

Sulfato de glucosamina en el tratamiento de la artrosis

A. PONCE VARGAS¹, G. HERRERO-BEAUMONT²

RESUMEN

La artrosis, es la enfermedad más frecuente del aparato locomotor, la que genera mayor gasto sanitario y un mayor número de incapacidades laborales permanentes. El interés clínico e investigador por esta patología se ha renovado. El mayor conocimiento fisiopatológico de los cambios inmunológicos y enzimáticos que operan en la enfermedad han modificado el concepto mecanicista que se tenía de su patogenia incorporando otro más dinámico y biológico, en el que el condrocito juega un papel fundamental, y además sería sensible al tratamiento farmacológico, lo que retrasaría el proceso degenerativo. El Sulfato de Glucosamina (SG), es una molécula con un amplio abanico de acciones biológicas entre las que sobresalen la antiinflamatoria y la reguladora al alza del metabolismo de la matriz del cartílago. Estas acciones farmacológicas tienen su traducción clínica en forma de una disminución de los síntomas, especialmente del dolor y una mejoría de la función articular. Ambos efectos son similares en su magnitud a los obtenidos con los antiinflamatorios convencionales en tratamientos prolongados. A pesar de lo cual el SG muestra, en todos los ensayos clínicos, un perfil de seguridad excelente, similar al de los grupos placebo. Por estos motivos este fármaco ha sido propuesto como una de las piezas esenciales para el tratamiento de la artrosis de rodilla por la Sociedad Europea de Reumatología.

Palabras claves: Artrosis. Sulfato de glucosamina. Modificadores de estructura.

¹Médico adjunto del Servicio Reumatología. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Presidente de la Liga Reumatológica Andaluza (LIRA)

²Jefe del Servicio de Reumatología Fundación Jiménez Díaz. Profesor titular Universidad Autónoma de Madrid

ABSTRACT

Arthrosis is the most frequent disease of the locomotor apparatus, the one that causes greatest healthcare costs and the largest number of permanent work incapacities. There is now renewed clinical and research interest in this complaint. Greater physiopathological understanding of the immunological and enzymatic changes that influence the disease have modified the mechanical concept once held of its pathogenicity to include other more dynamic and biological causes in which the chondrocyte plays a basic role. Furthermore, it would also be sensitive to pharmacological treatment, thus delaying the degenerative process. Glucosamine sulphate (GS) is a molecule with a wide range of biological actions with some of the most important being an anti-inflammatory effect and increased metabolism of the cartilage matrix. In clinical practice these pharmacological actions imply a reduction of the symptoms, especially pain, and an improvement of joint function. Both effects are similar in magnitude to those obtained in prolonged treatments with conventional anti-inflammatory drugs. Nevertheless, in all clinical trials SG shows an excellent safety profile, similar to that of placebo groups. For these reasons this drug has been suggested as one of the essential parts in the treatment of knee osteoarthritis by the European Society of Rheumatology.

Key words: Arthrosis. Glucosamine sulphate. Structure modifiers.

Dirección para correspondencia:

Antonio Ponce
Servicio de Reumatología
Complejo Hospitalario Carlos Haya
Hospital Civil
Plaza Hospital Civil, 1
29009 Málaga

