

# Υαλουρονικό Οξύ



# Υαλουρονικό Οξύ

Αποτελείται από 2 σάκχαρα, γλυκουρονικό οξύ και N-ακετυλο-γλυκοζαμίνη, που επαναλαμβάνονται συνεχώς, μέχρι και 25.000 φορές, δημιουργώντας ένα τεράστιο μόριο μοριακού βάρους πάνω από 2.500.000 daltons.



**Σκοπός του μορίου είναι να κατακρατά νερό!**

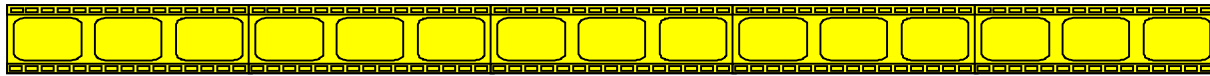
**Κάθε μόριο Υαλουρονικού οξέος κατακρατά νερό,  
μέχρι και 1000 φορές το βάρος του!**

**1 γραμμάριο Υαλουρονικού οξέος κατακρατά μέχρι και 6 λίτρα νερό!!!**

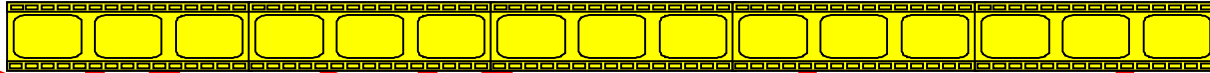
**Στην ηλικία των 65 ετών έχει παραμείνει  
μόνο το 10% του Υαλουρονικού της παιδικής μας ηλικίας!**



**Το υαλουρονικό οξύ επιτυγχάνει  
α) λίπανση της άρθρωσης και β) απορρόφηση κραδασμών**



## Αιμαγγείο



Υαλουρονικό οξύ

Υαλουρονικό οξύ

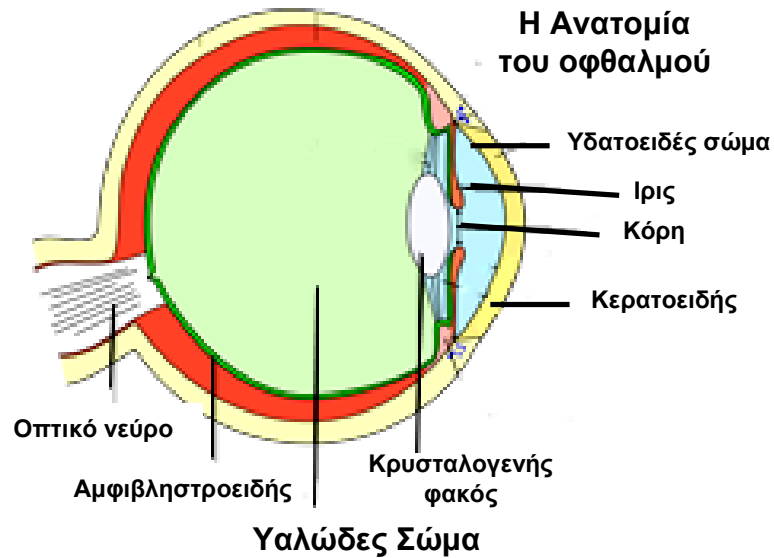
Αρθρικό υγρό

## Αρθρικός χόνδρος

**Η παραγωγή του Υαλουρονικού Οξέος γίνεται από τα κύτταρα Β του αρθρικού υμένα**

**Α  
Ρ  
Θ  
Ρ  
Ι  
Κ  
Ο  
Σ  
Υ  
Μ  
Ε  
Ν  
Α  
Σ**

# Το Υαλουρονικό οξύ στον οφθαλμό

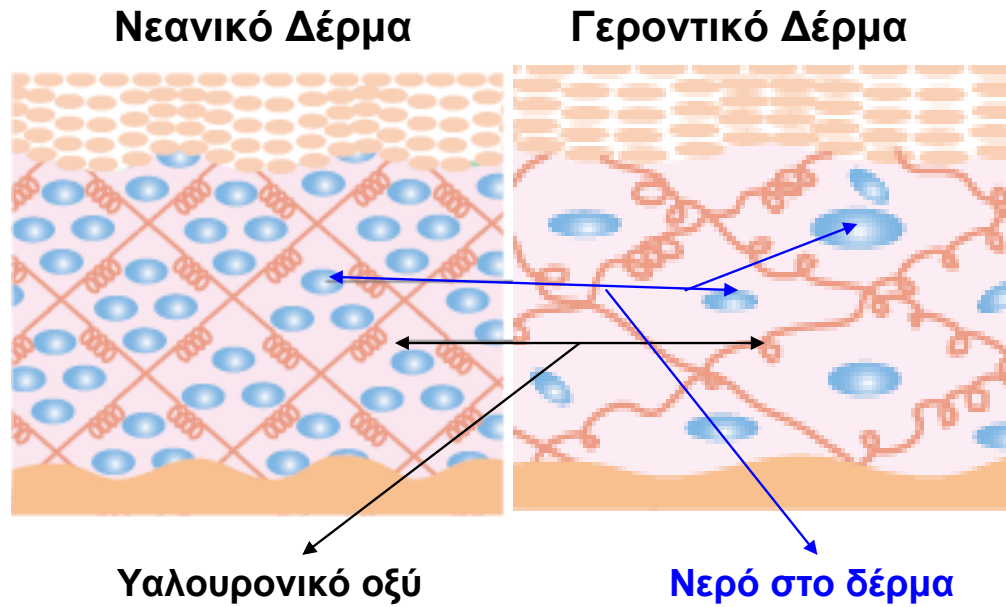


Το Υαλώδες σώμα περιέχει 98% νερό  
και 2% υαλουρονικό οξύ

## Αποκόλληση του Υαλοειδούς



# Το Υαλουρονικό οξύ στο δέρμα



Αποκατάσταση ρυτίδων

# Το Υαλουρονικό οξύ στην Οστεοαρθρίτιδα

**Το Υαλουρονικό Οξύ σε  
φυσιολογική άρθρωση:**

1. Ενυδατώνει
2. Απορροφά κραδασμούς
3. Απορροφά κραδασμούς
4. Μεταφέρει τροφικά στοιχεία
5. Ενισχύει την άμυνα της άρθρωσης

**Το Υαλουρονικό Οξύ σε  
Οστεοαρθρίτιδα:**

1. Μειώνεται η παραγωγή του
2. Μικραίνει το μοριακό βάρος του
3. Μειώνεται η παραγωγή του

**Αρα δεν προστατεύει την άρθρωση**

# **Η ενδαρθρική χορήγηση Νατριούχου Υαλουρονικού Οξέος**

**Προκαλεί διέγερση  
των Β κυττάρων του Αρθρικού Υμένα,  
προς παραγωγή φυσιολογικού Υαλουρονικού Οξέος,  
με αποτέλεσμα την επιμήκυνση του  
χρόνου δράσης του  
όμως μόνον όταν το MB είναι >500-750 KDa**



# Cochrane Collaboration

**Σε σύγκριση  
με την ενδοαρθρική έγχυση κορτιζόνης,  
μετά από 1 μήνα  
τα κλινικά αποτελέσματα είναι καλύτερα  
και διαρκούν τουλάχιστον 6 μήνες**

**78 μελέτες**



**Updated 2011**

# Παρόλα αυτά στις Κατευθυντήριες οδηγίες για την Οστεοαρθρίτιδα

**AAOS 2009 = Hyaluronic acid is OK for Osteoarthritis!**  
**AAOS 2013 = Hyaluronic acid is not OK for Osteoarthritis!**

**Η ACR, η EULAR και η ESCEO  
από το 1999 και μετά προτείνουν  
την ενδαρθρική χορήγηση Υαλουρονικού Οξέος στο γόνατο!**

**OARSI 2013 = Hyaluronic acid is not OK for Osteoarthritis!**  
**OARSI 2017 = Hyaluronic acid is OK for Osteoarthritis!**



# ESCEO 2017

European Society for Clinical and Economic Aspects  
of Osteoporosis and Osteoarthritis

