

# **Suport nutricional en l'abordatge del dolor i la inflamació de l'osteoartritis. Revisió.**

**Treball Final**

**Màster Universitari en Nutrició i Salut**

**Juliol 2015**

**Alumne: Xavier Vericat Matamoros**

**Consultora: Noemí Cuenca Quesada**

## Índex

	<u>pàgina</u>
1. Presentació	1
2. Resum	3
3. Antecedents i estat actual	4
3.1 Concepte d'osteoartritis	4
3.2 Epidemiologia	4
3.2.1 De la prevalença entre la població	4
3.2.2 De l'afectació articular	5
3.3 Etiologia, factors de risc	5
3.3.1 Edat	6
3.3.2 Sobrepès i Obesitat	6
3.3.3 Estrès oxidatiu i els efectes dels antioxidants	8
3.4 El cartílag articular en l'osteoartritis	9
3.4.1 El cartílag articular en condicions fisiològiques	9
3.4.2 El cartílag articular en l'osteoartritis	10
3.5 Fisiopatologia i patogènia de l'OA	11
3.5.1 L'osteoartritis com a malaltia global de l'articulació	11
3.5.2 El dolor en l'osteoartritis	14
3.5.3 La inflamació en l'osteoartritis	15
3.6 Tractament de l'osteoartritis. Generalitats	18
3.6.1 Aspectes de l'osteoartritis on pot actuar la teràpia nutricional	19
4. Objectius	21
5. Metodologia	21
6. Resultats	25
6.1 Resultats de la cerca bibliogràfica	25
6.2 Teràpia nutricional per reduir pes	28
6.2.1 Índex de Massa Corporal i osteoartritis	28
6.2.2 Pèrdua de pes i osteoartritis	29
6.3 Vitamina C	32
6.3.1 Vitamina C i cartílag	32
6.3.2 Vitamina C i osteoartritis	32
6.3.3 Recomanacions de Vitamina C	34
6.4 Vitamina D	35
6.4.1 Vitamina D i cartílag	36
6.4.2 Vitamina D i osteoartritis	36
6.4.3 Recomanacions de Vitamina D	38

6.5 Glucosamina i Condroïtina	39
6.5.1 Glucosamina, Condroïtina i cartílag	40
6.5.2 Sulfat de glucosamina i osteoartritis	40
6.5.3 Sulfat de condroïtina i osteoartritis	42
6.5.4 Dosificació del sulfat de glucosamina i sulfat de condroïtina en l'osteoartritis	44
6.5.5 Sulfat de glucosamina més sulfat de condroïtina en l'OA	46
6.6 S-Adenosil metionina, SAM	48
6.6.1 SAM i cartílag.	48
6.6.2 SAM i osteoartritis	48
6.6.3 Recomanacions de SAM	49
6.7 Àcids grassos	50
6.7.1 Àcids grassos i malalties inflammatòries	51
6.7.2 Àcids grassos i osteoartritis	52
6.7.3 Recomanacions d'àcids grassos	54
7. Discussió	54
8. Conclusions	58
9. Limitacions de l'estudi	61
10. Bibliografia	62

## 1. Presentació

Les malalties reumàtiques representen un risc greu per a la salut d'una minoria nombrosa de la població adulta. Concretament, l'osteoartritis (OA) és una afecció crònica que causa un elevat grau de morbiditat i discapacitat en adults, especialment en adults grans, amb elevats costos sanitaris. Malgrat que a nivell social existeix la idea de que l'OA és una malaltia de gent gran, cada cop s'identifica més sovint en individus relativament joves que practiquen activitats físiques agressives per a les seves articulacions. L'interès per aquesta malaltia ha anat guanyant importància en les últimes dècades amb l'envelliment de la població mundial i s'ha convertit, de llarg, en la malaltia musculoesquelètica més comuna, imposant enormes costos als sistemes de salut. L'increment del nombre de pacients afectats per OA que busquen tractament podria ser causa d'un increment molt significatiu en la despesa sanitària en un futur no massa llunyà.

Considerada clàssicament com una malaltia de desgast degeneratiu de l'articulació, se li associa la idea equivocada que es tracta d'una disfunció menor, sovint amb poca repercussió i que, en qual-sevol cas, no té remei, ja que és conseqüència del procés d'envelliment. Desafortunadament, en l'actualitat, encara no han estat ben establerts ni les causes del dolor ni el tractament més eficaç. Però hi ha hagut progressos. Fa uns anys, l'OA es considerava com un problema mecànic. Ara s'aborda com un problema bioquímic sofisticat en el que intervenen una gran quantitat de molècules. Abans s'entenia com una malaltia del cartílag, quan en realitat afecta a tots els teixits de l'articulació. En els darrers 20 anys s'ha demostrat que és una malaltia molt més complexa del que es pensava, atorgant un paper fonamental al component inflamatori, amb metabòlits com les citocines presents en el teixit articular i que tenen una responsabilitat destacada en la degeneració enzimàtica de la matriu cartilaginosa

Malgrat una important investigació al voltant de l'OA, encara no existeix cap teràpia demostrada capaç de modificar la seva evolució i la malaltia, un cop apareguda, tendeix a progressar de manera inexorable. Els coneixements actuals obren l'opció a un diagnòstic precoç que arribi a permetre frenar el deteriorament articular i, possiblement, reparar el dany del cartílag.

En el cartílag, les alteracions metabòliques tenen lloc abans que les alteracions del teixit. Això condiona que un aspecte macroscòpic normal del cartílag no garanteixi l'absència de patologia. L'avaluació tradicional de l'OA es basa en diverses característiques que tenen lloc en les darreres fases de la malaltia; però si es vol modificar, és necessària una detecció precoç a través de nous mètodes d'avaluació si es vol modificar la progressió.

Encara que els avenços més importants s'han fet en la comprensió dels processos fisiopatològics de l'OA, els tractaments vigents encara es centren principalment en la millora dels símptomes. A l'espera de que millorin tant les tècniques de diagnòstic (com els biomarcadors detectats en sang o a l'orina) com les opcions de tractament, la millor estratègia per a protegir els cartílags segueix sent la prevenció. Amb aquest objectiu, les recomanacions més universals continuen sent practicar activitat física controlada i assenyada, d'intensitat baixa o moderada durant uns 30' al dia, mantenir un pes adequat i seguir una dieta equilibrada.

Dins d'aquest darrer aspecte, l'assessorament i intervenció dietètica tenen clarament un lloc en les alteracions reumàtiques, i permeten als pacients tenir una mica de control sobre la seva pròpia malaltia. Tot i que és freqüent que els pacients preguntin si fer modificacions en la dieta els ajuda-

rà, els metges en general han estat tradicionalment escèptics, desestimant la idea que la manipulació de la dieta podria ser eficaç. Això és en gran part causa de l'escassetat de proves convincents, malgrat els resultats positius que mostren diverses revisions a partir d'estudis controlats aleatoris, que inclouen un elevat nombre d'individus. Però encara manca la possibilitat d'establir possibles beneficis per a un pacient individual d'acord amb les seves necessitats específiques.

Hi ha l'acceptació que l'ús de la dieta per ajudar a controlar el dolor i els símptomes de les malalties musculoesquelètiques és de gran interès per als pacients, ja que és una manera que ells mateixos puguin ajudar-se. Però hi ha diversos entrebancs que poden dificultar l'èxit:

- els metges en general disposen de poca educació nutricional, i no solen ser els millors professionals per assessorar en matèria de nutrició a nivell individual;
- en alguns àmbits es té la percepció, real o no, de que hi ha escassetat de dietistes amb qui els pacients puguin assessorar-se;
- en relació a algunes malalties reumatològiques, els afectats disposen d'un gran ventall de material d'autoajuda, tant en els llibres com en línia, que sovint inclouen recomanacions dietètiques o d'ús de suplementos alimentaris, molt influenciats per estratègies de màrqueting que aprofiten la seva vulnerabilitat.

L'objectiu d'aquesta revisió és mostrar que l'assessorament i la intervenció dietètica tenen clarament un lloc en l'àmbit de l'OA, fent possible proporcionar als pacients recomanacions basades en l'evidència sobre la dieta i els complementos alimentosos que poden ajudar a reduir el risc de progressió de la malaltia i alleujar els símptomes d'una forma lliure de risc.

Cal tenir en compte que un nombre significatiu de pacients opten per no prendre medicació o presenten una mala resposta deguda als efectes secundaris de medicaments presos durant períodes llargs, i sovint busquen altres remeis potencials, com la manipulació dietètica.

## 2. Resum

Antecedents. L'OA simptomàtica presenta una alta prevalença entre la població adulta i adulta gran, i cada cop comença a afectar a adults més joves degut a activitats amb forta càrrega articular. Fins a l'actualitat es pot considerar que, des de les propostes mèdiques oficials, s'ha donat poc valor a la funció de la dieta sobre l'evolució d'aquesta patologia. En canvi, la medicina tradicional, i sovint la opinió pública, ha especulat molt al voltant de la funció de diferents aliments específics per mitigar la seva gravetat i els seus efectes. Es pot considerar que, tot i el gran interès del públic en la relació entre nutrició i OA, tradicionalment l'atenció dels estudis científics en aquesta relació ha estat relativament petita.

Metodologia. S'ha portat a terme una revisió de dades sobre les recomanacions dietètiques i de suplementació alimentosa en l'OA. La informació s'ha extret dels manuals de Nutrició i Dietètica més utilitzats en la formació universitària del nostre medi, i de Guies de Pràctica Clínica publicades en els darrers 15 anys per part de institucions de salut d'àmbit internacional especialitzades en la patologia d'estudi o en afeccions reumàtiques. Un cop fet el buidatge d'informació, s'ha procedit a la seva actualització basada en una cerca a la base de dades PubMed.

Resultats. S'han identificat nombroses estratègies d'abordatge nutricional de l'OA. De totes elles, s'han escollit sis: la pèrdua de pes i la utilització de cinc complements alimentosos. En cas de sobrepès o obesitat, hi ha acord que la pèrdua de pes corporal i el seu manteniment, aporta beneficis significatius al pacients amb OA. En relació a la resta de productes, malgrat un creixent entusiasme per la seva utilització, es manté una falta d'acord unànime en el seu ús. Es disposa quasi de tanta informació a favor, suggerint beneficis demostrables sobre la simptomatologia o sobre l'evolució de l'OA, com d'informació que mostra la falta d'una evidència científica fiable que permeti establir un alt grau de recomanació. Malgrat tot, atesa l'elevada prevalença actual, i futura, de l'OA, si es té en compte la naturalesa dels productes, els seus escassos o nuls efectes adversos i els efectes beneficiosos obtinguts, hi ha raons per donar suport al seu ús.

Paraules clau. Osteoartritis. Suplementació alimentosa. Pèrdua de pes. Vitamina C. Vitamina D. Àcids grassos. Glucosamina. Condroïtina. SAM.

### 3. Aspectes de interès de l'osteoartritis

#### 3.1 Concepte de osteoartritis

L'artrosi, **artritis degenerativa**, **malaltia articular degenerativa** o més freqüentment en l'àmbit anglosaxó **osteoartritis** (OA) és la malaltia articular crònica més comuna en el món (6,22), caracteritzada per un deteriorament estructural del cartílag articular (23). A la població occidental és una de les causes més freqüents de dolor, pèrdua de la funció i la discapacitat en els adults (24).

No és una malaltia simple i no pot ser definida com a tal. Se la sol descriure a partir d'una definició patològica que la considera com un procés lesional degeneratiu, dinàmic i lent de les articulacions sinovials amb un desequilibri en l'homeòstasi dels seus teixits, caracteritzat per una falta de proporcionalitat entre la síntesi i la degradació del cartílag articular que condueix a canvis patològics de desgast i destrucció del cartílag, incloent alteracions morfològiques com àrees de pèrdua focal de cartílag, amb hipertròfia de l'os (osteòfits, esclerosi òssia subcondral, pèrdua de l'amplada de la interlínia articular) i alteracions en els altres teixits i estructures articulares. Considera durant molt de temps com una malaltia del cartílag, actualment es definida como una afectació de tota l'articulació, incloent a més del cartílag, l'ós subcondral, els lligaments, els músculs periarticulares, la càpsula i la sinovial (25).

Aquest fenomen pot ocórrer en qualsevol articulació, però és més comú en certes articulacions de la mà, la columna, maluc, genoll i peu (25–28), podent afectar a una o a varies d'elles, i comportant defectes tant en l'estructura com en la funció.

Es tracta d'una malaltia d'etiologia multifactorial que no s'ha de considerar conseqüència dels desgast normal, sinó més aviat un trastorn de les vies fisiològiques normals (28).

En línies generals, l'artrosi es divideix en dos categories: **primària**, en la qual no es poden identificar factors de risc específics, excepte l'edat; i **secundària** a diverses malalties, en la qual els canvis apareguts es relacionen amb factors sistèmics o locals. Les dues tenen manifestacions clíniques, radiològiques i patològiques en comú.

#### 3.2. Epidemiologia

Nombrosos estudis han confirmat la severitat del impacte multidimensional que té l'OA en la qualitat de vida relacionada amb la salut (29).

##### 3.2.1 De la prevalença entre la població

L'OA és la causa més freqüent de dolor musculoesquelètic, discapacitat i minusvalidesa entre la població general del món occidental industrialitzat, provocant un increment de la utilització dels serveis de salut entre la població adulta i d'edat avançada d'aquesta països, preveient que la seva incidència i càrrega econòmica augmenti en les properes dues dècades (11,30–33).

L'OA representa una considerable càrrega de despesa assistencial per la comunitat, tant en termes de dies de treball perdut com de jubilació anticipada. La càrrega econòmica de l'OA és el resultat de costos directes (despeses mèdiques) i indirectes (pèrdua de productivitat necessitats de cuidadors, etc.) (34).

La prevalença de l'OA és molt variable depenent de la definició utilitzada, edat, sexe i àrea geogràfica (34). En l'estudi EPISER, impulsat per la Sociedad Española de Reumatología, va estimar en relació a l'OA de genoll simptomàtica, una prevalença del 10.2% i per l'OA de mans simptomàtica, una prevalença del 6.2%. Aquests valors s'incrementen de manera significativa a partir del 60 anys. (35).

A Catalunya, d'acord amb la darrera l'Enquesta de Salut (36), l'OA s'engloba en el grup de trastorns crònics "Artrosi, artritis i reumatismes" que afecten a un 35,8% (homes 21,2%; dones 28,6%) de la població més gran de 15 anys; o a més del 80% de la població majors de 55 anys (37).

	De 15 a 44 anys	45 a 64 anys	65 a 74 anys	>75 anys
Homes	9,6%	26,7% (4t causa)	41,0% (4t causa)	49,6% (4t causa)
Dones	13,2%	43,4% (2a causa)	65,4% (1a causa)	76,0% (1a causa)

En aquesta taula es mostra la prevalença del grup de trastorns ("artrosi, artritis i reumatisme) d'acord amb el gènere i la franja d'edat. Cal destacar que en les dones, entre els 28 trastorns crònics considerats, aquest és el segon més freqüent entre els 45 i 64 anys i el primer a partir dels 65 anys.

En el món occidental, l'edat és el factor de risc més potent per a l'OA, de tal manera que a mesura que l'edat de la població va augmentant, també ho fa la prevalença de l'OA, sent la malaltia crònica més freqüent que pateix la població gran (24,33,38).

### 3.2.2 De l'afectació articular

Pot afectar a qualsevol articulació de l'aparell locomotor, però els estudis epidemiològics (33) situen les localitzacions més freqüents a les mans (interfalàngiques distals i base del polze) i en articulacions que suporten el pes corporal, com els genolls, els malucs, la columna cervical i la columna lumbar (6,7,31). Els colzes, canells i turmells són molt menys afectats (6). L'afectació de maluc i genoll sol implicar el major perjudici ja que el dolor i la rigidesa en grans articulacions de càrrega comporten important discapacitat (30).

Quan els canvis en els teixits articulars són greus, es manifesten els canvis radiològics (pèrdua d'espai articular, la presència de osteòfits). Són aquest els que s'utilitzen en estudis epidemiològics per estimar-ne la prevalença en les diferents localitzacions (26).

En el famós estudi Framingham(39), l'OA del genoll ja va estar identificada com una de les principals causes de discapacitat física en adults grans no institucionalitzats.

### 3.3 Etiologia – Factors de risc

L'etiologia de l'OA és complexa, ja que són varis els factors que interactuen amb rellevància en el desenvolupament de la malaltia son varis. Es consideren que hi ha tant factors sistèmics com factors locals que incrementen la predisposició a patir OA. Són (6,11,34,40–44):

1. Factors Sistèmics. Edat; sexe femení; ètnia blanca; obesitat; augment de la densitat òssia; càrrega d'estrògens; factors nutricionals; predisposició genètica; trastorns endocrins i metabòlics; l'estil de vida. Probablement aquest són els factors que faran créixer la incidència d'OA simptomàtica



tica en els propers decennis, especialment l'allargament de l'esperança de vida i l'epidèmia creixent d'obesitat, juntament amb l'absència d'un tractament específic (22).

2. **Factors Locals.** Traumatisme articular; alteracions de la biomecànica com mala alineació o deformitat articular; factors laborals o ocupació professional; pràctica esportiva amb lesions per ús repetitiu; debilitat articular. Els factors locals són els que determinen la localització i la intensitat de l'OA.

De tots ells, els factors més rellevants són l'envelliment del cartílag degut a l'edat, la inflamació crònica i la sobrecàrrega mecànica degut a l'obesitat.

### 3.3.1 Edat

Hi ha una forta associació entre l'edat i l'augment de la incidència de l'OA (45), basada en la hipòtesi que l'envelliment dels condrocits del cartílag articular *in vivo* causa una disminució en la capacitat d'aquests cèl·lules per reemplaçar la seva matriu extracel·lular. Aquest no és un factor modificable, però és el més implicat. L'OA està directament correlacionada amb l'edat; no és una conseqüència inevitable de l'envelliment, però l'envelliment augmenta el risc d'OA (46).

Els canvis del cartílag produïts per l'envelliment que poden conduir a la seva degeneració inclouen estovament i fissuració de la superfície articular, canvis en la capacitat d'agregació dels proteoglicans i disminució de la rigidesa i de la resistència a la tracció. Aquests canvis són molt probablement el resultat d'una disminució en l'activitat metabòlica dels condrocits per mantenir i reparar el cartílag, amb alteracions en la forma i qualitat de diversos dels seus elements constituents (46).

Les proteïnes del cartílag de la matriu extracel·lular d'un individu d'edat pateixen una glicosilació espontània que provoca una alteració permanent tant de les seves característiques físiques com de la funció biològica. Aquest procés dona lloc als "Productes de la glicació avançada" (PGA; en anglès *AGE, Advanced glycation end products*). La glicosilació no enzimàtica juga un paper primordial en els mecanismes patogènics relacionats amb els processos d'envelliment normal. Aquesta modificació és irreversible, i els PGA es van acumulant amb l'edat. El condrocit disposa de receptors pels PGA; i l'activació d'aquests receptors implica l'activació de la síntesis de diferents enzims implicats en la degradació del cartílag (45).

Tot i que la relació entre el desenvolupament de l'OA i l'envelliment encara no s'ha comprès completament, es creu que els canvis relacionats amb l'edat es correlacionen amb altres factors de risc. En una revisió recent (47) centrada en els marcadors moleculars i els mecanismes implicats en l'envelliment dels condrocits i la patogènesi de l'OA, s'exposa que l'edat es considerada com un important factor de risc per aquest trastorn articular. La hipòtesi més prominent és que els condrocits es sotmeten a un envelliment prematur a causa de diversos factors, com la càrrega mecànica excessiva o l'estrès oxidatiu, que indueixen l'anomenat "estat de senescència induïda per l'estrès" i que seria, en última instància, responsable de l'aparició de l'OA.

### 3.3.2 Sobrepès i obesitat

Els estudis epidemiològics ha mostrat que el sobrepès i l'obesitat són els factors més notables per a l'inici i la progressió de l'OA (48,49). Aquesta associació es dona principalment en articulacions que suporten pes, com són les de la columna i extremitats inferiors (50), especialment el genoll

(3,6,8,44,51,52), havent-se establert una influència moderada en el cas d'OA de maluc (53). Hi ha nombroses publicacions que també demostren aquesta relació amb articulacions que no suporten pes, com són les de les mans, els canells i les espatlles (54,55), fet que suggereix que els factors metabòlics també contribueixen a l'alta prevalença de l'OA en individus obesos.

Hi ha una forta relació entre l'excés de pes i el desenvolupament d'OA en algunes articulacions, especialment com a factor que pot accelerar el procés (5); això suggereix a l'**estrès mecànic** addicional resultat de l'obesitat com la principal raó d'aquesta associació (52,56). Altres estudis confirmen que l'excés de pes és un potent predictor d'OA de genoll en dones de mitjana edat, però un modest predictor de l'OA en altres localitzacions estudiades (9). També es considera a l'excés de pes com el factor més important relacionat amb un increment de risc relatiu per patir OA de genoll contralateral en els dos següents anys des de l'inici de l'OA en un genoll (57).

Aquesta estrès mecànic excessiu en cas d'obesitat comporta una mala alineació i alteració en la càrrega de les articulacions que han de suportar pes, especialment el genoll i el maluc. Pot portar a alterar la postura, la marxa (7) o inclús disminuir l'equilibri (58), afavorint una menor activitat física, factors els quals poden contribuir a la vegada a alterar la biomecànica articular.

Des del punt de vista metabòlic (7), l'obesitat també pot contribuir a l'OA degut al paper de les **citocines inflamatòries** de les cèl·lules adiposes. La literatura (8) fa referència explícita a la relació entre la funció endocrina del teixit adipós i l'OA.

Estudis previs (59) ja donàvem més importància, sense conèixer-ne la relació, a la disminució del greix corporal i a l'augment de l'activitat física que a la pèrdua de pes corporal per aconseguir l'alleujament simptomàtic de l'OA de genoll. Els coneixements recents del paper del teixit adipós com un òrgan endocrí i inflamatori, aporta més valor a la pèrdua de pes com a estratègia. Així, el benefici de perdre teixit adipós no només està en disminuir la càrrega mecànica en les articulacions sinó també en la reducció de l'activitat inflamatòria de les citocines (60).

En diferents estudis fets en una àmplia mostra de població adulta (61,62), avaluant els efectes de les condicions variables de comorbiditat sobre l'OA de genoll ja diagnosticada i la discapacitat a llarg termini, es destacava que els individus amb un IMC > 30 tenien 4.2 a 6.8 vegades més possibilitats de desenvolupar OA de genolls que els individus amb un IMC normal. En aquest individus que pateixen obesitat i OA de genolls, la probabilitat de discapacitat és quasi 10 vegades més elevada.

A l'avaluar els canvis del cartílag del genoll al llarg del temps amb RMN, s'observa que els factors que amb més força s'hi relacionen són el dany meniscal, l'edema i una IMC elevat (63).

Malgrat tot, en un recent MA (64) es conclou que tot i que el sobrepès és més freqüent en pacients amb OA de genoll que en la població general, sent l'IMC clarament un factor de risc de dany anatòmic, no es correlaciona estretament amb el dolor; tampoc s'ha identificat una associació estadísticament significativa entre l'IMC i la discapacitat funcional (65).

Malgrat l'OA està estretament associada amb l'envelliment, però els mecanismes subjacents no són del tot compresos (66,67). Estudis recents han demostrat diversos canvis relacionats amb l'edat en diferents teixits i cèl·lules humanes, també en els condrocits, que els porta a un estat de senescència on continuen sent actives però ja no poden duplicar-se (68). Les cèl·lules en aquest estat secreten una gran quantitat de factors, que en conjunt es coneixen com a "fenotip secretor associada a la senescència" (SASP, de l'anglès *senescence associated secretory phenotype*) caracte-

ritzat per augment de la producció de mediadors inflamatoris i enzims que, a nivell del cartílag, degraden la matriu.

### 3.3.3 Estrès oxidatiu i els efectes dels antioxidants

L'oxigen forma part dels processos de generació metabòlica d'energia. En aquests processos apareixen les **espècies reactives de l'oxigen** o **ROS** (de l'anglès *Reactive Oxygen Species*) que són molècules químicament reactives que contenen oxigen, i que es produeixen de reaccions d'oxidació-reducció incompletes on intervé aquest element. Inclouen el *peròxid d'hidrogen* (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), el *àcid hipoclorós* (HClO) i **radicals lliures** com el *radical oxhidril* (.OH) i el *radical superòxid* (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) (8).

De manera natural, les ROS estan constantment formant-se en els teixits i es troben relacionades amb processos de dany cel·lular, afectant a moltes macromolècules, a les membranes cel·lulars, les proteïnes i el ADN, entre altres. De manera general, aquest efecte es coneix com a **estrès oxidatiu** o **dany oxidatiu**.

En situació d'estrès cel·lular, els nivells de ROS poden augmentar de manera dramàtica, resultant en un dany en l'estructura cel·lular. Està demostrada l'evidència de dany oxidatiu degut a la sobreproducció de ROS en el desenvolupament i exacerbació de diversos processos patològics associats amb l'edat, inclosa l'OA (8,46,69,70); en l'OA, la seva presència s'ha relacionat amb l'extensió del dany del cartílag (69).

Els condrocits són una important font de ROS. El dany oxidatiu del cartílag afectat d'OA és fisiològicament important: pot danyar l'estructura del col·lagen, danyar les mitocondries i despolimeritzar el hialuronat del líquid sinovial, contribuint de manera important a la pèrdua de les funcions del condrocits relacionades amb l'edat.

Com a sistema de defensa antioxidant, l'organisme humà disposa d'un ampli sistema intracel·lular format per enzims i pels anomenats *segrestadors no-enzimàtics* de radicals lliures (8,71); entre aquests darrers s'hi compte la vitamina C. Dels aliments també s'obtenen micronutrients antioxidants que poden actuar en la prevenció de reaccions d'oxidació per mitjà d'un atrapament de les ROS abans de que puguin danyar a la cèl·lula. Aquests micronutrients, com la vitamina C, la vitamina E i β-carotè, a compleixen una important funció en l'espai extracel·lular, on els enzims antioxidants són rars. Cal recordar que les concentracions en sèrum d'aquests antioxidants són primàriament determinats per la seva ingesta en la dieta.

La idea de que els micronutrients antioxidants poden proveir d'una capacitat defensiva addicional contra les lesions dels teixits quan la funció dels enzims intracel·lulars són insuficients, ha portat a la hipòtesi de que altes dosis d'ingesta d'aquest micronutrients poden aportar una major defensa contra les lesions tissulars i així protegir contra les alteracions relacionades amb l'edat. No obstant, quan les ROS són produïdes en altes quantitats, tal com succeeix en l'OA, la capacitat antioxidant de les cèl·lules i dels teixits pot arribar a ser clarament insuficient; aquesta situació contribueix a la degradació del cartílag a través de diferents mecanismes, com són la inhibició de la síntesi de la matriu extracel·lular, la degradació directa de les seves molècules o l'activació de les metal·loproteïnases de la matriu (8).

### 3.4 El cartílag articular i l'osteoartritis

#### 3.4.1 El cartílag articular en condicions fisiològiques

El cartílag articular és un teixit molt especialitzat, no vascularitzat, hipòxic i no innervat. L'oxigen i els nutrients vénen des del subministrament vascular en la sinovial i l'os subcondral. (22,25,72–74). La salut i la funció del cartílag depenen de la seva compressió (bombeig de líquid des del cartílag cap a l'espai articular i els capil·lars i vènules) i alliberament d'aquesta compressió (el que permet que el cartílag es torni a expandir, es hiperhidrati i absorbeixi nutrients) (4).

Està constituït per una matriu extracel·lular i un sol tipus de cèl·lula, el condrocit.

El **condrocit** és l'únic element cel·lular present en el cartílag articular normal. Representa el 1-2% del volum total del cartílag. És el responsable de la síntesi de la matriu extracel·lular, tenint un paper fonamental en el manteniment de la seva integritat estructural i funcional i en la reparació del teixit danyat. En condicions saludables, respon adequadament als canvis en l'entorn mecànic i bioquímic ajustant la síntesi i la degradació de tots els components de la matriu, gràcies a un equilibri entre la seva activitat anabòlica i la catabòlica; d'aquesta manera assegura el manteniment l'homeòstasi de l'arquitectura i de la composició (25,74–76).

La **matriu extracel·lular** o **substància fonamental** representa el 98% del volum del cartílag. Els seus components principals són fonamentalment una fase líquida i diverses macromolècules.

- la fase líquida de la matriu consisteix en **aigua** (70%-80%) i petites proteïnes i metabòlits. Gràcies a la seva alta proporció, el cartílag realitza un paper de veritable "esponja" que servirà per efectuar una de les funcions mecàniques principals, amortir els impactes. A la vegada, li dona una gran capacitat de resistència i d'elasticitat.

- **col·làgena**. Ho és la majoria de la matriu extracel·lular, formada per una xarxa de fibres col·làgenes rígides, que dóna al cartílag la seva morfologia i resistència a la tensió i al cisallament. Predomina el col·lagen tipus II (95%), però també tipus IX (que fa de pont entre les fibres de tipus II) i tipus XI. Representen el 43% del pes del teixit sec, o del 15 al 20% del pes del cartílag fresc. És responsable de la resistència a la tracció. L'estructura té una considerable capacitat de deformar-se de manera reversible sota càrrega.

- **proteoglicans**. Situats en el sí de les fibres de col·lagen, són molt hidròfiles. Aporten l'elasticitat del cartílag. Hi ha dues classes principals de proteoglicans (76), unes molècules grans d'agregació (agrecans) i d'altres més petites, no agregades. Els proteoglicans estableixen les membranes cel·lulars i augmenten la substància fonamental intracel·lular; milloren la flexibilitat i proporcionen resistència a la compressió, per tal de contrarestar l'estrès físic (4).

