



NPT NUOVE PROSPETTIVE IN TERAPIA

Registro del Tribunale di Roma n. 337 dell'1/6/1991 · Periodicità semestrale · ©2024 · MEDIZIONI S.r.l.

Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma - medizioni@medizioni.it - Tutti i diritti sono riservati. Cod. 02/23
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore
Diritti di riproduzione acquisiti da: Surveymed S.r.l. - Corso della Repubblica, 224 - 04100 Latina (LT) - Tel. 345.3059648
Stampa: GESCOM S.p.A. Strada Teverina km 7 (via pian di Giorgio 27/29) Loc. Acquarossa - 01100 Viterbo - Italia
Estratto finito di stampare nel mese di luglio 2024

Valutazione dell'associazione di Levagen+® (PEA), Rhuleave-k® (miscela di *Curcuma longa* e *Boswellia serrata* in olio di semi di sesamo nero), Selenio e Zinco nel dolore muscolo-scheletrico

Fabio Crippa, Lecco • Irene Plos, Moncalieri (TO) • Pierfrancesco Indrieri, Cosenza
Rocco Cavallo, Napoli • Antonella La Montagna, Napoli • Alice Esposto, Ancona
Massimo Fossataro, Chieti • Davide Boaretto, Ascoli Piceno • Daniele Castelli, Palermo
Davide Milone, Messina • Nicolò Vitale, Catania • Fabrizio Giaconia, Palermo
Giuseppe Sicuso, Comiso - Vittoria (RG) • Sabino Boodhoo, Bari • Marco Esposito, Napoli
Miniati Irene, Firenze • Alessandro Battaglia, Lido di Camaiore (LU)
Stefano Santangeli, Firenze • Andrea Li Puma, Firenze
Severino Martin, Velletri (RM) • Tommaso Bello, Bergamo



Valutazione dell'associazione di Levagen+® (PEA), Rhuleave-k® (miscela di *Curcuma longa* e *Boswellia serrata* in olio di semi di sesamo nero), Selenio e Zinco nel dolore muscolo-scheletrico

Obiettivo. Valutare gli effetti e la tollerabilità dell'associazione di Levagen+® (PEA), Rhuleave-k® (miscela di *Curcuma longa* e *Boswellia serrata* in olio di semi di sesamo nero), Selenio e Zinco in pazienti affetti da dolore muscolo-scheletrico.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 392 pazienti affetti da dolore muscolo-scheletrico. Il 49% dei pazienti aveva dolore solo in movimento ed il 25% sia in movimento che a riposo. Il dolore era insorto da almeno 3 mesi nel 50% dei casi. Ai pazienti arruolati sono state somministrate 2 softgel al giorno di un'associazione di Levagen+®, Rhuleave-k®, Selenio e Zinco al tempo 0 (T0) per un periodo di 20 giorni, con un controllo programmato a 10 giorni (T1=10 giorni) ed a 20 giorni (T2=20 giorni). L'intensità del dolore è stata valutata alla visita basale, dopo 10 gg e dopo 20 gg di trattamento, utilizzando la scala numerica unidimensionale quantitativa NRS (Numerical Rating Scale): dolore assente (0), dolore lieve (1-3), dolore moderato (4-6), dolore severo (7-10). I valori della scala del dolore espresso su scala numerica e rilevati al T0, T1 e T2 sono stati analizzati statisticamente con il test di Wilcoxon, mentre per il confronto delle categorie (assente, lieve, moderato, severo), è stato utilizzato il test di McNemar. Un valore di $p < 0,05$ indicava una differenza statisticamente significativa. Inoltre, è stata valutata anche la tollerabilità del trattamento mediante il monitoraggio di eventuali effetti collaterali intercorsi durante i 20 giorni di somministrazione.

Risultati. 391 pazienti hanno completato lo studio, dimostrando una riduzione del dolore statisticamente significativa dopo 20 giorni di trattamento, con una diminuzione della proporzione dei pazienti affetti da dolore severo (da 50,9% a 2,5%) al termine del trattamento. Il prodotto è stato molto ben tollerato: solo 9 pazienti, pari ad una percentuale del 2,3%, hanno riportato lievi effetti collaterali. Il grado di soddisfazione, al termine dello studio, è stato buono/molto buono per l'88% dei pazienti e per oltre il 90% dei medici.

