

APPROCCIO MEDICO COMBINATO ALL'ARTROSI DEL CANE

CARLO MARIA MORTELLARO

Professore Ordinario di Patologia Chirurgica Veterinaria, Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie, Sezione di Clinica Chirurgica, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Milano

ALDA MIOLO

*Ce.D.I.S. (Centro di Documentazione e Informazione Scientifica)
Innovet Italia srl - Viale dell'Industria, 8 - 35030 Rubano (Padova)*

Riassunto

Con il termine "terapia combinata" per l'artrosi o osteoartrosi (OA) del cane si intende un programma di trattamento basato sull'associazione di misure chirurgiche e conservative (farmacologiche e non), attuate in maniera contemporanea o sequenziale - a seconda dell'età e dello stile di vita dell'animale, nonché del quadro clinico e della gravità dell'OA in atto - e capaci di agire contemporaneamente su cause, meccanismi e sintomi della malattia.

Il presente articolo si propone di passare in rassegna obiettivi e modalità di attuazione dei principali interventi conservativi, oggi utilizzati nell'ambito della suddetta terapia combinata per l'OA del cane. In particolare, per il trattamento conservativo non farmacologico, verranno presi in considerazione il controllo del peso e dell'esercizio fisico, nonché i principali trattamenti di riabilitazione fisioterapica.

Nell'ambito della farmacologia dell'artrosi, saranno discusse le terapie sintomatiche o "pain-oriented" (es. FANS) e quelle "di fondo" o "disease-oriented" (es. condroprotettori, antiossidanti).

Summary

A "combined therapy" for canine osteoarthritis (OA) is a balanced treatment programme in which both pharmacological and non-pharmacological conservative measures as well as surgical treatment options – tailored to the age and the lifestyle of the patient and to the clinical findings and severity of OA – are simultaneously or consecutively performed, in order to counteract causes, mechanisms and symptoms of the disease.

The objective of this article is to describe the non-surgical – pharmacological and non-pharmacological – management of canine OA. Non-pharmacological medical treatment includes weight control, modification of physical exercise and rehabilitative physiotherapy. Pharmacological measures include "pain-oriented" (i.e. NSAIDs) and "disease-oriented" (i.e. chondroprotective agents, antioxidants) therapies.

INTRODUZIONE

Sino a non molto tempo fa, la maggior parte degli sforzi nel campo della terapia dell'artrosi o osteoartrosi (OA) del cane era concentrata nell'individuare le misure più efficaci per ridurre il dolore, principale manifestazione clinica correlata a questa artropatia, assai diffusa nella specie canina.¹ Negli ultimi anni, grazie alle conoscenze eziopatogenetiche più approfondite,^{2,3,4,5} la Medicina Veterinaria si è an-

data viceversa orientando verso l'adozione di un trattamento definito "di combinazione"^{6,7,8}, capace, cioè - tramite più interventi tra loro diversi, ma ad effetto sinergico, se attuati in maniera contemporanea o sequenziale - di agire su tre obiettivi principali:

- 1) le cause primarie scatenanti la degenerazione artrosica;
- 2) i meccanismi patogenetici che rappresentano il substrato biologico della malattia;
- 3) i sintomi conclamati (es. dolore, zoppia), solitamente legati alle fasi più avanzate dell'OA.

Sulle cause primarie dell'OA - rappresentate da un eterogeneo ventaglio di artropatie, sia dello sviluppo (es. displasia dell'anca e del gomito) (Fig. 1) che dell'età adulta

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 26/4/2004 ed accettato per pubblicazione dopo revisione l'8/7/2004".

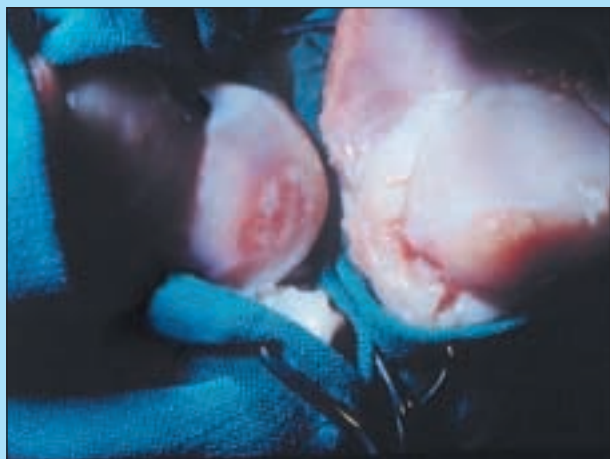


FIGURA 1 - Immagine intraoperatoria di frammentazione del processo coronoideo (FCP). Evidente la compromissione cartilaginea, con la comparsa di "kissing lesion" a carico della trachea omerale.



FIGURA 2 - Immagine intraoperatoria di meniscopatia (rottura del corno posteriore meniscale).

(es. rotture legamentose, meniscopatie) (Fig. 2) - vengono di regola attuate specifiche terapie chirurgiche (es. TPO, TPLO, DUO, THR, etc.). Nel loro insieme, si tratta di interventi mirati a ristabilire la corretta biomeccanica articolare ancor prima dello sviluppo o dell'aggravamento dell'artrosi (chirurgia preventiva) o, altresì, a recuperare la funzionalità di un'articolazione, nel caso in cui si sia ormai instaurata una grave degenerazione artrosica (chirurgia curativa o di salvataggio).⁹

Su meccanismi e sintomi vale, invece, un trattamento medico multimodale, basato, cioè, su un insieme di misure conservative, farmacologiche e non, opportunamente associate - sia tra loro che con le opzioni chirurgiche - in rapporto all'età ed al tipo di attività dell'animale, nonché alla valutazione del quadro clinico e della gravità dell'OA in atto.^{10,11,7}

Date queste premesse, il presente articolo si propone di passare in rassegna obiettivi e modalità di attuazione dei singoli interventi conservativi - farmacologici e non - oggi utilizzati nell'ambito della cosiddetta "terapia medica combinata" per l'OA del cane.

TRATTAMENTO CONSERVATIVO NON FARMACOLOGICO

Il programma terapeutico "combinato" del paziente artrosico prevede tutta una serie di misure conservative non farmacologiche, volte ad agevolare il recupero e/o il mantenimento della funzionalità delle articolazioni già affette dai processi degenerativi. Sotto questo profilo, i migliori risultati si sono ottenuti affiancando agli interventi farmacologici regimi dietetici, controllo dell'attività fisica e provvedimenti di rieducazione funzionale (fisiokinesiterapia riabilitativa).

1. Dieta

È ormai chiaramente comprovato che, anche nel cane, una controllata restrizione dietetica ha effetti positivi generali sull'organismo.¹² Nel caso specifico dell'OA, il controllo nutrizionale si pone due obiettivi fondamentali:

- preventivo: si tratta di evitare quegli errori qualitativi e/o quantitativi nella dieta del cane in crescita, che sono chiamati in causa nell'eziologia di alcune artropatie dello sviluppo, comprese nel più ampio capitolo delle DOD (*Developmental Orthopedic Disease*). In questi casi, si parla di "prevenzione nutrizionale", a significare che la riduzione del peso può essere utile strumento non solo per diminuire il sovraccarico articolare - considerato di per sé fattore di rischio artrosico - ma anche - in associazione al controllo genetico ed ambientale - per abbassare il rischio di sviluppo di DOD, a loro volta causa di OA.¹³
- terapeutico: in questo caso, l'obiettivo è quello di correggere eventuali eccessi ponderali gravanti sulle articolazioni malate (soprattutto nei cani di grossa taglia con predisposizione all'obesità), riducendo il sovraccarico e migliorando, di conseguenza, la sintomatologia dolorosa e l'invalidità funzionale eventualmente presenti. In questi casi, è corretto parlare di "terapia nutrizionale" dell'OA, dal momento che è stato dimostrato che la riduzione del peso conseguente al bilanciamento dietetico ha migliorato sia i segni clinici (zoppia)¹⁴ che le alterazioni radiografiche¹⁵ di OA conclamata.

