

Efecto del extracto de cresta de gallo, rico en ácido hialurónico, sobre los parámetros isocinéticos en personas con gonalgia leve

Glòria Bernal^{1,2}, Rosa M^a Solà^{1,2}, Maria C. Casajuana^{1,2}, Laura Pérez-Merino^{1,2}, Jenny Faba^{1,2}, Roser González^{1,2}, Ana E. Astilleros^{1,2}, Montserrat Giralt²

¹Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Servei de Fisioteràpia, Rehabilitació i Logopèdia. ²Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili. Tarragona.

Recibido: 28.02.2018
Aceptado: 14.03.2018

Resumen

Introducción: La artrosis de rodilla se manifiesta en una primera fase como una gonalgia leve y produce una disminución de la fuerza muscular, que puede ser valorada objetivamente con la prueba isocinética. Dentro de su tratamiento se debe considerar el ácido hialurónico por vía oral.

Objetivo: Valorar la evolución de los parámetros isocinéticos de fuerza muscular en la articulación de la rodilla con gonalgia leve antes y después del consumo de un extracto de cresta de gallo (ECG), rico en ácido hialurónico, por vía oral.

Metodología: Ensayo de intervención nutricional, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y en paralelo con dos grupos de tratamiento: grupo activo con ingesta de un yogur bajo en grasa con 80 mg de ECG rico en ácido hialurónico y grupo control con ingesta de un yogur bajo en grasa sin ECG. Se valoraron los parámetros isocinéticos de pico torque (PT), trabajo total (TT) y potencia media (PM) a las velocidades de 180°/seg y 240°/seg para los movimientos de flexión y extensión de la rodilla.

Resultados: Después de 12 semanas del consumo del yogur, los hombres del grupo activo, en comparación con los del grupo control, obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) y mejora clínica ($> 10\%$) a la velocidad de 180°/seg en el movimiento de extensión en la variable PT ($p = 0,048$) (19,33%), TT ($p = 0,020$) (37,97%) y PM ($p = 0,029$) (47,25%), y en el movimiento de flexión en la variable PT ($p = 0,007$) (25,41%), TT ($p = 0,014$) (42,98%) y PM ($p = 0,022$) (48,90%).

Conclusión: La ingesta de un yogur bajo en grasa con extracto de cresta de gallo rico en ácido hialurónico mejora la fuerza muscular de la rodilla en hombres con gonalgia leve.

Palabras clave:
Gonalgia leve. Isocinéticos.
Ácido hialurónico.

Effect of rooster comb extract, rich in hyaluronic acid, on isokinetic parameters in adults with mild knee pain

Summary

Background: Knee osteoarthritis manifests itself in a first phase as a mild gonalgia and produces a decrease in muscle strength, which can be objectively assessed with isokinetic testing. In the treatment of knee osteoarthritis, should be considered the hyaluronic acid orally.

Objective: Assess the evolution of isokinetic parameters of muscle strength in the knee joint with mild gonalgia before and after the consumption of RCE, rich in hyaluronic acid, orally.

Methodology: Nutritional intervention trial, double-blind, randomized, controlled with placebo and in parallel with two treatment groups: the active group with a low-fat yogurt with 80 mg of rooster comb extract (RCE) and the control group with a low-fat yogurt without RCE. The main variables of the study were the peak torque, total work and mean power of the isokinetic valuation at the speed of 180 °/seg and 240 °/seg by the movements of flexion and extension of the knee joint.

Results: After 12 weeks of consumption of yogurt, men of the active group, compared with those in the control group, obtained statistically significant differences ($p < 0.05$) and clinical improvement ($> 10\%$) at the speed of 180°/seg in the movement extension in the PT variable ($p = 0.048$) (19.33%), TT ($p = 0.020$) (37.97%) and PM ($p = 0.029$) (47.25%), and in the flexion movement in the variable PT ($p = 0.007$) (25.41%), TT ($p = 0.014$) (42.98%) and PM ($p = 0.022$) (48.90%).

Conclusions: The intake of a low-fat yogurt with RCE rich in hyaluronic acid improves the muscle strength of the knee in men with mild gonalgia.

Key words:
Knee. Pain. Isokinetic.
Hyaluronic acid.

Premio especial a Comunicación Oral de la VII Jornadas Nacionales de Medicina del Deporte. Zaragoza, 24-25 noviembre 2017

Correspondencia: Gloria Bernal
E-mail: gloria.bernal@urv.cat

Introducción

La osteoartritis de rodilla (OA) es un importante problema de salud pública¹, ya que causa una discapacidad crónica en las personas mayores². En una primera fase no existen lesiones claras o anomalías asociadas, y se manifiesta como una gonalgia leve³.

La estabilidad de esta articulación depende en gran parte de los ligamentos y la potencia de los músculos que lo rodean, principalmente del cuádriceps y de los isquiotibiales⁴. Es fundamental conocer la función muscular de la forma más objetivamente posible ya que las alteraciones del sistema musculoesquelético se reflejan en trastornos de la estabilidad⁵. Los aparatos isocinéticos nos permiten valorar el rendimiento muscular y nos proporcionan datos cuantitativos, objetivos y documentados de las capacidades musculares⁵⁻⁷. Con el método isocinético se realiza un movimiento a una velocidad constante en todo el arco o intervalo de movimiento (ROM) y con una resistencia ajustable a lo largo de toda el ROM de una articulación^{5,8,9}. El parámetro medido más citado en la literatura por ser el más fiable y fácil de determinar es la fuerza máxima o pico torque (PT)¹⁰, aunque existen otros como el trabajo total (TT) y la potencia media (PM)^{11,12}.

El PT corresponde al máximo valor del Momento de Fuerza registrado y se expresa en Newton por metro (N m). El TT es la fuerza muscular total para la repetición con mayor cantidad de trabajo y se expresa en Julios (J). La PM representa la relación entre el trabajo realizado y el tiempo necesario para completar el recorrido de la prueba y se expresa en Watts (W)⁶.

El ácido hialurónico (AH) es un polisacárido de peso molecular elevado formado por b-1,4-ácido D-glucurónico y b-1,3-N-acetil-D-glucosamida. Es el mayor componente del líquido sinovial y del cartílago, responsable de sus propiedades viscoelásticas. Su viscoelasticidad única ha llevado a su uso en diversas aplicaciones biomédicas, como la viscosuplementación en el tratamiento de OA¹³. Las molestias articulares conllevan una restricción del movimiento, y en consecuencia una reducción de la concentración de AH, lo que agrava el dolor articular ya que incrementa la fricción en la superficie del cartílago. En el caso de la OA, se ha demostrado que la concentración de AH se reduce drásticamente¹⁴.

Recientemente, se ha demostrado que el AH administrado por vía oral es absorbido y distribuido en órganos y articulaciones¹⁵. Este conocimiento abre la posibilidad de desarrollar terapias con AH por vía oral destinado a tratar molestias articulares. En un estudio preliminar de intervención nutricional, se administraron yogures desnatados suplementados con Mibilee™ (extracto natural de cresta de gallo (ECG) rico en AH) en personas con molestias articulares. Los resultados demostraron una mejora de la fuerza muscular de la articulación afectada y una reducción de las molestias¹⁶.

El objetivo principal de este estudio es valorar la evolución de los parámetros isocinéticos de fuerza muscular (PT, TT y PM) de los diferentes grupos musculares implicados en la articulación de la rodilla con gonalgia leve, antes y después del consumo por vía oral de un ECG rico en AH, en comparación con el no consumo. El objetivo secundario es estudiar la influencia del sexo, edad y el índice de masa corporal en los parámetros isocinéticos valorados.

Material y método

Estudio de intervención nutricional, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y paralelo, formado por un grupo control y un grupo activo.