Conclusioni. Questo studio ha dimostrato come il trattamento con l'associazione di Levagen+® (PEA), Rhuleave-k® (miscela di *Curcuma longa* e *Boswellia serrata* in olio di semi di sesamo nero), Selenio e Zinco migliori la sintomatologia nei pazienti affetti da dolore muscolo-scheletrico, con un ottimo profilo di tollerabilità.

Introduzione

Il dolore è il sintomo più comune delle patologie muscolo-scheletriche. Può essere acuto o cronico, localizzato o diffuso. Il dolore muscolo-scheletrico colpisce il 91% degli italiani e si conferma la tipologia di dolore più diffusa. Attualmente i principi attivi naturali ed i nutraceutici presentano un sempre maggiore numero di studi farmacologici e clinici sul trattamento del dolore muscolo-scheletrico con varie eziologie, a supporto della loro attività e dell'ottima tollerabilità e maneggevolezza, specialmente in caso di lunghi periodi di assunzione. In una percentuale significativa di pazienti, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non rappresentano una soluzione soddisfacente per controllare il dolore, oppure comportano effetti collaterali, compresi quelli gastrointestinali e cardiovascolari, che ne limitano l'uso cronico per periodi prolungati. Inoltre, la maggior parte dei pazienti presentano anche altre comorbilità, come diabete, ipertensione e dislipidemia, che complicano l'identificazione di opzioni terapeutiche adeguate (1).

Diversi principi attivi naturali sono utili nel trattamento delle malattie osteo-articolari con un profilo favorevole di sicurezza e tollerabilità. Tra questi, palmitoiletanolamide (PEA) è una molecola endogena con una riconosciuta attività antinfiammatoria ed antidolorifica, come evidenziato in numerosi studi farmacologici e clinici, che le conferisce un elevato potenziale terapeutico per alleviare dolori acuti e cronici in corso di patologie osteo-articolari (2).

PEA è un mediatore lipidico endogeno, simile agli endocannabinoidi, appartenente alla famiglia delle N-aciletanolamine (NAE), una classe di lipidi biologicamente attivi. Sintetizzata su richiesta a partire da precursori fosfolipidici, PEA agisce localmente ed è presente in tutti i tessuti compreso il cervello. I suoi effetti pleiotropici comprendono effetti antinfiammatori ed analgesici, ma anche immunomodulanti e neuroprotettivi (3). Questi numerosi effetti della PEA sono dovuti ai suoi meccanismi d'azione unici che in-

teressano multipli targets in differenti siti d'azione che possono essere attivati direttamente o indirettamente. I meccanismi d'azione multipli di PEA consentono di produrre diversi effetti terapeutici, come un'elevata capacità di alleviare dolori di diversa origine, tra cui dolori infiammatori, dolori neuropatici e dolori misti (2). La PEA utilizzata nell'associazione oggetto di questo studio, Levagen+® (Gencor Pacific Limited), si avvale di un'innovativa tecnologia di dispersione cristallina (LipiSpense®, Pharmako Biotechnologies) che utilizza una combinazione di tensioattivi, lipidi polari e solventi per aumentarne la biodisponibilità. LipiSpense® riduce la tensione superficiale tra le particelle ed agisce come agente disperdente prevenendo l'agglomerazione e aumentando la superficie di dispersione delle particelle di PEA nel tratto gastrointestinale, migliorando così l'assorbimento (4).

Uno studio, in doppio cieco, parallelo, su 28 volontari sani, ha evidenziato che LipiSpense® consente di raggiungere livelli plasmatici di PEA 1,75 volte superiori a quelli ottenuti con PEA non micronizzata (5).

Uno studio clinico in doppio cieco, controllato verso placebo, ha dimostrato l'efficacia di Levagen+® standardizzata su 111 pazienti affetti da osteoartrosi del ginocchio. Il dolore articolare è stato significativamente ridotto, rispettivamente, del 40% (PEA 300 mg) e del 49,5% (PEA 600 mg) (6). Un altro studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, ha valutato una dose giornaliera di 350 mg di Levagen+®, su 80 pazienti affetti da dolore articolare. Il gruppo in trattamento con Levagen+® ha evidenziato una significativa riduzione del dolore articolare dopo 3 giorni di trattamento rispetto al basale e dopo 14 giorni rispetto al placebo (7).

