

ALSAL<sup>SA</sup>



Volume n° 1  
2019

INTERNATIONAL JOURNAL OF

# EXPERIMENTAL & CLINICAL RESEARCH

---

Efficacia e tollerabilità di  
un'integratore a base di glucosamina,  
condroitina, boswelvia e manganese:  
studio prospettico *open label* in  
pazienti consecutivi affetti da  
gonartrosi di grado medio

*Maurizio Muratore*



EDIZIONE ITALIANA

**Editor in Chief**

Giorgio Lambertenghi Deliliers (Italy)

**Editorial Board**

J. Almeda (Portugal)

A. Arun (Ireland)

M. Basaronoglu (Turkey)

P. Bucher (Switzerland)

F. Cardia Salman (Brazil)

A. Ceriello (Spain)

V. De Leo (Italy)

A.F. De Rose (Italy)

J. Freire de Carvalho (Brazil)

J.C. Kasky (Uk)

M. Kubal (India)

J. Reyes Llorena (Cuba)

M. Miravittles (Spain)

R. Mendez (Puerto Rico)

D. Mona (Switzerland)

G. Popovic (Serbia)

F. Polverino (Usa)

T. Sapundzhieva (Bulgaria)

P. Tonino (Usa)

C. Trompetto (Italy)

E. Volpi (Brazil)

**Editorial Office**

Alberto Salini (Production Manager)

Stefano Salini (Peer Review Manager)

**Editore**

Aisal SA (Ch)

**Norme redazionali per gli Autori**

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile. Il testo dovrà essere editato utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. Gli Autori dovranno effettuare le correzioni ed il riinvio (entro e non oltre 7 giorni dal ricevimento) della prima bozza del lavoro. Gli Autori dovranno ottenere l'autorizzazione di "Copyright" nel caso in cui nel testo sono riportate fotografie, figure, grafici, tabelle od altro materiale iconografico già pubblicato altrove. tale materiale dovrà essere corredato dalla dicitura "per concessione di ..." accompagnato dalla citazione fedele della provenienza.

Il manoscritto dovrebbe essere così composto:  
**Titolo**

- Coinciso e informativo;
- Nome, Cognome degli Autori, istituzione di appartenenza senza abbreviazioni;
- Nome, Cognome, Foto, Indirizzo, Telefono, Fax, E-mail del 1° Autore al quale sarà indirizzata la corrispondenza.

**Introduzione**

- Sintetica ed esauriente per far comprendere lo scopo del manoscritto.

**Parola Chiave**

- È auspicabile indicare un minimo di 3 parole.

**Corpo dell'articolo**

- Il contenuto non può essere inferiore alle 20 cartelle dattiloscritte (2.000 battute

cad.) compresa la bibliografia. L'articolo può essere corredato da iconografie in file ad alta risoluzione (formati: jpg, eps, tif). Le citazioni bibliografiche dovranno essere essenziali ma numerate con il numero arabo (1) secondo ordine di comparsa nel testo.

**Bibliografia**

- Si richiede di consultare e aderire alle indicazioni riportate nel sito *International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References*.

**Avvertenze ai lettori**

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

**Indirizzo per la corrispondenza**

Il materiale da pubblicare va indirizzato a:  
IJE&CR c/o AISAL SA  
Via Giuseppe Corti, 5  
6828 Balerna  
Switzerland

*Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.*



# Efficacia e tollerabilità di un'integratore a base di glucosamina, condroitina, boswelvia e manganese: studio prospettico *open label* in pazienti consecutivi affetti da gonartrosi di grado medio

---

M. MURATORE

---

## Introduzione

La gonartrosi è l'artrosi del ginocchio; una condizione debilitante che colpisce milioni di persone. Si tratta di una malattia degenerativa progressiva in cui la cartilagine articolare, ovvero la "suola" delle articolazioni, tende progressivamente ad usarsi.

Più spesso colpisce soggetti di mezza età e anziani, ma può coinvolgere pazienti più giovani, soprattutto quelli che hanno avuto precedenti interventi o traumi. La lesione progressiva della cartilagine comporta perdita dei movimenti, dolore e, nelle forme più avanzate, deformazione dell'articolazione colpita.

Il ginocchio è costituito da due articolazioni: la femoro-rotulea, fra femore e rotula, e la femoro-tibiale, tra femore e tibia. L'artrosi può colpire in modo e entità variabile entrambe le articolazioni. Se un ginocchio è gravemente danneggiato dall'artrosi, può essere difficile e doloroso svolgere attività semplici, come camminare o salire le scale. A volte si può avvertire dolore semplicemente quando si è seduti o persino sdraiati a letto (Fig. 1).

