

ALSAL<sup>SA</sup>



Volume n° 3  
2014

INTERNATIONAL JOURNAL OF

# EXPERIMENTAL & CLINICAL RESEARCH

---

**Efficacia clinica di un integratore a base  
di calcio, vitamina D3, vitamina C,  
glucosamina e condroitin solfato nella  
gonartrosi dolorosa**

*F. Versace*



EDIZIONE ITALIANA

**Editor in Chief**

Giorgio Lambertenghi Deliliers (Italy)

**Editorial Board**

J. Almeda (Portugal)  
A. Arun (Ireland)  
M. Basaronoglu (Turkey)  
P. Bucher (Switzerland)  
F. Cardia Salman (Brazil)  
A. Ceriello (Spain)  
J. Freire de Carvalho (Brazil)  
J.C. Kasky (Uk)  
M. Kubal (India)  
J. Reyes Llorena (Cuba)  
M. Miravittles (Spain)  
R. Mendez (Puerto Rico)  
D. Mona (Switzerland)  
G. Popovic (Serbia)  
F. Polverino (Usa)  
M. Scarpellini (Italia)  
T. Sapundzhieva (Bulgaria)  
P. Tonino (Usa)  
E. Volpi (Brazil)

**Editorial Office**

Alberto Salini (Production Manager)  
Stefano Salini (Peer Review Manager)

**Editore**

Aisal SA (Ch)

**Norme redazionali per gli Autori**

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile. Il testo dovrà essere editato utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. Gli Autori dovranno effettuare le correzioni ed il riinvio (entro e non oltre 7 giorni dal ricevimento) della prima bozza del lavoro. Gli Autori dovranno ottenere l'autorizzazione di "Copyright" nel caso in cui nel testo sono riportate fotografie, figure, grafici, tabelle od altro materiale iconografico già pubblicato altrove. tale materiale dovrà essere corredato dalla dicitura "per concessione di ..." accompagnato dalla citazione fedele della provenienza.

Il manoscritto dovrebbe essere così composto:  
**Titolo**

- Coinciso e informativo;
- Nome, Cognome degli Autori, istituzione di appartenenza senza abbreviazioni;
- Nome, Cognome, Foto, Indirizzo, Telefono, Fax, E-mail del 1° Autore al quale sarà indirizzata la corrispondenza.

**Introduzione**

- Sintetica ed esauriente per far comprendere lo scopo del manoscritto.

**Parola Chiave**

- È auspicabile indicare un minimo di 3 parole.

**Corpo dell'articolo**

- Il contenuto non può essere inferiore alle

20 cartelle dattiloscritte (2.000 battute cad.) compresa la bibliografia. L'articolo può essere corredato da iconografie in file ad alta risoluzione (formati: jpg, eps, tif). Le citazioni bibliografiche dovranno essere essenziali ma numerate con il numero arabo (1) secondo ordine di comparsa nel testo.

**Bibliografia**

- Si richiede di consultare e aderire alle indicazioni riportate nel sito *International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References.*

**Avvertenze ai lettori**

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

**Indirizzo per la corrispondenza**

Il materiale da pubblicare va indirizzato a:  
IJE&CR c/o AISAL SA  
Via Pian Scairolo 11  
6915 Pambio Noranco  
Lugano (Switzerland)

*Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.*



# Efficacia clinica di un integratore a base di calcio, vitamina D3, vitamina C, glucosamina e condroitin solfato nella gonartrosi dolorosa

F. VERSACE

## Introduzione

S.C. di Reumatologia  
Ospedale San Paolo, Savona

L'artrosi è la più comune patologia reumatologica nella popolazione anziana ed è la causa principale di dolore muscolo-scheletrico. Si tratta di una malattia cronico-degenerativa che coinvolge le articolazioni diartrodiali e la sua progressione determina disabilità e peggioramento della qualità di vita.<sup>(1)</sup> Molti soggetti di 40 anni mostrano alterazioni radiologiche delle articolazioni sottoposte al carico, benché una parte relativamente piccola di essi presenti una sintomatologia.<sup>(2)</sup> L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che globalmente il 25% degli adulti al di sopra dei 25 anni soffra di dolore e disabilità associati con questa malattia.<sup>(3)</sup> Vengono colpiti entrambi i sessi con la stessa frequenza, ma l'esordio è più precoce nel maschio.<sup>(2)</sup>