Entre ells, els **agrecans** són els més importants en quantitat. Estan formats per una proteïna com a nucli central sobre la qual s'insereixen un gran nombre de glicosaminoglicans (GAGs), que són un component important del teixit connectiu. Els GAGs, a nivell del cartílag, són el **sulfat de condroïtina** i el queratan sulfat. Els agrekans tenen la propietat de poder-se unir de manera nombrosa a través del nucli proteic a l'àcid hialurònic per formar grans molècules, "superagrecans". Aquests "superagrecans" són responsables de mantenir el líquid dins de la matriu, permetent al cartílag respondre a les sol·licitacions mecàniques, proporcionant rigidesa a la compressió.

El cartílag és un teixit extremadament inactiu, ja que els seus components es divideixen i renoven molt poc. La renovació és quasi nul·la per les fibres de col·làgena (25). El col·lagen tipus II té una vida mitja d'un 100 anys (74). La substància fonamental presenta un ritme de renovació de 3 anys (23). Els proteoglicans necessiten varis centenars de dies (25). Atès això, el conjunt, el cartílag té una feble possibilitat de regeneració. Només el condròcits que es troben en el límit de la lesió cartilaginosa presenten un augment lleuger de la seva activitat metabòlica, el que possibilita que es formi un fibrocartílag amb una menor resistència mecànica (23).

### 3.4.2 El cartílag en l'osteoartritis

L'expressió de l'OA pot ser molt variable, tant entre dos articulacions afectades com en el sí d'una mateixa articulació (22). Així, s'ha d'entendre de manera diferent a la gonartrosi posttraumàtica d'un esportista d'alt nivell amb la gonartrosi d'una dona gran. Malgrat això, els processos produïts i els teixits implicats, són similars; el que és diferent és el tipus d'estrès implicat en l'aparició i la evolució de l'OA (22).

Pollard (76) proposa un model contínuum per explicar la histopatologia de l'OA, que va des d'una etapa reversible fins a l'OA avançada (Taula 1). La resposta inicial està centrada en la regulació reversible dels proteoglicans i la del procés inflamatori i l'alteració cel·lular. En les darreres etapes, es produeixen canvis heterogenis irreversibles que inclouen la degeneració del cartílag i de les seves cèl·lules, això com l'erosió i remodelació de l'os subcondral.

**Taula 1.** Model contínuum d'OA de Pollard (traducció pròpia).

Característiques	Lesió Reversible	Osteoartritis	Envel·liment
<b>Massa de cartílag</b>	Hipertrofia	Hipertrofia, erosió	No canvis
<b>Distribució topogràfica del cartílag</b>	Focal	Focal, heterogènia	General, totes les capes
<b>Contingut en aigua cartílag</b>	Edema	Edema	Deshidratació
<b>Col·lagen</b>	Deformació reversible	Degradació	Augment dels productes final de la glicació avançada
<b>Productes de la degeneració de la matriu</b>	Reabsorció	Acumulació	Acumulació en forma de productes oxidatius, glicació, amiloide
<b>Activitat cel·lular</b>	Increment reversible	Incrementada i proliferació	Reduïda
<b>Sinovial</b>	Inflamació superficial i focal	Inflamació superficial i focal	Atrofia
<b>Os</b>	Sense canvis	Remodelació subcondral	Osteopenia

Malgrat l'OA és una malaltia de tota l'articulació, el canvi principal és la pèrdua de cartílag articular (22). Des d'un punt de vista macroscòpic, es caracteritza per una degeneració progressiva amb presència d'àrees focals de pèrdua de cartílag, disminució o estretament de l'espai articular, formació d'osteòfits amb diferents graus, canvis en l'ós subcondral i sinovitis (7,73). Si afecta a la columna vertebral, s'acompanya d'una deshidratació del disc, una disminució de l'alçada de l'espai intervertebral, una hipertrofia de les caretes articulars i un estretament dels forats neurals (conjunció i medul·lar)

La primera anomalia observada en el cartílag artròsic és l'edema, augment de la hidratació de la matriu extracel·lular, que és secundari a l'alteració de la síntesi de les macromolècules i a la degradació dels agregans. La pèrdua d'agregans provoca que les molècules de proteoglicans retin-

guin més aigua i comencin a inflar-se, del que resulta l'edema i l'estovament del cartílag. La matriu s'expandeix, deformant les fibres de col·lagen, i provocant una descomposició del col·lagen tipus II. L'estovament també facilita la transmissió de la força cap a l'os subcondral, el qual augmenta la seva rigidesa, alterant així la capacitat de transmissió i amortiment de càrregues.

La progressió origina un descens net dels proteoglicans i un augment de la permeabilitat d'aigua. La pèrdua d'elasticitat i la major permeabilitat de l'aigua condueixen a un increment de la sobrecàrrega dels condrocits i una major exposició als enzims degradadors.

L'èxit de la resposta de reparació determina la progressió de la malaltia. Els condrocits es tornen hiperactius, però amb una alteració de l'equilibri entre l'activitat anabòlica i catabòlica a favor de la catabòlica, el que implica un alliberament d'enzims que agreugen la degradació del proteoglicans i de la col·làgena. L'activitat dels condrocits per reparar la matriu es redueix o falla a causa de la mort dels condrocits, amb una disminució de l'activitat de les citocines anabòliques, donant lloc a una reducció irreversible de la capacitat de mantenir la matriu. De manera inevitable, es produirà un major i progressiu esgotament i un dany estructural.

En les etapes avançades de l'OA, durant el procés d'envelliment, el cartílag pateix una disminució del nombre de condrocits i una alteració qualitativa i quantitativa de la matriu extracel·lular. En alguns casos, sota la influència de citocines i/o d'estrès mecànic, aquests fenòmens s'accelera i condueix a una artrosi simptomàtica (22). La remodelació òssia, la formació de osteòfits i els canvis a nivell de la sinovial, de la càpsula dels lligaments i músculs són secundaris.

Microscòpicament, s'observa una fragmentació de les fibres de col·làgena amb una pèrdua de proteoglicans (23). A nivell cel·lular, està implícita la pèrdua de la matriu extracel·lular, resultat d'una alteració entre la regulació de la síntesi i la reabsorció per part del condrocit, i que es tradueix en una pèrdua neta de components de la matriu i deteriorament de les seves propietats (75). De fet, una de les primeres manifestacions és l'esgotament o pèrdua dels proteoglicans sulfatats (4). En aquesta alteració de l'activitat del condrocit hi ha múltiples mecanismes involucrats, com són alteracions adquirides o relacionades amb l'edat, amb la càrrega mecànica i amb la presència d'activitats de citocines desreguladores (75).

### **3.5 Fisiopatologia i Patogènia**

Es considera de gran importància comprendre la fisiopatologia de l'OA per tal de poder arribar a proposar tractaments específics, i no solament simptomàtics (22). La investigació sobre aquest aspecte de l'OA s'havia centrat en el cartílag i l'os periarticular, però actualment es reconeix que l'OA afecta a la totalitat dels elements de l'articulació i als teixits que la rodegen, incloent la membrana sinovial (77).

#### **3.5.1 L'osteoartritis com a malaltia global de l'articulació**

Fins als anys 1990, l'OA era entesa com una malaltia del cartílag i, per tant, la immensa majoria d'estudis a nivell cel·lular i molecular, tant *in vivo* com *in vitro*, anaven dirigits a la biologia del cartílag. Però, a partir del 2000 l'OA comença a considerar-se com una condició heterogènia, una malaltia global de l'articulació, que afecta al cartílag però també provoca una resposta adaptativa

de l'os subcondral i del teixit sinovial, a més dels elements capsulol·ligamentosos locals i les estructures abarticulades (com són els tendons i els músculs) (22).

Quan s'instal·la la malaltia, es van produint canvis en diferents teixits articulars. El conjunt de modificacions i reaccions cel·lulars que tenen lloc durant el desenvolupament de l'OA, encara presenta una gran controvèrsia. No es coneix amb seguretat si els diversos processos que conduiran a l'OA s'inicien a nivell del cartílag, de l'os subcondral o la membrana sinovial (25).

#### A. L'OA és una malaltia del cartílag

El fenomen cel·lular principal observat al llarg del procés de l'OS és una modulació del fenotip dels condrocits. Hi ha una desaparició progressiva del cartílag associada amb la pèrdua de condrocits i modificacions de la seva activitat, com és l'activació d'un fenotípic catabòlic i una diferenciació hipertròfica (78). Aquesta modificació del fenotip del condrocit es produeix com a resposta a diversos estímuls, incloent la càrrega mecànica inadequada i factors catabòlics procedents de l'os subcondral, comportant una disminució de la producció de col·lagen tipus II i d'agrecans, a la vegada que un augment de la síntesi de col·lagen tipus X i de metalloproteinases, de petits proteoglicans i l'aparició de calcificació (22,78,79).

Els diferents mediadors que apareixen actuen com a factors que no només inicien un cercle viciós de degradació del cartílag, sinó també arriben a la membrana sinovial on provoquen un procés inflamatori amb la producció de macròfags sinovials i fibroblasts, promovent la inflamació sinovial i participant en el dany del cartílag (22,79,80).

Entre les característiques anatomopatològiques macroscòpiques, figuren l'aparició d'erosions, la formació de cavitats i d'irregularitats en la superfície del cartílag hialí. El procés evoluciona cap a l'aparició d'úlceres evidents en zones focals i, posteriorment, de localització difusa, amb desaparició completa del cartílag.

#### B. L'OA és una malaltia de l'os subcondral

Poden passar una vintena d'anys des dels primers dolors fins a la ulceració completa de la zona de càrrega. Quan en les fases avançades de l'OA la lesió arriba fins a l'os subcondral, les cèl·lules derivades del moll de l'os desencadenen una reacció inflamatòria (23).

Els osteoblasts subcondrals augmenten la formació d'os, donant lloc a ossos més rígids i menys distensibles. A la vegada, això provoca microfractures, seguides de la formació de calls ossis, de major rigidesa i de més microfractures.

A nivell de l'os es presenten diverses reaccions. Hi ha proliferació de neoformacions òssies, dites osteòfits, que apareixen en la unió càpsulo-sinovial i que és la característica distintiva de l'OA. En la zona de més càrrega es produeix una condensació de l'os subcondral i una ossificació del cartílag. Finalment, poden aparèixer zones d'osteosclerosi que constitueixen les geodes intraòssies o quists subcondrals, en un intent d'equilibrar la pressió (22,23).

A més, en l'os subcondral es produeix una remodelació amb el desenvolupament dels vasos situats en els anomenats canals vasculars, donant lloc a una vascularització de l'os subcondral (22,78) juntament amb un augment dels fenòmens de trombosi i d'isquèmia regional (81).

Els osteoblasts de l'os subcondral artròsic produeixen agents que afavoreixen la degradació (com MMP-1, prostaglandines i interleucines), els quals són capaços de degradar tant l'os com el cartílag (82,83).

### C. L'OA és una malaltia del teixit sinovial

Tots els pacients amb OA pateixen, en major o menor mesura, inflamació. Gràcies al desenvolupament de diferents tècniques d'imatge, ara es coneix que una gran part d'aquesta població pateix inflamació de la membrana sinovial. Després del cartílag i de l'os subcondral, el teixit sinovial és el tercer lloc de producció de factors implicats en la inflamació i la degradació dels teixits articulars (22). Entre el 50 i el 90% (en funció de la sensibilitat de la prova de diagnòstic per la imatge) del pacients amb OA també pateixen sinovitis simptomàtica, que cursa amb dolor important i dèficit de moviment. Ha estat en els darrers anys quan s'ha vist la importància que té la sinovitis a l'hora d'avaluar el grau de l'OA. La sinovitis s'associa a una degradació i pèrdua de cartílag més avançada i, en conseqüència, a majors possibilitats de que el procés acabi amb necessitat de cirurgia. Per aquest motiu, la sinovitis és un marcador de la progressió de l'OA i sol estar relacionada amb el dolor que refereix el pacient (22).

Durant els brots congestius, a nivell de la sinovial es produeix una reacció inflamatòria a partir dels productes de la degradació de la matriu extracel·lular alliberats a l'interior de l'articulació que actuen com a font d'autoantígens, activant les cèl·lules residents de la sinovial (23).

La reacció inflamatòria implica una sobreproducció de líquid sinovial en un intent de diluir les restes despreses i lubricar l'articulació. Per tant, el brot inflamatori té com a finalitat assegurar el repòs, la neteja, la lubricació i una reparació mínima del cartílag. Passat aquest moment, és possible que es presenti un període sense dolor o amb menys dolor, fins a iniciar un nou cicle d'estovament, aprimament i destrucció (23).

Malgrat la sinovial té capacitat fagocitària, aquesta resulta insuficient enfront de la quantitat de productes alliberats, inclús d'ós, provinents de l'abradió. Com a conseqüència, es presenta una sinovitis reactiva. La reacció inflamatòria sinovial pot conduir a la síntesi i alliberament d'una àmplia varietat de mediadors proinflamatoris (citocines i quimiocines) que participen en el cercle d'activació de la sinovial i de les cèl·lules, i també dels condrocits, portant encara més a una major degradació de la matriu extracel·lular del cartílag (22).

Els canvis histològics observats en el líquid sinovial en cas d'OA generalment inclouen característiques indicatives d'una "sinovitis" inflamatòria, amb diverses d'anomalies, com ara la hiperplàsia del revestiment sinovial, la infiltració de macròfags i limfòcits, la neoangiogènesi i el dipòsit de fibrina (77).

Durant els primes estadis (23), aquesta sinovitis serà l'origen dels dolors de l'individu, ja que el cartílag no pot ser-ho a no estar innervat. Més endavant, quan les lesions afectin directament a l'os, aquest serà origen del dolor, atès que sí està innervat.



#### D. L'OA és una malaltia dels lligaments, tendons i músculs

El dany dels lligaments, els tendons i els músculs, sobretot d'origen traumàtic, poden provocar una inestabilitat, especialment en les articulacions de les extremitats. Aquesta inestabilitat és un factor de risc important per desenvolupar una OA secundària (22).

A la vegada, una mala alineació dels membres inferiors també és un factor de risc no tant pel desenvolupament d'una OA de genoll sinó sobretot per la seva progressió (84). Com s'ha comentat en apartats anteriors, si a aquesta mala alineació dels membres inferiors s'hi afegeix una sobrecàrrega ponderal, el risc de progressió augmenta.

La pèrdua de força muscular, particularment la força del quàdriceps en les extremitats inferiors, també és un factor de risc important en la progressió de la gonartrosi (22).

L'aspecte lligamentós, tendinós o muscular de la gonartrosi, més enllà del seu interès fisiopatològic, té també un interès en el maneig no-farmacològic dels pacients, amb l'objectiu de millorar l'estabilitat de l'articulació simptomàtica (22).

#### E. L'OA és una malaltia sistèmica

Un cert nombre d'estudis han mostrat l'existència d'un augment de la Proteïna C Reactiva ultrasensible en cas d'OA, el que indica la presència d'un probable fenomen sistèmic (22). L'obesitat, reconegut factor de risc de l'OA, probablement té un paper més enllà de la sobrecàrrega mecànica, a través de les adipocines, mediadors proinflamatoris, que es troben en el líquid sinovial dels pacients artròsics. Malgrat el seu paper és encara parcialment desconegut, semblen estar implicades en la regulació de la inflamació i de la degradació tissular local (22).

#### 3.5.2 El dolor en l'osteoartritis

En cas d'OA de genoll, el dolor està present en el 10% dels individus amb radiografia normal, i en el 40-79% dels pacients amb alteracions radiològiques característiques d'aquesta malaltia. Això comporta que, en l'OA, s'evidenciï una dissociació clínic-radiològica, és a dir, la presència i la severitat de dolor i la discapacitat mantenen una pobre correlació amb l'evidència radiològica de dany articular (85,86).

Sent cert que el dany articular de l'OA predisposa al dolor, també ho és que alguns individus poden presentar quadres clínics "no concordants" degut a alteracions en la percepció del dolor. Són aquells que refereixen dolor d'intensitat alta però presenten un grau baix d'OA, o aquells que expliquen poc dolor però es constata un grau elevat d'afectació articular. Els primers tindrien una significativa elevació de la sensibilitat; en canvi, els segons són menys sensibles al dolor. Aquestes diferències no semblen tenir correlació amb mesures psicosocials, edat, sexe o raça, sinó que suggereixen que els individus amb un alt nivell de dolor amb una evidència radiològica de canvis lleus d'OA presenten una sensibilització central especialment evident (87).

Clàssicament, l'origen del dolor de l'OA ha estat considerat nociceptiu, relacionat amb el grau de dany estructural que afecta a l'articulació (37). Però, sabent que el cartílag és un teixit avascular i aneural, no pot ser generador de dolor de manera directa. En canvi, l'os subcondral, el periosti, els lligaments i músculs periarticulars, la membrana sinovial i la càpsula articular són totes estructures ricament innervades, i pot per tant representar la font del dolor nociceptiu (34). En base a això, el

dolor de l'OA s'ha atribuït a la deformació dels teixits periarticulars, increment de la pressió òssia subcondral, inflamació de la sinovial i lesió de la medul·la òssia.

En la majoria de casos, es descriu com un dolor "generalitzat"; una tercera part dels individus el localitzen en la cara medial del genoll (88). En qualsevol cas, la distribució no guarda relació ni amb la intensitat del dolor, el llinar del dolor, la localització radiològica del dany ni amb la gravetat d'aquest dany; ni tampoc amb variables demogràfiques o psicosocials (88).

Habitualment el dolor de l'OA sol estar relacionat amb l'ús de l'articulació afectada, però també és comú que els pacients expliquin dolor en repòs o dolor nocturn: de fet, s'han identificat diferents quadres de dolor relacionats amb l'OA descrits per pacients diferents, que poden variar des d'un dolor sord a dolor agut punxent (89). Per això, sembla molt probable que en realitat hi hagi una gran varietat de diferents mecanismes que contribueixen als símptomes d'aquesta patologia i que la importància relativa de cadascun d'ells variï en cada individu (85).

A l'inici de l'OA, els dolors no solen ser importants, i això fa menystenir-los, motiu pel qual la malaltia és descoberta en una fase avançada. Els brots de la malaltia es presenten cada cop que una porció del cartílag es destrueix i es produeix una reacció sinovial. Durant els primers estadis es considera que la reacció sinovial és l'origen principal del dolor (23).

Més endavant, quan les lesions afectin directament a l'os subcondral, especialment quan queda descobert, aquest serà també origen del dolor poden arribar a ser permanent. El dolor de l'OA també s'ha atribuït a la deformació dels teixits periarticulars, increment de la pressió òssia subcondral i lesió de la medul·la òssia (37).

L'explicació probable de totes aquestes observacions es troba en el fet que la percepció del símptoma dolor per part de l'individu sorgeix en resposta a una sèrie d'esdeveniments neurofisiològics, resultat d'una complexa interacció entre el dany local en els teixits, la inflamació i la resposta tant del sistema nerviós perifèric com del sistema nerviós central, tant a través de mecanismes nociceptius com per mecanismes de dolor neuropàtic (90).

Altres causes de dolor en l'OA són: la neoangiogènesi (34,91), un excés d'inputs nociceptius ascendents i una deficiència d'inputs inhibitoris descendents que afavoreix la sensibilització central del dolor (92), aspectes bio-psicosocials (34), la localització anatòmica (93), la comorbiditat i el nivell educacional.

### 3.5.3 La inflamació en l'osteoartritis

Tant el teixit sinovial, el cartílag com l'os subcondral són fonts de producció de mediadors de la inflamació. Per aquesta raó, es pot considerar a l'OA com una malaltia inflamatòria, sense repercussió sistèmica (22). Malgrat això, diverses publicacions han posat en evidència que, a través de sistemes d'anàlisi ultrasensibles, es detecta un augment de la proteïna C reactiva (CRP, *C-reactive protein*) en cas d'OA, indicant la possible existència d'una microinflamació sistèmica, la mateixa que es pot observar en els pacients obesos. A partir d'aquesta idea, alguns autors proposen considerar a l'OA també com una malaltia micro-inflamatòria (22).

Hi ha múltiples evidències que mostren que les articulacions dels pacients amb OA pateixen un procés inflamatori subjacent, caracteritzat per la presència de diverses cèl·lules i mediadors proinflamatoris (40). Diversos factors dels considerats com a associats al desenvolupament de l'OA por-

ten a la destrucció del cartílag articular per proteòlisi no controlada de la matriu extracel·lular. Com a conseqüència es produeix un estat inflamatori crònic que perpetua la malaltia (40).

A l'inici, després d'una primera agressió, que pot ser mecànica, química, hormonal, etc., el condrocit reacciona elaborant una resposta anabòlica consistent en un augment de la síntesi de factors de creixement i, per tant, la renovació dels components de la matriu extracel·lular i dels propis condrocits, diferenciant-se i proliferant. A aquesta situació, s'hi afegeix una resposta catabòlica, a través de l'augment de la síntesi de proteases i de citocines proinflamatòries.

La proliferació excessiva de condrocits portarà a una falta de diferenciació en el seu procés de maduració. Aquests condrocits anormals produiran una matriu extracel·lular anormal, i acabaran morint per apoptosi, fet que, associat a la degradació dels productes de la matriu, conduirà a la destrucció cartilaginosa (25).

Davant d'aquesta situació, es produeix una resposta anabòlica i una resposta catabòlica:

**A. Resposta anabòlica**, de síntesi. Des de les primeres etapes de l'OA, el condrocit realitza intents de reparació secretant **factor de creixement** o **citocines d'acció antiinflamatòria** (94).

Els factors de creixement **TGF- $\beta$**  (*transformin growth factor*) i **IGF1** (*insulin growth factor*) actuen en sinergia inhibint l'apoptosi dels condrocits i augmentant la síntesi de productes de la matriu extracel·lular, especialment de proteoglicans de mida petit, els quals només es localitzen en el cartílag artròsic. Aquests factors, que es troben en major quantitat en el líquid articular de malalts afectats d'OA, seran responsables de l'aparició d'osteòfits.

Un altre factor de creixement, el **BMP** (*bone morphogenetic protein*) que pertany a la família del TGF- $\beta$ , té efectes sinèrgics amb ell i sembla implicat en el manteniment de l'estat diferenciat del condrocit.

Les citocines antiinflamatòries, com són la **IL-4** i la **IL-10** poden contrarestar l'acció de la interleucina 1 $\beta$ , ja sigui directament inhibint la seva síntesi, o indirectament inhibint la síntesi del principal enzim implicat en la producció d'òxid nítric.

**B. Resposta catabòlica**. Tant els condrocits com els sinoviòcits i cèl·lules de l'os subcondral sintetitzen diversos mediadors químics amb un paper determinant en el procés inflamatori, responsable dels fenòmens de degradació. Alguns d'aquests mediadors són: citocines proinflamatòries (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ ); citocines antiinflamatòries i antagonistes (IL-4, IL-10 i IL-13); òxid nítric; adipocines; MMP; eicosanoides, prostaglandines i leucotriens (95). D'una manera general, totes aquestes substàncies són **enzims proteolítics i citocines pro inflamatòries**(25). Es comenten breument el paper de les més importants:

#### **B.1** Enzims proteolítics.

- Les metal·loproteïnases, **MMP** (de l'anglès, *matrix metalloproteinase*) juguen un paper clau en la degradació dels components de la matriu. N'hi ha de varis tipus, específiques per la degradació dels diferents tipus de col·lagen i de les altres proteïnes no col·lagèniques. Al llarg de l'OA es produeix un augment de les MMP, i especialment de la MMP-13. Tenen un paper clau en la degradació irreversible de l'arquitectura articular normal.

- Els **ADAMTS** (de l'anglès, *desintegrin metalloproteinase with thrombospondin motifs*). Es tracta d'agrecans que estan implicats en els primers estadis de l'OA.

- L'acció d'aquests enzims es regulada per uns inhibidors naturals anomenats **TIMP** (de l'anglès *tissue inhibitory of MMP*). Al llarg de l'OA es produeix un augment temporal de la secreció de TIMP, amb un intent de contrarestar a les MMP, però mai arriben a fer-ho suficientment, i finalment els seus nivells cauen.

## B.2 Citocines pro inflammatòries

- Malgrat no es tracta d'un trastorn autoimmune, en cas d'OA diverses **citocines** es troben involucrades en el metabolisme del cartílag i són sintetitzades tant per les cèl·lules sinovials com pels condrocits del cartílag (41). En l'àmbit de l'OA es poden considerar tres tipus de **citocines**: les **anabòliques**, que actua sobre els condrocits per augmentar la seva activitat de síntesi; les **catabòliques**, que regulen la remodelació del cartílag, augmentant els productes que milloren la degradació de la matriu; i les **anticatabòliques**, que tendeixen a inhibir o antagonitzar l'activitat de les citocines catabòliques (75).

La principal citocina catabòlica en l'OA és la **Interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )**. Està implicada en la degradació de la matriu extracel·lular del cartílag a través de l'estimulació de la síntesi de nombroses proteïnes que, a la vegada, poden destruir la matriu extracel·lular del cartílag. Tant els condrocits alterats com els sinoviòcits presenten una major densitat de receptors específics a la IL-1 $\beta$ , l'anomenat IL-1R tipus I, el que fa que aquestes cèl·lules siguin més sensibles a la seva acció.

La IL-1 $\beta$  té un paper primordial en el manteniment de la inflamació i de l'erosió del cartílag:

- A nivell del condrocit, incrementa la producció de MMP i agreganases, degradadors del cartílag, i estimulen la producció de ROS i la producció de prostaglandina E2.
- Indueix la producció de prostaglandines pro inflammatòries, especialment les **PGE2**. Els nivells de PGE2 augmenten en el cartílag artròsic, sent responsable de la disminució de la proliferació dels condrocits, inclús de la seva apoptosi.
- Estimula la producció d'**òxid nítric (NO)**. El seu efecte es l'augment de l'apoptosi dels condrocits. En el líquid sinovial procedent d'articulació sana, hi ha poc NO, però en el líquid d'articulacions amb OA hi ha concentracions altes (25,72).

La quantitat de NO produït pel teixit artròsic està en relació directa amb el grau de lesió del cartílag. En cas d'OA, l'òxid nítric està consistentment produït i associat amb la degradació de la matriu i amb l'apoptosi dels condrocits.

El NO, per sí mateix, pot inhibir la síntesi de proteoglicans, del col·lagen tipus II, i estimular l'activitat de les MMP, augmentar l'alliberament dels agregans en el líquid articular implicant una inflamació de la sinovial, induir l'apoptosi del condrocit, augmentar la susceptibilitat del condrocits a oxidants i contribuir a la resistència als efectes anabòlics de la IGF-1 (4,72,96–99).

- Altres citocines amb efectes catabòlics sobre el condrocit, com la IL-17 i la IL-18, que incrementen l'expressió de la IL-1 i estimulen la producció de NO i de MMP.
- La membrana sinovial en l'OA també augmenta la seva síntesi tant de mediadors pro inflamatoris, com de substàncies amb efectes antiinflamatori, com són les IL-4, IL-10, IL-13. A la vegada, el procés inflamatori de la sinovial altera la funció del condrocit i afavoreix el desequilibri entre les seves activitats anabòliques i catabòliques, afectant al cartílag i a tota l'estructura articular.

- A nivell del teixit adipós se secreten les **adipocines** (leptina, resistina, adiponectina) que actuen com a citocines. La leptina té un paper clau en el desenvolupament de l'OA, ja que actua amb sinèrgia amb les citocines proinflamàtores, amb un efecte destructiu en les cèl·lules del cartílag articular al promoure la síntesi d'òxid nítric. La seva regulació es troba alterada en diferents situacions de malaltia i en l'obesitat.

- El **TNF $\alpha$** . (*tumor necrosis factor*) o **factor de necrosis tumoral FNT** es troba elevat en el cartílag afectat per OA. Augmenta l'estimulació de MMP i disminueix la síntesi de proteoglicans. Actua de manera sinèrgica a la IL-1 $\beta$ .

- Al llarg del procés de l'OA, independentment de les modificacions fenotípiques, el condrocit pot produir ROS i NO, així com diferents tipus d'**eicosanoides**, com la PGE2, la prostaglandina D, la protaciclina, el tromboxano i leucotriè B4 (22).

La PGE2 pot tenir efectes oposats a la IL-1, ja que estimula la síntesi de col·lagen tipus II. El cartílag amb OA, a diferència del cartílag normal, produeix espontàniament quantitats significatives de PGE2. A la vegada, aquesta producció pot ser estimulada per IL-1 i per TNF $\alpha$ .

### **3.6 Tractament de l'osteoartritis. Generalitats**

La terapèutica de l'OA és un procés complex que es troba en continua revisió. Sent una patologia incurable (100), fins a l'actualitat no hi ha remeis mèdics eficaços per a ella. Des d'un punt de vista de tractament tradicional, el seu maneig integral es basa en una combinació de mesures o intervencions farmacològiques, no-farmacològiques i, de vegades, procediments quirúrgics (101).

Com ja s'ha comentat, en l'OA l'articulació es veu sotmesa a dos tipus d'estrès: estrès inflamatori i estrès mecànic. Segons la localització de l'OA i l'edat en que s'inicia, aquest estrès té un paper més o menys important en la gènesi i l'agreujament de la malaltia (22).

Així, les diferents propostes d'abordatge de l'OA estableixen els següents objectius terapèutics (4,6,7,37,102,103):

1. Reducció i control del dolor i la inflamació.
2. Preservar la funció articular amb l'objectiu d'una maximització de la capacitat funcional del pacient i millora de la seva qualitat de la vida,
3. Prevenció de futurs danys. Una estratègia important és reduir al mínim la degradació del cartílag, a la vegada que facilitar la seva regeneració, i limitar el dany causat per un traumatisme mecànic o sinovitis secundària. En aquest sentit, hi ha una urgent necessitat de tractaments que podrien endarrerir, prevenir la destrucció o afavorir la reparació del cartílag en l'OA (104).
4. Minimitzar els efectes adversos derivats de la utilització de medicació.