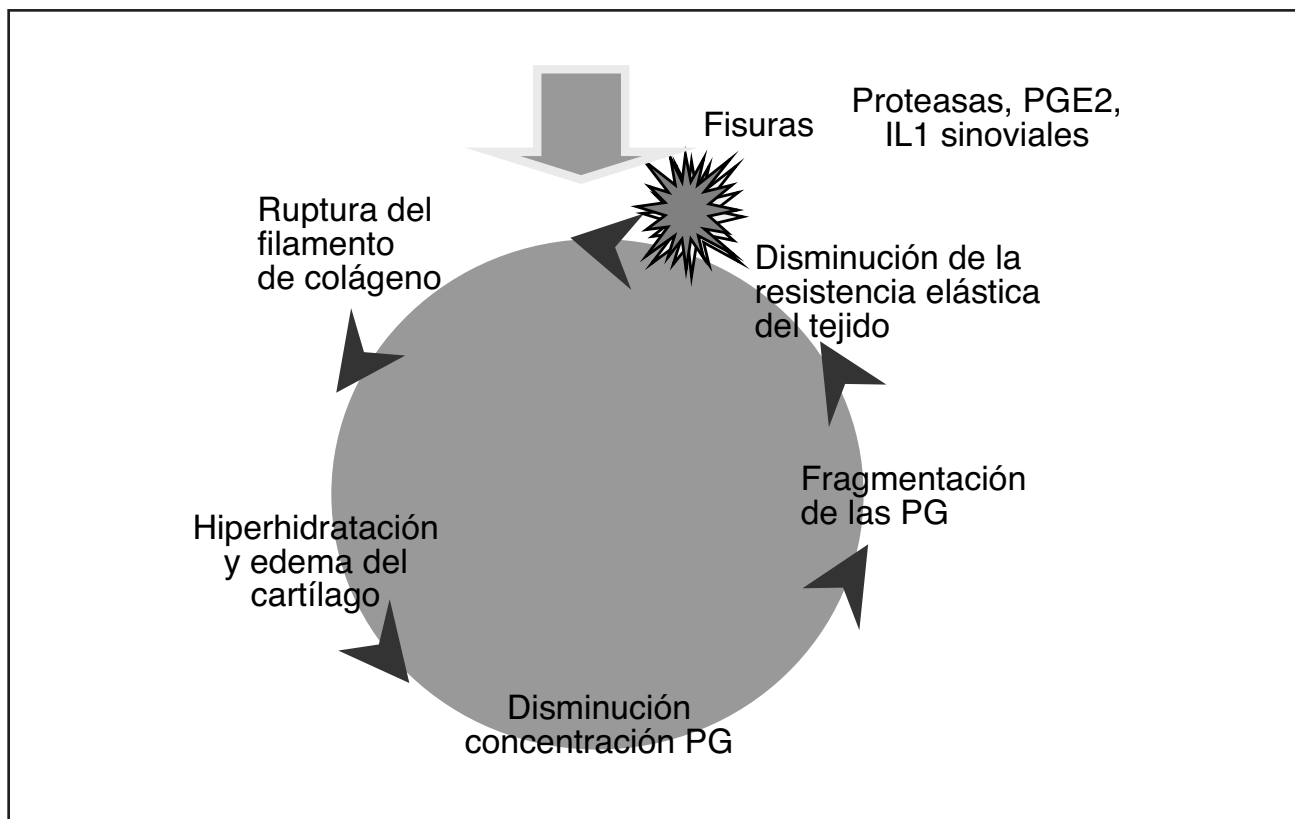


Figura 1. Concepto mecanicista de la OA. PG: Proteoglicanos; PGE2: Prostaglandina E2; IL1: Interleucina 1.

La artrosis es un síndrome clinicohistopatológico desencadenado por diferentes mecanismos etiopatogénicos y cuya definición es fundamentalmente anatomopatológica: la desestructuración progresiva del cartílago acompañada de una respuesta reparadora ósea. En su conjunto estas modificaciones estructurales de la articulación quedan reflejadas en las imágenes radiológicas tan características de la enfermedad. Pero, además, la artrosis es una entidad que afecta a todos los elementos anatómicos de la articulación, incluyendo la membrana sinovial y los tejidos pericapsulares, en los que se observa la presencia, casi continua, de una respuesta inflamatoria intensificada durante los brotes de mayor expresión clínica. La artrosis u osteoartritis (OA) es la enfermedad más común del aparato locomotor. La rodilla es la articulación más frecuentemente afectada. La prevalencia de la artrosis sintomática de rodilla en la población adulta española es del 10,2%¹. Sus determinantes más importantes son la edad superior a 50 años, el sexo femenino, la obesidad, la ejecución de trabajos o deportes de gran impacto, y las alteraciones de la alineación (valgo, varo o subluxación rotuliana).

La artrosis es la patología del aparato locomotor que genera mayor gasto sanitario, por ello no sorprende que algunas políticas sanitarias sobre la comunidad tengan entre sus planes asistenciales de calidad la gestión integral de la patología osteoarticular crónica.

Este interés por la artrosis también se está extendiendo entre los clínicos. El mayor conocimiento fisiopatológico de la enfermedad y sus causas han renovado la atención que se venía prestando a esta enfermedad. Se ha pasado de una concepción exclusivamente mecánica de la enfermedad (Fig. 1), en la que, por efecto de la sobrecarga, las fibras de colágeno se rompen, iniciando una serie de modificaciones fisicoquímicas en cascada que conducen al debilitamiento del tejido cartilaginoso y la fisuración del cartílago, a otra biomecánica, que atribuye una relevancia patogénica decisiva al condrocito, que incrementa tanto su actividad metabólica como el potencial proliferativo en un intento de reparar el cartílago.