**2017= Η τελική άποψη της επιτροπής είναι ότι:**

**α) Η ενδοαρθρική χορήγηση ΥΟ έχει καλύτερα αποτελέσματα από την ενδοαρθρική χορήγηση κορτικοστεροειδών και διαρκεί και περισσότερο (μέχρι 6 μήνες)**

**β) Είναι το ίδιο αποτελεσματική στον πόνο και την κινητικότητα και ασφαλέστερη από την συνεχή χορήγηση ΜΣΑΦ για 1-3 μήνες.**

**γ) Η διαφορά αποτελεσματικότητας μεταξύ των μελετών οφείλεται στην διαφορά βαρύτητας της πάθησης μεταξύ των ασθενών.**

# **Γιατί Πόσιμο Υαλουρονικό Οξύ;**



- 1. Οστεοαρθρίτιδα προσβάλλει πολλές αρθρώσεις.**
- 2. Οι εγχύσεις μπορεί να προκαλέσουν τοπική λοίμωξη.**
- 3. Ένα τμήμα του ενέσιμου δεν εισέρχεται στην άρθρωση.**
- 4. Τοπικός πόνος σε κάθε έγχυση.**

# **Πόσιμο Υαλουρονικό οξύ**

**Προϋποθέσεις για να δράσει στις αρθρώσεις:**

**1. Να είναι πάνω από 95% καθαρό !**

Bucci L. et al., J of Applied Nutrition, 2004:54:10

**2. Να έχει μοριακό βάρος πάνω από 1.1 εκατομμύρια Daltons !**

Bucci L. et al., J of Applied Nutrition, 2004:54:10

**3. Να απορροφάται από το ΓΕΣ και να φθάνει στις αρθρώσεις !**

Baloch L. et al., J Agric Food Chem.2008;56:10582

**4. Να συνδυάζεται με τη λήψη άφθονου ύδατος**

# Καθαρότητα και Μοριακό Βάρος

**Οι πηγές του Υαλουρονικού οξέος είναι τέσσερις:**

- 1) Από το λειρί του πετεινού**
- 2) Από τον στέρνο της όρνιθας**
- 3) Από την ζύμωση στρεπτοκόκκων (*zooperidermicus*)**
- 4) Από ανασυνδυασμένο *Bacillus subtilis* και άλλα βακτηρίδια**

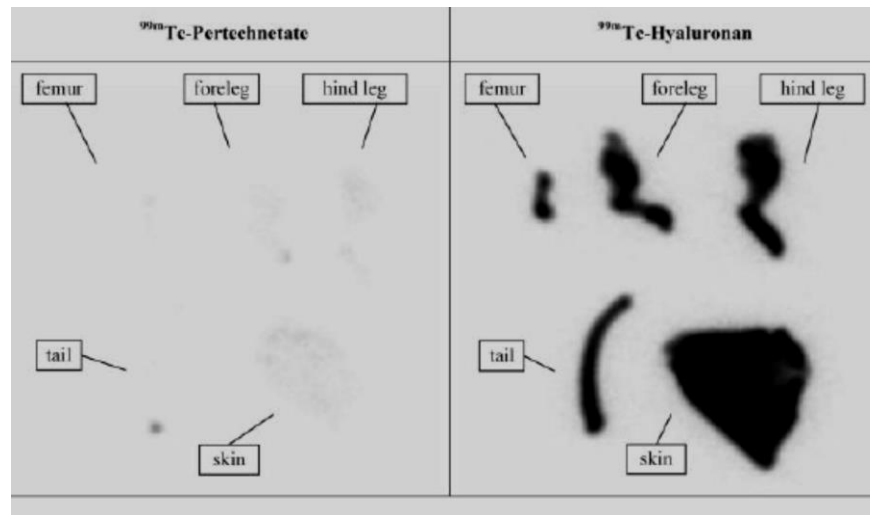
**Η καθαρότητα των δύο πρώτων κυμαίνεται από 10-20%,  
ενώ η καθαρότητα των επομένων πλησιάζει το 90%**

**Το μοριακό βάρος των δύο πρώτων κυμαίνεται περί τα 200.000 daltons,  
ενώ μοριακό βάρος των επομένων ξεπερνά τα 700.000 daltons.**

# Απορρόφηση

## Μελέτη που αφορούσε ποντίκια και σκύλους

**Χορηγήθηκε per os ραδιοσημασμένο με Τεχνητίο 99 υψηλού ΜΒ Υαλουρονικό Οξύ και συγκρίθηκε η ραδιενέργεια που παρέμεινε στο σώμα 13,3% 72 ώρες μετά με αυτή του σκέτου Τεχνητίου 99 που ήταν 5,6%!**

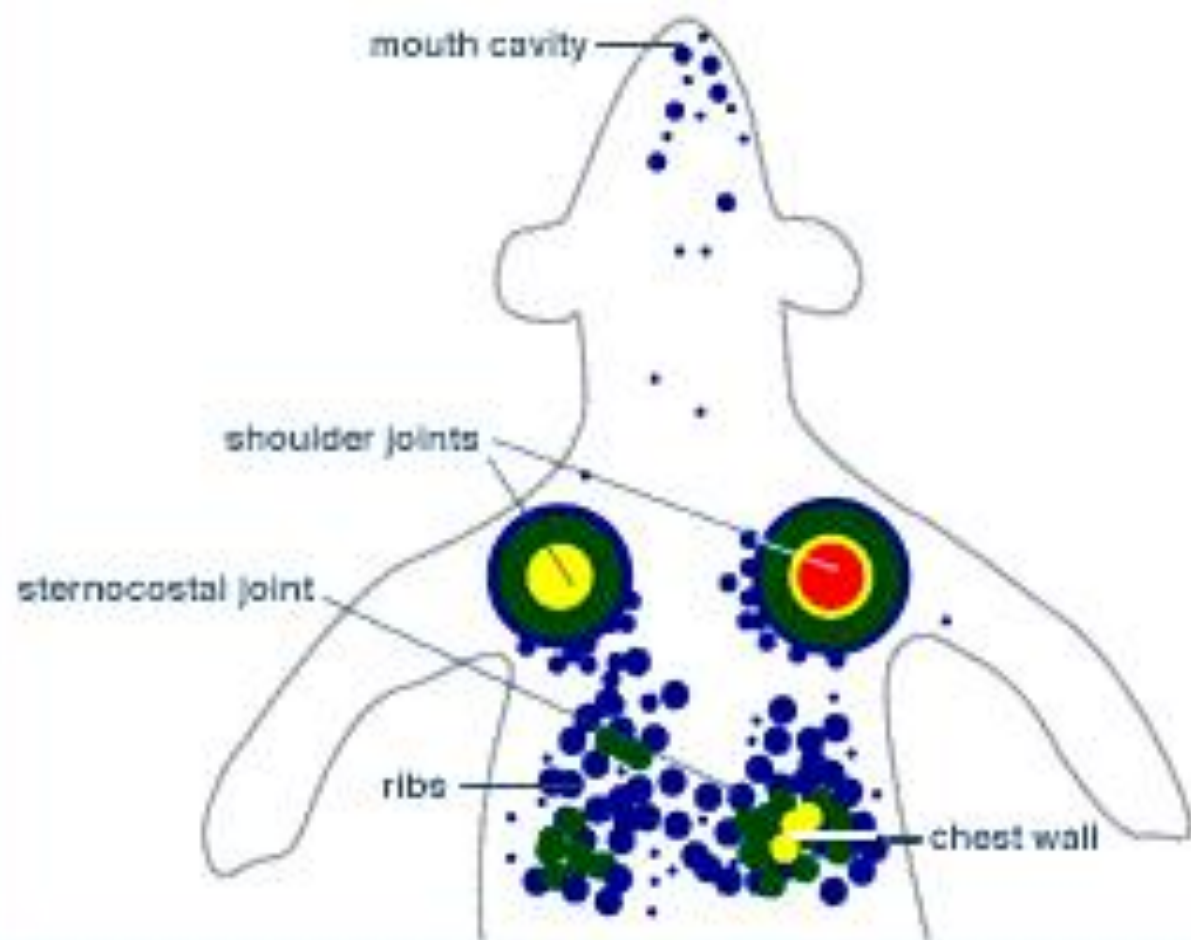


Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της ραδιενέργειας στο ήπαρ

**Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το Τεχνητίο με Υαλουρονικό άρχισε να συγκεντρώνεται στις αρθρώσεις 10 λεπτά μετά και διατηρήθηκε για 48 ώρες. Αντίθετα το σκέτο Τεχνητίο είχε διαφορετική κατανομή!**