*Direttore Unità Operativa complessa Reumatologia  
Ospedale V. Fazzi Polo Riabilitativo, San Cesario (Lecce)*

Corresponding Author

*mamuratore@libero.it*

## Key words:

### Cause

Non è sempre possibile identificare una causa specifica e unica dell'artrosi al ginocchio: abitualmente è il risultato di una combinazione di più fattori che alterano l'equilibrio articolare. Tra i più comuni determinanti della gonartrosi si riconoscono:

- **l'età avanzata:** rappresenta il più frequente elemento causale correlato non esclusivamente ad un progressivo invecchiamento delle articolazioni ma alla perdita progressiva delle variegate capacità di fronteggiare la degenerazione articolare;

- **il sovrappeso e l'obesità**; l'eccessivo peso corporeo comporta un rilevante stress meccanico per la cartilagine articolare e contribuisce alla gonartrosi precoce;
- **precedenti traumatismi**; la frattura delle componenti ossee del ginocchio (piatto tibiale o condili femorali), la lesione dei legamenti, così come una storia passata di ripetuti infortuni alle ginocchia;
- **precedenti interventi chirurgici**, in particolare l'asportazione del menisco;
- **le deviazioni e le deformità del ginocchio** sono responsabili di alterata distribuzione dei carichi sulle superfici articolari e usura precoce delle stesse;
- **le malattie reumatiche**, come l'artrite reumatoide, e alcune patologie metaboliche possono determinare nel tempo un quadro di artrosi.

Esiste tuttavia una predisposizione individuale che può sfuggire agli elementi causali elencati. Intervengono infatti fattori familiari e genetici, non ancora esattamente individuati, che contribuiscono allo sviluppo della gonartrosi.