Fins fa relativament poc temps, l'alleujament dels símptomes de l'OA es basava en l'administració d'analgèsics i d'AINES, els quals milloren de manera ràpida el dolor, però no són capaços de modificar l'evolució de la malaltia, ja que els símptomes reapareixen després de suspendre el tractament (104). A més, no estan exempts de problemes de seguretat (gastrointestinals, cardiovascular, hepàtics i renals) i poden presentar problemes d'interacció amb altres medicaments (73). Aquest medicaments no permeten abordar els problemes que la majoria de pacients tenen pel

que fa a la disfunció de les articulacions afectades, ni tampoc pot frenar d'una manera adequada la degradació del cartílag (7).

Es per això que una proposta més racional seria que el tractament de l'OA s'adaptés a cada individu en funció de(14,15):

1. Factors de risc de l'articulació (obesitat, factors mecànics adversos, activitat física, malformacions, etc.). També factors de risc general (edat, sexe, comorbiditat, polimediació)
2. Nivell d'intensitat del dolor, de discapacitat i de minusvalidesa.
3. Signes d'inflamació (per exemple, vessament articular)
4. Localització i grau de dany estructural.
5. Desig i expectatives el pacient.

### **3.6.1 Aspectes de l'OA on pot actuar la teràpia nutricional**

Hi ha un ampli reconeixement que els factors nutricionals són importants en el manteniment de la salut òssia i articular i poden influir en cas de patologia. Fins a l'actualitat es pot considera que, des de les propostes mèdiques oficials, s'ha donat poc valor a la funció de la dieta sobre l'evolució d'aquesta família de malalties. En canvi, la medicina tradicional, i sovint l'opinió pública, ha especulat molt al voltant de la funció de diferents aliments específics per mitigar la gravetat de l'OA (3). Es pot considerar que tot i el gran interès del públic en la relació entre nutrició i OA, tradicionalment l'atenció dels estudis científics en aquesta relació ha estat relativament petita (8).

El mecanisme biològic pel qual els nutrients poden influenciar els processos patofisiològics de l'OA són nombrosos. Malgrat això, resultar sorprenent objectivar que en l'àmbit de l'OA hi ha relativament pocs treballs rigorosos sobre l'abordatge nutricional, sobretot si es compara amb una altra alteració reumàtica com l'osteoporosi, en la que nombrosos estudis han demostrat una significativa associació amb els factors dietètics.

Per altra banda, els pacients sovint pregunten al seu metge sobre la nutrició i l'OA. Hi ha nombroses publicacions especulatives, no oficials, en relació a aquest tema. Les botigues d'aliments saludables ofereixen una multitud de suplementos nutricional que pretenen ser una teràpia per l'OA.

Les propostes de teràpia nutricional en l'OA pretenen actuar a través de diferents mecanismes d'acció mitjançant els quals els nutrients poden influir en els processos implicats en l'OA (taula 2) (4,6,7):

1. Reduir el pes, en cas d'obesitat i sobrepès.
2. Modulació de la inflamació. Hi actuen: ASU, àcids grassos Omega 3, SAM, sulfat de glucosamina.
3. Analgèsia o control i reducció del dolor. Hi actuen: ASU, sulfat de condroitina, sulfat de glucosamina, SAM.
4. Disminuir la degradació del cartílag. Hi actuen: sulfat de condroitina, sulfat de glucosamina, SAM, Vitamina C, ASU.
5. Aportar un substrat adequat per la regeneració del cartílag. Ho són: sulfat de glucosamina, PUFA, Vitamina C, ASU.

Ja s'ha exposat que el cartílag humà afectat d'OA conté diversos mediadors de la inflamació que no hi són en el cartílag normal. La inhibició d'aquests mediadors inflamatoris podria alentir la progressió de la malaltia i ha estat un objectiu de l'abordatge terapèutic de l'OA des de fa temps. En relació a la proposta que algunes teràpies nutricionals poden reduir la inflamació, en els darrers anys s'han anat identificant els mecanismes per els quals diversos complements de l'alimentació poden actuar en aquest sentit. En la Taula 2 es resumeixen els mecanismes pels processos en els quals els complements alimentosos poden interferir.

**Taula 2.** Mecanismes d'acció dels diferents complements alimentosos enfront de l'OA (7)

<b><u>Nutrient</u></b>	<b><u>Mecanisme d'acció</u></b>
<b><u>Analgèsia</u></b>	
Insaponificables de soja i advocat (ASU)	Analgèsia
Sulfat de condroitina	Analgèsia
Sulfat de glucosamina	Analgèsia
SAMe	Analgèsia
<b><u>Modulació de la inflamació</u></b>	
Insaponificables de soja i advocat (ASU)	Supressió de IL-1, PGE-2, IL-6, IL-8
Àcids grassos omega-3	Supressió de IL-1, TNF $\alpha$ , PGE-2, LOX, FLAP, COX-2
SAMe	Supressió IL-1. TNF $\alpha$
Glucosamina	Supressió PGE-2
<b><u>Regeneració del cartílag</u></b>	
Sulfat de condroitina	Augmenta la síntesi de proteoglicans
Sulfat de glucosamina	Augmenta la síntesi de proteoglicans; augmenta l'expressió dels gens de la matriu del condrocits
SAMe	Augmenta la síntesi de proteoglicans
Vitamina C	Augmenta la síntesi de proteoglicans. Augmenta la síntesi de col·lagen. Estabilització de les fibres de col·lagen madur.
Insaponificables de soja i advocat (ASU)	Augmenta la síntesi de col·lagen. Estimula la TGF $\beta$ 1
<b><u>Disminució de la degradació</u></b>	
Sulfat de glucosamina	Disminueix la degradació de col·lagen.
PUFA omega-3	Disminueix la degradació a través de inhibir la ADAMTS-4, MMP-2, MMP-13 i agrecanases.
Vitamina C	Disminueix la degradació per inhibició de les agrecanases
Insaponificables de soja i advocat (ASU)	Disminueix la degradació per inhibició de l'activitat d les MMP i afavorir la síntesi de col·lagen.

## 4. Objectius

Sent l'OA una condició freqüent que pateixen un nombre significatiu dels usuaris d'un centre de fisioteràpia i que requereix un abordatge multidisciplinari, resulta de gran interès que un fisioterapeuta, sense masses coneixements en nutrició, disposi de dades validades i segures per poder aconsellar al pacient sobre alguns aspectes nutricionals que poden alleugerir les conseqüències d'aquesta afectació articular. En base a aquesta finalitat, els objectius establerts són:

– Objectiu general.

Sintetitzar la informació disponible en relació a les recomanacions sobre les intervencions nutricionals per pacients afectats d'OA.

– Objectiu específic.

1. Comparar les propostes dietètics/alimentàries en l'abordatge de l'OA presents en els manuals de referència de nutrició humana i les establertes per les guies de recomanació per la pràctica clínica.

2. Actualitzar les conclusions

3. Elaborar una guia bàsica simple de consells sobre suport nutricional, de fàcil aplicació per part d'un fisioterapeuta, que contingui opcions fiables per poder aconsellar, educar i actuar en pacients amb símptomes relacionats amb l'OA.

## 5. Metodologia

Es tracta d'un treball de revisió bibliogràfica de les recomanacions sobre la utilització de complements alimentosos i de mesures dietètiques proposades en l'abordatge terapèutic nutricional de l'OA. La revisió s'ha iniciat en manuals de nutrició i dietètica de referència, així com en les guies de pràctica clínica (GPC) sobre l'OA més rellevants en l'àmbit mèdic. El procés de revisió s'ha portat a terme a través de diferents etapes.

**5.1** Inicialment, es va fer una cerca de documents de referència actualitzats en el tractament de l'OA. Per això, es van revisar dos tipus de documents.

**A.** Per una banda, es van cercar manuals de Nutrició i Dietètica disponibles al nostra abast, procedents de diverses fonts de recursos bibliogràfics

**A.1** Una llista de llibres que constitueixen la bibliografia bàsica recomanada en les assignatures Dietoteràpia 1 i Dietoteràpia 2 (3r Curs), i Dietoteràpia 3 (de 4r Curs) del Grau en Dietètica Humana i Nutrició de la Facultat de Ciències de la Salut "Blanquerna", Universitat Ramon Llull, incloent:

- **Cuervo M**, Ruiz de las Heras A. *Alimentación Hospitalaria 2. Dietas Hospitalarias*. Madrid. Díaz de Santos. **2010**.

- **De Luis R**, Bellido D. *Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo*. Madrid. Díaz de Santos. **2010**.

- **Gil A**. *Tratado de Nutrición. Tomo IV Nutrición Clínica*. 2n ed. Madrid. Editorial Médica Panamericana. **2010**.

- **Leon M**, Celaya S, Álvarez J. *Manual de recomendaciones nutricionales al alta hospitalaria*. 2n ed. Barcelona. Glosa. **2010**.

- **Mahan LK**, Escott-Stump S. *Dietoterapia de Krause*. 12a ed. Barcelona. Elsevier-Masson. **2009**.



- **Mataix Verdú FJ.** *Nutrición y alimentación humana. Vol II. Situaciones Fisiológicas y Patológicas.* Madrid: Oceano Ergón; **2009.**
- **Salas-Salvadó J,** Bonada A, Trallero R i altres. *Nutrició y Dietética Clínica.* 2n ed. Barcelona. Elsevier-Masson. **2008.**
- **Shils M,** Olson JA, Shike M i altres. *Nutrición en salud y enfermedad.* México. McGraw-Hill-Interamericana. **2006.**

**A.2** Altres manuals i tractats disponibles a la biblioteca de la mateixa Facultat.

- **Bales CW,** Ritchie CS, editors. *Handbook of Clinical Nutrition and Aging.* 2n ed. New York. Humana Press. **2009.**
- **Escott-Stump S.** *Nutrición, diagnóstico y tratamiento.* 5a ed. México. McGraw-Hill Interamericana. **2002.**
- **Katz DL.** *Nutrition in clinical practice: a comprehensive, evidence-based manual for the practitioner.* 2n ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. **2008.**

**A.3** Dos manuals disponibles en la biblioteca virtual de la Universitat Oberta de Catalunya.

- **Jamison JR.** *Clinical guide to nutrition and dietary supplements in disease management.* Philadelphia. Churchill Livingstone. **2003.**
- **Kohlstadt, I.** editor. *Food and Nutrients in Disease Management.* Boca Raton. CRC Press. **2009.**

**A.4** Dos llibres de temàtica sanitària basat en la Medicina Integrativa:

- **Rakel D.** *Medicina Integrativa.* 2n ed. Barcelona. Elsevier Masson. **2009.**
- **Horwitz R,** Muller D, editors. *Integrative rheumatology.* New York. Oxford University Press. **2011.**

En tots ells s'han revisat els capítols dedicats a les malalties reumàtiques o de l'aparell locomotor i els de temàtica relacionada.

**B.** Per l'altra banda, s'han buscat documents de referència en l'àmbit mèdic, com són les **Guies de Pràctica Clínica** les quals inclouen les recomanacions establertes a través de l'evidència científica per tal d'ajudar als clínics i als pacients en la presa de decisions sobre quines són les intervencions més adequades per resoldre una determinada situació clínica (1).

En l'abordatge de l'OA, se n'han publicat per part de diferents institucions sanitàries d'àmbit internacional, com són l'*American College of Rheumatology ACR*, l'*European League Against Rheumatism EULAR* i, especialment, l'*Osteoarthritis Research Society International OARSI*. Totes elles han editat, a partir de l'any 2000, diverses directives i recomanacions a partir de les conclusions de revisions sistemàtiques/metanàlisi i estudis controlats aleatoritzats de qualitat. La majoria de documents ordenen les seves recomanacions en tres categories: no-farmacològiques, farmacològiques (parenteral i intraarticular) i quirúrgiques. Entre les no-farmacològiques, queden incloses les nutricionals.

En castellà, s'han revisat diferents documents de consens i GPC.

- **Morgado I,** Pérez AC, Moguel M, Pérez-Bustamante FJ, Torres LM. *Guía de manejo clínico de la artrosis de cadera y rodilla.* Rev Soc Esp Dolor. **2005** Jul;12(5):289–302.
- **SER.** *Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla.* Reumatol Clínica. **2005**;1(1):38–48.
- **Toquero de la Torre F,** Rodríguez Sendín JJ. *Guía de buena práctica clínica en artrosis.* Madrid. IM&C. **2008.**

- **Rodríguez Solís J**, Monfort Faure J. *Guía de buena práctica clínica en Geriatría. Artrosis*. Madrid. Elsevier-Doyma. **2008**.
- **Moreno A**, Silvestre A, Carpintero P. *Consenso SECOT artrosis femorotibial medial*. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. **2013**;57(6):417-28.

La revisió de tots aquest documents va oferir dos inconvenients:

- En relació al llibres. Amb sorpresa s'ha observat que són quasi exclusivament els d'autors anglosaxons els que li dediquen un capítol o apartat més o menys extens a l'OA (2–8). Són aquests els que s'han pres com a material de revisió en aquest treball.
- En relació a les GPC. La gran tasca de recopilació d'evidència realitzada des de l'àmbit mèdic a través d'aquestes guies, amb equips d'experts constituïts principalment per especialistes en reumatologia i en ortopèdia, comporta que les recomanacions nutricionals en aquest documents no sempre concorden amb les propostes nutricionals extretes dels llibres de nutrició i dietètica abans referenciats. Una de les raons que pot explicar-ho recau en el fet que entre els professionals que han format part dels comitès d'experts revisors, en cap dels documents citats es menciona a un especialista en nutrició i dietètica com a membre de l'equip.

**5.2** Prenent com a criteri d'inclusió el fet que la documentació revisada inclogués alguna proposta d'abordatge nutricional per l'OA, s'han seleccionat els següents:

**A.** Capítols de llibres:

- Osteoarthritis y Enfermedad articular degenerativa. **Escott-Stump S**. *Nutrición, diagnóstico y tratamiento*. 5a ed. México. McGraw-Hill Interamericana. **2002**(2).
- Galperin C, German BJ, Gershwin ME. Cap. 84 Nutrición y dietética en las enfermedades reumáticas. A: **Shils M**, Olson JA, Shike M i altres. *Nutrición en salud y enfermedad*. México. McGraw-Hill-Interamericana. **2002**(3).
- Chapter 36. Osteoarthritis. A: **Jamison JR**. *Clinical guide to nutrition and dietary supplements in disease management*. Philadelphia. Churchill Livingstone. **2003**(4).
- Chapter 20. Diet and Rheumatologic Disease. A: **Katz DL**. *Nutrition in clinical practice: a comprehensive, evidence-based manual for the practitioner*. 2n ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. **2008**(5).
- Duncan K. Capítulo 40. Terapia nutricional médica para enfermedad reumática. A: **Mahan LK**, Escott-Stump S. *Dietoterapia de Krause*. 12a ed. Barcelona. Elsevier-Masson. **2009**(6).
- Musnick D. Chapter 33. Osteoarthritis. A: **Kohlstadt, I**. editor. *Food and Nutrients in Disease Management*. Boca Raton. CRC Press. **2009**(7).
- De Pablo P, McAlindon TE. Chapter 23. Osteoarthritis. A: **Bales CW**, Ritchie CS, editors. *Handbook of Clinical Nutrition and Aging*. 2n ed. New York. Humana Press. **2009**(8).
- Perlman AI, Sukul V, Spierer MM. Capítulo 61. Artrosis. A: **Rakel D**. *Medicina Integrativa*. 2n ed. Barcelona. Elsevier Masson. **2009**(9).
- Rakel D, Rindfleisch A. Capítulo 88. Dieta antiinflamatoria. A: **Rakel D**. *Medicina Integrativa*. 2n ed. Barcelona. Elsevier Masson. **2009**(10).
- Manek N. Chapter 17. Osteoarthritis. A: **Horwitz R**, Muller D, editors. *Integrative rheumatology*. New York. Oxford University Press. **2011**(11).

B. Guies de pràctica clínica. S'han seleccionat

- 2 GPC de l'*American College of Rheumatology*, 2000 (12) i 2011 (13).
- 2 GPC de l'*European League Against Rheumatism EULAR* 2003 (14) i 2005 (15).
- 4 GPC de la *Osteoarthritis Research Society International OARSI* 2007 (16), 2008 (17), 2010 (18) i 2014 (19).
- 1 GPC de la *Sociedad Española de Reumatología*, 2005 (20).
- 1 GPC de la *Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, 2013 (21).

**5.3** A partir de la revisió de tots els documents, s'han identificat totes les recomanacions d'abordatge nutricional per l'OA que proposen. La totalitat d'informació revisada ha permès recollir més de 20 propostes de productes administrats com a suport alimentari, a més de la pèrdua de pes en cas de sobrepès o obesitat.

A partir de les propostes més recurrents i de les millor referenciades, tant dels manuals de Dietètica i Nutrició com de les GPC, i amb el criteri d'escollir les de més rellevància i de fàcil aplicació per part d'un fisioterapeuta, s'han escollit les que finalment han quedat incloses en aquesta revisió.

**5.4** D'aquest llistat final d'opcions de suport nutricional obtingudes a partir de les dues fonts d'informació revisades (llibres i GPC), per a cadascuna de les propostes s'han identificat els articles que els autors han considerat de més qualitat per recolzar els arguments de recomanació de l'ús dels diferents suplementos alimentosos, així como les dates de publicació dels mateixos.

S'ha realitzat una cerca d'aquests articles per tal d'obtenir el text complert, en diferents fonts bibliogràfiques: PubMed, Scholar.Google i, fonamentalment, en els fons bibliogràfic de la biblioteca virtual de la UOC.

En algun cas, si d'un article considerat de prou interès per l'objectiu del treball no s'ha pogut obtenir el text complert, però s'ha pogut obtenir un resum prou ampli del mateix, també ha quedat inclòs.

A partir dels articles més referenciats per a cada proposta d'abordatge nutricional, s'ha elaborat un resum que reculli les argumentacions que justifiquen les propostes de més interès per a cadascuna d'elles

**5.5** Un cop elaborada la recollida d'informació per a cada proposta nutricional a partir dels documents esmentats, s'ha procedit a realitzar una nova cerca bibliogràfica, exclusiva en la base PubMed. Aquesta ha estat específica per a cada recomanació nutricional, utilitzant com a paraules de cerca "osteoarthritis" i la identificació de la recomanació (exemple: "vitamin C", "glucosamine", "adenosulmethionine", etc.) i/o descriptors "MESH" (exemple: "weight loos", "dietary supplements", "dietary restriction" "vitamin therapeutic"). A més, s'han establert els següents criteris en l'equació de cerca:

- data de publicació posterior a la data del document més recent que ha servit per justificar la recomanació (tant en llibre com en GPC). La cerca general ha estat "publicacions dels darrers 5 anys" (amb data última de cerca, maig 2015),

- tipus d'estudi. Només s'han buscat "Metanàlisi" (MA), "Revisió Sistemàtica" (RS). "Revisió" (R) o "Estudi Controlat Aleatoritzat" (ECA); i de manera exclusiva en "humans"

D'aquesta manera s'ha actualitzat les recomanacions per cadascuna de les propostes nutricionals i s'han pogut extreure conclusions a partir de la informació recollida.

## 6. Resultats

### 6.1 Resultat de la cerca bibliogràfica

[6.1.1](#) A partir de la lectura dels documents citats en l'apartat de Metodologia, s'han identificat i llistat totes les propostes de tractament de l'OA des de la besant nutricional. En el següent quadre es mostren de manera ordenada:

1. Pèrdua de pes.
2. Vitamines, minerals i antioxidants.
  - 2.1 Vitamina A.
  - 2.2 Vitamina C.
  - 2.3 Vitamina D.
  - 2.4 Vitamina E.
  - 2.5 Vitamina K.
  - 2.6 Beta Carotens.
  - 2.7 Minerals: zinc, seleni, bor.
  - 2.8 Resveratrol, extracte de raïm.
3. Altres complementos alimentosos.
  - 3.1 Sulfat de glucosamina
  - 3.2 Sulfat de condroitina.
  - 3.3 Diacerina.
  - 3.4 S-adenosil-L-Metionina SAME (*adenosylmethionine*).
  - 3.5 Metilsulfonilmetano MSM (*methylsulfonylmethane*).
4. Plantes alimentàries.
  - 4.1. Gingebre (*Zingiber officinale*).
  - 4.2 Cúrcuma (*Tumerci*).
  - 4.3 Ungla del diable (*Harpagophytum procumbens*)
  - 4.4 Boswell·lia (*Boswellia serrata*).
5. Altres.
  - 5.1 Fracció insaponificable de soja i advocat ASU (*avocado soybean unsaponifiables*).
  - 5.2 Bromelina, provinent de l'*Ananas camosus*.
6. Dieta antiinflamatòria (àcids grassos omega 3).

[6.1.2](#) De totes aquestes propostes nutricionals, s'ha procedit a identificar les que apareixien citades o recomanades de manera repetida en més publicacions, especialment si la seva recomanació s'acompanyava d'una font bibliogràfica de qualitat (MA, RS, R o ECA) que la justifiqués.

Ens les dues següents taules es resumeixen l'autor principal de la font bibliogràfica revisada i el conjunt de les propostes nutricionals que hi figuren en cadascuna de les publicacions.

**Taula 4:** Propostes de complementació nutricional en els diversos tractats de Dietètica y Nutrició.

Autor, any	Pèrdua pes	Vit. A	Vit. C	Vit. D	Vit. E	Vit. K	AntiOx	SG i SC	SAM	MSM	ASU	ω3
Escott-Stump 2002	x	x	x	x	x			x				x
Shils 2002	x		x		x		x					x
Jamison, 2003	x		x	x	x			x	x			
Katz, 2008	x					x	x					
Krause, 2009	x		x	x	x		x	x	x			
Kohlstadt, 2009	x		x					x	x		x	x
Bales, 2009	x		x	x	x	x		x			x	x
Rakel, 2009	x							x	x	X		
Horwitz, 2011	x		x	X	x		x	x	x	X	x	

**Llegenda:** **SG:** sulfat de glucosamina. **SC:** sulfat de condroïtina. **AntiOx:** antioxidants (beta carotè, minerals, com el zinc, seleni o bor; resveratrol). **SAM:** S-adenosil-L-metionina. **MSM:** metilsulfonilmetà. **ASU:** fracció insaponificable de soja i advocat. **ω3:** Omega 3.

**Taula 5:** Propostes de complementació nutricional presents en les Guies de Pràctica Clínica institucionals.

Institució, any	Pèrdua pes	Vit. E	SG i SC	SAM	Diacerina	ASU
ACR, 2002	x					
EULAR, genoll, 2003	x		x		x	x
EULAR, maluc, 2005	x		x		x	x
SER, 2005			x		x	
OARSI, 2007	x		x	x	x	x
OARSI, 2008	x		x		x	
OARSI, 2010	x	x	x			x
ACR, 2012	x		x			
SECOT, 2013	x		x		x	
OARSI, 2014	x		x		x	x

**Llegenda:** **ACR:** American College of Rheumatology. **EULAR:** European League Against Rheumatism. **OARSI:** Osteoarthritis Research Society International. **SECOT:** Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. **AAOS:** American Academy of Orthopaedic Surgeons. **Dieta:** pèrdua de pes. **SG:** sulfat de glucosamina. **SC:** sulfat de condroïtina. **SAM;** S-adenosil-L-metionina. **ASU:** fracció insaponificable de soja i advocat.

**6.1.3** A partir de les dues fonts d'informació (llibres i GPC), s'ha realitzat una revisió de les referències documentals. S'han identificat aquells articles de més qualitat i els que han estat citats més sovint, els quals han servit als autors de base per a sustentar els arguments que recolzen les seves recomanacions per a l'ús de les diferents propostes nutricionals.

A partir de les propostes més recurrents i millor referenciades, tant dels manuals de Dietètica i Nutrició com de les GPC, i tenint en compte que l'objectiu del treball és identificar recomanacions validades i segures que pugui realitzar un fisioterapeuta en la seva pràctica diària, s'han escollit les següent propostes.

1. Pèrdua de pes.
2. Vitamina C.
3. Vitamina D.
4. Sulfat de Glucosamina i Sulfat de Condroïtina.
5. A-denosil-L-metionina (SAM).
6. Àcids grassos.

En les Taula 6 i Taula 7 s'identifiquen l'autor principal i l'any de publicació dels principals articles de suport per a cadascuna de les propostes nutricionals escollides.

**Taula 6:** Estudis de referència per les opcions nutricionals en els diferents manuals.

Autor, any	Pèrdua pes	Vit. C	Vit. D	SG i SC	SAM	$\omega$ 3
Escott-Stump, 2002		Sowers-Lachance, 1999	Sowers-Lachance, 1999	Reginster, 2001		Eriksen, 1996
Shils 2002	Acheson, 1982 Hartz, 1986 Van Saase, 1988					
Jamison, 2003	Meisler, 1996	McAlindon, 1996	McAlindon, 1996	Leffler, 1999 McAlindon 2000 Towheed, 2001 Reginster, 2001	Gaby, 1999	
Katz, 2008	Messier, 2004					
Krause, 2009	Coggon, 2001 Fochf, 2005		McAlindon, 2005	Clegg, 2008	Clayton, 2007	
Kohlstadt, 2009	Spector, 1994 Hart, 1993 Jadelis, 2001	McAlindon, 1996		Reginster, 2001 Pavelka, 2002 Matheson, 2003 Bruyere, 2004 Christgau, 2004 Uebelhart, 2004 Anderson, 2005 Reichenbach, 2007 Kahan, 2009		Curtis, 2002 Cho, 2003
Bales, 2009	Felson, 1995	McAlindon, 1996 Baker, 2003	McAlindon, 1996 Lone, 1999 Bischoff, 2001 Bischoff, 2004 Carbone, 2004 Felson, 2006	McAlindon, 2000 Lebb, 2000 Richy, 2003 Cibere, 2004 Towheed, 2005 Clegg, 2006 Reginster, 2007 Vlad, 2007 Reichenbach, 2007 Messier, 2007 Herrero, 2007	Najm, 2004	Curtis, 2002 Curtis, 2000a Curtis, 2000b
Rakel, 2009	McGoey, 1990 Holmberg, 2005 Christensen, 2005			McAlindon, 2000 Reginster, 2001 Uebelhart, 2004 Michel, 2005 Clegg, 2006	Schumacher, 1987 Muller, 1987 Vetter, 1987 Najm, 2004	
Horwitz, 2011	Christensen, 2005 Miller, 2006 Porcheret, 2007	McAlindon, 1996	Hunter, 2003 Felson, 2007	McAlindon, 2000 Towheed, 2005 Michel, 2005 Clegg, 2006 Reichenbach, 2007	Soeken, 2002 Najm, 2004	

**Taula 7:** Estudis de referència per les opcions nutricionals en les diferents GPC.

Institució, any	Pèrdua pes	Vit. C	Vit. D	SG i SC	SAM	$\omega$ 3
ACR, 2002	Toda, 1998	--	--	McAlindon, 2000		--
EULAR, genoll, 2003	Felson, 1992 Messier, 2000	--	--	López Vas, 1982 Muller, 1994 Morreale, 1996 McAlindon, 2000 Rindone, 2000 Mazieres, 2001 Reginster, 2001		--
EULAR, maluc, 2005	Lievenge, 2002	--	--	McAlindon, 2000 Leeb, 2000 Towheed, 2001		--
SER, 2005		--	--	Reginster, 2001 Pavelka, 2002		--
OARSI, 2007	Messier, 2004 Christensen, 2005	--	--	Clegg, 2006 Uebelhart, 2004 Herrero, 2007	Soeken, 2002	--
OARSI, 2008	Lievenge, 2002 Messier, 2004 Christensen, 2005 Christensen, 2007	--	--	Towheed, 2005 Richy, 2003 Vlad, 2007		--
OARSI, 2010	Christensen, 2007 Jamtvedt, 2008	--	--	Clegg, 2006 Herrero, 2007 Vlad, 2007 Rosendaad, 2008		--

ACR, 2012	Christensen, 2007	--	--	Towheed, 2005 Clegg, 2006 Vlad, 2007 Reichenbach, 2007 Wandel, 2010		--
OARSI, 2014	Christensen, 2007			Towheed, 2005 Reichenbach, 2007 Hochbert, 2008 Lee, 2010 Wandel, 2010 Palma, 2011		

**6.1.4 Actualització de les recomanacions.** A partir de la data de la darrera referència considerada per cada complement, s'ha portat a terme una cerca d'articles de qualitat que permetin actualitzar les recomanacions. En la següent taula es mostren els articles revisats (autor, any, tipus d'estudi) per completar la revisió.

**Taula 8:** Articles que han permès actualitzar les recomanacions.

	Pèrdua pes	Vit. C	Vit. D	SG i SC	SAM	ASU	$\omega 3$
Data darrera publicació considerada	2007	2003	2007	2011	2007		2000
Nous estudis inclosos	Jiang, 2011 (RS-MA) Brosseau, 2011 (GPC) Ilieva, 2013 (RS) Messier, 2013 (ECA) Maly, 2014 (R) Lim, 2014 (RS)	Wang, 2007 (C) Frances, 2009 (C) Peregoy, 2011 (C) Lopez, 2012 (R) Gallagher, 2014 (RS)	Breijawi, 2009 (R) Ding, 2009 (C) Cao, 2013 (RS) Jiang, 2013 (ECA) Sanghi, 2013 (ECA) Gallagher, 2014 (RS)	Wu, 2013 (MA) Nelson, 2014 (RS) Eriksen, 2014 (MA)	Gregory, 2008 (R)		Resenbaum, 2010 (R) Henrotin, 2011 (RS) Gallagher, 2015 (RS)

**Llegenda:** C: Estudi de Cohort. ECA: Estudi Controlat Aleatoritzat. GPC: Guia de Pràctica Clínica. R: Revisió. RS: Revisió Sistemàtica. RS-MA: Revisió Sistemàtica i Metanàlisi.