Se conocen mejor los cambios inmunológicos y enzimáticos que operan en el proceso degenerativo,

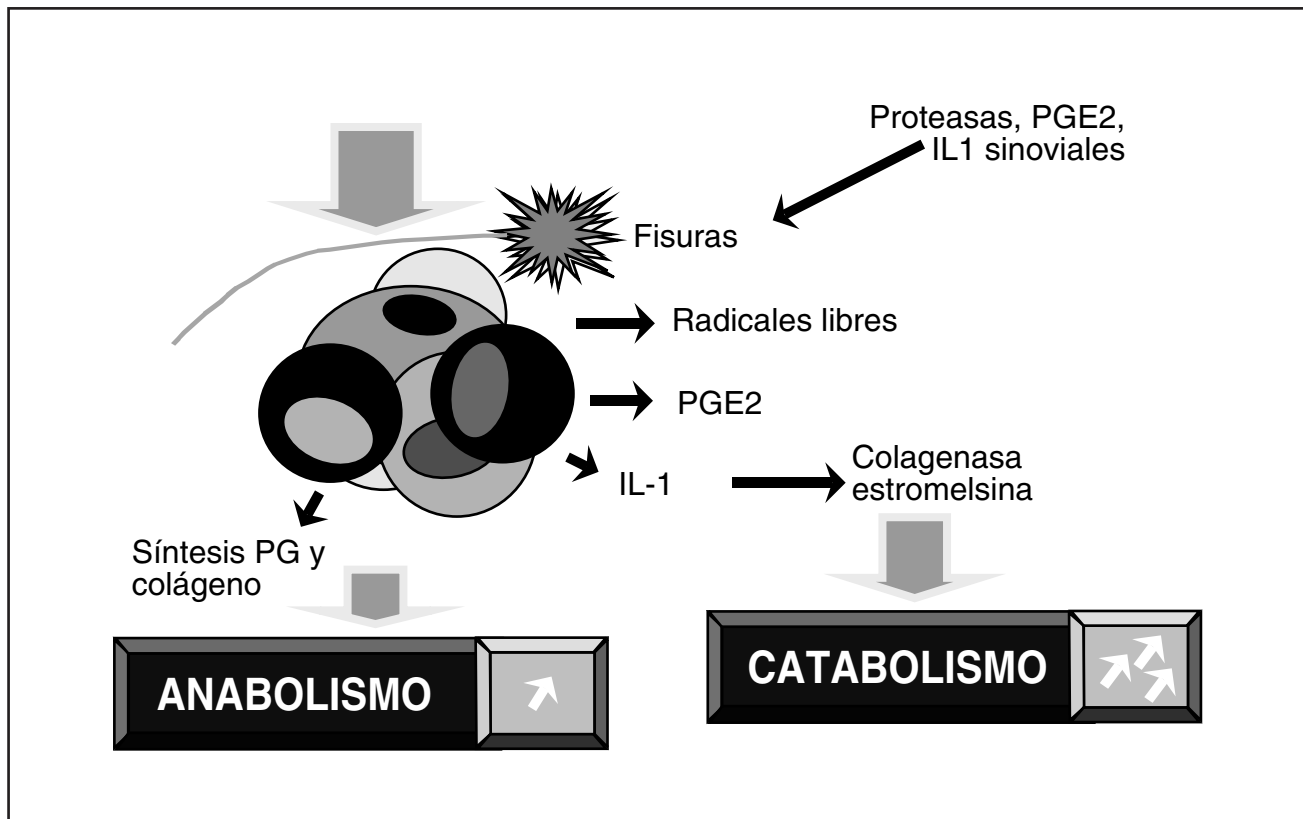


Figura 2. Concepto celular de la OA. PG: Proteoglicanos; PGE2: Prostaglandina E2; IL1: Interleucina 1.

concediéndosele a la respuesta inflamatoria un papel decisivo en la patogenia de la enfermedad. De este nuevo marco conceptual de la enfermedad, más biológico y dinámico, surge la posibilidad de que el deterioro articular, como consecuencia de la edad, puede ser retrasada o evitable mediante la acción medicamentosa sobre el cartílago artrósico en su inicio (Fig. 2).

Las amplias y consistentes investigaciones realizadas en este campo han supuesto una renovación de ideas en esta enfermedad. La idea fatalista y preconcebida con la que partía el clínico en el tratamiento de esta enfermedad, donde nada se podía hacer para detener su progreso y en la que tan sólo era posible un tratamiento sintomático, se está transformando en una de las áreas de mayor interés para los médicos que atendemos la patología del aparato locomotor, no sólo por la modificación conceptual, sino por lo que nos queda por descubrir y que nos puede resultar interesante de cara al tratamiento de nuestros pacientes.

En los estudios a largo plazo de pacientes con artrosis de rodilla de más de 10 años de evolución, el

10% de estos pacientes mejoran sus síntomas clínicos espontáneamente, probablemente porque el equilibrio celular cambia hacia el anabolismo. El 90% restante sigue una fase progresiva y catabólica, finalizando con un fracaso celular, que se traduce radiológicamente en una disminución de la interlínea articular, cambios en el hueso subcondral, quistes óseos y osteofitos, que en correlación con la clínica llevan al paciente al recambio protésico de dicha articulación.

