

Oral Glukozamin ve Kondroitin Sülfatın Osteoartrit Tedavisindeki Yeri

Işık Akgün*, Tahir Öğüt**

Glukozamin (G) ve Kondroitin Sülfat (KS)'in osteoartrit tedavisinde kullanımı son yıllarda literatürde en çok ilgi çeken konulardan biri olmuştur. Çekiciliği hem osteoartrit tedavisinin her zaman güncel olmasından, hem bu ajanların osteoartritte ağrıyı azalttığına dair son yıllarda sayısı artan çalışmalardan, hem konunun tartışmalı oluşundan, hem de alternatif tıp çeşitlerinin hekimler arasında olmasa da halk arasında gittikçe artan oranda benimsenmekte oluşundan kaynaklanmaktadır.

Kıkırdak koruyucu (chondroprotective) olarak bilinen bu ajanlar Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaç değil "besinsel takviye" (nutritional supplement) statüsündedirler ve kısaca FDA olarak bilinen Amerikan gıda ve ilaç idaresi (Food and Drug Administration) tarafından kontrole tabi tutulmazlar. Bu tip tedavi ajanlarına endüstride kısaca verilen isim İngilizce olarak "nutraceuticals"tır⁽¹⁾. "Kıkırdak koruyucu" terimi, dejeneratif eklem hastalığının ilerlemesini durduran ve hasarlı kıkırdağın onarımını uyaran her ilaç veya bileşimin tanımı için kullanılır. Kıkırdak koruyucu bir bileşimin özellikleri teorik olarak şunlar olmalıdır:

1. Kondrositlerce matriks yapı taşları (kollajen ve glukozaminoglikanlar gibi) sentezinin artırılması.
2. Sinovya hücrelerince hyaluronan sentezinin artırılması.
3. Dejeneratif enzimlerin inhibisyonu.
4. Sinovyal boşluklarda ve eklemlerin etrafındaki damarlarda bulunan trombüsler, fibrin ve lipid artıklarının hareketlendirilmesi⁽²⁾.

Bu 4 etkiyi birden sağlayan bir ilaç henüz yoktur. Bu tip ajanlar için İngilizce'de kullanılan 2 kısaltma terim vardır: SYSADOA (symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis) ve SADOA (slow-acting drugs for the treatment of osteoarthritis). Her iki terim de G, KS ve Hyaluronanı kapsar⁽¹⁾.

Hyaluronik asit konusunda da daha önce belirtilmiş gibi, artritler beraber hyalen kıkırdakta birçok yapısal ve biyokimyasal değişiklik meydana gelir. Kıkırdak dokusu içindeki su, matriks ve hücreler arasında bulunan karmaşık ilişki, çok sınırlı tamir kapasitesi olan, çok emici, son derece dayanıklı bir yüzey yaratır. Hyalen kıkırdak, biyomekanik fonksiyonu gereği doku içindeki mikroskopik su akımlarına dirençli olmak zorundadır. En basit anlatımla, bu mikro düzeydeki su akımına olan direnç, kollajen ağ içindeki hidrofilik proteoglikanların karmaşık fonksiyonu ile sağlanır. Mukopolisakkaridler veya yeni ismiyle glukozaminoglikan(GAG)lar, "çekirdek protein" (aggrecan) olarak adlandırılan hidrofilik makromolekülleri oluştururlar. Çekirdek proteinler büyük miktarda KS ve keratan sülfat zincirleri ihtiva ederler^(3,4). Oral G ve KS gibi besinsel takviyeler, teorik olarak proteoglikan üretimi ve metabolizması için kaynak oluştururlar.