2. Esercizio

I soggetti portatori di OA manifestano, pressoché costantemente, progressive limitazioni di movimento, debolezza muscolare, nonché dolore e disagio nel compiere i normali atti motori quotidiani (es. alzarsi, sedersi, salire le scale). Allo scopo di migliorare la qualità di vita del paziente artrosico ed accelerare il decorso riabilitativo (specie dopo correzione chirurgica)¹⁶ è, oggi, ritenuta fondamentale l'attuazione di un programma di esercizi controllati e/o guidati, da stabilire in rapporto all'età ed alla condizione fisica generale del cane, al suo carattere e stile di vita, nonché alla gravità dell'OA in atto ed alla compliance del proprietario. Generalmente, il programma si basa su brevi periodi di attività fisica lieve e/o moderata, intervallati da periodi di riposo, a garantire la ciclica assenza di carico. Ciò al fine di minimizzare gli stress funzionali che

gravano sull'articolazione, ma, nel contempo, preservare quella mobilità, indispensabile a migliorare gradualmente il *range of motion* (ROM), potenziare la componente mioteno-legamentosa (unità MTL), alleviare il dolore, stimolare il metabolismo riparativo della cartilagine.^{17,18} Di norma, si parla di "*low impact exercise*" (Tab. 1), ad indicare la pianificazione di determinati esercizi (es. attività controllata al guinzaglio, nuoto, salire e scendere le scale, mantenere alternativamente sollevato il treno anteriore e posteriore), secondo livelli individuati in base alle caratteristiche del paziente e all'entità del dolore e dell'infiammazione che possono accompagnare l'OA.^{19,20,21}

3. Fisioterapia riabilitativa

La riabilitazione fisioterapica è oggi considerata un efficace complemento ai trattamenti chirurgici e farmacologici per l'OA nel cane, in quanto capace di perseguire quattro importanti obiettivi: 1) accelerare i tempi di recupero funzionale post-operatorio; 2) contenere i danni multipli derivanti da periodi di prolungata immobilizzazione (Tab. 2), magari resi necessari da interventi chirurgici; 3) migliorare la funzionalità articolare, promuovendo la correzione delle anomalie di deambulazione, riducendo le contratture muscolari e stimolando il trofismo dell'apparato mioteno-legamentoso; 4) diminuire il dolore.^{22,23,24}

Numerose sono le procedure riabilitative attualmente disponibili per le affezioni muscolo-scheletriche del cane: dall'esecuzione di esercizi terapeutici passivi (es. massaggi, mobilizzazione passiva, stretching) ed attivi (es. attività su treadmill) - mirati a migliorare la circolazione venosa e linfatica, favorire il rilassamento muscolare e migliorare le capacità propriocettive - all'utilizzo di tecniche fisiche strumentali (Tab. 3) - utilizzate a scopo antalgico ed eccitomotore, per prevenire l'ipotrofia muscolare e facilitare il recupero dell'attività contrattile^{25,26} - all'idroterapia, dimostratasi efficace in tutte quelle condizioni, artrosi compresa, che richiedono un potenziamento delle masse muscolari, senza sperimentare il dolore conseguente al sovraccarico articolare.

TRATTAMENTO CONSERVATIVO FARMACOLOGICO

Attualmente, la farmacologia clinica dell'artrosi si articola in due capitoli fondamentali, l'uno incentrato su un'ampia ed eterogenea classe di molecole - gli antinfiammatori non steroidei (FANS) - impiegati nella riduzione della sintomatologia algica ed infiammatoria (terapia sintomatica o "*pain-oriented*")^{27,28} l'altro, basato sull'utilizzo di sostanze capaci di controllare l'evoluzione artrosica, tramite un'azione diretta sui meccanismi patogenetici sottostanti (terapia "di fondo" o "*disease-oriented*").²⁹

Terapia sintomatica o "*pain-oriented*"

È noto da tempo che i FANS espletano attività antinfiammatoria ed analgesica grazie alla capacità di inibire un enzima - la ciclo-ossigenasi (COX) - dalla cui attivazione

Tabella 1
Programma di "*low impact exercise*" (mod. da Carmichael S.)

Livello	Obiettivo	Metodo
0	Esercizio normale	
1	Esercizio libero in ambiente controllato	Contatto controllato con altri cani; limiti nel salto
2	Esercizio controllato	Guinzaglio intervallato da esercizi liberi solo su terreno pianeggiante e senza contatto con altri cani; passeggiate meno frequenti
3	Esercizio guidato	Guinzaglio corto; esercizi frequenti di durata programmata; scale con assistenza
4	Esercizio strettamente guidato	Nessun esercizio senza controllo; passeggiate molto brevi, guidate e su terreno pianeggiante. Fisioterapia
5	Nessun esercizio	Confinamento; fisioterapia

Tabella 2
Principali alterazioni "da disuso" a carico dei tessuti articolari

Tessuto	Alterazioni
MUSCOLI	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia fibre di tipo 1 (mm. estensori, antigravitationari) • Trasformazione fibre tipo 1 in fibre tipo 2 • Diminuzione forza muscolare • Diminuzione riserve energetiche • Aumento tempo di contrazione e di rilassamento medio
CARTILAGINE	Diminuita sintesi di proteoglicani, collagene e acido ialuronico
OSSO SUBCONDRALE	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuita neoformazione ossea • Aumentato riassorbimento osso trabecolare

dipende la sintesi di derivati dell'acido arachidonico (prostanoidi come prostaglandine e trombossani), capaci di indurre infiammazione e dolore (Fig. 3).³⁰ Una svolta radicale nella FANS-terapia è stata determinata dalla scoperta, agli inizi degli anni '90,^{31,32} di due forme isoenzimatiche della COX: 1) la COX-1, detta costitutiva, in quanto fisiologicamente presente in numerosi tessuti (stomaco, rene, cellule endoteliali, piastrine) e responsabile della sintesi di prostaglandine ad azione omeostatica e protettiva, soprattutto nei confronti della mucosa gastrica; 2) la COX-2, definita inducibile - dato l'aumento di espressione (da 10 a 100 volte) in corso di infiammazione - e da cui dipende la produzione di prostanoidi ad attività flogistica ed algogena.

Questa "dicotomia biologica" ha aperto la strada alla cosiddetta "ipotesi COX", secondo cui l'inibizione della

Tabella 3
Tabella riassuntiva dei principali agenti fisici utilizzati nella fisioterapia riabilitativa del cane

Metodica	Tecnica di applicazione	Effetti	Indicazioni cliniche
Ultrasuoni	Applicazione, continua o pulsata, di onde sonore (1-3 MHz) per 10'	Produzione di calore (40-50°C) in profondità (5 cm) ↓ ↑ estensibilità tessuti molli ↑ permeabilità membrana ↑ scambio nutrienti	Tendiniti Desmiti Miositi Bursiti Distorsioni Ferite croniche
Termoterapia a caldo	Applicazione per 15-20' di calore (40-45°C) superficiale (1-2 cm sotto cute)	Iperemia ↓ spasmo muscolare ↑ estensibilità tessuti molli ↓ rigidità e dolore	Contratture muscolari ed articolari secondarie ad infiammazione acuta
Termoterapia a freddo (crioterapia)	Impacchi/immersioni ghiacciate (13-18°C) per 15-20 min. 3-6 volte al giorno	Vasocostrizione ↓ edema ↓ estensibilità tessuti molli ↓ dolore	Lesioni muscolo-scheletriche acute nelle prime 24-48 ore dopo il trauma Controllo dell'infiammazione locale dopo esecuzione esercizi controllati
Magnetoterapia	Applicazione di campi magnetici a bassa intensità	↓ dolore ↑ cicatrizzazione	Riparazione fratture
Elettrostimolazione neuromuscolare (NMES)	Applicazione stimolatori elettrici a corrente alternata (AC) e bassa frequenza (1-1000 Hz)	↑ tono muscolare ↑ ROM ↓ edema e dolore stimolazione cicatrizzazione	Riabilitazione post-operatoria (prime 4 settimane) Atrofia muscolare post-chirurgica Potenziamento selettivo di uno o più gruppi muscolari

COX-2 sarebbe responsabile degli effetti antinfiammatori, antipiretici ed analgesici dei FANS, mentre l'inibizione della COX-1 avrebbe come conseguenza la tossicità organo-specifica (in particolare la gastro-lesività) di questi farmaci.^{33,34,35,36} Da ciò, è nata l'attuale classificazione dei FANS (Tab. 4), suddivisi in base alla loro capacità di inibire, più o meno selettivamente, la COX-2 (Fig. 3) e, conseguentemente, ridurre segni e sintomi di molteplici affezioni muscolo-scheletriche, senza manifestare gli indesiderati effetti collaterali, connessi all'inibizione della COX-1.

A più di cento anni dalla nascita del primo FANS di sintesi (1899), sono, pertanto, comparse le "superaspirine", ter-

mine con cui sono stati pubblicizzati i "coxib", quella classe di FANS inibitori selettivi della COX-2 (es. rofecoxib, celecoxib, deracoxib), già ampiamente usati per la cura sintomatica dell'OA nell'uomo³⁷ e, più di recente, anche nel cane.³⁸

Tabella 4
Classificazione dei principali FANS^a
"propriamente o impropriamente" utilizzati in Medicina Veterinaria in base al rapporto di inibizione COX-1/COX-2^b

INIBITORI NON SELETTIVI	<input type="checkbox"/> fenilbutazone <input checked="" type="checkbox"/> flunixin meglumine <input checked="" type="checkbox"/> ketoprofene <input type="checkbox"/> aspirina <input type="checkbox"/> ibuprofene <input type="checkbox"/> indometacina <input type="checkbox"/> diclofenac
INIBITORI COX-1 SELETTIVI	<input checked="" type="checkbox"/> vedaprofene
INIBITORI COX-2 PREFERENZIALI	<input checked="" type="checkbox"/> meloxicam <input type="checkbox"/> nimesulide <input checked="" type="checkbox"/> acido tolfenamico <input checked="" type="checkbox"/> carprofene <input type="checkbox"/> etodolac
INIBITORI COX-2 SELETTIVI	<input type="checkbox"/> celecoxib <input type="checkbox"/> deracoxib <input type="checkbox"/> rofecoxib

^a In rosso, gli antinfiammatori autorizzati al consumo in Italia nella specie canina.