## 6.2 Teràpia nutricional per reduir el pes, en cas d'obesitat i de sobrepès.

### 6.2.1 Índex de Massa Corporal (IMC) i osteoartritis

A nivell del genoll, un augment moderat de l'IMC, inclús dins d'un rang de pes normal, es relaciona de manera significativa amb un major risc de patir OA. En tots els individus, el risc de patir d'OA augmenta a l'incrementar-se l'IMC (7,62,105).

Pel contrari, el fet de controlar el sobrepès pot reduir la càrrega articular en l'OA (106,107). Si els individus amb IMC>25 redueixen el seu pes en 5 Kg (equivalent a 2 unitats de l'IMC), o fins que el seu IMC es trobi dins del rang de normalitat recomanada, es disminueix la probabilitat de patir OA de genoll en un 50% en homes i en un 25% en dones (62,108).

En un estudi de cassos i controls (62), es va determinar que en els individus que presentaven un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, el risc de patir OA de genoll era de 6.8 vegades més alt que en els individus control, amb un pes normal.

En un estudi de seguiment a 36 mesos (109), es va practicar RMN en pacients amb OA però sense dolor i sense canvis radiogràfics d'OA. Els resultats van demostrar que els individus obesos o amb sobrepès presentaven canvis més severos de degeneració del cartílag articular i major progressió de les lesions del cartílag.

En un altre estudi de seguiment observacional (el 78% dels participants va ser seguits durant 2 anys) i sense intervenció (110), es va avaluar l'associació entre un canvi de pes significatiu i un

canvi en els símptomes del genoll (dolor, rigidesa i funció) en 250 individus que a l'inici de l'estudi no patien cap malaltia musculoesquelètica important. Es pretenia determinar si els efectes produïts diferien en individus obesos i que patien OA. Al final de l'estudi es va constatar que el 30% dels individus van perdre  $\geq 5\%$  del pes que tenien inicialment; el 56% d'individus van mantenir-se en un pes estable (pèrdua o guany  $< 5\%$  del pes inicial), i el 14% van guanyar  $\geq 5\%$  del pes que tenien inicialment. Aquells individus que van augmentar  $\geq 5\%$  el seu pes corporal basal, van presentar o incrementar el dolor i la rigidesa articular i van veure disminuïda la seva funció de manera més significativa que en aquells que ja eren obesos des de l'inici. En canvi, la pèrdua de pes es va associar a una reducció del dolor, de la rigidesa i millora de la funció.

Una RS-MA (111), pretenia avaluar, en individus de 50 anys o més, la possibilitat d'iniciar OA de genoll pel fet d'estar exposat a diferents factors de risc. Va determinar com a principals factors associats, en ordre creixent, el gènere femení, el sobrepès, l'obesitat i haver patit una lesió prèvia de genoll. Es conclou que, sent el sobrepès i l'obesitat factors modificables, són considerats els de major interès per tal d'identificar i abordar als pacients amb risc de desenvolupar o incrementar el dolor de genoll.

Una darrera RS (112) amb l'objectiu de determinar si, en pacients pre-artròsics i osteoartrítics asimptomàtics, l'obesitat i altres factors sistèmics estan associats amb les lesions de medul·la òssia.

### 6.2.2 Pèrdua de pes i osteoartritis

Malgrat que fins fa uns anys hi havia una falta d'evidència basada en estudis seriosos per recomanar els beneficis del control i la pèrdua de pes (15), aquest és un element aconsellat des de fa temps, tant en la prevenció com en el tractament de l'OA de genoll i de maluc (2,5,9,12,13,17,53,60,113–116).

La idea repetida que el fet de perdre pes pot disminuir el dolor i alentir el progrés de la malaltia es basa en l'estudi de McGoeys (117). En l'apartat de discussió es fa la següent reflexió: "és conegut que durant les activitats normals de la vida diària, les forces que actuen sobre l'esquena representen de 2 a 3 vegades el pes corporal (d'acord amb Nachemson, 1966), les forces que actuen sobre els malucs són 2 a 4 vegades el pes del cos (d'acord amb Pauwels 1976) i les forces que travessen els genolls són de 2 a 5 vegades el pes del cos (d'acord amb Maquet 1976). Per això, la pèrdua de pes és un pas lògic per disminuir el dolor en aquestes articulacions, a més d'alentir la progressió de l'OA". En aquest estudi es va concloure que, després del perdre pes, el 89% dels pacients van experimentar alleujament del dolor en una o més articulacions. No obstant, al comparar l'alleujament del dolor entre els que van perdre una quantitat moderada de pes i aquells que en van perdre molt, no hi va haver diferència estadística.

Si bé la pèrdua de pes té com a efecte una disminució dels símptomes, no hi ha suficient evidència que pugui alentir la progressió de la malaltia. Des de fa anys, es disposa d'informació (59) que suggereix que la millora simptomàtica en l'OA de genoll està més relacionada amb una reducció en el percentatge de greix corporal que amb la reducció global del pes corporal.



En una de les revisions de l'OARSI (16), es consensua la pèrdua de pes com una modalitat terapèutica recomanada en 13 de les 14 GPC revisades per l'abordatge de l'OA de l'extremitat inferior. Per aquest motiu, adquireix un nivell de consens del 100% entre els experts

En canvi, en una revisió un any més tard de la mateixa institució (109), on es revisen de 23 GPC, la pèrdua de pes no s'identifica como una recomanació universal ja que només apareix en 14 de les guies, rebaixant el nivell d'evidència i d'acord entre els experts.

En aquests documents també es calcula, a partir d'estudis de qualitat, la *mida de l'efecte* (probabilitat de produir un canvi després d'una intervenció) a partir de dos publicacions (107,118) obtenint un valor petit (0.13) pel dolor i un valor moderat (0.36) per la reducció de la rigidesa. Això permet als experts d'aquesta GCP anunciar, en una de les 25 recomanacions que proposa, "que els pacients amb OA de genoll i de maluc, que presenten sobrepès, haurien de ser encoratjats a perdre pes i a mantenir el seu pes en un nivell baix", amb una força de recomanació del 96% i un nivell d'evidència la. Aquesta recomanació es fonamenta a partir de dos ECA d'alta qualitat (107,118), i d'una RS-MA (119), conclouent que en cas d'una OA de genoll s'hauria d'aconseguir una pèrdua de pes >5% en un període de 20 setmanes.

Un d'aquests ECA (107), és un estudi en una població, majoria de dones, de 62 anys de mitjana i un IMC mitjà de 36. En aquesta publicació es descriu com una reducció del pes corporal del 10% permet una millora del 28% en la funció articular. El major interès d'aquest estudi radica en la constatació de que els canvis assolits (dolor i funcionalitat), gràcies a la pèrdua de pes, es donen només després de 8 setmanes d'iniciar les mesures dietètiques. Això porta a la conclusió que, una dieta hipocalòrica és una mesura que caldria que fos considerada en tot pacient amb simptomatologia derivada d'OA de genoll o maluc.

Un aspecte de gran interès a tenir en compte és el fet que varis estudis (5,106,116,120), alguns valorat com d'alta qualitat (113,118,121), suggereixen que en adults grans amb sobrepès i obesos, amb OA de genoll, la pèrdua ponderal aconseguida amb la combinació d'una dieta hipocalòrica juntament amb exercici moderat, sempre respectant l'articulació, proporciona principalment millora en el dolor (116), però també una millora raonable en la funció i la mobilitat a llarg termini.

Malgrat disposa d'aquesta informació validada, l'aplicació d'aquesta recomanació requereix de la implicació del pacient i del professional. Un estudi observacional (122) mostra que intervencions considerades com a bàsiques per l'abordatge del dolor de genoll en adults grans, com són recomanar exercici adaptat, pèrdua de pes i educació per la salut, si és necessari, amb informació escrita, són poc utilitzades en aquesta població.

La darrera GPC basada en el treball del Grup d'Ottawa (123) suggereix efectes beneficiosos combinant activitat física i programes dietètics en pacient obesos afectat d'OA, malgrat constata que no es disposen de proves convinents en relació a l'efecte d'una pèrdua de pes del 5% en l'alentiment de la progressió de l'OA de maluc o genoll. Aquesta revisió suggereix que els programes d'activitat física i la dieta són beneficioses, especialment per a l'alleugeriment del dolor i en la millora de la funcionalitat per a adults amb OA que són obesos o tenen sobrepès. El Grup d'Ottawa, comparant l'efecte de l'activitat física per si sola, la dieta sola, l'activitat física combinada amb la dieta i els grups de control, va ser capaç de demostrar que la intervenció consistent en activitat física més dieta produeix els resultats més beneficiosos.

En aquesta línia, un ECA (124) constata que entre els adults més grans de 55 anys, amb sobrepès i obesos amb OA de genoll dolorosa, després de 18 mesos de tractament, els participants que bé havien seguit una dieta intensiva de reducció de pes, o bé havien seguit la dieta conjuntament amb un programa d'exercicis, presentaven una major pèrdua de pes i una major reducció en els nivells d'un biomarcador analitzat (IL-6) que aquells que només havien realitzat exercici.

La Unió Europea de Metges Especialistes (UEMS) (125), basant-se en la mateixa literatura, considera que hi ha un alt nivell d'evidència sobre l'efectivitat de la reducció de pes i de l'exercici en el tractament de l'OA de genoll. En canvi, constata que en cas d'OA de maluc les recomanacions de reduir el pes estan basades en l'opinió d'experts.

Per últim, les dades obtingudes d'un estudi de cohort al llarg de 3 anys (126), en 1410 individus amb OA de genoll simptomàtica, van suggerir que existeix una relació dosi-resposta entre els canvis en el pes corporal i els canvis en el dolor i la funció. El llindar per aquesta resposta s'estableix en canvis de pes superiors al 10%.

La darrera publicació que s'ha inclòs (127) és una revisió canadenca en la que es conclou que l'evidència apareguda a partir del 2013 permet suggerir que els pilars de la rehabilitació per a les persones amb OA, tant de genoll com de maluc, ha de ser l'exercici combinat amb una dieta orientada a baixar pes. Aquestes dues intervencions milloren els marcadors de la malaltia, com són el dolor, la funció física i la salut en general.

En relació a l'OA de maluc, la recomanació de que cal perdre pes i mantenir-lo a un nivell inferior a l'inicial, es basa en l'opinió d'experts i l'evidència obtinguda en un estudi cas-control que relaciona obesitat i OA de maluc (53). Però també en dues RS-MA. En la primera (119) s'estableix una evidència moderada de l'associació positiva entre obesitat i el desenvolupament d'OA de maluc. I en la segona (128) es posa de manifest que un increment de l'IMC té un efecte positiu en la susceptibilitat de patir OA de maluc, sense variacions entres sexes.

Les raons per les quals la pèrdua de pes ser beneficiosa en pacients amb OA, són dues. La primera és una raó mecànica: la pèrdua de pes pot provocar una disminució de la quantitat de moviments interns del genoll, amb un efecte positiu sobre els músculs i altres teixits tous que creuen l'articulació (118); aquest fet probablement comporta una menor exigència sobre els músculs en la seva funció d'estabilització. Cal esperar, doncs, que una pèrdua de pes redueixi la càrrega articular, contribuint a una disminució en la degradació del cartílag, alentint la seva progressió i, a la vegada disminueixi el dolor i millori la funció i la qualitat de vida. Aquesta idea queda avalada per un estudi (129), que estableix una associació entre la pèrdua de pes i les càrregues directes que reben els diferents elements articulars del genoll. S'observa que per cada unitat de pèrdua de pes, hi ha associada una reducció aproximada de 4 vegades la càrrega que s'exerceix sobre el genoll durant les activitats diàries.

La segona raó és metabòlica. La pèrdua de pes pot implicar un efecte antiinflamatori en el tractament de l'OA, degut a que la reducció de la massa de greixos provoca la presència de menys mediadors inflamatoris en el teixit adipós (6).

## 6.3 [Vitamina C](#)

Tot i que el reconeixement que diversos factors nutricionals influeixen en el manteniment de la salut òssia i articular, l'evidència que dona suport específic a l'ús de vitamines en la teràpia de l'OA encara no ha estat convincent (11). Malgrat això, els suplementos nutricionals de vitamines són una les opcions més freqüentment utilitzades entre els pacients que escullen alternatives a les mesures farmacològiques habituals.

Una d'ells és la vitamina C (VitC). Sent hidrosoluble, l'organisme no la pot emmagatzemar i cal reposar-ne els nivells a través d'una ingesta diària d'aliments o de suplementos.

En la documentació utilitzada per aquesta revisió, en cap GPC apareix una referència a la VitC. En canvi, hi ha diverses referències en els manuals de nutrició, de les quals les de major interès es revisen a continuació.

### 6.3.1 [Vitamina C i cartílag](#)

L'interès de la VitC relacionada amb el cartílag es basa tant en el seu paper en la biosíntesi de col·lagen i de proteoglicans, com en les seves propietats antioxidants (130).

1. [Paper en la síntesi de cartílag](#) (4,7,8,131). La VitC juga diverses funcions en la biosíntesi de molècules del cartílag. És necessària, com a cofactor enzimàtic, en la síntesi de fibres de col·lagen tipus II, així com en la d'altres substàncies del teixit connectiu (com és són els proteoglicans i l'elastina). El dèficit de VitC pot provocar un deteriorament en la producció de cartílag així com en la seva qualitat biomecànica.

La VitC també és un portador de sulfat col·laborant en el manteniment de la formació de glicosaminoglicans (70). Això pot ser rellevant en l'etiologia de l'OA atès que l'esgotament dels proteoglicans sulfatats de la matriu és una de les primeres expressions d'OA, que conduirà progressivament a la degeneració del cartílag.

En una revisió recent (132) sobre les intervencions nutricionals per prevenir i tractar l'OA, es comenta que encara que es disposen de proves clíniques limitades en éssers humans, hi ha dades *in vitro* i en models animals que demostren que la VitC estimula el metabolisme dels condrocits, del col·lagen i la síntesi de proteoglicans, actuant com a condroprotectors.

2. [Paper com a antioxidant](#). Pel fet de la naturalesa extracel·lular de les ROS, relacionades amb el dany articular, i les característiques aquoses de l'entorn intraarticular, és previsible que un agent hidrosoluble com és la VitC pugui tenir efectes beneficiosos en la captació de radicals, especialment en situacions on s'incrementa el seu nombre, com és l'OA (133). Com a antioxidant, actua en qualitat de cofactor de nombrosos enzims implicats, entre altres funcions, en la biosíntesi de col·lagen, i com "atrapador" d'una gran varietat de ROS i del nitrogen en mitjà aquós, tant a nivell intracel·lular com extracel·lular.

### 6.3.2 [Vitamina C i osteoartritis](#)

Ja s'ha comentat que del coneixement del paper de la VitC en la fisiologia del cartílag articular, es desprèn que una deficiència relativa pot afectar tant a la producció de cartílag com també la seva qualitat biomecànica (131). Per tant, la deficiència de VitC pot ser un factor de risc en el desenvolupament

lupament de l'OA, hipòtesi que condueix a la possibilitat de la utilització de suplementos d'aquesta vitamina tant en la prevenció primària o com per una intervenció terapèutica en cas d'OA establerta. Alguns autors (7) arriben a considerar la VitC com un recurs nutricional en front de l'OA, amb un probable paper tant en la regeneració del cartílag com en la disminució de la degradació.

En diverses publicacions (4,7,8,131) es fa referència a estudis en models experimentals de cultiu de condrocits humans afectats d'OA, en els quals l'addició de VitC produeix una disminució del nivell de agregans, enzims responsable de la degradació de proteoglicans. També s'observa que la VitC incrementa significativament la biosíntesi de proteoglicans tant en el cartílag normal com en el cartílag amb OA, suggerint que pot ajudar en la reparació articular.

En la mateixa línia, assajos en models animals han posat en evidència que l'addició de suplementos de VitC redueixen la magnitud del dany tissular del cartílag a través d'una disminució dels nivells dels enzims de degradació i un increment de la síntesi de col·lagen tipus II i de proteoglicans, malgrat que l'efecte condroprotector es considera discret.

Des de fa temps (133) hi ha una relació establerta entre l'OA i diverses vitamines (A, C, D i E) les quals tenen un paper important en la modulació de l'estrès oxidatiu, participant en la resposta immune i contribuint a la diferenciació cel·lular.

La publicació més referenciada en diferents manuals (4,7,8,11) és la de McAlindon (134), estudi epidemiològic de cohort conegut com *Framingham OA cohort study*. En aquest estudi, amb un seguiment de 640 individus, no es va trobar una associació significativa entre els nivells de VitC i la incidència radiològica d'OA de genoll. No obstant, es va posar en evidència que, independentment del nivell inicial d'OA radiològica, els individus que prenen una ingesta alta de micronutrients, especialment de VitC (de 120 a 200 mg/dia), presentaven un risc 3 vegades menor de pèrdua de cartílag i de progressió de la malaltia, comparat amb aquells que en prenen menys. A més, els individus que prenen altes dosis de VitC també havien reduït la probabilitat de desenvolupar dolor de genoll. Malgrat això, no es va identificar una disminució en la incidència d'OA de genoll entre els que prenen VitC i els que no. Malgrat ser un referent, a aquests resultats se'ls considera que pateixen una limitació metodològica consistent en que el nivell de VitC va ser mesurat tan sols en un moment donat de temps.

Aquest tipus de valoració es repeteix en un altre estudi (135) en el qual es realitza un seguiment al llarg de 30 mesos a pacients amb OA, la majoria homes. Avalua la relació entre la ingesta de VitC i el dolor de genoll, conclouent que els individus que estaven en el tercil baix d'ingesta tenien més dolor de genoll, comparats amb aquells que estaven en els tercils mitjos o alts.

Malgrat que en diferents manuals de nutrició es fa referència a que la informació disponible suggereix que la VitC pot tenir un efecte beneficiós en l'OA, les recomanacions no tenen un total acord. Un estudi en models animals (136) va presentar uns resultats sorprenents. Es van avaluar els efectes de la suplementació de tres dosis diferents de VitC en el desenvolupament *in vivo* d'OA de genoll espontània en un model animal (conillets d'índies), al llarg de 8 mesos. Es va observar que els conillets que van rebre dosis altes de VitC durant els 8 mesos, van patir una afectació més gran d'OA, i van presentar més símptomes d'OA que els que van rebre dosis baixes o moderades. Aquests resultats van representar una contradicció a altres publicacions prèvies que indicaven que grans dosis de VitC podrien protegir contra l'OA.

En un estudi (137) de seguiment a 10 anys d'adults sans, de mitjana 58 anys, sense lesions identificables per RMN d'OA de genoll a l'inici de l'estudi, es va avaluar, a través d'un qüestionari de freqüència alimentària, la ingesta de vitamines, antioxidants i de fruita. No es va determinar cap associació entre una ingesta alta de VitC i el volum o els defectes del cartílag, però sí amb un risc menor de lesions de medul·la òssia i una reducció de l'àrea afectada.

En relació a la capacitat de reduir la progressió de l'OA, un estudi de cohort (31), promogut per *The Arthritis Research Institute for America*, va fer el seguiment al llarg de varis anys a una població nombrosa d'homes i dones, de més de 40 anys. Entre els individus que van prendre suplementes de vitamines (inclosa VitC), aquells que no presentaven signes inicials d'OA de genoll, tenien 12% menys de probabilitat de desenvolupar OA, i els que sí en presentaven, tenien un 7% menys de probabilitat de progressar en la seva OA de genoll que els individus que no havien pres cap suplement de vitamines.

En un altre estudi de cohort (70), amb un seguiment entre 6 i 7.5 anys, es va avaluar l'associació entre la suplementació amb VitC (exclosos el qui prenen multi vitamines) i la incidència i progressió radiològica de l'OA de genoll en una ampla mostra d'homes i dones, majors de 40 anys. En els 866 individus que en el moment d'ingressar en l'estudi estaven lliures de signes radiològics d'OA, un 39% van desenvolupar OA durant el període d'observació. En aquest grup es va quantificar el paper dels suplementes de VitC en la incidència futura d'OA, constatant que aquells individus que van prendre suplementació de VitC, eren 11% menys propensos a desenvolupar OA de genoll que aquells individus que no n'havien pres. Aquestes dades suggereixen que els suplementes de VitC pot ser beneficiosos en la prevenció de l'OA de genoll.

Per altra banda, entre els 157 individus que en el moment d'ingressar en l'estudi presentaven signes radiològics d'OA, un 32% van experimentar una progressió de l'OA durant el període d'observació. En ells, es va analitzar una possible influència dels suplementes de VitC sobre la progressió de l'OA, amb la conclusió que la presa de suplementes de VitC no va mostrar a un paper protector de la VitC en la progressió de la malaltia.

En la RS publicada més recentment (138), es conclou que de la literatura actual no es pot concloure suficient evidència per donar suport o refutar l'ús de la VitC per a la prevenció de l'OA, degut a una manca d'estudis de qualitat metodològica.

### [6.3.3 Recomanacions de Vitamina C](#)

Les fonts alimentàries de VitC són molt extenses en la naturalesa (8,139). Es troba sobretot en aliments d'origen vegetal: totes les fruites i verdures la contenen en major o menor quantitat.

D'una manera general, la quantitat diària recomanada (QDR, o RDA de l'anglès *recommended daily allowance*) per les vitamines està establerta per grups de població sana, diferint per a cada individu en funció de l'edat, sexe i altres variables com exercici físic, consum de tabac o factors dietètics, etc.

La QDR per la Vit C (130,132,139) per edat i sexe és, en homes  $\geq 20$  anys, 90 mg/dia, i en dones  $\geq 20$  anys, 70 mg/dia. Cal augmentar la ingesta en situacions en les que existeix una major despesa d'aquesta vitamina, cas d'individus fumadors o alcohòlics (pot augmentar les seves necessitats fins a un 30%), o en persones que realitzen intensa activitat física.

La seva absorció ràpida en el tracte intestinal és un procés saturable i depèn de la dosi. A més, de manera similar a altres antioxidants hidrosolubles, la VitC presenta taxes ràpides d'excreció i eliminació. Si s'augmenta la ingesta per la dieta, també augmenta, de manera proporcional, la seva excreció via renal. Cal tenir en compte, però, que estan descrits efectes adversos deguts a una ingesta elevada, raó per la qual s'ha fixat pels adults un límit superior tolerable d'ingesta de 2.000 mg/dia. Per aquestes raons, resulta recomanable consumir VitC en baixes dosis però amb més freqüència, com seria unes 3 dosis al dia de 250 a 500 mg.

Degut a que la suplementació amb VitC ha demostrat efectes beneficiosos en algunes malalties degeneratives o cròniques, s'ha suggerit en aquestes condicions l'augment de la QDR fins als 1.000 mg/dia, però en varies preses al dia de 250 a 500 mg. Cal acompanyar-ho d'una dieta rica en fruites i vegetals i recordar que una dieta que inclogui 5 porcions de fruita i vegetals al dia, proporciona 200 mg/dia de vitamina C.

#### 6.4 Vitamina D

La vitamina D (VitD) està present en l'alimentació sota dues formes (139–142): la **vitamina D2, ergocalciferol o ercalciol** i la **vitamina D3, colecalciferol o calciol**.

La vitamina D2 es troba de manera natural o afegida en alguns aliments vegetals o animals.

La principal font de vitamina D3 és la síntesi endògena produïda a nivell de la pell per acció de la irradiació ultraviolada B proporcionada pel sol. Es realitza a partir de l'ergosterol, un intermediari de la síntesi del colesterol, present en les membranes de les cèl·lules de la dermis i de l'epidermis. L'energia proporcionada pels raigs UVB permet que es transformi en **colecalciferol o vitamina D3**, una prohormona, que no és biològicament activa sinó que és alliberada a la circulació sanguínia i es convertirà en una hormona activa a través de dos hidroxilacions, la primera al ronyó i la segona al fetge (139,140).

Malgrat aquest doble origen (endogen i exogen), globalment la població presenta una forta deficiència o insuficiència de VitD (140). Això s'explica en part pels pocs aliments rics en VitD i pel seu consum relativament baix. D'altra banda, si la neosíntesi cutània ha estat durant molt temps considerada com la manera que podria cobrir del 50 al 70% de les necessitats de vitamina D, una sèrie de factors fortament lligats a l'estil de vida actual, ha portat a que aquesta síntesi en la pell tingui una tendència marcada a disminuir. Alguns estudis (143) consideren que l'aportació de la síntesi endògena s'ha rebaixat fins a cobrir tan sols el 10-25% de les necessitats diàries.

El nivell sanguini de 25-hidroxivitamina D, 25(OH)D, és el millor marcador del nivell de VitD. Quan la taxa sèrica de 25(OH)D és superior a 30 ng/mL, el nivell de VitD es pot qualificar d'òptim. Així, 30 ng/mL és considerat com el llindar per sota del qual apareix un hiperparatiroidisme secundari a la hipovitaminosi D, implicant una remodelació òssia accelerada i una disminució de la densitat mineral òssia. Encara que no hi ha consens absolut, es parla d'insuficiència, quan la taxa de 25(OH)D es troba entre 10 i 30 ng/mL; es parla de carència, quan la taxa és inferior a 10 ng/mL (140).

### 6.4.1 [Vitamina D i cartílag](#)

Si bé és ben conegut el paper de la VitD en l'homeòstasi del calci i el manteniment de la salut òssia, és menys conegut el seu paper en la funció muscular i el sistema immune. Tant la pròpia vitamina D com el seu receptor (VDR) són importants reguladors del sistema immunitari, així com de la regulació del metabolisme del calci i de les funcions cel·lulars de l'os (144,145).

La presència del VDR ha estat identificada en més de 30 teixits, diferents a les cèl·lules òssies (146), com són els condrocits, les cèl·lules de la sinovial, les cèl·lules musculars o els monòcits i macròfags. Atès que els VDR estan presents en condrocits, la hipovitaminosi D pot reduir la resistència a la tensió del cartílag i per tant pot jugar un paper en la patogènesi de l'OA (147).

La VitD ha mostrat efectes sobre nombroses malalties metabòliques, degeneratives, inflamatòries i autoimmunes, entre elles les disfuncions del cartílag.

A nivell del sistema immunològic, un compost derivat de la vitamina D3 actua como a un modulador, prevenint l'excessiva expressió de citocines inflamatòries i augmentant l'esclat oxidatiu potencial del macròfags (148). A nivell del cartílag, sembla que la VitD és capaç d'estimular als condrocits en la síntesi de proteoglicans. Aquest efecte es va investigar en l'estudi de cohort sobre l'OA, conegut com estudi Framingham (149), en el que es va observar que un de cada tres individus amb ingestes mitges o baixes o amb concentracions baixes del VitD, tenia un major risc de progressió de l'OA, malgrat no es va correlacionar aquest dèficit amb la incidència d'OA.

S'estima que prop d'1 bilió de persones a tot el món tenen deficiència de VitD (150). En base a diversos treballs d'investigació, la falta d'exposició al sol i, sobretot, uns nivells baixos de VitD en sang, s'han associat a un increment de risc de patir OA de genoll.

Tot i que la insuficiència de VitD té una influència sobre la qualitat de l'os i s'ha relacionat amb l'osteoporosi i les fractures en individus adults grans, el seu paper com a factor de risc de desenvolupament o progressió de l'OA segueix sent controvertit (101,149,151,152), amb informació sovint contradictòria. Si bé l'administració de VitD sembla estimular la maduració del condrocit del cartílag en cultiu, el seu real efecte sobre el cartílag articular *in vivo* es desconeix.

### 6.4.2 [Vitamina D i osteoartritis](#)

Diversos estudis epidemiològics, tant en clínica humana com en animals d'experimentació, suggereixen que la VitD pot estar involucrada en la prevenció i el tractament de l'OA. Mostren una relació entre els valors de VitD en sang i la progressió de l'OA de genoll: nivells sèrics baixos de VitD poden afavorir la progressió d'OA i alterar la capacitat de l'os per respondre de manera òptima als processos degradatius de l'OA (149,153).

A partir d'una de les teories de la patogènesi de l'OA, que proposa un desequilibri en la remodelació de l'os subcondral com la causa d'inici del procés degeneratiu, i coneixent el paper de VitD en la renovació òssia, s'ha suggerit que uns nivells insuficients d'aquesta vitamina poden estar relacionats amb canvis en l'os subcondral. Aquests canvis poden tenir un paper en l'aparició i progressió de les lesions del cartílag (154).

Un altre estudi (155) que avalua la prevalença de la deficiència de VitD en individus amb OA, revela una alta prevalença de nivells baixos de VitD en pacients amb OA de genoll. Com s'ha comentat, els individus amb nivells sèric de VitD, en els tercils mig o baix (149), presenten un risc de progres-

sió de l'OA tres vegades més gran. Aquest nivell baix també prediu el creixement d'osteòfits i pèrdua de l'espai articular (149,156).

Diversos estudis en individus amb OA, nivells insuficients de VitD han mostrat efectes adversos en la renovació del cartílag articular i s'han associat amb més dolor de genoll i majors limitacions funcionals (157). Per contra, els resultats de dos estudis de cohorts longitudinals (158) no va trobar cap associació entre la concentració de 25(OH)D i un empitjorament en l'estretament de l'espai articular o amb la pèrdua de cartílag.

En una publicació recent (159) basada en la valoració de pacients diagnosticats d'OA primària de genoll, es va comprovar que la hipovitaminosi D és prevalent entre aquesta població, i que presenta una correlació positiva tant per l'osteoporosi com per l'OA. En base a resultats semblants que suggereixen una associació significativa entre la presència de nivells sèrics baixos de 25(OH)D i OA de genoll en individus menors de 60 anys, algunes publicacions (160) recomanen mesurar els nivells en sang de 25(OH)D en qualsevol pacient amb símptomes suggestius d'OA de genoll, particularment en les etapes inicials de la malaltia.

