



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A 2013/2014

Campus Universitario di Savona

IL RUOLO DEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROMUSCOLOSCHIELETRICO: QUALI IMPLICAZIONI PER IL FISIOTERAPISTA?

Candidato:

Marco Pettenò

Relatore:

Ft OMT Aldo Ciuro

INDICE

▪ ABSTRACT	1
▪ INTRODUZIONE	3
▪ MATERIALI E METODI	8
▪ RISULTATI	11
▪ DISCUSSIONE	32
▪ CONCLUSIONE	35
▪ KEY POINT	36
▪ BIBLIOGRAFIA	37

ABSTRACT

INTRODUZIONE: Nella pratica clinica si evidenzia che sempre più pazienti affetti da patologie caratterizzate da dolore neuro-muscolo-scheletrico richiedono una terapia complementare a quella fisioterapica e di evitare, qualora possibile, quella farmacologica. Emerge quindi la necessità di una maggior chiarezza e conoscenza condivisa tra professionisti sanitari riguardo l'uso e l'efficacia di integratori alimentari e/o prodotti naturali nella gestione di questo tipo di patologie.

OBIETTIVO: Definire lo stato dell'arte rispetto all'uso e all'efficacia degli integratori alimentari più comunemente utilizzati da pazienti affetti da patologie caratterizzate da dolore neuromuscoloscheletrico come artrosi anca e ginocchio, LBP, artrite reumatoide, cervicalgia e neuropatie periferiche. Nello specifico, verranno considerate sostanze quali bromulina, acido alfa-lipoico e gamma-linoleico, vitamina D, aminoacidi ramificati, collagene idrolizzato, glucosamina idrocloride, condroitina solfato e glucosamina solfato. Definire lo stato dell'arte rispetto all'uso e all'efficacia della combinazione di questi integratori con la terapia manuale e/o con l'esercizio terapeutico.

MATERIALI E METODI: Revisione sistematica della letteratura. Si utilizzeranno banche dati quali: PeDRO e Medline. Sono stati inclusi solo studi RCT, scritti in italiano o inglese, che fornissero informazioni sull'efficacia degli integratori alimentari come trattamento singolo ed in accoppiamento alla terapia manuale e/o l'esercizio terapeutico, che non presentassero il nome commerciale del prodotto farmaceutico o che non fosse esplicitata l'industria di provenienza.

RISULTATI: l'acido α -lipoico e la superossidodismutasi utilizzati in associazione alla terapia manuale in pazienti con cervicalgia cronica hanno apportato miglioramenti statisticamente significativi ($p < 0.05$) rispetto al gruppo di controllo trattato con la sola terapia manuale. La glucosamina solfato in associazione ad omega-3 ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi per il parametro dolore ($p < 0.05$) rispetto al trattamento con glucosamina somministrata singolarmente in pazienti con artrosi d'anca. L'acido γ -linoleico da solo non ha apportato alcun cambiamento statisticamente significativo, diversamente in associazione con la vitamina E si è dimostrato efficace

($p < 0.05$) nella riduzione della disabilità in pazienti con artrite reumatoide. La vitamina D si è dimostrata efficace ($p < 0.05$) rispetto ad un trattamento con placebo nella riduzione del dolore in pazienti affetti da gonartrosi.

CONCLUSIONE: Gli integratori, come si evince dai risultati di questo lavoro, si sono dimostrati essere maggiormente efficaci quando messi in associazione tra loro anziché quando somministrati singolarmente, questo evidenzia la maggior efficacia del trattamento multimodale. Una certezza che deriva dai risultati è che tali sostanze possono essere considerate sicure, non nocive\dannose per l'organismo.

INTRODUZIONE

L'utilizzo degli integratori alimentari è in continuo aumento [1], e con esso il numero degli studi scientifici che ne valutano le proprietà terapeutiche e la possibile ricaduta sulla pratica clinica [4]. Analizzando il numero degli articoli scientifici prodotti dal 1990 ad oggi rispetto all'uso ed all'efficacia di queste sostanze, si evince come l'attenzione da parte dei ricercatori sia sempre maggiore nei confronti di quest'ambito applicativo. Per una maggior chiarezza espositiva si riportano in due tabelle il numero degli articoli scientifici presenti in letteratura per quanto riguarda l'uso degli integratori come unico trattamento per il dolore neuromuscoloscheletrico (Tabella A) ed il numero degli articoli pubblicati riguardanti il trattamento di suddetto dolore mediante l'assunzione di queste sostanze in associazione alla terapia manuale e\od all'esercizio terapeutico (Tabella B).

Per ricavare questi dati si è scelto di impostare due ricerche su Medline impostando il filtro "*publication dates*", le stringhe di ricerca sono state rispettivamente: *supplements AND ("manual therapy" OR rehabilitation OR physiotherapy)* e *supplements AND ("musculoskeletal pain" OR pain OR "nerve injuries")*.

<u>TABELLA A</u> – Utilizzo dei soli integratori	
<i>Intervallo Anni</i>	<i>Numero di Studi in Letteratura</i>
1990-1995	69
1990-2000	172
1990-2005	414
1990-2010	778
1990-2015	1169

TABELLA B – Utilizzo integratori & Terapia manuale\esercizio	
<i>Intervallo Anni</i>	<i>Numero di Studi in Letteratura</i>
1990-1995	54
1990-2000	133
1990-2005	323
1990-2010	664
1990-2015	1143

Dati più recenti attestano che, negli Stati Uniti d’America la percentuale di persone che utilizza o ha utilizzato un integratore alimentare è di circa il 67% [4]. In Europa l’Olanda risulta essere lo stato che consuma meno quantità di questi prodotti, con una percentuale del 20% della popolazione, diversamente la Francia si attesta come il maggior consumatore, con una percentuale di persone che assume integratori pari al 49% [3]. Dati provenienti dall’OMS, affermano che sulla popolazione mondiale di pazienti in cura, l’85% assume integratori [4]. L’Italia nel 2014 ha registrato un trend positivo rispetto al consumo di queste sostanze pari a +7,3% rispetto all’anno precedente. Uno studio condotto da Callahan *et al.*, mostra come l’82% dei pazienti con artrosi in cura da medici di base assuma integratori, la percentuale si alza a 90.5% se consideriamo tutti i pazienti in cura da specialisti [6].

In letteratura gli integratori alimentari sono da ricercare all’interno di un più grande insieme, sotto la voce di “CAM – Complementary and Alternative Medicine”. L’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce come CAM: “tutte le cure e terapie che solitamente non vengono incluse nei trattamenti standard”. La Cochrane Collaboration le definisce come: “Un grande insieme di risorse per la salute che si discosta dallo standard e da ciò che viene più largamente utilizzato, e che comprende vari mezzi, modalità e pratiche sostenuti dalle proprie teorie o credenze. I CAM si propongono di agire in maniera preventiva, curativa e nel senso di un mantenimento dello stato di salute dell’individuo. Spesso il limite tra i CAM e la medicina cosiddetta tradizionale non è chiaro e determinato.”.

L'assunzione di queste sostanze avviene solitamente a scopo preventivo [5], ma trova spazio anche durante un percorso di cura patologia-specifico sia come complemento alla terapia conservativa che a quella farmacologica. Il loro uso è in aumento, e lo scopo principale è il controllo del dolore. Nella maggior parte dei casi, i pazienti che utilizzano CAM soffrono di: artrosi, cervicalgia cronica, lombalgia cronica o fibromialgia.

Spesso questi pazienti si rivolgono al fisioterapista per migliorare il proprio stato di salute e, durante il percorso di cura, manifestano il desiderio di una terapia complementare al trattamento fisioterapico. Questa richiesta solitamente ha delle caratteristiche precise, la terapia complementare deve poter aumentare il beneficio indotto dal trattamento riabilitativo ed al tempo stesso essere meno dannosa possibile. Da questo deriva la necessità di un rimedio naturale come gli integratori alimentari, è per tale motivo che il paziente in primis spesso chiede al fisioterapista informazioni su queste sostanze ed è proprio per questo che si ritiene importante conoscerne le indicazioni e l'efficacia per essere in grado di fornire indicazioni precise e valide al paziente.

Ad oggi l'efficacia terapeutica, possibili effetti collaterali e i meccanismi d'azione di queste sostanze non sono ancora stati sufficientemente analizzati e chiariti.

Vengono di seguito riportate le proprietà dichiarate per gli integratori considerati dalla revisione:

1. Glucosamina Solfato: parte dei proteoglicani, essa stimola la produzione dei glicosaminoglicani (componente chiave della cartilagine), normalizza il metabolismo cartilagineo, inibisce la fibrosi e la degradazione di questo tessuto, ha un effetto antinfiammatorio e diminuisce il dolore articolare. Sembra abbia un effetto ritardante sull'osteoartrosi, inoltre, in caso di patologia già in atto, questa sostanza sembrerebbe conservare le strutture, proteggendole da un'ulteriore usura;
2. Condroitina Solfato: gli effetti di questa sostanza sono assimilabili a quelli descritti per la Glucosamina Solfato;
3. Glicosamina Idrocloride: gli effetti di questa sostanza sono assimilabili a quelli descritti per la Glucosamina Solfato;
4. Bromelina: Estratto dall'ananas, sembra avere proprietà antinfiammatorie, analgesiche, gioca un ruolo sulla prevenzione/riduzione di edemi, antitrombotiche e fibrinolitiche;

5. Collagene Idrolizzato: estratta dalle ossa e dalla pelle degli animali, questa sostanza si propone come stimolante i condrociti nella produzione di collagene di tipo I e II. Giocherebbe quindi un ruolo nella prevenzione e mantenimento della salute delle articolazioni;
6. Acido α -Lipoico: sostanza avente proprietà antiossidanti, si contrappone allo stress ossidativo delle strutture articolari, sembrerebbe giocare un ruolo nel controllo del dolore. Inoltre svolge funzioni antinfiammatorie, in particolare a carico delle strutture nervose che rispondono alla flogosi con dolore e diminuzione della conduzione del segnale ad opera della demielinizzazione operata dagli agenti ossidanti;
7. Acido γ -Linolenico: sostanza appartenente alla famiglia degli omega-6, ancora poco studiato, sembra che abbia proprietà antinfiammatorie, in letteratura viene spesso associato alla prevenzione e cura di malattie autoimmuni, tra le quali si trova l'artrite;
8. Ganoderma Lucidum (Reishi o Ling Zhi): fungo dalle proprietà officinali, in medicina tradizionale cinese è elemento principale di unguenti e decotti. Sembra possedere proprietà antinfiammatorie e citotossiche sulle cellule tumorali;
9. Aminoacidi Ramificati: hanno funzione plastica ed energetica, giocherebbero un ruolo nella prevenzione dei danni muscolari e del dolore muscolare post-allenamento, sono 3: Valina, Isoleucina e Leucina;
10. Vitamina D: composto avente l'attività biologica del calciferolo e derivati del ciclopentanoperidrofenantrene. È noto per le sue proprietà di deposito di calcio nell'osso e di fosfato nella cartilagine.

