

La gestione interdisciplinare della patologia degenerativa articolare nel paziente con diabete di tipo 2: prospettiva ortopedica

Francesco Pegreff¹, Stefania Cagnetta², Riccardo Antola³, Jean Calleia Agius⁴

¹Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna;

²Poliambulatorio Regionale della Guardia di Finanza Regione Emilia-Romagna; ³Alma Mater Studiorum, Università di Bologna;

⁴Department of Anatomy, Faculty of Medicine and Surgery, University of Malta

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildiazio3c>

INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2020 erano 422 milioni le persone affette da diabete (1). Un dato destinato a crescere progressivamente nel tempo, come riporta una proiezione epidemiologica, fino ad un valore di 592 milioni di persone nel 2035 (2).

Il diabete, un dismetabolismo cronico caratterizzato da iperglicemia, risultato di deficit insulinico, insulino-resistenza o entrambi, può essere suddiviso in due categorie principali (3). La forma più comune, quella di tipo 2, caratterizzata da insulino-resistenza comprende circa il 90-95% dei pazienti diabetici, mentre il tipo 1 che si presenta in gioventù è determinato dalla distruzione autoimmune delle cellule beta pancreatiche (5).

La letteratura medico-scientifica ha dimostrato nel corso degli anni la forte correlazione tra quadro iperglicemico persistente e incremento della morbidità e della mortalità, spesso associate a complicanze micro e macro vascolari (6).

Per tale motivo, il compito primario, assolto generalmente dal medico di medicina generale, consiste nella formulazione di una diagnosi tempestiva. La continuità assistenziale, in seguito, è garantita dal diabetologo attraverso l'applicazione di un algoritmo terapeutico personalizzato e finalizzato al ripristino, al mantenimento e

al controllo glicemico. A completamento, sarà necessario programmare percorsi specialistici e radiodiagnostici specifici allo scopo di prevenire le complicanze e ridurre l'incidenza di mortalità.

La letteratura riporta come un elevato numero di patologie muscolo-scheletriche siano correlate al diabete: osteoartrite, artrite reumatoide, piede di Charcot, capsulite adesiva della spalla, osteoporosi, rigidità articolare con limitazione della mobilità, sindrome fibromialgica, ma-

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

lattia di Dupuytren, dito a scatto e sindrome del tunnel carpale (7).

Tali patologie, considerate meno severe per la minor frequenza di esiti infausti, anche all'esordio possono manifestarsi con dolore e limitazione funzionale spesso persistente durante le attività quotidiane e lavorative (8). Pertanto, se poste in secondo piano, sottovalutate e non trattate tempestivamente possono progressivamente determinare severa disabilità e significativa riduzione della qualità della vita.

Di frequente riscontro è la patologia degenerativa articolare, o osteoartrosi (OA), nei pazienti adulti con diabete di tipo 2 (DT2). Una panoramica epidemiologica statunitense offre una reale stima della dimensione del problema: il 14% degli adulti dopo i 25 anni e il 34% degli adulti sopra i 65 anni presentano osteoartrosi, patologia considerata ad oggi la principale causa di disabilità con il 40% degli adulti che presentano limitazioni durante le attività della vita quotidiana, e il 30% durante lo svolgimento dei compiti lavorativi (9).

Il diabete, associato a incrementata mortalità e gravi complicanze tra le quali patologie cardio-vascolari, ictus, malattia epatica e amputazioni agli arti inferiori, interessa il 12% degli adulti dopo i 25 anni e il 26% degli adulti sopra i 65 anni (10).

Pertanto la coesistenza di artrosi e diabete di tipo 2 è molto frequente e può essere causa di grande disabilità e impegno economico (11-12).

Proprio il dolore muscolo-scheletrico e la limitazione funzionale possono causare limitazione del movimento, riduzione della mobilità e delle funzionalità. Il dolore muscolo-scheletrico può ridurre la qualità della vita e avere conseguenze negative che includono un inadeguato controllo della glicemia e una limitazione nell'essere fisicamente attivo (13).

Si evince, quindi, come sia importante una descrizione della prospettiva ortopedica, scopo primario di questa rassegna, e dei vari aspetti interdisciplinari che consentano al medico di medicina generale, al diabetologo e all'ortopedico di condividere una linea di trattamento comune nella gestione del paziente diabetico con OA.

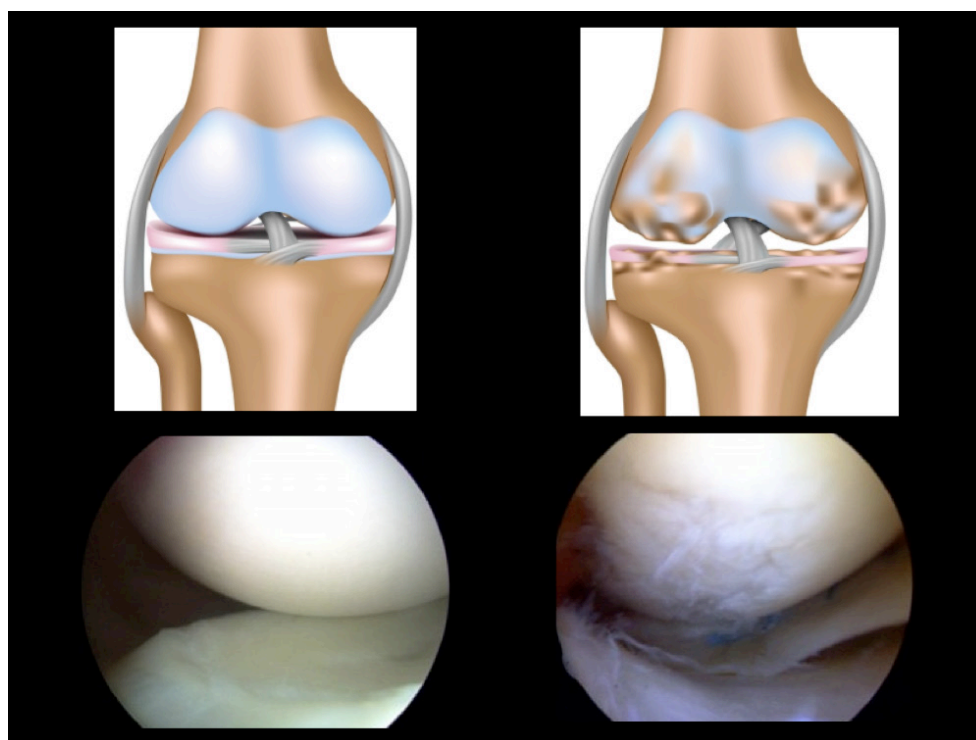
ASPETTI GENERALI DELLA PATOLOGIA DEGENERATIVA ARTICOLARE NEL PAZIENTE CON DIABETE DI TIPO 2: DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE, COMUNI FATTORI DI RISCHIO, CORRELAZIONE

La definizione di OA, intesa come patologia degenerativa che determina un danno progressivo della superficie cartilaginea e un rimodellamento strutturale dell'osso subcondrale, racchiude indicazioni specifiche sulle quali costruire una strategia terapeutica interdisciplinare (Fig. 1).