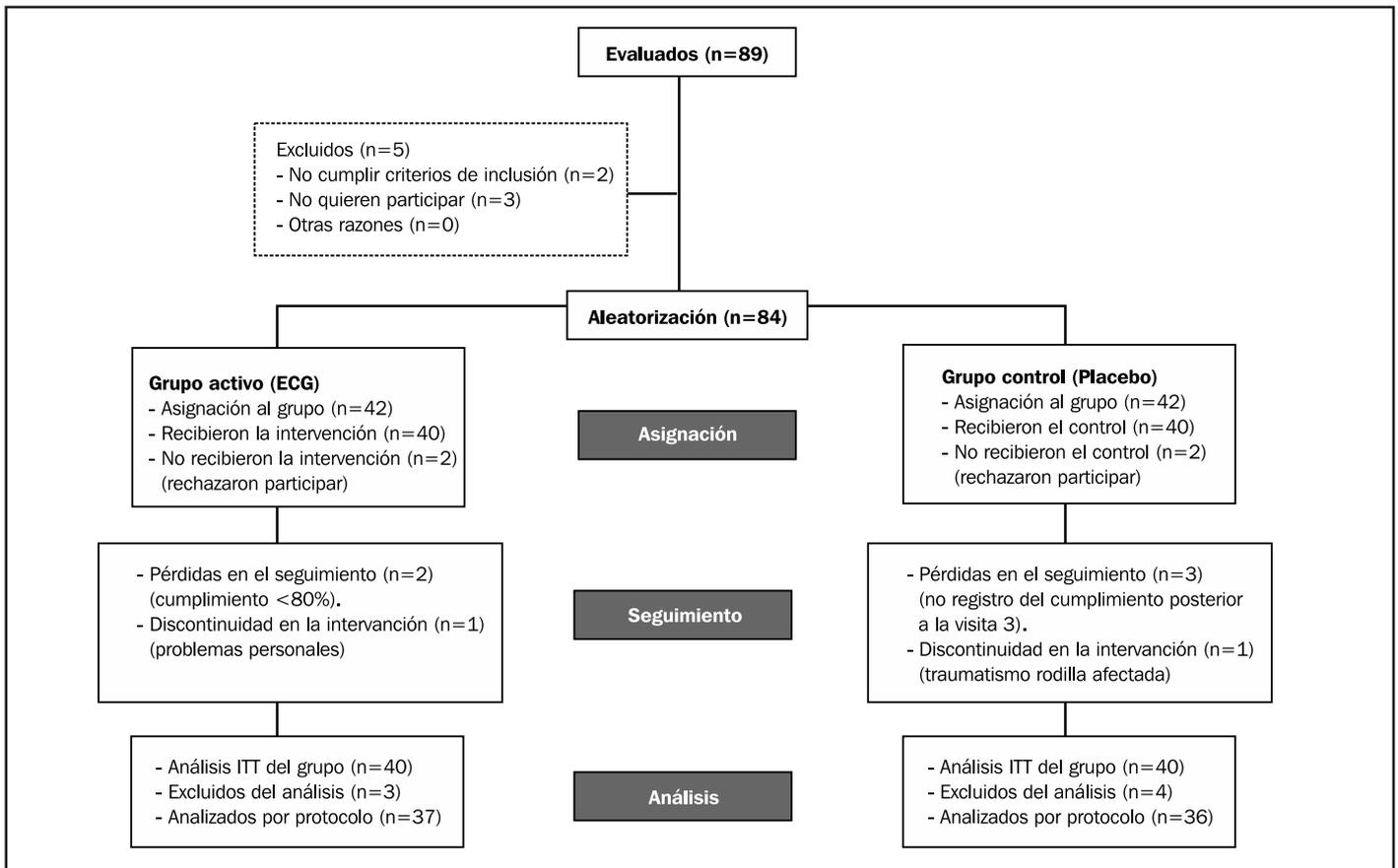
La población de estudio estuvo formada por participantes (n=89) con gonalgia leve, con un EVA superior a 3 e inferior a 5 cm y con una evolución mínima de 6 meses. Se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión que permitieron seleccionar a los participantes del estudio (Figura 1). Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de iniciar el estudio acorde con la Declaración de Helsinki (revisión de Sudáfrica del 2000) y la normativa española vigente en cuanto a estudios de intervención nutricional, investigación biomédica y protección de datos de carácter personal y las guías de buenas prácticas clínicas (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (CIH).

El estudio se realizó entre septiembre de 2010 y marzo de 2011 en el Hospital Universitario Sant Joan (Reus, España).

Figura 1. Criterios del estudio.

Criterios de inclusión
1. Adultos entre 20 y 70 años de edad.
2. Sujetos que sufran una gonalgia leve (valor de EVA superior a 3 e inferior a 5 durante un mínimo de 6 meses).
3. Sujetos que después de entender el protocolo y el proceso del estudio hayan proporcionado el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.
4. Sujetos considerados en buen estado de salud general según su historial clínico, los exámenes físicos y los análisis de laboratorio disponibles.
Criterios de exclusión
1. Sujetos que requieran tratamiento habitual con paracetamol u otros fármacos para el control de las molestias articulares.
2. Sujetos que sufran artritis reumatoide activa y cualquier estado artrítico inflamatorio que los investigadores consideren excluyente.
3. Sujetos en tratamiento con corticoesteroides orales en las 4 semanas anteriores a la selección.
4. Sujetos en tratamiento con corticoesteroides intraarticulares en la articulación objeto de estudio en los 3 meses anteriores a la selección.
5. Sujetos con lesión significativa en la articulación objeto de estudio en los 12 meses anteriores (determinada según la historia clínica).
6. Sujetos que están consumiendo en el momento de la selección medicaciones o suplementos para la osteoartritis.
7. Sujetos que dependan de la prescripción médica para controlar el dolor.
8. Sujetos que están participando en algún ensayo clínico o han recibido un producto de estudio en los treinta días anteriores a su selección/inclusión en el estudio.
9. Sujetos con alergia a los productos lácteos.
10. Sujetos que sigan una dieta hipocalórica para la pérdida de peso.
11. Estar embarazada o en período de lactancia.
12. Sujetos que tomen nutricoséuticos con AH u otros productos de regeneración muscular.
13. Sujetos que presenten alteración de los ejes y problemas inflamatorios.

Figura 2. Diagrama de flujo.



Los participantes se distribuyeron de forma aleatoria en dos grupos de tratamiento: uno de los grupos (grupo ECG) recibió un yogur desnatado (125 ml / día) con 80 mg de ECG añadido (Mobilee™; Bioibérica SA, Palafox, España), y el otro grupo (grupo placebo) recibió el mismo yogur desnatado sin ECG. La duración del tratamiento fue de 12 semanas para los dos grupos.

Cada 100 g de yogur bajo en grasa contenía: 25,3% de proteína, 0,2% de grasa, 4,45% de carbohidratos y 30 kcal de energía. La única diferencia entre el producto en el grupo ECG y el placebo era la suplementación con ECG (80 mg / unidad). El yogur del grupo ECG contenía 65% de AH.

Se realizó un registro de dieta de 3 días antes de comenzar el estudio, y a las 12 semanas. Además, se les dio una lista de alimentos y productos ricos en mucopolisacáridos y/o en AH con las instrucciones para evitar los elementos, a fin de anticipar influencia sobre las mediciones de la sustancia en investigación.

A todos los participantes se les realizó una valoración isocinética que consistía en la medida de la fuerza muscular dinámica con un dinamómetro isocinético (Biodex4Pro).

La prueba isocinética muscular fue realizada por fisioterapeutas en el Servicio de Rehabilitación, Fisioterapia y Logopedia del Hospital Universitario Sant Joan de Reus. La primera y la última prueba isocinética se podía realizar hasta 5 días antes de la visita 2 (V2) de inclusión y de la visita 8 (V8) de finalización, respectivamente. Las variables principales

fueron las de la prueba isocinética (PT, TT y PM), a dos velocidades angulares, 180 y 240 °/seg, tanto para la flexión (músculos isquiotibiales) como para la extensión (músculo cuádriceps) de rodilla. Estas variables se recogieron en la V2 y V8. Se elaboró un protocolo normalizado de trabajo (PNT) donde se detallaba la manera de realizar las pruebas isocinéticas. La prueba isocinética consistía en realizar 1 serie de cinco repeticiones a 180°/seg, y 1 serie de cinco repeticiones a 240°/seg, del movimiento de extensión/flexión de rodilla. Se permitió una pausa de 2 minutos entre series.

Como parámetro principal de eficacia se estudió la evolución en la fuerza máxima: el PT de la articulación más afectada en el movimiento de extensión a 240°/seg. Como parámetros secundarios de eficacia se estudiaron el PT, el TT, y la PM de las dos articulaciones en extensión y flexión a 180°/seg, así como el PT, el TT y la PM de las dos articulaciones en flexión a 240°/seg y el TT y la PM de las dos articulaciones en extensión a 240°/seg.