## Scintigraphy of rat chest showing radioactivity in bones, muscles, joints and saliva

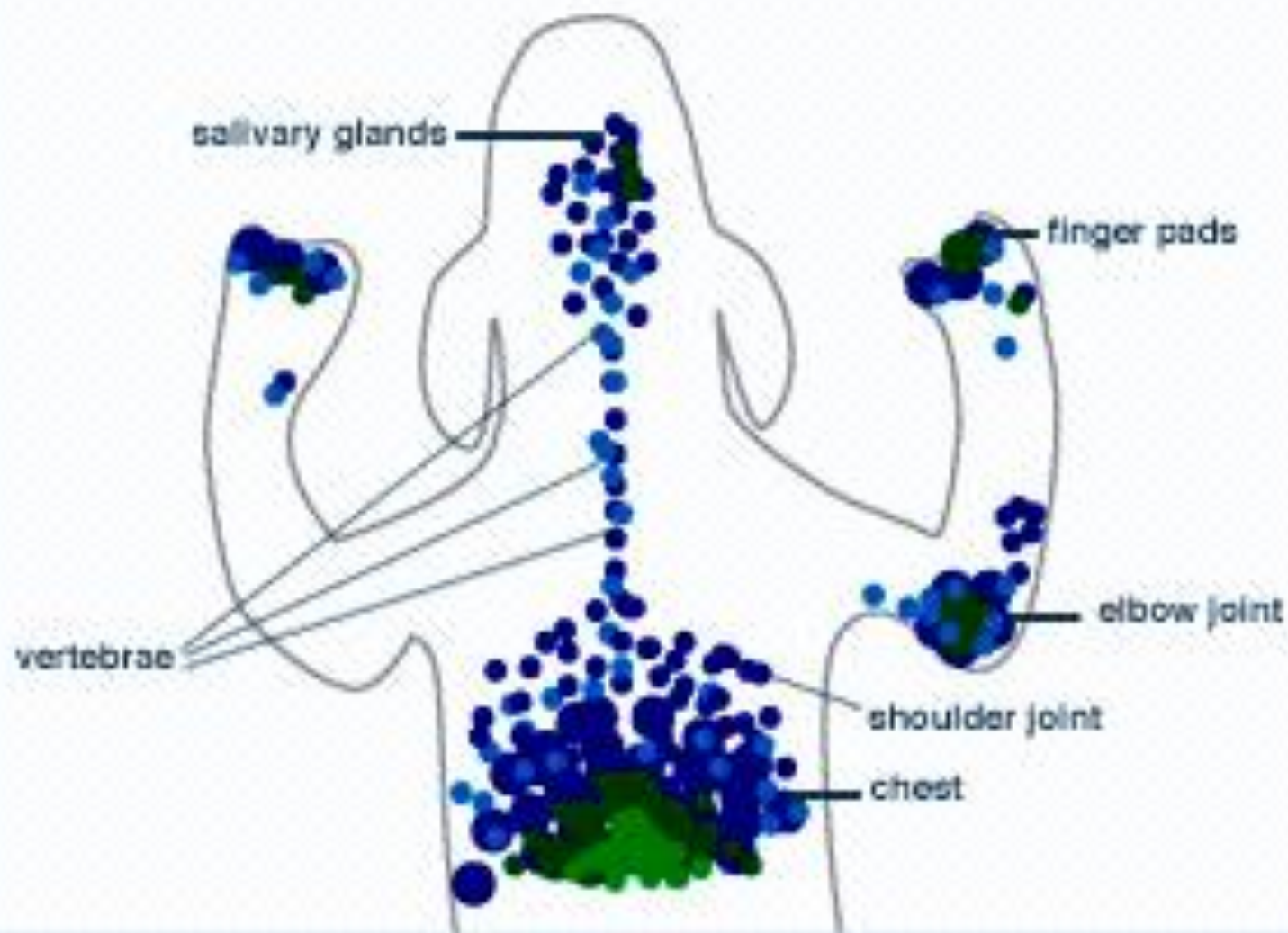
Ventral view 4 hours post-administration