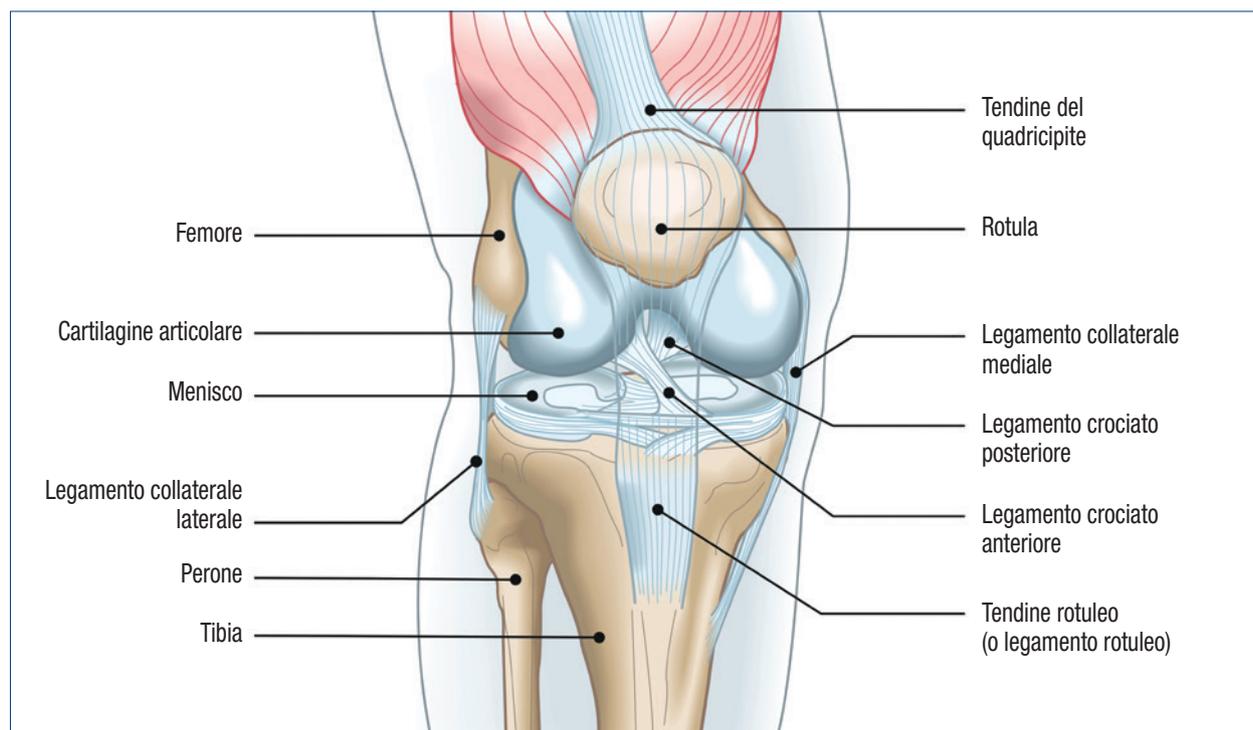
### Sintomi

Il disturbo più frequentemente sperimentato dal paziente affetto da gonartrosi è il dolore. Si caratterizza come un dolore sordo tipo "meccanico": ovvero si manifesta principalmente al movimento e si attenua con il riposo.

Nelle forme iniziali si risveglia dopo prolungata attività dell'articolazione colpita; con l'aggravarsi del quadro artrosico può manifestarsi anche dopo movimenti semplici, come il sollevarsi dalla sedia o scendere dall'automobile. Più raramente è acuto, intenso e persistente anche a riposo. Il dolore si accompagna ad altre manifestazioni soggettive, fra cui le più frequenti e rilevanti per il paziente sono la rigidità, ovvero la sensazione di impaccio nel movimento, e il gonfiore. La tumefazione articolare può essere correlata alla progressiva deformità dell'articolazione ad un versamento articolare, ovvero ad un'eccessiva produzione di liquido sinoviale.

### Diagnosi

Il percorso diagnostico che consente l'individuazione della gonartrosi prevede l'anamnesi, ovvero il racconto dei distur-



**Figura 1** - Articolazione del ginocchio.

bi riferiti dal paziente, e lo studio del ginocchio attraverso l'esame obiettivo condotto dallo specialista in corso di visita. L'iter prosegue con gli esami strumentali mirati. Senza dubbio, l'esame radiografico è il più utile tra gli esami strumentali non solo per la diagnosi ma anche per la valutazione del grado della gonartrosi. La risonanza magnetica nucleare è un esame di secondo livello: consente di studiare il grado di usura delle strutture articolari, la degenerazione dei menischi e della cartilagine con maggiore definizione e chiarire l'entità della degenerazione e dell'assottigliamento a carico delle cartilagini di un'articolazione. È dunque da riservarsi ai pazienti più giovani con dolore intermittente e disturbi meno insistenti.

## Cura e Trattamenti

Le strategie di cura della gonartrosi agiscono su due livelli:

- il controllo del dolore;
- il ripristino della funzione.

Tra i trattamenti conservativi per la gonartrosi, rientrano le misure di carattere generale, quali la riduzione del peso corporeo e la ginnastica con lo scopo di rinforzare la muscolatura che stabilizza il ginocchio e migliorare la mobilità articolare. La somministrazione di farmaci antidolorifici e farmaci antinfiammatori non steroidei fornisce risultati apprezzabili. Una menzione a parte merita la terapia infiltrativa, ovvero la somministrazione di farmaci e/o agenti terapeutici direttamente in sede articolare attraverso iniezioni effettuate dallo specialista. L'acido ialuronico esercita invece una duplice azione: agisce sulla diminuzione della sintomatologia dolorosa e possiede anche effetto di visco-supplementazione, ossia lubrificazione dell'articolazione stessa e protezione nelle condizioni di carico.

Le cellule staminali hanno dimostrato negli studi *in vitro* di stimolare la rigenerazione dei tessuti articolari, in quanto si dividono per dare origine a cellule che si differenziano come cellule dei tessuti connettivi; nella terapia infiltrativa hanno anche effetti antinfiammatori.

Se i trattamenti conservativi non apportano benefici, si può prendere in considerazione l'intervento chirurgico di sostituzione protesica del ginocchio ovvero l'impianto di una protesi articolare di ginocchio.

L'intervento di sostituzione protesica del ginocchio è una procedura efficace e relativamente sicura per alleviare il dolore, correggere la deformità delle gambe, e per aiutare il paziente a riprendere le normali attività della vita quotidiana senza più dolore.

L'indicazione per la chirurgia si basa sul dolore di un paziente e la sua disabilità, non esclusivamente sull'età. La valutazione individualizzata operata dal chirurgo ortopedico, può identificare il paziente candidato all'intervento ed in cui la protesi di ginocchio si rivela essere efficace nel ripristino della funzione del ginocchio libera da dolore.