Curcuma longa e *Boswellia serrata* sono tra i principi vegetali maggiormente impiegati nella medicina tradizionale per i loro effetti antinfiammatori ed antiossidanti, spesso utilizzati in associazione per un'azione sinergica e complementare, utili per la funzionalità articolare, per contrastare il dolore e gli stati di tensione localizzati nelle malattie osteoarticolari. La loro associazione è in grado di poter migliorare la qualità della vita dei pazienti e ridurre il dosaggio, la frequenza ed il consumo di paracetamolo e FANS (1,8). Tra gli effetti sinergici di *Curcuma* e *Boswellia* è importante la loro azione di inibizione dell'attività degli enzimi ciclossigenasi (COX-2) e lipossigenasi (5-LOX), con conseguente inibizione dei mediatori lipidici dell'acido arachidonico che sono coinvolti nell'infiammazione.

Sesamum indicum o sesamo nero è una pianta ricca di principi attivi responsabili dell'attività farmacologica, tra cui i lignani come sesamina, sesamolo, sesaminolo e sesamolina. L'olio di sesamo è un ottimo vettore dei principi attivi con cui viene associato ed è in grado di veicolarli, potenziandone l'azione. In fitoterapia l'olio di sesamo ha numerose proprietà farmacologiche, tra cui azione antinfiammatoria ed antiossidante (9). La combinazione con olio di sesamo, grazie ai suoi componenti lipofili, aumenta la biodisponibilità di *Curcuma* e *Boswellia* usati in associazione, senza dover ricorrere ad additivi sintetici, ottimizzando così l'assorbimento dei componenti attivi e la loro attività farmacologica (10).

Sono stati condotti degli studi sull'innovativa formulazione di *Curcuma longa* e *Boswellia serrata* in olio di semi di sesamo nero, Rhuleave-k® (Arjuna Natural Extracts), che hanno prodotto risultati interessanti. Uno studio in aperto su 88 soggetti con dolore muscolo-scheletrico acuto (scala NRS Pain \geq 5), di confronto con paracetamolo, ha evidenziato che la formulazione di Rhuleave-k® alla dose di 1.000 mg ha una attività analgesica simile a quella di 1.000 mg di paracetamolo con un effetto analgesico molto rapido, registrato entro poche ore dall'assunzione (10).

Uno studio randomizzato, in doppio cieco verso placebo, su 232 soggetti con dolore muscolo-scheletrico indotto dall'esercizio fisico, insorto nelle ultime 24 ore (scala NRS Pain \geq 5), ha rilevato che la formulazione di Rhuleave-k®, rispetto al placebo, ha determinato un significativo sollievo dal dolore. L'intensità del dolore muscolo-scheletrico acuto indotto dall'esercizio fisico da moderato a grave è stato significativamente alleviato da una singola dose di 1.000 mg di Rhuleave-k® in circa 3 ore, a dimostrazione della sua rapida attività analgesica. In confronto al placebo, Rhuleave-k® è risultato efficace nel ridurre il dolore con miglioramenti statisticamente significativi in tutti i punteggi del dolore (11). I risultati di questi studi sono stati confermati in un altro studio clinico randomizzato, controllato verso placebo, in 40 soggetti affetti da dolore muscolo-scheletrico acuto insorto nelle ultime 24 ore (NRS Pain \geq 5). Rhuleave-k®, alla dose di 500 mg, ha evidenziato una differenza significativa nell'intensità del dolore rispetto al placebo già dopo quattro ore di trattamento. Questi studi confermano che Rhuleave-k® può essere considerato un'alternativa valida agli analgesici comunemente raccomandati per il dolore acuto come i FANS (12).