Debemos entender, pues, la OA no como un proceso terminal, sino como una situación estrechamente ligada a la actividad metabólica del condrocito y de su capacidad de regeneración, y donde existe la oportunidad terapéutica de mejorar su situación anabólica. Existen pacientes que llegan a los 90 años con articulaciones relativamente bien conservadas. La incidencia de factores externos inciden de manera diferente en cada uno de nosotros, pero si realmente queremos combatir la OA hemos de prevenir que el condrocito envejezca mediante la disminución del estrés articular y la intervención terapéutica temprana. El siguiente artículo proporciona las bases

actuales del tratamiento preventivo y se realiza un acercamiento en el control de la enfermedad con sulfato de glucosamina (SG) en el tratamiento específico de la artrosis.

EL PAPEL DE LOS ANTIARTRÓSCOS EN EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Desde la década de los 90 existe un creciente interés por los llamados agentes antiartróticos, entre los que se incluyen el sulfato de glucosamina, el condroitín sulfato (CS), piacledine (una mezcla de aceites insaponificables de soja y aguacate), el ácido hialurónico y la diacereína²⁻⁶. En función de mecanismo de actuación pueden establecerse 2 categorías: 1) precursores de la matriz cartilaginosa, entre los que se encuentra SG y CS y 2) moduladores de la citocinas, entre los que podemos incluir la diacereína, el piacledine y los inhibidores de las metaloproteasas.

La revisión de los ensayos clínicos realizados en las últimas décadas con estas sustancias, sobre todo en Europa y Asia, dan a entender que los mismos son eficaces en el tratamiento de la artrosis. Si bien su eficacia es igual o similar a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), su respuesta en hacer su efecto es más lenta y con menores efectos adversos.

Aunque el control sintomático de la enfermedad sea prioritario en la gestión del proceso degenerativo, el futuro del tratamiento de la artrosis debe verse coronado con sustancias que retrasen y prevengan el progreso de la enfermedad. Los fármacos modificadores de la estructura tienen que demostrar que con el tiempo reducen o evitan el progresivo pinzamiento del espacio articular (cartílago). Si bien CS y diacereína cuentan con estudios a largo plazo bien diseñados que demuestran un potencial modificador de la enfermedad, SG es la sustancia que cuenta con un mayor aval bibliográfico, tanto en estudios a corto como a largo plazo, bien diseñados y controlados con placebo, que la colocan en el máximo nivel de evidencia 1-A. En especial, se destacan sus 2 estudios a largo plazo de 3 años de duración y 2 metaanálisis.

Durante los últimos 5 años, la Sociedad Europea de Reumatología (EULAR) ha venido renovando las recomendaciones del tratamiento de la artrosis, las últimas emitidas en 2003. Han valorado 848 trabajos sobre el tratamiento de la artrosis de rodilla, publicados desde 1998 hasta 2002; estas recomendaciones están basadas en el grado de evidencia de los estudios publicados, así como en la experiencia personal de los expertos que han participado en su

elaboración. Las recomendaciones del grupo EULAR para el tratamiento de la OA de rodilla han quedado plasmadas en 10 sugerencias finales (Tabla 1)⁷. Quizás el cambio más notable de esta edición sean las recomendaciones que hacen alusión a los fármacos modificadores de síntomas de acción lenta en la OA (SYSADOA). Mientras que en la versión de 2000 se insinuaba su utilidad, en la de 2003, en su recomendación número 8, se afirma la eficacia del SG y CS en el tratamiento de la enfermedad. Este artículo resume los conocimientos actuales sobre SG, proporcionando una perspectiva del estudio actual de este agente en el tratamiento específico de la artrosis como modificador de síntomas y potencial modificador de la progresión de la enfermedad.

SULFATO DE GLUCOSAMINA, QUÍMICA Y FARMACOCINÉTICA

La glucosamina (Fig. 3) es un aminomonosacárido que se encuentra formando parte de casi todos los tejidos del organismo, incluyendo el cartílago. Es el principal componente de los glucosaminoglicanos (GAG) que, unidos a oxígeno y a nitrógenos, forman la matriz extracelular de los tejidos conectivos. La glucosamina es producida en el organismo por la unión de un grupo amino a la glucosa; esta molécula es posteriormente acetilada a acetilglucosamina.

La escasa cantidad de glucosa que llega al cartílago hace que la vía preferente de síntesis de los PG (keratán y heparán sulfato) sea a través de la glucosamina, que va a donar grupos amino, que son limitantes para síntesis de la glucosa. Se ha sugerido que SG podría aumentar la producción sinovial de ácido hialurónico mejorando sintomáticamente la artrosis⁸.

