto e Firenze. Criteri di inclusione al trattamento erano: età compresa tra 40 e 65 anni; sintomatologia per sindrome della cuffia dei rotatori da almeno 6 mesi.

Criteri di esclusione erano: gravidanza, ipersensibilità nota ai prodotti utilizzati, terapia infiltrativa con polinucleotidi o corticosteroidi in corso, abuso di droghe o alcol, assunzione concomitante di anticoagulanti, co-morbidità significative.

Durante il periodo di studio non è stata consentita l'assunzione di corticosteroidi e FANS.

I pazienti hanno effettuato 4 sedute di

terapia infiltrativa con Condrotide (siringa pre-riempita contenente 2 ml di gel di polinucleotidi - 20 mg/ml) 1 volta a settimana: l'approccio infiltrativo è stato quello anteriore sotto controllo ecografico.

Tutti i soggetti hanno effettuato nell'intero periodo di trattamento rieducazione funzionale per il recupero del ROM articolare (*Range Of Motion*, libertà espressa in gradi che ogni articolazione può eseguire nello spazio) e della capacità propriocettiva dell'arto superiore con *Multi-Joint System* (MJS) alla frequenza di 3 sedute settimanali della durata di 45 minuti ciascuna.

Il *Multi-Joint System* (MJS) è un braccio robotico dotato di quattro gradi di libertà che consente al paziente di muoversi liberamente in uno spazio articolare tridimensionale. Il paziente segue sullo schermo del computer traiettorie predefinite volte ad esplorare movimenti articolari complessi (che coinvolgono l'intero arto) ma anche segmentari (che coinvolgono particolari distretti muscolari).

Le traiettorie eseguite dal paziente vengono registrate e valutate dall'operatore al fine di indirizzare in maniera personalizzata il percorso riabilitativo. I pazienti sono stati valutati all'inizio del protocollo rieducativo (T0), alla fine del protocollo dopo 30 giorni di trattamento (T1), al follow up a 90 (T2) e 120 giorni (T3) mediante:

- scala VAS per la misurazione del livello di dolore soggettivo;
- valutazione clinica e funzionale tramite *Constant-Murley Score* (CMS). Questo score attribuisce 35 punti a parametri soggettivi quali il dolore e l'abilità di svolgere le attività quotidiane e 65 punti a parametri oggettivi quali la forza e il *Range Of Motion*, per un totale di 100 punti (stato ottimale);
- misurazione del ROM articolare nei movimenti di flessione/estensione anteriore (piano sagittale), abduzione-adduzione (piano frontale);

- test isocinetico alla velocità angolare di 90°/sec.

L'analisi statistica dei dati è stata effettuata mediante t-test non parametrico per campioni non appaiati secondo Welch. Il livello minimo per la significatività statistica è stato posto a  $p < 0,05$ . Il software utilizzato per l'analisi statistica è stato *GraphPad Prism* (versione 5) (*Abacus Concepts GraphPad Software*, San Diego, CA).

## Risultati

A T0 tutti i soggetti presentavano positività al test di Jobe, segno di lesione del tendine del sovraspinato; cinque pazienti presentavano positività anche al test del *Lift-off*; segno di concomitante interessamento del tendine del sottoscapolare; tutti i soggetti presentavano inoltre positività al test di Neer.

**Alla osservazione effettuata dopo 30 giorni (T1) è stato valutato che:**

- il test di Jobe è risultato negativo in 38 soggetti; il test di Neer è risultato negativo in tutti i soggetti trattati; il *Lift-off* test è risultato positivo solo in 3 soggetti;
- il punteggio medio globale alla scala VAS per la misurazione del dolore si è ridotto da 8,03 a 2,07 ( $p < 0,01$ ); (figura 1, tabella 1)
- migliorava significativamente ( $p < 0,01$ ) il punteggio medio finale ottenuto al *Constant-Murley Score*: da 47 a 87; (figura 2, tabella 2)
- è stato riscontrato un incremento del ROM articolare con un range finale medio pari a 0-125° in flessione anteriore sul piano sagittale (T0: 0-89°); i valori in estensione non hanno mostrato differenze rilevabili (tabella 3).
- è stato altresì riscontrato un incremento del ROM articolare con un range finale medio pari a 0-97° in abduzione sul piano frontale (T0: 0°-86°); i valori del test in adduzione non hanno mostrato differenze rilevabili (tabella 4).

Figura 1. Andamento del livello di dolore soggettivo su scala VAS dopo il periodo di trattamento ed al follow up a 90 e 120 giorni.

