

Fitoterapia en Osteoartritis: Eficacia y mecanismos implicados

Phytotherapy in Osteoarthritis: Efficacy and mechanisms involved.

Angie Carolina Sarango Feijoó¹[0000-0002-9185-1497], María Cristina Robles Delgado¹[0000-0001-5693-8020],
Etsa Robinson Tsenkush Chamik¹[0000-0002-1313-293X], Víctor Manuel Largo Rivera¹[0000-0001-8391-1931],
Karina Fernanda Pucha Aguinsaca¹[0000-0003-3188-8527],

¹Universidad Católica de Cuenca, Azuay, Ecuador

¹(angie.sarango, maria.robles, etsa.tsenkush, victor.largo) @est.ucacue.edu.ec,

¹karina.pucha@ucacue.edu.ec

CITA EN APA:

Sarango Feijoó, A. C., Robles Delgado, M. C., Tsenkush Chamik, E. R., Largo Rivera, V. M., & Pucha Aguinsaca, K. F. (2023). Fitoterapia en Osteoartritis: Eficacia y mecanismos implicados. *Tesla Científica*, 3(1), e141. <https://doi.org/10.55204/trc.v3i1.e143>

Recibido: 27 de diciembre del 2022.

Revisado: 02 al 20 enero 2023

Corregido: 27 de enero 2022

Aceptado: 03 de enero 2022

Publicado: 07 de enero 2023

TESLA

Revista Científica

ISSN: 2796-9320

Resumen. La Osteoartritis es una enfermedad degenerativa inflamatoria crónica multifactorial que afecta a las articulaciones, principalmente a la de la mano, rodilla y cadera, se constituye como la enfermedad articular más prevalente a nivel mundial y una de las principales causas de discapacidad y reducción de la esperanza de vida en la población afectada. Los principales mecanismos implicados en su progresión incluyen la inflamación, el estrés oxidativo y la consecuente degradación del cartilago articular, lo cual conduce al desarrollo progresivo de alteraciones histológicas y a la manifestación de síntomas incapacitantes en el paciente. El tratamiento convencional incluye desde analgésicos hasta agentes biológicos, sin embargo, estos solo brindan un alivio temporal y frecuentemente están asociados a un mayor número de efectos adversos y a un mayor índice de toxicidad. El progreso en la comprensión de la fisiopatología de la osteoartritis y de los mecanismos moleculares implicados, han permitido el desarrollo de una variedad de alternativas terapéuticas, en donde el uso de fitoterápicos como la Cúrcuma, la Boswellia Serrata, el Harpagophytum Procumbens, el Jengibre, el Té verde y la Licariina han ido cobrando un papel importante en el área reumatológica gracias a sus propiedades condroprotectoras, antiinflamatorias, analgésicas y antioxidantes, lo cual se logra mediante la regulación de varias de las vías implicadas, sus promotores resultados han sido demostrados por medio del desarrollo de varios estudios experimentales in vitro, in vivo, modelos experimentales en animales y ensayos clínicos en humanos.

Palabras clave: Fitoterapia, Osteoartritis, mecanismos moleculares, inflamación, estrés oxidativo, cartilago, vía de señalización.

Abstract: Osteoarthritis is a multifactorial chronic inflammatory degenerative disease that affects the joints, mainly the hand, knee and hip joints. It is the most prevalent joint disease worldwide and one of the main causes of disability and reduced life expectancy in the affected population. The main mechanisms involved in its progression include inflammation, oxidative stress and the consequent degradation of articular cartilage, which leads to the progressive development of histological alterations and the manifestation of disabling symptoms in the patient. Conventional treatment ranges from analgesics to biological agents, however, these only provide temporary relief and are often associated with a greater number of adverse effects and a higher rate of toxicity. Progress in the understanding of the physiopathology of osteoarthritis and the molecular mechanisms involved has allowed the development of a variety of therapeutic alternatives, where the use of phytotherapeutic agents such as Turmeric, Boswellia Serrata, Harpagophytum Procumbens, Ginger, Green Tea and Licariin have been gaining an important role in the rheumatological area thanks to their chondroprotective properties. Their promising results have been demonstrated through the development of several experimental studies in vitro, in vivo, experimental models in animals and clinical trials in humans.

Key words: Phytotherapy, Osteoarthritis, molecular mechanisms, inflammation, oxidative stress, cartilage, signaling pathway.



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.

1. INTRODUCCIÓN

Más del 20% de la población mundial padece osteoartritis (OA) (1). Su prevalencia e incidencia varía mucho entre diferentes estudios, ya que va a depender de factores como la población muestreada y factores predisponentes como el sexo, la edad, zona geográfica e incluso la dieta (2). En un informe se reveló que el 7% de la población mundial ha sido diagnosticada de OA (3,4).

La OA es un trastorno degenerativo inflamatorio crónico, que afecta principalmente a las pequeñas articulaciones de la mano, la rodilla y cadera, provocando dolor y limitación funcional en los pacientes (2). Se caracteriza por un daño y pérdida progresiva del cartílago articular, músculo periarticular, formación de osteofitos, inflamación sinovial, la degeneración de los ligamentos, hueso subcondral meniscos y la grasa infrapatelar conduce hacia la formación de osteofitos, esclerosis subcondral, quistes óseos y estrechamiento del espacio articular (4).

Ha sido considerada como la enfermedad articular más frecuente y como una de las causas principales de discapacidad además de reducción significativa de la esperanza de vida en la población (5). El evidente progreso en la comprensión fisiopatológica de los mecanismos moleculares implicados en la OA ha permitido identificar una variedad de objetivos terapéuticos, estos mecanismos incluyen la identificación de las vías de señalización, participación de genes y miARN (6).

Se identificó además que, en las articulaciones afectadas, la estimulación de la inflamación sinovial de la OA es producto de la degradación del cartílago y la secreción de factores inflamatorios (7), entre las citoquinas proinflamatorias esenciales se encuentran IL-1 β , TNF- α e IL-6 (7–9). Se informó también acerca de una estrecha relación entre su progresión y estrés oxidativo (4).