Il processo degenerativo articolare è cronico e progressivo, non può quindi essere arrestato, ma rallentato il più possibile rimuovendo quelli che sono i fattori di rischio. Pertanto tutti gli attori sanitari che assistono il paziente artrosico con DT2 devono conoscere bene gli aspetti "curabili" e quelli sui quali non è possibile intervenire.

L'OA viene classificata in primaria e secondaria. La prima, detta anche primaria o idiopatica, per definizione non ha una causa chiaramente identificabile. Si tratta della forma più comune associata a fattori di rischio come l'età avanzata, la predisposizione genetica, il sesso femminile (menopausa), l'obesità e il carico articolare non fisiologico.

Il quadro secondario, invece, si sviluppa come conseguenza di un'antecedente condizione articolare non fisiologica o come esito collaterale di patologia sistemica. La forma secondaria consegue frequentemente a un evento che coinvolge l'articolazione alterandone la morfologia (trauma articolare acuto, frattura intra-articolare, overuse occupazionale/sportivo, meniscectomia) e la stabilità (lussazione articolare, lesioni legamentose, lassità articolare e sindrome di Ehlers-Danlos). Proseguendo, patologie che interessano l'osso come la malattia di Legg-Calve-Perthes, di Blount, l'epifisiolisi della testa del femore, le dismetrie degli arti, l'osteonecrosi, la malattia di Paget, l'osteocondrite e l'osteopetrosi concorrono alla genesi di tali quadri. Forme secondarie si verificano frequentemente anche in seguito a quadri infettivi (artrite settica), autoimmuni (artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica), metabolici ed endocrini (alcaptonuria/ocronosi, emocromatosi, malattia di Wilsons, malattia di Gaucher, acromegalia, iperparatiroidismo, ipotiroidismo, diabete), disordini della coagulazione (emofilia, malattia di Von Willebrand, emartrosi ricorrente), microcristallopa-

Figura 1 ♦ Effetti dell'osteoartrite ginocchio sano (sinistra) ginocchio con OA (destra). Relativi quadri artroscopici

tie (gota) e neuropatie (tabe dorsale, siringomielia, mielomeningocele) (10).

Fattori di rischio comuni OA e DT2: prospettiva multidisciplinare

Nell'ottica di un trattamento interdisciplinare polispecialistico del paziente diabetico con artropatia degenerativa, risulta di estrema utilità individuare i comuni fattori di rischio che rappresentano un nemico comune che deve essere studiato e combattuto dal diabetologo e dall'ortopedico.

Età e obesità

L'inevitabile avanzare dell'età è caratterizzato da un progressivo deterioramento della funzione cellulare che costituisce un comune denominatore di rischio per OA e DT2. Tale fenomeno di deterioramento fisiologico è dimostrato in uno studio che correla l'invecchiamento al diabete individuando come fattore eziopatogenetico causale la riduzione della funzionalità delle cellule pancreatiche beta (14). Anche a livello articolare la senescenza cellulare dei condrociti rappresenta il nesso patogenetico che predispone all'OA. Infatti, rispetto ai condrociti presenti nel paziente giovane, i condrociti "senescenti" sono molto più

attivi nel secernere i mediatori dell'infiammazione che hanno ruolo attivo nella degradazione e nell'usura della superficie cartilaginea (15). Inoltre, la longevità implica un carico articolare protratto per un tempo maggiore con conseguente sviluppo di usura (16). Infine, l'invecchiamento è da sempre stato correlato a una fisiologica riduzione della funzionalità mitocondriale, aspetto considerato come predisponente l'insorgenza del DT2 e dell'OA (17).

Un ulteriore fattore da valutare, e sul quale programmare azioni di prevenzione e di cura, è l'obesità di prevalente riscontro nei pazienti con DT2 e con un ruolo significativo nella patogenesi di tale dismetabolismo. L'obesità è anche un fattore di rischio che contribuisce allo sviluppo e alla progressione dell'osteoartrite come risposta a un carico eccessivo, biomeccanicamente non fisiologico. Gli effetti diretti, determinati dal peso corporeo che oltre certi valori obbliga le articolazioni a un sovraccarico funzionale, è stato dimostrato determinare nel tempo usura della superficie cartilaginea (18-19).

Un eccesso ponderale è inoltre associato ad alterazioni dell'asse meccanico nelle articolazioni, fattore che può associarsi ad alterazioni morfologiche causate da patologie dell'accrescimento (le più frequenti: scoliosi, gi-

Figura 2 ♦ Quadro radiografico OA ginocchio sinistro in paziente diabetico. A) proiezione antero-posteriore che mostra abolizione emirima mediale e condrocalinosi meniscale visibile a livello dell'emirima laterale. B) proiezione laterale che mostra osteofita rotuleo



nocchio varo/valgo, coxa vara/valga, piede piatto/cavo) e che incrementa lo stress biomeccanico non consentendo l'omogenea distribuzione del peso sulla superficie articolare con zone sottoposte a maggior carico dove si svilupperà l'usura e il danno condrale caratteristico dell'OA (20). Inoltre, l'obesità è stata correlata alla riduzione della forza muscolare che gioca un ruolo chiave nel mantenimento della stabilità articolare, un'arma per contrastare lo stress meccanico articolare (21-22).