Scopo di questa revisione è quello di definire lo stato dell'arte rispetto all'uso e all'efficacia degli integratori alimentari più comunemente utilizzati come unico trattamento o in combinazione con terapia manuale e/o esercizio terapeutico da pazienti affetti da patologie caratterizzate da dolore neuromuscoloscheletrico come artrosi anca e ginocchio, LBP, artrite reumatoide, cervicalgia e neuropatie periferiche. Nello specifico, verranno considerate le sostanze che in letteratura sono maggiormente rappresentate, come: bromelina, acido alfa-lipoico e gamma-linoleico, vitamina D, aminoacidi ramificati, collagene idrolizzato, glucosamina idrocloride, condroitina solfato e glucosamina solfato.

Verrà preso in considerazione anche il fungo Reishi o Ling Zhi (*Ganoderma Lucidum*), componente principale di molti decotti e unguenti utilizzati in medicina tradizionale cinese.

MATERIALI E METODI

Obiettivo della revisione bibliografica della letteratura relativa a questa tesi consiste nell'individuazione di articoli basati sulle evidenze nazionali ed internazionali che si occupano dell'efficacia degli integratori nel trattamento del dolore neuromuscoloscheletrico. Successivamente, dato il basso numero di articoli che considerano il trattamento con integratori affiancato a terapia manuale e/od esercizio, sono stati individuati gli articoli più validi che valutassero l'efficacia degli integratori anche come unico trattamento nelle condizioni cliniche di interesse della terapia manuale.

La ricerca è stata effettuata tramite le banche dati elettroniche : Pedro e Medline.

Sono stati inseriti i seguenti criteri di inclusione:

1. Solo studi randomizzati e controllati (RCT);
2. Scritti in lingua inglese o in italiano;
3. Che fornissero informazioni sull'efficacia dell'utilizzo degli integratori come unico trattamento o nel trattamento riabilitativo (in accoppiamento alla terapia manuale e/o all'esercizio terapeutico) del dolore neuromuscoloscheletrico;
4. Che non esplicitassero il nome commerciale di alcun integratore, la casa farmaceutica produttrice;
5. Che non vi fossero industrie farmaceutiche aventi ruolo di promotrici dello studio.

I termini, che han prodotto risultati, impiegati nella ricerca per Medline sono i seguenti:

1. *supplements AND ("manual therapy" OR rehabilitation OR physiotherapy);*
2. *bromelain AND ("manual therapy" OR rehabilitation OR physiotherapy);*
3. *alpha lipoic acid AND ("manual therapy" OR rehabilitation OR physiotherapy);*
4. *hydrolysed collagen AND ("manual therapy" OR rehabilitation OR physiotherapy);*
5. *linoleic acid AND ("manual therapy" OR rehabilitation OR physiotherapy);*
6. *("glucosamine hydrochloride" OR "glucosamine sulfate" OR "glucosamine sulphate" OR "chondroitin sulphate" OR "chondroitin sulfate") AND ("manual therapy" OR rehabilitation OR physiotherapy);*
7. *ganoderma lucidum AND ("pain" OR "arthritis" OR "neuropathy");*

8. *supplements AND ("musculoskeletal pain" OR pain OR "nerve injuries");*
9. *bromelain AND pain;*
10. *alpha lipoic acid AND pain;*
11. *hydrolysed collagen AND pain;*
12. *linoleic acid AND pain;*
13. *ganoderma lucidum AND pain;*
14. *("glucosamine hydrochloride" OR "glucosamine sulfate" OR "glucosamine sulphate" OR "chondroitin sulphate" OR "chondroitin sulfate") AND ("joint pain" OR pain).*

I termini, che han prodotto risultati, impiegati nella ricerca per Pedro sono i seguenti:

1. *linoleic acid;*
2. *supplements AND manual therapy;*
3. *glucosamine sulphate.*

Una prima selezione è stata effettuata sulla base dei criteri di inclusione ed eliminazione dei duplicati nei diversi database.

La seconda e più approfondita selezione è stata effettuata sulla base della valutazione metodologica della Scala Pedro. Il punteggio di tale scala è stato assegnato, per gli articoli presenti anche in Pedro, assegnato dai revisori di tale database, diversamente, assegnato dai revisori di questo lavoro di tesi. In accordo con le statistiche di Pedro, che assegnano a studi con punteggio >6/10 una qualità da moderata ad alta, si è ritenuto opportuno includere esclusivamente gli studi con punteggio Pedro $\geq 6/10$.

La Scala Pedro atta a valutare la qualità metodologica degli studi RCT presi in considerazione, è articolata come segue:

1. I criteri di esigibilità sono stati specificati?
2. I pazienti sono stati assegnati ai gruppi in modo casuale (Randomizzazione)?
3. L'assegnazione dei pazienti nei gruppi è fatta in cieco?
4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per ciò che riguarda i più importanti fattori prognostici?
5. I pazienti hanno ricevuto il trattamento "in cieco"?
6. I terapisti hanno erogato il trattamento "in cieco"?
7. Chi ha misurato era "in cieco"?

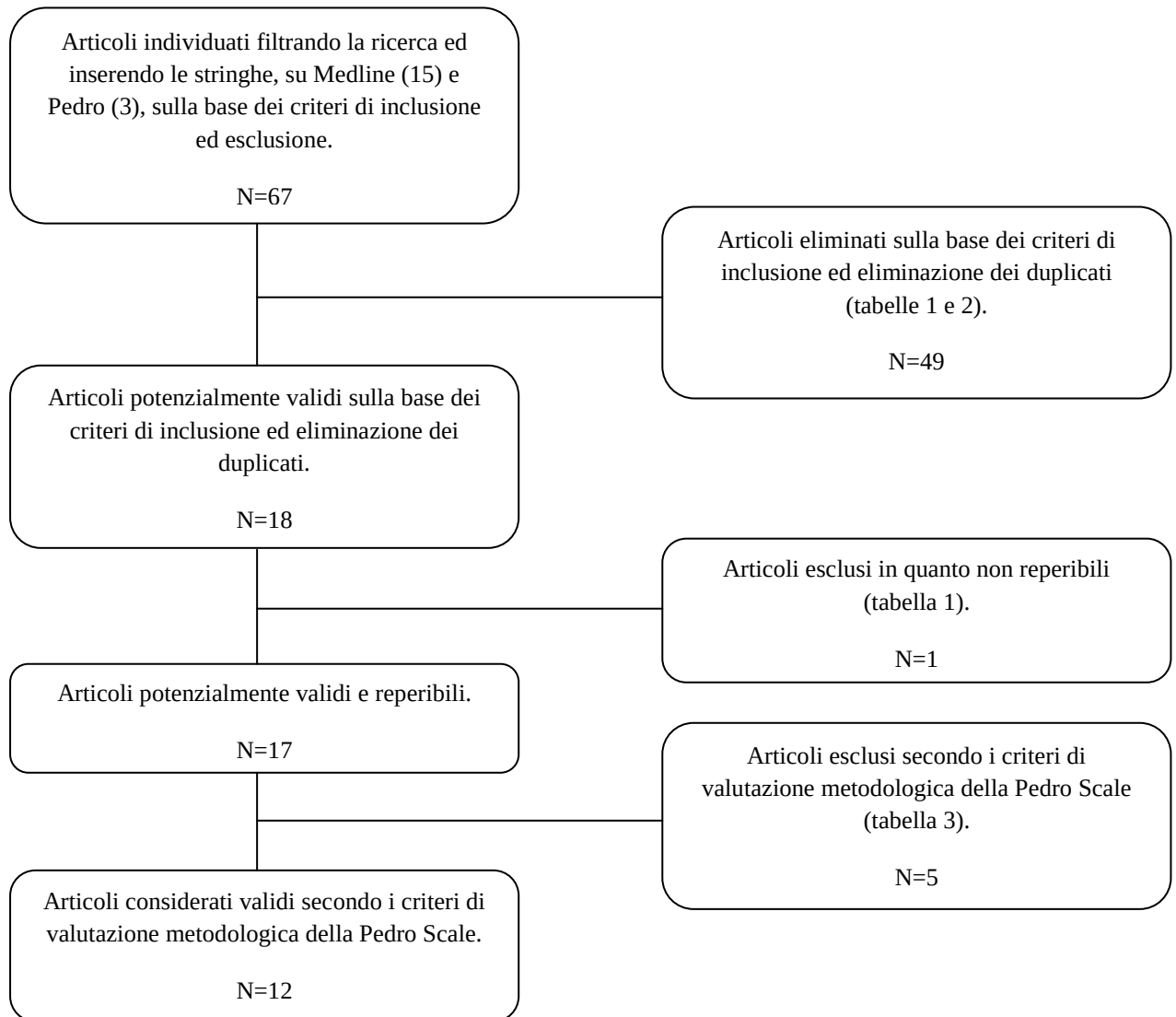
8. Almeno l'85% dei pazienti ha terminato lo studio fornendo le misure di almeno un out come chiave?
9. Nell'analisi dei dati è stato utilizzato il principio della "intention to treat"?
10. I risultati della comparazione statistica dei gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi chiave? (P value)
11. Lo studio fornisce misure corredate degli indici di variabilità per almeno uno degli obiettivi chiave?

Ad ogni domanda corrisponde una risposta affermativa o negativa ed il punteggio viene assegnato solo nel primo caso.

RISULTATI

I passaggi dei metodi di selezione sono di seguito riportati nella flow chart di selezione:

DIAGRAMMA DI FLUSSO DI SELEZIONE DEGLI ARTICOLI



Di seguito vengono riportate le tabelle degli articoli, suddivise per database, che sono stati raccolti e preparati per la prima selezione sulla base dei criteri di inclusione ed eliminazione dei duplicati nei diversi database.