^b Rapporto tra IC₅₀ per la COX-1 e IC₅₀ per la COX-2. IC₅₀ = concentrazione alla quale la molecola è in grado di inibire il 50% di attività ciclo-ossigenasica.

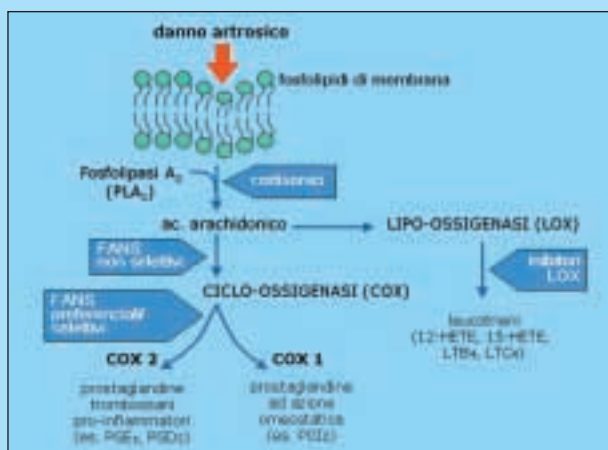


FIGURA 3 - La produzione di metaboliti dell'acido arachidonico avviata dal danno artrosico. In evidenza (freccie) i siti di attacco delle differenti classi di agenti antinfiammatori.

Allo stato attuale, la teoria secondo cui la tossicità dei FANS è correlata alla mancanza di selettività nell'inibizione degli isoenzimi della COX pecca di eccessiva semplificazione e, alla luce di molteplici dimostrazioni scientifiche, ha subito di recente un notevole ridimensionamento^{39,40} (Box 1).

C'è, infine, da sottolineare che l'utilizzo, soprattutto a lungo-termine, dei FANS nell'OA deve tener conto, oltre che della selettività inibitoria nei confronti della COX e delle eventuali ripercussioni negative a carico dell'apparato gastrointestinale, anche dei potenziali danni a carico delle cartilagini articolari.⁴¹ Si è, infatti, dimostrato che i FANS - COX-2 selettivi compresi - possono manifestare alternativamente attività condrolesiva (es. acido acetilsalicilico), condroneutra (es. diclofenac) o condroriparativa (es. carprofene), con dati notevolmente discordanti *in vitro* e *in vivo*. Senza contare una condrolesività indiretta, legata, cioè, alle proprietà analgesiche di questi farmaci che, consentendo il mantenimento della funzionalità articolare, favoriscono il perdurare di una condizione di sovraccarico

e, dunque, possono determinare un peggioramento del quadro clinico.

Allo stato attuale, l'incidenza di eventi avversi ed un'efficacia clinica non superiore a quella dei tradizionali FANS^{42,43} ha stimolato la ricerca di molecole "di ultima generazione", mirate a bloccare anche altre vie - oltre a quelle mediate dalla COX - implicate nell'infiammazione e nel dolore da OA. Tra queste, i cosiddetti "doppi inibitori" (es. tepoxalin), capaci di inibire sia gli isoenzimi della COX che la 5-lipossigenasi (5-LO), dalla cui attività derivano altri metaboliti dell'acido arachidonico - i leucotrieni - dotati di elevato potenziale infiammatorio, analogamente alle prostaglandine di derivazione ciclossigenasi-1 (Fig. 3).^{44,45,46,47}

Terapia di fondo o "disease-oriented"

Il passaggio dalla fase di pura terapia sintomatica alla cosiddetta "terapia di fondo" o *disease-oriented* - mirata, cioè, ad intervenire sui meccanismi di base della malattia - si è verificato grazie all'affermarsi di una nuova visione patogenetica dell'OA. Definitivamente tramontata la concezione di "affezione degenerativa esclusivamente a carico della cartilagine articolare" su cui intervenire unicamente per controllare i sintomi algici delle fasi avanzate, oggi l'OA è considerata non solo una "patologia globale" dell'organo articolazione (con interessamento, cioè, di tutti i tessuti del microcomparto articolare), ma anche un'artropatia in cui, ai tratti di natura degenerativa, si associano, di regola, alterazioni infiammatorie ed ossidative (accorpate nel termine di stress ossidativo-infiammatorio), di cui tener necessariamente conto nell'approccio terapeutico.^{3,4,48}

L'infiammazione, in particolare, ha oggi assunto un ruolo patogenetico primario nell'OA, convalidato non solo dalla presenza di macroscopici segni di flogosi (sinovite) (Fig. 4) accanto a manifestazioni di condrodegenerazione ed osteofitosi (Fig. 5), ma, soprattutto, dal complesso di meccanismi, cellulari e molecolari, che la sottendono. In-

Box 1 Cinque dubbi sull'"ipotesi COX"

1. I due isoenzimi della COX hanno funzioni parzialmente sovrapposte (il cosiddetto *overlapping*). Oltre ad essere indotta in corso di infiammazione, la COX-2 è, infatti, presente in forma costitutiva in numerosi tessuti (rene⁹⁹, cervello¹⁰⁰, ovaio, utero, cartilagine, osso¹⁰¹), in cui svolge funzioni fisiologiche e riparative: ad esempio, facilitando la guarigione delle ulcere gastrointestinali^{102,103,104} e la riparazione delle fratture,^{105,106,107} esercitando attività cardioprotettiva e di controllo dell'equilibrio emostatico/trombotico¹⁰⁸, garantendo la funzionalità e la corretta perfusione ematica del rene.¹⁰⁹ Per contro, è stato dimostrato che la COX-1 viene espressa nei siti infiammatori, ad esempio a livello articolare, dove si ritrova nell'epitelio sinoviale di soggetti affetti da OA o da artrite reumatoide.¹¹⁰
2. Studi molto recenti attribuiscono alla COX-2 un ruolo dichiaratamente anti-infiammatorio. Secondo tale ipotesi,¹¹¹ l'espressione di questa isoforma enzimatica è, infatti, bifasica. Ad un picco iniziale - associato all'induzione da parte dell'infiammazione ed alla conseguente produzione di prostaglandine ad effetto flogistico ed algogeno (es. PGE₂) - segue una seconda fase, connessa alla risoluzione dello stato infiammatorio e non accompagnata dalla produzione di prostanoidei dannosi. Tradotto in termini pratici, ciò significa che l'inibizione del secondo picco di espressione della COX-2 potrebbe determinare una persistenza, anziché una regressione, della flogosi in atto.^{112,113}
3. Esiste una terza isoforma enzimatica della COX (COX-3) che, isolata di recente nel cuore e nel cervello di cane, pare implicata nella produzione di prostanoidei pro-infiammatori e nella genesi di febbre e dolore.¹¹⁴
4. Oggi, per le COX sta prendendo consistenza la cosiddetta "ipotesi del continuo" (*COX continuum*), secondo cui dai geni per COX-1 e COX-2 deriverebbero, in realtà, isoenzimi multipli, a loro volta capaci di produrre prostanoidei a potenzialità mista, sia flogogena che protettiva.^{115,116}
5. I dati di selettività dei diversi FANS su COX-1 e COX-2 hanno un alto range di variabilità, a causa di numerosi fattori, quali il metodo (es. enzimi isolati, omogenati o linee cellulari) e le condizioni sperimentali utilizzate (es. tempo di incubazione, natura dello stimolo),^{31,117} un profilo selettivo *in vitro* diverso dall'attività e dalla sicurezza dimostrate *in vivo*, le notevoli differenze interspecifiche.^{118,119}

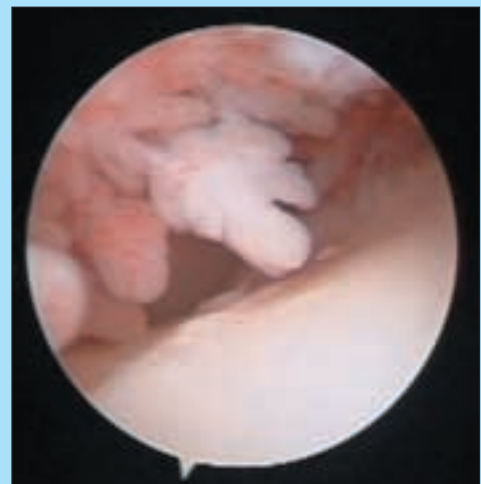


FIGURA 4 - Artrosi scapolo-omerale da instabilità. Notare l'imponente reazione iperplastica ed ipertrofica della membrana sinoviale (per gentile concessione del Dr. Filippo Maria Martini, sezione Clinica Chirurgica Veterinaria e Medicina d'urgenza, Dipartimento di Salute Animale, Università degli Studi di Parma).