A pesar de los esfuerzos realizados para el tratamiento para el retraso de la progresión de la enfermedad y el alivio de los síntomas, la OA no tiene cura, por lo cual el manejo se ha centrado en terapias antiinflamatorias principalmente con AINES para alivio del dolor, además de implementación de medidas para mejorar el estilo de vida como ejercicio, control del peso y consejos sobre nutrición (10), como una terapia eficaz también se encuentra la terapia con inyecciones de corticosteroides y reemplazo articular (11). Los tratamientos recomendados en la OA solo brindan un alivio temporal de los síntomas y se ha documentado numerosos efectos adversos y toxicidad (12).

Actualmente han ido cobrando un papel importante el uso de remedios tradicionales en la OA debido a sus propiedades condroprotectoras, antiinflamatorias y analgésicas. Por lo que, la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo discutir sobre la participación de la fitoterapia en el tratamiento de la OA y los principales mecanismos sobre los cuáles actúa.

Mecanismos moleculares de la osteoartritis.

La OA se define como una enfermedad articular multifactorial degenerativa la cual está impulsada por varias vías de transducción de señales que involucran tejidos dentro y alrededor de la articulación lo cual resulta en un desequilibrio entre procesos catabólicos y anabólicos, este compromiso del equilibrio provoca degradación del cartílago, rigidez y consecuente discapacidad física (13).

Como se mencionó anteriormente, la OA afecta al hueso subcondral, al cartílago articular, a la membrana y líquido sinovial, almohadilla de grasa infrapatelar de Hoffa, músculos periarticulares, ligamentos y tendones(13). La aparición de la OA es principalmente atribuida al envejecimiento sin embargo esta puede ser causada por diferentes escenarios que aceleran el envejecimiento del cartílago entre los cuales resaltan el síndrome metabólico y obesidad (14).

Los condrocitos y ECM componen al cartílago articular, más del 70% de la ECM está constituida por agua y el porcentaje restante por componentes orgánicos como COLL-II, agrecanos, proteoglicanos, glicosaminoglicanos y glicoproteínas (13). En la OA se observa gran pérdida de glicosaminoglicanos y degradación de los proteoglicanos, así como incremento del contenido de agua en el cartílago(13). Este proceso es atribuido a el desequilibrio de las concentraciones de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, el exceso de citoquinas proinflamatorias provoca inflamación y degradación del cartílago, además proliferación sinovial lo cual conduce al desarrollo de OA (15).

Se ha asociado a la progresión de la OA una cascada de vías de señalización la cual se activa posterior a su unión con el receptor IL-1RI, la principal citoquina proinflamatoria asociada con la patogénesis de la OA es la IL-6 (16). En un estudio en humanos se evidenció que los pacientes con OA en su etapa final tienen mayor concentración de IL-6 en el líquido sinovial en comparación con sujetos sanos (17). La vía de señalización de NF- κ B mediada por IL-1 β induce a enzimas catabólicas y su activación además promueve la expresión de mediadores de proinflamación de esta enfermedad como el NO, iNOS, COX-2 y PGE2 (7).

La degradación que se produce en la patogenia de la OA se atribuye a las agrecanasas de ADAMTS, principalmente a ADAMTS-4 y ADAMTS-5 y a las MMP como las MMP -1, MMP -2, MMP -3, MMP -7, MMP -8, MMP -9, MMP -13. Este proceso de degradación produce acaparamiento de residuos finales de glicación avanzada (AGE) (18).

La acumulación de AGE produce alteración de las propiedades biomecánicas del cartílago lo cual conlleva a la rigidez (19), la unión de AGE a receptores específicos altera la expresión génica y vías de transducción de las señales las cuales implican activación de vías inflamatorias y producción de ROS y estrés oxidativo (20). La implementación de NF- κ B influida por IL-1 β

también produce aumento de la expresión de IL-8, MCP-1, CCL5, MIP-1^a, lo que produce inflamación sinovial y mayor estimulación de producción de IL-1 β (7).

Otra conocida citoquina proinflamatoria es el TNF- α , el cual en conjunto con IL-6 y IL-1 β , ejerce un papel catabólico en el cartílago, su unión a sus receptores TNFRF-1 y TNFRF-2 produce activación de las MAPK y NF- κ B, esto induce a una serie de procesos catabólicos que producen degradación del cartílago, muerte celular, apoptosis e inhibición de la condrogénesis (15).

En estudios recientes se ha identificado miARN involucrados en la OA de rodilla, estos miARN también regulan vías implicadas en la patogenia de la OA como el HIF-1, HIF-2 α y vías de señalización PTEN/PI3K/AKT (6,21,22).

2. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliografía sobre la aplicación de los fitoterápicos en el tratamiento de la osteoartritis y los mecanismos implicados, para lo cual se utilizó los siguientes descriptores “fitoterapia”, “fitomedicina”, “osteoartritis”, “inflamación”, “estrés oxidativo”, “mecanismos moleculares”, “vías de señalización” y operadores booleanos “AND”, “OR”, se utilizó las siguientes frases para la búsqueda “fitoterapia AND osteoartritis” y “nombre específico del Fitoterápico AND osteoartritis”, (ejemplo. “Cúrcuma AND osteoartritis”), la información fue obtenida de la base de datos de PubMed, para esta revisión no se tomó en consideración otras bases.

Los criterios de inclusión aplicados fueron:

1. Intervalo de años de publicación del 2017-2022.
2. Estudios in vitro – in vivo de osteoartritis de la aplicación de fitoterápicos (Cúrcuma, Boswellia Serrata, Harpagophytum Procumbens, Jengibre, Té verde o Iicariina).
3. Estudios en modelos de animales con osteoartritis de la aplicación de fitoterápicos (Cúrcuma, Boswellia Serrata, Harpagophytum Procumbens, Jengibre, Té verde o Iicariina).
4. Ensayos clínicos en humanos con osteoartritis de la aplicación de fitoterápicos (Cúrcuma, Boswellia Serrata, Harpagophytum Procumbens, Jengibre, Té verde o Iicariina).
5. Estudios que incluían mecanismos de acción de los fitoterápicos (Cúrcuma, Boswellia Serrata, Harpagophytum Procumbens, Jengibre, Té verde o Iicariina) en la osteoartritis.

Los criterios de exclusión aplicados fueron

1. Año de publicación menor del 2017.
2. Aplicación de fitoterápicos en otras enfermedades reumatológicas distintas a la osteoartritis.
3. Cartas al editor.
4. Reportes de caso.
6. Estudios en otros fitoterápicos que no incluían a Cúrcuma, la Boswellia Serrata, el Harpagophytum Procumbens, el Jengibre, el Té verde o la Iicariina.

Posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y de exclusión, se obtuvo un total de 46 artículos los cuales fueron recuperados y evaluados en términos de relevancia para el tema, los artículos seleccionados se describen en la sección de resultados, los cuales fueron divididos en tres secciones en base a las propiedades antiinflamatorias (Tabla 1), propiedades antioxidantes (Tabla 2) y propiedades condroprotectoras (Tabla 3).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Los efectos antiinflamatorios, efectos antioxidantes, efectos condroprotectores de la Cúrcuma, Boswellia Serrata, Harpagophytum Procumbens, Jengibre, Té verde, Icariina en la OA a través de la modulación e inhibición de varias vías de señalización tanto en modelos animales in vitro como in vivo y en ensayos clínicos se resumen en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 y de forma esquemática en la Figura 1.

Tabla 1.

Efecto antiinflamatorio de los Fitoterápicos en la Osteoartritis.

Fitoterápico	Modelo		Forma de administración	Dosis	Efectos	Referencia
Cúrcuma	Estudio en animales	Modelo de artritis en ratas inducida por colágeno	Oral	100 -200 mg/kg	• Reducción de TNF-α, IL-17, IL-1β y TGF-β. • Inhibición de la vía de señalización de NF-κB. • Reducción de producción de COX-2. • Promueve la apoptosis de macrófagos.	(23)
		Modelo OA de rata inducido quirúrgicamente por transección del ligamento cruzado anterior	Inyección intraarticular	50 μ L	• Supresión de TNF-α y IL-1β.	(24)
		Modelo de ratón con osteoartritis inducida por ácido monoyodo acético	Inyección intramuscular	2,5 – 5 mg/kg	• Supresión de TNF-α y IL-1β.	(25)
		Modelo de OA inducido por lesión del ligamento cruzado anterior de conejo.	Oral	25, 50 mg/kg/día	• Reducción de IL-1β, IL-6, TNF-α, MMP-9, MMP-13.	(26)
		OA inducida por ácido	Oral	200 mg/kg (40 mg/kg de	• Reducción de los niveles de IL-1β, IL-6 y TNF-α, PCR, MMP-3, 5-LOX,	(27)

		monoyodo acético		curcuminoides)	COX-2, NF-κB.	
	Ensayos clínicos en humanos	Osteoartrosis	Oral	80 mg/día	• Reducción del dolor (EVA) • Disminución de PCR, CD4+ y CD8+ • Disminución de la frecuencia de células T, células Th17 y células B.	(28)
		Osteoartritis	Oral	500 mg (333 mg de curcuminoides) / 3 veces al día	• Mejora el rendimiento físico • Disminuye el dolor • Eficaz en el tratamiento de la OA	(29)
		Osteoartritis de rodilla	Oral	200, 400 mg/día	• Alivio del dolor, mejor función física y calidad de vida en pacientes.	(30)
		Osteoartritis de rodilla y derrame de rodilla-sinovitis	Oral	1.000 mg/día	• Disminuyo significativamente el dolor de rodilla, pero no afectó el derrame de la rodilla, la sinovitis o la composición del cartilago.	(31)
		Osteoartritis de rodilla crónica	Oral	300 mg dos veces al día	• Disminución de los niveles de PGE2 • Efecto similar al naproxeno	(32)
		Osteoartritis de rodilla	Oral	180 mg/día	• Seguro y eficaz en el tratamiento de la OA. • Mejoró las puntuaciones de VAS, JKOM y JOA	(33)
Boswellia serrata	Estudios en animales	Modelo de OA en ratones inducida por colágeno	Oral	40 y 80 mg/kg	• Inhibición de la inflamación (secreción de TNF-α, IL-6, óxido nítrico y COX-2) • Regula negativamente los niveles de ARNm de TNF-α, IL-6, IL1-β y NO sintasa inducible en macrófagos. • Reducción de niveles de NF-κB fosforilado (P65)	(34)
	Ensayos clínicos en humanos	OA de rodilla	Oral	169,33 mg (30 % de ácido 3-acetil-11-ceto-β-boswélico) / 2 veces al día	• Reducción del dolor articular • Mejora la capacidad funcional física • Disminución de niveles séricos de PCR	(35)
		Osteoartritis	Oral	500 mg (350 mg de curcuminoides y 150 mg de ácido boswélico) / 3 veces al día	• Efectos sinérgicos de la curcumina y el ácido boswélico. • Mayor efectividad	(29)
Harpagophytum procumbens	Estudios en animales	Modelo de OA en ratones	Oral	40 y 80 mg/kg	• Redujo los niveles de IL-1β y la producción de NO en macrófagos	(34)

		inducida por colágeno			• Reducción de los niveles de ARNm de iNOS TNF-α IL-6 e IL1-β • Redujo los niveles de proteína de NF-κBp65 fosforilado • Inhibición de la cascada de señalización de p-NF-κB.	
	Ensayos clínicos en humanos	OA de rodilla	Oral	480 mg/día	• Reducción del dolor y la mejora de la función	(36)
	In vitro	Sinoviocitos similares a fibroblastos humanos	-	0,1 mg/mL	• Modulación del sistema endocannabinoide (CB2) • Inhibe la producción de cAMP y la activación de la MAP quinasa • Regula a la baja la producción de MMP-13.	(37)
Jengibre	Estudios en animales	OA inducida quirúrgicamente en ratones mediante la desestabilización del menisco medial	Inyección intraarticular	10 μ L/ml/semana	• Reduce la expresión de Nrf2 y GSTA4-4 • inhibir NO, PGE2 y MMP-13 • Reduce la inflamación por reducción del estrés oxidativo	(38)
	Ensayos clínicos en humanos	OA en pacientes ancianos (>60 años)	Tópica (Compresas de jengibre rojo)	-	• Reducción de la intensidad del dolor	(39)
		OA de rodilla	Tópica (extracto de jengibre en portador de lípidos de nanoestructura)	-	• Mejora significativamente el dolor de rodilla, la rigidez y la función física	(40)
Té verde	Estudios en animales	Modelo de rata con osteoartritis postraumática	Inyección intraarticular	40 μ L cada 3 días	• Mejoró la capacidad funcional • Reducción de la inflamación por disminución de COX-2 y MMP-13	(41)
	Ensayos clínicos en humanos	Osteoartritis de rodilla	Vía oral	1500 mg al día	• Control del dolor • Mejora de la función física	(42)
Icariina	Estudios en animales	Condrocitos de rata	In vitro	10 μ M de icariin	• Bloquea de la inducción de TNF-α a la producción de IL-1, IL-6 e IL-12 en condrocitos.	(43)
	Estudios in vitro – in vivo	Condrocitos de ratas con defectos óseos	In vitro	10-6 mol/l) durante 24 h	• Inhibición de la vía de señalización de NF-κB/HIF-2α. ICA	(44)

		OA en modelo de ratas	In vitro-in vivo	20 μ M, 0,3 ml.	• Inhibe la vía de señalización de caspasa-1 mediada por el inflammasoma NLRP3 • Alivia la piroptosis inducida por LPS.	(45)
--	--	-----------------------	------------------	---------------------	--	------

Elaborado por: Los autores.