MEDLINE – TABELLA 1

Gli articoli sono stati individuati con le stringhe di ricerca indicate in precedenza e filtrando la ricerca su, *Clinical Trials* (in totale 15):

Rivista, Anno e Autori	Titolo	Inclusione o Esclusione
Int J Immunopathol Pharmacol. 2009 Jul-Sep;22(3 Suppl):45-50. Ranieri M, Sciuscio M, Cortese AM, Santamato A, Di Teo L, Ianieri G, Bellomo RG, Stasi M, Megna M.	The use of alpha-lipoic acid (ALA), gamma linolenic acid (GLA) and rehabilitation in the treatment of back pain: effect on health-related quality of life.	Escluso (no RCT)
Mil Med. 1999 Feb;164(2):85-91. Leffler CT, Philippi AF, Leffler SG, Mosure JC, Kim PD.	Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study.	Escluso (presenta nome ditta farmaceutica)
Rheumatol Int. 2013 Mar;33(3):593-9. doi: 10.1007/s00296-012-2401-9. Epub 2012 Apr 3. Durmus D, Alayli G, Aliyazicioglu Y, Buyukakincak O, Canturk F.	Effects of glucosamine sulfate and exercise therapy on serum leptin levels in patients with knee osteoarthritis: preliminary results of randomized controlled clinical trial.	Incluso
J Back Musculoskelet Rehabil. 2015 Jan 1;28(2):287-93. doi: 10.3233/BMR-140516. Armagan O, Yilmazer S, Calisir C, Ozgen M, Tascioglu F, Oner S, Akcar N.	Comparison of the symptomatic and chondroprotective effects of glucosamine sulphate and exercise treatments in patients with knee osteoarthritis.	Escluso (Irreperibilità del Full Text)
Res Sports Med. 2015;23(1):14-26. doi: 10.1080/15438627.2014.975809. Eraslan A, Ulkar B.	Glucosamine supplementation after anterior cruciate ligament reconstruction in athletes: a randomized placebo-controlled trial.	Incluso
Immunopharmacol Immunotoxicol. 2006;28(2):197-200. Xi Bao Y, Kwok Wong C, Kwok Ming Li E, Shan Tam L, Chung Leung P, Bing Yin Y, Wai Kei Lam C.	Immunomodulatory effects of lingzhi and san-miao-san supplementation on patients with rheumatoid arthritis.	Escluso (presenta nome ditta farmaceutica)
Mol Cell Biochem. 2007 Jul;301(1-2):173-9. Epub 2007 Jan 12. Ho YW, Yeung JS, Chiu PK, Tang WM, Lin ZB, Man RY, Lau CS.	Ganoderma lucidum polysaccharide peptide reduced the production of proinflammatory cytokines in activated rheumatoid synovial fibroblast.	Escluso (presenta nome ditta farmaceutica)

Drugs R D. 2014 Mar; 14(1): 1–7. Published online 2014 Jan 30. doi: 10.1007/s40268-013-0035-3. Giulia Letizia Mauro, Pietro Cataldo, Giuseppa Barbera, and Antonio Sanfilippo	α -Lipoic Acid and Superoxide Dismutase in the Management of Chronic Neck Pain: A Prospective Randomized Study	Incluso
Eur J Phys Rehabil Med. 2013 Oct;49(5):659-64. Epub 2013 Jul 9. Battisti E, Albanese A, Guerra L, Argnani L, Giordano N.	Alpha lipoic acid and superoxide dismutase in the treatment of chronic low back pain.	Escluso (presenta nome ditta farmaceutica)
Ann Rheum Dis. 2015 Jan 14. pii: annrheumdis-2014-206792. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. [Epub ahead of print]. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, Berenbaum F, Blanco FJ, Conaghan PG, Doménech G, Henrotin Y, Pap T, Richette P, Sawitzke A, du Souich P, Pelletier JP; on behalf of the MOVES Investigation Group.	Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non- inferiority trial versus celecoxib.	Escluso (presenta nome ditta farmaceutica)
Int Orthop. 2011 Mar;35(3):341-8. doi: 10.1007/s00264-010-1010-z. Epub 2010 Apr 19. Trč T, Bohmová J.	Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen (EHC) vs. glucosamine sulphate (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA).	Escluso (presenta nome ditta farmaceutica)
Arthritis Res Ther. 2010;12(1):R25. doi: 10.1186/ar2932. Epub 2010 Feb 12. Ng NT, Heesch KC, Brown WJ.	Efficacy of a progressive walking program and glucosamine sulphate supplementation on osteoarthritic symptoms of the hip and knee: a feasibility trial.	Incluso
Osteoarthritis Cartilage. 2007 Nov;15(11):1256-66. Epub 2007 Jun 11. Messier SP, Mihalko S, Loeser RF, Legault C, Jolla J, Pfruender J, Prosser B, Adrian A, Williamson JD.	Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study.	Incluso
Clin Ther. 2013 Nov;35(11):1690-702. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.022. Epub 2013 Oct 18. Yang S, Dubé CE, Eaton CB, McAlindon TE, Lapane KL.	Longitudinal use of complementary and alternative medicine among older adults with radiographic knee osteoarthritis.	Escluso (presenta nome ditta farmaceutica)
Altern Ther Health Med. 2014 Winter;20 Suppl 1:32-7. Conrozier T, Mathieu P, Bonjean M, Marc JF, Renevier JL, Balblanc JC.	A complex of three natural anti- inflammatory agents provides relief of osteoarthritis pain.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
J Stem Cells. 2014;9(1):65-76. doi: jsc.2014.9.1.65. Bansal H, Bansal A, Agrawal D, Singh D, Deb K.	Chondroprotection using naturally occurring mineral supplementation formula in degenerative osteoarthritis of the knees.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Med Sci Sports Exerc. 2011 Aug;43(8):1538-43. doi:	Beneficial effect of creatine supplementation in knee osteoarthritis.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)

10.1249/MSS.0b013e3182118592. Neves M Jr, Gualano B, Roschel H, Fuller R, Benatti FB, Pinto AL, Lima FR, Pereira RM, Lancha AH Jr, Bonfá E.		
Spine (Phila Pa 1976). 2003 Jan 15;28(2):177-9. Al Faraj S, Al Mutairi K.	Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia.	Escluso (no RCT)
Nutr J. 2013 Nov 25;12(1):154. doi: 10.1186/1475-2891-12-154. Nieman DC, Shanelly RA, Luo B, Dew D, Meaney MP, Sha W.	A commercialized dietary supplement alleviates joint pain in community adults: a double-blind, placebo-controlled community trial.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Curr Med Res Opin. 2008 May;24(5):1485-96. doi: 10.1185/030079908X291967 . Epub 2008 Apr 15. Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, Aukermann DF, Meza F, Millard RL, Deitch JR, Sherbondy PS, Albert A.	24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related jointpain.	Escluso (no RCT)
ScientificWorldJournal. 2012;2012:902676. doi: 10.1100/2012/902676. Epub 2012 Apr 1. Selvan T, Rajiah K, Nainar MS, Mathew EM.	A clinical study on glucosamine sulfate versus combination of glucosamine sulfate and NSAIDs in mild to moderate knee osteoarthritis.	Escluso (il gruppo di controllo non assumeva placebo).
BMC Geriatr. 2014 Sep 9;14:101. doi: 10.1186/1471-2318-14-101. Mak JC, Klein LA, Finnegan T, Mason RS, Cameron ID.	An initial loading-dose vitamin D versus placebo after hip fracture surgery: baseline characteristics of a randomized controlled trial (REVITAHIP).	Escluso (no RCT)
Curr Med Res Opin. 2012 Nov;28(11):1767-74. doi: 10.1185/03007995.2012.737772. Epub 2012 Oct 19. Gumina S, Passaretti D, Gurzi MD, Candela V.	Arginine L-alpha-ketoglutarate, methylsulfonylmethane, hydrolyzed type I collagen and bromelain in rotator cufftear repair: a prospective randomized study.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Phytomedicine. 2002 Dec;9(8):681-6. Walker AF, Bundy R, Hicks SM, Middleton RW.	Bromelain reduces mild acute knee pain and improves well-being in a dose-dependent fashion in an open study of otherwise healthy adults.	Escluso (no RCT)
Ann Rheum Dis. 2010 Aug;69(8):1459-64. doi: 10.1136/ard.2009.120469. Epub 2010 Jun 4. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, Bradley JD, Silver D, Jackson CG, Lane NE, Oddis CV, Wolfe F, Lisse J, Furst DE, Bingham CO, Reda DJ, Moskowitz RW, Williams HJ, Clegg DO.	Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Arthritis Rheum. 2009 Aug 15;61(8):1037-45. doi: 10.1002/art.24675. Szczerko O, Cooley K, Mills EJ, Zhou	Naturopathic treatment of rotator cuff tendinitis among Canadian postal workers: a randomized controlled trial.	Escluso (Agopuntura in associazione ad integratori)

Q, Perri D, Seely D.		
Surg Neurol. 2006 Apr;65(4):326-31. Maroon JC, Bost JW.	Omega-3 fatty acids (fish oil) as an anti-inflammatory: an alternative to non steroidal anti-inflammatory drugs for discogenic pain.	Escluso (no RCT)
Br J Anaesth. 2013 Aug;111(2):249-55. doi: 10.1093/bja/aet031. Epub 2013 Apr 7. Sidhu N, Davies S, Nadarajah A, Rivera J, Whittington R, Mercier RJ, Virag L, Wang S, Flood P.	Oral choline supplementation for postoperative pain.	Escluso (non riguarda il dolore neuromuscoloscheletrico)
J Pain Symptom Manage. 2006 Sep;32(3):237-44. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, Kalofonos HP.	Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation.	Escluso (no dolore neuromuscoloscheletrico e presenta nome commerciale del produttore)
Int J Rheum Dis. 2011 Oct;14(4):332-9. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01684.x. Gopinath K, Danda D.	Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial.	Escluso (trattamento con farmaci e integratori insieme)
J Trace Elem Med Biol. 2001;15(2-3):179-83. Vormann J, Worlitschek M, Goedecke T, Silver B.	Supplementation with alkaline minerals reduces symptoms in patients with chronic low back pain.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
J Sports Sci. 2004 Apr;22(4):365-72. Miller PC, Bailey SP, Barnes ME, Derr SJ, Hall EE.	The effects of protease supplementation on skeletal muscle function and DOMS following downhill running.	Escluso (non riguarda il dolore neuromuscoloscheletrico)
Nutrients. 2013 Dec 20;6(1):63-75. doi: 10.3390/nu6010063. Nieman DC, Gillitt ND, Shanely RA, Dew D, Meaney MP, Luo B.	Vitamin D2 supplementation amplifies eccentric exercise-induced muscle damage in NASCAR pit crew athletes.	Escluso (non riguarda il dolore neuromuscoloscheletrico)
Int J Food Sci Nutr. 2009;60 Suppl 2:99-113. doi: 10.1080/09637480802498820. Epub 2009 Feb 11. Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano MM, Carrillo-Arcenales JN, Mestanza-Peralta MA, Vallejo-Flores CA, Vargas-López SV, Villacís-Tamayo RA, Zurita-Gavilanes LA.	A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
J Altern Complement Med. 2011 Nov;17(11):1051-63. doi: 10.1089/acm.2010.0410. Caturla N, Funes L, Pérez-Fons L, Micol V.	A randomized, double-blinded, placebo-controlled study of the effect of a combination of lemon verbena extract and fish oil omega-3 fatty acid on joint management.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Rheumatol Int. 1995;14(6):231-4. Nordström DC, Honkanen VE, Nasu Y, Antila E, Friman C, Kontinen YT.	Alpha-linolenic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled and randomized study: flaxseed vs. safflower seed.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)