# Scintigraphy of dog chest showing HA uptake in bones, muscles, joints and salivary glands

2 hours post-administration

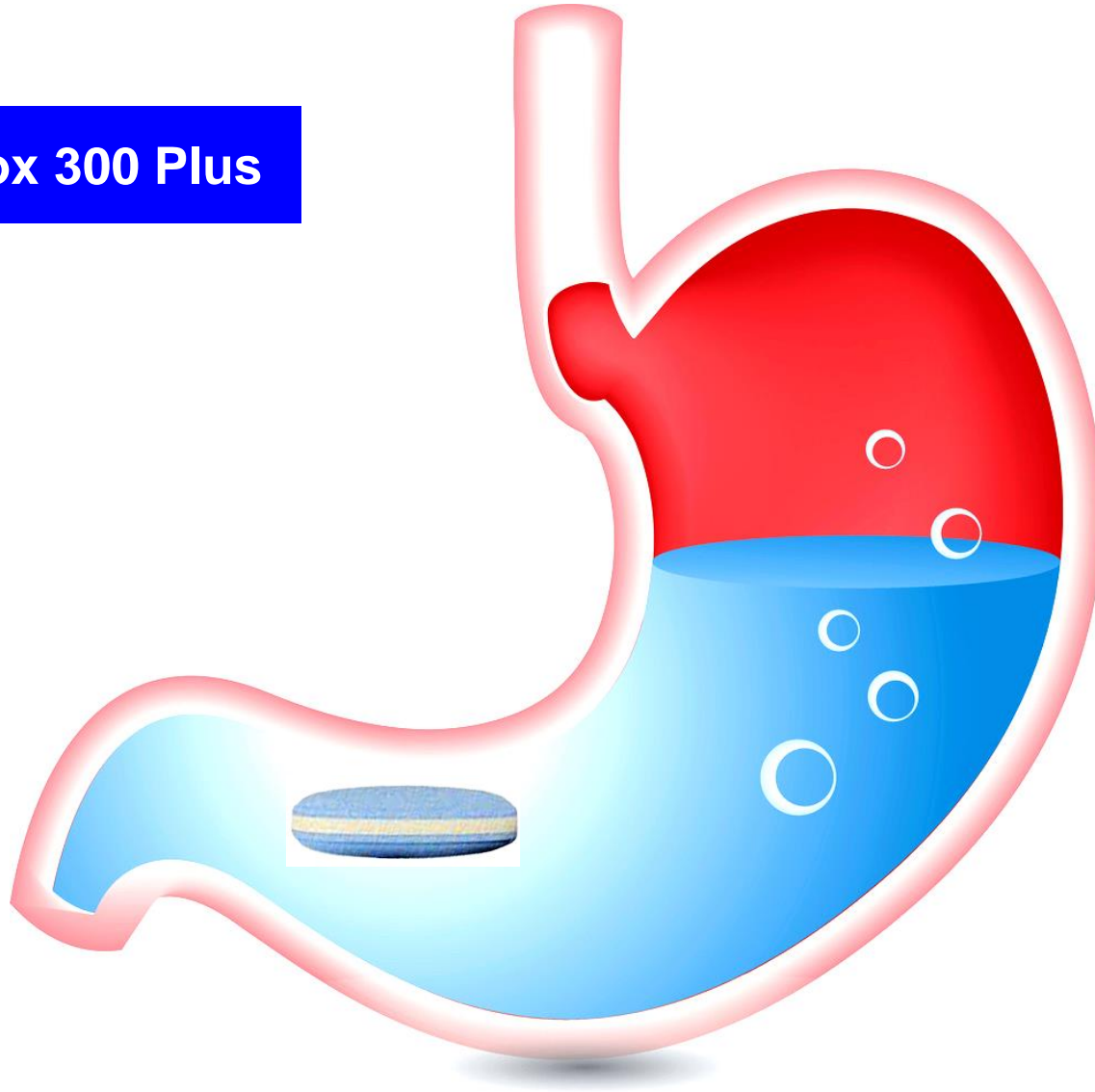


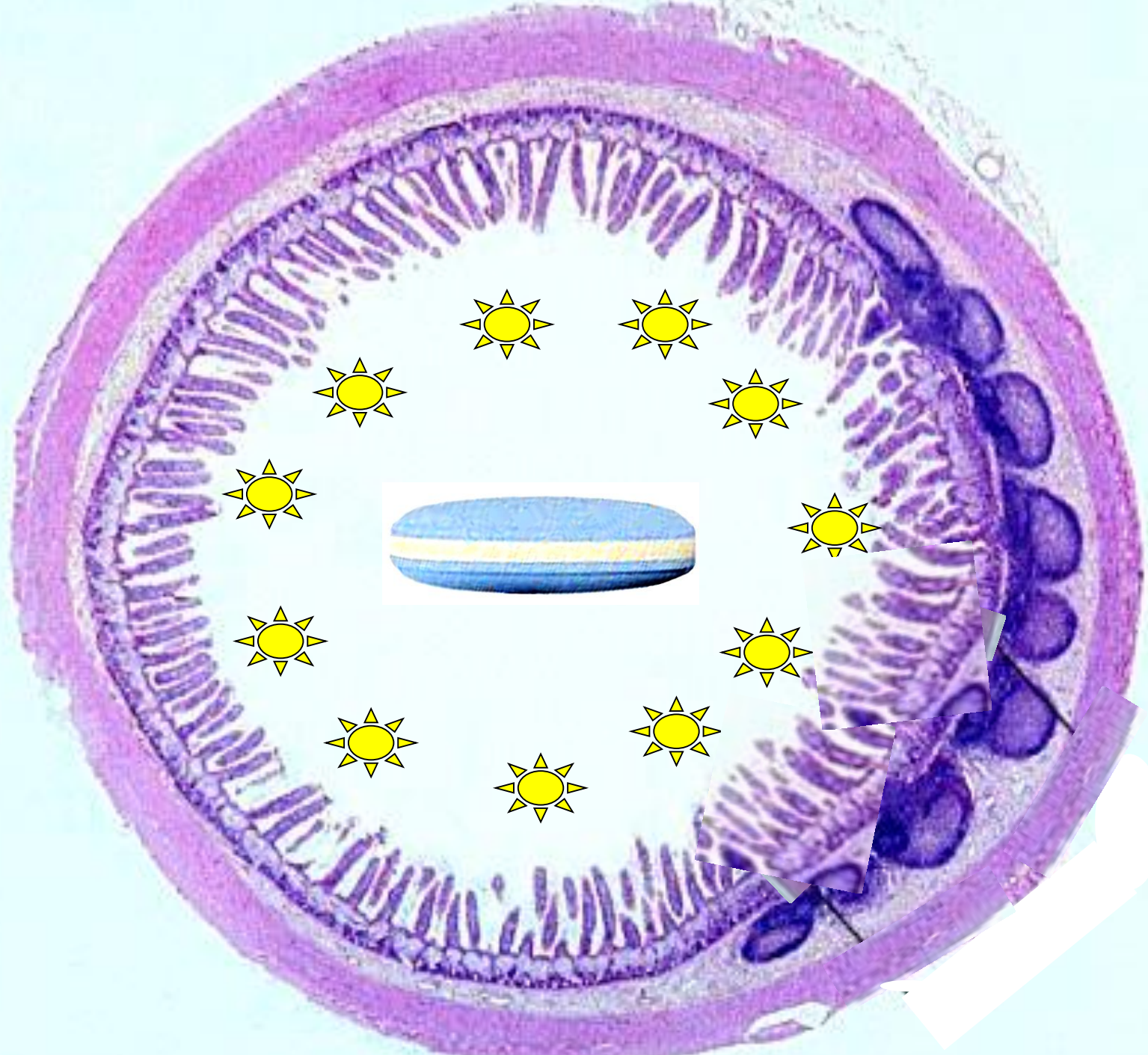
**Η εργασία αυτή απέδειξε  
ότι το Υαλουρόνικό οξύ από του στόματος  
φτάνει στις αρθρώσεις, αλλά δεν απέδειξε  
πως φτάνει, και αν είναι λειτουργικό;;;**



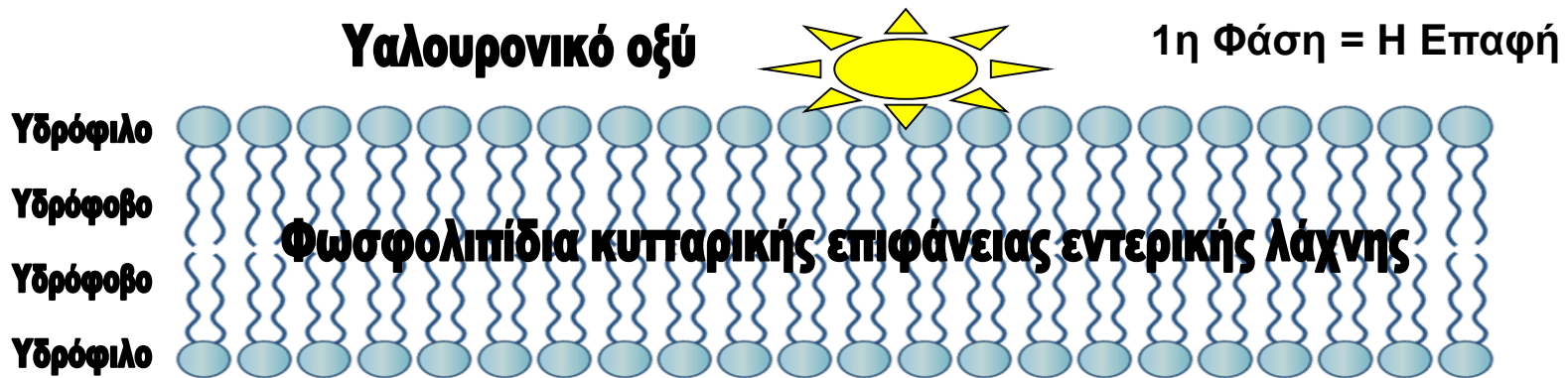
# 1. Να μην διαλυθεί από το υδροχλωρικό οξύ του στομάχου.