Secondo la Società Italiana di Reumatologia, l'osteoartrosi viene classificata in primaria (idiopatica) e secondaria ad alcuni fattori causali noti (tabella 1).<sup>(1-2)</sup>

L'eziologia è multifattoriale. I principali fattori di rischio sono l'età, il peso corporeo, i fattori genetici ed occupazionali, le pratiche sportive.<sup>(3)</sup> Alcuni dei fattori di rischio in grado di accelerare la progressione dell'artrosi sono rappresentati dalla carenza di estrogeni, di calcio e vitamina D.<sup>(4-7)</sup>

Per quanto riguarda il ginocchio, è stata osservata una forte associazione con il peso, che sembra essere conseguenza del sovraccarico, con notevoli risvolti terapeutici e sui costi per la società. Altri fattori predisponenti sono lo stile di vita e l'atti-

**Key words:** gonartrosi dolorosa, glucosamina, calcio, condroitin solfato, vitamina D3, vitamina C, integratore

Tabella 1 – Classificazione dell'artrosi

PRIMARIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Localizzata</b> articolazioni interfalangee distali e prossimali, prima articolazione carpo-metacarpale, dischi intervertebrali e apofisi articolari vertebrali della colonna (tratti cervicale e lombare), prima articolazione metatarso-falangea, anca, ginocchio</li> <li>• <b>Generalizzata</b></li> <li>• <b>Erosiva delle dita</b></li> </ul>
SECONDARIA
Anomalie articolari congenite, anomalie genetiche, malattie infettive, metaboliche, endocrine, ematologiche o neurologiche; malattie che alterano la struttura e la funzione della cartilagine ialina (artrite reumatoide, gotta, condrocalcinosi); traumi (comprese le fratture)

vità fisica.<sup>(3)</sup> Uno studio italiano dimostra che la prevalenza di questa forma di osteoartrosi è la più alta nei soggetti di età superiore a 65 anni.<sup>(8)</sup>

La diagnosi di artrosi si basa su segni e sintomi ed è confermata dall'esame radiologico. Se fino a pochi anni fa l'artrosi veniva descritta esclusivamente come una patologia caratterizzata dal progressivo deterioramento della cartilagine articolare, alcuni dati hanno recentemente evidenziato un ruolo di primo piano dei cambiamenti dell'osso subcondrale posto al di sotto della cartilagine articolare stessa. Le citochine che regolano i processi sia anabolici sia catabolici della cartilagine infatti sono le stesse che operano nel tessuto osseo. Non si può quindi escludere che le citochine attive sulle cellule ossee e cartilaginee possano diffondere dall'osso subcondrale alla cartilagine con conseguente mutua influenza dei processi di regolazione del metabolismo tissutale.<sup>(1,9)</sup>

Sono stati pubblicati numerosi dati sul ruolo esercitato dal *turnover* osseo nella progressione dell'artrosi.

I pazienti artrosici infatti possono presentare un aumentato *turnover* osseo; in particolare i *marker* di *turnover* osseo sono risultati più elevati nei pazienti con forme progressive di artrosi, a livelli pari a quelli di soggetti affetti da osteoporosi post-menopausale.<sup>(10-12)</sup>

Oltre alla carenza di estrogeni e all'aumentato *turnover* osseo, alcuni studi hanno evidenziato come la vitamina D possa giocare un ruolo importante nella progressione della malattia; in soggetti anziani infatti è stato osservato che la carenza di vitamina D favorisce il peggioramento del danno radiologico.

Non solo, la carenza di vitamina D associata ad un basso introito alimentare di calcio costituisce uno tra i principali fattori di rischio per fratture osteoporotiche.<sup>(6-7,13-15)</sup>

Inoltre, glucosamina e condroitin solfato, componenti naturali della cartilagine articolare, somministrati per via orale da soli o in associazione, vengono ampiamente utilizzati per ridurre il dolore ed altri sintomi associati all'osteoartrosi e per ritardare la progressione della malattia.<sup>(16)</sup>

Sulla base di questi dati è stata sperimentata la potenziale azione dell'integratore alimentare a base di calcio, vitamina D3, vitamina C, glucosamina e condroitin solfato in uno studio in aperto della durata di 26 settimane che si proponeva come obiettivo principale quello di valutare l'efficacia clinica del trattamento nella gonartrosi dolorosa.

