

P. RUSSO* - T. VALENTE** : Valutazione clinica ed ecografica del trattamento della gonartrosi con il Ginpent®

A.O.R.N. V. Monaldi, Napoli

* **Ambulatorio di Ortopedia**

** **Dipartimento di diagnostica per immagini – Servizio di Ecografia**

Abstract

Gli A.A. riportano i risultati ottenuti nel trattamento dell'osteoartrite in generale e della gonartrosi in particolare con l'impiego dei principi attivi della pianta Ginpent®. In tale studio, iniziato da circa un anno, sono stati arruolati 75 pazienti di entrambi i sessi, con età media di 67 anni, affetti da gonartrosi di media e grave entità, selezionati secondo parametri clinici, radiografici ed ecografici. Con l'ecografia è stato misurato preliminarmente lo spessore della cartilagine articolare allo scopo di poter accertare se e in che misura il trattamento poteva incrementarne lo sviluppo.

I risultati a distanza di un anno dimostrano nella maggior parte dei soggetti (70 %) un miglioramento non solo clinico ma accompagnato da un effettivo incremento dello spessore della cartilagine articolare.

La necessità di intervenire positivamente non solo sui sintomi ma più specificamente sulla patogenesi e l'evoluzione dell'artrosi – la cosiddetta **terapia di fondo** – è ormai profondamente sentita dagli operatori sanitari.

L'alta incidenza dell'affezione, specie a livello delle ginocchia, l'elevato costo sociale in termini di spesa per farmaci, presidi e interventi chirurgici, la rilevante limitazione funzionale ci impongono la massima attenzione.

Negli ultimi tempi la nostra attenzione si è soffermata sul **Ginpent®**, una varietà della pianta asiatica *Gynostemma Pentaphyllum*, naturalmente selezionata, acclimata e coltivata in Italia dal botanico bresciano Giovanni Ambrogio. La pianta originale viene da millenni diffusamente impiegata nella medicina tradizionale Cinese in quanto accreditata di numerosi effetti benefici. Più di recente si è imposta all'attenzione di numerosi ricercatori del mondo occidentale che ne hanno studiato composizione ed effetti in svariate patologie. Anche sulla varietà **Ginpent®**, di acquisizione molto più recente, sono iniziati negli ultimi tempi studi approfonditi.

I principali costituenti chimici del **Ginpent** sono delle particolari saponine chiamate **gipenosidi**, che vengono considerate le principali responsabili della sua attività terapeutica. Attualmente sono state identificate nella pianta 90 diverse saponine. La struttura chimica di questi composti è originale essendo dei glicosidi triterpenici tipo dammarano non rinvenuti in altre piante (Piacente et Al., 1995; Aquino et Al., 1996; Hu et Al., 1996; Cui J.F. et Al. 1999). Il principio attivo, proveniente dalle parti aeree della pianta, viene estratto a caldo e quindi purificato con colonne cromatografiche.

Gli effetti ed i meccanismi dell'azione farmacologica della pianta sono stati oggetto di vari studi, in buona parte condotti da ricercatori orientali, ma, più recentemente anche occidentali. Tanner e coll. hanno per esempio trovato che un estratto della pianta esercita un incremento della produzione di ossido nitrico eNOS dipendente. Per contro, altri esperimenti hanno mostrato che i gipenosidi inibiscono in modo concentrazione-dipendente la produzione di ossido nitrico per inibizione diretta sia dell'attività che dell'espressione della iNOS (NO sintasi inducibile) (Aktan et Al., 2003). Poiché l'aumento dei livelli di NO svolge un ruolo importante nelle malattie infiammatorie e nell'aterosclerosi, viene ipotizzato che anche questo meccanismo inibitorio contribuisca all'azione terapeutica dei gipenosidi (Aktan et Al., 2003) (Porreca G.P., 2004)

Un'altra importante attività dei gipenosidi è quella antiossidante (Lin et Al., 2000), dalla quale dipende l'effetto protettivo dallo stress ossidativo dimostrato nei confronti dei fagociti, delle cellule endoteliali e dei microsomi epatici [Li et Al., 1993]. In dipendenza di questa attività, gli estratti della pianta sono in grado di neutralizzare efficacemente i radicali liberi di ossigeno.

