

GLUCOSAMINE SULFATE : A STRUCTURE MODIFYING DRUG FOR OSTEOARTHRITIS

Suvara K. Wattanapitayakul¹, Srichan Phornchirasilp²

¹ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University; ² Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease of the articular cartilage, leading to a full-thickness loss of joint surface. Other joint tissues also contribute to the pathogenesis of OA. There are two major goals of OA therapy: 1) to alleviate the symptoms (symptom modification) and 2) to control the progression of the disease (structure modification). Although non-steroidal antiinflammatory drugs have been widely used to control OA symptoms, their effects on the progression of OA are uncertain. Therefore, a new class of therapeutic agents that possesses long-term disease-modifying activity has been introduced, such as glucosamine sulfate (GS) and chondroitin. GS is a salt of natural occurring amino-monosaccharide glucosamine. The pharmacological effects of GS include the stimulation of proteoglycan synthesis by chondrocytes (anabolic effects), and the inhibition of cartilage degrading enzymes (catabolic effects). GS also possesses antiinflammatory activity through prostaglandin-independent mechanism. OA clinical trials have shown that long-term use of GS (1,500 mg/day) can delay the disease progression (changes in the joint space narrowing) and control OA signs and symptoms. GS is well tolerated and no severe adverse effects have been observed in GS treated patients. Therefore, GS may potentially be used in OA therapy as a specific drug to delay disease progression as well as to improve signs and symptoms of the disease.

Key words : osteoarthritis, glucosamine sulfate, NSAIDs

บทนำ

โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) เป็นโรคที่เกิดจากสาเหตุหลายอย่างแต่มีลักษณะร่วมของอาการทางคลินิกและการเป็นไปของโรค คือการเกิดรอยโรคที่บริเวณข้อต่อของกระดูกซึ่งรวมถึง articular cartilage, subchondral bone, ligament capsule, synovial membrane และ periarticular muscles ทำให้เกิดการสลายของ articular cartilage และการสูญเสียความหนาของผิวกระดูกในที่สุด บริเวณที่เกิดข้อเสื่อมจะพบพยาธิสภาพคือ 1) เซลล์ตาย, 2) cartilage ถูกทำลาย และ 3) เกิดการอักเสบและปวดบวม โรคข้อเสื่อมเป็นโรคที่พบบ่อยใน rheumatic diseases และมักจะนำไปสู่ความพิการและทุพพลภาพในผู้สูงอายุ ยาที่ใช้ลดอาการของโรคในปัจจุบันคือยาแก้ปวด (analgesics) และยาต้านการอักเสบ (anti-inflammatory drugs) อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้ไม่สามารถควบคุมการดำเนินของโรค แนวทางในการรักษาโรคข้อเสื่อมในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นไปที่ผล 2 ประการ คือ symptom modification และ joint structure modification ดังนั้นยาในกลุ่ม disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs) เช่น glucosamine sulfate และ chondroitin sulfate จึงมีบทบาทสำคัญมากขึ้น โดยยาจะไปยับยั้งการดำเนินทางพยาธิสภาพของโรคโดยลดการสลายตัวของ joint cartilage และเพิ่มการสร้าง joint matrix ด้วยการปรับสมดุลของ cartilage anabolism และ catabolism นอกจากนี้ยังมีการพัฒนายาอื่นๆ อีก เช่น ยาที่มีผลต่อ matrix

metalloproteinase enzymes degradation, nitric oxide synthase inhibition, transforming growth factors และ cytokines เพื่อใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

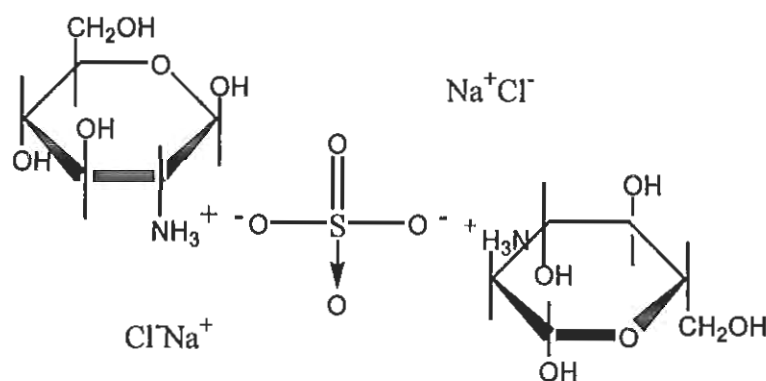
Glucosamine Sulfate (GS)