Però altres estudis que han investigat l'associació entre el nivell sèric de VitD i diversos paràmetres de l'estructura articular van proporcionar dades inconsistents. Dos d'ells no van mostrar una relació entre el nivell de sèrics de VitD i els marcadors d'OA avaluats, com l'estretament de l'espai articular i/o el volum de cartílag a nivell del genoll o del maluc. (151,161)

Per altra banda, altres publicacions consideren que el nivells de VitD no guarden relació amb el risc de pèrdua de cartílag o d'espai articular en pacients amb OA de genoll (158), malgrat aquest resultat podria explicar-se pel fet que la població d'aquest estudi era més jove que la població dels dos anteriors.

En un estudi transversal (162) que avaluava la relació entre els nivells sèrics de 25(OH)D en pacients afectats d'OA de genoll primària, va concloure que malgrat la majoria dels pacients presentaven un dèficit de VitD, el nivell de 25(OH)D no estava relacionat amb la severitat de l'OA ni amb la valoració funcional del pacient. A més, la suplementació de VitD no es va trobar associada a canvis estructures de l'OA ni amb la severitat del dolor (163).

Una RS recent (164), tenia com a objectiu revisar l'evidència de l'associació entre els nivells de 25(OH)D i l'OA i l'efecte de la suplementació amb VitD sobre l'OA. Va incloure la literatura publicada entre gener 1980 y juny 2012. Segons els autors, la baixa qualitat metodològica dels estudis seleccionats només va permetre realitzar una síntesi de la millor evidència. Va concloure que hi ha proves insuficients o limitades que permetin establir associació entre 25(OH)D i OA de maluc o mans. En el cas d'OA de genoll, sembla que el 25(OH)D està implicat en els canvis estructurals de la malaltia més que amb els símptomes. Es va trobar evidència moderada que relacioni nivells baixos de 24(OH)D amb un increment de la progressió radiològica de l'OA.

Una altra RS (165) va utilitzar un sol ECA (166) per avaluar l'efecte de dosi de 50 µg/dia de VitD (2.000UI) en dones afectades per OA primària i IMC >30. Conclou que no es va identificar un efecte significatiu de la VitD en l'estructura articular dels pacients amb OA. Tampoc es van observar diferències significatives en la reducció del dolor del grup que prenia la vitamina versus el grup placebo.



Un ECA (101) avalua l'efecte de la vitamina D i la seva capacitat per provocar canvis en diferents paràmetres (dolor, funcionalitat i marcadors bioquímics) d'individus afectats per OA de genoll i hipovitaminosi D. El grup experimental va rebre VitD en forma de grànuls de colecalciferol, a una dosi de 60.000 UI/dia durant 10 dies, seguit per una dosi idèntica un cop al mes, durant 12 mesos. Els resultats van suggerir un benefici modest però estadísticament significatiu amb l'ús de la VitD en els individus afectats per una OA de genoll i amb deficiència d'aquesta vitamina. Malgrat tot, aquest estudi no respon a alguns dubtes (167): no permet generalitzar els resultats a tots els pacients afectat amb OA (els de l'estudi, presentaven hipovitaminosi D); cal un seguiment a més llarg termini per determinar si la millora es manté en el temps; no permet descartar que característiques com la raça, l'ocupació i la densitat òssia, no puguin influir; no té en compte el diferent grau d'afectació de l'OA de genoll com a variable i, per tant, no té en consideració que diferents graus d'OA de genoll poden respondre diferent a aquest tractament.

### [6.4.3 Recomanacions Vitamina D](#)

Generalment un individu obté el 90% de VitD a través del sol i el 10% restant dels aliments.

#### [6.4.3.1 Origen exogen.](#)

La QDR es dona en micrograms ( $\mu\text{g}$ ) de colecalciferol o en unitats internacionals (UI). Un microgram de colecalciferol és l'equivalent de 40 UI (139).

En general, la QDR és de 5-10  $\mu\text{g}$  o 200-400 UI/dia. La *Nutritional Academy of Sciences* ha actualitzat una ingesta adequada a 10  $\mu\text{g}$  (400 UI) per a persones entre 51 i 70 anys; i de 15  $\mu\text{g}$  (600 UI) per a individus de més de 70 anys (139). En general, no està indicat l'administració de suplementos més gran que la QDR (139).

Malgrat això, en diferents països les dosis recomanades són força variables i són sovint revisades, amb tendència a incrementar les quantitats de referència.

La ingesta de VitD és problemàtica degut a que hi ha pocs aliments que en continguin de manera natural (139). Alguns d'ells són el greix de certs productes animals, com el rovell dels ous, el formatge, la llet, la mantega i els olis de fetge de peix (tonyina i salmó) i les despulles d'animals. També es troba, en petites quantitats, en la carn i el peix (salmó, sardines, arengada, vera). Els cereals, les hortalisses i les fruites no en contenen (148,168,169).

En diversos estudis realitzats en diferents països s'estima que, de mitjana, l'aportació alimentària en VitD en l'adult no arriba a cobrir l'aportació nutricional aconsellada. Per aquesta raó, en molts països, no en tots, alguns aliments estan enriquits amb VitD (amb un límit de 1,25  $\mu\text{g}/100\text{g}$ ). És el cas de la llet, la margarina i alguns cereals (140,169).

#### [6.4.3.2 Origen endogen.](#)

Si bé, els éssers humans obtenen la major part de la VitD de l'acció de la llum del sol (169), des de fa temps que es coneix que la seva síntesi endògena està influenciada per diversos factors com són: l'estació de l'any, l'horari de l'exposició solar i la latitud (140).

També per altres paràmetres antropomòrfics com l'edat (la concentració de 7-dehidrocolesterol en les capes profundes de l'epidermis tendeix a disminuir amb els anys); la pigmentació de la pell (la melanina constitueix una pantalla solar natural, raó per la qual entre els individus de pell negra

hi ha més prevalença d'insuficiència de VitD); la massa grassa, com en l'obesitat o el sobrepès, la qual afavoreix una menor síntesi (140,170).

A més, certs factors lligats a l'estil modern de vida afavoreixen una producció de VitD insuficient. És el cas del fet que una majoria de les activitats diàries tenen lloc a l'interior, amb menor exposició solar; l'augment de l'ús de cremes solars, amb un alt índex de fotoprotecció (171). Es dona la paradoxa que en els països on la insolació és més important, com el nostre, hi ha més prevalença d'insuficiència de VitD degut als alts índexs de protecció solar (170,172)

Per tant, sabent que la part de la VitD aportada per l'alimentació és escassa i que les condicions actuals de vida en el nostre àmbit han condicionat la reducció de la neosíntesi, juntament amb una molt limitada capacitat d'emmagatzematge, permet entendre en gran mesura l'alta prevalença d'insuficiència de VitD (140).

Una de les mesures més importants a recomanar és fomentar l'exposició al sol, però a la vegada no augmentar el risc de càncer de pell, de tal manera que permeti obtenir els beneficis de l'exposició al sol, entre ells, la síntesi de VitD. D'acord amb les recomanacions de l'OMS, és suficient exposar la cara i els braços durant uns 30 minuts al dia durant l'època de baixa insolació o de 10 o 20 minuts durant l'estiu, evitant sempre les cremades. Aquests minuts són fàcils d'aconseguir en el nostre país, durant la primavera i l'estiu. Però el fred i la poca llum solar durant la resta d'estacions poden no garantir una producció suficient de VitD.

Es considera que l'exposició solar i una dieta equilibrada, excepte en el cas que els aliments estiguin fortificats de manera adequada, no ocasionarà una hipervitaminosi D; però els suplementes sí que poden provocar-ho. Un excés de VitD és potencialment tòxic. El nivell superior d'ingesta tolerable pels adults entre 19 i 50 anys és de 2.000 UI o 50 µg diaris. El sobre consum té com a conseqüència directa l'augment de l'absorció intestinal de calci, que pot portar a una hipercalcèmia. Però aquesta situació és molt rara, excepte en cas d'una hipersensibilitat a la VitD o en cas de hipoparatiroidisme (140).

Cal considerar una recomanació de prudència. Si bé existeixen raons per a que les persones sanes no utilitzin els suplementes de VitD, és adequat que els individus de risc, com els d'edat avançada, utilitzin suplementes, ja sigui en tabletes o en forma d'aliments fortificats, amb la intenció de complementar la ingesta dietètica habitual i obtenir de 10 a 15 µg (400 a 600 UI) diaris (139,172).

## 6.5 [Glucosamina i Condroïtina](#)

En els darrers anys, diversos estudis han demostrat que alguns compostos que formen part de la matriu del cartílag poden utilitzar-se per frenar o endarrerir el curs de l'OA, raó per la qual s'han denominat de manera genèrica fàrmacs d'acció simptomàtica lenta o SYSADOA (de l'anglès *Symtomatic slow acting drugs for osteoarthritis*); o també fàrmacs modificadors de la malaltia artròsica o DMOAD (de l'anglès *Disease modifying osteoarthritis drugs*). Se'ls hi atribueixen efectes beneficiosos sobre el cartílag articular, presentant una eficàcia global semblant als antiinflamatoris no esteroïdals (14,15), però una major seguretat (73).

En aquest grup s'inclouen compostos com l'àcid hialurònic per via intraarticular i el **sulfat de glucosamina** (SG) i el **sulfat de condroïtina** (SC) per via oral.

Hi ha una gran variabilitat a tot Europa en l'ús d'aquests medicaments i en la manera que són classificats (14). En alguns països es classifiquen com a suplementos alimentosos saludables, es poden adquirir sense recepta i són àmpliament auto administrats.

### 6.5.1 Glucosamina, Condroïtina i cartílag

- La **glucosamina** és un aminoàcid derivat de la glucosa que es troba a la membrana cel·lular de molts teixits humans i en molts mucopolisacàrids. La seva funció és servir d'element de construcció en la síntesi de substractius com els glicosaminocans i dels proteoglicans, entre altres. Per aquesta raó es considera que la glucosamina podria, a priori, ajudar a prevenir la degeneració del cartílag i tractar l'OA (7,9,173,174).

Com a suplement, la glucosamina està disponible en diferents formes (173). El SG és, fins ara, la més emprada en la majoria d'investigacions clíniques en las que s'ha posat en evidència un efecte més o menys positiu en cas l'OA, raó per la qual també és la forma oral més recomanada en l'actualitat (175).

- Les **condroïtines** són els glicosaminoglicans principals de les articulacions i el teixit conjuntiu humà i intervenen en la formació del cartílag a través de l'estimulació del metabolisme dels condrocits i de la síntesi de col·lagen i proteoglicans. Els enzims sinovials destructius són inhibits per la condroïtina (9). El SC és un component dels proteoglicans, amb la funció de manteniment de l'elasticitat del cartílag, la força i la massa. En els humans, el SC es genera a partir de derivats del SG (7,73).

### 6.5.2 Sulfat de glucosamina i osteoartritis

Aproximadament el 95% dels pacients amb OA del genoll responen bé al SG, i en el 60%, presenten una millora considerada excel·lent (4).

Sobre el paper que el SG pot tenir en el tractament de l'OA, existeixen opinions molt diverses, creant dubtes respecte a la seva efectivitat clínica (7).

El mecanisme d'acció que es proposa és un increment de la disponibilitat del substrat per la síntesi de proteoglican així com una acció antiinflamatòria i una disminució del dolor. La glucosamina estimula la síntesi de glicosaminoglicans i inhibeix la síntesi de diferents enzims com la col·lagenasa, l'agrecanasa i la fosfolipasa (176). D'acord amb diversos estudis, el SG ha mostrat que pot alentir la progressió de la pèrdua d'espai articular a nivell del genoll, sent considerat un agent modificador de la malaltia (4).

Mostra menys efectes adversos que els AINEs. Dos ECA (177,178) van avaluar l'efecte del SG comparat amb el ibuprofè a curt termini en pacients amb OA. Els dos van concloure que en les primeres dues setmanes el ibuprofè va ser més eficaç en la disminució del dolor; a les quatre setmanes el resultat va ser similar; però a les vuit setmanes, el SG va ser significativament millor.

Un altra ECA (179), on s'administrava SG versus placebo a pacients amb OA de genoll, en un període de 3 anys, el grup SG havia reduït la progressió mitja del dany del cartílag, no va presentar disminució significativa de l'espai articular, però sí una disminució del dolor i millora en la funció. No hi va haver diferències en la seguretat de les preses entre el grup SG i placebo.

Els efectes farmacològics de les diferents formulacions de la glucosamina, com el SG o l'hidroclorur de glucosamina (HG), no haurien de diferir tant ja que ambdós, un cops dissociats en el medi àcid de l'estómac, entren a la mateixa via metabòlica (180). Però els resultats dels assajos que han utilitzat HG solen donar resultats més homogenis que dels assajos que han utilitzat SG, més heterogenis. Aquest és el cas de l'estudi conegut com a *Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention (GAIT)*, patrocinat pel *National Institute of Health (NIH)* dels EUA (181), amb 1.583 pacients afectats d'OA. Es va comparar glucosamina en forma d'HG (1.500 mg/dia, 500 mg 3 cops/dia), SC (1.200 mg/dia, 400 mg 3 cops/dia) i la combinació d'ambdues, amb el celecoxib (200 mg/dia) i un grup placebo. Les conclusions van ser que el HG i el SC, sols o en combinació, no redueixen el dolor d'una manera efectiva en pacient amb OA de genoll. La combinació de HG i la SC va demostrar una millor resposta que el grup placebo, però sense ser estadísticament significativa (ja que més del 60% dels pacients que van rebre placebo també van mostrar un resultat positiu). Però, quan es van tenir en compte només els individus amb un nivell de dolor moderat/sever, la combinació HG+SC va disminuir el dolor, amb dades estadísticament significatives, evidenciant que aquesta combinació és més aconsellable que els dos productes per separat. Els pacients amb dolor alt que van rebre HG+SC van referenciar una reducció del dolor  $\geq 20\%$  respecte a la intensitat inicial, en comparació del 54% dels que van prendre placebo. No va ser així en el pacients amb un dolor de genoll d'intensitat lleu.

Cal assenyalar que els resultats d'aquest estudi, utilitzant HG, al comparar-los amb un altre que utilitzava la forma SG (182) van mostrar que, comparat amb el placebo, el tractament amb SG va obtenir resultats superiors, mentre que el tractament amb HG no els va obtenir.

Això posa en evidència que és important la formulació del producte. Sobre aquest aspecte cal destacar una RS-MA de la Cochrane (183), que actualitzava una anterior, a partir de ECA controlats amb placebo, sobre l'ús de la glucosamina en l'OA (amb independència de la formulació emprada), va demostrar que tan sols les preparacions de la marca *Rottapharm* amb 1.500 mg/dia havien produït efectes beneficiosos. No hi va haver millores significatives entre els individus que van utilitzar altres formulacions. Només els individus amb OA simptomàtica que havien pres la preparació d'aquest laboratori mostraven que la glucosamina havia estat superior al placebo en el tractament del dolor (millorant un 28%) i la discapacitat funcional (millorant un 21%).

En una RS-MA (184) es va detectar que els estudis sobre la glucosamina que havien estat patrocinats per la indústria, obtenien millors resultats que els estudis independents de la indústria, en els quals l'efecte trobat sobre el dolor fou molt menor. En un intent d'identificar els factors que podrien ser responsables de l'heterogeneïtat en els resultats dels assajos, es van obtenir dades que indicaven que no hi havia indicis clars que aquestes variacions fossin atribuïbles a diferències en el disseny o qualitat de l'assaig, sinó que les diferències més notables semblava estar relacionada amb la preparació de glucosamina que es va utilitzar, sent la SG de *Rottapharm* la que proporcionava millor efectes.

La R actualitzada de la Cochrane (185) va incloure 20 publicacions amb un total de 2.570 pacients. Va concloure que el SG es pot considerar eficaç i segur pel tractament de l'OA, però que els resultats variaven en funció de l'escala d'avaluació del dolor i la funció utilitzada, i si el SG estava fabricat o no per un grup farmacològic italià, *Rottapharm*.

Entre els efectes positius del SG a llarg termini, cal destacar els resultats d'un estudi observacional (186) de seguiment de pacients amb OA de genoll als que s'avaluava la incidència de substitució protèssica del genoll en un període de 5 anys. Considerant als individus que durant el període d'estudi havien acabat amb cirurgia protèssica, la incidència entre els que havien pres SG a dosis de 1.500 mg/dia, durant almenys 12 mesos, va ser menys de la meitat (6.3%) que entre els que havien pres placebo (14.5%).

Però els resultats no sempre són igual de concloents. En un ECA (187) en que s'avaluaven pacients adults afectats d'OA de genoll, de moderada a severa, no van mostrar diferències en el dolor o la funció amb SG en comparació amb placebo durant un període de dos mesos, període excessivament curt per poder avaluar els efectes d'aquesta suplementació.

Un MA (176), que va revisar vuit ECA, incloent 755 pacients amb OA de genoll, va concloure un efecte moderat en la reducció del dolor.

D'acord amb la revisió feta per la elaboració de la GPC de l'OARSI (18), acumulant els resultats de diferents MA i ECA en el període 1998-2008, es va calcular una disminució estadísticament progressiva en l'efecte assolit de la glucosamina en pacients amb OA. En els càlculs realitzats per donar suport les seves recomanacions, van concloure que com més qualitat tenien els assajos inclosos en l'anàlisi, més heterogenis eren els resultats obtinguts amb el SG. En canvi, tenint en compte els assajos amb puntuacions de qualitat més baixes, els resultats obtinguts eren més homogenis, però mostraven una reducció considerable en l'eficàcia.

La mateixa GPC avalua l'evidència sobre l'efecte dels derivats de glucosamina en un període de tractament de 24 o 36 mesos, com a modificador de l'estructura en pacients amb OA de genoll o de maluc. Arriba a resultats que són considerats controvertits. Revisa tres ECA en relació a OA de genoll o maluc, que van utilitzar SG a dosis de 1.500 mg/diaris (179,188,189). Conclou que, considerant els tres ECA, avaluada al final de la presa, la reducció de la pèrdua de l'espai articular en el compartiment medial del genoll era petita però significativa; però en el cas d'OA de maluc no es va demostrar cap disminució significativa en l'estrenyiment de l'espai articular després del període d'estudi.

### 6.5.3 Sulfat de condroïtina i osteoartritis

La literatura mèdica conté nombrosos estudis, de qualitat variable, en relació al seu ús com a teràpia en l'OA, suggerint el seu interès per alleugerar el dolor i la mobilitat articular a la vegada que permetre disminuir l'ús d'AINES (7).

La justificació per utilitzar SC en el tractament de l'OA es basa en dades experimentals obtingudes en models tant *in vitro* com *in vivo* (animals i pacients artròsic), les quals han demostrat que els glicosaminoglicans sulfatats exògens tenen un efecte sobre el metabolisme dels condrocits i suggereixen una influència positiva sobre el curs de les malalties degeneratives articulars induïdes experimentalment.

L'eficàcia terapèutica del SC en pacients amb OA es fonamenta en quatre mecanismes que poden contribuir a endarrerir la seva progressió. Són l'activitat antiinflamatòria per inhibició de la síntesi de mediadors com són algunes prostaglandines i l'òxid nítric; la inhibició de l'activitat catabòlica del condrocits inhibint la síntesi d'alguns enzims proteolítics (MMP, col·lagenases i elastases);

l'estimulació de la síntesi de components de la matriu extracel·lular com l'àcid hialurònic i els proteoglicans; i la reducció de l'apoptosi dels condrocits articulars.

A més, s'ha observat que el SC també actua en altres nivells de l'articulació, com són l'os subcondral i la membrana sinovial. D'aquesta manera té una acció sobre el desequilibri ossi que es produeix en l'OA i redueix la inflamació i el vessament articular característic del procés inflamatori sinovial (190).

Com a conseqüència, proporciona una millora funcional en cas d'OA de genoll, mostrant un adequat perfil de seguretat i permet disminuir la dosi d'analgèsics i d'AINES. Se'l considera eficaç per controlar el dolor fins a tal punt que alguns autors l'equiparen al diclofenac (191,192). Un ECA (192) que va avaluar l'eficàcia de SC en comparació amb diclofenac en 146 pacients, va constatar que en el grup tractat amb AINES s'observava una reducció dels símptomes clínics, però el dolor tornava al finalitzar el tractament. En canvi, el grup tractat amb SC va tenir un inici d'acció més lent en la resposta terapèutica, però aquesta va durar fins a tres mesos després del final de tractament.

Com a SYSADOA, l'inici del seu efecte és lent, entre 2 ó 3 setmanes, malgrat assoleixi el mateix objectiu que amb els AINES. Però, a diferència dels AINES, presenta un efecte romanent, mantenint-se fins a 2 o 3 setmanes després de la suspensió del tractament (73).

No obstant això, els treballs publicats sobre la seva eficàcia són controvertits (191) i precisen d'un major nombre d'estudis abans de recomanar o no la seva inclusió en el l'arsenal terapèutic de l'OA.

La revisió de la literatura mèdica proporciona nombrosos estudis, de qualitat variable, que suggereixen un efecte per alleugerar el dolor i millorar la mobilitat articular, i a la vegada permetre la disminució en l'ús d'AINES; en canvi, altres publicacions li consideren un efecte no demostrat (7).

En un ECA (193) per avaluar el benefici del SC sobre el placebo en cas d'OA de genoll, es va constatar la persistència dels efectes fins a un mes després del tractament. En aquest mateix sentit s'ha identificat una reducció en l'estretament de l'espai articular en un grup experimental tractat amb SC durant un any, a dosis única de 800 mg/dia, versus placebo, provant que el SC redueix el dolor i millora la funció relacionada amb l'OA de genoll (194).

La mateixa dosi, 800 mg/dia, durant 2 anys, versus placebo, en un ECA amb pacients amb OA de genoll, va posar de manifesta que el seu ús a llarg termini podria endarrerir la progressió de la malaltia, malgrat no va revelar un efecte simptomàtic significatiu (195).

El MA de McAlindon (196) va informar d'una disminució significativa en el dolor en pacients que prenen condroitina.

Una RS (197) ha analitzat l'efecte com a modificador de l'estructura en pacients amb OA de genoll, conclouent que en aquells tractats amb SC, en comparació amb placebo, els resultats van demostrar una reducció petita però significativa en la pèrdua d'alçada de l'espai articular.

Un ECA a doble cec (198) va avaluar els efectes sobre la progressió radiològica i els canvis en els símptomes en cas d'OA de genoll, a un termini de dos anys, comparant SC (800 mg/dia) versus placebo. Entre els resultats obtinguts, en el grup SC es va reduir el percentatge de pacients que van presentar progressió radiogràfica de l'OA i el dolor va disminuir d'una manera significativament més ràpida que en el grup placebo. No hi va haver diferències en la seguretat entre els dos

grups. Això va permetre suggerir que el SC podria ser considerat un agent modificador de la malaltia degut al seu efecte a llarg termini sobre l'estructura i la modificació dels símptomes.

Diversos assajos clínics demostren que el tractament amb SC produeix una millora en la simptomatologia (dolor, moviment i funció) dels pacients amb OA de genoll i maluc, amb un efecte que perdura de 2 a 3 mesos després de suspendre el tractament (199,200).

En un sentit contrari, l'estudi GAIT (181) i altres d'alta qualitat en l'OA de genoll (195), van trobar resultats contradictoris.

Un MA (191) va revisar estudis publicats fins al novembre de 2006, que comparaven el SC amb placebo o amb cap tractament. A partir de les dades analitzades, va concloure que el benefici simptomàtic de la condroitina és mínim o inexistent, raó per la qual consideren que no hauria d'aconsejar-se el seu ús en la pràctica clínica rutinària. Però, atès que el SC és quasi sempre venut en píndoles on es combina amb derivats de la glucosamina, es reconeixia que els resultats d'aquest MA no es poden aplicar al producte combinat.

En un ampli anàlisi realitzat per elaborar una GPC (18), valorant la influència del SC sobre el dolor, al mesurar el seu efecte sobre l'alleugeriment del dolor, va demostrar ser de moderat a gran, malgrat haver obtingut resultats molt heterogenis. Però si l'anàlisi es limitava als assajos d'alta qualitat, no hi ha evidència d'un alleugeriment significatiu del dolor.

Una opinió acceptada des d'un MA (191), és que, malgrat els resultats de l'estudi, si el pacient està convençut que la condroitina ajuda a les seves articulacions, sabent que no és freqüent que provoqui efectes adversos, resulta aconsellable que continuï prenent-lo tant de temps com que el propi pacient percebi benefici.

Els resultats dels ECA i els MA coincideixen en concloure que el SC és més eficaç que el placebo en reduir el dolor, augmentar la capacitat funcional, disminuir la ingesta de medicació de rescat i en l'avaluació global feta, tant per part del pacient com del investigador.

#### [6.5.4 Dosificació de Sulfat de glucosamina i Sulfat de condroitina en l'osteoartritis](#)

El SG i el SC són derivats sulfatats de la glucosamina i la condroitina, i els dubtes respecte a la seva absorció i destí metabòlic han alimentat l'escepticisme sobre el seu potencial terapèutic. Això ha portat a publicar nombrosos estudis (9).

La **glucosamina** és un dels monosacàrids més abundants en la biosfera, formant part, entre altres, de l'exosquelet dels crustacis entre altres artròpodes així com de les parets cel·lulars dels fongs. Comercialment, es produeix a partir de la hidròlisi d'aquests exosquelets o bé, més rarament, mitjançant la fermentació de cereals com el blat l'ordi o de fongs (173).

En clínica, la dosis considerada segura, ben tolerada i proposada per aconseguir els efectes esperats, és una única presa diària de 1.500 mg/dia (7,201), encara que d'altres aconsellen l'administració de 500 mg 3 cops al dia (4,173,201). La durada de la suplementació ha de ser d'un mínim de 6 setmanes, ja que els pacients no semblen percebre efecte fins almenys aquest període de presa. Altres manuals recomanen un mínim de 10 setmanes (7), després de les quals caldrà avaluar de nou la capacitat funcional i el nivell de dolor. És important, doncs, que els pacients siguin educats pel que fa a la duració de la suplementació i que coneguin quant de temps és necessari per a notar els efectes (7).

Després d'aquest període, malgrat la interrupció de la presa, la millora persisteix entre 6 i 12 setmanes més. La majoria de persones es beneficien de períodes repetits, raó per la qual es pot considerar una segona tanda amb dosi de 500 a 1.500 mg depenent del pes del pacient i del número d'articulacions afectades per l'OA (7).

En administració oral, la taxa d'absorció del SG a nivell de l'intestí prim és al voltant del 87% (7). El component glucosamina del SG és ràpida i quasi completament absorbit en el tracte gastrointestinal i s'incorpora ràpidament al cartílag articular.

La majoria de manuals i GPC, en base a estudis clínics, conclouen que el SG es mostra com a una teràpia efectiva i segura per l'OA llarg termini (4,173). Així, el comitè *Task Force of the European League Against Rheumatism* (EULAR) ha garantit que el nivell de toxicitat del SG és de 5 en una escala de 0 a 100 (14,202). La GPC per l'OA de maluc i genoll (16) també confirma la seva seguretat.

Malgrat això, es descriuen efectes secundaris lleus que només es presenten entre el 6% i el 12% dels casos. Tot i així, els seus efectes adversos són força menys comuns que amb AINEs (201).

Un efecte advers és l'al·lèrgia al producte (2,173). Degut a que generalment s'obté dels mol·luscs, pot agreujar l'al·lèrgia a aquests productes en individus que ja són prèviament al·lèrgics o sensibles, raó per la qual s'aconsella que evitin la presa. Aquesta recomanació, però, no sembla de tot evident, ja que la glucosamina deriva de les closques d'aquests crustacis però l'al·lèrgen que provoca la reacció es troba a la par carnosa i no en la valva. Per aquesta raó, és previsible que el consum de glucosamina sigui segur, fins i tot en aquelles persones al·lèrgiques als mol·luscs. Malgrat que fins a l'actualitat no s'han documentat reaccions al·lèrgiques a la glucosamina entre els pacients sensibles al marisc, per precaució, resulta prudent recomanar a aquests individus la substitució per derivats sintètics, generalment del blat de moro (203).

Un altre efecte advers atribuït és la seva influència sobre el metabolisme de la glucosa (2,173). Per la seva naturalesa, es considera que el seu consum excessiu pot afectar negativament a individus amb resistència a la insulina o diabètics, degut a la seva interferència amb la síntesis de la glucosamina endògena. El cert és que diverses investigacions no han trobat evidència clara d'aquest fet. Un estudi en una població de diabètics tipus 2 (204) va mostrar que la suplementació oral amb glucosamina no va implicar alteracions clíniques significatives en el metabolisme de la glucosa en pacients que patien aquesta malaltia. Un altre, realitzat amb individus sans (205), va donar el mateix resultat, suggerint que la suplementació amb glucosamina, a dosis normalment recomanades, no provoquen intolerància a la glucosa en individus sans, malgrat conclou que falten estudis per poder-ho determinar de manera segura.

Una revisió sobre aquest punt (201) conclou que, tant en estudis *in vitro* com en animals al que se'ls administra grans dosis de glucosamina oral, aquesta no causa intolerància a la glucosa i no té efectes documentats sobre el seu metabolisme. En aquest darrer cas, cal mencionar que els autors d'aquesta publicació van ser finançats per un laboratori fabricant de glucosamina.

Diverses GPC basen la seva proposta d'evidència sobre l'eficàcia i seguretat de la glucosamina bàsicament en l'actualització de la RS-MA de Cochrane (183) i en un MA (176) atorgant-li un Nivell d'evidència Ia.



