

# il medico SPORTIVO

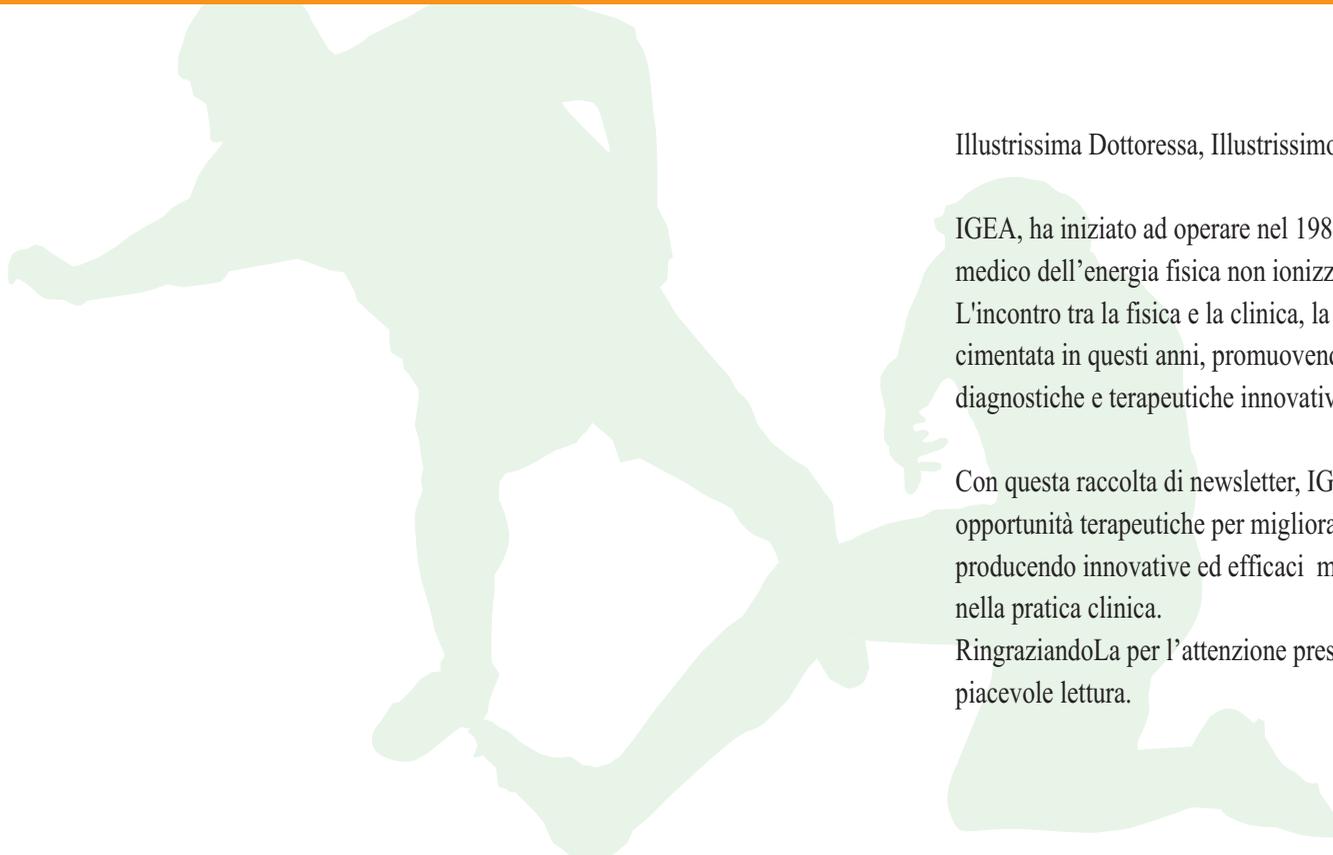


È un servizio offerto da

IGEA

# TRAUMA&SPORT

www.ilmedicosportivo.it



Illustrissima Dottoressa, Illustrissimo Dottore,

IGEA, ha iniziato ad operare nel 1980 con l'intento di ampliare lo studio e l'impiego in campo medico dell'energia fisica non ionizzante.

L'incontro tra la fisica e la clinica, la biofisica clinica, rappresenta l'ambito in cui IGEA si è cimentata in questi anni, promuovendo progetti di ricerca volti alla realizzazione di soluzioni diagnostiche e terapeutiche innovative ed efficaci.