Complement Ther Med. 2012 Jun;20(3):124-30. doi: 10.1016/j.ctim.2011.12.007. Epub 2012 Jan 20. Bruyère O, Zegels B, Leonori L, Rabenda V, Janssen A, Bourges C, Reginster JY.	Effect of collagen hydrolysate in articular pa in: a 6-month randomized, double- blind, placebo controlled study.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2006 Jun;16(3):270-80. Bryer SC, Goldfarb AH.	Effect of high dose vitamin C supplementati on on muscle soreness, damage, function, and oxidative stress to eccentric exercise.	Escluso (non riguarda il dolore neuromuscoloscheletrico)
JAMA. 2013 Jan 9;309(2):155-62. doi: 10.1001/jama.2012.164487. McAlindon T, LaValley M, Schneider E, Nuite M, Lee JY, Price LL, Lo G, Dawson-Hughes B.	Effect of vitamin D supplementation on prog ression of knee pain and cartilage volume los s in patients withsymptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Am J Med. 2004 Nov 1;117(9):643-9. McAlindon T, Formica M, LaValley M, Lehmer M, Kabbara K.	Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double- blind controlled trial.	Escluso (i pazienti non sono stati trattati ma reclutati via internet e sono state date direttive scritte)
Eur J Appl Physiol. 2008 Jun;103(3):275- 83. doi: 10.1007/s00421-008-0699-5. Epub 2008 Feb 28. Su QS ¹ , Tian Y, Zhang JG, Zhang H.	Effects of allicin supplementation on plasma markers of exercise- induced muscle damage, IL- 6 and antioxidant capacity.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Rheumatol Int. 2007 Jan;27(3):213-8. Epub 2006 Sep 5. Nakamura H, Masuko K, Yudoh K, Kato T, Kamada T, Kawahara T.	Effects of glucosamine administration on pat ients with rheumatoid arthritis.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Int Orthop. 2011 Mar;35(3):341-8. doi: 10.1007/s00264-010-1010-z. Epub 2010 Apr 19. Trč T, Bohmová J.	Efficacy and tolerance of enzymatic hydroly sed collagen (EHC) vs. glucosamine sulphat e (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA).	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Osteoarthritis Cartilage. 2006 Mar;14(3):286-94. Epub 2005 Nov 23. Kim LS ¹ , Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N, Waters RF.	Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
BMC Complement Altern Med. 2011 Jun 27;11:50. doi: 10.1186/1472-6882-11-50. Debbi EM, Agar G, Fichman G, Ziv YB, Kardosh R, Halperin N, Elbaz A, Beer Y, Debi R.	Efficacy of methylsulfonylmethane supplem entation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
J Pain. 2010 Sep;11(9):894-903. doi: 10.1016/j.jpain.2009.12.013. Epub 2010 Apr 24. Black CD, Herring MP, Hurley DJ, O'Connor PJ.	Ginger (Zingiber officinale) reduces muscle pain caused by eccentric exercise.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Clin Rheumatol. 2004 Oct;23(5):410-5. Epub 2004 Jul 24. Akhtar NM, Naseer R, Farooqi AZ, Aziz W, Nazir M.	Oral enzyme combination versus diclofenac i n the treatment of osteoarthritis of the knee - a double - blind prospective randomized study.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)

Nutr J. 2009 Aug 14;8:38. doi: 10.1186/1475-2891-8-38. Oben J, Enonchong E, Kothari S, Chambliss W, Garrison R, Dolnick D.	Phellodendron and Citrus extracts benefit joint health in osteoarthritis patients: a pilot, double-blind, placebo-controlled study.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Clin Drug Investig. 2008;28(8):495-500. Memeo A, Loiero M.	Thioctic acid and acetyl-L-carnitine in the treatment of sciatic pain caused by a herniated disc: a randomized, double-blind, comparative study.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Amino Acids. 2014 May;46(5):1169-76. doi: 10.1007/s00726-014-1677-3. Epub 2014 Jan 30. Areces F, Salinero JJ, Abian-Vicen J, González-Millán C, Gallo-Salazar C, Ruiz-Vicente D, Lara B, Del Coso J.	A 7-day oral supplementation with branched-chain amino acids was ineffective to prevent muscle damage during a marathon.	Incluso
Br J Sports Med. 2004 Aug;38(4):431-5. Kerkhoffs GM ¹ , Struijs PA, de Wit C, Rahlfs VW, Zwipp H, van Dijk CN.	A double blind, randomised, parallel group study on the efficacy and safety of treating acute lateral ankle sprain with oral hydrolytic enzymes.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Nutr J. 2008 Feb 17;7:9. doi: 10.1186/1475-2891-7-9. Frestedt JL, Walsh M, Kuskowski MA, Zenk JL.	A natural mineral supplement provides relief from knee osteoarthritis symptoms: a randomized controlled pilot trial.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Rheumatology (Oxford). 2002 Mar;41(3):279-84. Hughes R, Carr A.	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee.	Incluso
QJM. 2006 Dec;99(12):841-50. Brien S, Lewith G, Walker AF, Middleton R, Prescott P, Bundy R.	Bromelain as an adjunctive treatment for moderate-to-severe osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled pilot study.	Incluso
Clin Orthop Relat Res. 2013 Nov;471(11):3556-62. doi: 10.1007/s11999-013-3201-6. Epub 2013 Aug 1. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natsu SM, Agarwal S, Srivastava RN.	Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial.	Incluso
Int J Rheum Dis. 2009 Apr;12(1):20-8. doi: 10.1111/j.1756-185X.2009.01374.x. Aryaeian N, Shahram F, Djalali M, Eshragian MR, Djazayeri A, Sarrafnejad A, Salimzadeh A, Naderi N, Maryam C.	Effect of conjugated linoleic acids, vitamin E and their combination on the clinical outcome of Iranian adults with active rheumatoid arthritis.	Incluso
Adv Ther. 2009 Sep;26(9):858-71. doi: 10.1007/s12325-009-0060-3. Epub 2009 Sep 4. Gruenewald J, Petzold E, Busch R, Petzold HP, Graubaum HJ.	Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis.	Incluso
Osteoarthritis Cartilage. 2009 Apr;17(4):427-32. doi: 10.1016/j.joca.2008.05.022. Epub 2008	Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of	Incluso

Oct 9. Rozendaal RM, Uitterlinden EJ, van Osch GJ, Garling EH, Willemsen SP, Ginai AZ, Verhaar JA, Weinans H, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM.	a randomized controlled trial.	
Int J Rheum Dis. 2013 Oct;16(5):578-82. doi: 10.1111/1756-185X.12133. Epub 2013 Jun 20. Eftekhar Sadat B, Khadem Haghighian M, Alipoor B, Malek Mahdavi A, Asghari Jafarabadi M, Moghaddam A.	Effects of sesame seed supplementation on clinical signs and symptoms in patients with knee osteoarthritis.	Incluso
J Assoc Physicians India. 2001 Jun;49:617-21. Tilwe GH, Beria S, Turakhia NH, Daftary GV, Schiess W.	Efficacy and tolerability of oral enzyme therapy as compared to diclofenac in active osteoarthritis of knee joint: an open randomized controlled clinical trial.	Escluso (presenta il nome commerciale dell'integratore)
Osteoarthritis Cartilage. 2008;16 Suppl 3:S22-4. doi: 10.1016/j.joca.2008.06.024. Epub 2008 Sep 2. Hochberg MC, Clegg DO.	Potential effects of chondroitin sulfate on joint swelling: a GAIT report.	Incluso
Arthritis Rheum. 2007 Oct 15;57(7):1143-50. Li EK, Tam LS, Wong CK, Li WC, Lam CW, Wachtel-Galor S, Benzie IF, Bao YX, Leung PC, Tomlinson B.	Safety and efficacy of Ganoderma lucidum (Lingzhi) and San Miao San supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial.	Incluso
Nutrition. 2005 Feb;21(2):131-6. Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I.	Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis.	Incluso
Ann Fam Med. 2012 Nov-Dec;10(6):547-55. doi: 10.1370/afm.1402. Schreuder F, Bernsen RM, van der Wouden JC.	Vitamin D supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in non-Western immigrants: a randomized controlled trial.	Incluso

PEDRO – TABELLA 2

Gli articoli sono stati individuati con le stringhe di ricerca indicate in precedenza e sulla base dei criteri di esclusione/inclusione, (in totale 3):

Rivista, Anno e Autori	Titolo	Inclusione o Esclusione
Arthritis Res Ther. 2010;12(1):R25. doi: 10.1186/ar2932. Epub 2010 Feb 12. Ng NT, Heesch KC, Brown WJ.	Efficacy of a progressive walking program and glucosamine sulphate supplementation on osteoarthritic symptoms of the hip and knee: a feasibility trial.	Escluso (Stesso articolo della tabella di Medline)
Ceska Revmatologie 2008;16(4):153-160. Olejarova M, Svobodova R, Jarosova H, Votavova M, Istvankova E, Losterova M, Pavelka K	(Efficacy evaluation of nonpharmacological treatment (regular exercise), pharmacotherapy (glucosamine sulphate, GS Condro Forte) and the combination of both methods in symptomatic osteoarthritis of the knee. Results of open, randomized, controlled study) [Czech]	Escluso (Studio in Cecoslovacco)
PLoS One. 2007 Oct 3;2(10):e991. Tarnopolsky M, Zimmer A, Paikin J, Safdar A, Aboud A, Pearce E, Roy B, Doherty T.	Creatine monohydrate and conjugated linoleic acid improve strength and body composition following resistance exercise in older adults.	Escluso (Non considera il dolore neuromuscoloscheletrico)

VALUTAZIONE METODOLOGICA SECONDO PEDRO SCALE – TABELLA 3

Gli articoli ritenuti potenzialmente validi sono stati sottoposti alla valutazione metodologica proposta dallo strumento Pedro Scale, il valore di cut off per la selezione è un punteggio > 6/10:

Rivista, Anno e Autori	Titolo	Punteggio Pedro Scale	Inclusione o Esclusione
Osteoarthritis Cartilage. 2007 Nov;15(11):1256-66. Epub 2007 Jun 11. Messier SP, Mihalko S, Loeser RF, Legault C, Jolla J, Pfruender J, Prosser B, Adrian A, Williamson JD.	Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study.	7/10	Incluso
Arthritis Res Ther. 2010;12(1):R25. doi: 10.1186/ar2932. Epub 2010 Feb 12. Ng NT, Heesch KC, Brown WJ.	Efficacy of a progressive walking program and glucosamine sulphate supplementation on osteoarthritic symptoms of the hip and knee: a feasibility trial.	2/10	Escluso
Drugs R D 2014 Mar; 14(1):1-7. Published online 2014 Jan 30. doi: 10.1007/s40268-013-0035-3. Giulia Letizia Mauro, Pietro Cataldo, Giuseppa Barbera, and Antonio Sanfilippo	α -Lipoic Acid and Superoxide Dismutase in the Management of Chronic Neck Pain: A Prospective Randomized Study	6/10	Incluso
Res Sports Med. 2015;23(1):14-26. doi: 10.1080/15438627.2014.975809. Eraslan A, Ulkar B.	Glucosamine supplementation after anterior cruciate ligament reconstruction in athletes: a randomized placebo-controlled trial.	8/10	Incluso
Rheumatol Int. 2013 Mar;33(3):593-9. doi: 10.1007/s00296-012-2401-9. Epub 2012 Apr 3. Durmus D, Alayli G, Aliyazicioglu Y, Buyukakıncak O, Canturk F.	Effects of glucosamine sulfate and exercise therapy on serum leptin levels in patients with knee osteoarthritis: preliminary results of randomized controlled clinical trial.	8/10	Incluso
Amino Acids. 2014 May;46(5):1169-76. doi: 10.1007/s00726-014-1677-3. Epub 2014 Jan 30. Areces F, Salinero JJ, Abian-Vicen J, González-Millán C, Gallo-Salazar C, Ruiz-Vicente D, Lara B, Del Coso J.	A 7-day oral supplementation with branched-chain amino acids was ineffective to prevent muscle damage during a marathon.	8/10	Incluso
Rheumatology (Oxford). 2002 Mar;41(3):279-84. Hughes R, Carr A.	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee.	9/10	Incluso

QJM. 2006 Dec;99(12):841-50. Brien S, Lewith G, Walker AF, Middleton R, Prescott P, Bundy R.	Bromelain as an adjunctive treatment for moderate-to-severe osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled pilot study.	7/10	Incluso
Clin Orthop Relat Res. 2013 Nov;471(11):3556-62. doi: 10.1007/s11999-013-3201-6. Epub 2013 Aug 1. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natu SM, Agarwal S, Srivastava RN.	Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial.	8/10	Incluso
Int J Rheum Dis. 2009 Apr;12(1):20-8. doi: 10.1111/j.1756-185X.2009.01374.x. Aryaeian N, Shahram F, Djalali M, Eshragian MR, Djazayeri A, Sarrafnejad A, Salimzadeh A, Naderi N, Maryam C.	Effect of conjugated linoleic acids, vitamin E and their combination on the clinical outcome of Iranian adults with active rheumatoid arthritis.	6/10	Incluso
Adv Ther. 2009 Sep;26(9):858-71. doi: 10.1007/s12325-009-0060-3. Epub 2009 Sep 4. Gruenwald J, Petzold E, Busch R, Petzold HP, Graubaus HJ.	Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis.	8/10	Incluso
Osteoarthritis Cartilage. 2009 Apr;17(4):427-32. doi: 10.1016/j.joca.2008.05.022. Epub 2008 Oct 9. Rozendaal RM, Uitterlinden EJ, van Osch GJ, Garling EH, Willemsen SP, Ginai AZ, Verhaar JA, Weinans H, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM.	Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial.	9/10	Incluso
Int J Rheum Dis. 2013 Oct;16(5):578-82. doi: 10.1111/1756-185X.12133. Epub 2013 Jun 20. Eftekhar Sadat B, Khadem Haghighian M, Alipoor B, Malek Mahdavi A, Asghari Jafarabadi M, Moghaddam A.	Effects of sesame seed supplementation on clinical signs and symptoms in patients with knee osteoarthritis.	2/10	Escluso
Osteoarthritis Cartilage. 2008;16 Suppl 3:S22-4. doi: 10.1016/j.joca.2008.06.024. Epub 2008 Sep 2. Hochberg MC, Clegg DO.	Potential effects of chondroitin sulfate on joint swelling: a GAIT report.	4/10	Escluso
Arthritis Rheum. 2007 Oct 15;57(7):1143-50. Li EK, Tam LS, Wong CK, Li WC, Lam CW, Wachtel-Galor S, Benzie IF, Bao YX, Leung PC, Tomlinson B.	Safety and efficacy of Ganoderma lucidum (lingzhi) and San Miao San supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial.	8/10	Incluso
Nutrition. 2005 Feb;21(2):131-6. Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I.	Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis.	3/10	Escluso
Ann Fam Med. 2012 Nov-Dec;10(6):547-55. doi: 10.1370/afm.1402.	Vitamin D supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in non-	5/10	Escluso

Schreuder F, Bernsen RM, van der Wouden JC.	Western immigrants: a randomizedcontrolled trial.		
--	--	--	--

TABELLA SINOTTICA – TABELLA 4

Vengono esplicitati, con tabella sinottica, i contenuti degli studi inclusi. Questi saranno organizzati come segue: Riferimento Bibliografico, Tipologia di Studio, Obiettivi dello Studio, Materiali e Metodi ed infine Risultati.

Pubblicazione, Titolo e Autore	Tipo di Studio	Obiettivo	Materiali e Metodi	Risultati
Osteoarthritis Cartilage. 2007 Nov;15(11):1256-66. Epub 2007 Jun 11. Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study. Messier SP, Mihalko S, Loeser RF, Legault C, Jolla J, Pfruender J, Prosser B, Adrian A, Williamson JD.	RCT	Valutare se l'assunzione di glucosamina idrocloride e condroitina solfato associate all'esercizio terapeutico possano rivelarsi più efficaci che il solo esercizio terapeutico in pazienti con gonartrosi. In particolare sono valutati: dolore, forza, equilibrio e motricità.	<u>POPOLAZIONE:</u> 89 pazienti anziani con gonartrosi di grado 2 e 3 (Kellgren-Lawrence). Tutti i partecipanti erano di età $\geq$ 50. Ogni paziente doveva avere un'artrosi radiograficamente documentata e un punteggio di MMSE >24. <u>METODI:</u> i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: il primo in cui si associavano glucosamina e condroitina all'esercizio terapeutico, nel secondo l'esercizio era associato all'assunzione di un placebo. Il trattamento con gli integratori aveva una durata di 6 mesi, successivamente ai quali si continuava l'assunzione delle pillole e si associava per altri 6 mesi l'esercizio terapeutico. <u>OUTCOMES:</u> WOMAC, valutazione isocinetica con Kin-Com 125E e valutazione dell'equilibrio mediante la piattaforma computerizzata AMTI.	I punteggi WOMAC hanno subito un miglioramento significativo tanto in un gruppo che nell'altro ($P=0.005$), tuttavia non vi era differenza tra i due gruppi ($P=0.50$). Il dolore non si è modificato in modo significativo per nessuno dei due gruppi ($P=0.11$). La motricità globale ha subito miglioramenti statisticamente significativi in entrambi i gruppi ($P=0.01$), nessuna differenza inter-gruppi ($P=0.91$). La forza non ha subito cambiamenti statisticamente significativi ($P=0.92$). L'equilibrio ha subito un miglioramento statisticamente significativo esclusivamente nel gruppo placebo ($P=0.05$). <u>LIMITI DELLO STUDIO:</u> utilizzo della glucosamina idrocloride anziché glucosamina solfato come suggeriscono i risultati degli studi in bibliografia. Somministrazione orale della condroitina, potrebbe incontrare difficoltà nel raggiungere l'articolazione.
Drugs R D 2014 Mar; 14(1):1-7. Published online 2014 Jan	RCT	Verificare se un trattamento multimodale (fisioterapia	<u>POPOLAZIONE:</u> 96 pazienti con cervicalgia	Il "dolore a riposo" è diminuito in entrambi i

30. doi: 10.1007/s40268-013-0035-3. α-Lipoic Acid and Superoxide Dismutase in the Management of Chronic Neck Pain: A Prospective Randomized Study Giulia Letizia Mauro, Pietro Cataldo, Giuseppa Barbera, and Antonio Sanfilippo		associata a acido α-lipoico e superossido dismutasi) possa essere più efficace del singolo trattamento manuale su pazienti con cervicalgia cronica.	cronica (11 uomini e 85 donne) di età compresa tra i 20 e gli 83 anni. I pazienti avevano dolore al collo da più di 3 mesi, maggiorenni e non dovevano essere già in cura per il problema. Sono stati esclusi pazienti che avevano avuto traumi, tumori, gravi stenosi del canale vertebrale o dolore da meno di 3 mesi. <u>METODI:</u> i pazienti sono stati randomizzati da un computer in due gruppi. Il primo gruppo vedeva l'intervento riabilitativo affiancato all'assunzione di ALA e SOD, il secondo gruppo riceveva il solo trattamento riabilitativo. <u>OUTCOMES:</u> il dolore, unico outcome considerato, è stato misurato mediante la scala VAS ed il NPQ.	gruppi ($P<0.005$), ma in modo significativamente maggiore nel primo gruppo ($P<0.01$). Anche il "dolore in movimento" è migliorato in tutti e due i gruppi ($P<0.005$), statisticamente significativo il miglioramento del primo gruppo ($P<0.01$). I risultati del NPQ sono sovrapponibili a quelli della VAS. <u>LIMITI DELLO STUDIO:</u> Campione limitato, non è stato effettuato uno studio "in cieco", non si è potuto valutare il miglioramento anche nel lungo termine e le misure di outcome utilizzate sono tutte soggettive.
Res Sports Med. 2015;23(1):14-26. doi: 10.1080/15438627.2014.975809. Glucosamine supplementation after anterior cruciate ligament reconstruction in athletes: a randomized placebo-controlled trial Eraslan A, Ulkar B.	RCT	Studiare gli effetti della glucosamina solfato in associazione con la fisioterapia in atleti operati di ricostruzione chirurgica del LCA	<u>POPOLAZIONE:</u> 34 atleti maschi tra i 18 e i 40 anni. Lesione isolata del LCA. Solo trapianto autologo. Primo intervento mai eseguito al LCA. Non controindicazioni all'uso della glucosamina solfato. <u>METODI:</u> i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: glucosamina solfato ($n=17$) e placebo ($n=17$). Tutti i pazienti erano "in cieco". Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso protocollo riabilitativo sotto la supervisione dello stesso fisioterapista. <u>OUTCOMES:</u> Il dolore al ginocchio è stato misurato	In entrambi i gruppi si è evidenziato un miglioramento significativo rispetto ai valori di baseline per gli outcome VAS, LYS, IKDC e la valutazione isocinetica ($P<0.001$). Non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi: VAS ($P=0.800$), LYS ($P=0.967$), IKDC ($P=0.683$). <u>LIMITI DELLO STUDIO:</u> Campione limitato, non è stato indagato lo stato delle strutture anatomiche riparate con tecniche di imaging o indicatori biochimici condro-specifici.