El peso molecular de SG es relativamente bajo: 456,42. Su farmacocinética se ha investigado después de su administración endovenosa, intramuscular y oral en perros, ratas y humanos⁹.

Más del 50% de la glucosamina no está ionizada, lo que permite una rápida absorción intestinal, y una absorción del 90% del producto después de su administración. Tan sólo el 10% aparece en heces. La eliminación es entre un 20-30% en orina, un 70% como CO₂ exhalado, y se retiene en los tejidos, especialmente en el cartílago, entre un 8 y un 12%. El grupo sulfato desempeña un importante papel en la síntesis de PG, ya que los componentes de los GAG están altamente sulfatados.

Tabla 1. Recomendaciones finales EULAR para el tratamiento de la gonartrosis

1. La terapia ideal requiere una combinación de tratamientos medicamentosos e intervenciones no farmacológicas
2. El tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta:
 - a) Factores de riesgo para la rodilla (obesidad, factores mecánicos adversos, actividad física)
 - b) Factores de riesgo generales (edad, morbilidad y medicación asociadas)
 - c) Grado de intensidad e incapacidad del dolor
 - d) Signos de inflamación, como la presencia de derrame
 - e) Localización y grado del daño estructural
3. El tratamiento no farmacológico debe incluir la educación regular, los ejercicios, la utilización de dispositivos, como el bastón o las plantillas, y la reducción de peso
4. El paracetamol es el analgésico de primera elección y, en caso de eficacia, el preferido para los tratamientos prolongados
5. Los tratamientos tópicos (AINE, capsaicina) tienen eficacia clínica y son seguros
6. Los AINE deben contemplarse en enfermos que no hayan respondido al paracetamol. En aquellos enfermos con riesgo de enfermedad gastrointestinal, deberían utilizarse AINE asociados a un gastroprotector eficaz o inhibidores específicos de la COX-2
7. Los opiáceos, con o sin paracetamol, son una alternativa útil en enfermos en los que los AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, están contraindicados, son ineficaces o mal tolerados
8. Los SYSADOA* (sulfato de glucosamina, condroitín sulfato, diacereína y ácido hialurónico) mejoran los síntomas de la enfermedad y pueden modificar la progresión del daño estructural del cartílago
9. La inyección intraarticular de corticosteroides está indicada en casos de exacerbación intensa del dolor, sobre todo si va acompañada de signos inflamatorios
10. La artroplastia debe plantearse en enfermos con dolor permanente asociado a discapacidad y a la progresión de las lesiones radiológicas

EFECTOS BIOLÓGICOS

Existen evidencias experimentales que sugieren que SG puede tener un papel beneficioso en el anabolismo del condrocito (Fig. 4). Ejemplos de tales actividades metabólicas son:

- Cuando se añade glucosamina a condrocitos humanos cultivados de cartílago artrósico se produce un aumento dosis dependiente en la síntesis de PG^{10,11}.
- Sulfato de Glucosamina (SG) afecta a la expresión genética de condrocitos humanos, induciendo un incremento del doble en los niveles estables de ARNm de perlecano y agrecano¹².
- En condrocitos fetales humanos, glucosamina aumenta la síntesis del colágeno tipo II cartilagoespecífico (este efecto no se ve en los condrocitos adultos)¹³.

Estos estudios son sorprendentes y apoyan la necesidad de futuras investigaciones sobre el posible papel de SG como agente modificador del curso evolutivo de la OA.

Algunos de los mecanismos de acción de la glucosamina pueden estar relacionados con la estimulación de la biosíntesis de proteoglicanos (PG) al poder estabilizar las membranas celulares^{10,11}, la

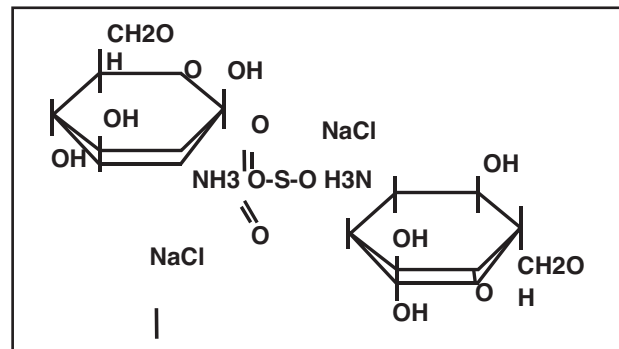


Figura 3. Estructura química del sulfato de glucosamina.

reducción de la generación de radicales superóxido por los macrófagos y las enzimas lisosomales^{14,15} y a la inactivación del factor de transcripción $\text{NF-}\kappa\text{-B}$, que impedirían la transcripción nuclear de los genes que participan en la respuesta inflamatoria y degradativa del cartílago. Los factores de transcripción son proteínas presentes en el citoplasma de las células, que, tras ser activadas por los estímulos de la enfermedad, van a regular en el núcleo la expresión de múltiples genes que intervienen, en este caso, en la respuesta inflamatoria. Los genes activados por el $\text{NF-}\kappa\text{-B}$ codifican proteínas y mediadores proinflamatorios como citocinas, COX-2 y algunas de las metaloproteasas que participan en la destrucción del cartílago.