Con questa raccolta di newsletter, IGEA intende fornirLe un aggiornamento sulle nuove opportunità terapeutiche per migliorare la qualità della vita dei pazienti, sviluppando e producendo innovative ed efficaci metodologie biofisiche di diagnosi e terapia, da utilizzare nella pratica clinica.

RingraziandoLa per l'attenzione prestata alla presente, cogliamo l'occasione per augurarLe una piacevole lettura.



## Il trattamento con la terapia biofisica ONE rallenta la progressione delle lesioni osteoartrosiche

Revisione a cura della Redazione de "Il Medico Sportivo" dell'articolo:

*Pulsed electromagnetic fields reduce knee osteoarthritic lesion progression in the aged Dunkin Hartley guinea pig. M. Fini, G. Giavaresi, P. Torricelli, F. Cavani, S. Setti, V. Cane, R. Giardino. Journal of Orthopaedic Research 23 (2005) 899-908*

La risoluzione della patologia osteoartrosica al ginocchio, per l'aumento dell'aspettativa di vita della popolazione, è diventata una sfida continua per la scienza medica, che è alla assidua ricerca di soluzioni terapeutiche volte a migliorare la qualità di vita dei pazienti osteoartrosici e a liberarli dal dolore.

La terapia farmacologica negli ultimi anni ha visto la commercializzazione di preparati, sempre più specifici e selettivi, aventi come target la riduzione del dolore, il controllo dell'infiam-

mazione e la conservazione della funzionalità articolare. Tuttavia, la maggior parte dei trattamenti farmacologici sintomatici non sembra avere influenza sui complessi processi patologici dell'osteoartrosi.

Un approccio nuovo è quello dei farmaci condroprotettivi, il cui scopo è ridurre o stabilizzare la progressione dell'osteoartrosi attraverso un'azione diretta sul condrocita, preservando l'integrità della matrice cartilaginea.

Un nuovo campo di esplorazione nella cura

dell'osteoartrosi viene da studi pre-clinici effettuati sulla proliferazione condrocitaria con stimoli biofisici IGEA.

Scopo del lavoro preclinico di Fini et al. è stato, quindi, valutare se lo stimolo biofisico ONE abbia un effetto condroprotettivo in animali (Guinea Pig del ceppo Dunkin Hartley) che sviluppano spontaneamente l'osteoartrosi del ginocchio con l'invecchiamento. Le cavie, di 12 mesi, sono state suddivise in due gruppi: un gruppo trattato con ONE (6 ore al giorno per 3 mesi) e un gruppo controllo.

L'intera superficie articolare, nel versante femorale e tibiale, è stata valutata tramite esami microradiografici e istomorfometrici per valutare: severità della condropatia, spessore della cartilagine, indice di fibrillazione della superficie cartilaginea, spessore dell'osso subcondrale e caratteristiche istomorfometriche dell'osso subcondrale.

I risultati dello studio mostrano come negli animali trattati con ONE si sia ottenuta una signi-

ficativa riduzione della progressione osteoartrosica in tutte le superfici cartilaginee del ginocchio esaminate ( $p < 0.05$ ); lo spessore della cartilagine, al termine dello studio, è risultato significativamente più alto ( $p < 0,001$ ) nel gruppo ONE rispetto al gruppo controllo (Figura 1 e 2). I più elevati valori dell'indice di fibrillazione sono stati riscontrati nel gruppo controllo ( $p < 0,05$ ), mentre, i valori dello spes-

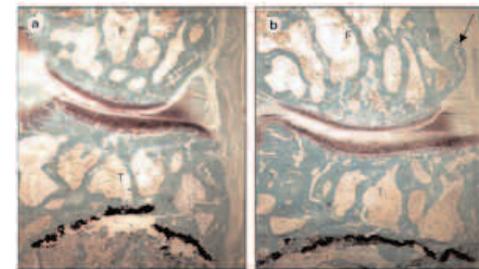


Figura 1 - Immagine istologica che mostra la cartilagine dell'articolazione del ginocchio di animali Dunkin Hartley guinea-pigs: a-trattati con PEMFs, b-controlli. La freccia indica lo svilupparsi di un osteofita sulla superficie femorale solo negli animali del gruppo controllo.



sore dell'osso subcondrale nel gruppo trattato sono risultati essere minori rispetto a quelli del controllo ( $p < 0,05$ ), diretta conseguenza di un'ottima preservazione della vitalità e della funzionalità della cartilagine articolare.