Un'ulteriore considerazione è necessaria per comprendere come lo stress meccanico non sia l'unico fattore predisponente l'OA nel paziente diabetico obeso. Precedenti dati scientifici riportano un elevato rischio di OA in questo gruppo di pazienti anche a livello delle articolazioni non soggette a carico, come ad esempio quelle della mano, suggerendo che esistono fattori sistemici non correlati alla biomeccanica (23). Purtroppo, ad oggi, questi fattori sistemici non sono ancora stati ben compresi dalla comunità scientifica. Esistono comunque verosimili teorie che associano all'obesità uno stato di infiammazione subclinica cronica a livello del tessuto adiposo con incrementata espressione e rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1 e TNF-alfa) e adipochine (leptina, adiponectina, resistina, visfatina). Le adipochine, in particolare, hanno dimostrato un ruolo attivo nella regolazione dei processi metabolici della cartilagine e una forte correlazione con lo sviluppo dell'OA. Studi hanno dimostrato come la leptina sia presente nel liquido sinoviale delle articolazioni

con OA ed elevati livelli di questo ormone nel liquido sinoviale siano correlati alla severità dei quadri radiografici nei pazienti artrosici (24-25).

Ipertensione e dislipidemia

Ipertensione e dislipidemia, riconosciuti come fattori di rischio per il DT2, rivestono un ruolo importante nello sviluppo di OA (26-29).

L'ipertensione può influenzare la progressione dell'OA riducendo il flusso ematico a livello dell'osso subcondrale favorendone l'ischemia e la conseguente e progressiva degradazione della superficie cartilaginea soprastante che lo riveste (30).

Per quanto riguarda la dislipidemia, uno studio particolarmente significativo dimostra come a livello dei condrociti di pazienti affetti da OA si riscontrano depositi lipidici di maggiori dimensioni. Tale reperto potrebbe essere considerato un effetto diretto del dismetabolismo glucidico e un possibile punto di partenza per lo sviluppo di OA (31). In un altro lavoro, si dimostra come il ruolo della concentrazione intracellulare di acidi grassi sia consensuale all'assunzione da parte del paziente di cibo ricco di grassi poli-insaturi e predisponga a rischio di sofferenza midollare (31-32). Tra tutti i comuni fattori di rischio di OA e DT2, l'invecchiamento e l'obesità hanno un maggior impatto sulla funzionalità articolare e conseguentemente sulla qualità di vita dei pazienti. L'invecchiamento è caratterizzato da un cambiamento fisiologico che si ripre-

cuote sulle funzioni endocrine, alternandole. Ne conseguono perdita di funzionalità muscolare (riduzione della massa e della forza), alterazione dell'equilibrio e radicali cambiamenti dello stile di vita come riduzione dell'attività motoria e alimentazione errata. Tutti questi fattori contribuiscono al declino fisico che si ripercuote in genere sullo stato di salute (33). Diversi studi hanno inoltre dimostrato che i pazienti obesi hanno una maggiore incidenza di dolore articolare a livello delle articolazioni di carico e una maggior elevata percezione del dolore durante le attività quotidiane e lavorative (34-35).

Correlazione tra presenza di DT2 e insorgenza di OA

Dal momento che l'OA e il DT2 presentano numerosi fattori di rischio in comune, risulta molto difficile capire se il dismetabolismo glucidico esercita un effetto diretto predisponente la genesi e la progressione dell'OA o addirittura se la presenza di diabete di tipo 2 sia un fattore predittivo di OA indipendentemente da età e obesità.

La risposta racchiude in sé risvolti molto importanti sulla gestione del paziente, che maggiormente necessita di un'attenzione multidisciplinare, come vedremo in seguito. In numerosi studi il nesso di causalità tra DT2 e OA non si configura chiaramente (36-38), ma non perché non vi sia. Infatti, procedendo ad una critica analisi della metodologia impiegata, negli studi scientifici che tentano di dare una risposta a tale domanda, è semplice individuare sostanziali limitazioni che ne compromettono l'attendibilità dei risultati. In tali studi, infatti, si riscontra una debolezza della metodologia sia in termini di selezione dei criteri per formulare diagnosi di OA, a dir poco approssimativi (39, 43), sia di reclutamento di soggetti affetti da artrosi di ginocchio raggruppati secondo il criterio del profilo diabetologico, ma senza correlazione con il peso (40), sia di analisi grossolana dell'OA condotta impiegando limitati parametri radiografici in un numero esiguo di soggetti (41-42).

Ciononostante, studi recenti hanno dimostrato l'esistenza di una relazione tra DT2 e OA (5, 43). Uno studio condotto su 927 soggetti ha dimostrato a 20 anni di follow-up come la presenza di DT2 sia un fattore predittivo di patologia degenerativa articolare e di conseguente necessità di ricorrere a chirurgia protesica di ginocchio e di anca indipendentemente da età, sesso e BMI (5). Questo studio, inoltre, è stato costruito con una metodologia solida, basata su parametri clinici e tecniche radiodiagnostiche

avanzate, che rende ragione di credere come la presenza di DT2, indipendentemente dai fattori associati, contribuisca all'insorgenza dell'OA.

Correlazione ultrastrutturale tra OA e DT2

La salute della cartilagine dipende da processi che ne regolano la crescita e il metabolismo. Tale equilibrio, se alterato, può condurre a danno e degenerazione. Molti ricercatori hanno imputato al dismetabolismo glucidico il ruolo di fattore determinante l'artrosi in pazienti diabetici. Un modello sperimentale, in grado di riprodurre in vitro un ambiente normoglicemico o iperglicemico, mostra l'effetto biochimico diretto che la concentrazione di glucosio sortisce, quando elevata, sulla componente cellulare del tessuto cartilagineo prelevato da cadaveri di donatori con OA e in vivo da pazienti sottoposti ad intervento di protesi totale di ginocchio (44). In ambiente iperglicemico, dal punto di vista biochimico, il paziente con osteoartrosi riduce sino a perdere la capacità di controllare il trasporto di glucosio all'interno dei condrociti. A tale riscontro si associa, sempre a livello cellulare, una concentrazione di ROS (reactive oxygen species) maggiore di quella riscontrata in condrociti di pazienti sani posti in ambiente iperglicemico. La presenza di ROS, indice di elevato stress ossidativo correlato alla presenza di radicali liberi, costituisce una minaccia per i condrociti in termini di degradazione cellulare e di apoptosi (45). Nel medesimo studio si valuta l'effetto della concentrazione di glucosio sull'espressione genica degli enzimi proteolitici, principalmente le metallo-proteasi (MMPs), anch'essi responsabili della degradazione della cartilagine. Il risultato conferma una maggior tendenza all'aumento di espressione genica nei condrociti di pazienti con OA trattati con terreno iperglicemico rispetto a condrociti di pazienti sani sottoposti allo stesso ambiente. Combinando i risultati di questi due lavori si evince la probabile relazione, in vitro, tra iperglicemia ed effetti sulla cartilagine articolare.