Il Selenio e lo Zinco sono oligominerali essenziali per l'organismo e dotati di molte proprietà e funzioni, tra cui una funzione antiossidante di protezione dallo stress ossidativo nei processi infiammatori in corso di patologie osteo-articolari. Il Selenio riduce i livelli di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) in quanto è in grado di aumentare l'espressione e la funzione di enzimi antiossidanti come glutatione perossidasi (GPX) (13), superossido dismutasi (SOD) e metalloproteine (MT); inoltre, è in grado di inibire il fattore di trascrizione nucleare NF-κB, bloccando l'attivazione di diverse citochine infiammatorie come il TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-8 (14).

Anche lo Zinco è un importante agente antinfiammatorio: inibisce il fattore di trascrizione nucleare NF-κB e, attraverso l'NF-κB, blocca diversi mediatori dell'infiammazione tra cui citochine e molecole di adesione. Lo Zinco in tal modo induce una inibizione della sintesi di citochine infiammatorie e dannose come il TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-8. Inoltre lo Zinco inibisce l'attivazione di altri mediatori dell'infiammazione tra cui la ciclossigenasi 2 (COX-2), che governa la produzione di prostaglandine, e la sintesi inducibile dell'ossido nitrico (iNOS) che promuove la sintesi di ossido nitrico (NO) (14).

Materiali e metodi

Al fine di valutare gli effetti e la tollerabilità dell'associazione di Levagen+® (PEA), Rhuleave-k® (miscela di *Curcuma longa* e *Boswellia serrata* in olio di semi di sesamo nero), Selenio e Zinco nel miglioramento sintomatologico e della qualità di vita nei pazienti affetti da dolore muscolo-scheletrico, è stato condotto uno studio multicentrico, aperto, non controllato. Un totale di 392 pazienti è stato arruolato da gennaio 2023 a dicembre 2023. La valutazione è stata condotta in accordo alle Norme di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice, GCP). Ai pazienti arruolati sono state somministrate 2 softgel al giorno di un'associazione di Levagen+® (PEA), Rhuleave-k® (miscela di *Curcuma longa* e *Boswellia serrata* in olio di semi di sesamo nero), Selenio e Zinco da assumere per un periodo di 20 giorni. Tutti i pazienti sono stati valutati al momento dell'arruolamento (T0), dopo 10 giorni (T1), ed al termine del trattamento, dopo 20 giorni (T2). È stata valutata anche la tollerabilità mediante il monitoraggio di eventuali effetti collaterali intercorsi durante i 20 giorni di valutazione.

Criteri di inclusione

- Età compresa tra i 18 e i 92 anni.
- Diagnosi di dolore muscolo-scheletrico da diversa eziologia insorto da almeno 30 giorni.

I 392 pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti a visita anamnestica con raccolta dei dati relativi alla storia clinica compresi gli eventuali trattamenti terapeutici in corso. Sul totale dei soggetti arruolati nello studio, 224 (57,1%) erano donne con una età media di 59 anni, mentre l'età media degli uomini era di 56,5. Il 52,9% delle donne ed il 51,9% degli uomini erano normopeso (18.5 < BMI < 24.9). 220 pazienti (56,1%) erano affetti da una patologia concomitante e 206 (55,1%) erano sottoposti ad almeno un trattamento terapeutico concomitante. Il 77% dei pazienti non aveva mai fumato o era un ex-fumatore, 36 pazienti (9,2%) erano abituali consumatori di alcolici/superalcolici (Tabella 1).

Tabella 1. Caratteristiche anamnestiche dei pazienti al basale (T0).

	N=392
Fumo, n (%)	
• Sì	83 (21,2%)
• No, mai fumato	200 (51,0%)
• Ex-fumatore	101 (25,8%)
• Mancante	8 (2,0%)
Consumo di alcool, n (%)	
• No	204 (52,0%)
• Meno di 2/3 bicchieri al giorno	152 (38,8%)
• Sì oltre 2/3 bicchieri al giorno o superalcolici	36 (9,2%)
Malattie concomitanti, n (%)	
• Sì (almeno 1)	220 (56,1%)
• No	172 (43,9%)
Terapie concomitanti, n (%)	
• Sì (almeno 1)	206 (55,1%)
• No	176 (44,9%)

Analisi statistica dei risultati

I dati raccolti sono stati analizzati statisticamente per l'analisi del campione e per la valutazione del miglioramento sintomatologico oltre che per l'analisi della tollerabilità dell'associazione oggetto dello studio. La significatività statistica si considera raggiunta con $p < 0,05$. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test di Wilcoxon per il dolore espresso tramite scala numerica NRS, ed il test di McNemar per il confronto tra le categorie di dolore (assente, lieve, moderato, severo).