In conclusione, questo studio dimostra che il trattamento della cartilagine articolare del ginocchio con ONE mantiene morfologia e funzionalità della cartilagine in tutto il suo spessore ed estensione preservandone la funzione e rallentando la progressione delle lesioni osteoartrosiche. L'effetto di condroprotezione di ONE si è manifestato non solo a livello del plateau mediale tibiale, area maggiormente interessata all'osteoartrosi, ma in tutta l'articolazione del ginocchio.

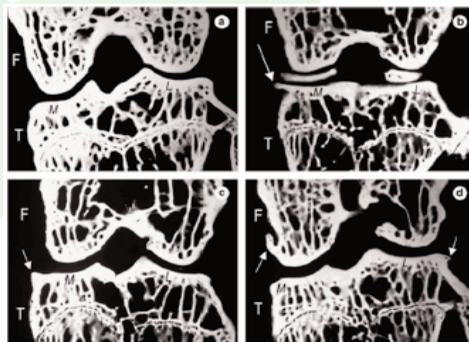


Figura 2 - Mircroradiografia dell'articolazione del ginocchio (sezione frontale) . a,c :gruppo PEMFs; b,d gruppo controllo. Le frecce indicano la presenza di osteofiti che sono particolarmente evidenti sulla superficie femorale e tibiale degli animali controllo, mentre sono completamente assenti nel gruppo trattato con PEMFs. T=tibia; F=femore; M= compartimento mediale; L=compartimento laterale.

## Il ruolo di ONE nell'inflammazione

*Revisione a cura della letteratura della Redazione de Il Medico Sportivo*

La cartilagine articolare è un tessuto che presenta delle caratteristiche biologiche e fisiche assolutamente peculiari. Da un punto di vista biologico la cartilagine articolare si presenta come un tessuto poco vascularizzato e non innervato. Le cellule, i condrociti, sono immersi in un reticolo costituito da collagene e proteoglicani; le cellule negli strati più profondi hanno una tipica forma arrotondata e si presentano in una disposizione colonnare. Negli strati più superficiali i condrociti assumono una forma più appiattita e sono uniformemente distribuiti nella matrice.

L'attività metabolica dei condrociti è assolutamente limitata; le sostanze nutritive arrivano per diffusione dall'osso subcondrale (quello cioè in contatto con la cartilagine) o attraverso il liquido sinoviale, che riempie la cavità articolare. La ca-

pacità dei condrociti di riparare lesioni cartilaginee è assolutamente limitata, quasi assente. Una cartilagine integra la si ha "una sola volta nella vita" dopo di che essa è destinata a deteriorare. Da un punto di vista fisico la cartilagine articolare deve agire da ammortizzatore meccanico agli stress applicati dal carico o da traumi. La struttura della matrice cartilaginea è tale per cui è in grado di legare le molecole di acqua e si comporta come una spugna; durante la giornata i ripetuti stimoli meccanici portano ad un rilascio del contenuto in acqua: la cartilagine alla sera è più sottile rispetto al mattino. Per esplicare efficacemente la sua funzione di ammortizzatore è necessario che la funzione della matrice sia mantenuta e soprattutto la struttura non venga danneggiata. Fra le cause che determinano un deterioramento della cartilagine



articolare riconosciamo quelle meccaniche e quelle biologiche, in particolare l'infiammazione. Il danno cartilagineo provocato da cause meccaniche può essere ricondotto a traumi diretti o alterazioni del carico. Per quanto si riferisce al carico alterato dobbiamo sottolineare che, mentre un carico assiale (ortogonale rispetto alla superficie della cartilagine articolare) è non solo fisiologico, ma contribuisce alla omeostasi della cartilagine, i carichi trasversali (stress shear) sono invece particolarmente dannosi e determinano un rapido deterioramento della matrice cartilaginea. Il ruolo del carico potrà essere approfondito in un'altra occasione.