Citando uno studio in vivo, appare invece chiara la relazione esistente tra i livelli di glucosio e i cambiamenti morfo-strutturali indotti a livello dell'articolazione del ginocchio. In 179 soggetti senza sintomi articolari riferiti o in assenza di diagnosi formulata di DT2 la perdita di spessore cartilagineo e l'incidenza di alterazioni della componente midollare, esaminati con il metodo della risonanza magnetica, trovava correlazione con gli elevati valori di glicemia a digiuno nelle donne, ma non negli

uomini (46). Gli autori ipotizzano che la differenza di genere possa essere imputabile a una maggior perdita di cartilagine nelle donne come fenomeno dipendente dalla riduzione dei livelli di estrogeni (ormoni che sortiscono effetti protettivi sulla cartilagine) dopo la menopausa (47). L'iperglicemia è anche nota come fattore favorente la produzione delle AGEs (advanced glycation end products) che si accumulano nella cartilagine alterandone l'ambiente e favorendo la patogenesi dell'artrosi (47, 59). L'accumularsi degli AGEs è considerato uno degli aspetti tipici dell'invecchiamento e studi in vitro hanno dimostrato come tali prodotti giochino un ruolo favorente la rigidità articolare e la degradazione della cartilagine (48-49). Elevata concentrazione intracellulare di glucosio nei diabetici promuove la formazione degli AGEs che interagiscono con recettori specifici (RAGE) determinando una cascata biochimica che promuove il rilascio di fattori pro-infiammatori responsabili dell'infiammazione e dello stress ossidativo intracellulare che concorre alla genesi del danno cartilagineo (48). Gli AGEs possono anche contribuire alla progressione dell'OA attraverso meccanismi coinvolti dello sviluppo della neuropatia periferica diabetica, un quadro frequente caratterizzato dalla compromissione dei recettori propriocettivi e nocicettivi a livello articolare (49-50). L'alterazione della propriocettività è una caratteristica dei pazienti diabetici e si considera come il risultato di una disfunzione dei meccanocettori articolari e una ridotta sensibilità dei fusi muscolari in un contesto di muscolo debole e interessato da ipotrofia intorno all'articolazione (51). Tale situazione associata alla neuropatia diabetica può mascherare la percezione di dolore e di danno progressivo permettendo un costante e asintomatico sovraccarico articolare.

Aspetti clinici e radiodiagnostici dell'OA: una condivisione necessaria per la messa in atto di un piano terapeutico interdisciplinare

L'OA è una patologia articolare degenerativa progressiva che interessa in ordine di frequenza il ginocchio, l'anca, la mano, il rachide e il piede e si estrinseca clinicamente con dolore e rigidità dell'articolazione coinvolta, scroscio articolare e deformità anatomica, edema intra-articolare e/o dei tessuti molli correlato al quadro infiammatorio (52).

Proprio quest'ultimo aspetto, comune denominatore con il dismetabolismo glucidico, merita particolare attenzio-

ne sia durante la fase di valutazione clinica, sia durante il trattamento.

Per mettere in atto un efficace algoritmo terapeutico è necessario formulare una diagnosi, classificare la patologia degenerativa, discriminando il quadro primario dal secondario, e integrare la clinica ai reperti radiodiagnostici e laboratoristici per definire un'adeguata linea terapeutica.

La valutazione clinica necessita di un riscontro radiodiagnostico che individua come esame di primo livello la radiografia, eseguita in 3 proiezioni, al fine di studiare l'osso e la sua morfologia, di classificare l'usura cartilaginea, quantificare il rimodellamento strutturale dell'osso subcondrale e individuare classici reperti radiografici. Ognuno dei quali con significato prognostico specifico, la riduzione della rima articolare, la formazione di osteofiti, l'insorgenza di sclerosi e cisti (conosciute col nome di geodi) dell'osso subcondrale (Fig. 2).

I precedenti parametri radiografici generalmente condizionano l'indicazione, ma vanno sempre soppesati e integrati al quadro clinico, alla tipologia di dolore e di patologie associate (nel nostro caso il DT2). Questa osservazione è di estrema importanza data l'esistenza di un gruppo di pazienti nei quali non vi è corrispondenza tra presenza di dolore e parametri radiografici. Si deve considerare che la presenza di un quadro infiammatorio concorre molto spesso alla genesi del dolore di tipo osteoarticolare. La natura del quadro infiammatorio è importante quando si valuta il paziente con dismetabolismo costituendo l'anello di congiungimento tra le due patologie.

Ulteriori elementi anatomopatologici caratterizzanti l'osteoartrosi sono corpi mobili, anchilosi articolare, deformità e sublussazione (53-57).

L'OA non è solo un disordine della cartilagine. Tutti i tessuti che formano l'unità articolare agiscono in concerto per mantenere e preservare l'omeostasi, l'integrità e quindi la funzione articolare. Quando questo equilibrio viene inspiegabilmente interrotto inizia un progressivo deterioramento che evolve negli anni in senso peggiorativo (Fig. 3). Certamente il bersaglio principale è la cartilagine e l'osso subcondrale sul quale ci concentreremo.

Aspetti anatomico patologici

Le alterazioni macroscopiche della cartilagine nel paziente con artropatia sono perdita di consistenza, sfaldamento, delaminazione, erosione sino all'esposizione

Figura 3 ♦ OA ginocchio destro in paziente con DT2. Quadro di ipertrofia quadricipitale. Oltre alla cartilagine è coinvolta anche la muscolatura



dell'osso subcondrale (Fig. 2). Questa sequenza di alterazioni morfo-strutturali progressive si traduce in quelli che sono gli aspetti radiografici cardinali (descritti in precedenza) che contribuiscono ad alterare un parametro fondamentale della costruzione dell'algoritmo terapeutico: lo spazio articolare che si riduce progressivamente e in modo consensuale alla progressione dell'OA. Proprio questo parametro è il cardine della classificazione radiografica, stella polare durante l'indicazione terapeutica per indirizzare il trattamento conosciuta come classificazione di Kellgren Laurence (58).