La **condroïtina** s'obté d'extractes de tràquea bovina o de closques marines. El SC és relativament econòmic i no té efectes adversos (7). En cas d'origen boví, s'ha plantejat el dubte d'un potencial risc de contaminació per animals infectats amb l'encefalopatia espongiforme, però fins a l'actualitat no s'ha documentat cap.

A l'igual que la glucosamina, la condroïtina obtinguda del marisc pot desencadenar una reacció en persones amb al·lèrgia a aquests crustacis (6)

Els resultats de la suplementació amb SC típicament presa durant 8 a 12 setmanes són semblants als estudis amb glucosamina. Les dosis recomanades són de 800 a 1.200 mg/dia via oral, preses en 1, 2 o 3 dosis (7). No obstant això, una dosi única sembla igualment eficaç.

Són necessaris cicles repetits d'administració per produir els millors resultats (196). Es recomana l'administració intermitent amb dos tandes a l'any de 3 mesos, amb dosis d'un mínim de 800 mg/dia de CS via oral, per aconseguir l'efecte prolongat atribuït de modificació dels símptomes de l'OA (7).

Una important controvèrsia radica en si són o no disponibles pel cos quantitats clínicament significatives quan es pren via oral, atesa la grandària de la molècula (7). Durant els darrers anys, diversos estudis han demostrat que l'absorció estimada a través de la mucosa intestinal varia d'un 10 a un 70%. Per aquest raó, s'han desenvolupat molècules de SC de baix pes molecular per a millorar l'absorció, que s'obté de les closques de marisc.

Es tolera bé per via oral, tot i que el 3% de les persones refereixen una lleugera dispèpsia.

Alguns efectes secundaris que s'han descrit deriven de la seva similitud química amb els diluents sanguinis utilitzats comunament i podria causar un sagnat excessiu si s'usa en combinació amb ells. Per exemple, pot alterar l'activitat de coagulació sanguínia de manera similar al àcid acetilsalicílic (6).

#### [6.5.5 Sulfat de glucosamina més sulfat de condroïtina en l'osteoartritis](#)

Un MA (196) que va incloure tots els estudis fins 1.999, tant de SG com de SC, va concloure que els compostos de condroïtina i glucosamina mostraven moderats a grans efectes sobre el dolor i la discapacitat en l'OA en comparació amb el placebo, malgrat alguns errors de biaix en les publicacions. Els productes es van valorar com a segurs i amb pocs efectes secundaris.

S'han dut a terme diverses RS amb l'objectiu de donar suport a l'ús oral de SG (185,196) i SC (196,206) en cas de OA de genoll, però cap d'elles ha abordat de manera específica el maluc.

Sovint, a nivell comercial, el SG i el SC es venen en la majoria d'herbolaris i farmàcies en forma de complements alimentosos combinats en diferents formulacions, formant part d'un sol producte (9,173). Entre el desembre de 1999 i gener de 2000 una empresa de consultoria sanitària va comparar 25 marques de glucosamina, de condroïtina i de productes combinats, amb l'objectiu de comprovar si contenien les quantitats anunciades en els seus prospectes respectius. Es va comprovar que quasi un terç dels productes no contenien les quantitats indicades del producte (9).

Malgrat aquesta venda combinada tan freqüent, no hi ha prou evidència sobre si l'efecte de la combinació és superior a l'efecte obtingut per cadascú de forma aïllada. En qualsevol cas, cal tenir en compte que poden passar setmanes i fins i tot mesos des de l'inici de la ingesta de la combinació o cadascú per separat, fins que es comencen a apreciar les millores simptomàtiques.

Encara que les troballes clíniques suggereixen que el SG (1.500 mg) i SC (1.200 mg) són una alternativa eficaç i segura als AINES per a l'alleugeriment dels símptomes, no inhibeix la ciclooxigenasa i enzims proteolítics implicades en la inflamació. Per aquesta raó, dosis baixes d'AINES es poden afegir a aquesta combinació per al tractament de pacients amb OA inflamatòria (207).

Diversos textos recomanen iniciar la suplementació nutricional amb SG durant 6-12 setmanes i reavaluar la funció i el dolor. En aquest punt, el clínic disposa de varies opcions a realitzar. Pot considerar afegir SC a una dosi de 1.200 mg/dia, i valorar si això provoca un benefici afegit als símptomes i a la funció després de 8 a 12 setmanes més. Però, si no hi ha un efecte addicional després d'una mitjana de 10 setmanes, no resulta raonable continuar amb el SC (llevat del cas que el pacient ja acudeixen amb un producte de SC i expliqui que se sent millor prenent-lo) (7). També es considera raonable escollir un segon producte diferent, que no sigui el SC, en base a la informació científica disponible (per exemple, un altre complement alimentós).

En general, no hi ha suficient evidència que suggereixi un benefici addicional del SC quan el SG ja està sent utilitzat a dosis terapèutiques (7). Degut a això és recomanable que els clínics proposin el SG com a agent de primera línia i s'assegurin que el pacient el pren degut a que la investigació dona suport a aquest producte.

Un MA (196) va analitzar 13 assaigs ECA a doble cec, amb SG o SC i amb placebo, d'una durada de més de 4 setmanes, en casos d'OA de genoll i/o de maluc (avaluada només en un estudi). Els revisors van concloure que el SG o el SC, via oral o via intramuscular (només en dos estudis), en el tractament de l'OA de maluc o de genoll, proporciona beneficis de moderats a importants sobre els símptomes. En general, sembla que aquests compostos tenen eficàcia real en el tractament dels símptomes de l'OA i que són segurs, malgrat considera que els problemes metodològics podrien haver comportat unes estimacions exagerades dels efectes beneficiosos.

Malgrat tot, l'acord no és universal. Un MA (208) conclou que la SG o el SC, per separat o conjuntament, comparat amb el placebo, no tenen més efecte ni sobre el dolor ni sobre la pèrdua d'alçada de la interlinea articular, raó per la qual els autors aconsellen que les autoritats sanitàries no cobreixin les despeses d'aquests productes. A la mateixa conclusió arriben les recomanacions de l'ACR (12) en la que el comitè d'experts creu, amb la informació disponible, és prematur fer recomanacions específiques sobre el seu ús degut a causes metodològiques dels estudis disponibles fins aquell moment.

Un altre MA, independent de la indústria, (208) ha revisat bases de dades i publicacions de congressos fins al 2009. Va seleccionar 10 ECA amb un total de 3.803 pacients. No va trobar cap efecte d'aquests complements ni en l'alleugeriment del dolor ni en la pèrdua de l'espai articular, conclouent que ni la glucosamina, ni la condroitina ni la seva associació semblen que aportin cap avantatge en eficàcia comparat amb placebo. Ni tampoc sembla que aportin cap avantatge en comparació de la teràpia actual d'elecció de l'OA, el paracetamol i els AINES. A més, són molt més cars que les alternatives existents.

En el document de consens de la SECOT (21), en relació als SYSADOAS y basant-se en les recomanacions de la EULAR (14) i en un article d'actualització (73), es posa de manifest que no hi ha consens sobre la seva utilitat en l'OA. Si bé aquest grup de fàrmacs, d'acció lenta, ha demostrat la seva capacitat per reduir el dolor en l'OA de genoll amb una eficàcia equivalent als AINES i amb

menys reaccions adverses, presenten l'inconvenient de ser d'acció lenta i el seu efecte no s'inicia fins passades varies setmanes des de l'inici del tractament. Per aquest motiu, no són eficaços com analgèsics "de rescat". Es reconeix, però, que la seva activitat es perllonga fins 2-6 mesos després de cessar la seva administració, per l'increment en la síntesi de proteoglicans en el cartílag articular, amb capacitat de modificar la progressió de l'OA.

## 6.6 S-Adenosil metionina, SAM

La SAM és una molècula fisiològica que es troba en totes les cèl·lules, formada en el mateix organisme a partir de l'aminoàcid essencial metionina, actuant en una àmplia varietat de reaccions anabòliques i catabòliques en totes les cèl·lules vives. També se li atorguen altres mecanismes d'acció, com una disminució de la inflamació o una analgèsia.

Només en cinc dels nou manuals revisats en aquest treball en fan referència (4,6,7,9,11) i una GPC (16). En una GPC espanyola (209) també se l'anomena, però només ho fa per considerar que es troba entre els productes dels quals hi ha poca quantitat d'estudis.

### 6.6.1 SAM i cartílag

A nivell del cartílag, la seva participació és essencial en la regulació de la síntesi de proteoglicans. En estudis *in vitro* s'ha demostrat que estimula la síntesi de proteoglicans per part dels condrocits humans (210,211). Per aquest motiu, es considera que la SAM pot ser important en la reparació del cartílag danyat.

### 6.6.2 SAM i osteoartritis

La SAM es proposa amb tres objectius (7): analgèsic, modulador de la inflamació i per un efecte sobre la regeneració del cartílag.

Encara que no es coneix totalment el mecanisme d'acció sobre els símptomes de l'OA, podria estar en relació amb la capacitat d'estimular la síntesi de proteoglicans a nivell del cartílag artròsic (9). Cal tenir present, però, que es pot necessitar fins a un més fins que assoleixi l'efecte màxim en el tractament de l'OA (212).

En cas d'OA, l'IL-1 actua sobre les cèl·lules sinovials i allibera PGE<sub>2</sub>, proteases, col·lagenases, i glicosidases. Com a conseqüència, sembla ser que disminueix els nivells de SAM en els condrocits, una situació que pot ser revertida per l'administració de suplementes amb SAM (213).

Els estudis en humans (4,7) suggereixen que a dosi de 1.200 mg/dia pot ser tan eficaç com els AINES en la reducció del dolor i en la millora de les limitacions funcionals, amb menors efectes secundaris; aquest efecte resulta particularment important en individus amb OA inflamatòria.

Altres autors (6) afirmen que la SAM ha demostrat tenir un paper en el dolor i millora de la mobilitat de persones amb OA a dosis de 600 a 1.200 mg/dia. Però es recalca prendre-la sempre sota supervisió mèdica.

Tres ECA van comparar l'administració de SAM amb altres substàncies avaluant el seu efecte sobre els símptomes de pacients amb OA. El primer (214) va comparar l'administració de 1.200 mg de

SAM amb 1.200 mg d'ibuprofè durant 4 setmanes. L'estudi va mostrar que ambdós tractaments van ser ben tolerats i igualment eficaços en la reducció dels símptomes.

El segon (215), comparava l'ús de 1.200 mg de SAM i de 150 mg d'indometacina, obtenint resultats similars a l'anterior però la SAM va ser millor tolerada.

El darrer, (216) es comparava la presa de 1.200 mg de SAM amb la de 20 mg de piroxicam, obtenint resultats similars en els dos grups, però en el grup SAM es va constatar un manteniment de la millora clínica assolida al final del tractament durant un període més llarg.

Diversos manuals (7,11) fan referència a l'ECA de Najm (212) on es compara l'administració de 1.200 mg/dia de SAM amb 200 mg/dia de celecoxib en pacients amb OA de genoll. Es va concloure que la SAM pot ser tan eficaç com el celecoxib en la disminució dels símptomes, malgrat sol tenir un inici de la seva acció més lent, necessitant prop d'un mes per assolir el mateix benefici que el celecoxib. Després de dos mesos d'ús, no es van observar diferències en l'alleugeriment del dolor entre les dues substàncies.

Potser el document de més rellevància és un MA (217) que avalua 11 ECA que comparen la SAM amb placebo o AINES en almenys 1.500 pacient amb OA (la majoria, OA de genoll). Conclou que la SAM és tan efectiva com els AINES en la reducció del dolor i la millora de la funció.

Una RS de la Cochrane (218) avalua els efectes de la SAM sobre el dolor, la funció i la seguretat del producte en individus amb OA de genoll o de maluc. Aquesta revisió finalment només va incloure una RS de 4 assaigs, amb 656 pacients que comparaven SAM amb placebo. En l'anàlisi d'aquesta RS, conclou que els resultats no són concloents, degut a la baixa qualitat dels estudis. Per tant, malgrat hi ha lleus indicis que els efectes de la SAM, tant en el dolor com en la funció, poden ser clínicament rellevant, cal una major avaluació clínica amb millors estudis, en pacients amb OA de genoll o maluc. Aquesta RS aconsella que no s'ha de recomanar l'ús rutinari de la SAM.

### 6.6.3 Recomanacions en relació a la SAM

La forma de SAM administrada oralment assoleix concentracions plasmàtiques màximes entre 3 i 5 hores després de la ingesta d'una píndola amb coberta entèrica. La via mitjana és d'uns 100 minuts (212).

Degut a la seva inestabilitat estructural, la qualitat real de l'ingredient actiu present en el producte adquirit és un motiu de preocupació. Encara que es tracti d'un producte confeccionat per un fabricant de bona reputació que garanteixi la qualitat i el contingut, encara no està clar quant de temps aquest producte es manté estable a la prestatgeria. És una raó per la qual no hi ha acord en aconsellar la SM com una opció de tractament alternatiu fiable.

Com a suplement oral, s'utilitza en formes de sals estables pel seu ús, i n'hi ha diverses formes disponibles (7), però cal prendre-la amb recobriment entèric. El *Medical Center* de la *University of Maryland* publica en la seva pàgina web (219) els tipus de sals que poden ser utilitzades: entre ells, el tosilat (ho són la majoria, sent la forma més comú, amb una biodisponibilitat del 1%) y el butanodisulfonat (amb una estabilitat fins a 2 anys a temperatura ambient, i a biodisponibilitat del 5%, però és la forma més cara) (219,220). No hi ha estudis que comparin la conveniència d'una sal respecte a l'altra en quant a estabilitat o absorció (210,213). Tal com succeeix en altres suplementes

nutricionals, la quantitat precisa d'ingredient actiu que conté la preparació comercial de SAM pot variar àmpliament (212).

La SAM s'absorbeix millor amb l'estómac buit (219). Es recomanen dosis orals entre 400 i 1.200 mg/dia, ja que són les utilitzades en els diferents estudis revisats (217). En general, el rang de dosi terapèutica es situa des dels 400 mg/dia fins als 1.600 mg/dia, encara que en alguns casos es poden utilitzar dosis més elevades (212,221). En cas d'OA, recomanen una dosi de 600-1.200 mg/dia, dividit en 2-3 dosis (219)

Desafortunadament la majoria d'estudis tenen una durada només d'un mes. Degut a aquesta falta de dades a termini més llarg, juntament al fet que la SAM també és utilitzada des dels anys 70 en el tractament de la depressió, porta a diferents estudis a considerar que no es poden obviar els seus efectes antidepressius com un factor contribuent en la seva aparent eficàcia, ja que té efecte sobre diversos neurotransmissors (212).

La SAM pot tenir diversos efectes no desitjables lleus (212). Davant de dèficits de vitamina B6, vitamina B12 i àcid fòlic, la SAM no es metabolitza d'una manera correcta. Com a conseqüència, els seus beneficis no s'obtenen i els nivells de homocisteïna poden augmentar fins a nivells no segurs (222). Els nivells elevats d'homocisteïna s'han associat a aterosclerosi, i a un major risc d'atacs cardíacs, accidents cerebrovasculars, lesió hepàtica i possiblement malaltia d'Alzheimer. Per aquest motiu, juntament amb la SAM se solen prendre suplementes de vitamina B, la qual ajuda a metabolitzar la homocisteïna en altres compostos útils.

Un altre efecte secundari de la SAM és l'insomni, raó per la qual es recomana prendre-la pel matí (223).

Es considera un tractament efectiu per l'OA, pot ser car. El seu cost és comparable al celecoxib i clarament superior a altres AINES.

## 6.7 Àcids grassos

Molt mamífers, entre ells l'home, són incapaços de sintetitzar certs àcids grassos poliinsaturats (PUFA, de l'anglès *polyunsaturated fatty acids*), raó per la qual s'han d'obtenir de la dieta. Són els anomenats àcids grassos essencials (AGE). L'organisme humà pot sintetitzar tots els àcids grassos poliinsaturats necessaris a partir de l'àcid linolènic (8), tant els de la sèrie de l'àcid  $\alpha$ -linolènic o simplement àcid linolènic (sèrie  $\omega$ -3) com els de la pròpia sèrie de l'àcid linoleic (sèrie  $\omega$ -6).

Els principals  $\omega$ -3 són l'**àcid linolènic** i els seus metabòlits, l'**àcid eicosanpentaenoic (EPA)** i l'**àcid docosahexaenoic (DHA)**. Es troben en plantes de fulla de color verd fosc, en els olis de llavors (com soja, lli, colza, nous, grosella i d'altre fruites vermelles) i també en el greix de varietats de peix d'aigües fredes (com sardina, tonyina, truita o bacallà), així com en el plàncton marí que els hi serveix d'aliment i en algunes algues (8,224).

Els principals  $\omega$ -6 són l'**àcid linoleic** i els seus metabòlits, l'**àcid gamma linolènic** i l'**àcid araquidònic**, presents en els olis vegetals (de pipes de gira-sol, de soja, de càrtam, de blat de moro) i en la carn (8).

Si bé la majoria dels estudis amb àcids grassos de la sèrie en realitzen amb EPA i DHA, l'àcid linolènic que es troba en els vegetals de fulles verdes i en les llavors es pot convertir en el cos humà a l'EPA i DHA.

### 6.7.1 Àcids grassos i malalties inflamatòries

Des de fa temps es coneix que la concentració i la distribució d'àcid grassos en la dieta exerceix una influència sobre la cascada de la inflamació (7). Els PUFA donen lloc, per oxidació a diferents **eicosanoides**, fonamentals per a múltiples funcions biològiques, entre elles la modulació de la resposta inflamatòria i immunitària (3,8), l'estimulació de les cèl·lules blanques i la modulació en la producció de citocines, entre altres. Els diferents eicosanoides s'agrupen bàsicament en prostaglandines, tromboxans i leucotriens.

Els eicosanoides derivats dels  $\omega$ -3 tendeixen a ser antiinflamatoris. Així, els  $\omega$ -3 inhibeixen de manera competitiva la utilització d'àcid araquidònic i es converteixen en un substrat per la producció del productes biològicament actius, incrementant la generació de prostaglandines de la sèrie "3" i de leucotriens de la sèrie "5", els quals tenen efectes pro inflamatoris bastant menors que els metabòlits corresponents derivats de l'àcid araquidònic (3).

Per la seva banda, l'àcid araquidònic ( $\omega$ -6) està present especialment en les membranes cel·lulars i porta a la formació d'eicosanoides que tendeixen a ser pro inflamatoris, com les prostaglandines més potents, de la sèrie "2", i de leucotriens de la sèrie "4" (3).

En dos dels manuals revistes (2,3) es proposa un tractament dietètic amb  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 per les malalties reumàtiques. En un d'ells es fa referència a una publicació (225) que donava suport a la capacitat de modificar la intensitat de dolor musculoesquelètic a través de la suplementació dietètica amb oli de fetge de bacallà. Recomanen el consum de peix, d'olis de peix i de llavors de certes plantes, per poder influenciar sobre la resposta immunitària i inflamatòria.

Diversos estudis han demostrat que la suplementació en la dieta de  $\omega$ -3 (EPA i DHA) redueix els símptomes de la inflamació en patologies com l'artritis reumatoide (7). Diversos estudis havien posat en evidència el seu efecte en aquesta patologia, demostrant una millora notable en el nombre d'articulacions sensibles i en la rigidesa matinal en el grup amb tractament (226–228). Aquests resultats han estat revisats en un MA (229) en el que es suggereix que l'ús de PUFA  $\omega$ -3 a dosi  $>2.7$  g/dia durant més de 3 mesos, redueix el consum d'AINES en pacients amb artritis reumatoide. Malgrat que aquesta millora no va ser estadísticament significativa, els pacients que consumien  $\omega$ -3, respecte al que prenen AINES, mostraven tendència a la millora en els paràmetres avaluats de recompte d'articulacions doloroses, recompte d'articulacions inflamades, rigidesa matinal i funcionalitat.

Si bé aquests resultats indiquen que els  $\omega$ -3 tenen propietats anticatabòliques i antiinflamatòries, també és important una bona relació  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 ja que una taxa baixa pot ser perjudicial (8). Un estudi d'intervenció dietètica en rates va mostrar que una baixa ingesta de  $\omega$ -6 induïx irregularitats en els cartílag articular i un esgotament localitzat de proteoglicans (230).

En aquesta línia, un article en relació als  $\omega$ -3 (231) recorda que, en els darrers anys, en les dietes occidentals, la relació de  $\omega$ -6 a  $\omega$ -3 ha variat progressivament fins a situar-se en 20-30:1 en lloc de la relació tradicional de 1-2:1. La informació disponible fins al moment d'aquesta publicació indi-

cava l'alt consum actual de  $\omega$ -6 pot provocar un canvi d'un estat fisiològic a un estat més pro trombòtic i pro agregant, caracteritzat per l'augment de la viscositat sanguínia, vasoconstricció i disminució en el temps de sagnat. Pel contrari, els àcids grassos  $\omega$ -3 tenen propietats antiinflamatòries, antitrombòtiques, antiarrítmiques, hipolipemiant i propietats vasodilatadores.

Aquests efectes beneficiosos d' $\omega$ -3 s'han mostrat en la prevenció secundària de diverses malalties cardiovasculars o inflammatòries.

També una darrera publicació (232) remarca el fet que la dieta occidental moderna ha provocat que es mantinguin unes altes concentracions cel·lulars de  $\omega$ -6 i baix contingut de  $\omega$ -3. Degut a això, els nivells de PGE2 proinflamatoris i els leucotriens (LTB-4), derivats de l'àcid araquidònic són més elevats. S'ha constatat que després d'introduir oli de llinosa o oli de peix en la dieta, es produeix un efecte competitiu de la conversió d'àcid araquidònic a PGE2 i a LTB4, disminuint la síntesi d'un o dels dos d'aquests eicosanoides.

Pel que fa a les citocines proinflamatòries, els estudis en voluntaris sans i pacients amb artritis reumatoide han demostrat una inhibició al voltant del 90% en la producció de citocines després de la suplementació de la dieta amb oli de peix. El simple ús d'oli de llinosa en la preparació d'aliments a casa, és una bona estratègia per reduir la producció d'aquestes citocines.

### 6.7.2 Àcids grassos i osteoartritis

De la documentació revisada, cap GPC inclou en les seves recomanacions els àcids grassos com a estratègia nutricional en cas d'OA; i tan sols es troben referenciats en quatre dels nou manuals de dietètica i nutrició.

En un d'ells (7) es proposen els  $\omega$ -3 com un nutrient que actua en cas d'OA. Ho recolza amb un estudi (233) que pretenia determinar, *in vitro*, si la suplementació amb PUFA  $\omega$ -3, comparada amb  $\omega$ -6 o altres PUFA, afectava al metabolisme del cartílag amb OA. Es va observar que quan el cartílag viu afectat per OA es cultiva i s'exposa a  $\omega$ -3, i no a altres àcids grassos, té la capacitat per a abolir o disminuir la pèrdua de GAG, l'escissió del col·lagen tipus II, i per a reduir tots els moduladors de la inflamació i de la destrucció del cartílag avaluats.

També dona suport a aquesta idea un altre estudi (234) que avalua els efectes clínics i de seguretat del Lyprinol®, un extracte de *Perna Canaliculus*, com a inhibidor dels mediadors de la inflamació en amb OA simptomàtica de genoll i maluc. A les 4 i a les 8 setmanes, el 53% dels pacients van experimentar una disminució del dolor i un 80% una millora de la capacitat funcional, gràcies a un efecte antiinflamatori. No es van identificar efectes adversos.

En un altre manual (8) s'exposa que els  $\omega$ -3 potencialment tenen efectes favorables sobre els condrocits, inclosa la disminució de l'expressió de les ciclooxygenasa (implicada en l'activació de tromboxans i prostaglandines) i de les lipooxygenases (activadores dels leucotriens). Es basa en diferents articles de Curtis (233,235,236)

En un d'ells (235) les dades mostren que afegir  $\omega$ -3, però no altres àcids grassos, provinents d'oli de peix a la dieta, té un efecte dosi-dependent sobre els condrocits, disminuint l'expressió i l'activitat de diversos mediadors involucrats en l'OA, cas dels enzims degradants dels proteoglicans i l'expressió de citocines inductores de la inflamació (IL-1 $\alpha$  i TNF- $\alpha$ ).

En un altre (236), es van estudiar models de cultiu de cartílag de boví normal i de cartílag artròsic humà, tots dos suplementats amb PUFA  $\omega$ -3 o  $\omega$ -6. Posteriorment se'ls hi va afegir IL-1 per tal d'iniciar els processos catabòlics que imiten la degradació del cartílag. Els resultats mostren que la suplementació específicament amb  $\omega$ -3, però no  $\omega$ -6, provoca una disminució tant de la degradació com de la inflamació dels condrocits, mentre que no té efecte sobre l'homeòstasi del teixit normal.

El manual de Medicina Integrativa (9), si bé en el capítol dedicat a l'OA els  $\omega$ -3 no s'anomenen, aquests nutrients són àmpliament comentats en el capítol dedicat a l'abordatge dietètic de la inflamació (10). En ell es fa referència a diverses publicacions que avaluen els efectes d'aliments específics (que contenen fibra,  $\omega$ -3, magnesi, fruites-verdures, etc.) o dietes en global (dieta mediterrània, etc.) sobre diferents marcadors de laboratori. Remarca que, malgrat encara hi ha molta investigació per a realitzar en el camp de la dieta i la inflamació, teòricament, qualsevol patologia que posseeix un component inflamatori pot respondre a modificacions dietètiques.

Recomana les dietes que inclouen aliments rics en  $\omega$ -3, pel seu efecte sobre la inflamació, tant en els nivells de leucotriens com de prostaglandines E2 i altres components pro inflamatoris. En aquest aspecte, fa referència a diferents estudis.

Una revisió d'estudis publicats entre 1996 i gener 2009 (237), va analitzar l'eficàcia terapèutica d'alguns suplementos dietètics utilitzats pel tractament de l'OA i l'artritis reumatoide. Va concloure que, en el tractament de l'OA, no es disposen de dades suficients que permetin recomanar els àcids grassos  $\omega$ -3 per reduir l'ús de medicació antiinflamatori.

Una RS (238) va analitzar l'eficàcia de 5 grups de complements alimentosos davant l'OA, entre ells els àcids grassos  $\omega$ -3. Conclouen que les dades disponibles la literatura són insuficients per considerar la seva eficàcia davant de l'OA.

Una molt recent RS (138), va avaluar l'eficàcia individual de 12 complements alimentosos que poden tenir una efectivitat en el tractament de l'OA (preservació del cartílag o retard en la progressió de l'OA) basant-se en ECA anteriors. En relació al  $\omega$ -3, no arriba a cap conclusió ja que no van trobar cap estudi que complís els criteris d'inclusió establerts en la revisió.

Si l'oli de peix no ha ajudat suficientment en els símptomes relacionats amb la inflamació, el pacient podria prendre Lyprinol® (<http://www.lyprinol.com.es/>) que és un lípid marí extremadament purificat, extret del músculo de llavis verds de Nova Zelanda (*Perna canaliculus*) (7). Una RS de 2008 (239) va avaluar la seva eficàcia en forma de suplement nutricional en el tractament de l'OA. Es van incloure 4 ECA, que estudiaven adults amb OA de qualsevol articulació, que van rebre un extracte lipídic del músculo de llavis verds versus placebo, cap intervenció addicional (atenció habitual) o una intervenció activa. Tots quatre van avaluar el producte com a tractament adjuvant a la medicació convencional durant un temps clínicament rellevant, en casos d'OA de lleu a moderada. Les dades provinents dels dos assajos més rigorosos suggereixen que el suplement de *Perna Canaliculus* pot ser superior al placebo per al tractament de l'OA lleu a moderada. Però, abans de poder recomanar-lo com a producte biològic creïble per a aquesta patologia, es necessiten més investigacions rigoroses per avaluar-ne l'eficàcia i la dosi òptima.

Un ECA (240), va avaluar l'efecte del PCSO-524™, extracte lipídic provinent del *Perna canaliculus*, ric en àcids grassos  $\omega$ 3, sobre l'OA. Va examinar els canvis d'alleujament del dolor en relació amb



la qualitat de vida i la seguretat del seu ús en pacients amb OA produïts per l'administració d'aquest producte en comparació amb pacients que van prendre oli de peix (amb una barreja estàndard en la indústria com són un 18% d'EPA i un 12% de DHA). Els pacients que van prendre PCSO-524™ va mostrar una millora estadísticament significativa en comparació amb els pacients que van prendre oli de peix, amb una disminució del 89% en els símptomes de dolor i el 91% va informar d'una millor qualitat de vida. Els pacients tractats amb oli de peix van mostrar una millora significativament menor i un major nivell d'incomoditat física durant l'estudi. Aquests resultats suggereixen que PCSO-524™ pot oferir un potencial alternativa teràpia complementària i sense efectes secundaris per als pacients amb OA.

### 6.7.3 Recomanacions pels àcids grassos

La *International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids* (ISSFAL <http://www.issfal.org/>) recomana que la ingesta diària d'EPA i de DHA sigui de 650 mg/dia, amb un mínim de 100 mg/dia (224). L'OMS recomana una ingesta mínima de 150 mg/dia de  $\omega$ -3 de cadena llarga. I la *European Food Safety Authority* (EFSA) recomana una ingesta de 250 mg/dia.

Aquestes xifres només s'assoleixen en individus que consumeixen peix de manera habitual. El consum de 30-60 g/dia de peix blau permet cobrir aquest requeriments nutricionals. Però la realitat és que molts sectors de la població no consumeixen suficient peix, raó per la qual cobrir la ingesta recomanada pot resultar difícil. Aquesta és una de les raons fonamentals que expliquen l'aparició en els darrers anys de complements alimentaris amb  $\omega$ -3, que pretenen contribuir a satisfer els requeriments nutritius diaris d'aquests lípids.