## Materiali e metodi

Nello studio sono state arruolate ambulatorialmente 46 pazienti di sesso femminile in post-menopausa affette da artrosi sintomatica del ginocchio da almeno un anno (VAS del dolore al basale almeno 40 mm al cammino) e con osteopenia definita secondo i criteri OMS.

Le pazienti sono state trattate con l'integratore alimentare a base di calcio (500 mg), vitamina D3 (400 UI), vitamina C (200 mg), glucosamina (500 mg) e condroitin solfato (400 mg), alla posologia di una bustina al giorno per 26 settimane. L'*endpoint* primario dello studio era la valutazione dell'efficacia del trattamento mediante la misurazione del punteggio WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*),<sup>(17)</sup> espressione dell'intensità di dolore da artrosi, al basale, a 3 settimane (T3) a 12 settimane (T12) ed a 26 settimane (T26).

Le misure di *outcome* secondario erano invece rappresentate da: variazione della VAS del dolore (espressione del dolore percepito su scala validata) e del *marker* di *turnover* cartilagineo CTX-II urinario che costituisce un metodo sensibile per rilevare l'aumento della degradazione del collagene di tipo II nei pazienti con osteoartrosi.

## Risultati

Un totale di 46 donne in post-menopausa (età media 54,8 anni) affette da artrosi sintomatica del ginocchio da almeno un anno hanno partecipato allo studio.

I risultati dello studio relativi all'*endpoint* primario hanno dimostrato, già solo dopo 3 settimane di trattamento, l'esistenza di un *trend* di miglioramento del dolore associato all'artrosi; tale riduzione espressa

dal punteggio WOMAC raggiunge la significatività statistica alla 12a settimana ( $p < 0,05$  rispetto al basale). Il *trend* di miglioramento si è mantenuto anche alla valutazione a 26 settimane (Figura 1).

Per quanto riguarda il punteggio VAS del dolore, i valori si sono ridotti significativamente durante il *follow-up* mentre per il *marker di turnover* cartilagineo CTX-II i valori si sono ridotti al limite della significatività statistica ( $p=0,003$ ). (Tabella 2)

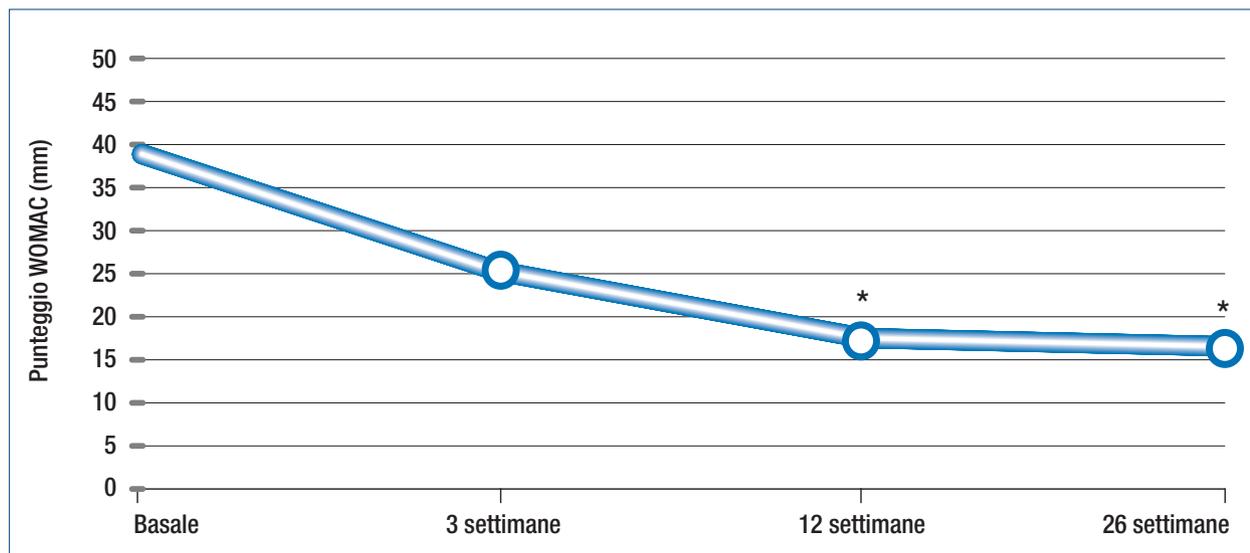


Fig. 1 – Variazione del punteggio WOMAC in donne con gonartrosi trattate per 26 settimane (\*p<0,05 vs basale)