Le alterazioni macroscopiche hanno alla base aspetti microscopici microtraumatici, alterazione del metabolismo dei condrociti in termini di proliferazione, ipertrofia e apoptosi osservabili nelle fasi iniziali. Alla base di tali aspetti, si evidenziano alterazioni biochimiche della matrice extracellulare come perdita di proteoglicani e ridotta aggregazione, ridotta qualità e integrità della rete del

collagene, incremento del contenuto di acqua che riducono le proprietà meccaniche di questo rivestimento biologico dalle preziose caratteristiche anatomico-funzionali.

Le alterazioni anatomico-patologiche (che subisce l'osso subcondrale del paziente con OA, sclerosi subcondrale, geodi, osteofiti), caratterizzano i reperti radiografici e condizionano in diversa misura il quadro clinico. Sin dai primi momenti di sviluppo della patologia, l'osso subcondrale è sottoposto a cambiamenti morfologici che nel tempo determinano il rimodellamento osseo. Tale meccanismo, dipende strettamente dalla combinazione del carico meccanico, dei micro traumatismi e dei mediatori chimici (precedentemente specificati) in concomitanza a un'aumentata vascolarizzazione e a un accelerato metabolismo cellulare. La progressiva alterazione dell'architettura dell'osso trabecolare conduce progressivamente alla sclerosi subcondrale e all'eburnizzazione.

Questo riarrangiamento strutturale si ripercuote anche sulle caratteristiche intrinseche dell'osso subcondrale in termini di rigidità, che aumenta in modo inversamente proporzionale alla capacità di assorbire gli stress meccanici, predisponendo quindi la soprastante superficie cartilaginea a danno da carico ripetitivo. Il processo di rimodellamento diviene nel tempo anomalo e disordinato. L'osso indebolito per la perdita delle proprie caratteristiche intrinseche è soggetto a fenomeni di usura e collassa sotto il carico. Gli osteofiti si sviluppano in sede adiacente alle aree di sovraccarico articolare e concorrono a mantenere la stabilità articolare. La loro formazione inizia dalla proliferazione delle cellule parietali che si trovano ai margini articolari e che differenziano in condrociti. In seguito, un processo di ossificazione endcondrale produce un aumento del volume e la genesi di una protrusione ossea. La loro crescita lungo la linea di minor resistenza è guidata dalle forze di trazione della capsula articolare. Fattori meccanici, vascolarizzazione dell'osso subcondrale e produzione locale di citochine sono implicati nella patogenesi della formazione degli osteofiti. La cisti subcondrale rappresenta la micro-frattura dell'osso trabecolare subcondrale nei vari stadi di guarigione e rimodellamento con sostituzione della componente midollare con sostanza gelatinosa. Il liquido sinoviale può inoltre essere forzato attraverso le microlesioni della cartilagine fissurata e progressivamente permeare nella matrice solida. L'edema della componente midollare rappresenta un'area di elevata intensità che generalmente si rileva

alla RMN (in DT2) nelle sedi adiacenti all'osso subcondrale in fase consolidata di OA, in particolare nel ginocchio. Il ruolo della sinovia, dei muscoli e dei legamenti nell'OA è ancora probabilmente poco conosciuto e poco studiato. Il tessuto sinoviale, che rappresenta la componente reattiva dell'articolazione, diviene iperplastico e capace di generare citochine in risposta al danno intra-articolare determinato dall'OA. Vi è una sempre maggior evidenza del ruolo della sinovite nella patofisiologia dell'osteoartrite che si estrinseca clinicamente con tumefazione ed edema articolare, arrossamento e rigidità.

RAZIONALE TERAPEUTICO DEL PAZIENTE DIABETICO CON PATOLOGIA DEGENERATIVA ARTICOLARE

Il trattamento del paziente con DT2 e OA parte dal presupposto della multidisciplinarietà che consente una maggior tempestività dell'inquadramento della duplice patologia con il vantaggio di procrastinare il più possibile il trattamento chirurgico.

Tale opzione, che prevede la sostituzione totale della superficie articolare usurata e il posizionamento di un impianto protesico, nel paziente diabetico è da valutare con estrema cautela per le molteplici complicanze descritte in letteratura. Questa rassegna non si pone come fine l'analisi dettagliata delle tecniche chirurgiche e la descrizione delle note complicanze intraoperatorie, perioperatorie, postoperatorie a breve e lungo termine, che lo specialista ortopedico dovrebbe conoscere bene.

Il trattamento conservativo verte principalmente sulla combinazione di tre pilastri: la terapia farmacologica per il controllo del dolore articolare (messa in atto dal medico di medicina generale) e per il ripristino dei normali valori glicemici (impostata dal diabetologo), la prescrizione di attività motoria controllata e di terapia infiltrativa (messe in atto dall'ortopedico).

Il razionale alla base della prescrizione dell'attività motoria, è basato dalla correlazione tra patologie croniche associate all'invecchiamento, all'OA e al DT2 e stile di vita sedentario.

Linee guida per la pratica clinica stabilite da American College of Rheumatology, American Academy of Orthopaedic Surgeons e Osteoarthritis Research Society International, riconoscono i programmi di attività fisica aerobica e di resistenza come l'interventi di prima linea

per ridurre il dolore e le limitazioni funzionali nell'OA (54-56).

L'attività fisica regolare parimenti considerata dall'American Diabetes Association e dall'American College of Sports Medicine come uno dei principali pilastri del trattamento nella gestione del DT2 è fortemente raccomandata (57).

Inoltre, l'attività fisica come specificano l'American Geriatrics Society, la British Geriatrics Society e il Department of Health and Human Services degli Stati Uniti è considerata essenziale per prevenire il decadimento fisiologico che caratterizza l'invecchiamento (58-60).

Pertanto, esiste un solido supporto scientifico che conferma i benefici dell'attività fisica durante l'invecchiamento, del paziente con DT2 e OA. Inoltre, l'attività fisica influisce sul metabolismo migliorando la tolleranza al glucosio (58, 61-63), favorendo il controllo del peso corporeo e diminuendo l'infiammazione (64-67). L'attività fisica migliora la debolezza muscolare e l'atrofia (68-69), la rigidità articolare e il dolore (55-57), lo scarso equilibrio e la mobilità (59, 61). Altri benefici includono la riduzione delle cadute (59-61), miglioramenti nella salute cardiovascolare, umore, qualità della vita e diminuzione della mortalità (70).