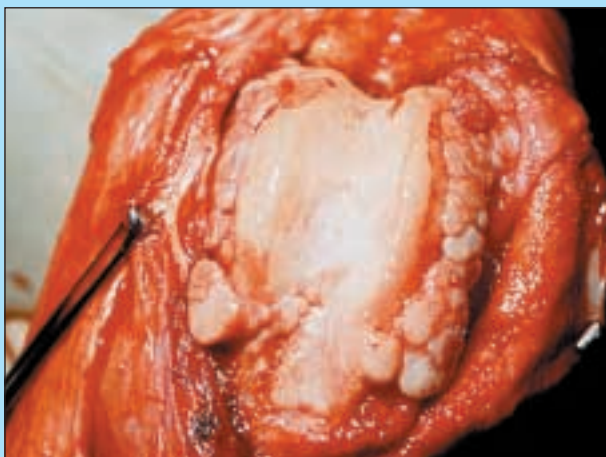


FIGURA 5 - Artrosi secondaria a rottura del legamento crociato anteriore. Si notino, oltre alla condromalacia, le evidenti formazioni osteocondrofitiche marginali e la marcata infiammazione sinoviale.

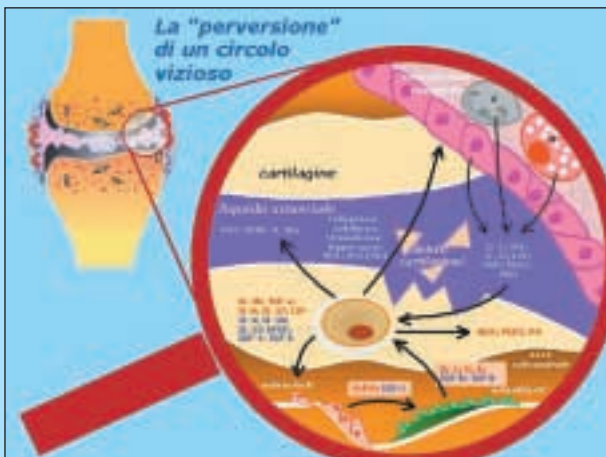


FIGURA 6 - Siti cellulari di produzione e bersagli dei molteplici mediatori chimici prodotti in corso di artrosi. Sostanze a valenza distruttiva (in rosso) vengono prodotte non solo dai condrociti, ma anche da altre cellule residenti (es. sinoviociti, mastociti, osteoblasti, osteoclasti) e, legandosi tra loro in complicati circuiti di autoamplificazione del danno articolare, avviano e sostengono le alterazioni combinate, degenerative, infiammatorie ed ossidative, tipiche dell'artrosi. (Mod. da: Pelletier JP, 2004)⁴⁹

dipendentemente dalla comparsa o meno dei classici cinque segni (*rubor, calor, tumor, dolor, functio laesa*) - che, fin dall'antichità, decretavano lo stato di flogosi - oggi vengono, infatti, presi in considerazione quei "circoli viziosi" di danno, alimentati e sostenuti non solo da mediatori di derivazione ciclo-ossigenasica (es. prostaglandine), ma anche da una congerie di sostanze (es. citochine, radicali liberi, fattori di crescita, enzimi litici) prodotte, per altre vie, da tutte le cellule del distretto articolare, condrociti compresi. In definitiva, è questo intricato network molecolare (Fig. 6) che, oggi, è stato individuato come il diretto responsabile dei danni artrosici, siano essi di natura degenerativa che infiammatoria, e su cui è necessario intervenire con azioni multiple e tra loro combinate.^{3,49}

Da un punto di vista pratico, questa nuova visione patogenetica dell'OA ha messo in discussione l'efficacia di approcci che, come i FANS, abbiano un unico target di azione: il controllo, cioè, della produzione di prostanoidi di

derivazione ciclo-ossigenasica. È sulla base di questi presupposti che è nata la classe dei cosiddetti "farmaci di fondo" o "*disease-modifying*" per l'OA, quelle sostanze - diverse tra loro per struttura chimica e meccanismo d'azione - capaci di agire su più vie patogenetiche scatenanti l'OA e determinare, in tempi più o meno lunghi, una significativa modificazione dell'evoluzione clinica della malattia.^{50,51,52}

La Tabella 5 riporta i principali "farmaci di fondo" che hanno avuto recente applicazione nell'OA del cane, suddivisi a seconda della loro modalità di azione: riequilibrio metabolico della cartilagine (condroprotettori *sic et simpliciter*) o attività combinate di tipo antidegenerativo, antiossidante e/o antinfiammatorio (sostanze adiuvanti).

In entrambe le classi, si annoverano anche i cosiddetti "nutraceutici" per l'OA, sostanze somministrate per via orale come supplementi nutrizionali e dotate di attività non solo condroprotettive (es. condroitin solfato, glucosamina), ma anche anti-infiammatorie ed antiossidanti (es. quercetina, acido DL alfa-lipoico).^{53,54,55,56,57}

Specificatamente su condroitin solfato (CS) (Box 2) e glucosamina, sono ormai molti gli studi clinici che ne comprovano efficacia clinica e sicurezza d'impiego nell'OA del cane,^{58,59,60} a patto di rispettarne un utilizzo il più precoce possibile ed opportunamente combinato con le altre misure, chirurgiche, farmacologiche e non, previste per l'artrosi (Box 3).⁶¹

Tra le sostanze adiuvanti, degne di nota sono alcune nuove molecole appartenenti rispettivamente alle classi dei tioli e dei bioflavonoidi. Nel primo gruppo, si annovera l'acido DL alfa-lipoico (ALA) che - in virtù della capacità di ottimizzare le riserve energetiche ed antiossidanti delle strutture mio-teno-legamentose di contenimento articolare (unità MTL)⁶² e dell'elevata sicurezza d'impiego⁶³, possiede interessanti potenzialità applicative non solo nelle situazioni che richiedono un aumento della performance muscolare (es. attività sportive), ma anche in tutte le condizioni di instabilità articolare (displasia dell'anca, in particolare) ad evoluzione artrosica.⁶⁴

Per quanto riguarda i bioflavonoidi, l'attenzione della ricerca si è attualmente concentrata su una sostanza priva di tossicità ed assorbita per via orale in quantità significati-

Tabella 5
Principali "farmaci di fondo" per l'artrosi del cane

<i>Condroprotettori</i>	<i>Sostanze adiuvanti</i>
GAG (GLICOSAMINOGLICANI)	TIOLI
<input type="checkbox"/> Glicosaminoglicani polisolfatati (PSGAG)	Acido DL alfa-lipoico (ALA)
<input type="checkbox"/> Condroitin solfato (CS)	FLAVONOIDI
<input type="checkbox"/> Condroitin solfato normosolfato (NSCS)	<input type="checkbox"/> Quercetina
GLUCOSAMINA	<input type="checkbox"/> Rutina
DIACEREINA	ACIDI GRASSI ESSENZIALI (EFA)
AMINOACIDI DEL COLLAGENE	TETRACICLINE
INIBITORI MONOSSIDO DI AZOTO (NO)	ANTIOSSIDANTI VITAMINICI

Box 2 Condroitin solfato NSCS 5/20: cos'è?

Si tratta di una frazione pura ed omogenea di condroitin solfato (CS), caratterizzata da un basso peso molecolare (PM compreso tra 5.000 e 20.000 Dalton) e da un fisiologico grado di solfatazione (normosolfatazione: numero di gruppi solfato per unità disaccaridica compreso tra 0,75 e 1) (Normo Sulfated Chondroitin Sulfate, NSCS).^{53,120}



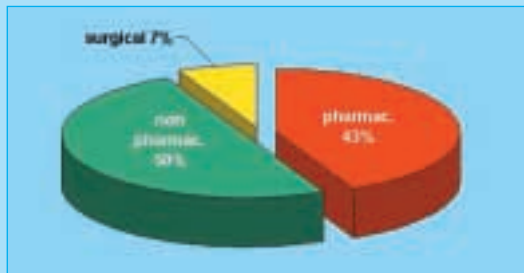
In virtù del basso PM e della normosolfatazione, questa frazione, somministrata per via orale:

- ✓ viene rapidamente assorbita in maniera selettiva e preferenziale, sia a livello gastrico che intestinale;^{121,122}
- ✓ grazie all'assorbimento selettivo e preferenziale, gode di una maggior biodisponibilità rispetto alle frazioni ad alto peso molecolare ed elevato grado di solfatazione e, dunque, esercita la massima attività condroprotettiva;¹²³
- ✓ manifesta un particolare tropismo per la cartilagine¹²⁴, a significare che, una volta assorbita, viene rapidamente incorporata nella cartilagine articolare, dove agisce stimolandone le attività biosintetiche ed inibendone quelle degradative.^{125,126,127,128}

Box 3 Si fa un buon uso della condroprotezione nel trattamento dell'artrosi del cane?