Il danno cartilagineo da fattori biologici è nella stragrande maggioranza dei casi attribuibile alle conseguenze dell'infiammazione articolare, che può essere conseguente a traumi, distorsioni, eccessiva sollecitazione articolare (come ad esempio dopo un intenso esercizio fisico) o più raramente a fenomeni infettivi a carico dell'articolazione. L'infiammazione dell'articolazione si

manifesta con rigonfiamento, arrossamento, dolore. Spesso, un ruolo importante è rivestito anche dalla sinovia fra le cui caratteristiche vi è la rapidità d'attivazione e di reazione infiammatoria.

In presenza di una condizione infiammatoria articolare, anche modesta, si possono rilevare nel liquido sinoviale e sulla superficie cartilaginea i segni accompagnatori dell'infiammazione sia per quanto si riferisce alla presenza di neutrofilici (tipiche cellule infiammatorie del sangue) sia di mediatori dell'infiammazione (aggrecanasi, MMP, citochine pro-infiammatorie IL-1 ect.). Queste molecole agiscono sulla omeostasi della cartilagine articolare e determinano un'attivazione dei processi catabolici che si accompagnano ad una degradazione della matrice cartilaginea e quindi ad una perdita della funzione. Un ruolo fondamentale nella generazione del danno cartilagineo è svolto dalle aggrecanasi e dalla IL-1.

La degradazione della matrice cartilaginea determina una perdita delle caratteristiche fisiche, in particolare la capacità di assorbire i carichi, un as-

sottigliamento della cartilagine, una sua lesione per cui lentamente si erode fino ad esporre il tessuto osseo subcondrale, che si accompagnerà a dolore alla deambulazione, al carico, limitazione funzionale e nel lungo periodo l'insorgenza di osteoartrosi, che richiederà un trattamento chirurgico.

Considerata la patogenesi del danno alla cartilagine articolare sopra descritta, e il ruolo fondamentale che le conseguenze di ripetuti episodi infiammatori rivestono, la moderna terapia si è orientata a individuare tutte quelle tecniche farmacologiche che possono efficacemente prevenire e controllare i danni alla cartilagine articolare.

È stato chiaramente descritto il ruolo del recettore adenosinico A2A nel controllo dell'infiammazione. È stata individuata una nuova classe di farmaci adenosino-agonisti, che, favorendo il legame tra la adenosina e il recettore adenosinico A2A, sono in grado di limitare in modo completo la degenerazione della cartilagine articolare dovuta all'azione di molecole pro-infiammatorie. Le

evidenze sperimentali sono ormai numerose, ma le molecole non sono ancora disponibili per l'impiego nella clinica. (Cohen, 2004 e 2005).

Varani et al. hanno individuato uno segnale fisico (ONE) che in modo selettivo è in grado di favorire il legame tra l'adenosina e il recettore A2A. Il trattamento biofisico con ONE si caratterizza per la sua attività adenosino-agonista, analoga quella della nuova classe di farmaci sopra descritta.

Il trattamento biofisico con ONE si è dimostrato efficace nel favorire le attività anaboliche di espanti di cartilagine, favorendo la sintesi di proteoglicani. (Figura 1)

Il trattamento con ONE è anche in grado di potenziare l'effetto del IGF-1, che favorisce le attività anaboliche della cartilagine. (De Mattei 2004).

In conclusione, sono stati individuati nuovi approcci terapeutici capaci di prevenire la degenerazione della cartilagine articolare, focalizzati sul ruolo centrale che riveste il recettore adenosinico A2A. Il trattamento farmacologico in grado di



trattare tutte le diverse articolazioni non è ancora disponibile. E' invece possibile attuare, localmente, mediante ONE, un trattamento biofisico ad azione adenosino-agonista capace di proteggere

efficacemente la cartilagine di singole articolazioni. E' questa una fondamentale opportunità terapeutiche, che trova in ambito sportivo il suo ideale posizionamento.