VALORI	BASALE	12 SETTIMANE	26 SETTIMANE
VAS	55	40	36
CTX-II urinario	270 ng/mmol Cr	n.d.	210 ng/mmol Cr

*n.d. non disponibile*

Tabella 2 – Variazione del dolore (punteggio VAS) e del marker del turnover cartilagineo (CTX-II urinario) nel corso dello studio

Il trattamento è stato ben tollerato: non sono stati osservati eventi avversi degni di nota nelle donne trattate.

### Discussione

L'assunzione di un'adeguata quantità di calcio alimentare e un'attenta esposizione solare sono fattori indispensabili per prevenire la perdita ossea nelle donne in età post-menopausale. Adeguati livelli sierici di vitamina D si ottengono infatti principalmente attraverso l'irradiazione ultravioletta della pelle e soltanto in minima parte attraverso la dieta.

La scarsa esposizione alla luce solare e l'abitudine alimentare di limitare l'introito di grassi animali impedisce di raggiungere adeguati livelli di vitamina D, elemento fondamentale

per favorire l'assorbimento intestinale di calcio assunto con la dieta.<sup>(7)</sup>

Oltre alla patologia scheletrica e alla debolezza muscolare, ridotti livelli sierici di vitamina D sono responsabili di aumentato rischio di progressione della patologia artrosica nei soggetti affetti: in particolare, è stata osservata un'associazione significativa tra il deficit di vitamina D e la gonartrosi. È stato quindi suggerito di misurare i livelli di vitamina D in tutti i pazienti con sintomatologia compatibile con la gonartrosi, anche se la sua concentrazione non sembra essere correlata con la gravità della patologia.<sup>(18-19)</sup>

A causa del rischio noto di progressione radiografica della gonartrosi in caso di ridotto apporto dietetico di vitamina D, il miglioramento dello stato vitaminico nell'anziano permette di ritardare il peggioramento di questa patologia osteoartico-

lare degenerativa, soprattutto nei soggetti con bassa densità ossea.<sup>(20)</sup> È pertanto fondamentale l'assunzione dei supplementi di calcio e vitamina D in tutti i casi di ridotto apporto con la dieta o di aumentato fabbisogno. La vitamina D3 presente nell'integratore contribuisce alla replezione dei depositi adiposi e dei livelli sierici di vitamina D nei soggetti carenti, nei quali favorisce l'assorbimento intestinale di calcio.

Adeguati livelli di calcio e vitamina D contribuiscono inoltre a prevenire l'osteoporosi e a ridurre il rischio di fratture ad essa correlate.<sup>(5-7,13-15)</sup>

Le recenti Linee Guida del 2013 dell'*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis* (ESCEO) sulla supplementazione di vitamina D negli anziani e nelle donne in menopausa raccomandano che la concentrazione sierica minima di vitamina D nella popolazione generale e nei pazienti con osteoporosi sia di almeno 50 nmol/L (cioè 20 ng/mL).

In alcuni soggetti con deficit nutrizionali quali/quantitativi e/o in concomitanza a situazioni fisiologiche o para-fisiologiche è necessario integrare l'apporto giornaliero di calcio e vitamina D.<sup>(21)</sup> Numerose evidenze scientifiche dimostrano che la glucosamina e il condroitin solfato, sono in grado di ridurre in maniera significativa i sintomi dell'osteoartrosi degli arti inferiori; inoltre uno studio sperimentale ha evidenziato l'interazione sinergica dei due componenti nello stimolare la biosintesi dei glicosaminoglicani, componenti fondamentali della matrice cartilaginea con una contemporanea riduzione della condropatia.<sup>(22)</sup> Glucosamina e condroitinsolfato oltre a essere componenti essenziali per l'anabolismo cartilagineo esplicano diverse ed interessanti proprietà biochimiche.