È questo il titolo di un'indagine conoscitiva recentemente condotta in Italia tra medici veterinari per piccoli animali, tramite la distribuzione su scala nazionale di un questionario con domande a scelta multipla, mirate a valutare profilo di utilizzo e sicurezza d'impiego della condroprotezione orale, nell'ambito del trattamento combinato per l'artrosi del cane. L'indagine ha portato ai seguenti risultati, che vengono di seguito così sintetizzati:

1. il 90% degli 850 medici veterinari che hanno risposto al questionario afferma di utilizzare i condroprotettori;
2. il 96% di questi usa i condroprotettori in combinazione con terapie chirurgiche (7%) e conservative, farmacologiche (43%) e non (50%);



3. l'approccio condroprotettivo viene utilizzato con maggior frequenza nella prevenzione e/o nelle forme lievi/moderate di artrosi;
4. la maggior parte dei rispondenti non ha riportato alcun effetto collaterale connesso all'uso dei condroprotettori orali.

Mortellaro C.M., Miolo A., 2003, *Esiste un buon uso della condroprotezione nel trattamento dell'artrosi del cane? Un'indagine tra i Medici Veterinari Italiani*, Atti 46° Congresso Nazionale Scivac Milano, 8-11 Maggio 2003, p. 399.

ve sia nell'uomo^{65,66,67} che nel cane^{68,69,70} e nel ratto⁷¹: la quercetina. Il razionale di applicazione di questo polifenolo nelle malattie muscolo-scheletriche si basa sostanzialmente sulla dimostrazione delle molteplici attività - di tipo antiossidante, antidegenerativo ed antinfiammatorio (Tab. 6) - che lo rendono capace di controllare i tratti patogenetici fondamentali - condrodegenerazione e stress ossidativo-inflammatorio - dell'OA.^{72,73,74}

Alla mole di dati biochimici che sostengono l'utilizzo di questo bioflavonoide nell'artrosi,⁷⁵ si sono ora aggiunte anche significative evidenze sperimentali sulla capacità antiossidante e citoprotettiva della quercetina nei confronti di cellule del distretto articolare, come fibroblasti⁷⁶, osteoclasti⁷⁷ e condrociti. Specificatamente nel cane, colture di condrociti provenienti da campioni autoptici di cartilagine sono stati sottoposti a "stress ossidativo" (incubazione con un potente ossidante, come il perossido di idrogeno o acqua ossigenata) e valutati in termini di percentuale di sopravvivenza, sia in assenza che in presenza del flavonoidi.⁷⁸ I risultati possono essere così sintetizzati:

1. lo stress ossidativo induce la morte dei condrociti di cane, come è dimostrato dal fatto che l'esposizione all'acqua ossigenata provoca, dopo due ore, la morte del 70% delle cellule incubate;
2. la quercetina è in grado di ridurre, in maniera dose-dipendente, il danno ossidativo, aumentando marcatamente la sopravvivenza dei condrociti (Fig. 7).

CONCLUSIONI

Allo stato attuale, anche in Medicina Veterinaria esistono molteplici strumenti per contrastare efficacemente una malattia invalidante come l'artrosi, a patto, co-

Tabella 6
Principali attività della quercetina

Attività	Meccanismi d'azione
ANTIOSSIDANTE	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Intrappolamento ROS (azione scavenger)^{79,80,81} ✓ Azione chelante i metalli pesanti⁸² ✓ Inibizione produzione ROS⁸³ ✓ Inibizione apoptosi cellulare⁸⁴
ANTIDEGENERATIVA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inibizione sintesi ed attivazione metalloproteasi (MMP)^{85,86}
ANTINFIAMMATORIA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inibizione enzimi pro-infiammatori (COX, LOX, NOS, PLA₂)^{87,88} ✓ Inibizione degranulazione cellule infiammatorie (es. mastociti, neutrofili)^{89,90} ✓ Inibizione attivazione fattori di trascrizione pro-infiammatori (es. NF-κB)^{91,92,93} ✓ Diminuzione produzione citochine infiammatorie (es. IL-1, IL-8, TNF)^{94,95} ✓ Riequilibrio alterazioni vasali (es. diminuita espressione molecole adesione,⁹⁶ anti-aggregazione piastrinica^{97,98})

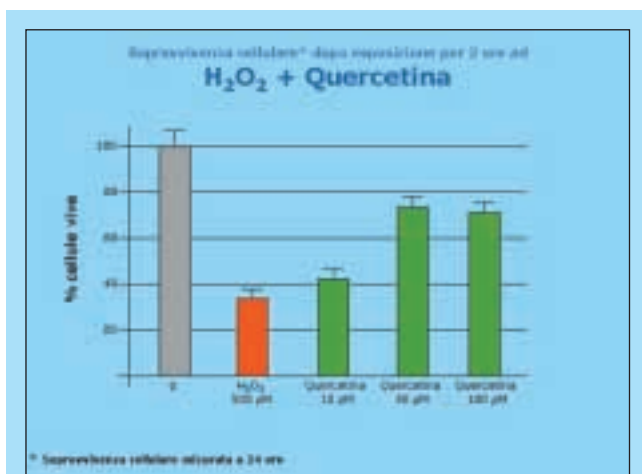


FIGURA 7 - Sopravvivenza cellulare (% cellule vive) dopo esposizione per due ore ad acqua ossigenata (H₂O₂) e quercetina a concentrazioni crescenti.

munque, di rispettarne un utilizzo, non solo il più precoce possibile, ma, soprattutto, corretto, in termini di sapiente associazione tra opzioni mediche e chirurgiche, rapportata alle caratteristiche del paziente e della malattia di cui è portatore (Fig. 8). Oggi, non è più lecito pensare ad una monoterapia per l'artrosi, visti i mezzi

che attualmente sono disponibili per controllare - in modo adeguato e simultaneo - cause, meccanismi e sintomi della degenerazione articolare. Solo così, si può ridurre al minimo il rischio di inefficacia terapeutica o, peggio ancora, di aggravamento della malattia, magari per la perdita di quel "golden time" nell'età del cane, entro il quale può essere eseguita con successo una chirurgia preventiva, oppure per l'eccessiva attenzione al controllo del sintomo conclamato, senza i debiti provvedimenti diretti a contrastare i molteplici meccanismi "di fondo" dell'artrosi o a rimuovere i fattori ambientali di rischio (Box 4).

Abbreviazioni

12-HETE	acido 12-idrossieicosatetraenoico
15-HETE	acido 15-idrossieicosatetraenoico
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
COX	Ciclo-ossigenasi
DUO	Dynamic Ulna Osteotomy
ED	Displasia del gomito (<i>elbow dysplasia</i>)
HD	Displasia dell'anca (<i>hip dysplasia</i>)
IGF-1	Insulin Growth Factor-1
IL-1	Interleuchina 1

