Fisiatria Italiana – Anno 2022 – Volume 7 – Fascicolo 6 (gen-mar) – ISSN 2785-745X

Studio clinico sperimentale: infiltrazione di acido ialuronico versus collagene in pazienti affetti da gonartrosi

Experimental clinical study: infiltration of hyaluronic acid versus collagen in patients with gonarthrosis

Chiara Abbate[1,2*], Giuseppe Cannata[1,2], Calogero Foti[1]

[1]*Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Cattedra e Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale*
[2]*Presidio Multifunzione Comunità di Capodarco di Roma*

Riassunto
L'osteoartrosi è una patologia cronica evolutiva delle articolazioni, la più frequente patologia muscolo-scheletrica. Il trattamento infiltrativo in questa patologia si è affermato per la sua efficacia nel ridurre la sintomatologia algica e rallentare il deterioramento funzionale dell'articolazione. Lo scopo dello studio è stato quello di verificare l'efficacia di tre prodotti comunemente usati per le infiltrazioni del ginocchio, a base di acido ialuronico ibrido, acido ialuronico lineare e collagene su un gruppo di pazienti sintomatici per gonartrosi, con un grado di KL alla radiografia di ginocchio uguale a 3/5, tramite la somministrazione di scale di valutazione VAS e KOOS somministrate al tempo 0 ovvero prima del ciclo infiltrativo ed al tempo 1, ovvero ad un mese dall'ultima infiltrazione per mettere in evidenza possibili differenze della terapia nella percezione del dolore, dei sintomi, delle AVQ, dell'attività sportiva e nella qualità della vita ed individuare eventuali fattori prognostici dell'osteoartrosi.
Parole chiave: gonartrosi, infiltrazioni, dolore

Abstract
Osteoarthritis is a chronic evolutionary pathology of the joints, the most frequent musculoskeletal pathology. Infiltrative treatment in this pathology has established itself for its effectiveness in reducing algic symptoms and slowing down the functional deterioration of the joint. The aim of the study was to verify the efficacy of three products commonly used for knee infiltration, based on hybrid hyaluronic acid, linear hyaluronic acid and collagen on a group of patients symptomatic for gonarthrosis, with a degree of KL on knee radiography equal to 3/5, through the administration of VAS and KOOS evaluation scales administered at time 0 or before the infiltrative cycle and at time 1, that is, one month after the last infiltration to highlight possible differences in therapy in the perception of pain, symptoms, AVQs, sports activity and quality of life and identify any prognostic factors of osteoarthritis.
Keywords: gonarthrosis, infiltration, pain

Introduzione

La patologia artrosica è un'affezione cronica evolutiva delle articolazioni e rappresenta la più frequente patologia muscolo-scheletrica e reumatica. La prevalenza aumenta con l'età, andando a costituire una delle maggiori cause di dolore e disabilità del paziente anziano. Il processo

* Corresponding author: Chiara Abbate (abbate.chia@gmail.com)

degenerativo inizia con un danno articolare primariamente localizzato a livello della cartilagine, che va in seguito a coinvolgere l'osso subcondrale, la capsula, la membrana sinoviale, i tendini e i muscoli satelliti. La sintomatologia tipica è caratterizzata da dolore articolare che peggiora con le sollecitazioni meccaniche e si riduce col riposo, rigidità (soprattutto al mattino o alla ripresa del movimento) e limitazione funzionale. Il trattamento dell'osteoartrosi è volto alla riduzione della sintomatologia algica e al rallentamento del deterioramento funzionale dell'articolazione. Esso può essere conservativo, farmacologico e non farmacologico, o chirurgico. Tra le terapie non farmacologiche rientrano le infiltrazioni articolari. Negli ultimi decenni la terapia infiltrativa si è affermata nel trattamento sia dell'artrosi che di altre affezioni dell'apparato locomotore, grazie all'efficacia data dalla rapidità con cui raggiunge l'obiettivo terapeutico e dal mantenimento di questo nel tempo. Scopo dello studio è quello di comparare l'efficacia di tre prodotti utilizzati per le infiltrazioni del ginocchio, a base di acido ialuronico ibrido, acido ialuronico lineare e collagene, somministrati a un gruppo di pazienti affetti da gonartrosi sintomatica.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati i pazienti afferenti all'ambulatorio dedicato alla procedura di infiltrazione intra-articolare del dipartimento di Medicina Fisica e Riabilitativa del Policlinico di Tor Vergata nel periodo compreso tra Gennaio 2019 e Settembre 2021. I criteri di inclusione dello studio sono stati:

- gonartrosi sintomatica;
- grado 3/5 di Kellgren-Lawrence alla radiografia di ginocchio;
- limitazione funzionale nella vita quotidiana causata dal ginocchio.

I criteri di esclusione dallo studio sono stati:

- deficit della coagulazione;
- infezioni tissutali come osteomielite o lesioni cutanee nel segmento da trattare;
- linfedema severo;
- protesi;
- neoplasie in atto;
- immunodepressione;
- assunzione di farmaci interferenti con numero/funzione piastrinica o coagulazione (FANS, eparina, anticoagulanti orali).

Nello studio sono stati utilizzati i seguenti dispositivi medici:

- collagene
- acido ialuronico ibrido a basso (800kDa) e alto (1200 kDa) peso molecolare
- acido ialuronico lineare

Per valutare l'efficacia del trattamento sono state somministrate ai pazienti due scale di valutazione, a inizio terapia (T0) e dopo un mese dall'ultima infiltrazione (T1). Le scale utilizzate sono state:

- VAS (Visual Analogue Scale o Scala Visivo-Analogica). È una scala di semplice compilazione, caratterizzata da una linea orizzontale di 10 cm delimitata da due punti, corrispondenti a "assenza di dolore" e "dolore peggiore mai sentito". Il paziente è invitato a indicare con un segno l'intensità del dolore che prova in quel momento, in modo da trasformare una sensazione soggettiva in una misura quantificabile, da 0 a 100;
- KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score). È un questionario specifico per l'artrosi del ginocchio, somministrato per ottenere un'autovalutazione del paziente riguardo i sintomi e le limitazioni causati dalla patologia[1]. Presenta a sua volta 5 sottoscale: dolore (9 quesiti), sintomi (7 quesiti), funzioni e attività della vita quotidiana (17 quesiti), attività

sportiva e tempo libero (5 quesiti), e qualità della vita (4 quesiti). I singoli quesiti presentano la stessa modalità di risposta: utilizzano una scala a 5 punti e a ogni domanda viene assegnato un punteggio da 0 a 4, dove 0 sta per "nessun tipo di difficoltà" e il 4 sta per "grave difficoltà". Per confrontare le sottoscale tra i due farmaci in esame abbiamo preferito considerare non il punteggio totale della scala KOOS, bensì i singoli punteggi delle relative aree, ottenuti come somma dei quesiti della sottoscala.

Procedura infiltrativa

I pazienti in esame sono stati trattati con un'infiltrazione settimanale di acido ialuronico o collagene, per un numero variabile di sedute: i pazienti trattati con acido ialuronico ibrido sono stati sottoposti ad una infiltrazione ogni 15 giorni per un totale di 2 infiltrazioni per ciclo; i pazienti trattati con acido ialuronico lineare sono stati sottoposti ad una infiltrazione settimanale per un totale di 5 procedure infiltrative; i pazienti trattati con collagene sono stati sottoposti ad una infiltrazione settimanale per un totale di 5 settimane. Sono stati valutati, tramite le scale VAS e KOOS, al momento della visita fisiatrica prima di iniziare il ciclo infiltrativo ed ad un mese di distanza dall'ultima infiltrazione.