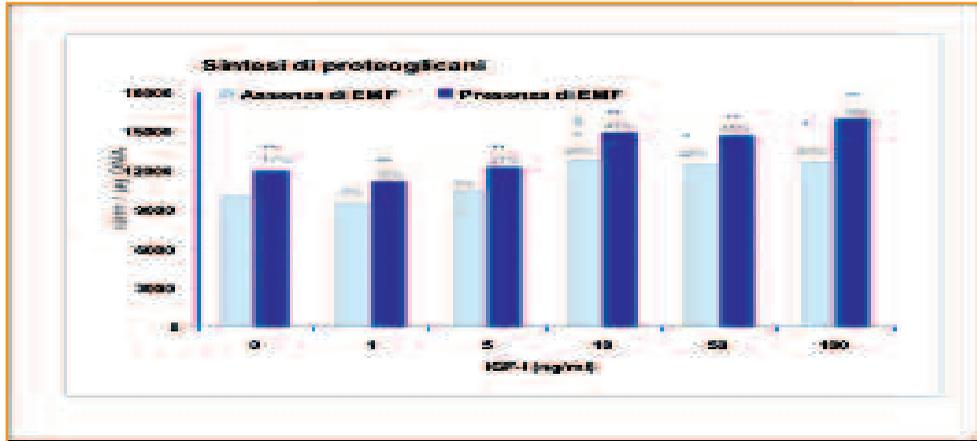


Figura 1- Effetti del fattore di crescita insulinica (IGF-I) e dei campi elettromagnetici (EMF) sulla sintesi di proteoglicani (PG). Gli espianti di cartilagine bovina, messi in cultura con 10% di siero fetale bovino (FBS) sono stati trattati per 24 ore con dosi incrementali di IGF-I (1, 5, 10, 50 e 100 ng/ml). Tutti i dati sono espressi come media  $\pm$ DS. Le percentuali riportate nel grafico si riferiscono alle variazioni rispetto ai controlli (espianti messi in cultura in assenza sia di EMF che di IGF-I). \* $p \leq 0,05$  vs controlli; \*\*  $p \leq 0,05$  vs la stessa dose di IGF-I senza EMF; § $p \leq 0,05$  vs la precedente dose di IGF-I. (mod. da De Mattei, 2004)

### Bibliografia

De Mattei M et al., *Effects of physical stimulation with electromagnetic field and insulingrowth factor-I treatment on proteoglycan synthesis of bovine articular cartilage. OsteoArthritis and Cartilage*, 2004; 12: 793-800.

Cohen SB et al., *Reducing joint destruction due to septic arthrosis using an adenosine2A receptor agonist. Journal of Orthopaedic Research*, 2004; 22: 427-435.

Cohen SB et al., *An adenosine A2A receptor agonist reduces interleukin-8 expression and glycosaminoglycan loss following septic arthrosis. Journal of Orthopaedic Research*, 2005; 23: 1172-1178.

Varani K et al., *Effect of low frequency electromagnetic Fields on A2A adenosine receptors in human neutrophils. British Journal of Pharmacology*, 2002; 136: 57-66



## Effetto di ONE sulla cartilagine articolare

*Revisione della letteratura a cura della Redazione de Il Medico Sportivo*

L'osteoartrosi è la più comune patologia dell'apparato muscoloscheletrico ed è una conseguenza di eventi meccanici e biologici che destabilizzano e alterano l'omeostasi del tessuto articolare.

Il più importante obiettivo di potenziali trattamenti condroprotettivi è di ritardare o stabilizzare la progressione dell'osteoartrosi attraverso il controllo della apoptosi per preservare la funzionalità della cartilagine articolare.

Sebbene molti farmaci o sostanze siano state recentemente introdotte in commercio per il trattamento dell'osteoartrosi, la maggior parte di essi allevia il dolore e riduce l'infiammazione ma non modifica il complesso processo patolo-

gico che si attiva nei tessuti.

Poiché è stato dimostrato che i campi elettromagnetici pulsanti possiedono un effetto anabolico sulle cellule e sui tessuti interessati da osteoartrosi, alcuni Autori, come Ciombor et al., hanno valutato se lo stimolo biofisico era in grado di modificare la progressione dell'osteoartrosi. Pertanto è stato condotto uno studio sperimentale su animali da laboratorio (Dunkin Hartley guinea pigs) che sviluppano spontaneamente la patologia artrosica. Gli animali sono stati suddivisi in due gruppi; un gruppo trattato con lo stimolo biofisico, l'altro, il gruppo controllo, non ha ricevuto nessun trattamento.