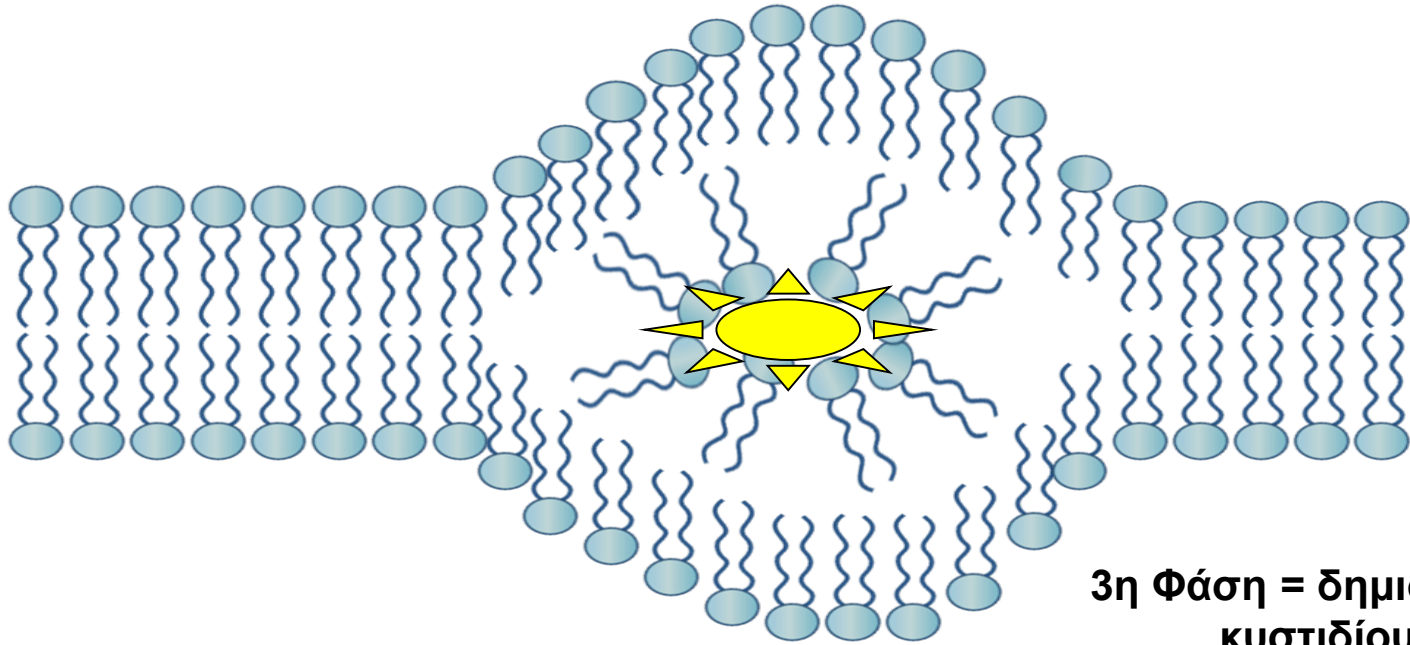
Syalox 300 Plus





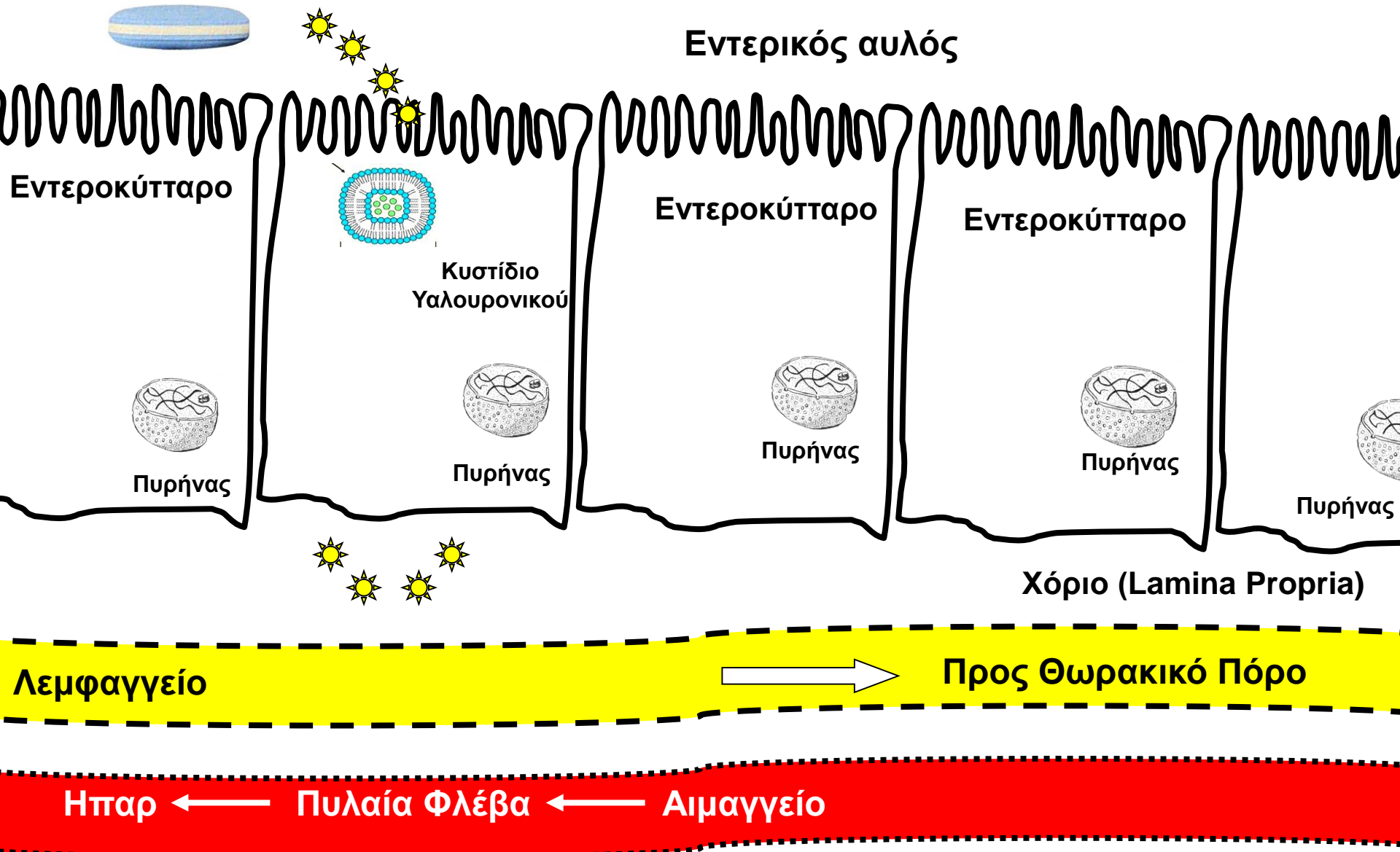
# Φάσεις ενδοκυττάρωσης Υαλουρονικού οξέος



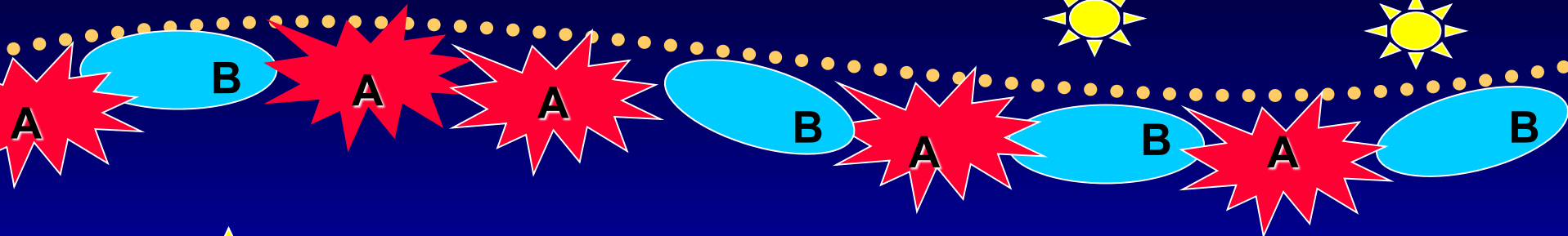


**3η Φάση = δημιουργία  
κυστιδίου**

# Απορρόφηση Υαλουρονικού οξέος από το έντερο με ενδοκυττάρωση



# Αιμοφόρο αγγείο



# Αρθρικός Χόνδρος





# **Κύριες και δευτερεύουσες δράσεις του εξωγενώς χορηγούμενου Υαλουρονικού οξέος, στην άρθρωση**

- 1. Βελτιώνει την ολίσθηση και την απορροφητικότητα των κραδασμών.**
- 2. Διεγείρει την χονδρογένεση.**
- 3. Διεγείρει την παραγωγή κολλαγόνου τύπου II και πρωτεογλυκανών (>35%).**



## **Ερώτηση:**

**Το ενδαρθρικά χορηγούμενο ΥΟ  
φθάνει στην άρθρωση σε τεράστιες ποσότητες και δρά  
Το από του στόματος φθάνει το πολύ 30%.  
Πως μπορεί να συγκριθεί σε αποτέλεσμα;**