Previo a la realización del estudio, se valoró la fiabilidad inter-evaluador e intra-evaluador de las medidas realizadas con la prueba isocinética. Los resultados de este estudio demuestran que el dinamómetro Biodex System 4 tiene una fiabilidad entre buena y muy buena en la valoración de la articulación de la rodilla.

En el diagrama de flujo (Figura 2) se puede observar la selección y el reclutamiento de la población de estudio, la distribución de los

participantes en el grupo de control con placebo y en el grupo activo con ECG, y los motivos de exclusión de los sujetos.

Todos los datos recogidos fueron introducidos en una base de datos creada para el estudio. Los resultados descriptivos se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) o porcentajes, de acuerdo con el valor de la medida.

Para comparar los efectos de los dos productos sobre la eficacia de la variable principal, así como en las principales variables de eficacia secundaria, se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) con el valor de línea de base como covariable. Para el resto de variables de eficacia, las hipótesis se probaron utilizando la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, la prueba *t* de Student para las variables continuas, Mann - Whitney U -test para las variables ordinales. Basado en los resultados de los ensayos anteriores, se analizó la eficacia de las principales variables en el subgrupo de sexo, participantes >50 años de edad e IMC. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el paquete SPSS. Una prueba de dos colas de significación de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Se realizó un análisis descriptivo de toda la muestra diferenciando entre los dos grupos de tratamiento de la población por protocolo (PP). La distribución aleatoria de la muestra en los diferentes tratamientos

estableció una $n=36$ en el tratamiento placebo y una $n=37$ en el tratamiento con ECG. En la Tabla 1 se pueden observar las características de cada grupo referente a las variables edad, peso, altura, índice de masa corporal, sexo y raza. Los dos grupos de tratamiento fueron homogéneos en cuanto a estas características, evitando así desequilibrios en los grupos de tratamiento.

Se valoró la eficacia del uso del ECG como apoyo nutricional en las variables isocinéticas en los dos grupos de tratamiento. En la Tabla 2 podemos observar los resultados globales de las variables isocinéticas PT, TT y PM, en el movimiento de flexión y de extensión de la articulación de la rodilla, a las velocidades de 240°/seg y 180°/seg, en los dos grupos de tratamiento, en la primera visita con el valor basal y la

Tabla 1. Características demográficas y basales.

Variable	Placebo	ECG
Edad; años	42,50 \pm 13,18	42,95 \pm 10,35
Peso; Kg	68,81 \pm 13,78	70,63 \pm 14,18
Altura; cm	166,06 \pm 8,61	165,19 \pm 10,86
Índice de masa corporal; Kg/m ²	24,84 \pm 3,88	25,97 \pm 4,94
Sexo; femenino, n (%)	21 (58,3%)	25 (67,6%)
masculino, n (%)	15 (41,7%)	12 (32,4%)
Raza; caucásica, n (%)	36 (100,0%)	37 (100,0%)

Tabla 2. Resultados globales de las variables isocinéticas en cada producto de estudio.

	Movimiento	Velocidad	Producto	Basal	Cambios a las 12 semanas	p
Pico torque (N m)	Extensión	240°/seg	Placebo (n=36)	64,87 \pm 32,85	7,60 [4,00 ; 12,16] _a	0,466
			ECG (n=37)	68,23 \pm 32,14	5,40 [2,66 ; 11,41] _a	
		180°/seg	Placebo	72,86 \pm 37,70	7,15 [4,45 ; 14,12] _a	0,631
			ECG	63,10 [60,94 ; 85,07]	6,60 [6,88 ; 19,91] _a	
	Flexión	240°/seg	Placebo	38,06 \pm 19,48	4,55 [1,98 ; 8,79] _a	0,834
			ECG	33,40 [32,72 ; 48,67]	5,00 [0,11 ; 8,10] _a	
	180°/seg	Placebo	38,24 \pm 20,44	5,30 [1,86 ; 8,74]	0,211	
		ECG	38,34 \pm 20,03	8,14 [5,13 ; 11,16]		
Trabajo total (J)	Extensión	240°/seg	Placebo	283,85 [277,48 ; 416,18]	36,95 [7,76 ; 75,82] _a	0,408
			ECG	292,00 [271,87 ; 399,56]	47,20 [37,17 ; 116,41] _a	
		180°/seg	Placebo	370,75 \pm 216,64	58,40 [31,81 ; 98,76] _a	0,289
			ECG	345,51 \pm 187,22	66,60 [66,53 ; 161,73] _a	
	Flexión	240°/seg	Placebo	138,45 [118,50 ; 208,74]	33,73 [12,22 ; 55,24]	0,450
			ECG	171,84 \pm 126,47	44,69 [24,84 ; 64,54]	
	180°/seg	Placebo	160,90 [126,01 ; 215,31]	46,15 [24,04 ; 68,94] _a	0,195	
		En investigación	167,41 \pm 122,88	51,10 [49,08 ; 100,34] _a		
Potencia media (W)	Extensión	240°/seg	Placebo	127,08 \pm 77,01	21,45 [10,77 ; 38,12] _a	0,667
			ECG	110,30 [99,76 ; 152,42]	19,50 [16,65 ; 51,4] _a	
		180°/seg	Placebo	109,73 \pm 67,34	29,15 [20,12 ; 42,89] _a	0,938
			ECG	105,45 \pm 64,99	22,30 [25,51 ; 59,27] _a	
	Flexión	240°/seg	Placebo	47,55 [41,46 ; 76,44]	16,78 [8,82 ; 24,73]	0,655
			ECG	61,54 \pm 48,24	19,30 [11,08 ; 27,52]	
	180°/seg	Placebo	46,25 [37,10 ; 66,60]	17,65 [11,33 ; 26,17] _a	0,795	
		ECG	51,85 \pm 41,55	16,50 [15,64 ; 32,94] _a		

ECG: extracto de cresta de gallo. Los subíndices "a" indican distribución no normal.

Tabla 3. Resultados de las variables isocinéticas en cada producto de estudio según sexo.