Tabla 2.

Efecto antioxidante de los Fitoterápicos en la Osteoartritis.

Cúrcuma	Estudios en animales	OA en un modelo de rata con transección del ligamento cruzado anterior	Inyección intraperitoneal	50 mg/kg-150 mg/kg	• Reduce el estrés oxidativo inducido por el estrés del retículo endoplásmico (RE) y degradación de las células de condrocitos estimuladas por TBHP • Inhibición de la vía PERK-eIF2 α - CHOP.	(46)
		Modelo de OA en ratas inducida por yodoacetato monosódico	Oral	20-40 mg/kg	• Incrementa los niveles de enzimas antioxidantes SOD, CAT y GPX	(27)
	In vitro – In vivo	Condrocitososteoartríticos de bovinos y humanos	In vivo	100 mM	• EGCG dio como resultado una reducción en los niveles de NO	(47)
Boswellia serrata	Estudios en animales	Modelo de OA inducida por colágeno en ratas	Vía oral	40 y 80 mg/kg	• Reducción de las especies reactivas de oxígeno	(34)
Jengibre	Estudios en animales	Modelo de OA en ratón inducida por desestabilización del menisco medial	Inyección intraarticular	10 μ g/ml/semana	• Reduce el estrés oxidativo en condrocitos OA humanos estimulados con IL-1β	(38)
	In vitro – In vivo	Condrocitos humanos	In vitro	5 y 25 μ g/mL/24 h	• Aumentó la expresión génica de enzimas antioxidantes • Redujo la elevación de ROS, la peroxidación lipídica, la relación Bax/Bcl-2 y la actividad de caspasa-3.	(48)

Té verde	In vitro - In vivo	Condrocitososteoartríticos de bovinos y humanos	In vivo	100 mM	• Redujo la elevación de los niveles de ROS y NO	(47)
Icariina	In vitro - In vivo	Condrocitos humanos	In vitro	Concentración 10^{-9} M	• Elimina las ROS mediante la activación de la vía Nrf2/ARE.	(49)
		Condrocitos de rata	In vitro	10 μ M de icariin	• Inhibe la producción de NO y ROS	(43)

Elaborado por: Los autores.

Tabla 3.

Efecto condroprotector de los Fitoterápicos en la Osteoartritis.

Cúrcuma	Estudio en animales	Modelo de OA en ratones	Inyecciones intraarticulares	200-400 μ g/kg	• Apoptosis inhibida por regulación positiva de la vía E2F1/PITX1; • Aumentó la autofagia a través de la vía Akt/mTOR • Reducción del miRNA-34a	(50)
		Modelo de OA en ratones inducida por yodoacetato monosódico	Oral	20-40 mg/kg	• Regular a la baja las expresiones proteicas de MMP-3, COX-2, 5-LOX y NF κ B	(27)
		OA en un modelo de rata con transección del ligamento cruzado anterior	Inyección intraperitoneal	50 mg/kg-150 mg/kg	• Mejoró la degeneración del cartílago articular • Inhibió la apoptosis de condrocitos	(46)
		Modelo de OA en ratones	Inyecciones intraarticulares	30 mg/mL	• Suprimieron significativamente el daño del cartílago articular, el engrosamiento de la placa del hueso subcondral, la perforación de la placa subcondral y formación de osteofitos.	(51)
		Modelo de OA en ratones	Oral	10, 20, 50 y 100 μ M/día	• Protege la degradación del cartílago al inhibir la vía de señal NF- κ B/HIF-2 α .	(52)

Boswellia serrata	Estudios en animales	Modelo de artritis inducida por colágeno en ratas	Vía oral	40 y 80 mg/kg	• Mejoró la arquitectura ósea y el cartílago articular.	(34)
	In vivo - in vitro	Células de osteoblastos de ratón	Vía intraperitoneal	5 -20 mg/kg	• Redujo la pérdida ósea. • Mejoró la formación ósea. • Atenuó la inhibición osteogénica inducida por titanio. • Activación de la vía de señalización de GSK-3β/β-catenina.	(53)
Harpagophytum procumbens	In vitro – In vivo	Sinoviocitos primarios humanos	In vitro	0,1 mg/mL	• Mejoró la expresión del receptor CB2 • Reguló a la baja PI-PLC β2 en las membranas sinoviales • Inhibieron la actividad de FAAH.	(54)
Jengibre	Estudios en animales	Modelo de OA en ratón inducida por desestabilización del menisco medial	Inyección intraarticular	10 µg/ml/ semana	• Preserva el cartílago • Reduce el daño del cartílago • Aumenta la expresión de Nrf2 a nivel de proteína (GSTA4-4) • Inhibe NO, PGE2 y MMP-13.	(38)
	In vitro – In vivo	Condrocitos con OA ratones	In vitro	1,25–20 µM	• Disminuye la síntesis de PGE2 • Reduce la expresión de RANKL para estimular la diferenciación de osteoblastos	(55)
Té verde	In vitro – In vivo	Modelo de rata con osteoartritis postraumática	Inyección intraarticular	40 µL cada 3 días	Redujo la apoptosis de los condrocitos, posiblemente al activar la autofagia.	(41)

Icariina	Estudios en animales	Modelo de OA en ratones	Oral	25 mg/kg/día	• Redujo la degeneración y aumentó el grosor del cartílago • Mayor expresión de colágeno tipo II alfa 1 (COL2A1) • Disminución de la hipertrofia de condrocitos y disminución de la expresión de colágeno tipo X (ColX) y metaloproteinasa de matriz 13 (MMP13).	(56)
		Modelo de OA en ratas.	Inyección intraperitoneal	20, 40 u 80 mg/kg/día	• Regula la autofagia de los condrocitos al mediar la señalización de PI3K/AKT/mTOR.	(57)
	In vitro- In vivo	Condrocitos con OA	In vitro	10 µg/mL	• Mejoró significativamente la proliferación de condrocitos.	(58)
		Condrocitos humanos con OA	In vitro	Concentración 10^{-9} M	• Activó la vía Nrf2/ARE • Aumentó la generación de GPX y SOD.	(49)
		Condrocitos de rata con OA	In vitro	10 µM	• Suprime las citoquinas inflamatorias y la apoptosis, a través de la activación de la autofagia a través de la inhibición de NF-κB.	(43)

Elaborado por: Los autores.