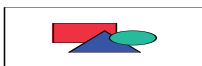
Dopo le fondamentali ricerche di **Ferid Murad, Robert F. Furchott, e Louis J. Ignarro**, per le quali essi ricevettero nel 1998 il premio Nobel, non può più essere negato il ruolo fondamentale dell'ossido nitrico sia nel mantenimento dell'omeostasi fisiologica dell'organismo sia nei principali processi patologici quali le infezioni e i tumori.

Anche a livello della cartilagine articolare, l'ossido nitrico gioca un ruolo fondamentale. Le ricerche di Jang-Soo Chun (2003), per esempio, chiariscono che il danno della matrice cartilaginea extracellulare e le alterazioni strutturali dei condrociti (de-differenziazione, apoptosi) che si verificano nell'osteoartrosi sono provocati dalla produzione di ossido nitrico iNOS dipendente.

In sintesi piccole quantità di ossido nitrico, quali quelle prodotte dall'enzima eNOS (NO sintasi endoteliale), sono indispensabili per un buon equilibrio fisiologico, mentre invece la produzione di grosse quantità di ossido nitrico, dipendenti dall'attività dell'enzima iNOS (NO sintasi inducibile), si verifica in tutti i processi patologici, osteoartrosi compresa. (tab.1)

e-NOS

Produzione di NO in piccole quantità (omeostasi fisiologica)



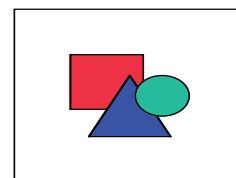
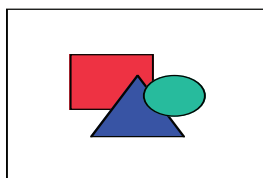
i-NOS

patologici)

Produzione di NO in grandi quantità (processi

(tab.1)

GIPENOSIDI



+ NO (eNos dipendente)

- NO (iNos dipendente)

(tab.2)

Le ricerche su menzionate dimostrano che i gipenosidi sono in grado di favorire la produzione di piccole quantità di ossido nitrico (eNOS dipendente) e quindi contribuiscono positivamente allo svolgimento dei processi fisiologici, mentre invece ne inibiscono la formazione in grosse quantità (iNOS dipendente). (tab.2)

L'ausilio di metodiche che consentano di verificare non solo clinicamente ma anche strumentalmente se e in che misura il trattamento adottato abbia effettivamente influito positivamente sulla malattia è ormai un'esigenza irrinunciabile.

Anche noi che ci occupiamo di tali problematiche da molti anni abbiamo sentito la necessità di un metodo per valutare il trofismo articolare del ginocchio il più possibile preciso ma anche rapido ed economico. La quasi perfetta concordanza tra le misurazioni ottenute con RMN, che resta a tutt'oggi il sistema di riferimento, e quelle ottenute mediante ecografia, ci ha indotto a privilegiare quest'ultima tecnica per gli innegabili vantaggi di maggiore semplicità, rapidità ed economia.

Dettagli di tecnica

In un' articolazione normale l'aspetto ecografico del profilo osseo è definibile come una banda iper-riflettente con cono d'ombra posteriore mentre quello della cartilagine articolare è uguale ad una sottile rima ipoecogena strettamente contigua all'osso corticale subcondrale. L'ipoecogenicità è verosimilmente dovuta alla struttura omogeneamente idrofilica della cartilagine ialina. La cartilagine normale ha margini netti sia sulla superficie articolare che profonda, rendendo la misura ecografia del suo spessore abbastanza facile. Lo spessore della cartilagine articolare, come detto, è facilmente misurabile, previo ingrandimento elettronico dell'immagine, usando i calipers elettronici dell'apparecchio ecografico, con l'ausilio di sonde lineari ad elevata frequenza (da 7,5 MHz a 12 MHz; nello studio del ginocchio noi utilizziamo sonde con frequenza variabile da 5.0 a 10 MHz).