Sexo	Movimiento	Velocidad	Producto	Basal	Cambios a las 12 semanas	p
Pico torque (N m)						
Hombre	Extensión	240°/seg	Placebo (n=15)	86,05 ± 38,54	5,68 [-1,25 ; 12,61]	0,126
			ECG (n=12)	101,50 ± 30,36	14,63 [3,89 ; 25,37]	
	Flexión	180°/seg	Placebo	94,69 ± 46,14	7,68 [0,23 ; 15,13]	0,095
			ECG	119,85 [86,17 ; 132,25]	21,87 [4,09 ; 39,64]	
		240°/seg	Placebo	50,34 ± 21,36	4,60 [-1,32 ; 7,83] _a	0,300
			ECG	64,58 ± 23,17	7,65 [-8,57 ; 16,12] _a	
180°/seg	Placebo	47,51 ± 25,26	6,66 [1,82 ; 11,50]	0,039		
	ECG	58,70 ± 19,71	14,28 [8,34 ; 20,23]			
Mujer	Extensión	240°/seg	Placebo (n=21)	49,74 ± 16,48	9,80 [4,46 ; 15,14]	0,043
			ECG (n=25)	52,26 ± 17,56	3,38 [-0,41 ; 7,18]	
	Flexión	180°/seg	Placebo	57,27 ± 19,60	7,90 [3,56 ; 17,29] _a	0,683
			ECG	55,62 ± 19,79	5,90 [4,08 ; 14,57] _a	
		240°/seg	Placebo	29,28 ± 12,27	6,91 [1,84 ; 11,97]	0,322
			ECG	29,23 ± 13,79	4,26 [1,56 ; 6,96]	
180°/seg	Placebo	31,61 ± 13,19	4,33 [-0,76 ; 9,43]	0,756		
	ECG	28,57 ± 10,82	5,20 [2,15 ; 8,25]			
Trabajo total (J)						
Hombre	Extensión	240°/seg	Placebo	463,93 ± 247,74	51,90 [-17,68 ; 108,64] _a	0,200
			ECG	523,43 ± 188,91	61,10 [44,65 ; 260,31] _a	
	Flexión	180°/seg	Placebo	481,59 ± 271,43	80,10 [21,80 ; 138,40]	0,053
			ECG	579,100 [390,74 ; 645,49]	203,63 [73,73 ; 333,54]	
		240°/seg	Placebo	242,63 ± 161,65	30,52 [-5,97 ; 67,01]	0,188
			ECG	300,63 ± 117,66	69,30 [16,45 ; 122,15]	
180°/seg	Placebo	234,87 ± 166,13	64,63 [27,40 ; 101,86]	0,076		
	ECG	277,14 ± 138,57	121,85 [62,34 ; 181,36]			
Mujer	Extensión	240°/seg	Placebo	263,19 ± 113,69	39,16 [-3,00 ; 81,32]	0,955
			ECG	245,61 ± 112,10	40,46 [15,20 ; 65,71]	
	Flexión	180°/seg	Placebo	291,58 ± 121,50	48,20 [11,31 ; 98,09] _a	0,421
			ECG	262,65 ± 110,03	55,80 [40,59 ; 101,75] _a	
		240°/seg	Placebo	107,18 ± 69,31	36,02 [7,16 ; 64,89]	0,840
			ECG	110,02 ± 73,30	32,88 [15,86 ; 49,89]	
180°/seg	Placebo	124,79 ± 76,51	33,54 [4,33 ; 62,74]	0,303		
	ECG	114,74 ± 70,28	52,09 [28,75 ; 75,43]			
Potencia media (W)						
Hombre	Extensión	240°/seg	Placebo	168,43 ± 93,52	26,07 [0,03 ; 52,11]	0,086
			ECG	106,75 [77,49 ; 136,79]	67,74 [20,85 ; 114,64]	
	Flexión	180°/seg	Placebo	140,51 ± 86,16	38,14 [18,08 ; 58,20]	0,073
			ECG	161,33 ± 70,89	77,30 [32,51 ; 122,09]	
		240°/seg	Placebo	87,56 ± 64,64	15,30 [0,56 ; 28,92] _a	0,200
			ECG	214,85 [151,18 ; 248,95]	27,60 [14,24 ; 53,99] _a	
180°/seg	Placebo	71,43 ± 56,61	23,67 [10,95 ; 36,38]	0,108		
	ECG	88,28 ± 47,01	41,45 [20,82 ; 62,08]			
Mujer	Extensión	240°/seg	Placebo	97,54 ± 45,36	23,29 [6,84 ; 39,74]	0,564
			ECG	90,58 ± 50,90	17,86 [6,62 ; 29,09]	
	Flexión	180°/seg	Placebo	87,74 ± 39,01	22,40 [12,33 ; 41,21] _a	0,501
			ECG	78,62 ± 41,48	21,60 [14,98 ; 36,27] ^a	
		240°/seg	Placebo	38,51 ± 26,42	18,23 [8,03 ; 28,43]	0,309
			ECG	39,66 ± 30,89	12,19 [5,04 ; 19,35]	
180°/seg	Placebo	37,87 ± 24,29	13,20 [5,67 ; 24,81] _a	0,817		
	ECG	34,37 ± 24,40	14,50 [8,80 ; 23,30] _a			

ECG: extracto de cresta de gallo. Los subíndices "a" indican distribución no normal.

diferencia entre el valor basal y el valor final, representado en la tabla en la columna de cambios a las 12 semanas después del tratamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas a las 12 semanas respecto a los valores basales en ninguno de los dos grupos de tratamiento, indistintamente del movimiento y la velocidad y en ninguna de las variables isocinéticas.

Se valoraron todas las variables isocinéticas en los dos grupos de tratamiento pero diferenciando los participantes de cada grupo de tratamiento por sexo. En la Tabla 3 podemos observar los resultados obtenidos de PT, TT y PM según el sexo, en la primera visita y el cambio a las 12 semanas después del tratamiento, en el grupo de tratamiento placebo y en el grupo ECG. En los hombres encontramos diferencias

Figura 3. Porcentaje de mejoría clínica en hombres.

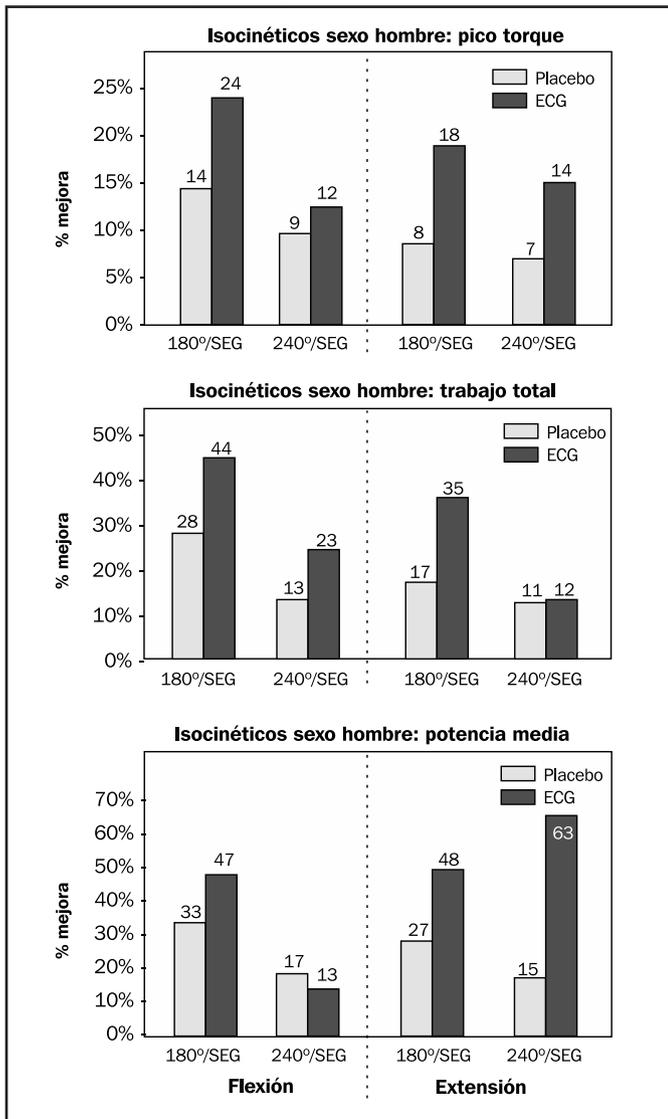
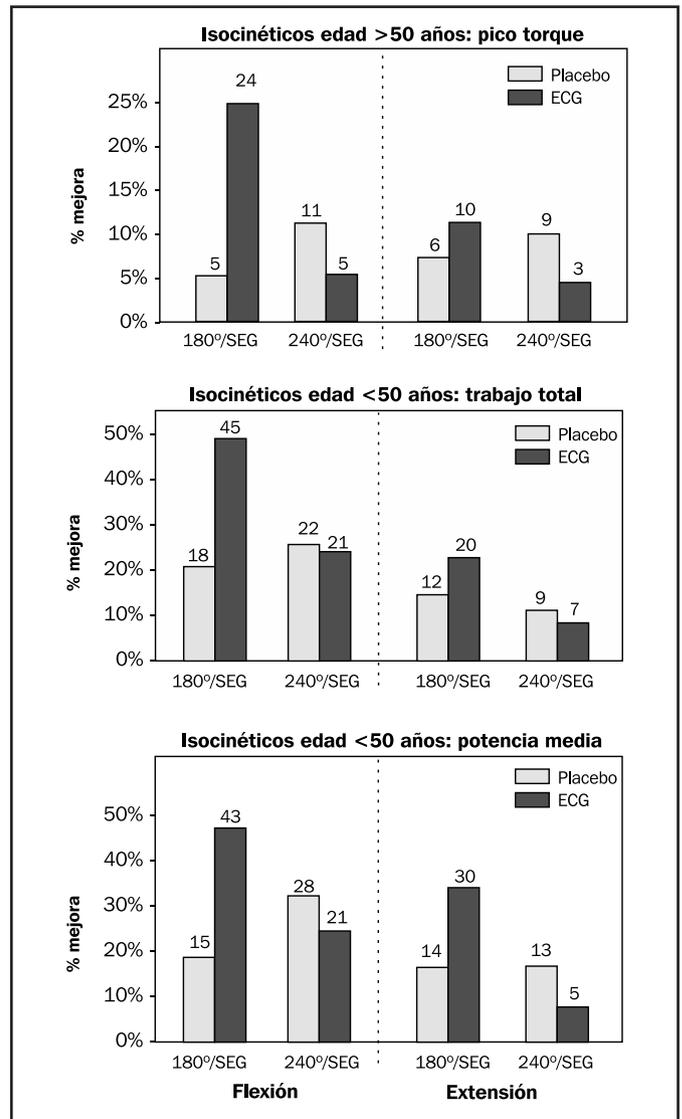


Figura 4. Porcentaje de mejoría clínica en >50 años.



estadísticamente significativas a la velocidad de 180°/seg, en la variable PT en el movimiento de flexión y en la variable TT en el movimiento de extensión. En cuanto a las mujeres, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la variable PT en el movimiento de extensión a la velocidad de 240°/seg. Si representamos y comparamos los resultados en % de mejoría clínica (Figura 3), que se considera funcionalmente importante si es $\geq 10\%$, observamos que los hombres del grupo ECG, respecto al grupo placebo, obtienen más de un 10% en todas las variables y movimientos estudiados a la velocidad de 180°/seg, coincidiendo estos resultados con la significación estadística. A la velocidad de 240°/seg también existe una mejoría clínica pero no en todas es $\geq 10\%$.