Glukozamin ve Kondroitin Sülfat

Glukozamin, glukozaminoglikan ve proteoglikanların biyosentezinde temel yapı taşı olan bir amino (heksozamin) şekerdir⁽⁵⁾. Teorik olarak 3 fonksiyonu vardır: Kondrosit, kollajen ve proteoglikan üretimini uyarmak; sinovya hücrelerini uyarmak ve hafif anti-inflamatuar etki sağlamak⁽¹⁾. Bir romatoloji kongresinde, farmakolojik ve klinik profiline dayanarak, "osteoartritte yavaş etkiyen bir ajan" olarak nitelendirilmiştir⁽⁶⁾. Hastalık üzerine etkisini gösteren in vivo dökümantasyonların sayısı sınırlıdır⁽⁷⁾. Klinik olarak intra-ve-nöz, intra-musküler, eklem içi ve oral yollarla vermek mümkündür, fakat sadece oral formu mevcuttur. Sülfatlanmış formunun oral emilimi, günümüzde hala kesinleşmemiş bir oranda gastro-intestinal sistemden olurken, salgılanımı renal sistemden olmaktadır^(5,8). G ticari olarak yengeç, ıstakoz veya karides kabuklarından elde edilir⁽⁹⁾. İlaç statüsünde olmadığından düzenli kontrole tabi değildir ve standart reçetelendirme gerektirmez⁽¹⁾.

Kondroitin sülfat, eklem kıkırdağındaki proteoglikanlarda en çok bulunan GAG'dır^(1,5). Galaktozamin-sülfat ve GA gibi tekrarlayan disakkaridlerin oluşturduğu uzun polimer zincirdir⁽¹⁰⁾. Oral alımından sonra %70

* Prof. Dr. I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

** Uzman Dr. I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

kadarının emildiği insan ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir^(11,12). Başlıca 3 fonksiyonu vardır; zararlı enzimleri (proteaz) inhibe etmek, GAG havuzunu çoğaltmak, sinovyal trombüsleri önlemek⁽¹⁾. Hayvan deneylerinde KS'in insan lökosit elastaz aktivitesini azalttığı, fare sinovyasındaki hyaluronidaz aktivitesini azalttığı ve insan sinovyal hiyaluronik asidini arttırdığı gösterilmiştir⁽¹³⁾. KS'in moleküler yapısı Heparin'inkine benzer ve antikoagülan tedavi alan hastalarda kullanırken özel dikkat gerektirir⁽¹⁾.

Klinik Çalışmalar

1960-2000 yılları arasında insan ve hayvanlarda yapılan çalışmaların sayısı 30'dan fazladır⁽¹⁾. Çalışmaların çoğu ufak çaplı olmakla beraber birçok çift kör ciddi çalışma da mevcuttur.

Lopes Vaz'ın çift kör bir çalışmasında, 32 osteoartritli hastadan 18'ine G (1,5gr/gün) ve 20'sine İbuprofen (1200 mg/gün) verilmiş, 2 haftanın sonunda İbuprofen'in, 8 haftanın sonunda da G'in ağrı giderici etkisi daha fazla bulunmuştur⁽¹⁴⁾. Çok merkezli bir çalışmada 1208 hastaya günde 1,5 gr G-sülfat verildikten 6-8 hafta sonra hastaların % 94'ünde iyi veya yeterli oranda ağrı azalması saptanırken, G bırakıldıktan sonra artrit belirtilerinin arttığı görülmüştür⁽¹⁵⁾. Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada 80 hastaya günde 1,5 gr G oral yolla verilmiş, iyi-mükemmel sonuç G alan hastaların % 69'unda, plasebo alanların ise % 41'inde elde edilmiştir⁽¹⁾. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Haftada bir kereden toplam 5 kez uygulanan eklem içi G'in plasebo kontrollü çift kör çalışmasında, ağrı giderimi ve diz fleksiyonunda artış sağlanımı açısından G'in etkisi istatistiksel olarak daha üstün bulunmuştur⁽¹⁾.

2 çalışmada oral KS plasebo ile karşılaştırılmış ve bunlardan birinde günde 0,8 gr KS, diğerinde ise 1,2 gr verilmiştir. İlk çalışmada 1 ay sonunda plasebo ve KS grupları arasında bir fark bulunmazken 3 ve 6 ayın sonunda KS uygulanan grup plasebo grubuna göre istatistiksel olarak daha etkili bulunmuştur. İkinci çalışmada ise KS'in tek doz veya günde 2 ayrı doz halinde alınması durumunda sonuç farkı olmadığı gözlemlenmiştir. Değerlendirmeler VAS (visual analoge scale) skorlama sistemine göre yapılmıştır^(13,16).