# Κλινικές μελέτες με το πόσιμο Υαλουρονικό Οξύ!



**Table 1** Summary of the knee pain-improving effects of ingested hyaluronan

Study designs	Materials and Methods	Subjects	Results	References
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	HA mixture at 630 mg (HA 60 mg; MW <5 k) daily for 2 weeks	24 patients with knee pain (in Japan)	Significant improve of knee pain and discomfort	[34]
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	HA mixture at 80 mg (HA 48 mg; MW 1000 k) daily for 2 months	20 patients aged $\geq 40$ years with knee OA (in USA)	Significant improve from baseline for bodily pain bodily pain subscale and physical component summary.	[35]
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	HA at 240 mg (MW 900 k) daily for 8 weeks	26 patients aged 50 ~ 65 years with knee pain (in Japan)	Significant improve of knee pain and stiffness	[36]
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	HA at 200 mg (MW 900 k) daily for 8 weeks	25 patients with knee OA [WOMAC pain score > 10 (in USA)]	Significant improve of total WOMAC score and activity of daily living	[37]
Retrospective cohort study, PCT-controlled trial	HA mixture at 80 mg (HA 48 mg; MW N/A) daily for 6 months	22 patients with knee OA and synovitis (in Spain)	Significant improve of synovial effusion and knee pain	[38]
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	HA mixture at 630 mg (HA 60 mg; MW <5 k) daily for 4 months	40 patients with knee OA and synovitis (in Japan)	Significant improve of pain/step-up and -down function and aggregate total symptoms	[39]
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	HA mixture at 250 mg (HA 72 mg; MW <5 k) daily for 12 weeks	25 patients with knee OA and synovitis (in Japan)	Significant improve of bone metabolism marker	[40]
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	HA at 200 mg (MW 900 k) daily for 12 months	38 patients with knee OA (in Japan)	Significant improve of Health condition	[41]
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	HA mixture at 80 mg (HA 52 mg; MW N/A) daily for 90 days	21 patients aged $\leq 70$ years with knee OA (in Japan)	Significant improve of total JKOM score, pain and stiffness in the knee and general activities	[42]
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	HA mixture at 80 mg (HA 52 mg; MW N/A) daily for 90 days	40 healthy individuals with mild joint discomfort (in Spain)	Significant improve of joint mechanics and muscle function	[42]
Meta-analysis included in two randomized, controlled, double-blind, placebo-controlled trials	HA mixture at 80 mg (HA 48 mg; MW N/A) daily for 3 months	148 healthy individuals with mild knee pain (in Spain)	Significant improve of muscle function, synovial effusion and reduces pain	[43]
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	HA mixture at 80 mg (HA 52 mg; MW N/A) daily for 90 days	68 healthy individuals with mild joint discomfort (in Spain)	Significant improve of articular pain, synovial effusion and knee muscular strength	[44]
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	HA mixture at 80 mg (HA 56 mg; MW N/A) daily for 3 months	40 patients with knee OA (in USA)	Significant improve of total WOMAC score and knee pain	[45]
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	HA mixture daily for 4 weeks (HA 225 mg daily for first 2 weeks, HA 150 mg daily for last 2 weeks; MW 2500 k ~ 2800 k)	72 patients with knee pain (in USA)	Significant improve of knee pain	[46]

**20 ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ  
ΚΑΙ ΔΙΠΛΕΣ ΤΥΦΛΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

# **Συνολικά μέχρι σήμερα πρέπει να έχουν γίνει περί τις 20 τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες με χορήγηση Πόσιμου Υαλουρονικού Οξέος**

**Από αυτές άλλες εστιάστηκαν στην βελτίωση της υμενίτιδας και του πόνου,  
άλλες στη βελτίωση του οιδήματος και της φλεγμονής  
και άλλες στην βελτίωση της κινητικότητας!**

**Η δόση διέφερε μεταξύ των μελετών  
και διακυμανθηκε από 48 - 240 mg/ημέρα.**

**Τα αποτελέσματα ήταν  
στατιστικά σημαντικά καλύτερα,  
από το εικονικό φάρμακο!**

Διάφορες μελέτες για την ασφάλεια του ΥΟ έχουν γίνει κατά καιρούς όπως:

- 1) Μελέτες τοξικότητας μίας δόσης.
- 2) Μελέτες τοξικότητας μετά από πολλές δόσεις.
- 3) Μελέτες για την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη.
- 4) Μελέτες για αντιγονικότητα.
- 5) Μελέτες για μεταλλαξιογένεση.
- 6) Μελέτες για καρκινογένεση.
- 7) Κλινικές μελέτες 12 μηνών συνεχούς χορήγησης και άλλες κλινικές μελέτες που ήδη αναφέραμε. Όλες αυτές οι μελέτες δεν έδειξαν κάποιο πρόβλημα ανοχής. Το Υαλουρονικό οξύ από του στόματος θεωρείται ιδιαίτερα ασφαλές διατροφικό συμπλήρωμα

**Table 2** Safety tests of hyaluronan

Test procedures	Subjects	Route	Results	Reference	
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Human	Oral administration, 60 mg/day for 2 weeks	No adverse event related to hyaluronan.	[34]	
	Human	Oral administration, 48 mg/day for 2 months	No adverse event related to hyaluronan.	[35]	
	Human	Oral administration, 240 mg/day for 8 weeks	No adverse event related to hyaluronan.	[36]	
	Human	Oral administration, 200 mg/day for 8 weeks	No adverse event related to hyaluronan.	[37]	
	Human	Oral administration, 60 mg/day for 4 months	No adverse event related to hyaluronan.	[39]	
	Human	Oral administration, 200 mg/day for 12 months	No adverse event related to hyaluronan.	[41]	
	Human	Oral administration, 52 mg/day for 3 months	No adverse event related to hyaluronan.	[42]	
single-dose toxicity study	Human	Oral administration, 52 mg/day for 3 months	No adverse event related to hyaluronan.	[43]	
	Human	Oral administration for 4 weeks (225 mg/day for first 2 weeks, 150 mg/day for last 2 weeks)	No adverse event related to hyaluronan.	[46]	
	Mouse	Oral administration	LD50 (mg/kg) > 2400	[48]	
	Mouse	Oral administration	LD50 (mg/kg) > 500	[49]	
	Rat	Oral administration	LD50 (mg/kg) > 800	[48]	
Repeated-dose toxicity study	Rat	Oral administration	LD50 (mg/kg) > 200	[50]	
	Rabbit	Oral administration	LD50 (mg/kg) > 1000	[48]	
	Rat	Subcutaneous administration for 13 weeks with 4 weeks recovery test	NOAEL 50 mg/kg/day	[51]	
	Beagle dog	Subcutaneous administration for 13 weeks with 4 weeks recovery test	NOAEL 10 mg/kg/day	[52]	
	Rat	Oral administration for 30 days	NOAEL 1500 mg/kg/day	[53]	
	Rat	Oral administration for 90 days	NOAEL 1333 mg/kg/day	[54]	
	Rat	Oral administration for 90 days	NOAEL 1000 mg/kg/day	[55]	
	Rat	Oral administration 28 days	NOAEL 3500 mg/kg/day	[56]	
	Rat	Intraperitoneal administration 90 days	NOAEL 9 mg/kg/day	[57]	
	Rat	Intraperitoneal administration for 3 months	NOAEL 60 mg/kg/day	[58]	
	Rat	Oral administration for 13 weeks	NOAEL 12.5 mg/kg/day	[59]	
	Rat	Oral administration for 90 days with 28 days recovery test	NOAEL 48 mg/kg/day	[60]	
Reproductive and developmental toxicity studies	Beagle dog	Intra-articular administration for 6 months	NOAEL 12 mg/kg/day	[61]	
	Rat	Subcutaneous administration	NOAEL 50 mg/kg/day	[62–64]	
	Rat	Oral administration	NOAEL 670 mg/kg/day	[65]	
	Rat	Subcutaneous administration	NOAEL 50 mg/kg/day	[66–68]	
Mutagenicity test	Rabbit	Subcutaneous administration	NOAEL 50 mg/kg/day	[69]	
	Reverse mutation test	Bacterial (Ames test)	1000 µg/plate	Negative	[70]
	Chromosomal aberration test	Mammalian cultured cell	1.00 mg/mL	Negative	[71]
	Mammalian cultured cell	1000 µg/plate	Negative	[72]	
Antigenicity study	Micronucleus test	Mouse	300 mg/kg	Negative	[73]
	Mouse	Intraperitoneal administration, 30 mg/kg	Negative	[74]	
	Mouse, Rat	Intraperitoneal administration, 100 µg/個体	Negative	[75]	

**Λέγεται ότι:**

**Ο Θάνατος, η Εφορία και η Οστεοαρθρίτιδα  
είναι καταστάσεις αναπόφευκτες στη ζωή!**

**Πιστεύουμε ότι με τον σωστό συνδυασμό  
κλασικών και συμπληρωματικών θεραπευτικών επιλογών,  
ίσως επηρεάσουμε την εξέλιξη  
της Οστεοαρθρίτιδας.**