También se valoraron las mismas variables isocinéticas en los dos grupos de tratamiento diferenciados por edad. En la Tabla 4 podemos observar los resultados obtenidos en las variables PT, TT y PM diferenciadas por edad ($>$ de 50 años y \leq de 50 años), en la primera visita y el cambio a las 12 semanas después del tratamiento. En los participantes $>$ de 50 años encontramos diferencias estadísticamente significativas

en la variable PT, a la velocidad de 180°/seg y en el movimiento de flexión. En cuanto a los participantes \leq a 50 años, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, en ninguna de las variables estudiadas, movimientos ni velocidades. Cuando representamos el % de mejoría clínica (Figura 4), observamos que los $>$ de 50 años del grupo ECG, respecto a los del grupo placebo, obtienen un 19% de mejoría, coincidiendo con la significación estadística de la variable diferencia ($p < 0,005$) en el PT, en el movimiento de flexión a 180°/seg. También observamos esta mejoría clínica superior al 10% en la variable TT, en el movimiento de flexión a 180°/seg y en la variable PM, a la misma velocidad pero en los dos movimientos. En cambio, en los participantes \leq 50 años, no observamos mejoría clínica en ninguna de las variables isocinéticas.

Tras analizar las variables con la población PP observamos que los resultados donde existían más diferencias entre los dos grupos de tratamiento fueron en los que separábamos a la población por sexo y a la velocidad de 180°/seg. Por ello creímos conveniente realizar un análisis

Tabla 4. Resultados de las variables isocinéticas en cada producto de estudio según edad.

	Edad	Movimiento	Velocidad	Producto	Basal	Cambios a las 12 semanas	p
Pico torque (N m)	> 50	Extensión	240°/seg	Placebo (n=11)	56,54 ± 24,20	4,87 [-2,62 ; 12,36]	0,432
				ECG (n=12)	59,99 ± 26,05	1,89 [-2,05 ; 5,83]	
		180°/seg	Placebo	62,92 ± 26,49	3,56 [- 5,69 ; 12,81]	0,577	
			ECG	63,83 ± 27,78	6,48 [-0,38 ; 13,33]		
		Flexión	240°/seg	Placebo	36,19 ± 18,50	3,80 [-2,40 ; 10,57] _a	0,786
				ECG	36,44 ± 16,98	1,70 [-1,93 ; 6,45]	
	180°/seg	Placebo	34,79 ± 15,27	1,85 [-2,54 ; 6,25]	0,053		
		ECG	33,30 ± 15,29	7,88 [3,14 ; 12,63]			
	≤ 50	Extensión	240°/seg	Placebo (n=25)	63,30 [53,74 ; 83,32]	9,50 [4,38 ; 14,61]	0,999
				ECG (n=25)	72,18 ± 34,48	9,50 [3,36 ; 15,64]	
		180°/seg	Placebo	77,24 ± 41,42	7,40 [6,01 ; 17,60] _a	0,587	
			ECG	77,41 ± 39,35	7,00 [7,63 ; 25,80] _a		
Flexión		240°/seg	Placebo	37,00 [30,53 ; 47,22]	5,70 [1,67 ; 10,24]	0,954	
			ECG	33,40 [31,72 ; 53,76]	6,30 [-0,75 ; 10,72] _a		
180°/seg	Placebo	40,40 [30,48 ; 49,02]	6,82 [2,20 ; 11,44]	0,629			
	ECG	40,76 ± 21,81	8,27 [4,20 ; 12,33]				
Trabajo total (J)	> 50	Extensión	240°/seg	Placebo	305,14 ± 170,23	27,90 [-24,33 ; 83,11] _a	0,928
				ECG	301,23 ± 150,87	19,60 [0,29 ; 57,65]	
		180°/seg	Placebo	334,34 ± 159,77	40,50 [-32,43 ; 85,43]	0,347	
			ECG	296,61 ± 134,31	58,65 [13,34 ; 117,73] _a		
		Flexión	240°/seg	Placebo	134,24 ± 115,46	29,91 [0,23 ; 59,59]	0,929
				ECG	149,69 ± 86,88	31,60 [2,75 ; 60,45]	
	180°/seg	Placebo	153,07 ± 104,24	27,50 [-24,17 ; 62,16]	0,134		
		ECG	139,10 ± 93,64	62,45 [29,20 ; 111,16] _a			
	≤ 50	Extensión	240°/seg	Placebo	285,90 [274,70 ; 455,65]	51,90 [2,06 ; 92,44]	0,290
				ECG	352,27 ± 209,01	54,70 [43,51 ; 155,98] _a	
		180°/seg	Placebo	386,77 ± 238,60	76,60 [40,92 ; 123,78]	0,399	
			ECG	368,98 ± 206,25	74,90 [71,24 ; 203,68] _a		
Flexión		240°/seg	Placebo	139,30 [118,45 ; 234,65]	35,41 [6,01 ; 64,81]	0,424	
			ECG	182,47 ± 142,02	50,97 [24,07 ; 77,87]		
180°/seg	Placebo	159,60 [119,06 ; 237,73]	49,90 [31,84 ; 85,34]	0,567			
	ECG	181,00 ± 134,30	49,10 [42,50 ; 111,28] _a				
Potencia media (W)	> 50	Extensión	240°/seg	Placebo	109,04 ± 63,50	14,70 [-6,85 ; 29,30]	0,928
				ECG	112,10 ± 65,18	5,40 [-4,46 ; 25,89] _a	
		180°/seg	Placebo	95,18 ± 45,76	13,08 [-5,24 ; 31,40]	0,279	
			ECG	85,88 ± 51,19	25,81 [8,30 ; 43,32]		
		Flexión	240°/seg	Placebo	41,02 ± 42,73	11,57 [0,10 ; 23,05]	0,938
				ECG	52,07 ± 29,83	10,98 [-1,24 ; 23,19]	
	180°/seg	Placebo	44,67 ± 32,70	6,90 [-6,36 ; 22,88]	0,235		
		ECG	41,63 ± 29,77	17,85 [7,72 ; 32,00] _a			
	≤ 50	Extensión	240°/seg	Placebo	135,05 ± 82,18	26,10 [11,97 ; 48,56]	0,594
				ECG	132,80 ± 85,22	31,00 [21,11 ; 69,35] _a	
		180°/seg	Placebo	116,13 ± 74,84	38,80 [25,82 ; 53,41]	0,915	
			ECG	114,84 ± 69,65	22,60 [26,66 ; 74,03] _a		
Flexión		240°/seg	Placebo	48,20 [41,44 ; 86,96]	19,06 [8,41 ; 29,72]	0,568	
			ECG	66,09 ± 54,93	23,30 [12,45 ; 34,15]		
180°/seg	Placebo	51,20 [35,25 ; 74,77]	21,90 [14,79 ; 31,94]	0,734			

ECG: extracto de cresta de gallo. Los subíndices "a" indican distribución no normal.

con la población con intención de tratar (ITT), siguiendo la normativa de la guía *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT). En la Tabla 5 podemos observar los resultados de las variables isocinéticas en la población ITT, dividida por sexo y concretamente a la velocidad de 180°/seg. Añadimos una nueva columna que representa el cambio

entre el grupo ECG y el grupo placebo. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en todas las variables isocinéticas, tanto en el movimiento de flexión como en el de extensión en los hombres. En las mujeres no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Cuando representamos el % de mejora clínica de PT, TT y PM (Figura

Tabla 5. Resultados de las variables isocinéticas (PT, TT i PM) en cada producto de estudio según sexo y a la velocidad de 180°/seg. Población ITT.