Bir gram G ve 0.8 gram KS karışımının günde 2 kez verildiği hasta grubunun plasebo grubu ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, plasebo grubundaki hastaların %28'inde, diğer gruptakilerin ise %52'sinde olumlu sonuç alındığı bildirilmiştir⁽¹⁾.

Uebelhart ve ark.'nın, tavşan osteoartrit modeli üzerinde yaptıkları çalışmada, oral yolla verilen düşük molekül ağırlıklı KS'in kıkırdak dejenerasyonunu yavaşlattığı, serum keratan sülfat ve kıkırdak proteoglikanlarının ölçümü ile ortaya konmuştur⁽¹⁷⁾. Hanson ve ark.'nın atlarda yaptıkları bir çalışmada, G ve düşük molekül ağırlıklı KS karışımının osteoartrit tedavisinde klinik semptomları azalttığı sonucuna varılmıştır⁽¹⁸⁾. Cannapp ve ark. ise aynı kombinasyonun, tavşanda kimyasal yolla oluşturulan sinovitte belirgin anti-inflamatuvar etki gösterdiğini bildirmişlerdir⁽¹⁹⁾.

G ve KS'in kondrositlerdeki glukozaminoglikan sentezini artırmada sinerjistik etki gösterdiklerini ispatayan ilk çalışma 2000 yılında Lippiello ve ark. tarafından tavşanlarda yapılmıştır⁽²⁰⁾. Bu çalışmada KS'in etkisini, hem glukozaminoglikan sentezini artırarak hem de agrekanaz ve kollajenaz enzimleri üzerindeki belirgin anti-proteaz aktivitesi ile gösterdiği ortaya konmuştur. G, KS ve Manganez askorbat karışımının, ayrı ayrı her birinin göstermiş olduğu etkiden daha fazla etkili olduğu bildirilmiştir⁽²⁰⁾.

G ve KS'in olumlu etkilerini gösteren bunca çalışma oldukça eleştiri de almıştır. Eleştirilerin başında, söz konusu çalışmaların çoğunun G ve KS üreten firmalardan maddi destek almış olmaları gelmektedir⁽²⁾. İkinci eleştiri ise, savunulduğu gibi bu ajanların eklem kıkırdağında proteoglikan, sinovya da ise hyaluronan sentezini artırdıkları iddiasının henüz insan üzerinde bilimsel olarak ispatlanamamış olmasıdır. Hatta bu gerçeklere dayanarak eleştirisel yaklaşımlar tarafından daha da ileri gidilerek, G ve KS'in klinik faydalarının fizyolojik değil psikolojik çalışmalarla daha iyi açıklanabileceği iddia edilmiştir⁽²¹⁾.

McAlindon ve ark., osteoartritli hastalarda G ve KS'in etkisini gösteren kontrollü çalışmaların bilimsel kalitelerini ölçmek amacıyla, ortak spesifik kriterleri olan 15 çalışmanın meta-analizini yapmışlardır⁽²²⁾. Bu çalışmada, osteoartritli hastalarda G ve KS'in, plaseboya göre ağrıyı daha etkili azalttıkları ve fonksiyonda daha etkili bir iyileşme sağladıkları sonucuna varılmış, fakat bu etkinin derecesinin belirsiz olduğu bildirilmiştir. Aynı yazarlar ayrıca, söz konusu 15 çalışmanın hiçbirinin devlet veya kar amacı gütmeyen kuruluşlarca desteklenmediğine, fakat çoğunun en azından kısmen G ve KS üreten firmalarca desteklendiğine dikkat çekmişlerdir⁽²²⁾.

2001 yılında yayınlanan Reginster ve ark.'nın 3 yıl takipli 212 hastalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmasında, plasebo alan osteoartritli hastaların semptom ve fonksiyonlarının kötüleşirken,

oral G alanlarda ise iyileştiği bildirilmiştir⁽²³⁾. Bu sonuç, diğer yazarlar tarafından bildirilen bulgularla benzeşmektedir^(22,24,25). Reginster ve ark.'nın çalışmasının en dikkat çekici bulgusu, radyografik olarak, plasebo alan hastaların diz eklemi kırıkdaıklarında ilerleyici bir kayıp gözlenirken, G alanlarda eklem kırıkdaık kalınlıklarının değişmediğidir⁽²³⁾.