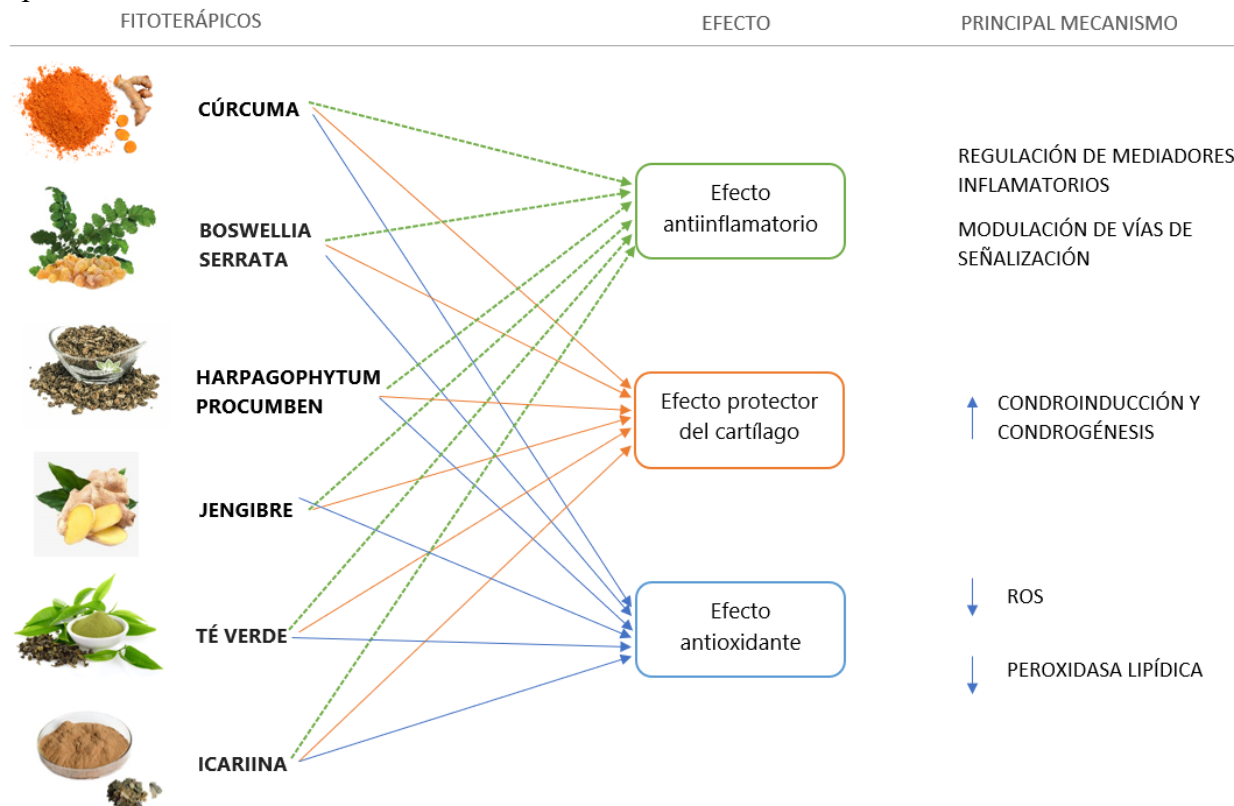
En una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Zeng L et al. concluyen que el extracto de cúrcuma disminuye el dolor y rigidez en los pacientes con osteoartritis mejorando la función articular y disminuyendo eventos adversos (59), de igual manera Singhal S et al. concluyen en un estudio comparativo una eficacia similar al paracetamol disminuyendo la PCR y TNF- α (60), añadiendo a esto se evidencia que este puede llegar a ser una alternativa en pacientes con contraindicaciones para los AINES o de un uso combinado disminuyendo la dosis de los AINES debido a su seguridad y bajo riesgo (61).

El Aflapin®, un extracto de *Boswellia Serrata* provee un efecto prometedor con mayor seguridad y alivios de los síntomas en la OA de la rodilla (62), así mismo el ECM de grado

farmacéutico, un extracto bioactivo específico de *Cúrcuma longa* CURTIL02, resina de *Boswellia serrata* y vitamina D conocido como FlexofytolPLUS es capaz de disminuir de manera significativa el dolor crónico y brotes de OA de la mano pudiendo reemplazar a los AINES y con efecto similar al extracto de cúrcuma en relación a su efectividad y seguridad (61)

Figura 1.

Representación esquemática de los efectos de remedios naturales y sus principales mecanismos implicados.



Elaborado por: Los autores.

En el análisis de Flonac Fast, una combinación de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meisn., *Boswellia Serrata* Roxb., *Cúrcuma longa* L., Bromelina y Escina (*Aesculus hippocastanum*) tiene un potencial para reducir algunas características patogenéticas de la progresión de la enfermedad de OA, incluida la diapedesis de monocitos y la adhesión al endotelio, la angiogénesis proinflamatoria y la síntesis y liberación de mediadores proinflamatorios y del dolor mostrando un mejor efecto de manera combinada que monoterapia estos extractos fitoterápicos (36,63).

De manera similar la combinación de jengibre, cúrcuma y pimienta negra revelan que cuya ingesta dos veces al día durante 4 semanas mejoran los niveles de PGE2 en pacientes con osteoartritis crónica de rodilla similar al fármaco naproxeno (64), sin embargo, no hay pruebas suficientes para el uso de jengibre oral con finalidad de alivio del dolor y mejora de función en OA de rodilla, pero tiene un efecto antiemético y control glucémico en embarazadas (65,66).