Risultati

Sono stati arruolati 118 pazienti afferenti presso l'ambulatorio della Medicina Fisica e Riabilitativa della Fondazione Policlinico Tor Vergata nel periodo compreso tra gennaio 2019 e settembre 2021. Di questi ne sono stati presi in considerazione 64 perché sottoposti a infiltrazione intra-articolare con acido ialuronico ibrido (20 pazienti), lineare (32 pazienti) e collagene (12 pazienti). Dei pazienti presi in considerazione ne sono stati esclusi 34 in quanto presentavano dati incompleti per sospensione della terapia infiltrativa a causa della pandemia da Covid 19 e posticipo della visita di controllo. Quindi 30 pazienti sono stati inclusi nello studio.

Sono state condotte due ANOVA a una via per determinare se i punteggi ottenuti alla scala VAS e alla scala KOOS, entrambe al T0, fossero statisticamente differenti tra i gruppi suddivisi in base all'età e al sesso.

Non è stata effettuata la differenza in base al KL3 in quanto parametro fisso per tutti i partecipanti (KL=3*30) e, di conseguenza, criterio di omogeneità tra i gruppi.

Inizialmente, i partecipanti sono stati suddivisi in quattro gruppi in base al *range* di età: il gruppo A, dai 50 ai 60, è costituito da 6 soggetti; il gruppo B, dai 61 ai 70 anni, è costituito da 6 soggetti; il gruppo C, dai 71 agli 80 anni, è costituito da 12 soggetti; il gruppo D, dagli 81 ai 90 anni, è costituito da 6 soggetti. I gruppi non hanno mostrato differenze statisticamente significative nelle medie della VAS al T0 e degli *items* della KOOS al T0 [età: $F_{(2, 29)}= p >.05$; sesso: $F_{(1, 28)}= p >.05$].

I risultati dell'analisi di correlazione bivariata, r di Pearson, sono mostrati nella Tabella 1. Specificatamente, si mette in evidenza un'associazione negativa tra età e attività fisica valutata dopo il trattamento (T1) ($r_{(30)}= -.390$, $p<0.05$). È inoltre da considerare l'associazione positiva tra dolore percepito, misurato sia con la scala VAS che con la scala KOOS, e sintomi fisici. Nel dettaglio (tabella 1).

Tabella 1: analisi di correlazione.

	Età	Sport T0	Sport T1	Sintomi T0	Sintomi T1	VAS T0	VAS T1	Dolore T0	Dolore T1
Età	1	-0.25	-.390*	0.58	-1.82	-.147	-.209	-.242	-.160
Sport T0		1	0.625**	0.349	.302	.527**	.319	.456*	.557**
Sport T1			1	0.554*	0.688**	.285	.414*	.683**	.465**
Sintomi T0				1	.778**	.500**	.290	.672**	.693**
Sintomi T1					1	.459*	.594**	.878**	.535**
VAS T0						1	.422*	.739**	.514**
VAS T1							1	.249	.698**
Dolore T0								1	.569**
Dolore T1									1

*la correlazione è significativa a livello 0.05;
** la correlazione è significativa a livello 0.01.

Le analisi di regressione lineare sono mostrate nella Tabella 2.

Tabella 2: analisi di regressione.