Endikasyon ve Yan Etkiler

G ve KS ile oral takviye tedavinin, romatoid artrit, gut gibi kristal artropatilerde, hamile ve çocuklarda endikasyonu yoktur. Diabetlilerde kullanırken serum glukoz düzeyi çok dikkatli takip edilmelidir^(8,26). KS molekülü, yapı olarak heparine benzediğinden antikoagülan tedavi alan hastalarda göreceli kontr-endikasyon söz konusudur⁽²⁶⁾. Dozajlama genellikle ağırlığa göre yapılır. Theodosakis'in pound(lb) birimini kullanarak önermiş olduğu doz rejimi geniş kabul görmüştür⁽²⁷⁾. Buna göre 120 lb (54,43 kg) dan hafif hastalar 1000 mgr G ve 800 mgr KS, 120-200 lb (54,43- 90,72 kg) arasındakiler 1500 mgr G ve 1200 mgr KS, 200 lb (90,72 kg) üzerindeki hastalar ise 2000 mgr G ve 1600 mgr KS almalıdır.

Tablo 1: Glukozamin tedavisi sırasında karşılaşılan yakınmalar⁽¹⁵⁾.

Yakınma	Hasta sayısı	Oran (%)
Sindirim sistemine ait		
Epigastrik ağrı, hassasiyet	42	3,48
Mide ekşimesi ve boğazda yanma hissi	33	2,73
İshal	30	2,48
Mide bulantısı	14	1,16
Dispepsi	12	0,99
Kusma	10	0,83
Kabızlık	8	0,66
Mide dolgunluğu	6	0,50
Anoreksi	3	0,25
Kann ağrısı	3	0,25
Meteorizm	2	0,17
Diğer Yakınmalar		
Uyuşukluk	10	0,83
Deri reaksiyonları	4	0,33
Baş ağrısı	4	0,33
Uykulu olma	2	0,17
Uykusuzluk	1	0,08
Ödem	1	0,08
Çarpıntı	1	0,08

G ve KS'in insanlardaki yan etkileri oldukça azdır. Yapılan çift kör çalışmalarda tam kan sayımı, üre, kreatinin, glukoz, protrombin zamanı (PT), veya parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ölçümlerinde belirgin değişiklik görülmemiştir⁽¹⁾. Tapadinhas ve ark., günde 1,5 gr G(sülfat) alan 1208 hastanın tedavileri sırasındaki yakınmaları bildirmişlerdir (Tablo 1)⁽¹⁵⁾.

Sonuç

Şimdiye kadar yapılan yayınların hiçbirinde G ve KS'in osteoartrit üzerinde kür sağlayıcı etkisi olduğu iddia edilmemiştir. Eleştiriler ve belirsizlikler olsa da, yapılan çalışmalar tümüyle gözden geçirildiğinde bu ajanların ikisi de osteoartritin semptomatik tedavisinde yararlı ve güvenilir gözükülmektedirler.

Yine de bazı sorular hala cevaplanabilmiş değildir: G ve KS'in oral alındıktan sonra sinovyal eklemleri etkileyip ağrıyı azaltmalarını, proteoglikan sentezi uyularak mı, yıkımı baskılanarak mı olmaktadır, yoksa inflamasyon mu baskılanmaktadır, ya da başka bir mekanizma mı söz konusudur?^(2,22,23,24,25,28,29,30) Uzun dönem takipleri sonunda yan etkileri var mıdır? Optimal doz nedir? Klinik etkileri osteoartritin diğer cerrahi dışı tedavi seçeneklerine göre (oral analjezik ve anti-inflamatuarlar ve eklem içi hyaluronan) nasıldır? Diabet, karaciğer rahatsızlığı ve aşırı kilosu olanlar bu ajanları almaktan sakınmalı mıdır? Bu soruların cevaplanabilmesi için hem daha fazla temel bilimsel çalışmaya, hem de klinik araştırma ve tecrübeye ihtiyaç vardır.