Las catequinas del té verde (GTC) ofrecen un potencial para prevenir, retrasar, aliviar e incluso tratar trastornos relacionados con los músculos articulares y esqueléticos como la OA y

sarcoidosis (SC) (67), además se puede implementar como un tratamiento adyuvante para el color y mejora de la función física (42).

La Icariina también presenta efectos antiosteoporóticos y antiinflamatorios en la OA interfiriendo en la vía de señalización NLRP3/caspasa-1 mediada por liposacáridos (LPS) (68), además inhibe apoptosis de condrocitos, degradación de la matriz ósea y estimula la reparación de los cartílagos (69).

CONCLUSIONES.

La mayoría de los estudios indican que los fitoterápicos como la Cúrcuma, Boswellia Serrata, Harpagophytum Procumbens, Jengibre, Té verde, Icariina, son una alternativa prometedora en el tratamiento de la osteoartritis, que exhiben menores índices de efectos adversos y eficacia que es frecuentemente comparada a la de fármacos convencionales.

Sus efectos generalmente se deben a funciones mediante la regulación de cambios que se producen a nivel bioquímico y molecular, inhibiendo o induciendo a varias vías de señalización relacionadas con la OA como inflamación, estrés oxidativo y degradación del cartílago. La combinación de compuestos ha demostrado efectos sinérgicos lo cual ejerce un mejor impacto en el tratamiento de la OA.

Su mecanismo de acción y eficacia ha sido demostrado en estudios in vitro, modelos de animales, sin embargo, existe escasez de evidencia clínica en humanos.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los Autores declaran que no existe conflicto de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

En concordancia con la taxonomía establecida internacionalmente para la asignación de créditos a autores de artículos científicos (<https://credit.niso.org/>). Los autores declaran sus contribuciones en la siguiente matriz:

	Sarango C.	Robles M.	Tsenkush E.	Largo V.	Pucha K.
Participar activamente en:					
Conceptualización	X	X	X	X	X
Análisis formal	X	X	X	X	X
Adquisición de fondos	X	X	X	X	X
Investigación	X	X	X	X	X
Metodología	X	X	X	X	X
Administración del proyecto	X	X	X	X	X
Recursos	X	X	X	X	X
Redacción –borrador original	X	X	X	X	X

Redacción –revisión y edición	X	X	X	X	X
La discusión de los resultados	X	X	X	X	X
Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.	X	X	X	X	X

RECONOCIMIENTO A REVISORES:

La revista reconoce el tiempo y esfuerzo del editor de sección Marco Díaz, y de revisores anónimos que dedicaron su tiempo y esfuerzo en la evaluación y mejoramiento del presente artículo.

REFERENCIAS.

1. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020; 29–30:100587.
2. Hamood R, Tirosh M, Fallach N, Chodick G, Eisenberg E, Lubovsky O. Prevalence and incidence of osteoarthritis: A population-based retrospective cohort study. *J Clin Med*. 2021; 10(18):10.
3. Chen D, Shen J, Zhao W, Wang T, Han L, Hamilton JL, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res*. 2017 Jan 17; 5:16044.
4. Ansari MY, Ahmad N, Haqqi TM. Oxidative Stress and Inflammation in Osteoarthritis Pathogenesis: Role of Polyphenols. *Biomed Pharmacother*. 2020; 129:110452.
5. Geyer M, Schönfeld C. Novel Insights into the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(2):98–107.
6. Chang L, Yao H, Yao Z, Ho KKW, Ong MTY, Dai B, et al. Comprehensive Analysis of Key Genes, Signaling Pathways and miRNAs in Human Knee Osteoarthritis: Based on Bioinformatics. *Front Pharmacol*. 2021; 12:730587.
7. Choi MC, Jo J, Park J, Kang HK, Park Y. NF- κ B Signaling Pathways in Osteoarthritic Cartilage Destruction. *Cells*. 2019; 8(7).
8. Jenei-Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. Interleukin-1 β signaling in osteoarthritis - chondrocytes in focus. *Cell Signal*. 2019; 53:212–23.
9. Tu Y, Ma T, Wen T, Yang T, Xue L, Cai M, et al. MicroRNA-377-3p alleviates IL-1 β -caused chondrocyte apoptosis and cartilage degradation in osteoarthritis in part by downregulating ITGA6. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 523(1):46–53.
10. Messina OD, Vidal Wilman M, Vidal Neira LF. Nutrition, osteoarthritis and cartilage metabolism. *Aging Clin Exp Res*. 2019; 31(6):807–13.
11. Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Mar; 28(3):242–8.
12. King LK, Marshall DA, Jones CA, Woodhouse LJ, Ravi B, Faris PD, et al. Are medical comorbidities contributing to the use of opioid analgesics in patients with knee osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage*. 2020; 28(8):1030–7.
13. Primorac D, Molnar V, Rod E, Jeleč Ž, Čukelj F, Matišić V, et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel)*. 2020; 11(8):1–35.
14. Minguzzi M, Cetrullo S, D’Adamo S, Silvestri Y, Flamigni F, Borzi RM. Emerging Players at the Intersection of Chondrocyte Loss of Maturation Arrest, Oxidative Stress, Senescence and Low-Grade Inflammation in Osteoarthritis. *Oxid Med Cell Longev*. 2018.
15. Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, Bjelica R, Jeleč Ž, Hudetz D, et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(17).
16. Latourte A, Cherifi C, Maillet J, Ea HK, Bouaziz W, Funck-Brentano T, et al. Systemic inhibition of IL-6/Stat3 signalling protects against experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(4):748–55.