## I Nutraceutici

I Nutraceutici sono alimenti che, grazie al contenuto di particolari costituenti, sono in grado di rivendicare un effetto benefico svolto su una specifica funzione dell'organismo. I nutraceutici possono essere utilizzati per, ritardare il processo di invecchiamento e/o, prevenire le malattie croniche. I nutraceutici hanno ricevuto un notevole interesse a causa dei loro effetti nutrizionali, di sicurezza di impiego e terapeutici. Studi recenti hanno mostrato risultati promettenti per questi composti in varie aree patologiche come il diabete, l'aterosclerosi, le malattie cardiovascolari e i disturbi neurologici e dell'osso.

L'osteartrosi è la forma più comune di artrite e rappresenta una delle cause principali di dolore e disabilità nell'anziano. È caratterizzata da danno della cartilagine articolare con rimodellamento osseo e, in alcuni casi, da sinovite. L'osteartrosi sintomatica può determinare dolore articolare, limitazione dei movimenti, instabilità motoria e disabilità.

La malattia tende a colpire soprattutto le ginocchia, la colonna vertebrale, le articolazioni dell'anca e della mano. Il suo decorso è variabile, potendo assumere carattere cronico o manifestarsi con episodi acuti a volte autolimitanti. Il dolore artrosico, in modo caratteristico, peggiora con il carico e con l'attività e migliora con il riposo.

La terapia dell'osteartrosi comprende sia provvedimenti non farmacologici (perdita di peso, fisioterapia) che farmacologici (analgesici/antinfiammatori non steroidei) e si pone come obiettivo il sollievo dei sintomi (dolore, rigidità

articolare) e la conservazione/ripristino ove possibile della funzionalità della/e articolazione/i colpita/e.

Attualmente, l'uso di nutraceutici sembra essere una buona opzione per trattare o gestire l'OA, perché assunti per via orale, ben tollerati e sicuri.

L'integratore in studio; una bustina 3,5 gr contiene:

1. Bosliq 200 mg
2. Glucosamina 500 mg Condrotettore
3. Condroitina 400 mg Condrotettore
4. Manganese 1 mg pari al 50% del VNR.

### **BOSLIQ (*Boswellia*)**

La *boswellia* (*Boswellia serrata*) appartiene alla famiglia delle *Burseraceae*. Nota per le proprietà antinfiammatorie e analgesiche naturali, è utile per dolori muscolari, reumatismi, artrite e artrosi.

#### *Proprietà della boswellia*

Dal tronco e dai rametti della *boswellia* si estrae una gommoresina ricca in acidi boswellici, acidi tetraciclici e polisaccaridi in grado di svolgere una potente azione antinfiammatoria e analgesica su diverse patologie del sistema osteoarticolare. Questa azione si manifesta attraverso una riduzione del dolore e del gonfiore, e il miglioramento delle motilità delle articolazioni. Questi principi attivi, infatti, ostacolano l'azione di un enzima (5-lipossigenasi) responsabile della produzione di sostanze che facilitano i processi infiammatori. Inoltre, sono in grado di inibire le elastasi, enzimi fortemente distruttivi, che attaccano e deteriorano la parte elastica dei tessuti nei quali è in corso un processo infiammatorio; e di impedire l'infiltrazione dei leucociti polimorfonucleati, che contribuiscono alla distruzione del tessuto connettivo.

Per questa azione antinfiammatoria, la *boswellia* è impiegata con successo nel trattamento dell'artrite, dell'osteoartrite e dell'artrite reumatoide, senza presentare gli effetti collaterali sulla mucosa gastrica dei farmaci dall'azione simile, impiegati tradizionalmente nella cura di questi disturbi. Il suo utilizzo è consigliato nel trattamento di infiammazioni locali, disturbi degenerativi delle articolazioni, ridotte capacità motorie mattutine, dolori muscolari, reumatismi, artrosi, infiammazione dei tessuti molli come tendiniti, miositi, fibro-

mialgia. Per uso esterno si può trovare come ingrediente di pomate e unguenti da spalmare sulle articolazioni doloranti.

### **Glucosamina e Condroitin solfato**

Negli ultimi anni, accanto alla terapia farmacologica si è diffuso l'impiego di "condrotettori" quali la glucosamina ed il condroitin solfato.

La glucosamina ed il condroitin solfato sono polisaccaridi ad alto peso molecolare (glicosaminoglicani), che rientrano tra i componenti costitutivi essenziali della cartilagine articolare. *In vitro*, la glucosamina si è dimostrata in grado di modificare il metabolismo dei condrociti (le cellule che producono le componenti della cartilagine) e di svolgere una funzione immunomodulatrice, azione che porterebbe a una riduzione dell'infiammazione.