			mediante una VAS, la funzionalità del ginocchio è stata misurata mediante le scale IKDC e LYS, inoltre è stata proposta, dalla sedicesima settimana dall'intervento, la valutazione isocinetica mediante Biodex Dynamometer 850-230.	
Rheumatol Int. 2013 Mar;33(3):593-9. doi: 10.1007/s00296-012-2401-9. Epub 2012 Apr 3. Effects of glucosamine sulfate and exercise therapy on serum leptin levels in patients with knee osteoarthritis: preliminary results of randomized controlled clinical trial. Durmus D, Alayli G, Aliyazicioglu Y, Buyukakincak O, Canturk F.	RCT	Verificare se un trattamento basato sull'esercizio terapeutico della durata di 12 settimane, associato all'assunzione di glucosamina solfato, abbia un effetto sul livello di leptina in pazienti con gonartrosi, e la relazione di questo con parametri clinici (dolore, disabilità, forza muscolare e performance funzionale) e la deformità artrosica al radiogramma.	<u>POPOLAZIONE:</u> 37 donne con gonartrosi, casalinghe o pensionate, sedentarie. Sono state escluse donne incinte, con patologie sistemiche, gravi deformità al ginocchio, programmazione di interventi chirurgici all'anca o al ginocchio entro l'anno o con evidenti segni di infiammazione in atto al radiogramma. <u>METODI:</u> le pazienti sono state randomizzate in due gruppi, il primo (esercizio terapeutico) ed il secondo (esercizio terapeutico associato ad assunzione di glucosamina solfato). Il trattamento era di 45 minuti con una frequenza di 3 volte a settimana. Gli esercizi erano controllati da un terapeuta "in cieco". <u>OUTCOMES:</u> WOMAC per il dolore e la disabilità. 6MWD per valutare la funzionalità e la resistenza. Un dinamometro per la misurazione della forza del quadricipite. Il livello di leptina è stato misurato mediante il kit DRG.	Si è verificato un miglioramento del punteggio WOMAC statisticamente significativo in entrambi i gruppi (P=0.001), pur non evidenziando una differenza statisticamente significativa tra i due (P=0.343). <u>LIMITI DELLO STUDIO:</u> impossibilità di inclusione, per motivi etici, di un gruppo al quale non venga assegnato alcun trattamento e altro limite è il piccolo campione di pazienti.
ARTICOLI CHE CONSIDERANO <u>SOLO</u> GLI INTEGRATORI COME TRATTAMENTO				
Arthritis Rheum. 2007 Oct 15;57(7):1143-50.	RCT	Esaminare e verificare l'efficacia del Ganoderma Lucidum come agente	<u>POPOLAZIONE:</u> 65 pazienti con artrite reumatoide, sono stati	Non si è registrato alcun cambiamento significativo rispetto alla baseline per i

Safety and efficacy of Ganoderma lucidum (lingzhi) and San Miao San supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. Li EK, Tam LS, Wong CK, Li WC, Lam CW, Wachtel-Galor S, Benzie IF, Bao YX, Leung PC, Tomlinson B.		antiossidante e antinfiammatorio in pazienti affetti da artrite reumatoide.	esclusi pazienti minorenni, donne incinte, pazienti facenti uso di corticosteroidi, pazienti con patologie invalidanti concomitanti e pazienti costretti in carrozzina a causa di gravi problematiche di mobilità. <u>METODI:</u> i pazienti sono stati randomizzati in un gruppo che assumeva il fungo 2 volte al giorno mediante capsule ed in un gruppo placebo. I pazienti, chi somministrava e chi analizzava i risultati era in cieco. I pazienti hanno eseguito i follow up a 4, 8, 16 e 24 settimane. <u>OUTCOMES:</u> VAS per il dolore percepito, il livello di CRP nel sangue, la durata della rigidità percepita al mattino e la VES.	parametri considerati ($P>0.05$). Nessun paziente ha mostrato reazioni avverse a quest'integratore. <u>LIMITI DELLO STUDIO:</u> mancanza in bibliografia di altri studi clinici sul possibile utilizzo di questa sostanza, sono di fatto presenti esclusivamente studi in vitro.
Osteoarthritis Cartilage. 2009 Apr;17(4):427-32. doi: 10.1016/j.joca.2008.05.022. Epub 2008 Oct 9. Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial. Rozendaal RM, Uitterlinden EJ, van Osch GJ, Garling EH, Willemsen SP, Ginai AZ, Verhaar JA, Weinans H, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM.	RCT	Verificare se il trattamento con glucosamina solfato può essere efficace per alleviare i sintomi di pazienti con artrosi d'anca.	<u>POPOLAZIONE:</u> 222 pazienti con artrosi d'anca, i criteri di esclusione sono stati un grado 4 di artrosi d'anca secondo la scala Keller e malattie sistemiche invalidanti. <u>METODI:</u> i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, uno nel quale i soggetti assumevano una volta al giorno la glucosamina solfato e l'altro in cui questi assumevano un placebo. Lo studio ha avuto la durata di 2 anni. <u>OUTCOMES:</u> WOMAC e JSN (joint space narrowing).	Non si è evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa dalla baseline ($P>0.05$) e tra i due gruppi ($P>0.05$). <u>LIMITI DELLO STUDIO:</u> l'indagine è stata condotta su una sola articolazione (affetta da artrosi) non si sono considerate le altre e quindi il possibile effetto sistemico dell'integratore.
Adv Ther. 2009 Sep;26(9):858-71. doi: 10.1007/s12325-009-0060-3. Epub 2009 Sep 4.	RCT	Analizzare l'effetto della somministrazione della glucosamina solfato in	<u>POPOLAZIONE:</u> 182 pazienti con artrosi d'anca tra i 40 ed i 75 anni. I criteri	Il gruppo sperimentale (associazione con omega-3) ha dimostrato un

Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis. Gruenwald J, Petzold E, Busch R, Petzold HP, Graubau HJ.		associazione o meno con un acido grasso del tipo omega-3 in pazienti affetti da artrosi d'anca.	di esclusione erano: pazienti con malattie autoimmuni o sistemiche gravi, trattamento sperimentale in atto o assunzione di farmaci antidolorifici e antinfiammatori. <u>METODI:</u> i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, uno in cui assumevano solo glucosamina solfato, l'altro nel quale l'integratore era visto in commistione con gli omega-3. Tutti i partecipanti erano in cieco ed anche chi somministrava la terapia, il trattamento era multicentrico (2 centri di riferimento). Il trattamento aveva una durata di 26 settimane. <u>OUTCOMES:</u> WOMAC e VAS.	miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo di controllo riduzione di più dell'80% del dolore nella WOMAC (P=0.044). <u>LIMITI DELLO STUDIO:</u> non avere degli out come utili a chiarire l'effetto dell'omega-3, non permettendo di chiarire le proprietà e la ricaduta clinica del singolo trattamento per i due integratori proposti.
Int J Rheum Dis. 2009 Apr;12(1):20-8. doi: 10.1111/j.1756-185X.2009.01374.x. Effect of conjugated linoleic acids, vitamin E and their combination on the clinical outcome of Iranian adults with active rheumatoid arthritis. Aryaeian N, Shahram F, Djalali M, Eshragian MR, Djazayeri A, Sarrafnejad A, Salimzadeh A, Naderi N, Maryam C.	RCT	Verificare l'effetto antinfiammatorio dell'acido linoleico da solo e coniugato alla vitamina E, in ultima l'effetto del solo trattamento con vitamina E in pazienti affetti da artrosi reumatoide.	<u>POPOLAZIONE:</u> 87 pazienti con artrite reumatoide, in assenza di altre patologie sistemiche invalidanti o gravi disfunzioni del movimento. <u>METODI:</u> i soggetti sono stati randomizzati e divisi in tre gruppi: uno che assumeva un placebo, un altro assumeva acido linoleico in associazione a vitamina E e l'ultimo assumeva solamente vitamina E.. Il trattamento aveva una durata di 3 mesi. <u>OUTCOMES:</u> DAS (Disease activity disorder), CPR, VES.	Si è osservato un miglioramento significativo (nella DAS) nel gruppo che assumeva l'acido linoleico e in quello che vedeva questo in commistione con la vitamina E (P<0.05 & P<0.001). <u>LIMITI DELLO STUDIO:</u> ridotto numero di soggetti sperimentali.
Clin Orthop Relat Res. 2013 Nov;471(11):3556-62. doi: 10.1007/s11999-013-3201-6.	RCT	Verificare se l'assunzione di vitamina D possa ridurre il dolore e incrementare la	<u>POPOLAZIONE:</u> 107 pazienti con gonartrosi lieve in mancanza di altre	Si è evidenziato un miglioramento statisticamente significativo

Epub 2013 Aug 1. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natsu SM, Agarwal S, Srivastava RN.		funzionalità in pazienti con gonartrosi e carenza di vitamina D.	patologie sistemiche gravi, pregressi interventi chirurgici al ginocchio o in programma per questo. <u>METODI:</u> randomizzazione dei soggetti e divisione in due gruppi, uno in cui i pazienti assumevano la vitamina D, l'altro un placebo. Lo studio aveva una durata di 12 mesi. <u>OUTCOMES:</u> WOMAC, VAS.	del dolore al ginocchio nel gruppo sperimentale (P=0.02) e della WOMAC (P<0.001). <u>LIMITI DELLO STUDIO:</u> breve durata dello studio, non permette di valutare se il miglioramento si mantiene nel tempo.
QJM. 2006 Dec;99(12):841-50. Bromelain as an adjunctive treatment for moderate-to-severe osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled pilot study. Brien S, Lewith G, Walker AF, Middleton R, Prescott P, Bundy R.	RCT	Attestare l'efficacia della bromelina come antinfiammatorio ed antidolorifico in pazienti con moderata o grave gonartrosi.	<u>POPOLAZIONE:</u> 47 soggetti con moderata o severa gonartrosi in assenza di altre patologie sistemiche invalidanti o gravi disfunzioni del movimento. <u>METODI:</u> i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, uno che assumeva la bromelina quotidianamente, l'altro un placebo. Lo studio aveva una durata di 12 settimane. <u>OUTCOMES:</u> WOMAC ed SF-36.	Non sono stati evidenziati cambiamenti statisticamente significativi nei due gruppi per nessuno degli outcome misurati (SF-36 P=0.27 & WOMAC P=0.22). <u>LIMITI DELLO STUDIO:</u> aver considerato solo la gonartrosi moderata e grave, senza aver preso in considerazione la lieve.
Rheumatology (Oxford). 2002 Mar;41(3):279-84. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. Hughes R, Carr A.	RCT	Verificare l'efficacia analgesica del trattamento con glucosamina solfato in pazienti con gonartrosi.	<u>POPOLAZIONE:</u> 80 pazienti con gonartrosi, non in concomitanza con patologie sistemiche gravi o gravi disfunzioni del movimento. <u>METODI:</u> randomizzati i pazienti in due gruppi, sperimentale con glucosamina solfato e placebo, il trattamento ha avuto la durata di 6 mesi. <u>OUTCOMES:</u> WOMAC, VAS e McGill pain questionnaire.	Non sono stati rilevati cambiamenti statisticamente significativi per gli outcome misurati tra i due gruppi e nel gruppo sperimentale rispetto alla baseline (P>0.05). <u>LIMITI DELLO STUDIO:</u> non è stata eseguita una suddivisione per severità della gonartrosi dei pazienti.