Le modalità, la dose, l'intensità e i benefici dell'esercizio in questa categoria di pazienti sono in linea con le raccomandazioni nazionali per l'attività fisica (67-71) che suggeriscono almeno 150 minuti a settimana di attività aerobica e 2 giorni a settimana di esercizi di resistenza di allungamento muscolare e di equilibrio/propriocezione. È importante notare che potrebbe essere necessario adattare individualmente il volume di esercizio ottimale per raggiungere il beneficio massimo garantendo la sicurezza del paziente (72). Ad esempio, per ottenere la perdita di peso nell'obesità, il volume di esercizio dovrebbe essere maggiore rispetto a quello per ottenere il controllo glicemico e la salute cardiovascolare. Nell'obesità, le attuali linee guida raccomandano da 250-300 minuti a settimana di esercizio aerobico per la perdita e il mantenimento del peso (68-70). Nella sarcopenia, se l'obiettivo è quello di promuovere l'ipertrofia muscolare, il livello di intensità dell'allenamento della resistenza dovrebbe essere mantenuto verso un'intensità alta piuttosto che moderata. Al contrario, per gli individui con severa riduzione della funzionalità articolare, il volume raccomandato di esercizi potrebbe non essere fattibile. Sebbene i benefici

di un volume più basso siano minori rispetto a un volume più alto, prove emergenti dimostrano che anche attività motoria a bassa intensità è sufficiente per promuovere sostanziali benefici per la salute (71).

La terapia infiltrativa

La terapia infiltrativa riveste nel trattamento del paziente con OA un'importanza cruciale. In passato i corticosteroidi (CS) sono stati ampiamente impiegati nel trattamento infiltrativo dell'OA anche se non costituiscono un trattamento definitivo e spesso si contraddistinguono per frequenti effetti collaterali (72). Recentemente nuove strategie terapeutiche come la viscosupplementazione con acido ialuronico sono state proposte come valida alternativa ai CS che, nel paziente con dismetabolismo glicidico complicano severamente il controllo della glicemia. Pertanto, nel paziente diabetico con OA trova larga applicazione la terapia infiltrativa con acido ialuronico, la quale ha dimostrato in numerosi studi una correlazione con il miglioramento della funzionalità articolare e la riduzione del dolore. Confrontando i corticosteroidi con l'acido ialuronico, non sono state rilevate differenze statisticamente significative a 1-4 settimane dalla procedura infiltrativa (72). Tuttavia, tra le 5 e le 13 settimane dopo l'iniezione, i prodotti HA erano più efficaci dei corticosteroidi per una o più delle seguenti variabili: indice WOMAC, indice di Lequesne, dolore, ampiezza di movimento (flessione) e numero di responder. Uno studio riporta una differenza tra i gruppi nell'intervallo di movimento (flessione) a 14 e 26 settimane a favore dell'HA, senza rilevare differenze di efficacia a 45-52 settimane (73).

L'acido ialuronico è una catena polisaccaridica non ramificata con proprietà altamente viscoelastiche che rappresenta un componente fondamentale del liquido sinoviale. È responsabile della lubrificazione e protezione di tutte le superfici articolari e dell'assorbimento degli stress meccanici tra i capi articolari a livello della cartilagine articolare. Inoltre, l'acido ialuronico esercita anche un effetto biologico garantendo l'aggregazione dei proteo-glicani, fondamentali a mantenere integra la struttura della cartilagine e la sua capacità di resistenza alle sollecitazioni meccaniche (74). Nell'articolazione con OA il liquido sinoviale perde le fisiologiche proprietà viscoelastiche consensualmente alla riduzione della concentrazione e del peso molecolare dell'acido ialuronico contenuto al suo interno. A seguito di ciò il liquido si-

noviale perde il suo ruolo di protezione dagli stress meccanici. In questi casi iniettare acido ialuronico esogeno nello spazio intra-articolare ha l'obiettivo di ripristinare le proprietà viscoelastiche perse e indurre una normalizzazione del metabolismo dell'acido ialuronico. Si ritiene che il beneficio di questa procedura possa derivare da un'azione multifattoriale di ripristino di un ambiente articolare più fisiologico che, da un punto di vista clinico, si traduce in un miglioramento della sintomatologia dolorosa e della funzionalità articolare (74-75). A differenza dei cortisonici, l'acido ialuronico è considerato un trattamento sicuro anche nel lungo periodo, soprattutto nel paziente con DT2, come precisato nelle raccomandazioni dell'EULAR (European League Against Rheumatism) (74-76). Inoltre, grazie a questa procedura è possibile procrastinare la chirurgia, aspetto che nel paziente diabetico risulta primario.

All'interno della macro-categoria degli acidi ialuronici (AI) disponibili sul mercato, è possibile distinguere i lineari dai cross-linkati. Gli acidi ialuronici lineari, con peso molecolare variabile da 0,5 a 1,2 MDa, hanno come effetto principale la viscoinduzione, proprietà conferita dalla capacità della molecola di attraversare la membrana sinoviale e ripristinare il metabolismo delle cellule sinoviali con normalizzazione della biosintesi dell'acido ialuronico endogeno da parte dei sinoviociti. Gli acidi ialuronici lineari, con peso molecolare variabile da 1,3 a 3,6 MDa, rispetto ai prodotti della categoria precedente, oltre alle proprietà meccaniche superiori, conservano il meccanismo d'azione di viscoinduzione, interagendo anch'essi con i recettori dell'acido ialuronico e la conseguente stimolazione dei sinoviociti a produrre acido ialuronico de novo.

Gli acidi ialuronici cross-linkati rappresentano un'evoluzione rispetto alle forme lineari resa possibile grazie alle nuove tecnologie attraverso le quali è possibile la formazione di legami chimici fra singole catene di acido ialuronico con il risultato di migliorare le proprietà fisiche dal prodotto da infiltrare, rendendolo molto simile al liquido sinoviale (6 MDa). L'attività dell'acido ialuronico cross-linkato si esplica essenzialmente attraverso la viscosupplementazione, che si traduce a sua volta in vari effetti complementari: ripristino delle proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale, recupero dell'omeostasi ambientale dell'articolazione, ripristino della funzionalità articolare, controllo della sintomatologia dolorosa. Quest'ultima

azione antalgica può essere riconducibile all'effetto "cuscinetto" dell'acido ialuronico cross-linkato che attenua l'attività delle fibre afferenti nocicettive articolari. Il vantaggio principale di questi prodotti è il minore numero di somministrazioni necessarie per ottenere l'effetto benefico: con 1 infiltrazione, infatti, è possibile ottenere un effetto di 6-12 mesi. Questo aspetto è da considerare molto importante nel paziente diabetico predisposto allo sviluppo di quadri infettivi.