Modello		Coefficienti non standardizzati		Coefficienti standardizzati	t	Sign.	95% Intervallo di confidenza per B	
		B	**Errore std.**	**Beta**			**inferiore**	**superiore**
1	(Costante)	30.697	7.308		4.200	.000	15.727	45.668
	Età	-.227	.101	-.390	-2.240	**.033**	-.435	-.019
Variabile dipendente: KOOS Sport T1								
2	(Costante)	-4.286	4.974		-.862	.396	-14.474	5.903
	VAS T0	.224	.071	.510	3.135	**.004**	.078	.370
Variabile dipendente: Qualità di Vita T1								
3	(Costante)	-3.957	11.717		-.338	.738	-27.958	20.044
	Scala del Dolore Tempo 0	.497	.168	.488	2.958	**.006**	.153	.842
Variabile dipendente: KOOS AVQ T1								
4	(Costante)	1.667	4.249		.392	.698	-7.037	10.370
	Scala del Dolore Tempo 0	.167	.061	.459	2.733	**.011**	.042	.292
Variabile dipendente: KOOS SINTOMI T1								
5	(Costante)	-1.851	5.731		-.323	.749	-13.589	9.888
	Scala del Dolore Tempo 0	.261	.082	.514	3.174	**.004**	.093	.430
Variabile dipendente: KOOS DOLORE T1								
6	(Costante)	7.421	4.582		1.620	.117	-1.964	16.807
	Scala del Dolore Tempo 0	.104	.066	.285	1.576	.126	-.031	.238
Variabile dipendente: KOOS Sport T1								

L'età ha predetto l'attività fisica svolta, spiegando il 12% della varianza a T1 ($F_{(1,28)}$= 5.019, p<.05) (tabella 2). Tale risultato suggerisce che il fattore età limita il miglioramento dell'attività fisica svolta. Il dolore misurato tramite la VAS al T0 non ha invece predetto in maniera statisticamente significativa l'attività sportiva a T1 (p >.05). Il dolore misurato tramite la VAS al T0 ha predetto in maniera statisticamente significativa la Qualità della Vita a T1, spiegando

il 23 % della varianza ($F_{(1,28)}$= 9.830, p<.05). Il dolore misurato tramite la VAS al T0 ha predetto in maniera statisticamente significativa le attività della vita quotidiana a T1, spiegando il 21% della varianza ($F_{(1,28)}$= 8.749, p<.05). Il dolore misurato tramite la VAS al T0 ha predetto in maniera statisticamente significativa la sintomatologia percepita a T1, spiegando il 18 % della varianza ($F_{(1,28)}$= 7.471, p<.05). Il dolore misurato tramite la VAS al T0 ha predetto in maniera statisticamente significativa il dolore misurato attraverso la scala KOOS a T1, spiegando il 24 % della varianza ($F_{(1,28)}$= 7.471, p<.05). Sono stati svolti modelli lineari generalizzati per tutte le variabili misurate: Anova tre (per 3 interventi) per due (per 2 momenti di osservazione) (tabella 3).

Tabella 3: Anova a tre vie.

Scala	Effetto	F	Ipotesi df	Gradi di libertà dell'errore	Sig.	Eta quadrato parziale
VAS	Time	53,912	1,000	27,000	**,000**	,666
	Time * Group	2,179	2,000	27,000	,133	,139
KOOS Sintomi	Time	28,936	1,000	27,000	**,000**	,517
	Time * Group	0,351	2,000	27,000	,707	,025
Koos Dolore	Time	12,673	1,000	27,000	**,001**	,319
	Time * Group	2,259	2,000	27,000	,124	,143
Koos AVQ	Time	16,779	1,000	27,000	**,000**	,383
	Time * Group	2,651	2,000	27,000	,089	,164
Koos Sport	Time	1,343	1,000	27,000	,257	,047
	Time * Group	0,018	2,000	27,000	,982	,001
Koos QoL	Time	7,287	1,000	27,000	**,012**	,213
	Time * Group	1,371	2,000	27,000	,271	,092

Il modello ha messo in evidenza che la percezione del dolore tende a diminuire in maniera statisticamente significativa dopo un mese di somministrazione del farmaco indipendentemente dalla tipologia di farmaco somministrato [$F_{(1, 27)}$= 53.912, p < .005, partial η^2 = .666].

La scala KOOS è stata considerata separatamente per sottoscale. Le sottoscale esaminate sono: sintomi, dolore, attività della vita quotidiana, sport e qualità della vita.