Sexo	Movimiento	Velocidad	Producto	Basal	Cambios a las 12 semanas	Cambios ECG vs placebo	p ECG vs placebo
Pico torque (N m)							
Hombre	Extensión	180°/seg	Placebo	96,23±45,01	7,20 [0,20; 14,20]	16,14 [0,11; 32,17] (11,85%)	0,048
			ECG	112,86±37,28	21,82 [5,64; 38,01]		
	Flexión	180°/seg	Placebo	48,99±25,11	6,24 [1,66; 10,83]	10,21 [2,92; 17,50] (12,67%)	0,007
			ECG	60,89±19,58	15,47 [9,47; 21,47]		
Mujer	Extensión	180°/seg	Placebo	55,10±19,21	10,43 [3,57; 17,30]	-1,37 [-8,84; 6,10] (-1,37%)	0,713
			ECG	55,17±19,54	9,69 [4,60; 14,77]		
	Flexión	180°/seg	Placebo	30,43±12,79	4,33 [-0,76; 9,43]	-0,065 [-5,29; 5,16] (4,27%)	0,980
			ECG	28,11±10,85	5,20 [2,28; 8,13]		
Trabajo total (J)							
Hombre	Extensión	180°/seg	Placebo	476,56±262,99	75,09 [19,86; 130,33]	139,1 [23,00; 255,1] (22,21%)	0,020
			ECG	539,76±195,15	204,94 [86,61; 323,26]		
	Flexión	180°/seg	Placebo	239,47±161,55	60,59 [24,92; 96,25]	74,53 [15,94; 133,1] (17,68%)	0,014
			ECG	294,33±135,03	126,49 [71,36; 181,62]		
Mujer	Extensión	180°/seg	Placebo	278,51±119,02	54,70 [11,31; 98,09]	11,47 [-36,09; 59,03] (9,04%)	0,629
			ECG	260,01±108,65	74,56 [44,42; 104,69]		
	Flexión	180°/seg	Placebo	119,04±75,00	33,54 [4,33; 62,74]	15,03 [-19,26; 49,31] (17,51%)	0,381
			ECG	112,48±69,82	51,39 [28,96; 73,81]		
Potencia media (W)							
Hombre	Extensión	180°/seg	Placebo	140,34±83,24	35,76 [16,43; 55,08]	46,32 [5,00; 87,64] (21,77%)	0,029
			ECG	167,76±67,95	79,26 [38,26; 120,27]		
	Flexión	180°/seg	Placebo	73,04±55,07	22,19 [9,96; 34,42]	25,56 [3,93; 47,19] (18,52%)	0,022
			ECG	92,18±44,52	45,08 [24,70; 65,46]		
Mujer	Extensión	180°/seg	Placebo	83,35±38,27	26,77 [12,33; 41,21]	-2,67 [-18,87; 13,54] (2,02%)	0,741
			ECG	77,63±40,95	26,50 [16,14; 36,86]		
	Flexión	180°/seg	Placebo	35,83±23,76	15,24 [5,68; 24,81]	-0,17 [-11,30; 10,96] (4,60%)	0,976
			ECG	33,59±24,24	15,83 [8,86; 22,80]		

ECG: extracto de cresta de gallo. Los subíndices *a indican distribución no normal.

5), se observa que las diferencias significativas de la variable diferencia ($p < 0,05$) coinciden con la mejora clínica de más de un 10% en los hombres, en los dos movimientos y a la velocidad de 180°/seg. En cuanto a las mujeres no existe mejora clínica > 10% en ninguna variable isocinética, excepto en la variable TT en el movimiento de flexión y a la velocidad de 180°/seg.

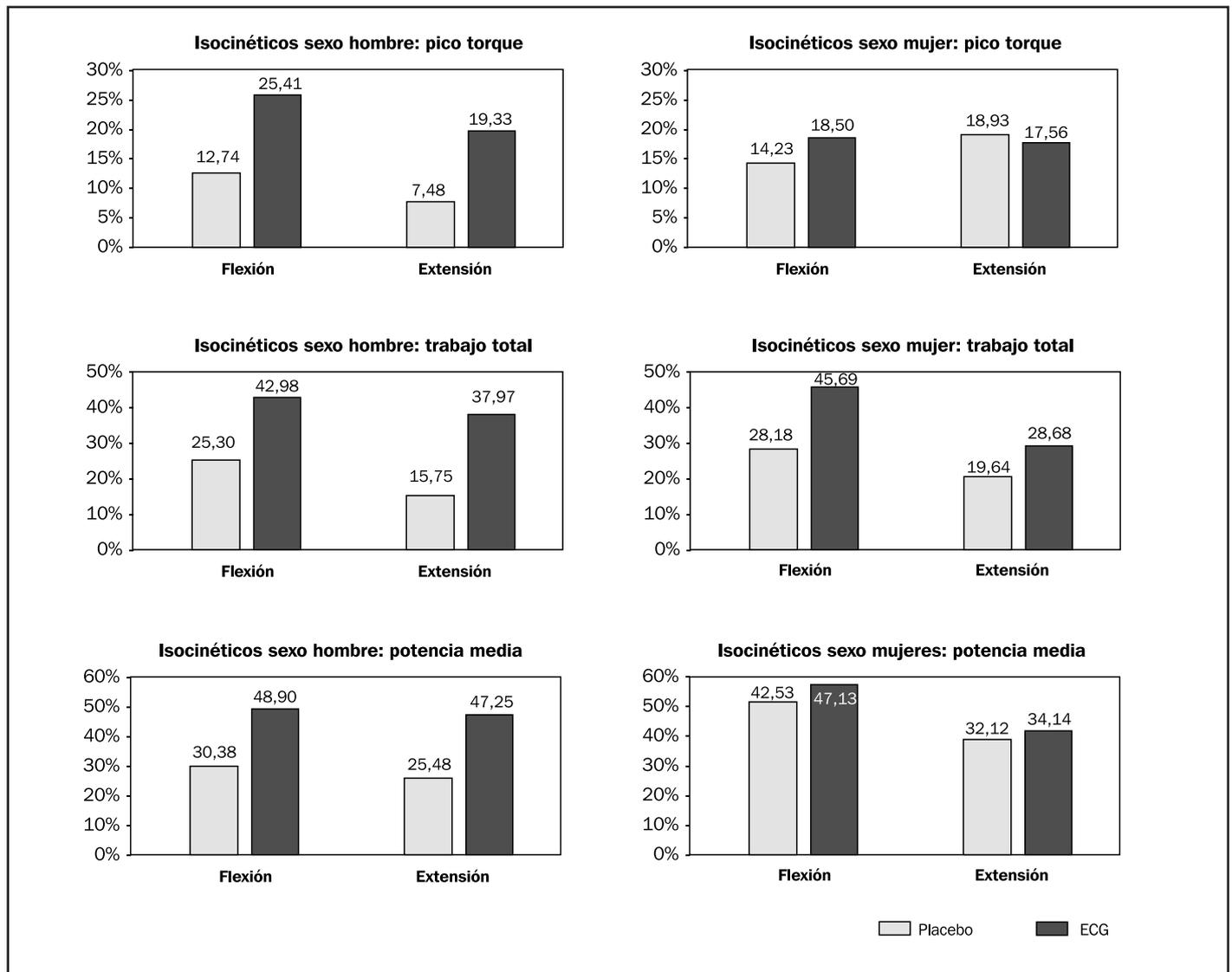
Discusión

Los presentes resultados sugieren que el consumo de ECG puede mejorar deficiencias en la fuerza muscular de la rodilla afectada por OA. En la OA, es muy importante el estado de la musculatura que rodea la articulación y que dará estabilidad a la misma. La musculatura implicada es el músculo cuádriceps, responsable del movimiento de extensión de rodilla, y los músculos isquiotibiales, responsables de la flexión de la rodilla¹⁷. La fuerza muscular varía según sexo y edad, en una población sana las mujeres tienen menor fuerza muscular que los hombres en todos los grupos de edad. La fuerza muscular masculina disminuye

progresivamente y linealmente con la edad, mientras que en el músculo femenino la fuerza disminuye alrededor de los 41 años de edad¹⁸. Kasai y col observaron diferencias de sexo y edad relacionadas con la composición y la calidad muscular. También diferentes estudios han sugerido que la pérdida de la función ovárica asociada con una disminución de las concentraciones de 17β-estradiol circulante indirectamente podría estar asociado con la disminución acelerada de la fuerza muscular después de la menopausia¹⁹. Cambios en las hormonas sexuales que afectan al metabolismo muscular podrían explicar que la respuesta sea mejor en hombres, sin embargo se necesitan más estudios para explicar las razones de estas diferencias entre sexos y también poder proporcionar más información sobre las funciones musculares²⁰.