Lo spessore della cartilagine normale varia da 1,2 a 1,9 mm. (Aisen 1984; Richardson 1988). Una minima quantità di fluido si ritrova normalmente nei recessi sinoviali; lo spessore del film fluido è al massimo di 2-3 mm; quantità maggiori di fluido possono rendere difficile la misurazione dello spessore cartilagineo ed allora bisogna posizionare l'articolazione in modo da far accumulare il versamento in sedi declivi e procedere alla misurazione in sedi antideclivi, ricorrendo eventualmente ai decubiti supino, prono e laterali.

Con sezioni sagittali ed assiali attraverso il compartimento laterale del ginocchio, profondamente al tendine del quadricipite, si evidenzia la borsa sovrarotulea e il recesso sovrapatellare che sono un eccellente marker della patologia intra-articolare.

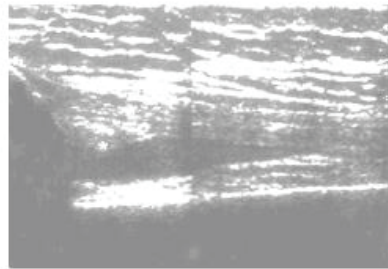


Fig.1

il recesso sovrapatellare (in alto la rotula e in basso il condilo femorale; l'asterisco indica una zona di iperplasia)

Nel normale le pareti della borsa sono sottili, ma svariati processi patologici possono distenderla; essa inoltre viene utilizzata come finestra ecografica per la misurazione della cartilagine del condilo femorale, sia esterno (CFE) che interno (CFI).(Figg.2-3)

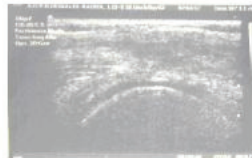
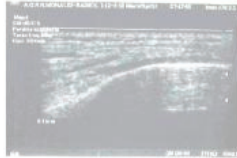


Fig.2

Fig.3

A paziente in decubito supino e completa flessione del ginocchio (in modo da "sproiettare" i condili femorali dal piatto tibiale), posizionando la sonda (7,5 MHz) in sede sopra e sottorotulea, si può valutare la tasca o gola intercondiloidea (troclea femorale) e lo stato dei condili. (fig.4)

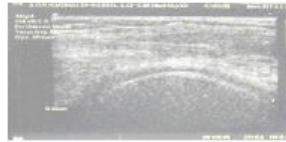


fig. 5

A paziente con arto inferiore intraruotato o in decubito laterale o prono si valuta il comparto esterno del ginocchio (banda ileotibiale, origine del tendine popliteo, legamento collaterale esterno, porzione distale del tendine del bicipite), nonché lo spazio articolare femoro-tibiale esterno che però, a causa della non ottimale rappresentazione, non viene usualmente misurato; è possibile inoltre misurare lo spessore cartilagineo in corrispondenza del piatto tibiale corrispondente (PTE).

A paziente in decubito prono vengono prima di tutto evidenziate le strutture della fossa poplitea; nei pazienti con degenerazione artrosica dell'articolazione vi è una elevata incidenza di cisti di Baker (fig.4), con il colletto della borsite apprezzabile tra il tendine del semimembranoso ed il gemello interno, con una forma ad "Y" invertita, con un lembo superficiale e l'altro profondo al gemello; in tale decubito, con sonde di frequenza più bassa (5-6 MHz) è possibile confermare lo spessore della cartilagine soprattutto in corrispondenza dei condili femorali.



fig. 6



fig. 7

Figura 5 : aspetti ecografici di una cisti da Baker

In sintesi con il metodo ecografico è possibile la misurazione dello spessore della cartilagine nei vari distretti del ginocchio, con approssimazione fino al decimo di millimetro. Noi eseguiamo di routine la misurazione al livello del condilo femorale interno (CFI), condilo femorale esterno (CFE), piatto tibiale interno (CTI), piatto tibiale esterno (CTE) e infine della rima articolare interna (RAI).