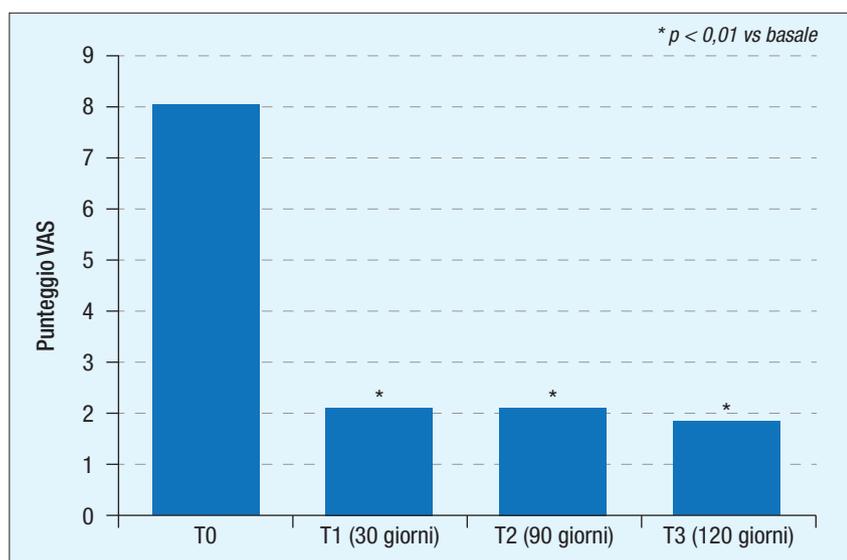


Tabella 1. Risultati VAS.

VAS	T0	T1 (30 giorni)	T2 (90 giorni)	T3 (120 giorni)
Valori medi	8,03	2,07	2,05	1,9

Figura 2. Andamento del risultato ottenuto al Constant-Murley Score dopo il periodo di trattamento ed al follow up a 90 e 120 giorni.

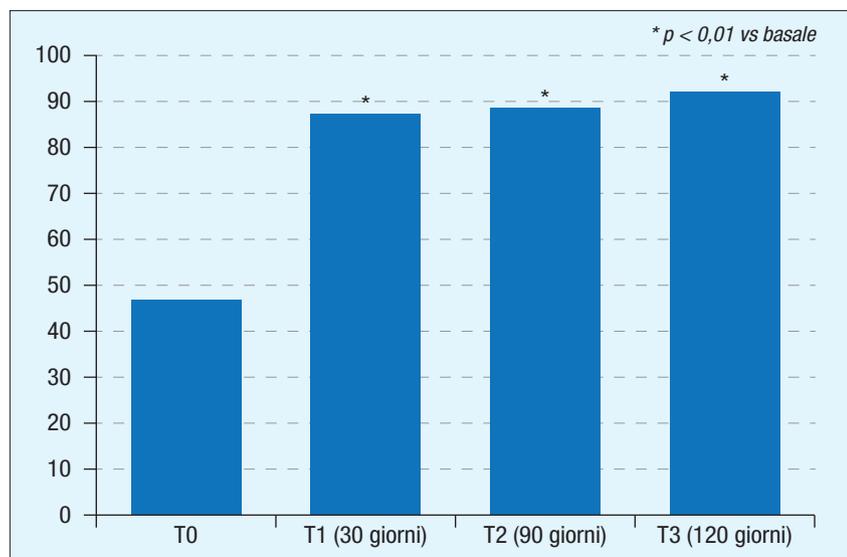


Tabella 2. Constant-Murley Score

CMS	T0	T1 (30 giorni)	T2 (90 giorni)	T3 (120 giorni)
Valori medi	47	87	89	93

- al test isocinetico si è evidenziato aumento dei valori del picco del momento di forza (Max MdF), sia per gli extrarotatori (T0 23,7 – T1 25,4) (figura 3) che per gli intrarotatori (T0 40,7 – T1 45,6) (figura 4).

Nel follow up a 90 e 120 giorni si è riscontrata negatività ai test specifici effettuati ed il mantenimento dei risultati ottenuti in entrambi i gruppi come evidenziato nelle figure 1, 2, 3 e 4.

Come nota a latere, l'esame ecografico eseguito in tutti i pazienti dopo 30 giorni, ha mostrato in media una netta riduzione dell'immagine ipoecogena evidenziata in fase iniziale, segno di riduzione del versamento e dello stato infiammatorio.

## Conclusioni

La condro-sincronizzazione, attraverso il ripristino della miscela di lubrificazione articolare, è il target da ricercare nell'ambito terapeutico locale del danno articolare complesso. In particolare il nostro studio si è rivolto alla valutazione della capacità di interazione nei meccanismi di omeostasi della miscela di lubrificazione ottenuta mediante la supplementazione locale con l'utilizzo di polinucleotidi.