Il condroitin solfato in condizioni fisiologiche, contribuisce alla elasticità della cartilagine e ne inibisce la degradazione da parte degli enzimi elastasi e ialuronidasi. L'associazione avrebbe, pertanto, una funzione sinergica nel rallentare la progressione del danno articolare. In base a questi presupposti ne è stato proposto l'impiego nell'osteoartrite.

### **Manganese**

Il manganese è un oligoelemento, il cui simbolo chimico nella tavola periodica corrisponde a Mn (numero atomico: 25); stiamo parlando di un elemento essenziale per ogni specie animale, coinvolto in molti processi enzimatici di rilevante importanza. Il manganese possiede numerose funzioni metaboliche, tra queste citiamo:

1. Attivatore enzimatico
2. Costituente metallo-enzimatico di:
  - Arginasi, che suddivide l'aminoacido arginina in L-ornitina e urea
  - Piruvato carbossilasi, molecola coinvolta nella gluconeogenesi
  - Glutamina sintetasi, catalizzatore dell'amminoacido glutamina (a partire dal glutammato)
  - Superossido dismutasi mitocondriale, quale antiossidante dello ione superossido.

#### *Ruolo biologico del manganese*

Il manganese partecipa attivamente a numerosi meccani-

smi biologici utili all'equilibrio della salute: coagulazione, attività tiroidea, fertilità, sistema immunitario, colesterolo, glicemia, formazione delle ossa ecc. Peraltro, il ruolo biologico del manganese in alcuni sistemi dell'organismo merita di essere approfondito.

Come accennato, il manganese sembra intervenire positivamente nel sistema immunitario, al fine di promuovere la sintesi di numerosi anticorpi; anche i meccanismi della riproduzione sembrano essere, in qualche modo, strettamente correlati alla quantità di manganese nel sangue: la carenza di questo minerale, infatti, pare responsabile di una ipotetica diminuzione della fertilità. Ancora, la carenza di manganese durante la gravidanza potrebbe avere riscontri negativi sullo sviluppo delle ossa del nascituro, aumentando il rischio di malformazioni e/o anomalie ossee.

Un giusto tasso ematico di manganese è utilissimo per tenere sotto controllo gli attacchi epilettici: non a caso, nel sangue di pazienti – soprattutto infanti – malati di epilessia si osservano spesso quantità minime di manganese; ciò fa pensare che un giusto apporto di manganese sia utile per prevenire l'epilessia o diminuire la frequenza e l'intensità delle crisi epilettiche.

## Obiettivi

In questo studio si è voluto valutare l'effetto dell'impiego di XX in pazienti affetti da gonartrosi di grado medio.

## Disegno dello studio

Studio clinico di confronto *open label* in pazienti consecutivi.

## Materiali e Metodi

**End-point Primario:** Valutazione dell'efficacia e della tollerabilità di XX in associazione a FANs sui parametri artrosici sotto definiti.

**End-point Secondario:** Qualità di vita e Tollerabilità.

## Criteri di Inclusione

Sono stati inclusi 40 pazienti maschi e femmine di età compresa tra 45-79 anni affetti da artrosi del ginocchio di Grado 2-3 secondo la classificazione di Kellgren-Lawrence e divisi in due gruppi di trattamento:

### Gruppo A Fans vs Gruppo B Fans+Integratore

Classificazione di Kellgren-Lawrence

- **Grado 0:** non modificazioni artrosiche;
- **Grado 1:** dubbio restringimento dello spazio articolare e diminuita formazione di osteofiti;
- **Grado 2:** minime alterazioni, definita formazione di osteofiti e possibile restringimento dello spazio articolare;
- **Grado 3:** moderate multiple formazioni osteofitiche, definito restringimento dello spazio articolare e qualche sclerosi ossea;
- **Grado 4:** severo restringimento dello spazio articolare con marcata sclerosi, definita deformazione ossea, ampi osteofiti.

Il grado di severità della malattia e l'efficacia dei trattamenti sono stati misurati al basale e dopo 4, 12 e 24 settimane mediante la scala WOMAC per la valutazione della riduzione del dolore e della funzionalità articolare. Questa ultima parte del questionario indaga l'intensità del sintomo "dolore" presente nel paziente nel compiere diverse attività (Tab. 1). Durata del trattamento 6 mesi.