Valutazione del dolore

La valutazione sistematica del dolore, nei pazienti affetti da dolore muscolo-scheletrico, è stata effettuata mediante la Numerical Rating Scale for Pain (NRS), somministrata al basale (T0) e ai controlli periodici, nel corso dei 20 giorni (T1=10 giorni; T2= 20 giorni). Si tratta di una scala numerica rappresentata da una linea con i numeri da 0 a 10 posti ad intervalli regolari (0=dolore assente, 1-3=dolore lieve, 4-6=dolore moderato, 7-10=dolore severo). Il 50% dei pazienti riferiva la presenza di sintomatologia da almeno 3 mesi e il 25% da oltre 1 anno. Il dolore si presentava di tipo continuo nel 52% dei pazienti e di tipo episodico nel 40% dei casi (Tabella 2). La localizzazione più frequente veniva riferita agli arti inferiori (33%) ed al tronco (28%), di cui il 25% dei casi alla schiena. Il 49% dei pazienti riferiva dolore solo con

il movimento ed il 25% sia in movimento che a riposo. Il 16% dei pazienti riferiva dolore muscolo-scheletrico generalizzato, di cui il 73% era di sesso femminile. Il 9,5% dei pazienti affetti da dolore muscolo-scheletrico generalizzato erano pazienti con diagnosi di fibromialgia.

Risultati

Il dolore è stato valutato mediante la scala NRS alla visita basale (T0), dopo 10 giorni (T1) e dopo 20 giorni (T2) di trattamento (Tabella 3). Il valore medio della percezione del dolore al T0 era di 6,5 e diveniva 4,2 al T1 e 2,5 al T2 con una diminuzione statisticamente significativa. Il confronto tra il T0 ed il T1 delle categorie di dolore ha evidenziato un aumento della percentuale di pazienti con dolore assente (da 0% a 1,5%) o lieve (da 3,1% a 35,5%) e una riduzione significativa della proporzione di pazienti con dolore severo (da 50,9% a 10,3%), è rimasta simile la percentuale di pazienti con dolore moderato (da 46% a 52,4%). Il confronto tra il T0 e il T2 delle categorie di dolore ha portato ad una riduzione significativa della percentuale di pazienti con dolore moderato (da 46% a 22%) e severo (da 50,9% a 2,5%), con un aumento della quota di pazienti con dolore lieve (da 3,1% a 66%) o assente (da 0% a 9,5%) come graficamente rappresentato in Figura 1. Il confronto tra il T0 ed il T2 dei pazienti affetti da fibromialgia ha evidenziato una diminuzione di almeno 2 punti nella classificazione per tutte le categorie di percezione del dolore (Tabella 4).

Tabella 2. Descrizione della distribuzione del dolore muscolo-scheletrico.

	N=392
Tipo di dolore, n (%)	
• Continuo	205 (52,3%)
• Episodico	158 (40,3%)
• Mancante	29 (7,4%)
Localizzazione, n (%)	
• Testa e Collo	70 (17,9%)
Tronco:	109 (27,8%)
- schiena	99 (25,3%)
- bacino	18 (4,6%)
Arti superiori:	79 (20,1%)
- spalla	39 (9,9%)
- braccio	9 (2,3%)
- avambraccio	11 (2,8%)
- clavicola	1 (0,3%)
- polso	21 (5,4%)
- gomito	12 (3,1%)
- mano	19 (4,8%)
Arti inferiori:	131 (33,4%)
- anca	35 (8,9%)
- coscia	24 (6,12%)
- gamba	23 (5,9%)
- ginocchio	65 (16,6%)
- caviglia	23 (5,9%)
- piede	21 (5,4%)
• Dolore muscolo-scheletrico generale	63 (16,1%)
• Dolore a riposo	88 (22,4%)
• Dolore in movimento	192 (49,0%)
• Sia a riposo che in movimento	98 (25,0%)
• Dato mancante	14 (3,6%)
• Da quanto tempo è insorto, in mesi, mediana (intervallo interquartile)	3 (1-12)

Tabella 3. Confronto dell'intensità del dolore, misurata mediante scala NRS, ai due timepoint (T1 e T2) del follow-up rispetto al basale T0 (1 soggetto ha valore mancante al T1).