17. Li L, Li Z, Li Y, Hu X, Zhang Y, Fan P. Profiling of inflammatory mediators in the synovial fluid related to pain in knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020; 21(1).
18. D'Adamo S, Cetrullo S, Panichi V, Mariani E, Flamigni F, Borzì RM. Nutraceutical Activity in Osteoarthritis Biology: A Focus on the Nutrigenomic Role. *Cells*. 2020; 9(5).
19. Loeser RF. The Role of Aging in the Development of Osteoarthritis. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2017; 128:44.
20. Chen JH, Lin X, Bu C, Zhang X. Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies. *Nutr Metab (Lond)*. 2018; 15(1).
21. Endisha H, Rockel J, Jurisica I, Kapoor M. The complex landscape of microRNAs in articular cartilage: biology, pathology, and therapeutic targets. *JCI Insight*. 2018; 3(17).
22. Zhang W, Hu C, Zhang C, Luo C, Zhong B, Yu X. MiRNA-132 regulates the development of osteoarthritis in correlation with the modulation of PTEN/PI3K/AKT signaling. *BMC Geriatr*. 2021; 21(1).
23. Wang Q, Ye C, Sun S, Li R, Shi X, Wang S, et al. Curcumin attenuates collagen-induced rat arthritis via anti-inflammatory and apoptotic effects. *Int Immunopharmacol*. 2019; 72:292–300.
24. Yan D, He B, Guo J, Li S, Wang J. Involvement of TLR4 in the protective effect of intra-articular administration of curcumin on rat experimental osteoarthritis. *Acta Cir Bras*. 2019; 34(6).
25. Kang C, Jung E, Hyeon H, Seon S, Lee D. Acid-activatable polymeric curcumin nanoparticles as therapeutic agents for osteoarthritis. *Nanomedicine*. 2020; 23:102104.
26. Coury JR, Nixon R, Collins M, Schwartz J, Chahine NO, Grande DA. Oral Administration of a Chemically Modified Curcumin, TRB-N0224, Reduced Inflammatory Cytokines and Cartilage Erosion in a Rabbit ACL Transection Injury Model. *Cartilage*. 2021; 12(2):251.
27. Yabas M, Orhan C, Er B, Tuzcu M, Durmus AS, Ozercan IH, et al. A Next Generation Formulation of Curcumin Ameliorates Experimentally Induced Osteoarthritis in Rats via Regulation of Inflammatory Mediators. *Front Immunol*. 2021; 12.
28. 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.
29. Haroyan A, Mukuchyan V, Mkrtchyan N, Minasyan N, Gasparyan S, Sargsyan A, et al. 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).
30. Karlapudi V, Prasad Mungara AVV, Sengupta K, Davis BA, Raychaudhuri SP. A Placebo-Controlled Double-Blind Study Demonstrates the Clinical Efficacy of a Novel Herbal Formulation for Relieving Joint Discomfort in Human Subjects with Osteoarthritis of Knee. *Journal of medical food*. 2018; 21(5):511–20.
31. Wang Z, Jones G, Winzenberg T, Cai G, Laslett LL, Aitken D, et al. Effectiveness of Curcuma longa Extract for the Treatment of Symptoms and Effusion–Synovitis of Knee Osteoarthritis. *Annals of internal medicine*. 2020; 173(11):861–9.
32. Heidari-Beni M, Moravejolahkami AR, Gorgian P, Askari G, Tarrahi MJ, Bahreini-Esfahani N. Herbal formulation “turmeric extract, black pepper, and ginger” versus Naproxen for chronic knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2020; 34(8):2067–73.
33. Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S, Murata S, Yabumoto H, Maeda T, et al. The Efficacy and Safety of Highly-Bioavailable Curcumin for Treating Knee Osteoarthritis: A 6-Month Open-Labeled Prospective Study. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2020; 13.
34. Majeed M, Nagabhushanam K, Lawrence L, Nallathambi R, Thiyagarajan V, Mundkur L. Boswellia serrata Extract Containing 30% 3-Acetyl-11-Keto-Boswellic Acid Attenuates Inflammatory Mediators and Preserves Extracellular Matrix in Collagen-Induced Arthritis. *Front Physiol*. 2021; 12:735247.

35. Majeed M, Majeed S, Narayanan NK, Nagabhushanam K. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of a novel *Boswellia serrata* extract in the management of osteoarthritis of the knee. *Phytotherapy Research*. 2019; 33(5):1457.
36. Farpour HR, Rajabi N, Ebrahimi B. The Efficacy of *Harpagophytum procumbens* (Teltonal) in Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Active-Controlled Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021.
37. Mariano A, Bigioni I, Mattioli R, di Sotto A, Leopizzi M, Garzoli S, et al. *Harpagophytum procumbens* Root Extract Mediates Anti-Inflammatory Effects in Osteoarthritis Synoviocytes through CB2 Activation. *Pharmaceutics*. 2022; 15(4).
38. Abusarah J, Benabdoune H, Shi Q, Lussier B, Martel-Pelletier J, Malo M, et al. Elucidating the Role of Protandim and 6-Gingerol in Protection Against Osteoarthritis. *J Cell Biochem*. 2017; 118(5):1003–13.
39. Achmad SJ, Cimahi Y. Effect of Red Ginger (*Zingiber Officinale* Linn Var. *Rubrum*) Compress Therapy on pain intensity among elderly with Osteoarthritis. *KnE Life Sciences*. 2019; 476–487.
40. Punyanut Amorndoljai ST. A Comparative of Ginger Extract in Nanostructure Lipid Carrier (NLC) and 1% Diclofenac Gel for Treatment of Knee Osteoarthritis (OA). 2017; 100(4):447–56.
41. Huang HT, Cheng TL, Ho CJ, Huang HH, Lu CC, Chuang SC, et al. Intra-Articular Injection of (-)-Epigallocatechin 3-Gallate to Attenuate Articular Cartilage Degeneration by Enhancing Autophagy in a Post-Traumatic Osteoarthritis Rat Model. *Antioxidants*. 2021; 10(1):1–16.
42. Hashempur MH, Sadrneshin S, Mosavat SH, Ashraf A. Green tea (*Camellia sinensis*) for patients with knee osteoarthritis: A randomized open-label active-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2018; 37(1):85–90.
43. Mi B, Wang J, Liu Y, Liu J, Hu L, Panayi AC, et al. Icariin Activates Autophagy via Down-Regulation of the NF- κ B Signaling-Mediated Apoptosis in Chondrocytes. *Front Pharmacol*. 2018; 9.
44. Wang P, Meng Q, Wang W, Zhang S, Xiong X, Qin S, et al. Icariin inhibits the inflammation through down-regulating NF- κ B/HIF-2 α signal pathways in chondrocytes. *Biosci Rep*. 2020; 40(11):202-3107.
45. Zu Y, Mu Y, Li Q, Zhang ST, Yan HJ. Icariin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis. *J Orthop Surg Res*. 2019; 14(1).
46. Feng K, Ge Y, Chen Z, Li X, Liu Z, Li X, et al. Curcumin Inhibits the PERK-eIF2 α -CHOP Pathway through Promoting SIRT1 Expression in Oxidative Stress-induced Rat Chondrocytes and Ameliorates Osteoarthritis Progression in a Rat Model. *Oxid Med Cell Longev*. 2019.
47. Yagi H, Ulici V, Tuan RS. Polyphenols suppress inducible oxidative stress in human osteoarthritic and bovine chondrocytes. *Osteoarthr Cartil Open*. 2020; 2(3):100064.
48. Hosseinzadeh A, Bahrampour Juybari K, Fatemi MJ, Kamarul T, Bagheri A, Tekiyehmaroof N, et al. Protective Effect of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) Extract against Oxidative Stress and Mitochondrial Apoptosis Induced by Interleukin-1 β in Cultured Chondrocytes. *Cells Tissues Organs*. 2017; 204(5–6):241–50.
49. Zuo S, Zou W, Wu RM, Yang J, Fan JN, Zhao XK, et al. Icariin Alleviates IL-1 β -Induced Matrix Degradation By Activating The Nrf2/ARE Pathway In Human Chondrocytes. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13:3949.
50. Yao J, Liu X, Sun Y, Dong X, Liu L, Gu H. Curcumin-Alleviated Osteoarthritic Progression in Rats Fed a High-Fat Diet by Inhibiting Apoptosis and Activating Autophagy via Modulation of MicroRNA-34a. *J Inflamm Res*. 2021; 14:2317.
51. Nakahata A, Ito A, Nakahara R, Kishimoto A, Imaizumi A, Hashimoto T, et al. Intra-Articular Injections of Curcumin Monoglucuronide TBP1901 Suppresses Articular Cartilage Damage and Regulates Subchondral Bone Alteration in an Osteoarthritis Rat Model. *Cartilage*. 2021; 13(2):153.