Las variables de PT, TT y PM pueden ser valoradas a diferentes velocidades angulares. Actualmente en la literatura existe controversia en referencia a las velocidades, pero los fabricantes de los aparatos sugieren recomendaciones en cuanto a la posición y la velocidad que hay que tener en cuenta al realizar la prueba¹¹. En nuestro estudio hemos valorado a una velocidad media (180°/seg) y a una velocidad rápida (240°/SEG), basándonos en el estudio de Martínez Puig¹⁶. El PT y el TT nos permiten

Figura 5. Porcentaje de mejoría clínica en función del sexo y sobre la población ITT.



ver la fuerza de un músculo y como puede mantener esta fuerza en un tiempo de trabajo determinado. Ahora bien, un músculo no sólo debe tener fuerza sino que también debe reaccionar de manera rápida y esto lo podemos ver con la variable PM. En el estudio, podemos observar que después de 12 semanas de la ingesta del yogur suplementado con ECG mejoran las variables isocinéticas y por tanto las capacidades musculares que directamente protegerán la articulación para realizar una correcta funcionalidad de la rodilla.

Desde nuestro conocimiento, la información sobre la importancia clínica en las mejoras de las medidas isocinéticas de la rodilla es escasa. Knapik y Dauty proponen que cuando la comparación entre dos datos de variables isocinéticas es mayor que un 10% se considera generalmente que son funcionalmente importantes^{21,22}. En la población ITT dividida por sexo, este estudio confirma que el yogur desnatado suplementado con un compuesto natural de ECG rico

en AH (80 mg/d) y consumido durante 12 semanas puede mejorar el estado muscular de la rodilla afectada en los hombres que sufren de dolor leve, en comparación con el valor basal de la misma rodilla y a la velocidad de 180°/seg. Concretamente, la mejora clínica es: en el PT de un 25,41% en el músculos isquiotibiales y un 19,33% en el músculo cuádriceps; en el TT de un 42,98% en el músculos isquiotibiales y un 37,97% en el músculo cuádriceps y en la PM de un 48,90% en el músculos isquiotibiales y un 47,25% en el músculo cuádriceps. En general podemos decir que hay una mejora de al menos un 11% en los hombres, en comparación con el grupo control a 180°/seg, obteniendo diferencias estadísticamente significativas en todas las variables isocinéticas en hombres y a la velocidad de 180°/seg. Por lo tanto, la mejora de la fuerza muscular en la articulación de la rodilla afectada que se observó después de la intervención ECG podría sugerir su importancia en la práctica clínica²³.

En relación a la metodología utilizada, cuando se realiza el análisis del estudio hay que tener en cuenta si hablamos de la población ITT o PP. Como dice la guía CONSORT sobre la descripción de un estudio de intervención, el término "intención de tratar modificado" es muy ampliamente utilizado para describir un análisis que excluye los participantes que no se adhieren adecuadamente al protocolo, en particular aquellos que no recibieron una determinada cantidad mínima de la intervención. Sin embargo, la misma guía nos propone que un término alternativo es "por protocolo", en favor de una descripción clara de exactamente quien fue incluido en cada análisis, que se adhieran adecuadamente al protocolo, en particular aquellos que no recibieron una determinada cantidad mínima de la intervención^{24,25}. Ante esto, la mayoría de nuestros resultados y los análisis estadísticos se han realizado con la población PP, a pesar de que también se incluye un apartado donde se analiza una parte de la población ITT.

En el presente estudio las valoraciones musculares se realizaron utilizando un dinamómetro isocinético, que es un método preciso para evaluar la actividad muscular²⁰. Varios artículos en la literatura ponen de manifiesto la importancia de establecer la fiabilidad y la validez de estos aparatos, ya que así se podrá garantizar la valoración precisa del rendimiento muscular⁹. Múltiples estudios han valorado la fiabilidad y validez de los dinamómetros isocinéticos en protocolos de las diferentes articulaciones²⁶⁻²⁹. En nuestro estudio se realizó previamente un procedimiento normalizador de trabajo (PNT) donde se especificaba cada paso para realizar la prueba, de tal manera que todos los fisioterapeutas que realizaban la valoración lo hacían de la misma manera. Realizamos un estudio previo para observar la fiabilidad y validez en la prueba isocinética test-retest en la articulación de la rodilla. Los resultados que obtuvimos con este estudio demostraron que el dinamómetro Biodex System 4 es fiable para la prueba intra-evaluador, como para la prueba inter-evaluador en la valoración isocinética de la articulación de la rodilla.

Actualmente, el estudio del rendimiento muscular parece ser que puede basarse en la valoración isocinética, aunque para la interpretación y descripción de los resultados son necesarios más estudios para que se pueda utilizar como referente un protocolo de valoración³⁰. En nuestro estudio aportamos valores de referencia de PT, TT y PM, de pruebas isocinéticas basales, para la patología de gonalgia leve o OA incipiente de rodilla.

En cuanto al tratamiento con AH, Tashiro y col realizaron un estudio sobre la eficacia de la administración oral de AH, observaron a 60 personas con OA aleatorizadas en dos grupos, uno ingirió AH (200 mg una vez al día) y el otro placebo durante 12 meses. Los sujetos de ambos grupos realizaron cada día, ejercicios de fortalecimiento del músculo cuádriceps. El grupo con AH, tenía tendencia a la mejoría y fue más evidente en sujetos <70 años. El efecto del AH oral sobre la musculatura, fue mejor en el segundo y cuarto mes después del consumo, en los sujetos relativamente más jóvenes³¹.

Balogh y col indican que el AH administrado por vía oral se absorbe y distribuye de forma ubicua en las articulaciones. Resultados en ratas y perros, indicaron que el AH administrado por vía oral se absorbe y distribuye en la piel, los huesos y las articulaciones sinoviales, incluyendo articulaciones de la rodilla, y se mantendría durante períodos prolongados³².

Efectos terapéuticos del AH en pacientes con OA de rodilla no necesariamente requieren la absorción de AH. Un estudio de Asari *et al.*, informaron que un AH de alto peso molecular puede unirse al receptor 4 Toll-like (TLR4) en el epitelio intestinal y ejercer actividad biológica sin ser absorbida; esta unión ha demostrado aumentar la secreción de supresor de citoquinas de señalización 3 (SOCS3), que conduce a la supresión de citoquinas proinflamatorias. Esta unión también suprime la expresión de pleiotrophin que contribuye a la supresión de la inflamación. Los efectos terapéuticos de AH observados en el estudio pueden ser resultado de estos mecanismos, con el AH que queda en los intestinos sin absorción³³.

Otra posibilidad es que el efecto terapéutico del AH se obtiene a través de mecanismos similares a la glucosamina (GlcN). La GlcN es un agente que puede modificar la enfermedad de OA, aunque la eficacia terapéutica y mecanismo de acción siguen siendo controvertidos³⁴.