	T0 (N=391)	T1 (N=391)	p-value
Dolore (scala da 0 a 10), media (min-max)	6,5 (2-10)	4,2 (0-10)	<0,001
Dolore assente (0)	0 (0%)	6 (1,5%)	0,014
Dolore lieve (1-3)	12 (3,1%)	139 (35,5%)	<0,001
Dolore moderato (4-6)	180 (46,0%)	205 (52,4%)	0,089
Dolore severo (7-10)	199 (50,9%)	40 (10,3%)	<0,001
	T0 (N=391)	T2 (N=391)	p-value
Dolore (scala da 0 a 10), media (min-max)	6,5 (2-10)	2,5 (0-9)	<0,001
Dolore assente (0)	0 (0%)	37 (9,5%)	<0,001
Dolore lieve (1-3)	12 (3,1%)	258 (66,0%)	<0,001
Dolore moderato (4-6)	180 (46,0%)	86 (22,0%)	<0,001
Dolore severo (7-10)	199 (50,9%)	10 (2,5%)	<0,001

Figura 1. Valutazione del dolore nel tempo (T0, T1, T2) misurato su scala NRS.

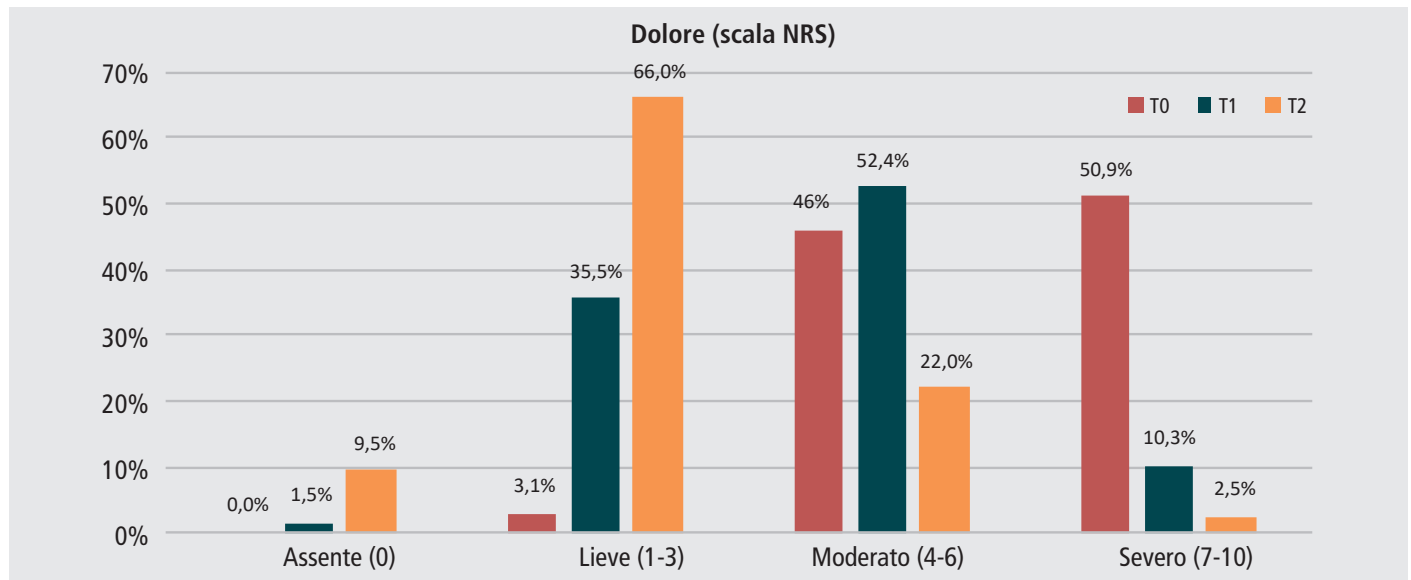


Tabella 4. Confronto dell'intensità del dolore, misurata mediante scala NRS, ai due timepoint (T1 e T2) del follow-up rispetto al basale T0 dei pazienti affetti da fibromialgia nel campione in studio.