52. Wang P, Ye Y, Yuan W, Tan Y, Zhang S, Meng Q. Curcumin exerts a protective effect on murine knee chondrocytes treated with IL-1 β through blocking the NF- κ B/HIF-2 α signaling pathway. *Ann Transl Med.* 2021; 9(11):940–940.
53. Xiong L, Liu Y, Zhu F, Lin J, Wen D, Wang Z, et al. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid attenuates titanium particle-induced osteogenic inhibition via activation of the GSK-3 β / β -catenin signaling pathway. *Theranostics.* 2019; 9(24):7140.
54. Mariano A, di Sotto A, Leopizzi M, Garzoli S, di Maio V, Gulli M, et al. Antiarthritic Effects of a Root Extract from *Harpagophytum procumbens* DC: Novel Insights into the Molecular Mechanisms and Possible Bioactive Phytochemicals. *Nutrients.* 2020; 12(9):1–16.
55. Hwang YH, Kim T, Kim R, Ha H. The Natural Product 6-Gingerol Inhibits Inflammation-Associated Osteoclast Differentiation via Reduction of Prostaglandin E2 Levels. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(7).
56. Luo Y, Zhang Y, Huang Y. Icariin Reduces Cartilage Degeneration in a Mouse Model of Osteoarthritis and is Associated with the Changes in Expression of Indian Hedgehog and Parathyroid Hormone-Related Protein. *Med Sci Monit.* 2018; 24:6695.
57. Tang Y, Li Y, Xin D, Chen L, Xiong Z, Yu X. Icariin alleviates osteoarthritis by regulating autophagy of chondrocytes by mediating PI3K/AKT/mTOR signaling. *Bioengineered.* 2021; 12(1):2984.
58. Kankala RK, Lu FJ, Liu CG, Zhang SS, Chen AZ, Wang S bin. Effect of Icariin on Engineered 3D-Printed Porous Scaffolds for Cartilage Repair. *Materials.* 2018 Aug; 11(8).
59. 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).
60. Singhal S, Hasan N, Nirmal K, Chawla R, Chawla S, Kalra BS, et al. Bioavailable turmeric extract for knee osteoarthritis: a randomized, non-inferiority trial versus paracetamol. *Trials.* 2021; 22(1).
61. 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 — Exercise Medicine.* 2021; 7(1):935.
62. Karlapudi V, Sunkara KB, Konda PR, Sarma K v., Rokkam MP. Efficacy and Safety of Aflapin®, a Novel *Boswellia Serrata* Extract, in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Short-Term 30-Day Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *Journal of the American Nutrition Association.* 2022; 1–10.
63. Quarta S, Santarpino G, Carluccio MA, Calabriso N, Scoditti E, Siculella L, et al. Analysis of the Anti-Inflammatory and Anti-Osteoarthritic Potential of Flonafast®, a Combination of *Harpagophytum Procumbens* DC. ex Meisn., *Boswellia Serrata* Roxb., *Curcuma longa* L., Bromelain and Escin (*Aesculus hippocastanum*), Evaluated in In Vitro Models of Inflammation Relevant to Osteoarthritis. *Pharmaceuticals.* 2022; 15(10):1263.
64. Heidari-Beni M, Moravejolahkami AR, Gorgian P, Askari G, Tarrahi MJ, Bahreini-Esfahani N. Herbal formulation “turmeric extract, black pepper, and ginger” versus Naproxen for chronic knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Phytother Res.* 2020; 34(8):2067–73.
65. Felipe Araya Quintanilla, Hector Gutierrez Espinoza, Maria Jesus Muñoz Yanez, Ursula Sanchez Montoya, Juan Lopez Jeldes. Effectiveness of Ginger on Pain and Function in Knee Osteoarthritis: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed. *Pain Physician.* 2020; 23(2):151–61.
66. Crichton M, Davidson AR, Innerarity C, Marx W, Lohning A, Isenring E, et al. Orally consumed ginger and human health: an umbrella review. *Am J Clin Nutr.* 2022; 115(6):1511.
67. Luk HY, Appell C, Chyu MC, Chen CH, Wang CY, Yang R sen, et al. Impacts of Green Tea on Joint and Skeletal Muscle Health: Prospects of Translational Nutrition. *Antioxidants.* 2020; 9(11):1–28.

68. Zhang J, Fan F, Liu A, Zhang C, Li Q, Zhang C, et al. Icariin: A Potential Molecule for Treatment of Knee Osteoarthritis. *Front Pharmacol.* 2022; 13.
69. Zu Y, Mu Y, Li Q, Zhang ST, Yan HJ. Icariin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1).