Amino Acids. 2014 May;46(5):1169-76. doi: 10.1007/s00726-014-1677-3. Epub 2014 Jan 30. A 7-day oral supplementation with branched-chain amino acids was ineffective to prevent muscle damage during a marathon. Areces F, Salinero JJ, Abian- Vicen J, González-Millán C, Gallo-Salazar C, Ruiz-Vicente D, Lara B, Del Coso J.	RCT	Verificare se un trattamento di 7 giorni con aminoacidi ramificati, pre-maratona, possa prevenire i danni muscolari in atleti maratoneti.	<u>POPOLAZIONE:</u> 46 maratoneti in assenza di patologie cardiopolmonari documentate. <u>METODI:</u> i soggetti sono stati randomizzati in due gruppi, uno assumeva gli aminoacidi, l'altro un placebo. Il trattamento aveva una durata di 7 giorni pre- maratona. <u>OUTCOMES:</u> quantità di mioglobina nelle urine, VAS.	Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative per nessuno degli outcomes analizzati tra i due gruppi ($P>0.05$). <u>LIMITI DELLO STUDIO:</u> misurazione della mioglobina nelle urine anziché intramuscolare, fattori non standardizzabili durante la maratona (quantità di liquidi assunti etc).
---	-----	--	--	---

Per quanto riguarda i 4 articoli che consideravano il trattamento riabilitativo in associazione all'assunzione degli integratori, i risultati mostrano come:

- a) Glucosamina Idrocloride e Condroitina Solfato utilizzate nello studio di Messier et al. [7] non hanno apportato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo di controllo che assumeva un placebo, sebbene per entrambi i gruppi si sia registrato un cambiamento statisticamente significativo rispetto alla baseline per i parametri disabilità, dolore, forza ed equilibrio in quadri di gonartrosi;
- b) L'acido α -Lipoico e la Superossidodismutasi utilizzati nello studio di Mauro et al. [8] hanno apportato un miglioramento statisticamente significativo nel gruppo sperimentale rispetto a quello di controllo che riceveva il solo trattamento riabilitativo. Tuttavia per entrambi i gruppi si è registrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto alla baseline per i parametri dolore e disabilità al collo in quadri di cervicgia cronica.
- c) La Glucosamina Solfato utilizzata nello studio di Eraslan e Ulkar [9] non ha apportato alcun miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo di controllo che assumeva un placebo, sebbene per entrambi i gruppi si sia registrato un miglioramento statisticamente significativo per i parametri dolore forza e disabilità in soggetti con esiti di ricostruzione del LCA;
- d) La Glucosamina Solfato utilizzata nello studio di Dumus et al. [10] non ha apportato alcun miglioramento statisticamente significativo al gruppo sperimentale rispetto al controllo che riceveva solo il trattamento basato sull'esercizio

terapeutico, sebbene entrambi i gruppi abbiano avuto un miglioramento statisticamente significativo rispetto alla baseline per i parametri della WOMAC in pazienti con gonartrosi.

Per ciò che concerne gli studi che consideravano gli integratori come trattamento singolo, dai risultati si evince:

- 1) Il Ganoderma Lucidum considerato nello studio di Li et al. [11] non ha apportato alcun miglioramento statisticamente significativo rispetto alla baseline e rispetto al gruppo di controllo, che assumeva un placebo, per i parametri dolore, livello di CRP nel sangue e VES in pazienti affetti da artrite reumatoide;
- 2) La Glucosamina Solfato somministrata nello studio di Ronzendaal et al. [12] non ha apportato alcun miglioramento statisticamente significativo rispetto alla baseline e rispetto al gruppo di controllo, che assumeva un placebo, per i parametri della scala WOMAC in pazienti con artrosi d'anca;
- 3) La Glucosamina Solfato considerata nello studio di Gruenwald et al. [13] ha apportato un miglioramento statisticamente significativo solo nel gruppo sperimentale (in associazione con Omega-3) per il parametro dolore in pazienti con artrosi d'anca, il gruppo di controllo che assumeva la sola glucosamina solfato non ha mostrato alcun cambiamento statisticamente significativo;
- 4) L'Acido γ -Linoleico somministrato nello studio di Aryaeian et al. [14] ha apportato miglioramenti significativi per la scala DAS, il gruppo che vedeva questa sostanza in commistione con la Vitamina E ha visto un miglioramento statisticamente significativo maggiore per i parametri della DAS in pazienti con artrite reumatoide, il gruppo di controllo che assumeva il solo acido γ -linoleico non ha mostrato alcun cambiamento statisticamente significativo;
- 5) La Vitamina D utilizzata nello studio di Sanghi et al. [15] ha apportato un miglioramento statisticamente significativo nel gruppo sperimentale, rispetto ai controlli che assumevano un placebo, per i parametri dolore e della scala WOMAC in pazienti con gonartrosi;
- 6) La Bromelina utilizzata nello studio di Brien et al. [16] non ha apportato alcun cambiamento statisticamente significativo, rispetto alla baseline, al gruppo sperimentale, attestandone i risultati a livello del gruppo di controllo, che assumeva un placebo, per i parametri della WOMAC e dell'SF-36;

- 7) La Glucosamina Solfato utilizzata in pazienti con gonartrosi nello studio di Huges e Carr [17], e tenendo conto del dolore, dei parametri della WOMAC e del Mc Gill pain questionnaire, non ha apportato alcun cambiamento statisticamente significativo, rispetto alla baseline, al gruppo sperimentale, attestandone i risultati a livello del gruppo di controllo, che assumeva un placebo;
- 8) Gli Aminoacidi Ramificati utilizzati nello studio di Areces et al. [18] allo scopo di prevenire il dolore ed i danni muscolari in atleti maratoneti, non hanno prodotto alcun cambiamento statisticamente significativo rispetto al gruppo di controllo, che assumeva un placebo.

DISCUSSIONE

Una volta resi noti i risultati della revisione, scopo di questo lavoro è analizzarli in maniera critica.

Prima di considerare ogni singolo integratore e consigliarne o meno l'uso nella pratica clinica è importante chiarire due aspetti che sono emersi nel corso della revisione: il concetto di “*Safety*” e la combinazione di più sostanze, a scopo terapeutico, rispetto alla somministrazione di un singolo integratore.

Safety: da tutti i lavori, presentati come validi, si può concludere che gli integratori alimentari siano sostanze che non costituiscono una potenziale minaccia per l'organismo. Di fatto, se non in presenza di un soggetto con dichiarata allergia ad una specifica molecola, l'integratore non si è mai mostrato come nocivo per l'organismo. Questo permette di concludere che siano sostanze considerabili come sicure e non nocive, a prescindere dalla loro efficacia rispetto ad una problematica neuromuscoloscheletrica. Ulteriore conclusione a cui questo lavoro permette di giungere è che sicuramente l'integratore, sempre se non in presenza di conclamate allergie a particolari alimenti, ha un effetto sicuramente pari o maggiore al placebo.

Combinazione di più integratori: Sempre più frequentemente si comincia a parlare di *Trattamento Multimodale*. Non solo in riabilitazione, ma in tutti i trattamenti sanitari. Questo si propone di essere la strategia più indicata per prendersi carico delle problematiche del corpo, entità troppo complessa per essere analizzata ed affrontata mediante un solo strumento. Un fisioterapista esperto dovrebbe conoscere e proporre, nei limiti del proprio profilo professionale, strategie complementari che possano rendere maggiormente efficace il proprio trattamento nei confronti della problematica della persona. In quest'ottica particolare attenzione va posta nei confronti della modalità di somministrazione e combinazione degli integratori. Dagli studi presentati è possibile concludere che effetti maggiori siano ottenibili se si va a combinare più sostanze tra loro, esempio ne è l'acido linoleico con la vitamina E in paragone con l'acido linoleico da solo. Sembrerebbe quindi, andando a confermare la visione maggiormente condivisa nella letteratura scientifica attuale, che una via di trattamento più efficace sia quella “*multimodale*”. Qui le conclusioni possibili sono due:

- ✓ Due sostanze combinate tra loro amplificano e aumentano le proprietà terapeutiche del singolo;
- ✓ L'assunzione di due sostanze anziché una, aumenterebbe l'effetto placebo sul paziente, dando come risultato un miglioramento maggiore che l'assunzione dell'integratore singolo.

Passando agli integratori nello specifico, si può concludere che sembrerebbe efficace associare al trattamento di terapia manuale, in soggetti con cervicalgia cronica, l'assunzione di due integratori dal potere antiossidante quali *l'acido α -lipoico* e *la superossidodismutasi*. Tuttavia i risultati dell'unico studio che propone questo trattamento multimodale non sono sufficienti a fornire una forte indicazione all'utilizzo della suddetta modalità. Servono ulteriori studi che testino i singoli integratori, o commistioni di più sostanze, in associazione alla terapia manuale nel trattamento della cervicalgia cronica, specificando diverse modalità di somministrazione, differenti tempistiche e posologie.

La *glucosamina solfato* solo se in associazione ad *acidi grassi omega-3* ha confermato il suo potere condroprotettore e analgesico in pazienti con artrosi d'anca. Questo lavoro ha valutato altri articoli che prendevano in considerazione esclusivamente la glucosamina solfato per il trattamento dell'artrosi di ginocchio e di anca, e questi non hanno riportato risultati positivi riguardo al suo efficace utilizzo per queste patologie degenerative dell'articolazione. È ipotizzabile che l'effetto condroprotettore ed analgesico sia imputabile agli omega-3 piuttosto che alla glucosamina, oppure all'interazione di queste due sostanze. Servono quindi ulteriori studi che testino l'efficacia del solo trattamento con omega-3 per queste problematiche e forniscano elementi utili per comprendere se sia il solo omega-3 a dare efficacia al trattamento oppure l'interazione di questo con la glucosamina solfato.