CONCLUSIONI

Le limitazioni funzionali osservate nei pazienti affetti da OA e DT2 hanno numerosi comuni denominatori tra i quali l'età, l'obesità, le alterazioni del trofismo muscolare (sarcopenia atrofia), della morfologia ossea e cartilaginea (condropatia, osteoartrosi) e i disordini biomeccanici (disallineamento articolare, dismetria, sovraccarico funzionale). Tali fattori sono strettamente correlati ai sintomi e alle complicanze dell'OA e DT2, portando a interazioni complesse che limitano ulteriormente la capacità funzionale e compromettono la salute generale del paziente. In conclusione, nella moderna concezione della medicina, il medico di medicina generale, il diabetologo e l'ortopedico, devono condividere le reciproche prospettive per garantire al paziente il controllo della glicemia, prevenire e controllare le complicanze micro e macro vascolari infauste e trattare le complicanze ortopediche, quasi mai letali, ma associate a una significativa riduzione della qualità della vita.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano il Prof. Carlo Bottari e il Prof. Giovanni Paruto per i numerosi spunti scientifici interdisciplinari che hanno impreziosito questa rassegna.

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. Diabetes. 2020.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 103(2): 137-149, 2014.
- Nieves-Plaza M, Castro-Santana LE, Font YM, et al. Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of hispanics from Puerto Rico. *J Clin Rheumatol* 19(1): 1-6, 2013.
- Majjad A, Errahali Y, Toufik H, et al. Musculoskeletal disorders in patients with diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Int J Rheumatol* 3839872, 2018.
- Pandey R, Kumar N, Paroha S, et al. Impact of obesity and diabetes on arthritis: an update. *Health (Irvine Calif)* 5(1): 143-156, 2013.
- American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 36(Suppl 1): S67-S74, 2013.
- Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Am J Med* 114(9): 753-757, 2003.
- Merashli M, Chowdhury TA, Jawad ASM. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *QJM: An International Journal of Medicine* 108(11): 853-857, 2015.
- Mueller MJ. Musculoskeletal impairments are often unrecognized and underappreciated complications from diabetes. *Phys Ther* 96(12): 1861-1864, 2016.
- Safiri S, Kolahi A-A, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Ann Rheum Dis* 79(6): 819-828, 2020.
- Seco-Calvo J, Sánchez-Herráez S, Casis L, et al. Synovial fluid peptidase activity as a biomarker for knee osteoarthritis clinical progression. *Bone Joint Res* 9(11): 789-797, 2020.
- Jayadev C, Hulley P, Swales C, Snelling S, Collins G, Taylor P. Synovial fluid fingerprinting in end-stage knee osteoarthritis: a novel biomarker concept. *Bone Joint Res* 9(9): 623-632, 2020.
- Akhbari P, Karamchandani U, Jaggard MKJ, et al. Can joint fluid metabolic profiling (or "metabonomics") reveal biomarkers for osteoarthritis and inflammatory joint disease? *Bone Joint Res* 9(3): 108-119, 2020.
- Laranjo L, Neves AL, Costa A, et al. Facilitators, barriers and expectations in the self-management of type 2 diabetes--a qualitative study from Portugal. *Eur J Gen Pract* 21(2): 103-110, 2015.
- Cnop M, Igiollo-Esteve M, Hughes SJ, Walker JN, Cnop I, Clark A. Longevity of human islet α - and β -cells. *Diabetes, Obesity, and Metabolism* 13(Suppl 1): 39-46, 2001.

16. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011 Aug; 70(8): 1354-1356.
17. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of gerontology*. 1956 Jul; 11(3): 298-300.
18. Trounce I, Byrne E, Marzuki S. Decline in skeletal muscle mitochondrial respiratory chain function: possible factor in ageing. *Lancet*. 1989 Mar 25; 1(8639): 637-639.
19. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis and rheumatism*. 1997 Apr; 40(4): 728-733.
20. Reijman M, Pols HA, Bergink AP, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007 Feb; 66(2): 158-162.
21. Sharma L, Lou C, Cahue S, Dunlop DD. The mechanism of the effect of obesity in knee osteoarthritis: the mediating role of malalignment. *Arthritis and rheumatism*. 2000 Mar; 43(3): 568-575.
22. Syed IY, Davis BL. Obesity and osteoarthritis of the knee: hypotheses concerning the relationship between ground reaction forces and quadriceps fatigue in longduration walking. *Medical hypotheses*. 2000 Feb; 54(2): 182-185.
23. Slemenda C, Heilman DK, Brandt KD, et al. Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? *Arthritis and rheumatism*. 1998 Nov; 41(11): 1951-1959.
24. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? Joint, bone, spine: revue du rhumatisme. 2013 Dec; 80(6): 568-573.
25. Goldring MB. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Current rheumatology reports*. 2000 Dec; 2(6): 459-465.
26. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002; 39(1-2): 237-246.
27. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. *Hypertension*. 23: 145-158, 1994.
28. Fukui M, Tanaka M, Toda H, et al. Risk factors for development of diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia. *Diabetes research and clinical practice*. 2011 Oct; 94(1): e15-e18.
29. Velasquez MT, Katz JD. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? *Metabolic syndrome and related disorders*. 2010 Aug; 8(4): 295-305.
30. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nature reviews. Rheumatology*. 2012 Dec; 8(12): 729-737.
31. Findlay DM. Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology*. 2007 Dec; 46(12): 1763-1768.
32. Wang Y, Wluka AE, Hodge AM, et al. Effect of fatty acids on bone marrow lesions and knee cartilage in healthy, middle-aged subjects without clinical knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARSI, Osteoarthritis Research Society*. 2008 May; 16(5): 579-583.
33. Plumb MS, Aspden RM. High levels of fat and (n-6) fatty acids in cancellous bone in osteoarthritis. *Lipids in health and disease*. 2004 Jun; 18.3: 12.
34. Clark BC, Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2010 May; 13(3): 271-276.
35. Hulens M, Vansant G, Claessens AL, Lysens R, Muls E. Predictors of 6-minute walk test results in lean, obese and morbidly obese women. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2003 Apr; 13(2): 98-105.
36. Melissas J, Kontakis G, Volakakis E, Tsepelis T, Alegakis A, Hadjipavlou A. The effect of surgical weight reduction on functional status in morbidly obese patients with low back pain. *Obesity surgery*. 2005 Mar; 15(3): 378-381.
37. Sturmer TBH, Brenner RE, Gunther KP. Non-insulin dependent diabetesmellitus (NIDDM) and patterns of osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 30: 169-171, 2001.
38. Horn CA, Bradley JD, Brandt KD, Kreipke DL, Slowman SD, Kalasinski LA. Osteophyte formation in diabetic patients with OA. *Arthritis and rheumatism* 35(3): 336-342, 1992.
39. Frey MI, Barrett-Connor E, Sledge PA, Schneider DC, Weisman MH. The effect of noninsulin dependent diabetes mellitus on the prevalence of clinical osteoarthritis: a population based study. *J Rheumatol* 23(4): 716-722, 1996.