Il paziente artrosico: algoritmo terapeutico

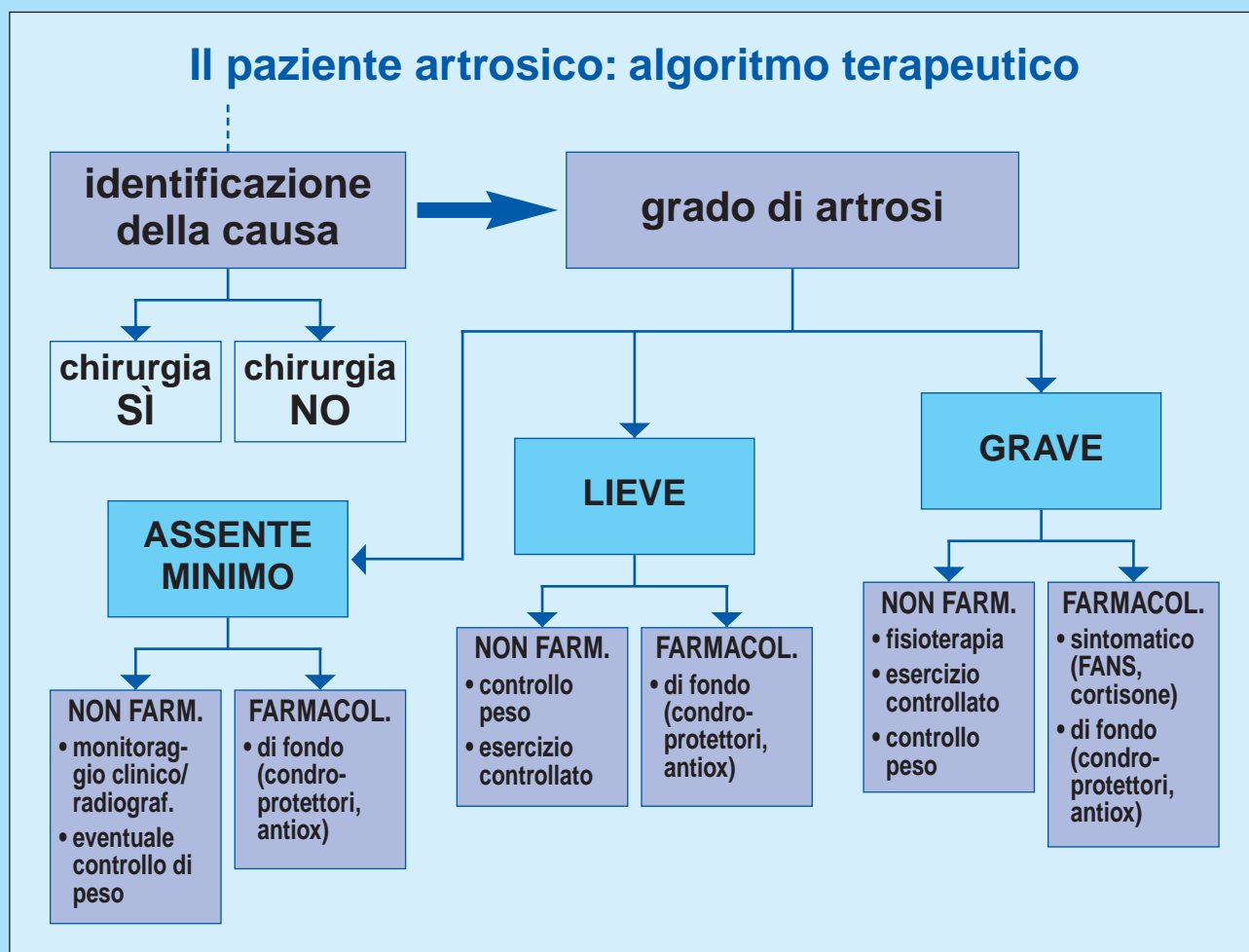


FIGURA 8 - Nell'interpretazione dell'algoritmo terapeutico per l'artrosi, l'identificazione della malattia sottostante, quando presente (es. HD, ED, OCD, rotture legamentose e meniscali, lussazioni, etc.) rimane l'obiettivo primario. L'opzione chirurgica conseguente, laddove praticabile, si potrà, poi, giovare di concomitanti misure conservative, sia farmacologiche che non, riportate al grado di artrosi presente.

IL-10	Interleuchina 10
IL-13	Interleuchina 13
IL-17	Interleuchina 17
IL1Ra	<i>Interleukin-1 Receptor Antagonist</i>
IL-4	Interleuchina 4
IL-6	Interleuchina 6
IL-8	Interleuchina 8
LIF	<i>Leukemia Inhibitory Factor</i>
LOX	Lipo-ossigenasi
LTB4	Leucotriene B4
LTC4	Leucotriene C4

MMP	<i>Matrix Metalloproteinases</i>
NF- κ B	<i>Nuclear factor- kappa beta</i>
NOS	NO-sintetasi
OCD	Ostecondrite dissecante
PA	<i>Plasminogen activator</i>
PAI	<i>Plasminogen Activator Inhibitor</i>
PGD2	Prostaglandine della serie D2
PGE2	Prostaglandine della serie E2
PGI2	Prostaciclina I2
PLA2	Fosfolipasi A2
RNS	<i>Reactive Nitrogen Species</i> (Specie reattive dell'azoto)
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> (Specie reattive dell'ossigeno)
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor-β</i>
THR	<i>Total Hip Replacement</i>
TIMP	<i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinases</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TPLO	<i>Tibial Plateau Leveling Osteotomy</i>
TPO	<i>Triplic Pelvic Osteotomy</i>
u-PA	<i>urokinase-type plasminogen activator</i>

Box 4

Trattamento combinato dell'artrosi del cane

IN POCHE PAROLE

OBIETTIVO:

intervenire contemporaneamente sulle cause primarie scatenanti, sui meccanismi patogenetici e sui sintomi conclamati.

METODO:

associare più interventi tra loro diversi, ma capaci di agire sinergicamente su cause, meccanismi e sintomi, quando utilizzati in maniera contemporanea o sequenziale.

CAUSE PRIMARIE:

adottare specifiche terapie chirurgiche, mirate a ristabilire la corretta biomeccanica articolare.

MECCANISMI:

attuare una terapia multimodale, basata sull'associazione di misure conservative, farmacologiche (terapia di fondo) e non (controllo dieta ed esercizio fisico, fisioterapia), adatte al singolo paziente ed al quadro clinico.

SINTOMI:

attuare una terapia farmacologica sintomatica mirata alla riduzione del dolore.

Parole chiave

Artrosi, cane, terapia combinata, terapia conservativa non farmacologica, terapia sintomatica, terapia di fondo.

Key words

Osteoarthritis, dog, combined therapy, non-pharmacological conservative treatment, pain-oriented therapy, disease-oriented therapy.

Bibliografia

1. Del Bue M, Giovannella A, Mortellaro CM, Peirone B, Petazzoni M, Rovesti GL, Bennett D: Studio epidemiologico sull'artrosi del cane: dati preliminari, Atti 46° Congresso Nazionale SCIVAC, Milano, 8-11 maggio, 2003, p 400.
2. Vaughan-Scott T, Taylor JH: The pathophysiology and medical management of canine osteoarthritis. *J South Africa Vet Assoc* 68(1): 21-25, 1997.
3. Attur MG, Dave M, Akamatsu M, Katoh M, Amin AR: Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. *Osteoarthritis and Cartilage* 10: 1-4, 2002.
4. Miolo A, Mortellaro CM: Artrosi del cane e stress ossidativo-infiammatorio: dalla clinica al meccanismo. *Veterinaria* 17(1): 17-33, 2003.
5. Cook JL: Understanding arthritis in dogs. *Proceedings The North American Veterinary Conference* 2003, pp 738-740.
6. Millis DL: Complete management of the arthritic patient. *Proceedings Large Breed Health Care Symposium IAMS, Venice, 17 November 2001*, pp 39-44.
7. Martinez SA: Balanced non surgical management of osteoarthritis in dogs. *Proceedings 45th Annual Congress BSAVA, Birmingham, 4th-7th April 2002*.
8. Read R: Diagnosis and management of osteoarthritis. *Proceedings WSAVA World Congress, Granada, 3-6 October 2002*, pp 26-31.
9. Vezzoni A: Artrosi e chirurgia tradizionale: dalla prevenzione al salvataggio. *Inn Vet Med* 1(4): 44-46, 2001.
10. Read R: Conservative management of osteoarthritis. *Proceedings of the North American Veterinary Conference, January 15-19, 2000, Orlando (Florida)*, pp 605-607.
11. Bennett D: Recenti progressi nel trattamento dell'osteartrosi. *Inn Vet Med* 1(4): 23-28, 2001.
12. Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM, Mantz SL, Biery DN, Greeley EH et al: Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 220(9): 1315-1320, 2002.