Il confronto tra i dati ottenuti con tale esame in tempi diversi permette di stabilire se e in quale misura si sia ottenuto un incremento dello spessore cartilagineo e se tale incremento abbia riguardato tutta o parte della superficie articolare.

Questo metodo viene da noi utilizzato da alcuni anni nello studio della gonatosi, sia nel corso di trattamenti farmacologici e/o fisioterapici, sia nei soggetti sottoposti ad interventi chirurgici (quale ad esempio il trapianto cartilagineo autologo e la mosaicoplastica).

Materiali e metodi

Sulla scorta di tali argomentazioni, approfittando della facile reperibilità in commercio del **Ginpent** sotto forma di compresse con la denominazione di **Dianid®** contenenti ciascuna 330 mg di principio attivo, abbiamo voluto sottoporre al trattamento un gruppo sufficientemente alto di soggetti, di entrambi i sessi e di varia età, affetti da osteoartrosi del ginocchio di vario grado.

A tale scopo abbiamo arruolato 75 soggetti, di età compresa tra i 51 e gli 84 anni (età media 67 anni) e di entrambi i sessi. A seconda del quadro clinico e radiografico sono state distinte gonartrosi di **media, medio-grave e grave entità** (abbiamo escluso dallo studio i soggetti affetti da gonartrosi di lieve entità).

I parametri clinici da noi considerati sono i classici dolore, tumefazione, limitazione funzionale e versamento articolare, con punteggio variabile da 1 a 4 per i primi tre e da 0 a 1 per il quarto.

DOLORE	TUMEFUZIONE	LIMITAZIONE FUNZIONALE	VERSAMENTO ARTICOLARE
1 Lieve	1 Lieve	1 Lieve	0 Assente
2 Moderato	2 Moderata	2 Moderata	1 Presente
3 Intenso	3 Notevole	3 Intensa	
4 Intollerabile	4 Molto rilevante	4 Totale / subtotale	

Il quadro radiografico veniva classificato secondo l'indice di Kellgren, da noi parzialmente modificato, anch'esso con scala 1-4 :

Grado 1 : pincement della rima articolare
Grado 2 : sclerosi sub-condrale + assottigliamento della rima articolare
Grado 3 : osteofitosi marginale non produttiva
Grado 4 : osteofitosi grave (produttiva) + deformazione dei capi articolari

A seconda della somma del punteggio del quadro clinico e radiografico la gonartrosi nel nostro studio veniva considerata di media, medio-grave o grave entità.

Gonartrosi media :	8-11 punti
Gonartrosi medio-grave :	12-14 punti
Gonartrosi grave :	15-17 punti

Nel dettaglio i 75 soggetti dello studio risultavano così ripartiti:

N° soggetti	Entità
23	Gonartrosi media
34	Gonartrosi medio-grave
18	Gonartrosi grave

La misurazione ecografica dello spessore della cartilagine articolare, eseguita all'ingresso al livello dei condili femorali, piatti tibiali e rima articolare interna, completava la scheda clinica del soggetto. Il valore medio dello spessore della cartilagine articolare relativo all'intero gruppo dei soggetti all'inizio della sperimentazione era di 1,3 mm.

A riprova dell'affidabilità del nostro metodo di misurazione dello spessore cartilagineo, vogliamo sottolineare la perfetta concordanza tra quadro clinico-radiografico e quadro ecografico, nel senso che più grave era l'artrosi più si mostrava assottigliato lo spessore della cartilagine articolare.

Ciascun paziente doveva assumere giornalmente tre compresse da 330 mg senza interruzione per un periodo di tempo non inferiore ai dodici mesi, al termine dei quali doveva essere ripetuta anche l'ecografia articolare quale verifica strumentale dell'eventuale miglioramento.