Sintomi: Il modello ha messo in evidenza che la sintomatologia fisica percepita tende a diminuire in maniera statisticamente significativa dopo un mese di somministrazione del farmaco indipendentemente dalla tipologia di farmaco somministrato [$F_{(1, 27)}$= 28.936, p < .005, partial η^2 = .517].

Dolore: Il modello ha messo in evidenza che il dolore percepito tende a diminuire in maniera statisticamente significativa dopo un mese di somministrazione del farmaco indipendentemente dalla tipologia di farmaco somministrato [$F_{(1, 27)}$= 12.673, p < .005, partial η^2 = .319].

Attività della vita quotidiana: Il modello ha messo in evidenza che il dolore percepito tende a diminuire in maniera statisticamente significativa dopo un mese di somministrazione del farmaco indipendentemente dalla tipologia di farmaco somministrato [$F_{(1, 27)}$= 16.779, p < .0005, partial η^2 = .383].

Sport: Il modello ha messo in evidenza che l'attività sportiva non presenta differenze statisticamente significative dopo un mese dalla somministrazione del farmaco [$F_{(1, 27)}$= 1.343, p > .05, partial η^2 = .047].

Qualità della vita: Il modello ha messo in evidenza che la qualità della vita dipendente dal ginocchio tende a migliorare in maniera statisticamente significativa dopo un mese dalla somministrazione del farmaco indipendentemente dalla tipologia di farmaco utilizzato [$F_{(1, 27)}$= 7.287, p > .05, partial η^2 = .213].

Per valutare le differenze tra le medie delle variabili misurate nell'intero campione (N=30) prima e dopo il trattamento farmacologico è stata svolta l'analisi del t test a campioni accoppiati (tabella 4). Dai risultati emerge che le medie di tutte le scale somministrate hanno presentato una riduzione statisticamente significativa tra prima e dopo il trattamento. Tali risultati suggeriscono che il trattamento ha un'efficacia statisticamente significativa sulla percezione del dolore, sulla sintomatologia dipendente al ginocchio, sulla vita quotidiana e sulla qualità di vita percepita nella popolazione studiata.

Tabella 4.

Tempo	Scala	Media	DS	t	df	Sig. (2-tailed)
T0	VAS	68.00	15.45			
T1	VAS	40.66	22.42	7.061	29	**.000**
T0	KOOS DOLORE	19.96	5.44			
T1	KOOS DOLORE	15.90	7.84	3.415	29	**.002**
T0	KOOS SINTOMI	16.56	3.96			
T1	KOOS SINTOMI	13.00	5.61	5.504	29	**.000**
T0	KOOS AVQ	38.96	13.87			
T1	KOOS AVQ	29.86	15.75	3.881	29	**.001**
T0	KOOS Sport	15.50	5.25			
T1	KOOS Sport	14.46	5.61	1.200	29	.240
T0	KOOS Qualità di Vita	12.43	5.69			
T1	KOOS Qualità di Vita	10.93	6.78	2.666	29	**.012**

Discussione

Questo studio clinico prospettico osservazionale ha avuto come obiettivo quello di verificare l'efficacia di tre tipologie di trattamento per la gonartrosi: acido ialuronico ibrido, acido ialuronico lineare e collagene. Nella fase sperimentale sono stati inclusi 30 pazienti.

I modelli lineari generalizzati e l'analisi del t test a campioni accoppiati hanno mostrato che, indipendentemente dai trattamenti farmacologici somministrati, la percezione del dolore, la sintomatologia fisica esperita, la qualità della vita, le attività della vita quotidiana sono migliorati a distanza di un mese dal trattamento.

Tali risultati sono in linea con la ricca letteratura[1-6] sull'efficacia sia dell'acido ialuronico che del collagene nel trattamento dell'osteoartrosi[7-9].