40. Plumb MS, Aspden RM. High levels of fat and (n-6) fatty acids in cancellous bone in osteoarthritis. *Lipids in health and disease*. 2004 Jun; 18.3:12.
41. Wang Y, Wluka AE, Hodge AM, et al. Effect of fatty acids on bone marrow lesions and knee cartilage in healthy, middle-aged subjects without clinical knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARSI, Osteoarthritis Research Society*. 2008 May; 16(5): 579-583.
42. Schett G, Kleyer A, Perricone C, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2013 Feb; 36(2): 403-409.
43. Mobasheri A, Vannucci SJ, Bondy CA, et al. Glucose transport and metabolism in chondrocytes: a key to understanding chondrogenesis, skeletal development and cartilage degradation in osteoarthritis. *Histology and histopathology*. 2002 Oct; 17(4): 1239-1267.
44. Rosa SC, Goncalves J, Judas F, Mobasheri A, Lopes C, Mendes AF. Impaired glucose transporter-1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage. *Arthritis research & therapy* 11(3): R80, 2019.
45. Yan W, Li X. Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases. *Frontiers of medicine*. 2013 Mar; 7(1): 81-90.
46. Goldring MB. Update on the biology of the chondrocyte and new approaches to treating cartilage diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20(5): 1003-1025, 2006.
47. Davies-Tuck ML, Wang Y, Wluka AE, et al. Increased fasting serum glucose concentration is associated with adverse knee structural changes in adults with no knee symptoms and diabetes. *Maturitas*. 2012 Aug; 72(4): 373-378.
48. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec 13; 414(6865): 813-820.
49. Verzijl N, DeGroot J, Oldehinkel E, et al. Age-related accumulation of Maillard reaction products in human articular cartilage collagen. *The Biochemical journal*. 2000 Sep 1; 350(Pt 2): 381-387.
50. Steenvoorden MM, Huizinga TW, Verzijl N, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and synoviocytes. *Arthritis and rheumatism*. 2006 Jan; 54(1): 253-263.
51. Leaverton PE, Peregoy J, Fahlman L, Sangeorzan E, Barrett JP Jr. Does diabetes hide osteoarthritis pain? Medical hypotheses. 2012 Apr; 78(4): 471-474.
52. Knoop J, Steultjens MPM, Leeden M, Esch M, Thorstensson CA, Roorday LD, Lems WF. Proprioception in knee osteoarthritis: a narrative review. *Osteoarthritis and Cartilage* 19(2011): 381-388. 2011.
53. Nieves-Plaza M, Castro-Santana LE, Font YM, et al. Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of hispanics from Puerto Rico. *J Clin Rheumatol* 19(1): 1-6, 2013.
54. Basic Orthopaedic Science.
55. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013 Sep; 21(9): 571-576.
56. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2008 Feb; 16(2): 137-162.
57. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, knee. *Arthritis care & research*. 2012 Apr; 64(4): 465-474.
58. KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494.
59. United States Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. <http://www.health.gov/paguidelines/>. (Accessed February 11, 2014).
60. Agency for Healthcare Research and Quality. Physical activity and older Americans: benefits and strategies. <http://www.innovations.ahrq.gov/content.aspx?id=991>. (Accessed February 11, 2014).
61. Panel on Prevention of Falls in Older Persons AGS, British Geriatrics S. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011 Jan; 59(1): 148-157.

62. Coker RH, Williams RH, Yeo SE, et al. The impact of exercise training compared to caloric restriction on hepatic and peripheral insulin resistance in obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009 Nov; 94(11): 4258-4266.
63. Haus JM, Solomon TP, Marchetti CM, Edmison JM, Gonzalez F, Kirwan JP. Free fatty acid- induced hepatic insulin resistance is attenuated following lifestyle intervention in obese individuals with impaired glucose tolerance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010 Jan; 95(1): 323-327.
64. Solomon TP, Haus JM, Marchetti CM, Stanley WC, Kirwan JP. Effects of exercise training and diet on lipid kinetics during free fatty acid-induced insulin resistance in older obese humans with impaired glucose tolerance. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2009 Aug; 297(2): E552-E559.
65. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2010 Oct; 20(8): 608-617.
66. Donges CE, Duffield R, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010 Feb; 42(2): 304-313.
67. Smart NA, Larsen AI, Le Maitre JP, Ferraz AS. Effect of exercise training on interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure. *Cardiology research and practice*. 2011; 2011: 532620.
68. Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *European heart journal*. 2002 Dec; 23(23): 1854-1860.
69. Hansen D, Dendale P, van Loon LJ, Meeusen R. The impact of training modalities on the clinical benefits of exercise intervention in patients with cardiovascular disease risk or type 2 diabetes mellitus. *Sports medicine*. 2010 Nov 1; 40(11): 921-940.
70. Weinheimer EM, Sands LP, Campbell WW. A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity. *Nutrition reviews*. 2010 Jul; 68(7): 375-388.
71. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2007 Jul 31; 116(5): 572-584.
72. Dai WL, Lin ZM, Guo DH, Shi ZJ, Wang J. Efficacy and Safety of Hyaluron versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Knee Surg*. 2019 Mar;32(3):259-268.
73. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 26; 16:321.
74. He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, Ma JX, Ma XL. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017 Mar; 39:95-103.
75. Salwowska NM, Bebenek KA, Żądło DA, Wcisło-Dziadecka DL. Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J Cosmet Dermatol*. 2016 Dec; 15(4):520-526.