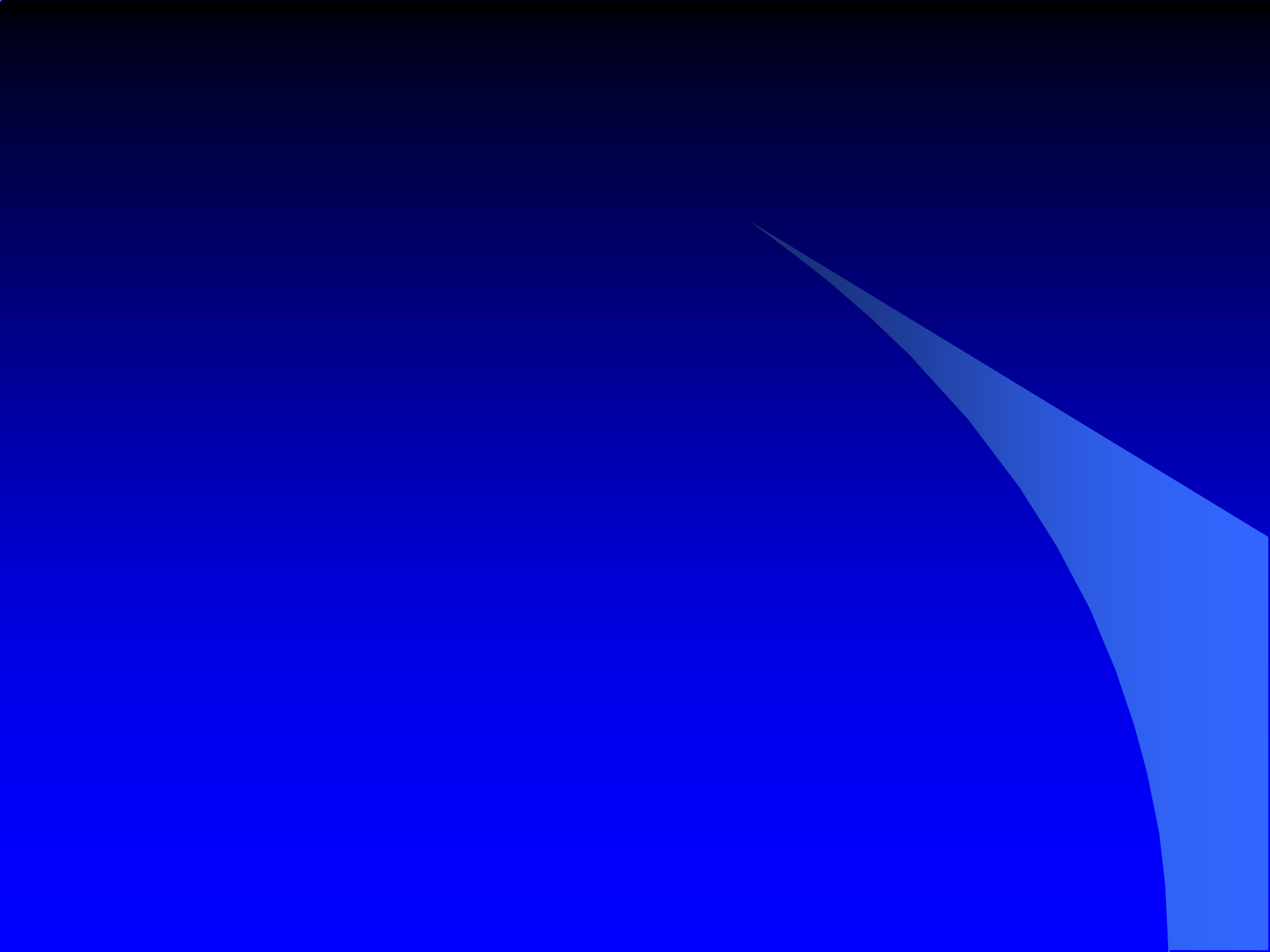


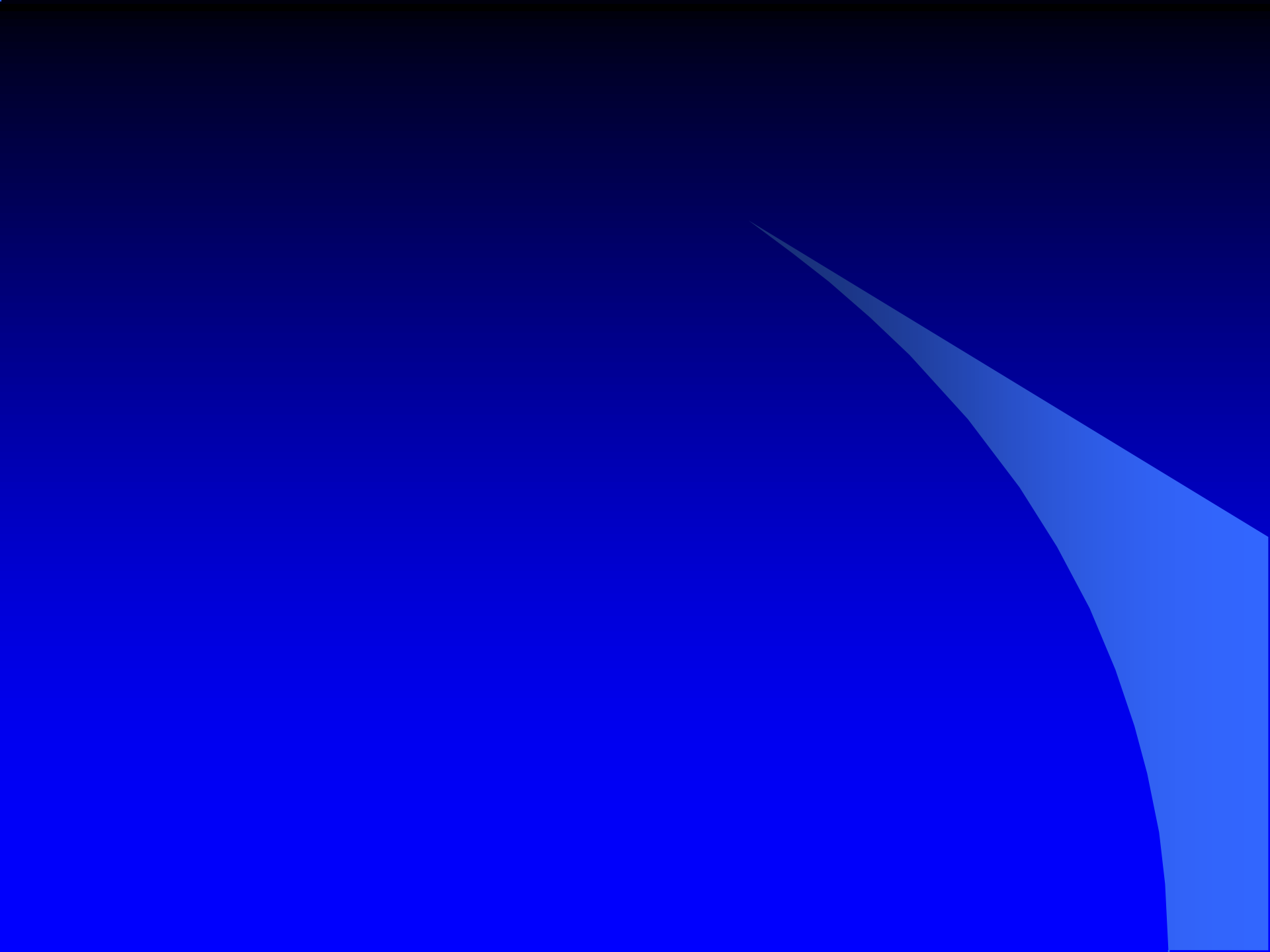
**θα προσπαθήσει να δημοσιεύει  
συστηματικά ότι καινούργιο υπάρχει  
στη διεθνή βιβλιογραφία  
για τα συμπληρώματα διατροφής**