Klinik Deneyimlerimiz

Biz hastalarımıza günde 1500 mg G ve 1200 mg KS veriyor ve 4 ay devam ediyoruz. Genel olarak hastaları 2 grupta incelemekteyiz: Birinci grubu radyografik olarak evre 1, 2 ve 3 osteoartriti olan hastalar oluşturmaktadır. Bu hasta grubuna ayrıca egzersiz ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç tedavisi de uygulamaktayız. İkinci grup ise başka nedenle (meniskopati, ön çapraz bağ rekonstruksiyonu) artroskopi yapıp kırıkdaık lezyonu saptadığımız hastalardır.

Birinci gruptaki hastaları 6 hafta sonra tekrar görüp subjektif kriterlere göre değerlendirmekteyiz. Ağrıyı VAS skorlama sistemine göre ölçüyoruz. Gözlemlerimize göre hastalarımızın % 75 kadarında ağrı % 50-70 oranında azalmakta, mobilite artmakta, günlük aktiviteler ve düz yol yürüyüşleri rahatlamaktadır. Konuyla ilgili mukayeseli bir çalışmamız olmamakla birlikte, GA kullanmaya başladıktan sonra gonartrozlu hastalarımızdan daha yüz güldürücü sonuçlar aldığımızı saptamaktayız.

İkinci grupta GA-KS kullanma amacımız mevcut kıkırdakı korumaktır. Ancak hastaların değerlendirilmesi objektif olmamaktadır; çünkü ameliyata bağlı olarak mekanik şikayetleri geçen hasta zaten iyileşmektedir. Bazı olgularda ameliyattan sonra şikayetler geçse de kıkırdak lezyonunun olduğu bölgede lokal hassasiyet klinik olarak saptanabilmektedir. 4-6 ay içinde bu şikayetler de kaybolmaktadır. Burada GA-KS'in katkısını tam olarak belirleyebilmek oldukça zordur.

Kıkırdak dokusunun kimyasal temelini oluşturduğunu bildiğimiz GA ve KS'in kullanımına sıcak bakmaktayız. Kıkırdak lezyonlarında bu tür ajanların verilmesi fayda açısından tartışmalı olsa da bugüne kadar gösterilmiş bir zararı yoktur. Kanıta dayalı tıp, koruma altına alınmış hasta hakları, hekimin bilgi ve tecrübesi yanında vicdanı, bize göre GA-KS ve viskosüpleman tedavi uygulamalarının suistimalini ve aşırı kullanımını engelleyecek faktörlerdir.

Yazışma adresi: Prof. Dr. Işık Akgün
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
34303 Kocamustafapaşa İstanbul
e-posta: karli@superonline.com