Tutte le valutazioni effettuate hanno mostrato un miglioramento al termine del trattamento e nei due successivi follow up eseguiti rispettivamente dopo 90 e 120 giorni dall'inizio dello studio. È stato così evidenziato che l'efficacia di Condrotide è mantenuta anche nel lungo termine quando si esaurisce la permanenza del prodotto nell'articolazione.

Questo andamento potrebbe essere correlato alle caratteristiche specifiche dei polinucleotidi che, oltre a fornire una protezione meccanica protettiva, esercitano al contempo un'azione metabolica che tende al ripristino del microambiente articolare grazie all'apporto di sostanze nutritive che favoriscono la neosintesi endogena di collagene.

Tabella 3. ROM in flessione anteriore (piano sagittale)

ROM FA	T0	T1 (30 giorni)	T2 (90 giorni)	T3 (120 giorni)
Valori medi	0-89	0-125	0-129	0-137

Tabella 4. ROM in abduzione (piano frontale)

ROM ABD	T0	T1 (30 giorni)	T2 (90 giorni)	T3 (120 giorni)
Valori medi	0-86	0-97	0-103	0-113

Figura 3. Andamento del risultato ottenuto al test isocinetico dei muscoli extrarotatori di spalla dopo il periodo di trattamento ed al follow up a 90 e 120 giorni. (Media del picco del momento di forza degli extrarotatori alla velocità angolare di 90° al secondo).

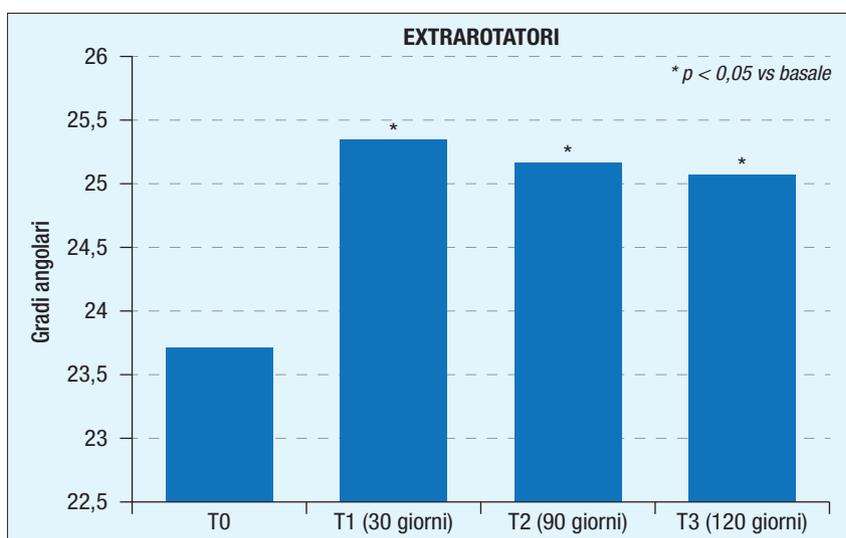
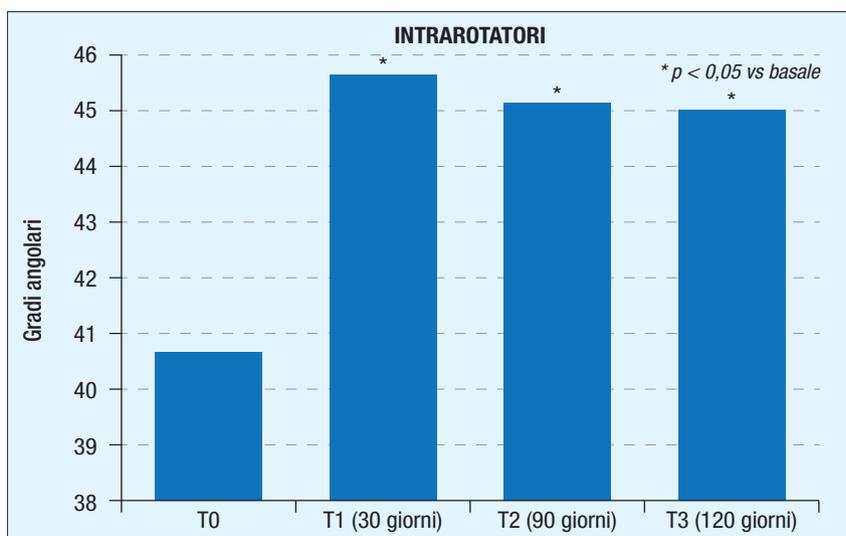