Glucosamine ที่พบในร่างกายอยู่ในรูป glucosamine 6-phosphate (G6-P) ซึ่งเป็นองค์ประกอบพื้นฐานของการสังเคราะห์สารในกลุ่ม glycolipids, glycosamino-glycans, hyaluronate และ proteoglycans โดย glucosamine มีความสำคัญต่อการสร้างองค์ประกอบที่สำคัญของข้อ เช่น articular surfaces, tendons, ligaments, synovial fluid และ joint cartilage เป็นต้น Joint cartilage ประกอบด้วยเซลล์ที่ฝังตัวอยู่ใน matrix ที่มี fibrous collagen แทรกตัวอยู่ใน water-proteoglycan gel ซึ่งการอยู่ร่วมกันของ matrix มีความสำคัญอย่างมากต่อคุณสมบัติทางด้าน biomechanic ของ joint cartilage สารในกลุ่ม proteoglycans เป็นสารโมเลกุลใหญ่ที่มีโปรตีนเป็นโครงสร้างแกนกลางและมีสายของ glycosamino-glycans และ oligosaccharides มาต่อ สารในกลุ่มนี้ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างสำหรับ collagen และมีคุณสมบัติอมน้ำ จึงเพิ่มความยืดหยุ่นและความทนทานต่อแรงกดที่เกิดขึ้นได้

GS เป็นเกลือของ amino-monosaccharide glucosamine ที่พบในธรรมชาติ มีน้ำหนักโมเลกุล 456.42 (รูปที่ 1) GS ทำหน้าที่หลักในการหยุดยั้งหรือลดการเสื่อมสลายของข้อ (joint degradation)

โดยทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้น และกระตุ้นการสังเคราะห์ glycosaminoglycans และ hyaluronic acid ที่ทำหน้าที่เป็น backbone ของ proteoglycans ที่พบใน joint matrix

นอกจากนี้ยังพบว่า sulfate ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของ proteoglycan ทำหน้าที่เสริมฤทธิ์ของ glucosamine ด้วย



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างโมเลกุลของ glucosamine sulfate

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

GS มีบทบาทสำคัญในกระบวนการทางชีวเคมีของ cartilage เนื่องจากเป็นองค์ประกอบของสาย polysaccharide ใน glycosaminoglycans (GAGs) ที่พบใน synovial fluid และ cartilage matrix การศึกษาทางเภสัชวิทยาในเบื้องต้นแสดงให้เห็นว่า chondrocytes ใช้ glucosamine ในการสังเคราะห์ GAGs และ proteoglycans นอกจากนี้ยังพบว่า sulfate ก็มีความสำคัญในการสังเคราะห์ proteoglycans เช่นกัน โดยอัตราการสังเคราะห์ proteoglycans จะแปรผันตามปริมาณ sulfate ใน chondrocytes นอกจากนี้ sulfate ester ของ GAGs ยังมีความสำคัญต่อความยืดหยุ่นและ water-binding capacity ของ cartilage matrix อีกทั้ง sulfate ยังสามารถยับยั้ง cartilage-degrading enzymes ได้อีกด้วย

จากการศึกษาเพื่อทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเบื้องต้นของยา โดยใช้ articular cartilage explant, freshly isolated chondrocytes, และ chondrocytes in culture¹⁻⁴ พบว่า GS มีกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญ 2 ประการ คือ 1) เพิ่ม cartilage anabolism โดยเพิ่มการสังเคราะห์ proteoglycan โดยการกระตุ้นที่ระดับ gene expression; 2) anti-catabolic effect ด้วยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ collagenase (เอนไซม์ที่มีความสำคัญในการทำลาย cartilage) และยับยั้ง cellular phospholipase A₂ (ตัวกระตุ้นการทำงานของ collagenase) นอกจากนี้ยังพบว่า GS เพิ่ม adhesion ของ chondrocyte กับ fibronectin โดยกระตุ้นการสร้าง protein kinase C ซึ่งกระบวนการนี้เกิดขึ้นน้อยลงในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม

การศึกษาฤทธิ์ด้านการอักเสบใน *in vivo* experimental inflammatory models พบว่า GS สามารถยับยั้งการอักเสบที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย carrageenin, dextran, formalin และ acetic acid โดยที่ GS ไม่มีผลยับยั้งการสร้าง prostaglandin แต่มีผลยับยั้ง lysosomal enzymes และยับยั้งการสร้าง superoxide radicals จาก macrophages เมื่อเปรียบเทียบกับ indomethacin พบว่า GS มี efficacy/safety ratio เป็น 10-30 เท่า อีก model หนึ่งที่มีการศึกษา คือ rabbit osteoarthritis model ซึ่งผลการ