13. Petazzoni M: Management nutrizionale dell'artrosi. *Inn Vet Med* 1(4): 41-43, 2001.
14. Impellizzeri JA, Tetrack MA, Muir P: Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 216: 1089-1091, 2000.
15. Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM, Lust G, Biery DN, Smith GK: Evaluation of the effect of limited food consumption on radiographic evidence of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 217(11): 1678-1680, 2001.
16. Bockstahler B: Physical therapy for the surgical patient. *ECVS Proceedings* 2002, pp 319-323.
17. Millis DL: Introduction to small animal veterinary physical therapy. *Proceedings 1st World Veterinary Orthopaedic Congress ESVOT/VOS*, 5-8 September 2002, Munich, pp 147-148.
18. Hurley MV: Muscle dysfunction and effective rehabilitation of knee osteoarthritis: what we know and what we need to find out. *Arthr Rheum* 49(3): 444-452, 2003.
19. Millis DL, Levine D: The role of exercise and physical modalities in the treatment of osteoarthritis. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 27(4): 913-930, 1997.
20. Minor M: Exercise in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 8(Suppl.B): S18-S19, 2000.
21. Sharma L: Nonpharmacologic management of osteoarthritis. *Curr Op Rheumatol* 14(5): 603-607, 2002.
22. Malegori S, Olivieri M, Vallani C: Impiego della fisioterapia nella riabilitazione post-chirurgica in *Ortopedia Veterinaria*. *Cinologia*, 10(3): 41-45, 1999.
23. Taylor RA: Principi basilari di fisioterapia per il cane sportivo. *Cinologia* 8(3): 43-48, 1997.
24. De Risio L, Mizzau P: Il ruolo della fisioterapia nella gestione non chirurgica dell'osteoartrite d'anca. *Summa* 4: 7-11, 2002.
25. Malegori S: Fisioterapia riabilitativa nell'artrosi. *Inn Vet Med* 1(4): 35-37, 2001.
26. Millis DL: Physical therapy and rehabilitation in dogs. *Proceedings 17th annual International Canine Sports Medicine Symposium*, Orlando (Florida), January 13-14, 2001, pp 45-55.
27. Steinmeyer J: Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthr Res* 2: 379-385, 2000.
28. Johnston SA, Budsberg SC: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 27(4): 841-862, 1997.
29. Boothe DM: Anti-inflammatory drugs. In: *Small Animal Clinical Pharmacology and therapeutics*, WB Saunders Company, Philadelphia, 2001, pp. 281-311.
30. Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature* 1083: 1-17, 1971.
31. O'Bannion MK, Sadowski HB, Winn V: A serum- and glucocorticoid-regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-related protein. *J Biol Chem* 266: 23261-23267, 1991.
32. Jouzeau JY, Terlan B, Abid A, Nedelec E, Netter P: Cyclo-oxygenase isoenzymes. *Drugs* 53(4): 563-582, 1997.
33. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, van de Putte LBA: Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthr Rheum* 43: 4-13, 2000.
34. Lipsky PE: Progress toward a new class of therapeutics: selective COX-2 inhibition. *J Rheumatol* 24(Suppl.49): 1-8, 1997.
35. Tomita T, Ochi T, Sugano K, Uemura S, Makuch RW: Systematic review of NSAID-induced adverse reactions in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Modern Rheumatol* 13: 143-152, 2003.
36. Lefkowitz JB: Cyclooxygenase-2 specificity and its clinical implications. *Am J Med* 106(5B): 43S-50S, 1999.
37. Bingham CO: Development and clinical application of COX-2-selective inhibitors for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clev Clin J Med* 69(Suppl. I): 5-12, 2002.
38. Millis DL, Weigel JP, Moyers T, Buonuomo FC: The effect of deracoxib, a new COX-2 inhibitor, on the prevention of lameness induced by chemical synovitis in dogs. *Comp Cont Ed Pract Vet* 3(4): 7-18, 2002.
39. Wallace JL: Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *Trends Pharmacol Sci* 20(1): 4-6, 1999.
40. Hinz B, Brune K: Cyclooxygenase-2: 10 years later. *J Pharmacol Exp Ther* 300(2): 367-375, 2002.
41. Dingle JT: The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis. *Osteoarthritis and Cartilage* 7: 313-314, 1999.
42. Juni P, Rutjes AWS, Dieppe P: Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *British Med J* 324: 1287-1288, 2002.
43. Schnitzer TJ: Update of ACR guidelines for osteoarthritis: role of the coxibs. *J Pain Symptom Manag* 23 (4S): S24-S34, 2002.
44. Argentieri DC, Ritchie DM, Ferro MP, Kirchner T, Wachter MP, Anderson DW et al: Tepoxalin: a dual cyclooxygenase/5-lipoxygenase inhibitor of arachidonic acid metabolism with potent anti-inflammatory activity and a favorable gastrointestinal profile. *J Pharmacol Exp Ther* 271(3): 1399-1408, 1994.
45. Willburger RE, Wittenberg RH, Schmidt K, Kleemeyer HS: Antiinflammatory effect of tepoxalin: blood and synovial tissue studied in patients with knee arthrosis. *Acta Orthop Scand* 69(3): 295-300, 1998.
46. Odore R, Badino P, Re G: Farmacologia degli antinfiammatori non steroidei: dalle molecole classiche allo sviluppo di farmaci selettivi. *Veterinaria* 17(2): 49-56, 2003.
47. Celotti F, Laufer S: Anti-inflammatory drugs: new multitarget compounds to face an old problem. The dual inhibition concept. *Pharmacol Res* 43(5): 429-436, 2001.
48. Saito I, Koshino T, Nakashima K, Uesugi M, Saito T: Increased cellular infiltrate in inflammatory synovial of osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage* 10: 156-162, 2002.
49. Pelletier JP: Rationale for the use of structure-modifying drugs and agents in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 12(Suppl.A): 63-68, 2004.
50. Walker-Bone K: Natural remedies in the treatment of osteoarthritis. *Drugs Aging* 20(7): 517-526, 2003.
51. Nolte RM, Klimkiewicz JJ: Pharmacologic treatment alternatives. *Sports Med Arthroscopy Rev* 11: 102-106, 2003.
52. Marcolongo R, Fioravanti A: Terapia di fondo. In: *L'artrosi*, Modern Editore, 1996, pp 379-404.
53. Kelly GS: The role of glucosamine sulfate and chondroitin sulfates in the treatment of degenerative joint disease. *Alt Med Rev* 3(1): 27-39, 1998.
54. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C: Long term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 357: 251-256, 2001.
55. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, DeVathaire F, Piperno M, Mailleux E, Fioravanti A, Vignon E: Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomised, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 12: 269-276, 2004.
56. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT: Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 283: 1469-1475, 2000.
57. Mandelker L: Experimental applications with nutraceuticals in osteoarthritis. *Proceedings of the North American Veterinary Conference*, January 15-19, Orlando (Florida), pp 654-657, 2002.
58. McNamara PS, Johnston SA, Todhunter RJ: Slow-acting, disease-modifying osteoarthritis agents. *Vet Clin North Am* 27(4): 863-881, 1997.
59. Anderson MA: Oral chondroprotective agents. Part I. Common compounds. *Comp Cont Ed Pract Vet* 21(7): 601-609, 1999.
60. Lippiello L, Woodward J, Karpman R, Hammad TA: In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clin Orthop* 381: 229-240, 2000.
61. Vezzoni A: Condroprotezione: miti e realtà. *Professione Veterinaria* 4: 52-53, 2003.
62. Coombes JS, Powers SK, Rowell B, Hamilton KL, Dodd SL, Shanely RA, Sen CK, Packer L: Effects of vitamin E and alpha-lipoic acid on skeletal muscle contractile properties. *J Appl Physiol* 90: 1424-1430, 2001.
63. Williams CA, Hoffman RM, Kronfeld DS, Hess TM, Saker KE, Harris PA: Lipoic acid as an antioxidant in mature thoroughbred geldings: a preliminary study. *J Nutr* 132(6 Suppl 2): 1628S-31S, 2002.
64. Ferro E, Miolo A: Nuove prospettive nella prevenzione e nel trattamento dell'artrosi del cane in crescita: acido DL-alfa-lipoico, *Veterinaria*, 16(1): 9-17, 2002.
65. Hollman PC, Katan MB: Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Food Chem Toxicol* 37: 937-942, 1999.
66. Ross JA, Kasum CM: Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects and safety. *Annu Rev Nutr* 22: 19-34, 2002.
67. Nemeth K, Plumb GW, Berrin JG, Juge N, Jacob R, Naim HY, Williamson G, Swallow DM, Kroon PA: Deglycosylation by small intestinal epithelial cell β -glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans. *Eur J Nutr* 42: 29-42, 2003.
68. Balant LP, Wermeille M: Metabolism and pharmacokinetics of hydroxyethylated rutosides in animals and man. *Rev Drug Metab Drug Interact* 5(1): 1-24, 1984.
69. Hackett AM, Griffiths LA: The metabolism and excretion of 7-mono-O-(β -hydroxyethyl)rutoside in the dog. *Eur J Drug Metab Pharmacokinetics* 4: 207-212, 1979.
70. Osman HE, Maalej N, Shanmuganayagam D, Folts JD: Grape juice but not orange or grapefruit juice inhibits platelet activity in dogs and monkeys. *J Nutr* 128: 2307-2312, 1998.
71. Khaled A, El-Sayed M, Al-Hadiya B: Disposition of the flavonoid quercetin in rats after single intravenous and oral doses. *Drug Dev Ind Pharm* 29(4): 397-403, 2003.
72. Teixeira S: Bioflavonoids: proanthocyanidins and quercetin and their potential roles in treating musculoskeletal conditions. *J Orthop Sports Phys Ther* 32: 357-363, 2002.
73. Havsteen BH: The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol & Ther* 96(2-3): 67-202, 2002.
74. Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE: Anti-inflammatory proper-

- ties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Il Farmaco* 56: 683-687, 2001.
75. Bertelli A: Resveratrolo e quercetina: polifenoli ad attività antinfiammatoria ed antiossidante. *Veterinaria* 16(1): 27-37, 2002.
 76. Shirai M, Yamanishi R, Moon JH, Murota K, Terao J: Effect of quercetin and its conjugated metabolite on the hydrogen peroxide-induced intracellular production of reactive oxygen species in mouse fibroblasts. *Biosci Biotechnol Biochem* 66(5): 1015-1021, 2002.
 77. Wattel A, Kamel S, Mentaverri R, Lorget F, Prouillet C, Petit JP, Fardebonne P, Brazier M: Potent inhibitory effect of naturally occurring flavonoids quercetin and kaempferol on in vitro osteoclastic bone resorption. *Biochem Pharmacol* 65: 35-42, 2003.
 78. Fabris M, Dalle Carbonare M, Leon A, della Valle MF, Miolo A: Quercetin protects canine articular chondrocytes from oxidative damage, 1st World Orthopaedic Veterinary Congress ESOT-VOS, Munich, September 5th - 8th, 2002, p. 69.
 79. Russo A, Acquaviva R, Campisi A, Sorrenti V, Di Giacomo C, Virgata G, Barcellona ML, Vanella A: Bioflavonoids as antiradicals, antioxidants and DNA cleavage protectors. *Cell Biol Toxicol* 16: 91-98, 2000.
 80. Robak J, Gryglewski RJ: Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochem Pharmacol* 37(5): 837-841, 1988.
 81. Choi JS, Chung HY, Kang SS, Jung MJ, Kim JW, No JK, Jung HA: The structure-activity relationship of flavonoids as scavengers of peroxynitrite. *Phytother Res* 16(3): 232-235, 2002.
 82. Formica JV, Regelson W: Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 33(12): 1061-1080, 1995.
 83. Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC: The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implication for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Rev* 52(4): 673-751, 2000.
 84. Ishikawa Y, Kitamura M: Anti-apoptotic effect of quercetin: intervention in the JNK- and ERK-mediated apoptotic pathways. *Kidney Int* 58: 1078-1087, 2000.
 85. Song L, Xu M, Lopes-Virella MF, Huang Y: Quercetin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells through extracellular signal-regulated kinase. *Arch Biochem Biophys* 391(1): 72-78, 2001.
 86. Mantle D, Falkous G, Perry EK: Effect of flavonoids on protease activities in human skeletal muscle tissue in vitro. *Clin Chim Acta* 285: 13-20, 1999.
 87. Mattace Raso G, Meli R, Di Carlo G, Pacilio M, Di Carlo R: Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A.1. *Life Sci* 68: 921-931, 2001.
 88. Shen SC, Lee WR, Lin HY, Huang HC, Ko CH, Yang LL, Chen YC: In vitro and in vivo inhibitory activities of rutin, wogonin and quercetin on lipopolysaccharide-induced nitric oxide and prostaglandin E2 production. *Eur J Pharmacol* 446(1-3): 187-194, 2002.
 89. Blackburn WD, Heck LW, Wallace RW: The bioflavonoid quercetin inhibits neutrophil degranulation, superoxide production and the phosphorylation of specific neutrophil proteins. *Biochem Biophys Res Comm* 144(3): 1229-1236, 1987.
 90. Tordera M, Ferrandiz ML, Alcaraz MJ: Influence of anti-inflammatory flavonoids on degranulation and arachidonic acid release in rat neutrophils. *Zeitschrift für Naturforschung* 49: 235-240, 1994.
 91. Bremner P, Heinrich M: Natural products as targeted modulators of the nuclear factor-kappaB pathway. *J Pharm Pharmacol* 54(4): 453-472, 2002.
 92. Muraoka K, Shimizu K, Sun X, Tani T, Izumi R, Miwa K, Yamamoto K: Flavonoids exert diverse inhibitory effects on the activation of NF-kB. *Transplant Proc* 34(4): 1335-1340, 2002.
 93. Saliou C, Valacchi G, Rimbach G: Assessing bioflavonoids as regulators of NF-kB activity and inflammatory gene expression in mammalian cells. *Meth Enzymol* 335: 380-387, 2002.
 94. Sato M, Miyazaki T, Kambe F, Maeda K, Seo H: Quercetin, a bioflavonoid, inhibits the induction of interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor- α in cultured human synovial cells. *J Rheumatol* 24: 1680-1684, 1997.
 95. Manjeet R, Ghosh B: Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor production in murine macrophages. *Int J Immunopharmacol* 21: 435-443, 1999.
 96. Kobuchi H, Roy S, Sen CK, Nguyen HG, Packer L: Quercetin inhibits inducible ICAM-1 expression in human endothelial cells through the JNK pathway. *Am J Physiol* 277: C403-C411, 1999.
 97. Folts JD: Potential health benefits from the flavonoids in grape products on vascular disease. *Adv Exp Med Biol* 505: 95-111, 2002.
 98. Osman HE, Maalej N, Shanmuganayagam D, Folts JD: Grape juice but not orange or grapefruit juice inhibits platelet activity in dogs and monkeys. *J Nutr* 128: 2307-2312, 1998.
 99. Komhoff M, Grone HJ, Klein T, Seyberth HW, Nusing RM: Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implications for renal function. *Am J Physiol* 272: F460-468, 1997.
 100. Kaufmann WE, Worley PF, Pegg J, Bremer M, Isakson P: COX-2, a synaptically induced enzyme, is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci* 93: 2317-2321, 1996.
 101. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van de Putte LBA, Lipsky PE: Cyclooxygenase in biology and disease. *Faseb J* 12: 1063-1073, 1998.
 102. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K, Wada K, Uchida T, Noguchi H, Akamatsu T, Kasuga M: Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology*, 112(2):387-97, 1997.
 103. Schmassmann A, Peskar BM, Stettler C, Netzer P, Stroff T, Flogerzi B, Halter F: Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastro-intestinal ulcer models in rats. *Br J Pharmacol* 123: 795-804, 1998.
 104. Shigeta J, Takahashi S, Okabe S: Role of cyclooxygenase-2 in the healing of gastric ulcers in rats. *J Pharm Exp Ther* 286(3): 1383-1390, 1998.
 105. Goodman S, Ma T, Trindade M, Ikenoue T, Matsuura I, Wong N et al: COX-2 selective NSAID decreases bone ingrowth in vivo. *J Orthop Res* 20(6): 1164-1169, 2002.
 106. Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas JE, Rosier RN, O'Keefe RJ: Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 109(11): 1405-1415, 2002.
 107. Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP: Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. *J Bone Min Res* 17(6): 963-976, 2002.
 108. Wu KK: Cyclooxygenase-2 induction in congestive heart failure: friend or foe? *Circulation* 98(2): 95-96, 1998.
 109. Harris RC, McKanna JA, Akai Y, Jacobson HR, Dubois RN, Breyer MD: Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 94(6):2504-10, 1994.
 110. Siegle I, Klein T, Backman JT, Saal JG, Nusing RM, Fritz P: Expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in human synovial tissue: differential elevation of cyclooxygenase 2 in inflammatory joint diseases. *Arthr Rheum* 41(1): 122-129, 1998.
 111. Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D, Chivers J, Paul-Clark MJ, Willoughby DA: Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nature Med* 5(6): 598-701, 1999.
 112. Bertolini A, Ottani A, Sandrini M: Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res* 44(6): 437-450, 2001.
 113. Colville-Nash PR, Willoughby DA: COX-1, COX-2 and articular joint disease: a role for chondroprotective agents. *Biorheology* 39: 171-179, 2002.
 114. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc Natl Acad Sci* 99(21): 13926-13931, 2002.
 115. Warner TD, Mitchell JA: Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum? *Proc Natl Acad Sci* 99(21): 13371-13373, 2002.
 116. Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Fahmi H: New insights into prostaglandin biology. *J Rheumatol* 31(1): 14-16, 2004.
 117. Steinmeyer J: Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthr Res* 2: 379-385, 2000.
 118. Brooks P, Emery P, Evans JF, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C, Smolen J, Breedveld R, Day M, Dougados M, et al: Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatol* 38: 779-788, 1999.
 119. Budberg SC: Current and future trends in the use of NSAIDs for the treatment of osteoarthritis in dogs. *Waltham Focus* 9(2): 26-31, 1999.
 120. Volpi N, Mucci A, Schenetti L: Stability studies of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 315: 345-349, 1999.
 121. Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, Ronca G: Biochemical and pharmacokinetics aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 45(8): 918-925, 1995.
 122. Adebawale A, Du J, Liang Z, Leslie JL, Eddington ND: The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs. *Biopharm Drug Disp* 23: 217-225, 2002.
 123. Volpi N: Oral bioavailability of chondroitin sulfate and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*, 10: 768-777, 2002.
 124. Ronca E, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G: Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*, 6: 14-21, 1998.
 125. De los Reyes G, Koda RT, Lien EJ: Glucosamine and chondroitin sulfates in the treatment of osteoarthritis: a survey. *Progr Drug Res* 55: 81-103, 2000.
 126. De los Reyes GC, Koda RT, Lien EJ: Alternative medicine that actually works? Glucosamine and chondroitin in osteoarthritis. *Geriatrics* 45(5): 9, 30, 31, 2001.
 127. Bali JP, Cousse H, Neuzil E: Biochemical basis of the pharmacologic action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system. *Sem Arthr Rheum* 31: 58-68, 2001.
 128. Brief AA, Maurer SG, Di Cesare PE: Use of glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg* 9: 71-78, 2001.