Numerosi studi hanno messo in evidenza l'importanza di identificare precocemente le fasi iniziali dei processi degenerativi nell'osteoartrosi del ginocchio, ovvero il periodo cruciale in cui potrebbe ancora esserci la possibilità di iniziare trattamenti che ne prevengano la progressione[10]. È importante pertanto ricercare dei fattori che possono essere individuati come fattori prognostici dell'osteoartrosi.

L'ipersensibilità al dolore ha mostrato di essere significativamente associata alla gravità dei sintomi, mentre non ci sono studi che suggeriscono una correlazione tra ipersensibilità al dolore e gravità radiografica[11].

Il nostro studio ha anche messo in evidenza la significativa associazione tra percezione del dolore e sintomatologia fisica. Il dolore percepito prima del trattamento ha predetto in maniera significativa la qualità della vita, la sintomatologia e la percezione del dolore anche dopo il trattamento. Tali risultati suggeriscono che il dolore rappresenta una variabile *core* del trattamento dei nostri pazienti. Tuttavia non ha predetto in modo significativo il risultato sull'attività fisica, per la quale bisogna tenere in considerazione altri fattori, in primis l'età, che invece ha influenzato in modo statisticamente significativo l'attività sportiva del paziente alla fine del ciclo del trattamento.

Le presentazioni del dolore associate all'osteoartrosi del ginocchio variano considerevolmente e spesso non sono correlate alla gravità dei cambiamenti articolari osservati radiograficamente. Tuttavia, prove emergenti suggeriscono che le alterazioni nell'elaborazione nocicettiva all'interno del sistema nervoso periferico e/o centrale possono essere un fattore importante nel tenere conto di tali variazioni nelle presentazioni cliniche del dolore associato all'osteoartrosi del ginocchio. Sia i meccanismi neurofisiologici periferici che quelli centrali contribuiscono al dolore dell'osteoartrosi. Il dolore può derivare dalla sensibilizzazione dei nocicettori del tessuto somatico profondo locale al ginocchio durante l'infiammazione (sensibilizzazione periferica) e/o da segnali neurali patologici dall'articolazione che causano alterazioni del sistema nervoso centrale (sensibilizzazione centrale). Una maggiore comprensione e capacità di identificare clinicamente i meccanismi del dolore nell'osteoartrosi del ginocchio potrebbe essere parte integrante della designazione e dello sviluppo di interventi di trattamento appropriati volti a ottimizzare il sollievo dal dolore[11].

Una maggiore comprensione dei predittori del decorso del dolore e del funzionamento fisico è la base per migliorare e indirizzare i trattamenti a specifici sottogruppi di pazienti con OA del ginocchio.

Tuttavia allo stato attuale non è possibile trarre conclusioni riguardo al decorso medio del dolore e del funzionamento fisico a causa dell'elevata eterogeneità tra gli studi e tra la popolazione oggetto di studio.

In accordo con i nostri risultati, la letteratura mostra come la presenza di una maggiore intensità del dolore al ginocchio nella fase iniziale predice il peggioramento progressivo del dolore; inoltre la presenza di sintomi bilaterali al ginocchio e sintomi depressivi predicono il peggioramento del dolore[11].

Importante è anche valutare l'impatto di terapie come la rieducazione motoria individuale, l'esercizio fisico e gli interventi psicologici sulle persone con osteoartrosi del ginocchio, nella prognosi della patologia.

In ultimo anche l'età ha un ruolo nella sintomatologia della osteoartrosi del ginocchio; infatti, recenti studi mostrano come l'artrosi del ginocchio sia più grave nei pazienti anziani in termini di presentazione clinica e compromissione funzionale[12-15].

Conclusioni

Complessivamente, i nostri risultati suggeriscono che il paziente con gonartrosi dovrebbe essere valutato e trattato in maniera multidisciplinare, prendendo in considerazione diverse variabili di salute, quali la dimensione fisica, emotiva, relazionale ed adattiva.