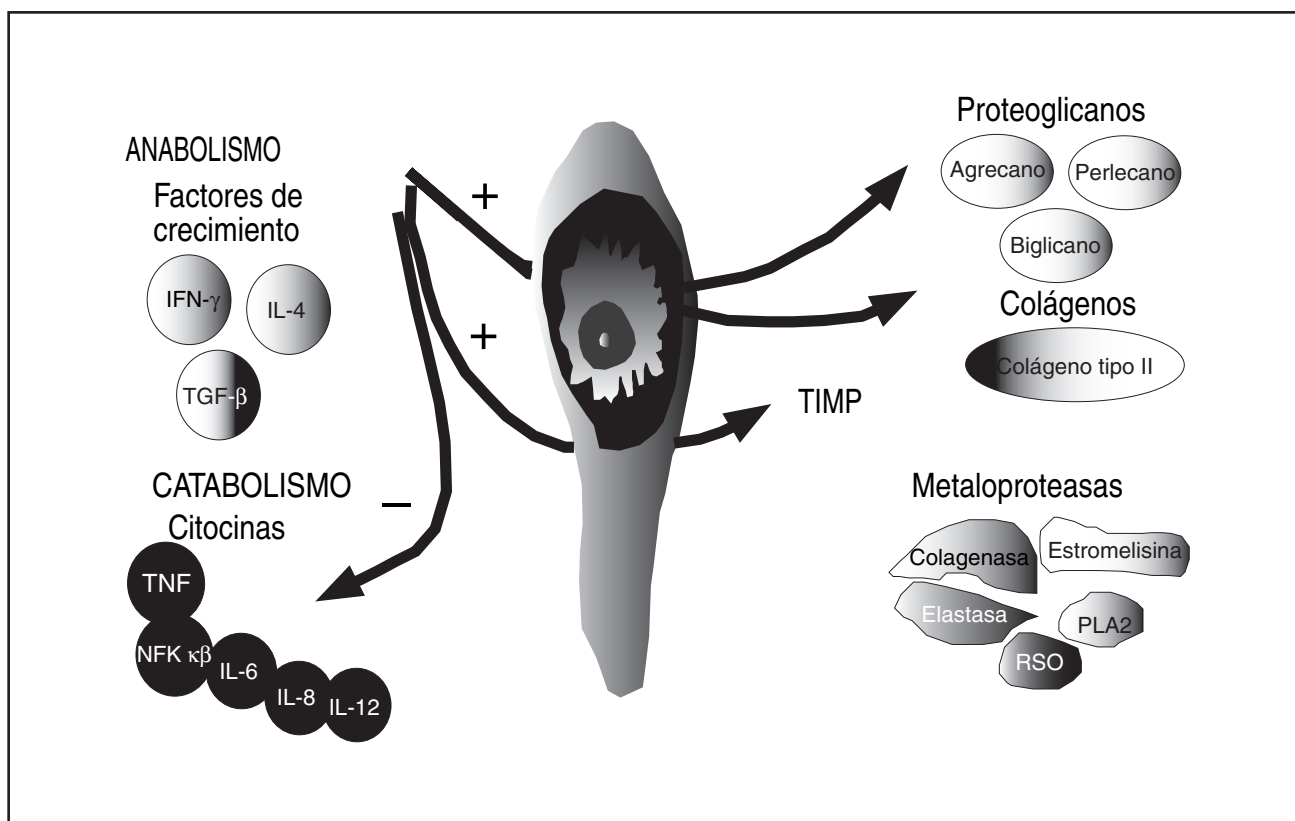


Figura 4. Mecanismo de actuación de SG. IFN: Interferón; IL-4: Interleucina 4; TGF-β: Factor de crecimiento tumoral; TNF: Factor de necrosis tumoral; TIMP: Inhibidor tisular de metaloproteasas.