La cartilagine articolare degli animali è stata

valutata con esami istologici e istochimici per verificare il grado di gravità dell'osteoartrosi; inoltre è stata valutata l'attività dello stimolo biofisico sul TGF $\beta$  che svolge un importante ruolo di regolazione delle funzioni della cartilagine articolare.

Al termine del trattamento sono state esaminate le cartilagini articolari di entrambi i gruppi di animali; nel gruppo stimolatosi è ottenuto un notevole ritardo nello sviluppo di lesioni osteoartrosiche rispetto al gruppo controllo, dimostrando come lo stimolo biofisico sia in grado di modificare la malattia artrosica mostrando, tra gli altri meccanismi coinvolti, di agire direttamente sulla espressione e sintesi del TGF $\beta$ .

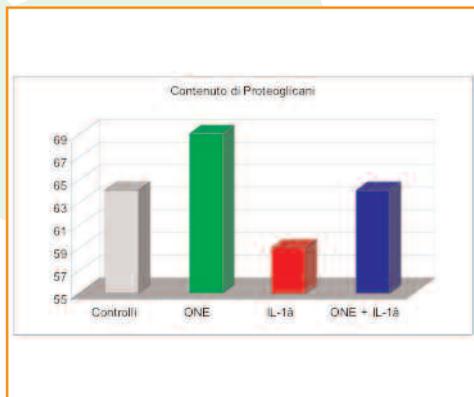
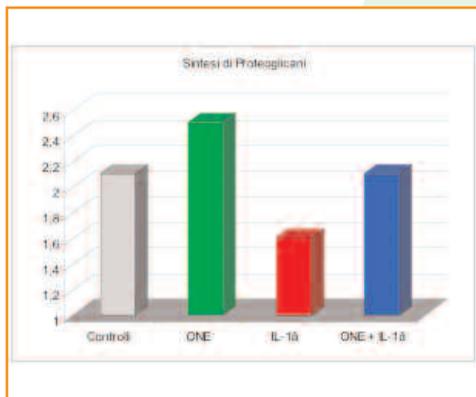
In un altro studio di De Mattei et al., è stato validato l'effetto dello stimolo biofisico ONE sulla sintesi di proteoglicani della matrice cartilaginea. A tale scopo sono stati utilizzati espianti di cartilagine articolare bovina messi in cultura. In alcuni campioni erano aggiunti 50

ng/ml di interleuchina-1 $\beta$ , uno dei principali agenti pro-infiammatori implicati nella patogenesi dell'osteoartrosi.

Dai risultati riportati in figura 1 e 2, si evince chiaramente l'effetto protettivo sul tessuto cartilagineo, testimoniato dall'aumento dei proteoglicani, svolto da ONE negli espianti cartilaginei con e senza IL-1 $\beta$ .

Infatti, negli espianti trattati con ONE si sono ottenuti una maggiore sintesi di proteoglicani, e un significativo aumento del contenuto di proteoglicani nella matrice, suggerendo un effetto condroprotettivo svolto dallo stimolo biofisico ONE.

Da questi dati emerge pertanto che lo stimolo biofisico ONE è in grado di aumentare le attività condrocitarie e di promuovere la sintesi della matrice cartilaginea, con incremento del contenuto di proteoglicani, confermando il razionale di impiego dello stimolo biofisico ONE nel trattamento di pazienti affetti da forme iniziali di osteoartrosi.



La figura 1 mostra che ONE è in grado di aumentare la sintesi di proteoglicani negli espianti di cartilagine e di inibire l'effetto catabolico indotto dalla IL-1 $\beta$ .

La figura 2 mostra che ONE è in grado di aumentare il contenuto di proteoglicani negli espianti di cartilagine e di inibire l'effetto catabolico indotto dalla IL-1 $\beta$ .

### **Bibliografia**

*Fini M et al., Effects of pulsed electromagnetic fields on articular hyaline cartilage: review of experimental and clinical studies. BIOPHA 2005; 2309: 1-7*

*Ciombor D McK et al., Modification of osteoarthritis by pulsed electromagnetic field—a morphological study. OsteoArthritis and Cartilage, 2003; 11: 455-462*

*De Mattei M et al., Effects of electromagnetic fields on proteoglycan metabolism of bovine articular cartilage explants. Connective Tissue Research, 2003; 44: 154-159*