Quan s'utilitzen PUFA  $\omega$ -3, és preferible utilitzar productes provinents d'olis de peix, com el EPA i el DHA. I és molt aconsellable escollir productes que han estat testats en la seva puresa i són extremadament baixos en contaminants com pesticides o mercuri (7).

Els efectes secundaris de l'oli de peix són mínims, però cal prestar atenció si el pacient pren medicació com Warfarina, anticoagulant, utilitzat en la prevenció de trombosi i embòlies, a causa dels efectes plaquetaris de l'oli de peix (7).

Per tal de controlar el component d'inflamació, cal considerar el fet d'afegir productes d'**oli de peix** purificat amb una quantitat al voltant de 2 a 4 g/dia, malgrat podria no ser recomanable prendre'l en forma de tractament aïllat. Aquesta opció podria ser especialment útil en el cas de la presència d'altres comorbiditats, com depressió, hipertriglicèrèmia, colitis ulcerosa o altres processos que impliquin inflamació (7).

## 7. Discussió

La informació obtinguda de la lectura i revisió de les diferents fonts documentals no permet extreure arguments que decantin de manera absoluta en un sentit o en un altre les recomanacions per a cadascuna de les propostes d'abordatge nutricional. No s'ha pogut trobar un consens entre els autors per la majoria de propostes, excepte per la pèrdua de pes. Per aquesta raó, els resultats dels estudis no són concloents per optar per un criteri fiable.

Alguns dels motius de la falta d'acord son:

- Alguns dels resultats s'han obtingut en estudis *in vitro* de cèl·lules humanes sanes, o amb OA, o en estudis *in vivo* en models animals. Això no assegura que aquests resultats siguin extrapolables a individus humans.
- Hi ha estudis en humans, afectats per OA; però les poblacions es troben en diferents moments d'evolució de la malaltia. No és possible, per tant, considerar que les avaluacions realitzades en una situació clínica concreta, es pugui generalitzar a la resta de població afectada per la malaltia.
- La qualitat del producte és un aspecte de gran interès. Alguns dels productes (per exemple, Glucosamina, Condroïtina) han demostrat el seu efecte en funció de la puresa i de la quantitat del contingut que conté el preparat comercial. Això fa necessari triar un laboratori fiable.
- En relació a alguns productes, no hi ha consens absolut en la quantitat necessària a administrar per aconseguir l'efecte esperat i en la durada de les preses (VitD, VitC). Diferents estudis han avaluat ingestes diferents d'un mateix producte, i també durant un temps diferent. Aquesta variabilitat dificulta la possibilitat de establir dosificacions estandarditzades.
- Els estudis realitzats en relació a les vitamines (VitC i VitD), la majoria són estudis observacionals, amb mesures puntuals dels nivells en sang de la vitamina. Aquestes dades deixen en dubte de quin són els nivells de la vitamina al llarg de tot el tractament, o de quins nivells mitjans són els més òptims per aconseguir l'efecte esperat.

La utilització dels diferents propostes de suplementació nutricional amb la finalitat de disminuir la simptomatologia o influenciar en el progrés de la malaltia, fa necessària la presa de decisions. Algunes d'elles són en relació a com es realitza l'elecció del suplement nutricional i quant de temps s'ha de prendre en cas d'OA. Per aquest motiu és recomanable:

- Valorar els diversos factors que poden condicionar l'elecció del suplement nutricional. Ho són el cost mensual que representa el consum del suplement triat (alguns dels productes tenen un preu elevat), l'eficàcia del mateix, els possibles efectes secundaris; algunes característiques del pacient (obesitat, fumador, comorbiditat); el grau d'afectació i la progressió clínica de l'OA en l'articulació o articulacions objecte del tractament; el resultat de tractament realitzats anteriorment.
- Informar i implicar al pacient. Quan es comença a afegir qualsevol suplementació nutricional amb efectes articulars, és important instruir al pacient en la monitorització del nivell de dolor i capacitat funcional al llarg del dia, i esperar almenys 8 setmanes abans de variar o afegir un nou producte de suplementació, d'acord amb les possibles canvis obtinguts en el dolor i la funció respecte a l'inici.
- Incloure també exercici. El professional que aconsella ha d'incloure, en funció del procés del pacient i la seva evolució, recomanacions simples sobre exercici, així com normes d'higiene postural, revisió del calçat, mesures de tractament físic i manual de la patologia i valoració de possibles alteracions articulars associades (com una inestabilitat articular), amb la finalitat de normalitzar la mecànica articular i les forces que hi actuen.

**Reducció de pes.** La informació disponible permet considerar amb seguretat que l'augment de pes corporal té un alta probabilitat d'associar-se a un major risc de desenvolupament d'OA i empitjorament dels símptomes en les articulacions de càrrega (genoll i maluc), particularment en els indi-

vidus que ja eren obesos abans o que ja pateixen OA. Per aquest motiu, evitar el guany de pes o perdre'l és un aspecte molt recomanable tant en la prevenció com en el tractament dels símptomes de l'OA i pot representar el factor responsable d'una disminució significativa en el dolor, millora de la funcionalitat i un alentiment en el progrés de la malaltia, malgrat que d'aquest segon punt no es disposa de prou evidència.

Un percentatge molt significatiu dels individus amb OA que perden pes, experimenten alleujament del dolor en una o més articulacions. Alguns estudis no mostren diferències significatives en la millora entre els individus que perden una quantitat moderada de pes i aquells que en perden molt. En canvi, altres proposen la necessitat d'aconseguir una pèrdua de pes superior al 5%. En els individus prèviament obesos, hi ha evidència de la importància de perdre pes o, com a mínim de prevenir que el pes augmenti.

Per aconseguir la reducció de pes, és preferible seguir una dieta controlada atès que la millora simptomàtica en els casos d'OA de genoll s'ha mostrat més relacionada amb una reducció en el percentatge de greix corporal que amb la reducció global del pes corporal. Així, seguir una dieta equilibrada que sigui coherent amb les directrius dietètiques establertes i que promogui assolir i mantenir un pes corporal adient, és una part important de la teràpia nutricional en cas l'OA.

Un altre aspecte en consideració és el manteniment d'aquesta pèrdua. Com ja s'ha constatat, els canvis assolits en la millora del dolor i la funcionalitat només es donen després de 8 setmanes d'iniciar les mesures dietètiques, sent necessàries inclús fins a 20 setmanes. Això fa necessari un compromís i constància per part del pacient, i un control per part del professional del bon compliment dietètic.

Cal tenir també en compte la pràctica d'exercici físic. Hi ha evidència que la combinació d'un règim alimentari que porti a una pèrdua de pes, juntament amb exercici moderat i respectuós amb les articulacions, representa una teràpia segura eficaç en cas d'OA, especialment de genoll.

La pèrdua de pes és una recomanació amb forta evidència que queda inclosa en la totalitat de GPC. Les implicacions d'aquesta recomanació és que els professionals, d'una manera general, haurien d'aconsellar-la, sempre mantenint-se alerta davant de les noves dades científiques i ser receptius i respectar les preferències dels pacients.

Malgrat el sobrepès i l'obesitat són factors de risc que agreugen el procés degeneratiu articular, i sent factors evitables i millorables, a la pràctica habitual pot resultar sovint molt difícil aconseguir grans pèrdues de pes en individus d'edat adulta i avançada. Però tenint en compte els beneficis que es poden obtenir, resulta important sensibilitzar tant als pacients com als professionals de la salut, que la pèrdua de pes és un dels aspectes més importants a controlar en pacients obesos afectats d'OA.

**Vitamina C.** Els estudis *in vitro* i en models animals han aportat evidència que la VitC actua com a condroprotector, estimulants el metabolisme dels condrocits, del col·lagen i la síntesi de proteoglicans. Així mateix, s'ha demostrat que té una funció antioxidant.

Malgrat la quantitat de bones dades obtingudes en models animals, també alguns d'aquests estudis que han posat en evidència que una presa mantinguda en el temps, especialment a dosis elevades, podria provocar efectes no desitjables sobre l'articulació. Davant d'aquestes troballes es

planteja el dubte de fins a quin punt es poden generalitzar als humans els resultats obtinguts en animals, ja que resulta difícil extrapolar que els nivells de VitC considerats patològics en petits animals d'experimentació, també siguin patològics en humans. Per tant, mentre no hi hagi resultats més concloents en éssers humans per determinar si un consum elevat i prolongat de VitC podria ser perjudicial, inclús arribar a afavorir l'OA, com a precaució es recomana evitar dosis elevades per un llarg període.

El punt feble de la majoria d'estudis de seguiment fets en humans, especialment els estudis de cohort, és que no es determina quina és la quantitat de vitamina que prenen els participants. Malgrat tot, els seus resultats suggereixen que l'ús de suplementos de vitamines, especialment VitC, pot jugar un paper en la protecció de l'OA de genoll.

En cas malaltia degenerativa o crònica, la hipòtesi establerta suggereix que una ingesta elevada de VitC però mantinguda durant poc temps ofereix efectes beneficiosos amb mínims efectes adversos; en canvi, una ingesta prolongada, especialment amb dosis elevades, pot causar efectes nocius. Així doncs, resulta més recomanable consumir VitC en baixes dosis però amb més freqüència.

La literatura dels estudis en humans, no sent del tot concloents en relació als beneficis d'una suplementació de VitC, suggereix que la VitC podria reduir potencialment l'impacte de l'OA, sent beneficiosa en la prevenció, malgrat no hi ha resultats que facin pensar en un paper evitar la progressió. Atesa l'elevada incidència de l'OA entre la població, l'ús d'un suplement simple i àmpliament disponible i barat, com és la vitamina C, mereix ser pres en consideració.

**Vitamina D.** Nombroses publicacions han investigat la relació entre la VitD i l'OA. El principal inconvenient és que sempre són estudis d'observació. La majoria d'ells han valorat l'associació del nivell en sang de VitD amb l'OA, en lloc de valorar la relació amb els nivells d'ingesta.

És important tenir present que la font més important de VitD és la seva producció endògena a nivell de la pell. Existeixen diversos factors de tipus biològic i ambiental que condicionen aquesta producció a nivell de la pell. Per aquesta raó, l'aportació procedent dels aliments que continguin VitD de forma natural, a través d'aliments fortificats i amb suplementos dietètics, adquireix un paper fonamental per arribar a cobrir la ingesta recomanada en la població i mantenir l'estat òptim d'aquesta vitamina.

El requeriment recomanat per la VitD es pot obtenir a partir d'exposar mans, braços i cara durant 30 min en estacions de poc sol o 10 a 20 minuts al sol d'estiu, uns 2 o 3 cops per setmana. Aquesta constitueix la recomanació de major interès en relació a la VitD.

Al prendre el sol cal tenir en compte que les ones ultraviolades també són responsables de l'envelliment de la pell, l'aparició d'arrugues i inclús del càncer de pell. Els protectors solars totals eviten la formació de VitD. Però sabent que inclús una petita quantitat de llum solar promou la formació de VitD, l'ús de protector solar continua sent recomanable, especialment en individus que desenvolupen activitat a l'aire lliure.

**Sulfat de glucosamina i sulfat de condroitina.** Malgrat el creixent entusiasme, cal assenyalar que hi manca un acord unànim en l'ús d'aquests suplementos. Les opinions a favor de recomanar-los superen a les contràries. La majoria de GPC reconeixen el seu efecte sobre els símptomes, tant en

l'OA de genoll com de maluc, i la seva baixa toxicitat. Però el que queda encara en dubte és la mida del seu efecte (si realment fa el que se li suposa); tampoc està ben definida la seva rellevància clínica en quant a capacitat per modificar de l'estructura.

En base a la documentació sobre l'eficàcia del SG per alleugerir el dolor, millorar la funció i, possiblement, inhibir la progressió del dany estructural, diversos autors suggereixen que la glucosamina s'ha de considerar com un agent potencial de primera línia en pacients afectats per OA de genoll o maluc, amb intensitat de dolor de lleu a moderada.

En canvi, altres sostenen que hi ha poca o cap evidència científica fiable que tant el SG com el SC provoquin accions modificadores de l'estructura, amb una aturada de les lesions i una restauració de la síntesi de cartílag.

A més, les qüestions importants a tenir en compte en aquests tipus de producte són: la seva biodisponibilitat (un cop ingerit, quina quantitat arriba al cartílag a través del líquid sinovial); la seva eficàcia (si, a més d'arribar, estimula i nodreix els condrocits); i la seva sostenibilitat (la necessitat de mantenir constant l'administració d'aquest suplement, provocant un efecte positiu i continuu, o és necessari interrompre-la a causa d'alguns, però poc freqüents, efectes secundaris negatius).

**SAM.** La informació disponible suggereix que la SAM pot ser tan efectiva en la reducció del dolor com els AINES, independentment de la dosi administrada o de la duració de l'estudi. A aquest fet, s'ha d'afegir que és ben tolerada ja que els individus tractats amb SAM presenten una probabilitat de patir efectes adversos menys de la meitat que en el cas dels AINES.

Pot necessitar varies setmanes fins assolir l'efecte màxim en el tractament d'OA. Encara que hi ha manca de dades que ho confirmin, sembla que la millora clínica obtinguda assolida al final del tractament pot durar un període més llarg.

**Àcids grassos.** Malgrat alguns textos proposen als  $\omega$ -3 com un nutrient que actua en cas d'OA a través de suprimir l'activitat de diversos enzims implicats en l'activació de mediadors de la inflamació, no es disposen de resultats d'estudis clínics a gran escala sobre la influència dels àcids grassos  $\omega$ -3 sobre els símptomes i la progressió de l'OA i la seva utilitat en aquesta alteració no està clarament establerta. Hi ha diversos estudis experimentals que posen en evidència que els  $\omega$ -3, i no altres tipus, tenen la capacitat per a abolir o disminuir la pèrdua de GAGs i de col·lagen tipus II, provocant una reducció de tots els moduladors de la inflamació i de la destrucció del cartílag. Aquest fet suggereix que la suplementació dietètica amb  $\omega$ -3 pot tenir un efecte beneficiós en la desacceleració del procés d'inflamació de les malalties degeneratives articulars en el ser humà.

L'evidència de l'aplicació clínica suggereix d'una manera clara que els pacients que consumeixen  $\omega$ -3, respecte al que prenen AINES, mostren una tendència a la millora en els paràmetres clínics (dolor, rigidesa i funcionalitat) amb una disminució del nombre d'articulacions doloroses.

## **8. Conclusions**

Per a respondre als objectius establerts en aquest treball de revisió, es poden expressar les següents conclusions.

- Les fonts bibliogràfiques principals incloses en aquest treball (manuais de dietètica i nutrició i GPC), no contenen un acord unànime per les propostes nutricionals que recomanen. Un aspecte destacat és l'absència quasi absoluta a l'abordatge nutricional de l'OA en tots els manuais d'autors espanyols; en canvi, els manuais d'autors anglosaxons solen contenir un capítol dedicat a les malalties reumàtiques, o inclús un capítol dedicat en la seva totalitat a l'OA.
- També s'ha observat diferències en les opcions nutricionals proposades entre els manuais i les GPC. Per exemple, és el cas de les vitamines i els àcids grassos, els quals són abordades de manera constant en els manuais, però que no apareixen en cap GPC. Les úniques propostes que es repeteixen en els dos tipus de fonts documentals són la pèrdua de pes i la glucosamina/condroitina.
- A banda de la recomanació de pèrdua de pes, en totes les altres propostes es troben arguments per defensar dues situacions: a favor de recomanar el producte, en virtut dels seus beneficis en cas d'OA; a favor de no recomanar-lo (en cap cas, desaconsellar-lo, excepte les dosis altes de VitD) per falta de proves determinants.

La revisió ha donat lloc a la possibilitat d'actualitzar la informació disponible en relació a les diferents propostes. A continuació es presenten les principals conclusions ordenades d'acord amb les 6 propostes d'abordatge nutricional. La intenció de l'autor és que aquestes conclusions puguin ser considerades com una referència bàsica per a ser utilitzades per part d'un fisioterapeuta. Aquest professional de la sanitat, en l'exercici de la seva professió, i tenint en compte que la nutrició no forma part de les seves competències, ha de disposar d'indicacions bàsiques, clares i orientadores per informar, educar i aconsellar a un pacient afectat d'OA. Cal tenir en compte que en relació a un nombre significatiu de propostes de suplementació alimentosa hi ha manca d'informació confirmada i que sovint la literatura ofereix resultats contradictoris. Però, a la vegada, es tracta de productes de risc baix, amb poca probabilitat d'efectes adversos i, la majoria, de venda lliure. Tot aquests elements faciliten que aquest suplement, basant-se en criteris senzills i fiables, puguin ser recomanats en una majoria de pacients amb OA.

Queda entès que, en cas de que el fisioterapeuta consideri, per la raó que fos, que el quadre clínic d'un pacient escapa a les possibilitats d'aquests consells o que el pacient té la necessitat d'un seguiment o consell més personalitzat, el derivarà a un professional qualificat.

**Pèrdua de pes.** Queda demostrat que una dieta hipocalòrica per aconseguir una pèrdua de pes és una mesura que caldria que fos considerada en tot pacient amb simptomatologia derivada d'OA, especialment si presenta sobrepès o obesitat. Inclús és recomanable en fases inicials de la malaltia. Per això, resulta imprescindible aconsellar un control i adequació del pes en tot pacient afectat d'OA. De manera especial, en el cas d'individu amb sobrepès o obès, serà necessari informar sobre els efectes perjudicials de l'excés de pes sobre el procés degeneratiu, i animar-lo a que consulti a un professional nutricionista.

**Vitamina C.** Es pot considerar un condroprotector per la seva participació en l'estimulació del metabolisme del cartílag, tant dels condrocits com d'alguns components de la matriu extracel·lular i el seu paper com a antioxidant. La seva deficiència es pot considerar un factor de risc en el desen-

volupament de l'OA. Disposar de l'aportació apropiada pot tenir un paper tant en la prevenció com en la regeneració o reparació del cartílag. A més, els individus amb OA, aquells que disposen de nivell baixos de VitC, tenen més probabilitat de patir més dolor d'origen en l'OA. No s'ha demostrat que tingui un paper per protegir de la progressió de la malaltia artròsica.

Malgrat una manca d'evidència important, tant per donar suport com per rebutjar l'ús de VitC en l'OA, però comprenent la seva participació en múltiples processos metabòlics, la VitC és un complement recomanable en pacients amb OA declarada, simptomàtica o no, o com a prevenció de l'OA en individus amb factors de risc. Cal ajustar la dosi tenint en compte diversos factors (nivell d'activitat, tabaquisme, etc.) podent ser al voltant de 500-1.000 mg/dia, en varies preses. En la presa, és important seguir la recomanació de consumir 5 peces de fruita/vegetals al dia.

**Vitamina D.** Es tracta d'una VitD implicada en nombrosos processos metabòlics, la importància de la qual encara no es coneix de manera suficient. Malgrat ser l'origen endogen el més important, diversos factors individuals i de l'estil de vida actual en el món occidental comporten que una gran part de la població presenti una deficiència significativa. A més, diversos estudis mostren una gran prevalença de nivells baixos en pacients amb OA, tot i que la relació amb els marcadors clínics (dolor i funció) o canvis estructurals de l'OA és suggeridor però no està del tot demostrada.

Si bé l'evidència dels beneficis de la VitD en l'OA és contradictòria, l'àmplia prevalença del seu dèficit a la vegada que l'amplíssim ventall d'importantes funcions que exerceix, suggereixen que és recomanable animar als pacients amb OA a optimitzar els seus nivells de VitD.

Cal tenir en compte la recomanació de mesurar el nivell sanguini de 25(OH)D amb qualsevol pacient amb símptomes compatibles amb OA. Com a fisioterapeutes no poden aconseguir aquesta informació per decisió pròpia, però això no ha de ser inconvenient per educar amb informació fiable. La mesura inicial i més simple és recomanar l'exposició de parts del cos, com mans, braços i cara, durant 30 min al dia en èpoques de baixa insolació o de 10 a 20 minuts a un sol equivalent al d'estiu, uns 2 o 3 cops per setmana.

En relació a la font exògena, caldrà aconsellar la ingesta d'aliments d'origen animal que en continguin, en quantitats i freqüència aconsellades d'acord amb una dieta equilibrada. També és adequat el consum esporàdic d'aliments enriquits amb VitD, principalment la llet i alguns cereals. Cal recordar que una hipervitaminosi D és potencialment tòxica. Però també cal tenir present que els individus de risc per patir una OA, com són els d'edat avançada, la ingesta dietètica segura de VitD pot arribar a 600 UI/dia.

Una possibilitat identificada en diferents estudis de cohort és proposar una complementació amb un producte multi vitamínic i mineral, equilibrat i ben formulat, que contingui, entre altres, VitC i VitD. Aquesta fórmula hauria de contenir almenys 200 mg de VitC i un 600 de VitD.

**Sulfat de glucosamina i Sulfat de condroitina.** El seu major interès radica en el fet de induir efectes similars sobre el dolor que els AINEs, però d'una manera més lenta i més duradora, amb la gran avantatge que disposen d'una major seguretat, amb una escassa taxa d'efectes adversos. Aquests es concreten en situacions d'al·lèrgia a l'origen del preparat, freqüentment les valves de músculo.

Són recomanables períodes de presa entre 6 i 12 setmanes i reavaluar la situació clínica. La majoria de pacients es poden beneficiar de repetir els períodes 2 ó 3 cops a l'any.

En aquests productes s'ha demostrat la importància de disposar d'una formulació correcta, amb garanties que contingui les quantitats que s'indiquin. Les dosis recomanables són iniciar amb 1.500 mg/dia pel SG, bé amb una sola presa o repartits en 3. Un cop valorat el seu efecte, avaluar l'interès o no d'afegir 800 a 1.200 mg/dia de SC, igualment amb una sola presa o repartit amb 2 o 3. Passades unes 10 setmanes, avaluar el resultat conjunt. Si són millors que els obtinguts amb SG sol, estarà indicada la presa combinada. És molt freqüent trobar preparats comercialitzats que continguin la combinació dels dos productes en les quantitats recomanades.

Degut a que no inhibeixen els mediadors inflamatoris, en alguns casos pot ser recomanable, de manera puntual, administrar-los en combinació amb AINEs.

**SAM.** En cas d'OA, es recomanen una dosis de 600-1.200 mg/dia, millor en una en dejú i pel matí. Cal tenir en compte que pot necessitar algunes setmanes per assolir l'efecte. Pot ser un complement als AINEs o al SG.

**Àcids grassos.** Són un dels complements alimentosos més àmpliament utilitzats en l'abordatge dietètic de molt diversos processos degeneratius i inflamatoris. Com a fisioterapeutes, la recomanació s'ha de fonamentar en aconsellar el consum especialment d'àcids grassos  $\omega$ -3, procedents de peix blau (dos o tres dies per setmana) i d'oli de llavors (com el lli) que es pot combinar amb l'oli d'oliva habitual. La necessitat de suplementació amb càpsules i la seva quantitat requereix un anàlisi més exhaustiu del tipus de dieta de cada individu.

## **9. Limitacions de l'estudi**

- Per part del propi autor, derivades de la falta de coneixements profunds sobre metodologia de recerca d'informació científica i l'anàlisi de resultats, estant limitada a l'experiència en preparar continguts docents per alumnes universitaris en l'àmbit de la fisioteràpia.

- Les conclusions que pugui aportar aquesta revisió són responsabilitat exclusiva de l'autor. Poden tenir errors fruit d'una incorrecta interpretació i anàlisi de les dades obtingudes; o de una mala comprensió del text original en anglès. Per aquest motiu, poden no ser totalment coincidents amb les opinions més prevalents entre els professionals experts en l'àmbit de la nutrició i dietètica.

- Contingut incomplet de la informació. No inclou tots els productes potencialment utilitzables en la suplementació nutricional en cas d'OA. Les raons han estat la incapacitat tècnica pròpia de l'autor per gestionar, ell sol, un volum tant elevat d'informació i el fet de disposar d'un temps limitat per elaborar la revisió.

- La revisió bibliogràfica realitzada és limitada, basada només en una sola base de dades, PubMed.

- La qualitat dels estudis considerats d'interès (ECA, R, RS o MA) no ha estat analitzada. No s'han emprat eines de valoració de la qualitat dels diferents documents, com són l'escala d'Exman y Guyatt per les RS, o la puntuació atorgada per l'escala de Jadad pels ECA, acceptant que si aques-



tes referències estaven incloses en els documents revisats, especialment en les GPC, podien ser considerades representatives dels resultats disponibles fins a l'actualitat. Aquest fet pot haver conduït a utilitzar dades provinents de publicacions que no disposen d'una màxima qualitat metodològica.

## 10. Bibliografia

1. Institute of Medicine (US) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. Field MJ, Lohr KN, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 1990.
2. Escott-Stump, S. Osteoartritis y enfermedad articular degenerativa. In: Escott-Stump, Sylvia, editor. Nutrición, diagnóstico y tratamiento. 5ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2002. p. 476–7.
3. Galperin C, German BJ, Gershwin M E. Nutrición y dieta en las enfermedades reumáticas. In: Shils ME, editor. Nutrición en salud y enfermedad. México: McGraw-Hill; 2002. p. 1547–61.
4. Jamison JR. Osteoarthritis. Clinical guide to nutrition and dietary supplements in disease management. [Philadelphia, Pa.]: Churchill Livingstone; 2003. p. 363–71.
5. Katz DL. Diet and Rheumatologic Disease. Nutrition in clinical practice: a comprehensive, evidence-based manual for the practitioner. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 251–7.
6. Duncan, Kristine. Terapia nutricional médica para enfermedad reumática. In: Escott-Stump S, editor. Dietoterapia [de] Krause. Barcelona: Elsevier Masson; 2009. p. 1047–50.
7. Musnick, David. 33. Osteoarthritis. In: Kohlstadt, Ingrid, editor. Food and Nutrients in Disease Management. Boca Raton: CRC Press; 2009. p. 539–56.
8. de Pablo, Paola, McAlindon, Timothy E. Osteoarthritis. In: Bales CW, Ritchie CS, editors. Handbook of clinical nutrition and aging. 2nd ed. New York, N.Y: Humana Press; 2009. p. 439–77.
9. Perlman, Adam I, Sukul, Vishad, Spierer, Marnee M. Artrosis. In: Rakel, David, editor. Medicina Integrativa. 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 657–65.
10. Rakel, David, Rindfleisch, J Adam. Dieta antiinflamatoria. In: Rakel, David, editor. Medicina Integrativa. 2ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2009. p. 943–53.
11. Manek, Nisha. Osteoarthritis. In: Horwitz, R, Muller, D, editors. Integrative Rheumatology. United States of America: Oxford University Press; 2011. p. 265–91.
12. Altman, R, Hochberg, M, Moskowitz, R. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Arthritis Rheum. 2000 Sep;43(9):1905–15.
13. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res. 2012 Apr;64(4):465–74.
14. Jordan KM. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2003 Dec 1;62(12):1145–55.
15. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2005 May 1;64(5):669–81.
16. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. Osteoarthritis Cartilage. 2007 Sep;15(9):981–1000.
17. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage. 2008 Feb;16(2):137–62.
18. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for

- the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc.* 2010 Apr;18(4):476–99.
19. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc.* 2014 Mar;22(3):363–88.
  20. SER. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. *Reumatol Clínica.* 2005;1(1):38–48.
  21. Moreno A, Silvestre A, Carpintero P. Consenso SE-COT artrosis femorotibial medial. *Rev Esp Cir Ortopédica Traumatol.* 2013 Nov;57(6):417–28.
  22. Rannou F, Sellam J, Berenbaum F. Physiopathologie de l'arthrose : conceptions actuelles. *Presse Médicale.* 2010 Nov;39(11):1159–63.
  23. Petitdant, B, Gouilly, Pascal. L'arthrose: pour en savoir plus. *Kinésithér Rev.* 2007;66:24–7.
  24. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Feb;20(1):3–25.
  25. Laadhar L, Zitouni M, Kalle-Sellami M, Mahjoub M, Sellami S, Makni S. Physiopathologie de l'arthrose. Du cartilage normal au cartilage arthrosique: facteurs de prédisposition et mécanismes inflammatoires. *Rev Médecine Interne.* 2007 Aug;28(8):531–6.
  26. WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;919:i – x, 1–218, back cover.
  27. Baird CL. First-line treatment for osteoarthritis. Part 1: Pathophysiology, assessment, and pharmacologic interventions. *Orthop Nurs Natl Assoc Orthop Nurses.* 2001 Oct;20(5):17–24; quiz 25–7.
  28. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med.* 2000 Oct 17;133(8):635–46.
  29. Yildiz N, Topuz O, Gungen GO, Deniz S, Alkan H, Ardic F. Health-related quality of life (Nottingham Health Profile) in knee osteoarthritis: correlation with clinical variables and self-reported disability. *Rheumatol Int.* 2010 Nov;30(12):1595–600.
  30. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull.* 2013;105:185–99.
  31. Frances, Vaughn Wilder, Leaverton, Paul E, Mattew, W Rogers, Lemrow, Nancy B. Vitamin supplements and radiographic knee osteoarthritis: the Clearwater Osteoarthritis Study. *J Musculoskelet Res.* 2009;12(2):85–93.
  32. Mannoni A, Briganti MP, Di Bari M, Ferrucci L, Costanzo S, Serni U, et al. Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study in Dicomano, Italy. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jun;62(6):576–8.
  33. Felson DT. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am.* 2004 Jan;42(1):1–9, v.
  34. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M. The sources of pain in osteoarthritis: a pathophysiological review. *Reumatismo.* 2014;66(1):57–71.
  35. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001 Nov;60(11):1040–5.
  36. Constante C, Tresseras R. Enquesta de Salut de Catalunya 2013. Departament General de Planificació i Recerca en Salut.; 2015.
  37. Lluch Girbés E, Nijs J, Torres-Cueco R, López Cubas C. Pain treatment for patients with osteoarthritis and central sensitization. *Phys Ther.* 2013 Jun;93(6):842–51.
  38. Elders MJ. The increasing impact of arthritis on public health. *J Rheumatol Suppl.* 2000 Oct;60:6–8.
  39. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1994 Mar;84(3):351–8.
  40. Bastías, Carla. Inflamación en osteoartritis. *Rev Chil Reum.* 2011;27(2):83–6.
  41. Fernández Moreno, Mercedes, Rego, Ignacio, Blanco, Francisco J. Genética en la osteoartritis. *Reumatol Clínica.* 2007;3 Supl 3:S13–8.
  42. Haq I, Murphy E, Dacre J. Osteoarthritis. *Postgrad Med J.* 2003 Jul;79(933):377–83.
  43. Felson DT. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23;354(8):841–8.