Figura 4. Andamento del risultato ottenuto al test isocinetico dei muscoli intrarotatori di spalla dopo il periodo di trattamento ed al follow up a 90 e 120 giorni. (Media del picco del momento di forza degli intrarotatori alla velocità angolare di 90° al secondo)



### Bibliografia

- Cardoso de Souza M, Trajano JR, Jones A, Lombardi JI, Natour J. Progressive resistance training in patients with shoulder impingement syndrome: literature review. *Reumatismo* 2009; 61:84-89.
- Van der Windt DA, Koes BW, De Jong BA, Bouter LM. Shoulder disorders in general practice: incidence, patient, characteristics and management. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:959-64.
- Luime JJ, Koes BW, Hendriksen IJM. Prevalence and incidence of shoulder pain in the general population, a systematic review. *Scan J Rheum* 2004; 33:73-81.
- Buselli P, Saggini R. Efficacia della terapia con onde d'urto nel trattamento della tendinopatia calcifica della cuffia dei rotatori. *MR Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa* 2000; 14(S):552-3.
- Saggini R, Coco V, Di Pancrazio L, Megna M, Iodice P, Bellomo RG. Long-Term Results Of Rehabilitative Management With Eswt In Rotator Cuff Disease With Partial Tears. *European Journal of Inflammation*; 2012; 10(3):483-490.
- Saggini R, Iodice P, Cancelli F, Romano V, Di Bonaventura V, Coco V, Bellomo RG. Therapeutic rehabilitative approach in the painful shoulder syndrome with partial tear and calcifying tendinitis of rotator cuff: retrospective analysis. *Europa Medicophysica* 2006; 42:75-78.
- Saggini R, Cavezza T, Di Pancrazio L, Picciolla V, Saladino G, Zuccaro MC, Bellomo RG. Treatment of lesions of the rotator cuff. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2010 Oct-Dec;24(4):453-9.
- Kim YS, Park JY, Lee CS, Lee SJ Does hyaluronate injection work in shoulder disease in early stage? A multicenter, randomized, single blind and open comparative clinical study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2012 Jun; 21(6):722-7. doi: 10.1016/j.jse.2011.11.009. Epub 2012 Feb 25.
- Penning LI, de Bie RA, Walenkamp GH. The effectiveness of injections of hyaluronic acid or corticosteroid in patients with subacromial impingement: a three-arm randomised controlled trial. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Sep;94(9):1246-52. doi: 10.1302/0301-620X.94B9.28750.
- Pozo MA, Balazs EA, Belmonte C. Reduction of sensory responses to passive movements of infame knee joints by hylan a hyaluronian derivative. *Exp Brain Res* 1997; 116(1):3-9.
- J Kwon YW, Eisenberg G, Zuckerman JD. Sodium hyaluronate for the treatment of chronic shoulder pain associated with glenohumeral osteoarthritis: a multicenter, ran-

- domized, double-blind, placebo-controlled trial. *Shoulder Elbow Surg.* 2013 May;22(5):584-94. Epub 2013 Jan 16.
12. Costantino C, Olvirri S. Rehabilitative and infiltrative treatment with hyaluronic acid in elderly patients with rotator cuff tears. *Acta Biomed.* 2009;80(3):225-9.
13. Andrews JR. Diagnosis and treatment of chronic painful shoulder: review of nonsurgical interventions. *Arthroscopy.* 2005 Mar;21(3):333-47.
14. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Long term effects of intra-articular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2006; 33:946-50.
15. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines (2000) Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 43:1905-15.
16. Vanelli R, Costa P, Rossi SMP, Benazzo F. Efficacy of intra-articular polynucleotides in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind clinical trial *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* (2010) 18:901–907 DOI 10.1007/s00167-009-1039-y.
17. Saggini R, Di Stefano A, Cavezza T, Saladino G, Bellomo RG. Intra-articular treatment of osteoarthritis knee with polynucleotides: a pilot study with medium-term follow-up. - *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013 Apr-Jun;27(2):543-9.
18. Guizzardi S, Galli C, Govoni P, Boratto P, Cattarini G, Martini D, Belletti S, Scandroglio R (2003) Polydeoxyribonucleotide (PDRN) promotes human osteoblast proliferation: a new proposal for bone tissue repair. *Life Sci* 73:1973–1983.
19. Muratore O, Cattarini G, Gianoglio S, Tonoli EL, Saccà SC, Ghiglione D, Venzano D, Ciurlo C, Lantieri PB, Schito GC (2003) A human placental polydeoxyribonucleotide (PDRN) may promote the growth of human corneal fibroblasts and iris pigment epithelial cells in primary cultures. *New Microbiol* 26:13–26.