L'acido γ -linoleico si è dimostrato efficace nel trattamento dell'artrite reumatoide, diminuendo l'impatto della disabilità dei pazienti sulle attività della vita quotidiana, l'associazione di questo con la *vitamina E* ha dato risultati maggiori. È possibile concludere che un trattamento con questa sostanza o con un'associazione di questa con la vitamina E possa porsi come efficace nella gestione della patologia in pazienti affetti da artrite reumatoide. Si vedono necessari ulteriori studi per attestare in primo luogo il ruolo della vitamina E come trattamento singolo per questa patologia, successivamente per consolidare le raccomandazioni che si evincono dalla commistione di queste due sostanze.

La *vitamina D*, se utilizzata in pazienti con gonartrosi, riduce il dolore percepito dai soggetti, questi risultati oltre che attestare questa molecola come protettrice dell'articolazione e ad azione analgesica, suggeriscono lo sviluppo di ulteriori studi atti a verificare l'interazione della vitamina con altri integratori, sia per la stessa patologia che in altre e valutarne l'effetto in associazione alla terapia manuale.

Per gli integratori citati non vi è una forte indicazione all'utilizzo nella pratica clinica, tuttavia vi è evidenza dell'efficacia di certe sostanze in alcuni studi. Per gli altri integratori considerati nello studio, non vi è alcuna evidenza che ne sostenga l'utilizzo e l'efficacia, tuttavia, come già detto, non sono mai stati raggiunti risultati inferiori al placebo. Non è dunque possibile sconsigliarne l'utilizzo in quei casi in cui, ai fini del miglioramento della condizione clinica del paziente, il fisioterapista reputi queste sostanze come validi strumenti, complementari al trattamento, atti ad aumentare o creare un miglioramento maggiore, mediato da un effetto placebo.

Spesso compito del fisioterapista è quello di fornire un counselling adeguato al paziente per la gestione della propria problematica, tale competenza talvolta esula dal campo strettamente fisioterapico e si pone al limitare di competenze di altre figure professionali. È indispensabile conoscere le proprie competenze e quelle delle altre professioni della salute per fornire le migliori indicazioni al paziente e rendere maggiormente efficace il proprio trattamento in un'ottica multiprofessionale. Conoscere indicazioni ed efficacia degli integratori rappresenta una competenza che il fisioterapista dovrebbe avere per rispondere in modo appropriato ai bisogni di salute dei propri pazienti.

CONCLUSIONE

Gli integratori, come si evince dai risultati di questo lavoro, si sono dimostrati essere maggiormente efficaci quando messi in associazione tra loro anziché quando somministrati singolarmente, questo evidenzia la maggior efficacia del trattamento multimodale. Una certezza che deriva dai risultati è che tali sostanze possono essere considerate sicure, non nocive\dannose per l'organismo.

Sebbene ancora in mancanza di valide evidenze sia sul piano qualitativo che quantitativo, gli integratori alimentari potrebbero mostrarsi una valida opzione per il raggiungimento di tale obiettivo. Il fisioterapista, forte del fatto che tali sostanze si siano mostrate sicure e privi di effetti avversi, se non in presenza di allergie conclamate, potrebbe consigliarne l'utilizzo ai propri pazienti come terapia complementare al trattamento, sfruttando qualora possibile l'effetto terapeutico conclamato dall'evidenza e dove mancasse l'effetto placebo indotto dall'assunzione di una sostanza potenzialmente terapeutica soprattutto in caso di richiesta specifica del pz e/o di esperienze positive pregresse.

Visto l'aumento, da parte dei pazienti stessi, di richieste circa l'uso di sostanze alternative ai farmaci per il controllo della sintomatologia dolorosa, l'individuazione degli integratori più efficaci dovrebbe essere un obiettivo importante per la ricerca futura, questo è possibile solo mediante la produzione di lavori metodologicamente validi, privi di qualsivoglia scopo commerciale, utili all'individuazione delle sostanze maggiormente efficaci nella gestione delle problematiche neuromuscoloscheletriche.

Utile sarebbe creare nuove linee di ricerca che permettano di studiare le interazioni tra più integratori per proporre le associazioni terapeutiche di maggior efficacia e di più semplice fruizione per i pazienti, utilizzabili in clinica.

KEY POINT

- Vi è scarsità di evidenze in letteratura, sia a livello qualitativo che quantitativo, rispetto all'utilizzo ed all'efficacia di queste sostanze;
- La ricerca è in aumento rispetto a queste sostanze e ci si aspettano risultati più chiari e precisi in merito al loro utilizzo ed efficacia;
 - Sembra aver maggior efficacia il trattamento con più integratori in combinazione che quello con un solo integratore;
- Queste sostanze si sono dimostrate sicure (SAFETY) in quanto non hanno dimostrato avere effetti avversi, se non in presenza di allergie dichiarate dai pazienti;
- L'effetto è uguale o superiore a placebo. Questo permette di concludere che sicuramente vengono percepiti dai pazienti come potenzialmente benefici, ed in alcuni casi si dimostrano efficaci apportando un beneficio alla condizione clinica del paziente;
- Rimane da chiarire se l'efficacia maggiore del trattamento con più integratori sia da imputare ad un effetto placebo maggiore o ad una reale efficacia data dall'interazione di più sostanze tra loro.
- Conoscere indicazioni ed efficacia degli integratori rappresenta una competenza che il fisioterapista dovrebbe avere per rispondere in modo appropriato ai bisogni di salute dei propri pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Kate J Thomas, J P Nicholl and Margaret Fall
Access to complementary medicine via general practice
 British Journal of General Practice, 2001, 51, 25-30.
2. M. J. Emslie, M.K. Campbell, K. A. Walker
Changes in public awareness of, attitudes to, and use of complementary therapy in North East Scotland: surveys in 1993 and 1999
 Complementary Therapies in Medicine (2002), 10, 148–153.
3. David Reilly, M.B.Ch.B., F.R.C.P., M.R.C.G.P., F.F.Hom.
Comments on complementary and alternative medicine in Europe
 The Journal Of Alternative And Complementary Medicine Volume 7, Supplement 1, 2001, pp. S-23–S-31.
4. Simeon Grazio and Diana Balen
Complementary and alternative treatment of musculoskeletal pain
 Acta Clin Croat 2011; 50:513-530.
5. KJ Thomas, P Coleman and JP Nicholl
Trends in access to complementary or alternative medicines via primary care in England: 1995–2001 Results from a follow-up national survey
 Family Practice Vol. 20, No. 5.
6. K. J. Thomas, J. P. Nicholl, P. Coleman
Use and expenditure on complementary medicine in England: a population based survey
 Complementary Therapies in Medicine (2001), 9, 2–11.
7. Messier SP, Mihalko S, Loeser RF, Legault C, Jolla J, Pfruender J, Prosser B, Adrian A, Williamson JD.
Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study.
 Osteoarthritis Cartilage. 2007 Nov;15(11):1256-66. Epub 2007 Jun 11.
8. Giulia Letizia Mauro, Pietro Cataldo, Giuseppa Barbera, and Antonio Sanfilippo
 α -Lipoic Acid and Superoxide Dismutase in the Management of Chronic Neck Pain: A Prospective Randomized Study

- Drugs R D 2014 Mar; 14(1):1-7. Published online 2014 Jan 30. doi: 10.1007/s40268-013-0035-3.
9. Eraslan A, Ulkar B.
Glucosamine supplementation after anterior cruciate ligament reconstruction in athletes: a randomized placebo-controlled trial
Res Sports Med. 2015;23(1):14-26. doi: 10.1080/15438627.2014.975809.
10. Durmus D, Alayli G, Aliyazicioglu Y, Buyukakincak O, Canturk F.
Effects of glucosamine sulfate and exercise therapy on serum leptin levels in patients with knee osteoarthritis: preliminary results of randomized controlled clinical trial.
Rheumatol Int. 2013 Mar;33(3):593-9. doi: 10.1007/s00296-012-2401-9. Epub 2012 Apr 3.
11. Li EK, Tam LS, Wong CK, Li WC, Lam CW, Wachtel-Galor S, Benzie IF, Bao YX, Leung PC, Tomlinson B.
Safety and efficacy of Ganoderma lucidum (lingzhi) and San Miao San supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial.
Arthritis Rheum. 2007 Oct 15;57(7):1143-50.
12. Rozendaal RM, Uitterlinden EJ, van Osch GJ, Garling EH, Willemsen SP, Ginai AZ, Verhaar JA, Weinans H, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM.
Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial.
Osteoarthritis Cartilage. 2009 Apr;17(4):427-32. doi: 10.1016/j.joca.2008.05.022. Epub 2008 Oct 9.
13. Gruenwald J, Petzold E, Busch R, Petzold HP, Graubaum HJ
Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis.
Adv Ther. 2009 Sep;26(9):858-71. doi: 10.1007/s12325-009-0060-3. Epub 2009 Sep 4.
14. Aryaeian N, Shahram F, Djalali M, Eshragian MR, Djazayeri A, Sarrafnejad A, Salimzadeh A, Naderi N, Maryam C.

Effect of conjugated linoleic acids, vitamin E and their combination on the clinical outcome of Iranian adults with active rheumatoid arthritis.

Int J Rheum Dis. 2009 Apr;12(1):20-8. doi: 10.1111/j.1756-185X.2009.01374.x.

15. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natsu SM, Agarwal S, Srivastava RN.

Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial.

Clin Orthop Relat Res. 2013 Nov;471(11):3556-62. doi: 10.1007/s11999-013-3201-6. Epub 2013 Aug 1.

16. Brien S, Lewith G, Walker AF, Middleton R, Prescott P, Bundy R.

Bromelain as an adjunctive treatment for moderate-to-severe osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled pilot study.

QJM. 2006 Dec;99(12):841-50.

17. Hughes R, Carr A.

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee.

Rheumatology (Oxford). 2002 Mar;41(3):279-84.

18. Areces F, Salinero JJ, Abian-Vicen J, González-Millán C, Gallo-Salazar C, Ruiz-Vicente D, Lara B, Del Coso J.

A 7-day oral supplementation with branched-chain amino acids was ineffective to prevent muscle damage during a marathon.

Amino Acids. 2014 May;46(5):1169-76. doi: 10.1007/s00726-014-1677-3. Epub 2014 Jan 30.