I pazienti hanno assunto:

- **Gruppo A:** trattamento i con Ibuprofene 600 mg per os, ogni 8 ore, la prima settimana di ogni mese.
- **Gruppo B:** Integratore 2 bustine/die +Ibuprofene -600 mg per os, ogni 8 ore, la prima settimana di ogni mese.

Sono stati valutati a 4, 12 e 24 settimane il miglioramento del dolore (punteggio WOMAC e Scala VAS) e la tollerabilità del trattamento, mediante registrazione degli eventuali effetti indesiderati.

È stato utilizzato L'SF36 che è un questionario generico sulla qualità di vita nel senso che non è specifico per patologia, età o terapia e valuta la percezione soggettiva dell'individuo relativamente a concetti di salute legati a livelli di attività e benessere.

Esso contiene 8 scale a quesito multiplo denominate: AF (Attività fisica), RF (Ruolo e salute fisica), DF (Dolore fisico),

CHE INTENSITÀ DI DOLORE PROVA?	Nessuno	Leggero	Moderato	Forte	Estrema
1 - Camminando su una superficie piana	<input type="checkbox"/>				
2 - Salendo o scendendo le scale	<input type="checkbox"/>				
3 - A letto, durante il sonno notturno (interferisce con il sonno)	<input type="checkbox"/>				
4 - Da seduto o in posizione supina	<input type="checkbox"/>				
5 - Stando in piedi, in posizione eretta?	<input type="checkbox"/>				

Tabella 1 - Punteggio Womac.

SG (Salute in generale), VT (Vitalità); AS (Attività sociali), RE (Ruolo e stato emotivo), SM (Salute mentale). I valori verso l'alto di queste scale sono indicatori di benessere, sono ovviamente di significato contrario i bassi punteggi.

### Statistica

Le statistiche descrittive hanno incluso tabelle di frequenza, medie e deviazioni standard (SD). Tra le proporzioni sono stati usati i test esatti di Chi-Square e Fisher per verificare il significato statistico.

Il test t o test Wilcoxon non parametrico sono stati eseguiti per variabili continue.

### Risultati

Il punteggio WOMAC medio basale dei pazienti inseriti era di 9,3 nel Gruppo A e di 8,8 punti nel Gruppo B.

Tutti i pazienti hanno mostrato una riduzione nel punteggio medio totale WOMAC rispetto al punteggio "basale" alle settimane 4 e 12 con un maggior effetto di riduzione nel gruppo B di combinazione (Fans+Integratore).

La differenza registrata era statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ) alla settimana 12. A 24 settimane la maggior efficacia antidolorifica del Gruppo B si è confermata in maniera ancora più significativa ( $p < 0.01$ ) (Fig. 2)

Il punteggio medio della scala VAS era 9,8 per il gruppo A

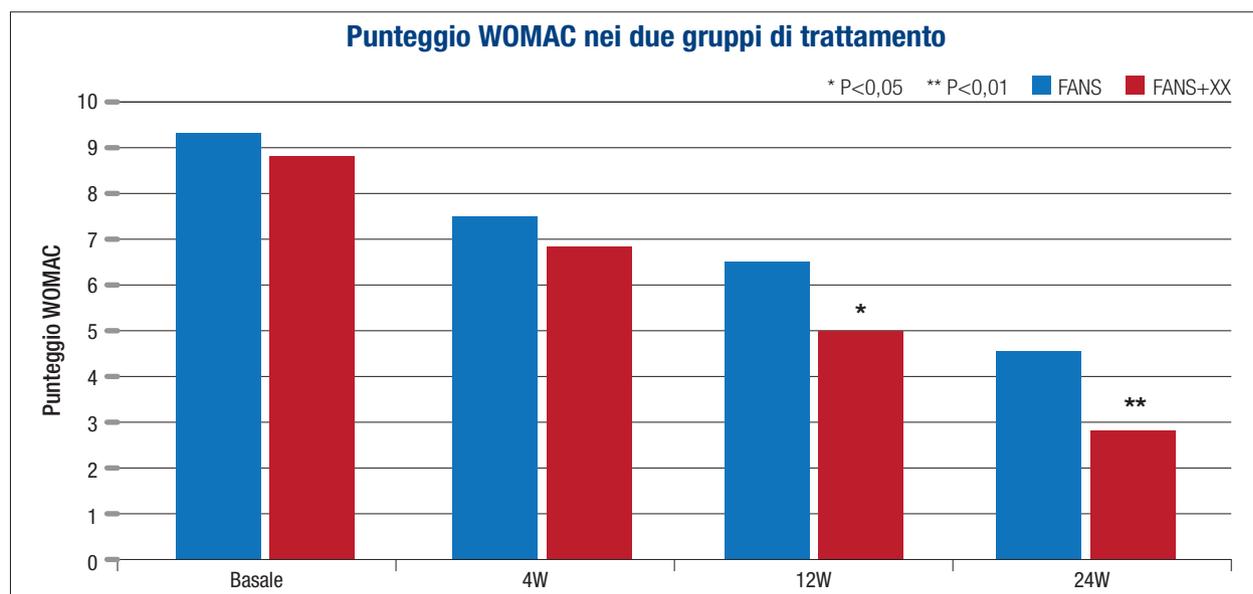


Figura 2 - Variazioni punteggio medio Womac.

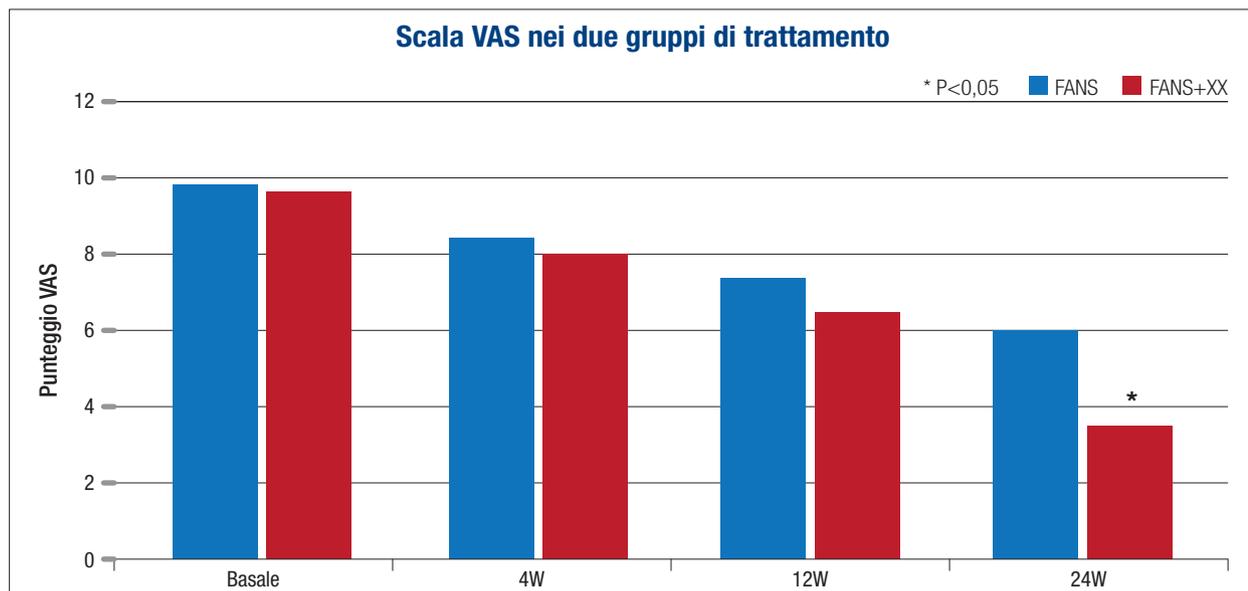


Figura 3 - Variazioni punteggio VAS.

e 9,6 per il gruppo B. Tutti i pazienti hanno mostrato una riduzione nel punteggio medio totale della scala VAS rispetto al punteggio “basale” alle settimane 4 e 12 con un maggior effetto di riduzione nel gruppo B di combinazione (Fans+ Integratore). A 24 settimane la maggior efficacia antidolorifica del Gruppo B si è confermata in maniera significativa ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3).

### SF36 Risultati

L'80 % dei pazienti trattati ha dichiarato un miglioramento dello stato generale di salute al questionario SF36. Il 12% sono risultati stabili, mentre 2 pazienti nel gruppo A (Fans) e 1 paziente del Gruppo B (Fans +Integratore) hanno interrotto la terapia per effetti gastrointestinali. (Fig. 4)

### Discussione

La terapia dell'osteoartrosi comprende sia provvedimenti non farmacologici (perdita di peso, fisioterapia) che farmacologici (analgesici/antinfiammatori non steroidei) e si pone come obiettivo il sollievo dei sintomi (dolore, rigidità artico-

lare) e la conservazione/ripristino ove possibile della funzionalità della/e articolazione/i colpita/e.

Attualmente, l'uso di nutraceutici sembra essere una buona opzione per trattare da soli o in associazione la gonartrosi, perché assunti per via orale, ben tollerati e sicuri.

Integratore a base di: glucosamina, condroitina, boswelvia e manganese.

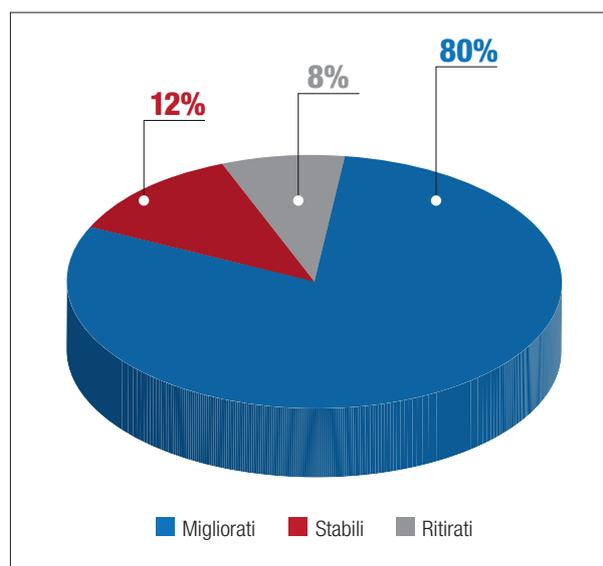


Figura 4 - Andamento complessivo questionario SF36 nei due gruppi.

Somministrato in associazione a FANS per 6 mesi in pazienti con gonartrosi di grado medio ha determinato una sensibile e significativa riduzione del sintomo dolore dopo 12 e 24 settimane dall'inizio del trattamento, che è risultato molto ben

tollerato e sicuro. Migliorata la qualità di vita dei pazienti valutata con SF36. Questo Integratore si pone quindi da solo o in associazione a farmaci antinfiammatori quale nutraceutico di elezione in pazienti con malattia gonartrosica moderata.

## Bibliografia

- Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015; 350:
- Goh SL, Persson MSM, Stocks J, et al. Relative Efficacy of Different Exercises for Pain, Function, Performance and Quality of Life in Knee and Hip Osteoarthritis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Sports Med*. 2019;49(5):743-761.
- Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1: CD005614. Published 2015 Jan 28.
- Regnaud JP, Lefevre-Colau MM, Trinquart L, et al. High-intensity versus low-intensity physical activity or exercise in people with hip or knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10): CD010203. Published 2015 Oct 29.
- Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):170.
- Timental-Mendía M, Sánchez-García A, Vilchez-Cavazos F, Acosta-Olivo CA, Peña-Martínez VM, Simental-Mendía LE. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int*. 2018;38(8):1413-1428.
- Zeng C, Wei J, Li H, et al. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep*. 2015;5: 16827. Published 2015 Nov 18.
- Yu G, Xiang W, Zhang T, Zeng L, Yang K, Li J. Effectiveness of Boswellia and Boswellia extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):225. Published 2020 Jul 17. doi:10.1186/s12906-020-02985-6
- Yu, Ganpeng et al. "Effectiveness of Boswellia and Boswellia extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis." *BMC complementary medicine and therapies* vol. 20,1 225. 17 Jul. 2020, doi:10.1186/s12906-020-02985-6
- Bannuru RR, Osani MC, Al-Eid F, Wang C. Efficacy of curcumin and Boswellia for knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):416-429. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.03.001
- Maffei ME (2017) BosLiq®-AKBA e BosLiq®-BA. Estratti di Boswellia sacra e Boswellia serrata con un alto contenuto di acidi boswellici e diterpeni L'integratore Nutrizionale. 20:56-58
- Nishito Y, Tsuji N, Fujishiro H, et al. Direct Comparison of Manganese Detoxification/Efflux Proteins and Molecular Characterization of ZnT10 Protein as a Manganese Transporter. *J Biol Chem*. 2016;291(28):14773-14787. doi:10.1074/jbc.M116.728014
- Direct Comparison of Manganese Detoxification/Efflux Proteins and Molecular Characterization of ZnT10 Protein as a Manganese Transporter. *The Journal of biological chemistry*, 291(28), 14773–14787. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.728014>.



**ADV**