Risultati

Lo studio è iniziato nel novembre dello scorso anno. I pazienti sono stati controllati ad intervalli di circa tre mesi. In nessun caso si sono verificati fenomeni di intolleranza. 12 soggetti hanno abbandonato il trattamento per motivi personali. A distanza di almeno 11 mesi dall'arruolamento i pazienti sono stati sottoposti nuovamente alla misurazione ecografica della cartilagine articolare.

Risultati clinici

La somministrazione per os di 330 mg tre volte al dì del Dianid® si è dimostrata efficace nella stragrande maggioranza dei soggetti (il 70 % circa) nel ridurre i principali sintomi dell'affezione e cioè il dolore, sia a riposo che durante

l'esercizio, la limitazione funzionale e le riacutizzazioni periodiche. Nessuno dei soggetti in osservazione ha avuto bisogno di ricorrere agli antinfiammatori durante il trattamento. Nella tabella seguente vengono riportati i risultati ottenuti dopo 12 mesi di trattamento nei 63 soggetti che hanno osservato integralmente il protocollo :

Risultati clinici	Criteri di valutazione	N.
Ottimi	Dolore assente o quasi ,funzionalità normale o quasi, assenza di flogosi	9
Buoni	Dolore solo da sforzo, funzionalità migliorata, scarsi episodi flogistici	40
Medioci	Modesta risposta sul dolore, la funzionalità e le crisi flogistiche	8
Cattivi	Nessuna risposta al trattamento	6

Risultati della misurazione ecografica

Il valore medio dello spessore della cartilagine articolare relativo all'intero gruppo è passato dai 1,3 mm iniziali ai 1,5 mm del tempo di controllo (a distanza di 11-12 mesi dall'inizio del trattamento).

Gli incrementi più significativi hanno riguardato i soggetti la cui risposta clinica al trattamento era stata buona o ottima. Tra questi ultimi si è osservato un incremento dello spessore medio della cartilagine di 0,5 mm. Più contenuto l'aumento di spessore cartilagineo del gruppo dei buoni (0,2 mm) e ancora più basso quello del gruppo dei medioci (0,1 mm). I soggetti con cattivi risultati non mostravano alcuna variazione significativa della cartilagine articolare, con l'eccezione di uno nel quale si era potuto osservare un discreto incremento dello spessore, pari a 0,1 mm, ma senza alcuna riduzione della sintomatologia morbosa.

Un'analisi più approfondita ci ha permesso di rilevare la stretta correlazione tra gravità del quadro clinico-radiografico iniziale e risultato a distanza, cosa del resto facilmente comprensibile, ma anche una notevole correlazione con l'età, nel senso che i risultati migliori si sono ottenuti soprattutto nei pazienti più giovani.

Risultati	N.	Età media	Gravità	Incremento medio
Ottimi	9	47	Media (9 punti)	0,5 mm
Buoni	40	53	Medio-grave (13 punti)	0,2 mm
Medioci	8	61	Medio-grave (15 punti)	0,1 mm
Cattivi	6	71	Grave (17 punti)	0,09 mm

Conclusioni

Considerato il breve lasso di tempo intercorso non possiamo ritenere questi risultati definitivi. Tuttavia essi ci sembrano lusinghieri e ci incoraggiano

a proseguire nella strada intrapresa. In conclusione riteniamo di poter affermare che l'impiego del Ginpent rappresenti certamente un significativo passo avanti nell'ambito della terapia non solo sintomatica ma soprattutto causale dell'osteoartrite in generale e della gonartrosi in particolare. Di fatti la misurazione ecografica della cartilagine articolare ha potuto dimostrare nella maggioranza dei casi una sua effettiva attività condroriparatrice. Non mancheremo di riportare i futuri sviluppi del nostro studio.