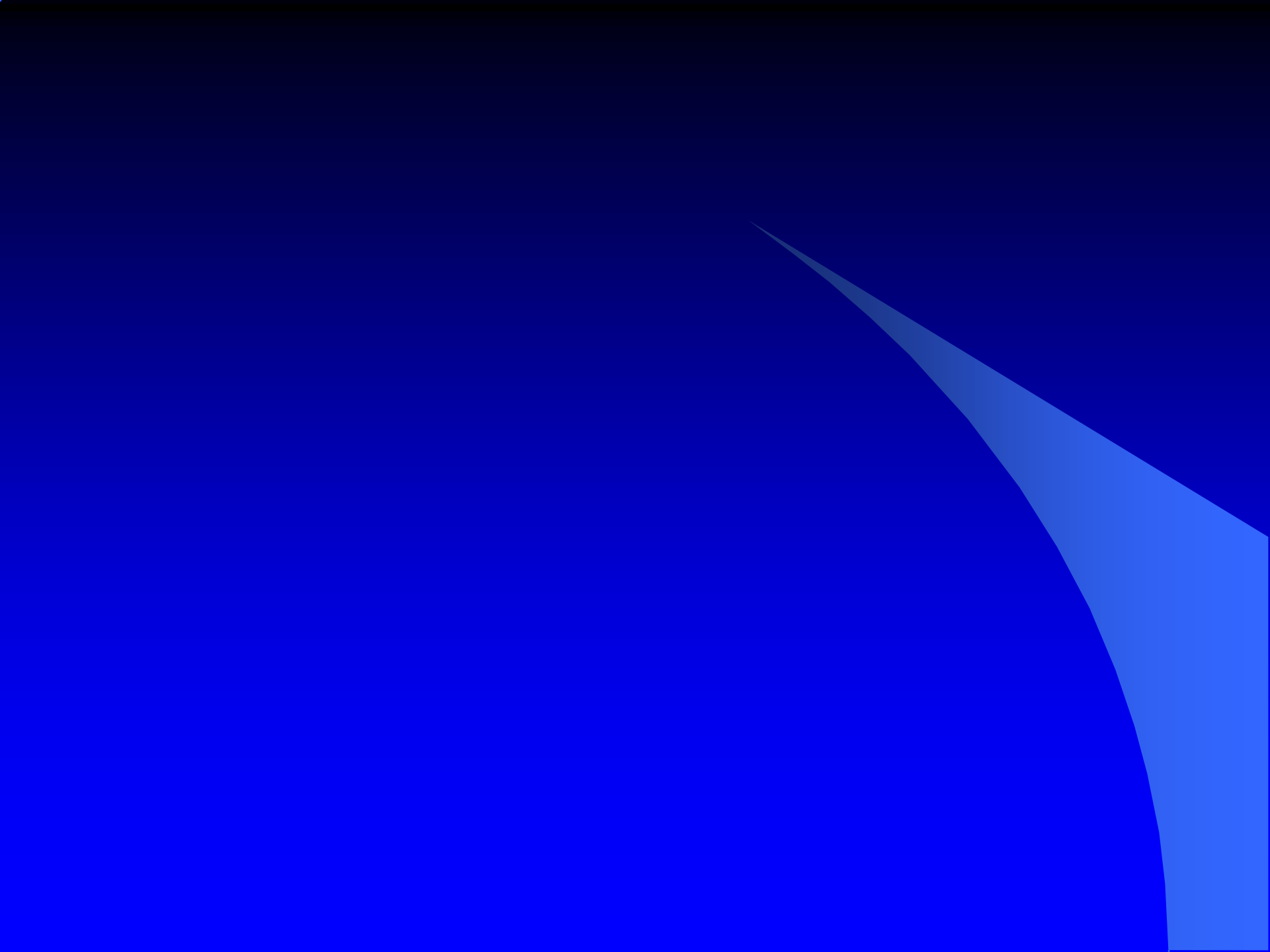


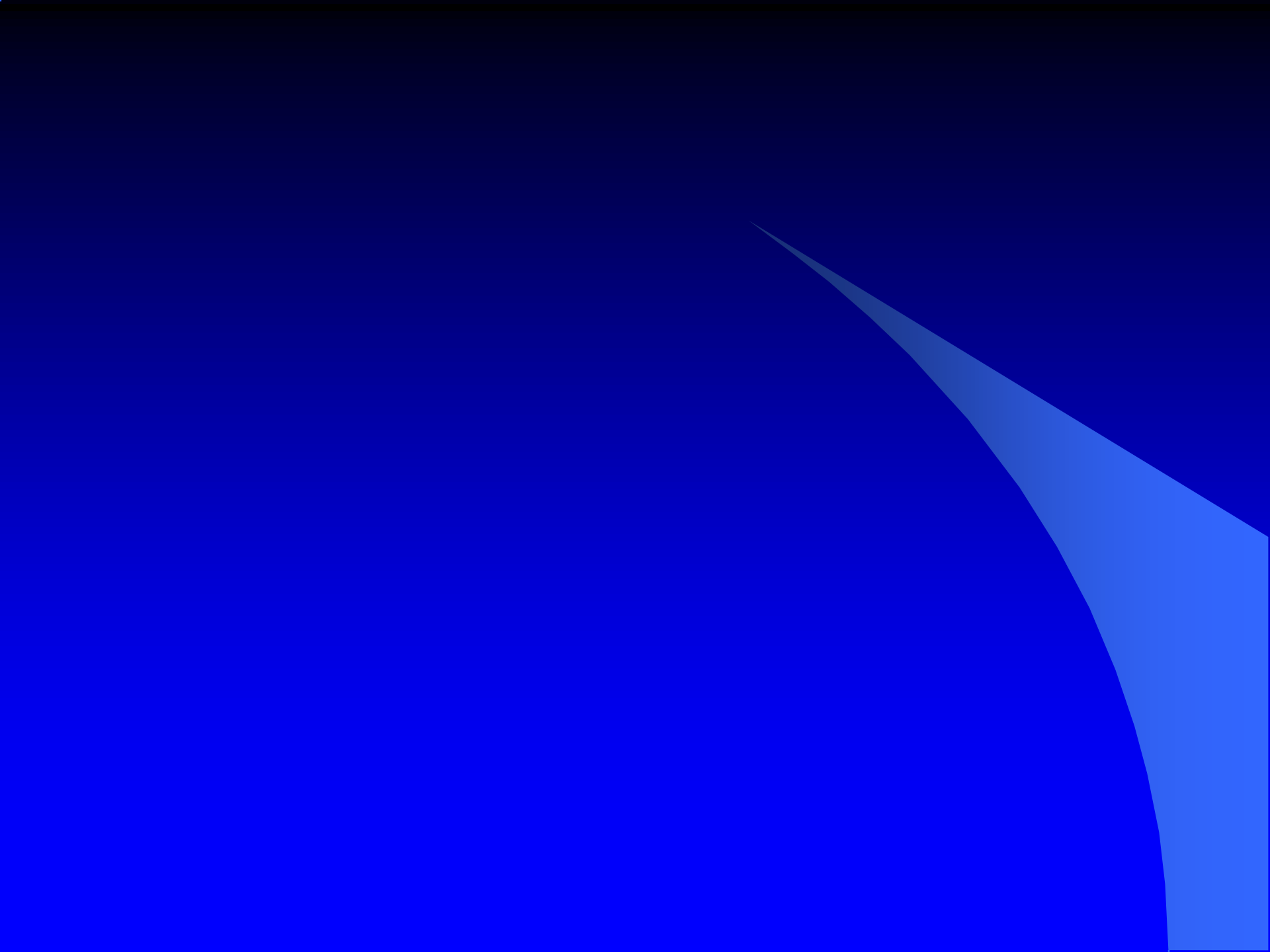
**Ευχαριστούμε πολύ για την προσοχή σας**











# **Κλινική Μελέτη με το Syalox 300 Plus**

**60 ασθενείς (40-70 ετών) με ΟΑ στάδιο I και II (Kellgren+Laurence)  
τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες.**

**Ομάδα A=30 άτομα έλαβαν ενδαρθρικά Υαλουρονικό οξύ,  
3 ενέσεις για μία εβδομάδα.**

**Ομάδα B= 30 άτομα έλαβαν Syalox 300 Plus/ημέρα για 20 ημέρες  
και μετά Syalox 150 Plus/ημέρα για άλλες 20 ημέρες.**

**Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν κλινικά  
με τον δείκτη American Knee Society Score (AKSS)  
και την Οπτική Κλίμακα Πόνου σε 3 μήνες.**

**Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κινητικότητα βελτιώθηκε σημαντικά  
και στις δύο ομάδες  
ενώ μειώθηκε στατιστικά και ο πόνος.**