La inhibición del NF-κB da lugar a un descenso de la producción de COX-2 y PGE-2 y, también, a un entorpecimiento de la acción de las metaloproteasas 1 y 3. Esta acción dual puede explicar el doble comportamiento biológico de la glucosamina en los enfermos con artrosis. Por un lado, la reducción de los síntomas estaría, probablemente, asociada a la inhibición de la producción de citocinas y COX-2, mientras que la disminución de la lesión estructural del cartílago se justificaría por su acción sobre las proteasas titulares¹⁶. Además del efecto de la glucosamina en el metabolismo del cartílago, se han descrito efectos antiinflamatorios¹⁷. En modelos de inflamación en ratas y en artritis por adyuvante, la glucosamina ha demostrado actividad antiinflamatoria¹⁸. Aunque este efecto es entre 50 y 300 veces más bajo que el de la indometacina, su lesividad es claramente inferior. La actividad antiinflamatoria de la glucosamina no parece relacionada con la inhibición de las prostaglandinas y de la vía de la ciclooxigenasa, mecanismo de actuación de los AINE^{14,15}. Los efectos biológicos descritos se hallan resumidos en la tabla 2.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica del SG como SYSADOA ha sido evaluada en diversos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, de corta duración en comparación con placebo y AINE. La eficacia como modificador de estructura (DMOAD, *Disease Modifying OA Drug*) ha sido evaluada en ensayos de larga evolución controlados con placebo.

Su efecto como SYSADOA se caracteriza por una acción analgésica, con mejoría de la función tras 2-3 semanas de tratamiento; este resultado persiste de 2 a 6 meses después de cesar su administración (efecto remanente). En los estudios no comparativos iniciales de fase II, de una duración de entre 6 meses y 2 años, SG se utilizó en más de 6.000 pacientes con OA en diferentes localizaciones (rodilla, cadera, manos, columna, hombros o artrosis generalizada). Siguiendo las recomendaciones de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) los estudios en fase IV se limitaron a una sola articulación al objeto de mejorar la homoge-

Tabla 2. Efectos biológicos *in vitro* del sulfato de glucosamina*Anabólicos*

- Sustrato preferido por el condrocito para la síntesis de GS y PG
- Estimula la síntesis de colágeno tipo II y PG en el cultivo de condrocitos
- Aumenta la expresión genética de agrecan y perlecan
- Mejora las lesiones condrales en el modelo de artrosis inducido por rotura del cruzado anterior en conejos (in vivo)

Anticatabólicos

- Inhibe la acción de estromelsina, colagenasa, fosfolipasa A2 y agrecanasa
- Fomenta la adhesión de los condrocitos a la fibronectina
- Inhibe las metaloproteasas

Antiinflamatorios

- Inhibe la generación de radicales superóxido
- Inhibe la actividad de enzimas lisosómicas
- Inhibe la síntesis de óxido nítrico inducible
- Inhibe NFκβ
- Aumenta la producción de PKC

neidad de los grupos de pacientes seleccionados para los estudios. Se eligió la rodilla por ser la articulación más frecuentemente afectada por la OA. SG fue significativamente más eficaz que el placebo en los ensayos de 6 a 8 semanas de duración, con una mejoría del índice de Lequesne, que continuaba siendo evidente al comparar los grupos según intención de tratar^{19,20}.

SG fue similar a ibuprofeno en la obtención de un alivio sintomático de la gonartrosis en ensayos clínicos comparativos^{21,22}, y más eficaz que piroxicam en el alivio de los síntomas. La eficacia de la combinación piroxicam más SG fue similar a SG solo²³.

El potencial modificador de la enfermedad, reduciendo o frenando la destrucción del cartílago articular de SG, fue estudiado en 2 ensayos doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, y con una buena calidad metodológica^{24,25}. Se valoró la pérdida del cartílago articular, cuantificando el compartimento interno femorotibial mediante radiología digital al primer y tercer año de seguimiento, en un total de 414 pacientes con gonartrosis. Al final de los ensayos no hubo diferencias apreciables respecto al valor basal de la amplitud del espacio articular en los pacientes tratados con SG, sin embargo, los pacientes tratados con placebo presentaron una reducción media del espacio articular de 0,31 mm. Estas diferencias entre los grupos al final del estudio fueron estadísticamente significativas en ambos estudios.

Recientes metaanálisis^{26,27} han proporcionado las evidencias necesarias para clasificar a SG como SYSADOA y con resultados prometedores como DMOAD. El gra-

do de recomendación realizado en las guías EULAR 2003 para el tratamiento de la gonartrosis es A, y el nivel de evidencia científica el 1-A. Es necesario tener en cuenta que la recomendación 1-A o 1-B requiere al menos un ensayo controlado aleatorio, correctamente diseñado y con un tamaño muestral adecuado o un metaanálisis de ensayos controlados y aleatorios. El nivel de evidencia 1-A precisa de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Todo ello hace de SG una opción útil y específica en el tratamiento de la artrosis.

TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD

SG ha sido en los ensayos clínicos bien tolerado. Su perfil de tolerabilidad fue similar al placebo y mejor tolerado que ibuprofeno y piroxicam. Todos los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve o moderada. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal (dolor epigástrico, náuseas, diarrea), prurito, reacciones cutáneas y cefaleas. Todos ellos tuvieron una incidencia similar al placebo a los 3 años¹⁹⁻²⁵.

El producto está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a esta sustancia. La formulación oral no es recomendada en los pacientes con fenilcetonuria debido a su contenido en aspartamo. No debe administrarse durante el embarazo. No se han descrito interacciones con anticoagulantes, y puede administrarse concomitantemente con analgésicos y antiinflamatorios. SG puede aumentar la absorción de tetraciclinas y reducir la biodisponi-

bilidad del cloranfenicol y penicilina cuando son administradas simultáneamente²⁸.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La glucosamina puede encontrarse en farmacias y herbolarios como sulfato, clorhidrato, N-acetil-glucosamina, y como un isómero dextrogiro. La mayoría de los estudios se han realizado con SG, por lo que no existen evidencias científicas sobre la eficacia de estas otras sales. En España tan sólo se encuentra comercializada en sobres de 1.500 mg el SG. El resto de las sales se expenden como nutraceicos en herbolarios y superficies comerciales y con escasas garantías en cuanto a su contenido, pureza y biodisponibilidad. Probablemente, el grupo sulfato puede ser importante para el efecto terapéutico del SG. La dosis recomendada es la de 1.500 mg al día, disuelto en agua, preferentemente antes de las comidas y sin interrupción.

BIBLIOGRAFÍA

- Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER. Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. Merck, Sharp & Dohme 2001.
- Bourgeois P, Charles G, Dehais J, Delcambre B, Kuntz JL, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day versus chondroitin sulfate 3x400 mg/day versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 (Suppl A):25-30.
- Haupt IB, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio SD. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1999;6(11):2423-30.
- Noack W, Fischer M, Forster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2(1):51-9.
- Reichelt A, Forster RR, Fischer M, Rovati LC, Setnikar I. Efficacy and safety of intramuscular glucosamina sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Drug Res* 1994;44(1):75-80.
- Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 2002;47:50-8.
- EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics Trials (ES-CISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1145-55.
- MacCarty MF. Enhanced synovial production of hyaluronic acid may explain rapid clinical response to high-dose glucosamine in osteoarthritis. *Med Hypotheses* 1998;50(6):507-10.
- Setnikar I, Giachetti C, Zanolo G, et al. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man. *Drug Res* 1986;36:729.
- De Cámara CC, Dowless GV. Glucosamine sulfate for osteoarthritis. *Am Pharmacother* 1998;32:580-7.
- Heyneman CA, Rhodes RS. Glucosamine for osteoarthritis cure or comundrum? *Ann Pharmacother* 1998;32(5):602-3.
- Adams EH, Hunter TS, Williams T. New options in the treatment of arthritis. *J Manage Care Pharm* 1999;5:443-8.
- Jiménez SA, Dodge GR. The effects of glucosamine sulfate on human chondrocyte gene expression. Abstract submitted to the ILAR Congress. Singapore 1997.
- Setnikar I. Antireactive properties of "chondroprotective" drug. *Int J Tissue React* 1992;14(5):253-61.
- Rotta Pharmaceuticals. Osteoarthritis a new therapeutic focus. Rotta Pharmaceuticals. Italy 1999 (data on file).
- Largo R, Álvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1 beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(4):290-8.
- Setnikar I, Cereda R, Pacini MA, Revel L. Antireactive properties of glucosamina sulphate. *Arzneimittelforschung* 1991;41:157-61.
- Setnikar I, Pacini MA, Revel L. Antiarthritic effects of glucosamina sulfate studied in animal models. *Arzneimittelforschung* 1991;41:542-5.
- Pujalte JM, Llavore EP, Ylescupidéz FR. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 1980;7(2):110-4.
- Noack W, Fischer M, Foster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulphate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2(1):51-9.
- Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2:61-9.
- Lopes-Vaz. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamina sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in outpatients. *Curr Med Res Opin* 1982;8(3):145-9.
- Rovati LC. The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:72[abstract].
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357(9252):251-6.
- Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113-23.
- McAlindon TE, La Vallery MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin treatment for osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283(11):1469-75.
- Towheed TE. Glucosamine sulfate in osteoarthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum* 41:S198,1998. Towheed TE. Published meta-analyses of pharmacological therapies for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10(11):836-7.
- Rotta Pharmaceuticals. Glucosamine sulfate: summary of product characteristics. Rotta Pharmaceuticals. Milán 1999.