Kaynaklar

- Schenck RC Jr. New approaches to the treatment of osteoarthritis: Oral glucosamine and chondroitin sulfate. In: Instructional Course Lectures, Price CT (ed) , American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, IL, 2000, 49:491-4.
- Callaghan JJ, Buckwalter JA, Schenck RC: Argument against use of food additives for osteoarthritis of the hip. Clin Orthop 2000, 381:88-90.
- Buckwalter JA, Mow VC, Ratcliffe A. Restoration of injured or degenerated articular cartilage. J Am Acad Orthop Surg 1994, 2(4):192-201.
- Caplan AI: Cartilage. Sci Am 1984, 251(4):84-7, 90-94.
- Carlson CS, DVM. Arthritis. In: Orthopaedic Knowledge Update 7, Koval KJ (ed). AAOS, Illinois, 2002, s:193-9.
- Serni U: Profile of glucosamine sulphate as an example of slow acting drug in osteoarthritis. 18th Congress of Rheumatology, 1993 Rev Esp Rheumatol, Abstract 20:222.
- Deal CL, Moskowitz RW: Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. Rheum Disease Clin North Am 1999, 25(2):379-95.
- Drovanti A, Bignamini AA, Rovati AL: Therapeutic activity of oral glucosamine sulphate in osteoarthritis: A placebo-controlled double-blind investigation. Clin Ther 1980, 3(4):260-72.
- Ghosh P, Smith M, Wells C. Second-line agents in osteoarthritis. In: Dixon JS, Furst DE (eds), Second-Line Agents in the Treatment of Rheumatic Diseases. New York, NY, Marcel Dekker, 1992, s:363-427.
- Mankin HJ, Johnson M, Lippiello L: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. III. Distribution and metabolism of amino sugar-containing macromolecules. J Bone Joint Surg 1981, 63-A(1):131-9.
- Conte A, Volpi N, Palmieri L, et al.: Biochemistry and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulphate. Arzneun Forsch/Drug Res 1995, 45(8):918-25.
- Lualdi R: Bioavailability of oral chondroitin sulfate. Rheumatol Int 1993, 13:39-40.
- Pipitone VR: Chondroprotection with chondroitin sulphate. Drugs Exp Clin Res 1991, 17(1):3-7.
- Lopes Vaz A: Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. Curr Med Res Opin 1982, 8(3):145-9.
- Tapadinhas MJ, Rivra IC, Bignamini AA: Oral glucosamine sulphate in the management of arthrosis: Report on a multi-centre open investigation in Portugal. Pharmatherapeutica 1982, 3(3):157-68.
- Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantraine A, Vignon E: Effects of oral chondroitin sulphate on the progression of knee osteoarthritis. A pilot study. Osteoarthritis Cartilage 1998, 6(Suppl A): 39-46.
- Uebelhart D, Thonar EJM, Zhang J, et al.: Protective effect of exogenous chondroitin 4,6-sulphate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. Osteoarthritis Cartilage 1998, 6(Suppl A):6-13.
- Hanson RR, Smalley LR, Huff GK, et al.: Oral treatment with a glucosamine-chondroitin sulphate compound for degenerative joint disease in horses: 25 cases. Equine Pract 1997, 19:16-22.
- Canapp SO, McLaughlin RM, Hoskinson JJ, et al.: Scintigraphic evaluation of dogs with acute synovitis after treatment with glucosamine hydrochloride and chondroitin sulphate. J Vet Res 1999, 60(12):1552-7.
- Lippiello L, Woodward J, Karpman R, Hammad TA: In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulphate. Clin Orthop 2000, 381:229-40.
- Buckwalter JA, Callaghan JJ, Rosier RN: The Orthopaedic forum: From oranges and lemon to glucosamine and chondroitin sulphate: Clinical observations stimulate basic research. J Bone Joint Surg 2001, 83-A(8):1266-8.
- Mc Alindon TE, La Valley MP, Guin JP, Felson DT: Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000, 283:1469-75.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al.: Long term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001, 357(27):251-6.
- Buckwalter JA, Stanish WD, Rosier RN, Schenck RC Jr, Dennis DA, Coutts RD: The increasing need for non-operative treatment of patients with osteoarthritis. Clin Orthop 2001, 385:36-45.
- Leffler CT, Philippi AF, Lefler SG, Mosure JC, Kim PD: Glucosamine, chondroitin and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double blind, placebo-controlled pilot study. Mil Med 1999, 164:85-91.

26. Hungerford DS: Treating osteoarthritis with chondroprotective agents. Orthop Spec Ed 1998, 4:1-4.
27. Theodosakis J, Adderly B, Fox B (eds). The Arthritis Care. New York, St Martin's Press 1997, s:1-170.
28. Das AK, Hammad TA: Efficacy of a combination of FCNG49 glucosamine hydrochloride, TRH 122 low molecular weight sodium chondroitin sülfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2000, 8 (4): 343-50.
29. Fenton JI, Chlebeck-Brown KA, Peters TL, Caron JP, Orth MW: Glucosamine HCL reduces equine articular cartilage degradation in explant culture. Osteoarthritis Cartilage 2000, 8(4):258-65.
30. Patwari P, Kurz B, Sandy JD, Grodzinsky AJ: Mannosamine inhibits aggrecanase-mediated changes in the physical properties and biochemical composition of articular cartilage. Arch Biochem Biophys 2000, 374(1):79-85.