In particolare, i nostri pazienti hanno avuto beneficio nel primo mese dal trattamento, indipendentemente dalla tipologia di farmaco somministrato e questo risultato suggerisce che l'intervento infiltrativo già di per sé ha un carattere di efficacia.

Tuttavia, considerando le limitazioni di questo studio, si sottolinea l'importanza di proseguire questo progetto di ricerca. La possibilità di prosecuzione a partire da questi risultati preliminari consentirebbe di approfondire le nostre ipotesi cliniche, effettuando follow-up a tre e a sei mesi ed ampliando la numerosità campionaria.

Bibliografia

1. Foti C, Cisari C, Carda S, Giordan N, Rocco A, Frizziero A, Della Bella G. A prospective observational study of the clinical efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate in synovial joints with osteoarthritis. Eur J Phys Rehabil Med. 2011 Sep;47(3):407-15.
2. Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, Allali F, Bard H, Migliore A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. Semin Arthritis Rheum. 2019 Feb;48(4):563-572. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.002. Epub 2018 Jun 19.
3. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16(1):321.
4. Piccirilli E, Oliva F, Murè MA, Mahmoud A, Foti C, Tarantino U, Maffulli N. Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for hip disorders. A systematic review and meta-analysis. Muscles Ligaments Tendons J. 2016 Dec 21;6(3):293-299. doi: 10.11138/mltj/2016.6.3.293. eCollection 2016 Jul-Sep.
5. Cooper C., Rannou F., Richette P., Bruyere O., Al-Daghri N., Altman R.D., Brandi M.L., Collaud Basset S., Herrero-Beaumont G., Migliore A., et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. Arthrit. Care Res. 2017;69:1287–1296. doi: 10.1002/acr.23204.
6. Migliore A, Frediani B, Gigliucci G, Anichini SE, Cassol M, Crimaldi S, De Lucia O, Iolascon G, Foti C. One-year follow-up showing effects of single intra-articular injection of hyaluronic acid (1,500-2,000 kDa) in symptomatic knee osteoarthritis. J Biol Regul Homeost Agents. 2018 Nov-Dec;32(6):1433-1441.
7. Di Cesare Mannelli L, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. BMC Musculoskelet Disord. 2013;14:228. doi: 10.1186/1471-2474-14-228.
8. Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Kusumi T, Toh S. Periodic knee injections of collagen tripeptide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2013 Feb 22;15(1):R32. doi: 10.1186/ar4181.
9. Milani L. A new and refined injectable treatment of the algic pathologies of the locomotor apparatus. Bio-scaffold properties of collagen and its clinical use. 2010; La Med Biol, 3:3-15.
10. Martin Martin LS, Massafra U, Bizzi E, Migliore A. A double blind randomized active-controlled clinical trial on the intra-articular use of Md-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis ("Joint"). BMC Musculoskelet Disord. 2016 Feb 22;17:94. doi: 10.1186/s12891-016-0948-4.
11. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes o antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip and knee. J Rheumatol. 1988;15:1833-1840.
12. Monticone M, Ferrante S, Salvaderi S, Rocca B, Totti V, Foti C, Roi GS. Development of the Italian version of the knee injury and osteoarthritis outcome score for patients with knee injuries: cross-cultural adaptation, dimensionality, reliability, and validity. Osteoarthritis Cartilage. 2012 Apr;20(4):330-335.
13. Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW. Risk factors and prognostic factors of hip and knee osteoarthritis. Nat. Clin. Pract Rheumatol. 2007 Feb; 3(2):78-85.
14. de Rooij M , van der Leeden M, Heymans MW, Holla JFM , Häkkinen A, Lems WF et al. Prognosis of pain and physical functioning in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Apr;68(4):481-492.
15. Hana S, Aicha BT, Selim D, Ines M, Rawdha T. Clinical and radiographic features of knee osteoarthritis of elderly patients. Curr Rheumatol Rev. 2018;14(2):181-187.

Conflitti di interessi
Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitti di interessi.

Finanziamenti
Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti.