

# EFFICACIA E SICUREZZA DEI CURCUMINOIDI NELL'ALLEVIARE IL DOLORE E LA DISFUNZIONE NEL L'ARTROSI DEL GINOCCHIO: UNA REVISIONE SISTEMATICA E UNA META-ANALISI DI STUDI RANDOMIZZATI CONTROLLATI.

## Studio scientifico

Jie Feng, Zhao Li, Linling Tian, Panyun Mu, Yimei Hu, Feng Xiong & Xu Ma  
*BMC Complementary Medicine and Therapies* volume 22, Article number: 276 (2022)

I curcuminoidi sono i principali composti bioattivi forniti dalla curcuma, nello specifico dalla *Curcuma longa*, una radice di una pianta erbacea utilizzata da sempre nella medicina tradizionale ayurvedica per il trattamento del dolore e dell'infiammazione. Diversi studi randomizzati controllati hanno mostrato gli effetti dei curcuminoidi nell'osteoartrosi (OA), con risultati eterogenei. Pertanto, questa revisione sistematica con meta-analisi mira a definire e valutare in maniera netta e rigorosa l'efficacia e la sicurezza dei curcuminoidi nel trattamento dell'OA.

Sono stati analizzati un totale di 15 studi che includevano 1670 pazienti che dimostravano come i curcuminoidi fossero significativamente più efficaci del placebo nell'alleviare il dolore, la funzione e la rigidità. Inoltre, veniva dimostrato come i curcuminoidi non fossero inferiori agli antinfiammatori non steroidei nell'alleviare il dolore e migliorare la funzionalità. Inoltre, il trattamento con curcuminoidi non aumentava significativamente l'incidenza di eventi avversi rispetto al placebo. Gli studi inclusi nell'analisi hanno utilizzato dosi comprese tra 250 e 500 mg al giorno di somministrazione di curcuminoidi per i periodi di trattamento.

### ABSTRACT

I curcuminoidi (CUR) sono i composti principali della *Curcuma longa* L. [Zingiberaceae] (CL), una pianta erbacea utilizzata nell'Asia orientale per alleviare il dolore e l'infiammazione. Finora, gli effetti terapeutici dei CUR per l'osteoartrosi del ginocchio (OA) sono rimasti incerti a causa del fatto che i numerosi studi venivano condotti somministrando curcuminoidi ma sempre in associazione con altri composti e mai da soli. Pertanto, in questa revisione sistematica sono stati scelti criteri di valutazione molto rigorosi per decretare l'efficacia e la sicurezza dei CUR da soli nel trattamento dell'artrosi del ginocchio.

## METODI

Una serie di banche dati è stata presa in considerazione per studi randomizzati controllati (RCT) che valutassero l'efficacia e la sicurezza dei CUR per l'artrosi del ginocchio. Gli esiti clinici sono stati valutati utilizzando la meta-analisi e la minimal clinical important difference (MCID) sia per la significatività statistica che clinica. La MCID rappresenta il più piccolo cambiamento nell'esito di un trattamento che è rilevante per il paziente e che può giustificare un cambio nella gestione del paziente stesso.

## RISULTATI

Sono stati inclusi e presi in considerazione quindici studi con 1670 pazienti. I CUR sono stati significativamente più efficaci del placebo nei miglioramenti della VAS per il dolore (WMD: -1,77, IC 95%: -2,44 a -1,09), punteggio totale WOMAC (WMD: -7,06, IC 95%: -12,27 a -1,84), Punteggio del dolore WOMAC (WMD: -1,42, IC 95%: -2,41 a -0,43), Punteggio funzionale WOMAC (WMD: -5,04, IC 95%: -7,65 a -2,43) e Punteggio della rigidità WOMAC (WMD: -0,54, IC 95%: -1,03 a -0,05). Contemporaneamente, i CUR non erano inferiori ai FANS nell'apportare miglioramenti relativamente al dolore e alla funzionalità. Inoltre, i CUR non hanno aumentato significativamente l'incidenza di eventi avversi (AE) rispetto al placebo (RR: 1,03, IC 95%: da 0,69 a 1,53, P=0,899, I<sup>2</sup>=23,7%) e ai FANS (RR: 0,71 ±0,65, 95% IC: 0,57 0,41 a 0,90 1,03).

## CONCLUSIONI

Ci si può aspettare che i CUR da soli riescano a svolgere una forte azione analgesica e funzionale per i pazienti con OA del ginocchio sintomatica a breve termine, senza indurre un aumento degli eventi avversi ovvero controindicazioni. Tuttavia sono necessari ulteriori studi di alta qualità con la somministrazione di dosaggi diversi di curcuminoidi per ottenere quello che rappresenta il dosaggio ottimale che garantisca sicurezza ed efficacia a lungo termine dei CUR stessi per i pazienti con OA del ginocchio sintomatica.

## INTRODUZIONE

L'artrosi del ginocchio (OA) è una delle malattie articolari irreversibili più diffuse a livello globale e si presenta con caratteristiche quali difetto cartilagineo incrementale e restringimento dello spazio articolare. Circa l'11,8% al 12,7% della popolazione mondiale è affetto da OA del ginocchio, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità [1]. Ad esempio in Cina, il numero di pazienti affetti da OA è quasi aumentato di 2,35 volte negli ultimi tre decenni e circa 61,2 milioni di individui hanno sofferto di OA sintomatica nel 2017, con una percentuale di OA lieve, moderata e grave rispettivamente del 47%, 35,9% e 17,1% [2]. Nonostante l'elevata prevalenza di OA del ginocchio, non sono ancora stati sviluppati interventi efficaci e permanenti per arrestare o invertire la progressione degenerativa [3]. L'infiammazione cronica intra-articolare accompagnata da dolore e disfunzione articolare è la principale caratteristica patologica dell'OA del ginocchio, che richiede una gestione a lungo termine. Le farmacoterapie ampiamente applicate si basano

sull'utilizzo dell'antinfiammatorio per la riduzione del dolore ricorrendo limitatamente al solo paracetamolo oppure ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) [4]. Mentre i farmaci convenzionali hanno solo un effetto marginale sul dolore, senza alcun impatto significativo sulla funzione articolare. Anche gli eventi avversi (AE) ovvero le controindicazioni che possono coinvolgere i sistemi digerente e cardiovascolare limitano la fattibilità della somministrazione a lungo termine dei FANS [5,6,7]. Pertanto, l'esplorazione di opzioni alternative con buoni profili di sicurezza ed efficacia per l'OA del ginocchio è stata approfondita nella fitoterapia tradizionale [8,9,10]. In particolare, la curcumina, estratta dal rizoma di *Curcuma longa* L. [Zingiberaceae] (CL), è un estratto botanico con proprietà cliniche promettenti [11]. I composti quali curcumina, bisdemetossicurcumina, demetossicurcumina e ciclocurcumina indicati collettivamente come curcuminoidi (CUR) [12], costituiscono le molecole principali della CL, una pianta erboristica utilizzata nell'Asia orientale per alleviare il dolore e l'infiammazione. I CUR sono polifenoli naturali che hanno dimostrato di essere in grado di esercitare effetti antinfiammatori e antiossidanti in studi in vivo e in vitro regolando la via di segnalazione del fattore nucleare kappa-B (NF- $\kappa$ B) correlata all'infiammazione, eliminando i radicali liberi e inibendo l'attività di enzimi, come la cicloossigenasi-2 (COX-2), la 5-lipossigenasi (5-LOX) e l'ossido nitrico sintasi (NOS), che esacerbano lo stress ossidativo nella condizione di OA [13, 14, 15]. I normali FANS sono di fondamentale importanza per la sicurezza a causa dell'inibizione simultanea degli enzimi COX-1 e COX-2 nell'artrite, mentre i CUR possono ridurre tendenzialmente la sintesi di COX-2 [16], il che può portare a migliori profili di sicurezza. Inoltre, i CUR mostrano proprietà condroprotettive stimolando la sintesi della matrice extracellulare, sottoregolando la sintesi delle metalloproteinasi della matrice (MMP) [17]. E i CUR hanno inoltre dimostrato di rallentare il progresso della contrattura articolare inibendo la proliferazione dei miofibroblasti dalla capsula articolare [18]. Considerando che la fisiopatologia dell'OA del ginocchio è caratterizzata da infiammazione e degenerazione con sintomi prominenti di dolore e disfunzione, alleviare l'infiammazione locale e lo stress ossidativo, stimolare la rigenerazione della cartilagine e ritardare la contrattura articolare può essere favorevole alla condizione e i CUR rappresentano quindi un trattamento interessante e una valida alternativa per l'OA del ginocchio. Diversi studi sugli animali hanno valutato l'efficacia dei CUR somministrati tramite trasportatori di farmaci su scala nanometrica per l'OA del ginocchio, dimostrando che i CUR hanno una potente attività antinfiammatoria e antiartritica, sia con che senza materiali biologici [19, 20, 21, 22, 23]. Sebbene gli studi preclinici abbiano rivelato risultati promettenti, l'efficacia clinica, la sicurezza, il dosaggio e la durata del trattamento dei CUR per l'artrosi del ginocchio rimangono ancora da definire in modo definitivo. Finora, gli effetti terapeutici dei CUR per l'osteoartrosi del ginocchio (OA) dimostrati in più revisioni sono rimasti incerti a causa del fatto che non venivano mai somministrati i CUR da soli ma sempre in associazione ad altre molecole [8, 24, 25, 26]. Di conseguenza, con questa revisione sistemica con meta-analisi si è cercato di riassumere le prove ottenute fino ad oggi sull'efficacia clinica dei CUR da soli nell'alleviare il dolore e la disfunzione dell'artrosi del ginocchio.

## DISCUSSIONE

Il risultato principale di questo studio è stato dimostrare che i CUR fossero associati a una migliore efficacia rispetto al placebo e non inferiori ai FANS in termini di riduzione del dolore e miglioramento funzionale per l'artrosi del ginocchio. Le analisi hanno rilevato che i CUR erano più efficaci del placebo nel miglioramento della VAS per il dolore, del punteggio totale WOMAC, del punteggio del dolore WOMAC, del punteggio della funzione WOMAC e del punteggio della rigidità WOMAC, mentre non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra CUR e FANS. È stato utilizzato l'MCID come soglia in questa meta-analisi per valutare il significato clinico della differenza tra CUR e gruppi di controllo, invece di fare affidamento esclusivamente sulla significatività statistica. L'MCID può essere calcolato con metodi basati sull'ancoraggio e sulla distribuzione, è stato applicato il metodo basato sull'ancoraggio per impostare la soglia al 20% sulla base di ricerche precedenti [27, 33, 34, 35, 36]. Il test di significatività dei benefici clinici ha rilevato che solo la VAS per il dolore e il punteggio totale WOMAC hanno raggiunto la significatività clinica superando il loro MCID, mentre il punteggio del dolore WOMAC, il punteggio della funzione WOMAC e il punteggio della rigidità WOMAC no. È stato anche scoperto che i CUR non hanno indotto un aumento degli eventi avversi rispetto al placebo e ai FANS. L'incidenza totale di eventi avversi nei CUR e nei gruppi di controllo è stata del 25,06% e del 35,57%. Diarrea e/o costipazione e mal di stomaco (5,8% e 8,17%) sono stati gli eventi avversi lievi più frequenti rispettivamente nei CUR e nei gruppi di controllo. Il dolore e la disfunzione erano le cause principali per l'uso di cure mediche per l'artrosi del ginocchio [73]. Sono in fase di sviluppo nuovi trattamenti modificanti la malattia mirati al processo patologico dell'OA per risolvere il problema terapeutico dei farmaci che alleviano i sintomi (antidolorifici o FANS) [74]. Tra questi, i CUR hanno attirato molta attenzione di ricercatori medici e clinici [8, 9, 10]. È stato dimostrato che i CUR possiedono effetti terapeutici sull'OA del ginocchio grazie alle loro proprietà antinfiammatorie e antiossidanti [15]. La regolazione delle vie correlate all'infiammazione e al catabolismo è il principale meccanismo alla base delle proprietà antinfiammatorie e condroprotettive dei CUR [75]. I CUR mostrano un effetto anti-apoptotico e antiossidante sui condrociti e inducono la proliferazione condrogenica delle cellule staminali mesenchimali. Finora, molti studi preclinici e clinici [76] hanno identificato i CUR come efficaci per il trattamento dell'OA del ginocchio. Numerosi studi si sono concentrati sui metodi per ottimizzare la farmacocinetica dei CUR [77]. Tra gli studi inclusi, dieci hanno utilizzato CUR biodisponibili, come nanocurcumina [61, 70, 71], complessi CUR liposomiali [58, 67] e così via, mentre gli altri cinque hanno utilizzato estratti puri di CL. Teoricamente, i CUR bio-ottimizzati dovrebbero essere superiori agli estratti puri data la loro maggiore capacità di assorbimento e il minore metabolismo [77]. Secondo questo studio, è stato scoperto che il risultato del sottogruppo degli estratti bio-ottimizzati è aumentato fino a superare l'MCID del punteggio del dolore WOMAC, ma il risultato del sottogruppo degli estratti puri non era né statisticamente né clinicamente significativo. Inoltre, le dimensioni dell'effetto di entrambi i punteggi della VAS per il dolore e della funzione WOMAC nel sottogruppo degli estratti bio-ottimizzati hanno superato il loro MCID, mentre quelli nel gruppo degli estratti puri no. Questi risultati hanno indicato che i CUR bio-ottimizzati possono avere una migliore applicabilità clinica per l'OA del ginocchio rispetto ai CUR puri. Tuttavia, una recente meta-analisi di Wang et al. [24] non ha riscontrato differenze significative tra gli estratti di CL migliorati e quelli

normali nei risultati relativi al dolore e alla funzione fisica. Due studi [44,59] che applicavano CUR normali come adiuvanti ai FANS sono stati inclusi nel loro gruppo controllato con placebo per la sintesi quantitativa, il che potrebbe causare la divergenza nella priorità dei CUR potenziati dato che gli effetti aggiunti dei FANS sono stati trascurati. Ogni studio in questa meta-analisi ha applicato diverse metriche e tattiche per rimodellare la biodisponibilità dei CUR, i confronti diretti tra i diversi prodotti CUR sono essenziali per verificare i nostri risultati e cercare un agente conveniente. Com'era prevedibile, le tecniche di bioottimizzazione con più di un approccio per superare gli ostacoli (ad esempio, scarsa solubilità in acqua, metabolismo rapido e instabilità) alla biodisponibilità orale otterrebbero un miglioramento significativo dell'efficacia dei CUR. Il dosaggio appropriato di CUR per il trattamento dell'artrosi del ginocchio rimane incerto. Precedenti meta-analisi di Daily et al. [10] e Onakpoya et al. [9] hanno dimostrato che la dose tipica di 1.000 mg/die è efficace nel miglioramento dei sintomi correlati all'infiammazione. Secondo il nostro studio, non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nei risultati principali tra CUR e placebo in tutti i sottogruppi di diverse dosi (dose giornaliera  $< 0 \geq 1.000$  mg e dose totale  $< 0 \geq 50$  g). Teoricamente, la dose ottimale di un farmaco è strettamente associata alla sua sicurezza e biodisponibilità. Vari studi incentrati su diverse malattie hanno dimostrato che i CUR sono efficaci senza grandi problemi di sicurezza anche a dosi elevate come 6 g/giorno [78], il che ha indicato che la principale limitazione del dosaggio ottimale è la biodisponibilità dei CUR. Pertanto, in teoria, l'esigenza di CUR di dosaggio inferiore e migliore compliance senza influire sugli effetti curativi per l'artrosi del ginocchio può essere soddisfatta dall'ottimizzazione della biodisponibilità. In realtà, abbiamo scoperto che le dimensioni dell'effetto di VAS per il dolore, il punteggio del dolore WOMAC e il punteggio della funzione WOMAC nel sottogruppo a basso dosaggio (dose giornaliera  $< 1.000$  mg e dose totale  $< 50$  g) superavano il loro MCID, mentre quelli ad alto dosaggio (giornaliero il sottogruppo dose  $\geq 1.000$  mg e dose totale  $\geq 50$  g) non ha raggiunto un significato clinico. La differenza osservata nei valori clinici tra i sottogruppi a basso e ad alto dosaggio può essere causata dal numero limitato di studi in ciascun sottogruppo o dalla somministrazione di CUR bio-ottimizzati per tutti gli studi nel gruppo a basso dosaggio. Una revisione recentemente pubblicata da Zeng et al. [26] hanno suggerito che i CUR non potrebbero mostrare effetti terapeutici significativi fino a quando la durata della somministrazione non è durata più di 12 settimane. Data l'inclusione simultanea di studi con controllo attivo [44, 56, 57, 59, 79] e controllati con placebo nelle analisi dei sottogruppi, le dimensioni dell'effetto in diversi punti temporali possono essere indebolite dagli effetti dei bracci controllati dai FANS. Pertanto, abbiamo rimosso i dati degli studi con controllo attivo nelle analisi dei sottogruppi e abbiamo scoperto che i CUR hanno mostrato un miglioramento favorevole nella VAS per il dolore, il punteggio del dolore WOMAC e il punteggio della funzione WOMAC rispetto al placebo in ogni punto temporale (durata del follow-up  $< 0 \geq 12$  settimane). Inoltre, l'MCID è stato superato dalle dimensioni dell'effetto di tutti gli esiti principali nel sottogruppo tempo  $< 12$  settimane, ma le dimensioni dell'effetto del punteggio del dolore WOMAC e del punteggio della funzione WOMAC nel sottogruppo tempo  $\geq 12$  settimane non hanno raggiunto la significatività clinica. La ragione della differenza nei valori clinici tra il sottogruppo a breve e lungo termine potrebbe essere che tutti e tre gli studi [62, 67, 71] nel sottogruppo a breve termine hanno applicato CUR bio-ottimizzati e due [65, 69] del sottogruppo tre [65, 66, 69] studi nel sottogruppo a lungo termine hanno utilizzato CUR normali. Nel complesso, in termini di alleviare il dolore e altri

sintomi, i CUR bio-ottimizzati possono essere sufficientemente potenti da ridurre il dosaggio e accorciare il ciclo di trattamento. Inoltre, negli studi condotti in Asia sono stati osservati effetti di dimensioni maggiori con significato clinico sia di riduzione del dolore che di promozione funzionale rispetto a quelli di altri paesi, il che era in accordo con il risultato di una revisione pubblicata di recente da Wang et al. [24]. La qualità dei nostri risultati è stata valutata utilizzando il sistema GRADE [37]. Tutti gli esiti correlati al dolore e alla funzione sono stati declassati per avere una qualità della prova da moderata a molto bassa dovuta a incoerenza, rischio di bias e bias di pubblicazione, mentre gli eventi avversi sono stati definiti come prove di alta qualità. La Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha definito i CUR come nutraceutici sotto "Generally Recognized as Safe" (GRAS) [80], e buone proprietà di sicurezza e tollerabilità sono state rivelate da numerosi studi a livello cellulare, negli animali e persino nei soggetti umani [78], ma vale comunque la pena notare che i nutraceutici come i CUR generalmente mancano di una valutazione sistemica della sicurezza prima di essere utilizzati per scopi medicinali [81], pertanto i potenziali effetti collaterali dipendenti dalla dose e dal tempo dei CUR sul corpo umano dovrebbero essere valutati attentamente di fronte ai benefici attuali e ai potenziali valori per un uso clinico più ampio dei CUR.

## **PUNTI DI FORZA E LIMITI**

In questo studio, sono stati inclusi gli ultimi quindici studi clinici incentrati su questo argomento. Nel frattempo, le prove con interventi senza CUR o combinati sono state escluse per realizzare una visualizzazione più obiettiva dell'effetto terapeutico dei CUR da soli per l'artrosi del ginocchio. Inoltre, il significato clinico dei CUR nell'alleviare il dolore e la disfunzione per OA del ginocchio è stato valutato anche dal MCID degli esiti riportati dai pazienti. Tuttavia, i limiti del nostro studio dovrebbero essere considerati quando si interpretano i nostri risultati. In primo luogo, la qualità degli studi originali era bassa ed è stata rilevata una sostanziale eterogeneità tra gli studi inclusi, ed era difficile trovare le esatte fonti di eterogeneità che potrebbero derivare dalle molteplici variazioni di dosaggi, durate di follow-up, regioni, schemi di preparazione dei CUR e valori di riferimento. In secondo luogo, l'ovvia eterogeneità era ancora presente dopo l'analisi dei sottogruppi, il che indicava che la sostanziale eterogeneità non derivava interamente dalle variabili di sottogruppo. La qualità degli studi inclusi non era uniforme, il grado di distorsione era ampio e il numero di studi in ciascun sottogruppo era piuttosto piccolo, il che poteva comportare grandi differenze nei risultati dell'analisi statistica. In terzo luogo, le durate dei follow-up negli esiti principali erano limitate a 6 mesi, di conseguenza l'efficacia clinica a lungo termine dei CUR rimane equivoca. Sebbene il test di Egger non abbia indicato significativi bias di pubblicazione, il volume limitato di dati degli studi inclusi ha reso la valutazione della linearità piuttosto incerta e rischia di essere eccessivamente influenzata da singoli studi, e l'asimmetria dei grafici a imbuto osservata dall'ispezione visiva ha anche indicato l'esistenza di potenziali bias di pubblicazione. Poiché la simmetria dei grafici a imbuto poteva essere influenzata da vari fattori, come bias di pubblicazione e/o effetti di piccoli studi, era difficile capire la causa dell'asimmetria, specialmente quando la dimensione del campione di ciascun confronto era inferiore a dieci [82]. Per i motivi di cui sopra, sono necessari ulteriori studi per giustificare i nostri risultati ed eseguire analisi più complete.

## **CONCLUSIONI**

Ci si può aspettare che i CUR da soli raggiungano notevoli effetti analgesici e funzionali per i pazienti con OA del ginocchio sintomatica a breve termine, senza indurre un aumento degli eventi avversi. Tuttavia, considerando la bassa qualità e la sostanziale eterogeneità degli studi attuali, dovrebbe comunque essere formulata una raccomandazione cauta e prudente per un uso clinico più ampio dei CUR. Sono necessari ulteriori studi di alta qualità per studiare l'impatto di diversi dosaggi, tecniche di ottimizzazione e approcci di somministrazione sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine dei CUR, in modo da rafforzare il processo decisionale clinico per i pazienti con OA del ginocchio sintomatica.

## Bibliografia

1. Palazzo C, Ravaud JF, Papelard A, Ravaud P, Poiraudou S. The burden of musculoskeletal conditions. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90633.
2. Long H, Zeng X, Liu Q, Wang H, Vos T, Hou Y, Lin C, Qiu Y, Wang K, Xing D, et al. Burden of osteoarthritis in China, 1990–2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(3):e164–72.
3. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697–707.
4. Zhang Z, Huang C, Cao Y, Mu R, Zhang MC, Xing D, Fan D, Ding Y, Guo J, Hou Y, et al. 2021 revised algorithm for the management of knee osteoarthritis—the Chinese viewpoint. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(8):2141–7.
5. Da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, Rudnicki M, Iskander SM, Bodmer NS, Bobos P, Gao L, Kiyomoto HD, Montezuma T, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:n2321.
6. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, 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.
7. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):46–54.
8. 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):416–29.
9. Onakpoya IJ, Spencer EA, Perera R, Heneghan CJ. Effectiveness of curcuminoids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(4):420–33.
10. Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Med Food*. 2016;19(8):717–29.

11. Razavi BM, GhasemzadehRahbardar M, Hosseinzadeh H. A review of therapeutic potentials of turmeric (*Curcuma longa*) and its active constituent, curcumin, on inflammatory disorders, pain, and their related patents. *Phytother Res.* 2021;35(12):648.
12. Cao Y, Xu RX, Liu Z. A high-throughput quantification method of curcuminoids and curcumin metabolites in human plasma via high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2014;949–950:70–8.
13. Abrahams S, Haylett WL, Johnson G, Carr JA, Bardien S. Antioxidant effects of curcumin in models of neurodegeneration, aging, oxidative and nitrosative stress: a review. *Neuroscience.* 2019;406:1–21.
14. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T, Samini F. Anti-oxidative effects of curcumin on immobilization-induced oxidative stress in rat brain, liver and kidney. *Biomed Pharmacother.* 2017;87:223–9.
15. Fu YS, Chen TH, Weng L, Huang L, Lai D, Weng CF. Pharmacological properties and underlying mechanisms of curcumin and prospects in medicinal potential. *Biomed Pharmacother.* 2021;141:111888.
16. Aggarwal S, Ichikawa H, Takada Y, Sandur SK, Shishodia S, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates expression of cell proliferation and antiapoptotic and metastatic gene products through suppression of I $\kappa$ B $\alpha$  kinase and Akt activation. *Mol Pharmacol.* 2006;69(1):195–206.
17. Schulze-Tanzil G, Mobasher A, Sendzik J, John T, Shakibaei M. Effects of curcumin (diferuloylmethane) on nuclear factor kappaB signaling in interleukin-1 $\beta$ -stimulated chondrocytes. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1030:578–86.
18. Zhuang Z, Yu D, Chen Z, Liu D, Yuan G, Yirong N, Sun L, Liu Y, He R, Wang K. Curcumin Inhibits Joint Contracture through PTEN Demethylation and Targeting PI3K/Akt/mTOR Pathway in Myofibroblasts from Human Joint Capsule. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:4301238.
19. Yeh CC, Su YH, Lin YJ, Chen PJ, Shi CS, Chen CN, Chang HI. Evaluation of the protective effects of curcuminoid (curcumin and bisdemethoxycurcumin)-loaded liposomes against bone turnover in a cell-based model of osteoarthritis. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:2285–300.
20. Ratanavaraporn J, Soontornvipart K, Shuangshoti S, Shuangshoti S, Damrongsakkul S. Localized delivery of curcumin from injectable gelatin/Thai silk fibroin microspheres for anti-inflammatory treatment of osteoarthritis in a rat model. *Inflammopharmacology.* 2017;25(2):211–21.
21. Wang J, Wang X, Cao Y, Huang T, Song DX, Tao HR. Therapeutic potential of hyaluronic acid/chitosan nanoparticles for the delivery of curcuminoid in knee osteoarthritis and an in vitro evaluation in chondrocytes. *Int J Mol Med.* 2018;42(5):2604–14.
22. Crivelli B, Bari E, Perteghella S, Catenacci L, Sorrenti M, Mocchi M, Farago S, Tripodo G, Prina-Mello A, Torre ML. Silk fibroin nanoparticles for celecoxib and curcumin delivery: ROS-scavenging and anti-inflammatory activities in an in vitro model of osteoarthritis. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019;137:37–45.
23. Kang C, Jung E, Hyeon H, Seon S, Lee D. Acid-activatable polymeric curcumin nanoparticles as therapeutic agents for osteoarthritis. *Nanomedicine.* 2020;23: 102104.
24. Wang Z, Singh A, Jones G, Winzenberg T, Ding C, Chopra A, Das S, Danda D, Laslett L, Antony B. Efficacy and safety of turmeric extracts for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(2):11.
25. Wenli D, Wenqiang Y, Xi L, Jing C, Xiaoqing H, Yingfang A. Effectiveness of *Curcuma longa* extract versus placebo for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy research: PTR;* 2021.
26. Zeng L, Yu G, Hao W, Yang K, Chen H. The efficacy and safety of *Curcuma longa* extract and curcumin supplements on osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep.* 2021;41(6):BSR20210817.
27. McGlothlin AE, Lewis RJ. Minimal clinically important difference: defining what really matters to patients. *JAMA.* 2014;312(13):1342–3.



33. Beaton DE. Understanding the relevance of measured change through studies of responsiveness. *Spine (Phila Pa 1976)*.
34. Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum*. 2001;45(4):384–91.
35. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, Awada H, Bellamy N, Bombardier C, Felson DT, Hajjaj-Hassouni N, Hochberg M, Logeart I, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(11):1699–707.
36. Dai WL, Lin ZM, Guo DH, Shi ZJ, Wang J. Efficacy and safety of Hylan versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. *J Knee Surg*. 2019;32(3):259–68.
37. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407–15.
44. Pinsornsak P, Niempoog S. The efficacy of Curcuma Longa L. extract as an adjuvant therapy in primary knee osteoarthritis: a randomized control trial. *Chotmaihet thangphaet. J Med Assoc Thai*. 2012;951:S51–58.
56. Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkonsil L, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med*. 2009;15(8):891–7 New York, NY.
57. Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawe M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, Saengsuwan J, Tantayakom K, Laongpech S. Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging*. 2014;9:451–8.
58. Gupte PA, Giramkar SA, Harke SM, Kulkarni SK, Deshmukh AP, Hingorani LL, Mahajan MP, Bhalerao SS. Evaluation of the efficacy and safety of capsule longvida<sup>®</sup> optimized curcumin (solid lipid curcumin particles) in knee osteoarthritis: A pilot clinical study. *J Inflamm Res*. 2019;12:145–52.
59. Shep D, Khanwelkar C, Gade P, Karad S. Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: a randomized open-label parallel-arm study. *Trials*. 2019;20(1):214.
61. Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S, Matsuoka M, Tarumi E, Hashimoto T, Tamura C, Imaizumi A, Nishihira J, Nakamura T. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *J Orthop Sci*. 2014;19(6):933–9.
62. Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M, Alishiri G, Saburi A, Sahebkar A. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2014;28(11):1625–31.
65. Srivastava S, Saksena AK, Khattri S, Kumar S, Dagur RS. Curcuma longa extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: a four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2016;24(6):377–88.
66. Haroyan A, Mukuchyan V, Mkrtchyan N, Minasyan N, Gasparyan S, Sargsyan A, Narimanyan M, Hovhannisyan A. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):7.
67. Panda SK, Nirvanashetty S, Parachur VA, Mohanty N, Swain T. A Randomized, double blind, placebo controlled, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of Curene<sup>®</sup> versus placebo in reducing symptoms of knee OA. *BioMed Res Int*. 2018;2018:5291945.
69. Wang Z, Jones G, Winzenberg T, Cai G, Laslett LL, Aitken D, Hopper I, Singh A, Jones R, Frupp J, et al. Effectiveness of curcuma longa extract for the treatment of symptoms and effusion-synovitis of knee osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(11):861–9.
70. Atabaki M, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, Mohammadi M. Significant immunomodulatory properties of

curcumin in patients with osteoarthritis; a successful clinical trial in Iran. *Int Immunopharmacol.* 2020;85: 106607.

71. Hashemzadeh K, Davoudian N, Jaafari MR, Mirfeizi Z. The effect of Nanocurcumin in improvement of knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Curr Rheumatol Rev.* 2020;16(2):158–64.

73. Hay SI, Jayaraman SP, Truelsen T, Sorensen RJD, Millea A, Giussani G, Beghi E. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1545–1602.

74. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019;393(10182):1745–59.

75. Gupta SC, Patchva S, Koh W, Aggarwal BB. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012;39(3):283–99.

76. Paultre K, Cade W, Hernandez D, Reynolds J, Greif D, Best TM. Therapeutic effects of turmeric or curcumin extract on pain and function for individuals with knee osteoarthritis: a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2021;7(1):e000935.

77. Douglass BJ, Cloutre DL. Beyond yellow curry: assessing commercial curcumin absorption technologies. *J Am Coll Nutr.* 2015;34(4):347–58.

78. Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res.* 2018;32(6):985–95.

79. Kertia N, Asdie AH, Rochmah W. Marsetyawan: Ability of curcuminoid compared to diclofenac sodium in reducing the secretion of cyclooxygenase-2 enzyme by synovial fluid's monocytes of patients with osteoarthritis. *Acta Med Indones.* 2012;44(2):105–13.

80. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: a review of its effects on human Health. *Foods.* 2017;6(10):92.

81. Chopra AS, Lordan R, Horbanczuk OK, Atanasov AG, Chopra I, Horbanczuk JO, Jozwik A, Huang L, Pirgozliev V, Banach M, et al. The current use and evolving landscape of nutraceuticals. *Pharmacol Res.* 2022;175:106001.

82. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, Carpenter J, Rücker G, Harbord RM, Schmid CH, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4002.