A concentrazioni fisiologiche entrambe le molecole regolano l'espressione dei geni e la sintesi di importanti mediatori infiammatori quali l'ossido nitrico e la prostaglandina PGE2.<sup>(23)</sup> Nell'osteoartrosi, le evidenze cliniche più recenti mostrano che glucosamina e condroitin solfato hanno la potenzialità di migliorare il dolore e la qualità di vita dei pazienti gonartrosici. Un importante studio clinico americano pubblicato nel 2006 sul *New England Clinical Journal*<sup>(24)</sup> ha coinvolto più di 5000 pazienti affetti da artrosi sintomatica del ginocchio suddivisi in 5 gruppi di trattamento: glucosamina, condroitinsolfato, glucosamina+condroitinsolfato, celecoxib e placebo.

I risultati del *trial* dimostrano che l'associazione glucosamina+condroitinsolfato ha un effetto sintomatico significativamente superiore sia al placebo sia ai due singoli componenti confermando quanto già riportato nello studio sperimentale di Philippi e coll.<sup>(22)</sup> Inoltre, l'associazione è in grado di migliorare i sintomi dell'osteoartrosi in modo non dissimile a quello prodotto da celecoxib, noto antinfiammatorio non steroideo di seconda generazione. Gli effetti di Glu e CS vengono anche riconosciuti dalle Linee Guida OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*) sull'osteoartrosi dell'anca e del ginocchio che affermano che "il trattamento con glucosamina e/o condroitin solfato può apportare un beneficio sintomatico nei pazienti con gonartrosi.

Il trattamento deve essere sospeso se non compare beneficio dopo 6 mesi".<sup>(25)</sup> Inoltre, le Linee Guida dell'EULAR (*European League Against Rheumatism*) sulla gonartrosi affermano che "sono disponibili evidenze sempre più numerose sull'uso di questi due composti per i loro effetti sintomatici".<sup>(26)</sup>

I nostri risultati hanno dimostrato un miglioramento del dolore associato all'artrosi, il sintomo più fastidioso e invalidante riferito dai pazienti, ed una riduzione del *marker di turnover* cartilagineo CTX-II. Questi risultati sono simili a quelli ottenuti da Das e collaboratori che hanno valutato, in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di 26 settimane, il potenziale effetto di una supplementazione con glucosamina, e condroitin solfato su 93 pazienti con gonartrosi sintomatica.<sup>(27)</sup>

Gli *endpoint* clinici erano i sintomi di malattia ed il dolore (valutato con la scala VAS - *visual analog scale*) ogni 2 mesi. I miglioramenti sono risultati superiori nel gruppo trattato con il supplemento rispetto a quelli del gruppo trattato con il placebo. La valutazione con la VAS ha mostrato che il dolore è stato migliorato in maniera significativa solo nel gruppo trattato con la supplementazione.

I risultati di tale studio hanno confermato analoghi risultati di un altro *trial* clinico<sup>(27)</sup> in doppio cieco randomizzato verso placebo di 16 settimane. Sono stati arruolati 34 soggetti affetti da condropatia traumatica di ginocchio suddivisi in due gruppi di trattamento: i pazienti che hanno ricevuto l'associazione Glu + CS hanno manifestato al termine dello studio un miglioramento significativo dei sintomi e delle performance funzionali.

Sebbene molti pazienti non tollerino i supplementi di calcio (provocano gonfiore e dolori addominali), dall'analisi dei dati di tollerabilità nel corso dello studio non sono stati rilevati eventi avversi o effetti collaterali degni di nota nelle donne trattate.

L'integratore alimentare impiegato infatti contiene un'adeguata quantità di calcio che, unitamente a quello normalmente assunto con la dieta, assicura il corretto apporto di minerale necessario a mantenere la normale struttura e mineralizzazione ossea, senza procurare effetti collaterali particolari.

In conclusione, se da un lato la terapia a lungo termine con analgesici per il trattamento sintomatico dell'artrosi risulta

spesso associata ad aumentato rischio di eventi avversi gastrointestinali, analogamente diversi studi hanno suggerito che gli integratori alimentari possono migliorare i sintomi della patologia e ridurre il consumo di antidolorifici.

Nello studio sopra descritto, la supplementazione con calcio, vitamina D3, vitamina C, glucosamina e condroitin solfato ha dimostrato infatti di costituire la giusta integrazione che, garantendo un significativo miglioramento del dolore e quindi il conseguente ripristino della funzionalità articolare, contribuisce a interrompere quel circolo vizioso che nei pazienti artrosici porta alla ridotta mobilità e quindi all'osteoporosi e viceversa.