Pazienti con fibromialgia	Tipo di dolore	Quando	Da quanto, in anni	NRS T0	NRS T1	NRS T2
1	Continuo	A riposo	10	6	5	4
2	Episodico	A riposo + in movimento	2	8	8	4
3	Episodico	A riposo	-	6	4	4
4	Episodico	A riposo	-	4	2	1
5	-	A riposo	5	9	9	7
6	Continuo	A riposo + in movimento	3	10	9	9
7	Episodico	A riposo + in movimento	10	6	4	3

Tollerabilità e soddisfazione del medico e del paziente

Tra i 391 che hanno completato lo studio, solo 9 pazienti (2,3%) hanno riportato lievi effetti collaterali durante il trattamento (sonnolenza, vertigini, disturbi gastrointestinali). Inoltre, è stata valutata la soddisfa-

zione sia del medico che del paziente nei confronti del trattamento. I pazienti hanno giudicato il prodotto buono/molto buono nell'88% dei casi, mentre i medici lo hanno valutato buono/molto buono nel 90% dei casi (Figure 2,3).

Figura 2. Grado di soddisfazione del paziente riscontrato dopo il trattamento.

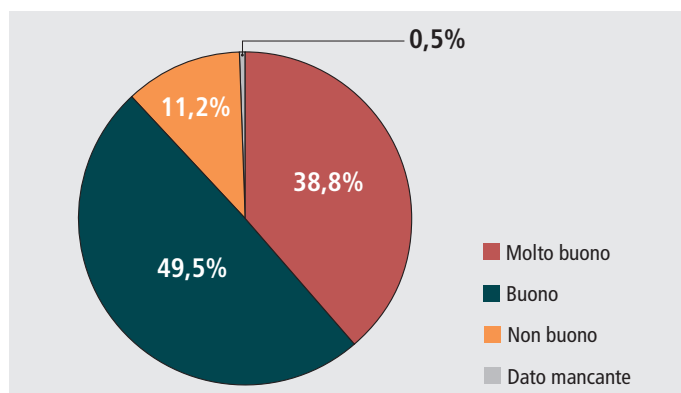
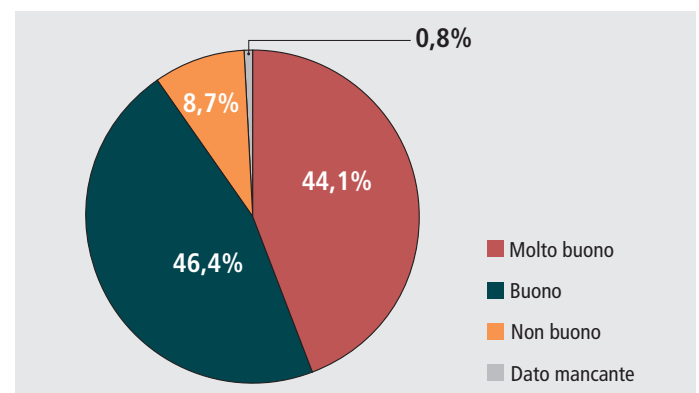


Figura 3. Grado di soddisfazione del medico riscontrato dopo il trattamento.



Conclusioni

Nelle affezioni dolorose, come il dolore muscolo-scheletrico, la terapia con i comuni FANS può essere somministrata per brevi periodi poiché la loro assunzione frequente e prolungata nel tempo può comportare diversi effetti collaterali, alcuni dei quali a livello gastrico, cardiovascolare, epatico e renale. Inoltre, il loro impiego può essere controindicato in caso di comorbidità associate come nei pazienti affetti da alterata funzionalità epatica, renale o cardiaca. Negli ultimi anni diversi principi attivi naturali vengono frequentemente impiegati nel trattamento delle malattie osteo-articolari con un profilo favorevole di sicurezza e tollerabilità sfruttando le loro proprietà antidolorifiche, antinfiammatorie ed antiossidanti in corso di patologie osteo-articolari.