Bibliografia

1) Piacente, S., Pizza, C. Detommasi, N., Desimone, F.: New Dammarane-type Glycosides from *Gynostemma pentaphyllum*. *Journal of Natural Products*.

58(4):512-519,1995.

2) Aquino, R., De Simone F., De Tommasi N., Piacente S. and Pizza C.: New

biologically active steroidal and triterpenoid glycosides from medicinal plants.

In *Saponins Used in Traditional and Modern Medicine* (Ed. Waller and Yamasaki),

Plenum Press, New York, 1996. P 401-414.

3) Hu, L. H., Chen, Z. L., Xie, Y. Y.: New Triterpenoid Saponins from

Gynostemma pentaphyllum. *Journal of Natural Products*. 59(12):1143-1145, 1996.

4) Cui J.F., Eneroth P., Bruhn J.G. : *Gynostemma pentaphyllum*: identification of major saponins and differentiation from *Panax* species. *European Journal of*

Pharmaceutical Sciences. 8:187-191, 1999.

5) Tanner Ma, Bu X, Steimle Ja, Myers Pr. : The direct release of nitric oxide by gypenosides derived from the herb *Gynostemma pentaphyllum*. *Nitric Oxide* 1999 Oct;3(5):359-65 *Nitric Oxide* 3(5):359-65,1999 Oct

6) Porreca G. P. Il ruolo adiuvante dei Gipenosidi del Ginpent® nell'insufficienza cerebrovascolare cronica. *Piante Medicinali*, Vol. 3, n° 2 ,2004

7) Aktan F, Hennes S, Roufogalis Bd, Ammit Aj.: Gypenosides derived from *Gynostemma pentaphyllum* suppress NO synthesis in murine macrophages by inhibiting iNOS enzymatic activity and attenuating NF- κ B-mediated iNOS protein expression. *Nitric Oxide* 8(4):235-42, 2003 Jun

8) Lin C.C., Huang P.C., Lin J.M.: Antioxidant and hepatoprotective effects of

Anoectochilus formosanus and *Gynostemma pentaphyllum*. *American Journal of*

Chinese Medicine. 28(1):87-96, 2000.

- 9) Li, L., Lau, B.H.:** Protection of Vascular Endothelial Cells from Hydrogen Peroxide-induced Oxidant Injury by Gypenosides, Saponins of *Gynostemma pentaphyllum*. *Phytotherapy Research*, 7(4):299-304, 1993
- 10) Jang-Soo Chun:** Protein kinase signaling cascade during nitric oxide-induced apoptosis, dedifferentiation and inflammatory responses of articular chondrocytes. Department of Life Science, Kwangju Institute of Science and Technology (K-JIST), Gwangju 500-712, Korea. *Cell. Mol. Biol. Lett.* Vol. 8. No. 2A. 512, 2003
- 11) Aisen A.M. et Al:** Sonographic evaluation of the cartilage of the knee. *Radiology* 153: 781-784, 1984
- 12) Frankel D.A. et Al:** Synovial joints: evaluation of intraarticular bodies with US. *Radiology* 206: 41-44, 1998
- 13) Laine H.R. Harjula A. Peltokallio P. :** Ultrasound in the evaluation of the knee and patellar regions. *J Ultrasound Med* 6: 33-36, 1987
- 14) Peetrons P. Allaer D. Jeanmart L.:** Cysts of the semilunar cartilages of the knee: a new approach by ultrasound imaging. A study of six cases and review of the literature. *J Ultrasound Med* 9: 333-337, 1990
- 15) Richardson M.L. et Al:** Ultrasonography of the knee. *Radiol Clin North Am* 26: 63-75, 1988
- 16) Van Holsbeeck M.T. Introcaso J.H. :** *Musculoskeletal Ultrasound*, 2nd edition. Mosby St. Louis, 2001
- 17) Harcke T.H. Grissom L.E. Finkelstein M.S.:** Evaluation of the musculoskeletal system with sonography. *AJR* 150: 1253-1261, 1988