Souich observó la absorción, distribución y mecanismo de acción de fármacos sintomáticos de acción lenta para la OA (SYSADOA). En su revisión, apoya los datos sobre la absorción oral y la distribución corporal de SYSADOA, y discute su mecanismo de acción. SYSADOA se absorben en el intestino delgado con una biodisponibilidad que van desde 5 a 45% y se acumulan en los tejidos articulares. Se centra en tres compuestos naturales: AH, Sulfato de condroitina (CS) y la GlcN³⁵. El mecanismo de acción del AH y CS difiere en varios aspectos de la GlcN. Al ser moléculas grandes, AH y CS no penetran en condrocitos, sinoviocitos, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, y así provocan el efecto antiinflamatorio mediante la participación de receptores de membrana (CD44, TLR4, y ICAM1), con un efecto dual resultante: impedir a estos receptores participar en los fragmentos de la matriz extracelular, causa de la reacción inflamatoria, y bloquear las vías de transducción de señal activadas por los fragmentos y así disminuir la translocación nuclear de factores de transcripción proinflamatoria. GlcN penetra en las células por medio de transportadores de glucosa. Su efecto primario está asociado a su capacidad de proteínas O-GlcNAcylate y, como consecuencia, modula su actividad, por ejemplo, disminuir la translocación nuclear del NF-κB. GlcN también puede afectar a la transcripción de citoquinas proinflamatorias por mecanismos epigenéticos. Las características del mecanismo de acción apoyan el uso de CS combinado con GlcN, y sugieren que AH y CS serán más eficaces en las fases iniciales de OA³⁶.

En conclusión, es posible determinar que la ingesta de un soporte nutricional con ácido hialurónico (ECG) puede mejorar la fuerza muscular y la funcionalidad de la rodilla con gonalgia leve en la población general, más concretamente en hombres, y prevenir la artrosis de rodilla. Hay que seguir en esta línea para poder establecer protocolos de valoración, mecanismos de acción y tratamiento de esta patología. La confirmación de estos hallazgos en otros grupos de pacientes con gonalgia leve de origen muscular podría ser de valor socioeconómico.

El ECG ha sido aprobado por la Comisión Europea como nuevo ingrediente alimentario (*European Food Safety Authority Journal* 2013).

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses alguno.

Bibliografía

1. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003;81(9):646-56.
2. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1994;84(3):351-8.
3. Kon E, Filardo G, Drobnic M, Madry H, Jelic M, van Dijk N, et al. Non-surgical management of early knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(3):436-49.
4. Llorente F. Potenciación de la rodilla. En: *Potenciación muscular. Jornadas Nacionales de Fisioterapia MAPFRE.* Madrid: Ed. MAPFRE, S.A; 1988. p. 155-71.
5. Slocker A, Segovia JC. Valoración de la fuerza isocinética. En: Segovia JC, López FJ, Legido JC. *Manual de Valoración Funcional. Aspectos clínicos y fisiológicos.* 2ed. Madrid: Ed. Elsevier; 2008. p. 221-33.
6. Huesa F, García J, Vargas J. Dinamometría Isocinética. En: Sánchez I, Ferrero A, Aguilar JJ, Climent JM, Conejero JA, Flórez MT, Peña A, Zambudio R. *Manual SERMEF de Rehabilitación y Medicina Física.* 2ª ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2008. p. 83-8.
7. Jimenez J. Potenciación muscular con aparatos cinesiterápicos-isocinéticos. En: Fundación Mapfre. *Potenciación Muscular.* Madrid: Ed. Mapfre; 1989. p. 63-74.
8. Oman J. La Isocinética en la Rehabilitación. En: Prentice W. *Técnicas de Rehabilitación en la Medicina Deportiva.* 3ª ed. Barcelona: Ed. Paidotribo; 2001. p. 94-106.
9. Orri JU, Darden GI. Technical Report: Reliability and validity of the isam 9000 isokinetic dynamometer. *JSCR.* 2008; 22(1):310-7.
10. Amorim M, Leme LE. Isokinetic dynamometry in elderly women undergoing total knee arthroplasty: a comparative study. *Clinics (Sao Paulo).* 2006;61(3):215-22.
11. Alqaloo RE, Magalhaes LE, Hiroko SA, Jones AN, Natour JA. Isokinetic assessment of the hip muscles in patients with osteoarthritis of the knee. *Clinics.* 2010;65(12):1253-9.
12. Zawadzki J, Bober T, Siemieński A. Validity analysis of the Biodex System 3 dynamometer under static and isokinetic conditions. *Acta Bioeng Biomech.* 2010;12(4):25-32.
13. Fakhari A, Berklund C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta Biomater.* 2013; 9(7):7081-92.
14. Brandt KD, Block JA, Michalski JP, Moreland LW, Caldwell JR, Lavin PT. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;(385):130-43.
15. Balogh L, Polyak A, Mathe D, Kiraly R, Thuroczy J, Terez M, et al. Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs. *J Agric Food Chem.* 2008;56(22):10582-93.
16. Martinez-Puig D, Moller I, Fernandez C, Chetrit C. Efficacy of oral administration of yoghurt supplemented with a preparation containing hyaluronic acid (Mobilee™) in adults with mild joint discomfort: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention study. *Med J Nutrition Metab.* 2013;6:63-8.
17. Hafez AR, Al-Johani AH, Zakaria AR, Al-Ahaideb A, Buragadda S, Melam GR, et al. Treatment of knee osteoarthritis in relation to hamstring and quadriceps strength. *J Phys Ther Sci.* 2013;25:1401-5.
18. Danneskiold-Samsøe B, Bartels EM, Bülow PM, Lund H, Stockmarr A, Holm CC, et al. Isokinetic and isometric muscle strength in a healthy population with special reference to age and gender. *Acta Physiol (Oxf).* 2009;197 Suppl:1-68.
19. Sirola J, Rikkonen T. Muscle performance after the menopause. *J Br Menopause Soc.* 2005;11(2):45-50.
20. Molczyk L, Thigpen LK, Eickhoff J, Goldgar D, Gallagher JC. Reliability of Testing the Knee Extensors and Flexors in Healthy Adult Women Using a Cybex II Isokinetic Dynamometer. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1991;14:37-41.
21. Knapik JJ, Bauman CL, Jones BH, Harris JM, Vaughan L. Preseason strength and flexibility imbalances associated with athletic injuries in female collegiate athletes. *Am J Sports Med.* 1991;19:76-81.
22. Dauty M, Dupré M, Potiron-Josse M, Dubois Ch. Identification of mechanical consequences of jumper's knee by isokinetic concentric torque measurement in elite basketball players. *Isokinet Exerc Sci.* 2007;15:37-41.
23. Leung WC. Balancing statistical and clinical significance in evaluating treatment effects. *Postgrad Med J.* 2001;77:201-4.
24. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2001;134(8):663-94.
25. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2012;10(1):28-55.
26. Tunstall H, Mullineaux DR, Vernon T. Criterion validity of an isokinetic dynamometer to assess shoulder function in tennis players. *Sports Biomech.* 2005;4(1):101-11.
27. Aydoğ E, Aydoğ ST, Cakci A, Doral MN. Reliability of isokinetic ankle inversion- and eversion-strength measurement in neutral foot position, using the Biodex dynamometer. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2004;12(5):478-81.
28. Meeteren JV, Roebroek ME, Stam HJ. Test-retest reliability in isokinetic muscle strength measurements of the shoulder. *J Rehabil Med.* 2002;34(2):91-5.
29. Lund H, Søndergaard K, Zachariassen T, Christensen R, Bülow P, Henriksen M, et al. Learning effect of isokinetic measurements in healthy subjects, and reliability and comparability of Biodex and Lido dynamometers. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2005;25(2):75-82.
30. Nerin MA, Montaña JA, Carrasco L, Martínez Romero JL. Evaluación isocinética de la musculatura flexoextensora de la rodilla en universitarios: estudio preliminar. *Rev S And Traum y Ort.* 2007;24-25:24-31.
31. Tashiro T, Seino S, Sato T, Matsuoka R, Masuda Y, Fukui N. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:167928.
32. Balogh L, Polyak A, Mathe D, Kiraly R, Thuroczy J, Terez M, et al. Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs. *J Agric Food Chem.* 2008;56(22):10582-93.
33. Asari A, Kanemitsu T, Kurihara H. Oral administration of high molecular weight hyaluronan (900 kDa) controls immune system via Toll-like receptor 4 in the intestinal epithelium. *J Biol Chem.* 2010;285:24751-8.
34. Torrent A, Ruhí R, Theodosakis J, Blanco F. Comparison of the efficacy of two products sold as orally-administered hyaluronic acid supplements, ib0004 and id386 on the endogenous in vitro synthesis of hyaluronic acid by human synoviocytes. *Osteoarthr Cartil.* 2009;17:S277-8.
35. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(4):476-99.
36. du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014;142(3):362-74.