## Bibliografia

- 1 Zanussi. Il metodo in medicina clinica. Mattioli Editore, 2007.
- 2 Manuale Merck, online edition. <http://www.msd-italia.it/altre/manuale/sez05/0520488.html>
- 3 De Filippis L et al. Epidemiologia e fattori di rischio dell'osteoartrosi: review della letteratura e dati dal progetto OASIS. *Reumatismo*. 2004;56(3):169-184.
- 4 Martín-Millán M, Castañeda S. Estrogens, osteoarthritis and inflammation. *Joint Bone Spine*. 2013;80(4):368-73.
- 5 Roman-Blas JA et al. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):241.
- 6 Shen M et al. 1,25(OH)2D deficiency induces temporomandibular joint osteoarthritis via secretion of senescence-associated inflammatory cytokines. *Bone*. 2013;55(2):400-9.
- 7 Christodoulou S et al. Vitamin D and bone disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:396541.
- 8 Mannoni A et al. Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study in Dicomano, Italy. *Ann Rheum Dis*. 2003;2:76-8.
- 9 Fernandes JC et al. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002;39(1-2):237-46.
- 10 Sprot H. Associations of CTX-II with biochemical markers of bone turnover raise questions about its tissue origin: data from CHECK, a cohort study of early osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):e20.
- 11 Neogi T. Clinical significance of bone changes in osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(4):259-67.
- 12 Resmini G et al. Differential characteristics of bone quality and bone turnover biochemical markers in patients with hip fragility fractures and hip osteoarthritis: results of a clinical pilot study. *Aging Clin Exp Res*. 2011;23(2):99-105.
- 13 Chaganti RK et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):511-4.
- 14 Bischoff-Ferrari HA et al. Positive association between serum 25-hydroxyvitamin D level and bone density in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec 15;53(6):821-6.
- 15 Wong P et al. Osteoporotic fractures and vitamin D deficiency. *Aust Fam Physician*. 2006;35(7):519-20, 522.
- 16 Nakasone J et al. Effect of a glucosamine-based combination supplement containing chondroitin sulfate and antioxidant micronutrients in subjects with symptomatic knee osteoarthritis: A pilot study. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2011;2:893-899.
- 17 Collins NJ et al. Measures of knee function: *International Knee Docu-*

- mentation Committee (IKDC) Subjective Knee Evaluation Form, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Physical Function Short Form (KOOS-PS), Knee Outcome Survey Activities of Daily Living Scale (KOS-ADL), Lysholm Knee Scoring Scale, Oxford Knee Score (OKS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Activity Rating Scale (ARS), and Tegner Activity Score (TAS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11):S208-28.
- 18 Heidari B et al. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2010;13(4):340-346.
- 19 Al-Jarallah KF et al. Are 25(OH)D levels related to the severity of knee osteoarthritis and function? *Medical Principles and Practice*. 2011;21(1):74-78.
- 20 Bergink AP et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: the Rotterdam study. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2011;15(5): 230-37.
- 21 Rizzoli R et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):305-13.
- 22 Lippiello L et al. In Vivo Chondroprotection and Metabolic Synergy of Glucosamine and Chondroitin Sulfate. *Clinical orthopaedics and related research*. 2000;381:229-240.
- 23 Chan PS et al. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E 2 in articular cartilage explants. *OsteoArthritis and Cartilage*. 2005;13(5):387-394.
- 24 Clegg, DO et al. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis *NEJM*. 2006;354:795-808.
- 25 Zhang W 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. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:476-499.
- 26 Jordan KM et al. 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;62:1145-1155.
- 27 Leffler CT et al. 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;164(2):85-91.



# Per il benessere delle tue articolazioni

## CartiJoint®

Con Glucosamina cloridrato,  
Condroitinsolfato.

Per aiutare a prevenire  
e rallentare il danno cartilagineo

## CartiJoint **FORTE**

Con Glucosamina cloridrato,  
Condroitinsolfato e Bio-curcumin BCM-95  
ad azione antiossidante.

Per una rapida risoluzione dei  
sintomi in caso di stress articolare

## CartiJoint **D**

Con Calcio, Vitamina D3, Vitamina C,  
Glucosamina cloridrato e Condroitinsolfato  
con edulcorante (saccarina).

Per la salute dell'osso e della cartilagine



**fidia**  
farmaceutici s.p.a.

Our passion, your health

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