44. Duarte Salazar, Carolina, Miranda Duarte, Antonio. Osteoarthritis, obesidad e inflamación. *Investig En Discapac.* 2014 Jun;3(2):53–60.
45. Martin JA, Buckwalter JA. Human chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biorheology.* 2002;39(1-2):145–52.
46. Martínez Augustin, O. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontology.* 2002;3(5):257–64.
47. Musumeci G, Szychlinska MA, Mobasher A. Age-related degeneration of articular cartilage in the pathogenesis of osteoarthritis: molecular markers of senescent chondrocytes. *Histol Histopathol.* 2015 Jan;30(1):1–12.
48. Van Saase JL, Vandenbroucke JP, van Romunde LK, Valkenburg HA. Osteoarthritis and obesity in the general population. A relationship calling for an explanation. *J Rheumatol.* 1988 Jul;15(7):1152–8.
49. Felson DT. Weight and osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1995 Feb;43:7–9.
50. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc.* 2010 Jan;18(1):24–33.
51. Acheson RM. Heberden Oration 1981: epidemiology and the arthritides. *Ann Rheum Dis.* 1982 Aug;41(4):325–34.
52. Hartz AJ, Fischer ME, Bril G, Kelber S, Rupley D, Oken B, et al. The association of obesity with joint pain and osteoarthritis in the HANES data. *J Chronic Dis.* 1986;39(4):311–9.
53. Lieveense AM, Bierma-Zeinstra SMA, Verhagen AP, van Baar ME, Verhaar J a. N, Koes BW. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatol Oxf Engl.* 2002 Oct;41(10):1155–62.
54. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:132.
55. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):761–5.
56. Felson DT. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev.* 1988;10:1–28.
57. Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis.* 1994 Sep;53(9):565–8.
58. Jadelis K, Miller ME, Ettinger WH, Messier SP. Strength, balance, and the modifying effects of obesity and knee pain: results from the Observational Arthritis Study in Seniors (oasis). *J Am Geriatr Soc.* 2001 Jul;49(7):884–91.
59. Toda Y, Toda T, Takemura S, Wada T, Morimoto T, Ogawa R. Change in body fat, but not body weight or metabolic correlates of obesity, is related to symptomatic relief of obese patients with knee osteoarthritis after a weight control program. *J Rheumatol.* 1998 Nov;25(11):2181–6.
60. Johnson, Kathleen. Nutritional interventions in Rheumatology. In: Horwitz, R, Muller, D, editors. *Integrative Rheumatology.* New York, N.Y: Oxford University Press; 2011. p. 6–22.
61. Ettinger WH, Davis MA, Neuhaus JM, Mallon KP. Long-term physical functioning in persons with knee osteoarthritis from NHANES. I: Effects of comorbid medical conditions. *J Clin Epidemiol.* 1994 Jul;47(7):809–15.
62. Coggon D, Reading I, Croft P, McLaren M, Barrett D, Cooper C. Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 2001 May;25(5):622–7.
63. Raynauld J-P, Martel-Pelletier J, Berthiaume M-J, Beaudoin G, Choquette D, Haraoui B, et al. Long term evaluation of disease progression through the quantitative magnetic resonance imaging of symptomatic knee osteoarthritis patients: correlation with clinical symptoms and radiographic changes. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R21.
64. Muthuri SG, Hui M, Doherty M, Zhang W. What if we prevent obesity? Risk reduction in knee osteoarthritis estimated through a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res.* 2011 Jul;63(7):982–90.
65. Salaffi F, Leardini G, Canesi B, Mannoni A, Fioravanti A, Caporali R, et al. Reliability and validity of the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index in Italian patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc.* 2003 Aug;11(8):551–60.

66. Li Y, Wei X, Zhou J, Wei L. The age-related changes in cartilage and osteoarthritis. *BioMed Res Int*. 2013;2013:916530.
67. Loeser RF. Aging and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Sep;23(5):492–6.
68. Zhu Y, Armstrong JL, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype in age-related chronic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 Jul;17(4):324–8.
69. Loeser RF, Carlson CS, Del Carlo M, Cole A. Detection of nitrotyrosine in aging and osteoarthritic cartilage: Correlation of oxidative damage with the presence of interleukin-1 $\beta$  and with chondrocyte resistance to insulin-like growth factor 1. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2349–57.
70. Peregoy J, Wilder FV. The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Public Health Nutr*. 2011 Apr;14(04):709–15.
71. Martínez Cayuela, M. Estrés oxidativo y mecanismos de defensa antioxidante. *Tratado de Nutrición Tomo I Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 455–80.
72. López Armada, MJ, Vaamonde García, C, Caramés, B, Lires Déan, M, Cillero Pastor, B, Blanco García FJ. Evidencia de mecanismos inflamatorios en la osteoartritis. *Reumatol Clínica*. 2007;3(Supl 3):S23–7.
73. Santos, F Abad, Ochoa, Dolores, García Antonio G. Actualización de la eficacia de condroitín sulfato y sulfato de glucosamina en el tratamiento de la artrosis. *Actual En Farmacol Ter*. 9(2):97–108.
74. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr Course Lect*. 2005;54:465–80.
75. Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop*. 2004 Oct;(427 Suppl):S27–36.
76. Pollard TCB, Gwilym SE, Carr AJ. The assessment of early osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br*. 2008 Apr;90(4):411–21.
77. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012 Aug;51(2):249–57.
78. Houard X, Goldring MB, Berenbaum F. Homeostatic mechanisms in articular cartilage and role of inflammation in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Nov;15(11):375.
79. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Sep;43(9):1916–26.
80. Blaise R, Mahjoub M, Salvat C, Barbe U, Brou C, Corvol M-T, et al. Involvement of the notch pathway in the regulation of matrix metalloproteinase 13 and the dedifferentiation of articular chondrocytes in murine cartilage. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):428–39.
81. Ghosh P, Cheras PA. Vascular mechanisms in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2001 Dec;15(5):693–709.
82. Massicotte F. Can altered production of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, transforming growth factor- $\beta$  and prostaglandin E2 by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Jun;10(6):491–500.
83. Sanchez C, Gabay O, Salvat C, Henrotin YE, Berenbaum F. Mechanical loading highly increases IL-6 production and decreases OPG expression by osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Apr;17(4):473–81.
84. Tanamas S, Hanna FS, Cicuttini FM, Wluka AE, Berry P, Urquhart DM. Does knee malalignment increase the risk of development and progression of knee osteoarthritis? A systematic review. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr 15;61(4):459–67.
85. Kidd B. Mechanisms of Pain in Osteoarthritis. *HSS J*. 2012 Feb;8(1):26–8.
86. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: A systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9(1):116.
87. Finan PH, Buenaver LF, Bounds SC, Hussain S, Park RJ, Haque UJ, et al. Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: findings from quantitative sensory testing of central sensitization. *Arthritis Rheum*. 2013 Feb;65(2):363–72.
88. Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC. Where does it hurt? Pain localization in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc*. 1998 Sep;6(5):318–23.
89. Hawker GA, Stewart L, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L, et al. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis--an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc*. 2008 Apr;16(4):415–22.

90. Dray A, Read SJ. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):212.
91. Ashraf S, Walsh DA. Angiogenesis in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Sep;20(5):573–80.
92. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010 Jun;149(3):573–81.
93. Allen KD, Coffman CJ, Golightly YM, Stechuchak KM, Keefe FJ. Daily pain variations among patients with hand, hip, and knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc*. 2009 Oct;17(10):1275–82.
94. Henrotin Y, Reginster JY. Anabolic events in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc*. 1999 May;7(3):310–2.
95. Fernández Travieso, Julio César. Osteoporosis i Osteoarthritis: incidencia de la inflamación en ambas patologías. *Rev CENIC Cienc Biológicas*. 2013;44(1):1–8.
96. Lotz M, Hashimoto S, Kühn K. Mechanisms of chondrocyte apoptosis. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc*. 1999 Jul;7(4):389–91.
97. Lotz M. The role of nitric oxide in articular cartilage damage. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999 May;25(2):269–82.
98. Abramson SB. Nitric oxide in inflammation and pain associated with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10 Suppl 2:S2.
99. Abramson SB. Osteoarthritis and nitric oxide. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc*. 2008;16 Suppl 2:S15–20.
100. Sun HB. Mechanical loading, cartilage degradation, and arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Nov;1211:37–50.
101. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natu SM, Agarwal S, et al. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. *Clin Orthop*. 2013 Nov;471(11):3556–62.
102. Henrotin Y, Marty M, Appelboom T, Avouac B, Berenbaum F, Briole V, et al. Traduction française des recommandations de l'Osteoarthritis Research Society International (OARSI) sur la prise en charge de la gonarthrose et de la coxarthrose. *Rev Rhum*. 2009 Mar;76(3):279–88.
103. Walker-Bone K, Javaid K, Arden N, Cooper C. Regular review: medical management of osteoarthritis. *BMJ*. 2000 Oct 14;321(7266):936–40.
104. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin - a link between obesity and osteoarthritis. applications for prevention and treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Jan;114(1):103–8.
105. Holmberg S, Thelin A, Thelin N. Knee osteoarthritis and body mass index: a population-based case-control study. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(1):59–64.
106. Miller GD, Nicklas BJ, Davis C, Loeser RF, Lenchik L, Messier SP. Intensive weight loss program improves physical function in older obese adults with knee osteoarthritis. *Obes Silver Spring Md*. 2006 Jul;14(7):1219–30.
107. Christensen R, Astrup A, Bliddal H. Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc*. 2005 Jan;13(1):20–7.
108. Meisler JG, St Jeor S. Summary and recommendations from the American Health Foundation's Expert Panel on Healthy Weight. *Am J Clin Nutr*. 1996 Mar;63(3 Suppl):474S – 477S.
109. Baum T, Joseph GB, Nardo L, Virayavanich W, Arulanandan A, Alizai H, et al. Correlation of magnetic resonance imaging-based knee cartilage T2 measurements and focal knee lesions with body mass index: thirty-six-month followup data from a longitudinal, observational multicenter study. *Arthritis Care Res*. 2013 Jan;65(1):23–33.
110. Tanamas SK, Wluka AE, Davies-Tuck M, Wang Y, Strauss BJ, Proietto J, et al. Association of weight gain with incident knee pain, stiffness, and functional difficulties: a longitudinal study. *Arthritis Care Res*. 2013 Jan;65(1):34–43.
111. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc*. 2014 Nov 29;
112. Lim YZ, Wang Y, Wluka AE, Davies-Tuck ML, Hanna F, Urquhart DM, et al. Association of obesity and systemic factors with bone marrow lesions at the knee: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):600–12.
113. Focht BC, Rejeski WJ, Ambrosius WT, Katula JA, Messier SP. Exercise, self-efficacy, and mobility performance in overweight and obese older adults with knee

- osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct 15;53(5):659–65.
114. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1992 Apr 1;116(7):535–9.
  115. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013 Sep;21(9):571–6.
  116. Bliddal H, Leeds AR, Stigsgaard L, Astrup A, Christensen R. Weight loss as treatment for knee osteoarthritis symptoms in obese patients: 1-year results from a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct;70(10):1798–803.
  117. McGoey BV, Deitel M, Saplys RJ, Kliman ME. Effect of weight loss on musculoskeletal pain in the morbidly obese. *J Bone Joint Surg Br.* 1990 Mar;72(2):322–3.
  118. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum.* 2004 May;50(5):1501–10.
  119. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Apr;66(4):433–9.
  120. Messier SP, Loeser RF, Mitchell MN, Valle G, Morgan TP, Rejeski WJ, et al. Exercise and weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc.* 2000 Sep;48(9):1062–72.
  121. Jamtvedt G, Dahm KT, Christie A, Moe RH, Haavardsholm E, Holm I, et al. Physical therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: an overview of systematic reviews. *Phys Ther.* 2008 Jan;88(1):123–36.
  122. Porcheret M, Jordan K, Jinks C, Croft P, Primary Care Rheumatology Society. Primary care treatment of knee pain—a survey in older adults. *Rheumatol Oxf Engl.* 2007 Nov;46(11):1694–700.
  123. Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, Egan M, Dubouloz C-J, Casimiro L, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for the management of osteoarthritis in adults who are obese or overweight. *Phys Ther.* 2011 Jun;91(6):843–61.
  124. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Sep 25;310(12):1263–73.
  125. Iliava EM, Oral A, Küçükdeveci AA, Varela E, Valero R, Berteanu M, et al. Osteoarthritis. The role of physical and rehabilitation medicine physicians. The European perspective based on the best evidence. A paper by the UEMS-PRM Section Professional Practice Committee. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013 Aug;49(4):579–93.
  126. Riddle DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: a cohort study. *Arthritis Care Res.* 2013 Jan;65(1):15–22.
  127. Maly MR, Robbins SM. Osteoarthritis Year in Review 2014: rehabilitation and outcomes. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc.* 2014 Dec;22(12):1958–88.
  128. Jiang L, Rong J, Wang Y, Hu F, Bao C, Li X, et al. The relationship between body mass index and hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2011 Mar;78(2):150–5.
  129. Messier SP, Gutekunst DJ, Davis C, DeVita P. Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Jul;52(7):2026–32.
  130. Ramírez Tortosa, Maria del Carmen, Quiles Morales, José Luis. Vitamina C, vitamina E i coenzima Q. In: Gil Hernández, A, editor. *Tratado de Nutrición Tomo I Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición.* Madrid: Médica Panamericana; 2010.
  131. McAlindon TE. Nutraceuticals: do they work and when should we use them? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Feb;20(1):99–115.
  132. Lopez HL. Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part II: focus on micronutrients and supportive nutraceuticals. *PM R.* 2012 May;4(5 Suppl):S155–68.
  133. Sowers M, Lachance L. Vitamins and arthritis. The roles of vitamins A, C, D, and E. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999 May;25(2):315–32.
  134. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 1996 Apr;39(4):648–56.

135. Baker, K, Niu, J, Goggins, J. The effects of vitamin C intake on pain in knee osteoarthritis (OA). *Arthritis Rheum.* 2003;48(9):S422.
136. Kraus VB, Huebner JL, Stabler T, Flahiff CM, Setton LA, Fink C, et al. Ascorbic acid increases the severity of spontaneous knee osteoarthritis in a guinea pig model. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1822–31.
137. Wang Y, Hodge AM, Wluka AE, English DR, Giles GG, O'Sullivan R, et al. Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(4):R66.
138. Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Ciccotti MG, Freedman KB. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med.* 2015 Mar;43(3):734–44.
139. Williams MH, Pedroza Soberanis C, León Jiménez G. *Nutrición para la salud, la condición física y el deporte.* México: McGraw Hill; 2006.
140. Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cah Nutr Diététique.* 2014 Dec;49(6):245–51.
141. Díaz-Guerra Millán, Amèlia. *Nutrients.* UOC; 2012.
142. Martínez Augustin, O, Sánchez, F, Suárez, MD. Vitamina D. In: Gil Hernández, A, editor. *Tratado de Nutrición Tomo I Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición.* 2nd ed. Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 571–92.
143. Heaney RP, Armas LAG, French C. All-source basal vitamin D inputs are greater than previously thought and cutaneous inputs are smaller. *J Nutr.* 2013 May;143(5):571–5.
144. Rayman MP, Pattison DJ. Dietary manipulation in musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008 Jun;22(3):535–61.
145. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1998 Mar;13(3):325–49.
146. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003 May;89(5):552–72.
147. Rossini M, Gatti D, Viapiana O, Caimmi C, Idozzani L, Fracassi E, et al. Vitamin D and rheumatic diseases. *Reumatismo.* 2014;66(2):153–70.
148. Cantorna, Margarita T. Mecanismos responsables del efecto de la vitamina D sobre el sistema inmunitario. *Inmunonutrición En la salud y en la enfermedad.* Madrid: Médica Panamericana; 2011. p. 248–52.
149. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1996 Sep 1;125(5):353–9.
150. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266–81.
151. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, Hochberg MC, Scott JC, Williams EN, et al. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arthritis Rheum.* 1999 May;42(5):854–60.
152. McAlindon TE, Biggee BA. Nutritional factors and osteoarthritis: recent developments. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Sep;17(5):647–52.
153. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JPTM, Buurman CJ, Hofman A, Verhaar JAN, et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2009 Aug;15(5):230–7.
154. Christodoulou S, Goula T, Ververidis A, Drosos G. Vitamin D and bone disease. *BioMed Res Int.* 2013;2013:396541.
155. Breijawi N, Eckardt A, Pitton MB, Hoelzl AJ, Giesa M, von Stechow D, et al. Bone mineral density and vitamin D status in female and male patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur.* 2009;42(1):1–10.
156. Hunter DJ, Hart D, Snieder H, Bettica P, Swaminathan R, Spector TD. Evidence of altered bone turnover, vitamin D and calcium regulation with knee osteoarthritis in female twins. *Rheumatol Oxf Engl.* 2003 Nov;42(11):1311–6.
157. Musnick, David. *Osteoarthritis. Food and Nutrients in Disease Management.* CRC Press; 2009. p. 539–56.
158. Felson DT, Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Sack B, Guermazi A, et al. Low levels of vitamin D and worsening

- of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum.* 2007 Jan;56(1):129–36.
159. Ghosh B, Pal T, Ganguly S, Ghosh A. A study of the prevalence of osteoporosis and hypovitaminosis D in patients with primary knee osteoarthritis. *J Clin Orthop Trauma.* 2014 Dec;5(4):199–202.
160. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop.* 2011 Nov;35(11):1627–31.
161. Ding C, Cicuttini F, Parameswaran V, Burgess J, Quinn S, Jones G. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: the Tasmanian older adult cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009 May;60(5):1381–9.
162. Al-Jarallah KF, Shehab D, Al-Awadhi A, Nahar I, Haider MZ, Moussa MA. Are 25(OH)D Levels Related to the Severity of Knee Osteoarthritis and Function? *Med Princ Pract.* 2012;21(1):74–8.
163. Carbone LD, Nevitt MC, Wildy K, Barrow KD, Harris F, Felson D, et al. The relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Nov;50(11):3516–25.
164. Cao Y, Winzenberg T, Nguo K, Lin J, Jones G, Ding C. Association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology.* 2013 Jul 1;52(7):1323–34.
165. Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Ciccotti MG, Freedman KB. Chondroprotection and the Prevention of Osteoarthritis Progression of the Knee: A Systematic Review of Treatment Agents. *Am J Sports Med.* 2014 May 27;
166. McAlindon T, LaValley M, Schneider E, Nuite M, Lee JY, Price LL, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Progression of Knee Pain and Cartilage Volume Loss in Patients With Symptomatic Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2013 Jan 9;309(2):155.
167. Jiang N, Hu Y, Yu B. Letter to the editor: Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. *Clin Orthop.* 2013 Nov;471(11):3714–5.
168. Maggani, Silvia, Beveridge, Stephen. Vitaminas y oligoelementos que mejoran la función inmunitarias mediante el refuerzo de las barreras epiteliales y las respuestas celular y humoral. *Inmunonutrición En la salud y en la enfermedad.* Madrid: Médica Panamericana; 2011. p. 181–99.
169. Schmid A, Walther B. Natural vitamin D content in animal products. *Adv Nutr Bethesda Md.* 2013 Jul;4(4):453–62.
170. Souberbielle J-C. Épidémiologie du déficit en vitamine D. *Cah Nutr Diététique.* 2014 Dec;49(6):252–9.
171. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):1080S – 6S.
172. González Rodríguez, Liliana Guadalupe, Rodríguez Rodríguez, Elena. Situación en vitamina D y estrategias para alcanzar las ingestas recomendadas. *Nutr Hosp.* 2014;30(Supl. 2):39–46.
173. Glucosamina [Internet]. Viquipèdia, l'enciclopèdia lliure. 2014 [cited 2015 Jan 4]. Available from: <http://ca.wikipedia.org/w/index.php?title=Glucosamina&oldid=14150143>
174. Lou Galantino M, Boothroyd C, Lucci S. Complementary and alternative medicine interventions for the orthopedic patient: a review of the literature. *Semin Integr Med.* 2003 Jun;1(2):65–79.
175. Dahmer S, Schiller RM. Glucosamine. *Am Fam Physician.* 2008 Aug 15;78(4):471–6.
176. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster J-Y. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003 Jul 14;163(13):1514–22.
177. Lopes Vaz A. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. *Curr Med Res Opin.* 1982;8(3):145–9.
178. Müller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc.* 1994 Mar;2(1):61–9.
179. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2001 Jan 27;357(9252):251–6.
180. Block JA, Oegema TR, Sandy JD, Plaas A. The effects of oral glucosamine on joint health: is a change in



- research approach needed? *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc.* 2010 Jan;18(1):5–11.
181. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23;354(8):795–808.
  182. Herrero-Beaumont G, Ivorra JAR, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martín-Mola E, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb;56(2):555–67.
  183. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD002946.
  184. Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum.* 2007 Jul;56(7):2267–77.
  185. Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD002946.
  186. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterová J, Giacobelli G, Olejarová M, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc.* 2008 Feb;16(2):254–60.
  187. Rindone JP, Hiller D, Collacott E, Nordhaugen N, Arriola G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med.* 2000 Feb;172(2):91–4.
  188. Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJVM, Uitterlinden EJ, Garling EH, Willemsen SP, et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008 Feb 19;148(4):268–77.
  189. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med.* 2002 Oct 14;162(18):2113–23.
  190. Tat S, Pelletier J-P, Vergés J, Lajeunesse D, Montell E, Fahmi H, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R117.
  191. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Bürgi E, Bürgi U, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med.* 2007 Apr 17;146(8):580–90.
  192. Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1996 Aug;23(8):1385–91.
  193. Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol.* 2001 Jan;28(1):173–81.
  194. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, de Vathaire F, DeVathaire F, Piperno M, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc.* 2004 Apr;12(4):269–76.
  195. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruhlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):779–86.
  196. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA.* 2000 Mar 15;283(11):1469–75.
  197. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin.* 2008 Nov;24(11):3029–35.
  198. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster J-Y. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009 Feb;60(2):524–33.
  199. Monfort J, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Chondroitin sulphate for symptomatic osteoarthritis: critical appraisal of meta-analyses. *Curr Med Res Opin.* 2008 May;24(5):1303–8.

200. Uebelhart D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Oct;16:S19–21.
201. Anderson JW, Nicolosi RJ, Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. 2005 Feb;43(2):187–201.
202. Reginster J-Y. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: Financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2105–10.
203. Gray HC, Hutcheson PS, Slavin RG. Is glucosamine safe in patients with seafood allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2):459–60.
204. Scroggie DA, Albright A, Harris MD. The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 14;163(13):1587–90.
205. Tannis AJ, Barban J, Conquer JA. Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc*. 2004 Jun;12(6):506–11.
206. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000 Jan;27(1):205–11.
207. 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. *Mil Med*. 1999 Feb;164(2):85–91.
208. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4675.
209. Toquero de la Torre F, Rodríguez Sendín JJ. *Guía de buena práctica clínica en artrosis*. Madrid: IM&C; 2008.
210. Gaby AR. Natural treatments for osteoarthritis. *Altern Med Rev J Clin Ther*. 1999 Oct;4(5):330–41.
211. Gregory PJ, Sperry M, Wilson AF. Dietary supplements for osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2008 Jan 15;77(2):177–84.
212. Najm WI, Reinsch S, Hoehler F, Tobis JS, Harvey PW. S-adenosyl methionine (SAME) versus celecoxib for the treatment of osteoarthritis symptoms: a double-blind cross-over trial. [ISRCTN36233495]. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004 Feb 26;5:6.
213. Clinical Management Series: Natural Medicines Comprehensive Database [Internet]. [cited 2014 Dec 22]. Available from: <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/ce/ceC our-se.aspx?s=ND&cs=&pc=12%2D104&cec=1&pm=5#5705>
214. Müller-Fassbender H. Double-blind clinical trial of S-adenosylmethionine versus ibuprofen in the treatment of osteoarthritis. *Am J Med*. 1987 Nov 20;83(5A):81–3.
215. Vetter G. Double-blind comparative clinical trial with S-adenosylmethionine and indomethacin in the treatment of osteoarthritis. *Am J Med*. 1987 Nov 20;83(5A):78–80.
216. Maccagno A, Di Giorgio EE, Caston OL, Sagasta CL. Double-blind controlled clinical trial of oral S-adenosylmethionine versus piroxicam in knee osteoarthritis. *Am J Med*. 1987 Nov 20;83(5A):72–7.
217. Soeken KL, Lee W-L, Bausell RB, Agelli M, Berman BM. Safety and efficacy of S-adenosylmethionine (SAME) for osteoarthritis. *J Fam Pract*. 2002 May;51(5):425–30.
218. Rutjes AW, Nüesch E, Reichenbach S, Jüni P. S-Adenosylmethionine for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007321.
219. S-adenosylmethionine [Internet]. University of Maryland Medical Center. [cited 2014 Dec 22]. Available from: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/sadenosylmethionine>
220. Rakel D. *Medicina Integrativa*. Barcelona: Elsevier Masson; 2009.
221. Mischoulon D, Fava M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am J Clin Nutr*. 2002 Nov;76(5):1158S – 61S.
222. Thompson MA, Bauer BA, Loehrer LL, Cha SS, Mandrekar JN, Sood A, et al. Dietary supplement S-adenosyl-L-methionine (AdoMet) effects on plasma homocysteine levels in healthy human subjects: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Altern Complement Med N Y N*. 2009 May;15(5):523–9.

223. Supplements. SAME (S-adenosylmethionine) [Internet]. [cited 2014 Dec 22]. Available from: [http://www.wholehealthmd.com/ME2/dirmod.asp?nm=Referen- ce+Library&type=AWHN\\_Supplements&id=E5789DDA2807440687228DC727CDF39C&tier=2](http://www.wholehealthmd.com/ME2/dirmod.asp?nm=Referen- ce+Library&type=AWHN_Supplements&id=E5789DDA2807440687228DC727CDF39C&tier=2)
224. Tur Marí, JA, Gil Hernández, A. Complementos alimenticios. In: Gil Hernández A, Ruiz López MD, editors. *Tratado de nutrición Tomo II Composición y Calidad Nutritiva de los Alimentos*. Madrid [etc.]: Médica Panamericana; 2013. p. 477–96.
225. Eriksen W, Sandvik L, Bruusgaard D. Does dietary supplementation of cod liver oil mitigate musculoskeletal pain? *Eur J Clin Nutr*. 1996 Oct;50(10):689–93.
226. Kremer JM. Effects of modulation of inflammatory and immune parameters in patients with rheumatic and inflammatory disease receiving dietary supplementation of n-3 and n-6 fatty acids. *Lipids*. 1996 Mar;31 Suppl:S243–7.
227. Kremer JM, Lawrence DA, Petrillo GF, Litts LL, Mullaly PM, Rynes RI, et al. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthritis Rheum*. 1995 Aug;38(8):1107–14.
228. Kremer JM. n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr*. 2000 Jan;71(1 Suppl):349S – 51S.
229. Lee Y-H, Bae S-C, Song G-G. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arch Med Res*. 2012 Jul;43(5):356–62.
230. Lippiello L. Lipid and cell metabolic changes associated with essential fatty acid enrichment of articular chondrocytes. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N*. 1990 Nov;195(2):282–7.
231. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999 Sep;70(3 Suppl):560S – 569S.
232. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr*. 2000 Jan;71(1 Suppl):343S – 8S.
233. Curtis CL, Rees SG, Little CB, Flannery CR, Hughes CE, Wilson C, et al. Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritic cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1544–53.
234. Cho SH, Jung YB, Seong SC, Park HB, Byun KY, Lee DC, et al. Clinical efficacy and safety of Lyprinol, a patented extract from New Zealand green-lipped mussel (*Perna Canaliculus*) in patients with osteoarthritis of the hip and knee: a multicenter 2-month clinical trial. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2003 Jun;35(6):212–6.
235. Curtis CL, Hughes CE, Flannery CR, Little CB, Harwood JL, Cateson B. n-3 fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation. *J Biol Chem*. 2000 Jan 14;275(2):721–4.
236. Curtis CL, Rees SG, Cramp J, Flannery CR, Hughes CE, Little CB, et al. Effects of n-3 fatty acids on cartilage metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2002 Aug;61(3):381–9.
237. Rosenbaum CC, O’Mathúna DP, Chavez M, Shields K. Antioxidants and antiinflammatory dietary supplements for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Altern Ther Health Med*. 2010 Apr;16(2):32–40.
238. Henrotin Y, Lambert C, Couchourel D, Ripoll C, Chiotelli E. Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? - a narrative review from the lessons taken with five products. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc*. 2011 Jan;19(1):1–21.
239. Brien S, Prescott P, Coghlan B, Bashir N, Lewith G. Systematic review of the nutritional supplement *Perna Canaliculus* (green-lipped mussel) in the treatment of osteoarthritis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2008 Mar;101(3):167–79.
240. Zawadzki M, Janosch C, Szechinski J. *Perna canaliculus* lipid complex PCSO-524™ demonstrated pain relief for osteoarthritis patients benchmarked against fish oil, a randomized trial, without placebo control. *Mar Drugs*. 2013 Jun;11(6):1920–35.