Il nostro studio ha dimostrato, come la somministrazione giornaliera dell'associazione di Levagen+® (PEA), Rhuleave-k® (miscela di *Curcuma longa* e *Boswellia serrata* in olio di semi di sesamo nero), Selenio e Zinco, promuova un miglioramento della sintomatologia dolorifica statisticamente significativo nei pazienti affetti da dolore muscolo-scheletrico, per tutte le categorie di dolore secondo la scala NRS al termine dei 20 giorni di trattamento. In particolare con una riduzione delle percentuali di pazienti affetti da dolore moderato (da 46% al 22%) e severo (da 50,9% al 2,5%). L'importanza dell'associazione di tali molecole nasce dalla comprovata evidenza che siano in grado di esercitare una sinergica azione antinfiammatoria e antidolorifica e possano essere utilizzate, in sicurezza, per lunghi periodi in quanto risultano essere ben tollerate dai pazienti.

Bibliografia

1. Sethi V, Garg M, Herve M, Mobasheri A. Potential complementary and/or synergistic effects of curcumin and boswellic acids for management of osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022; Sep 22;14:1759720X221124545. doi: 10.1177/1759720X221124545. eCollection 2022.
2. Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int J Mol Sci* 2021 May 18;22(10):5305. doi: 10.3390/ijms22105305.
3. Rankin L, Fowler CJ. The Basal Pharmacology of Palmitoylethanolamide. *Int J Mol Sci* 2020;21:7942.
4. Clayton P, Subah S, Venkatesh R, Hill M, Bogoda N. Palmitoylethanolamide: A Potential Alternative to Cannabidiol. *J Diet Suppl* 2021 Nov 28;1-26. doi: 10.1080/19390211.2021.2005733.
5. Briskey D, Mallard AR, Rao A. Increased Absorption of Palmitoylethanolamide Using a Novel Dispersion Technology System (LipiSpere®). *J Nutraceuticals Food Sci* 2020;(5)No.2:3. doi: 10.36648/nutraceuticals.5.2.3.
6. Steels E, Venkatesh R, Eleanor Steels E, Vitetta G, Vitetta L. A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology* 2019 Jun;27(3):475-485. doi: 10.1007/s10787-019-00582-9. Epub 2019 Mar 29.
7. Briskey D, Roche G, Rao A. The Effect of a Dispersible Palmitoylethanolamide (Levagen+) Compared to a Placebo for Reducing Joint Pain in an Adult Population – A Randomised, Double-Blind Study. *International Journal of Nutrition and Food Sciences* 2021;10(1):9-13.
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 Actions* 2018 Dec;48(3):416-429. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.001. Epub 2018 Mar 10.
9. Wu MS, Levent Bless B Aquino LB, Barbaza MY, Chieh-Lun Hsieh CL, Kathlia A De Castro-Cruz KA, Ling-Ling Yang LL, Tsai WP. Anti-Inflammatory and Anticancer Properties of Bioactive Compounds from Sesamum indicum L.-A Review. *Molecules* 2019 Dec 4;24(24):4426.
10. Rudrappa GH, Chakravarthi PT, Benny IR. Efficacy of high-dissolution turmeric-sesame formulation for pain relief in adult subjects with acute musculoskeletal pain compared to acetaminophen: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)* 2020 Jul 10;99(28):e20373.
11. Rudrappa GH, Murthy M, Saklecha S, Kare SK, Gupta A, Basu I. Fast pain relief in exercise-induced acute musculoskeletal pain by turmeric-boswellia formulation: A randomized placebo-controlled double-blinded multicentre study. *Medicine (Baltimore)* 2022 Sep 2;101(35):e30144. doi: 10.1097/MD.00000000000030144.
12. Kizhakkekara JS, Mohammad S. A Randomized Placebo-Controlled Double-Blinded Study to Assess the Efficacy of Turmeric-Boswellia formulation PFK300 (Rhuleave-K) in Adult Subjects with Acute Musculoskeletal Pain. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 2022. Volume 21, Issue 6 Ser.8.
13. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012 Apr 1; 16(7):705-43. doi: 10.1089/ars.2011.4145. Epub 2012 Jan 9.
14. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci* 2018 Jan;68(1):19-31. doi: 10.1007/s12576-017-0571-7. Epub 2017 Sep 30.