ทดลองพบว่า GS ลดการทำลาย cartilage และมีฤทธิ์ในการเป็น structure modifying drug ส่วนการศึกษา cartilage metabolism ใน canine osteoarthritis experimental model พบว่าการให้ GS (80 mg/kg bid) เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ทำให้ cartilage lesions มีขนาดลดลง ลดการทำงานของ matrix metalloproteinase-1 และลด gene expression ด้วย นอกจากนี้ยังลดระดับ IL-1 β ใน synovial fluid คุณสมบัติด้าน pharmacodynamics ของ GS ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Pharmacodynamic properties of glucosamine sulfate

ฤทธิ์	กลไกการออกฤทธิ์
1. Anabolic effects	- เป็น substrate ในการสังเคราะห์ glycosaminoglycans $\rightarrow$ proteoglycans ที่ chondrocytes และกระตุ้นการสังเคราะห์สารทั้งสองนี้ - กระตุ้น cultured human chondrocytes ให้สังเคราะห์ proteoglycans - เพิ่ม gene expression ของ proteoglycans, aggrecan และ perlecan ใน human chondrocytes
2. Anti-catabolic effects	- ยับยั้งการทำงานของ catabolic enzymes เช่น stromelysin, aggrecanase, collagenase และ phospholipase A₂ - เพิ่ม adhesion ของ chondrocytes กับ fibronectin ใน osteoarthritis cartilage
3. Other effects	- ยับยั้งการสร้าง superoxide radicals - ยับยั้งการทำงานของ lysosomal enzymes - ลดระดับ IL-1β ใน synovial fluid - ไม่มีผลยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandins - เพิ่มการสร้าง protein kinase C

GS ออกฤทธิ์ด้านการอักเสบแตกต่างจากยาในกลุ่ม NSAIDs เพราะ GS ไม่ได้ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase และไม่มีผลรบกวนการสังเคราะห์ prostaglandins แต่ GS ออกฤทธิ์ผ่านทางการสร้าง proteoglycans ซึ่งมีความจำเป็นในการรักษาความคงตัวของ cell membrane และ intracellular ground substance จึงเป็นการลดการอักเสบที่เกิดจากการบาดเจ็บของเซลล์

การศึกษาทางคลินิก

The Osteoarthritis Research Society International (OARSI) และองค์กรที่เกี่ยวข้องเช่น USFDA, WHO/International League of Associations for Rheumatology and the Group for Respect of Ethics and Excellence in Science (GREES) ได้ให้ guidelines สำหรับวัตถุประสงค์ของการรักษาและการวัดผลการรักษา (outcome measurement) โดยสรุปคือการรักษาโรคข้อเสื่อมมุ่งไปที่วัตถุประสงค์ 2 ประการคือ 1) บรรเทาอาการเจ็บปวดด้วยการใช้ยาในกลุ่ม analgesics และ 2) เปลี่ยนแปลง joint structure ด้วยการให้ยาในกลุ่ม DMOADs ซึ่งยาในกลุ่มนี้จะยับยั้งการดำเนินของโรค แต่อาจมีผลในการรักษาอาการเจ็บปวดหรือไม่ก็ได้ ดังนั้นจึงควรมีการประเมินผลการรักษาตามวัตถุประสงค์ทั้งสองประการ โดยวิธีที่ดีที่สุดคือการตรวจดูรูปร่างลักษณะของข้อ (joint morphology) ด้วยภาพถ่ายรังสี แล้ววัดความกว้างของ joint space ซึ่งเป็นการวัดระยะระหว่างกระดูก เพื่อประเมินคุณสมบัติทางด้าน structure modification ส่วนการประเมินผลการลดความเจ็บปวดมักจะใช้ 5-item pain scale of Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index เพื่อศึกษาถึงผลลดการเจ็บปวด ส่วนการประเมินการทำงานของข้อเสื่อมอาจใช้ WOMAC หรือ Lequesne Algodysfunctional Index นอกจากนี้ระยะเวลาในการศึกษาควรครอบคลุมระยะเวลาที่เห็นผลการรักษาชัดเจน คือ ควรใช้เวลาไม่น้อยกว่า 2 ปี เพื่อติดตามผล joint structure modification และ

ควรใช้เวลา 4-12 สัปดาห์ในการติดตามฤทธิ์ลดอาการปวดและบรรเทาอาการของโรค ส่วนการประเมินการทำงานของข้อควรใช้เวลา 6-12 เดือน

มีการศึกษาถึงผลการใช้ GS ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 6,000 คน ซึ่งการศึกษาผลระยะสั้นมุ่งเน้นไปที่การบรรเทาอาการของโรค และการศึกษาระยะยาวเพื่อดูผลของ joint structure modification ซึ่งผลการรักษาที่ได้ถือเป็น primary outcomes ของการใช้ยาในกลุ่ม DMOADs จากการศึกษาระยะยาวที่สำคัญการศึกษาหนึ่ง⁵ ในผู้ป่วย knee OA 212 ราย อายุเฉลี่ย 66 ปี เป็นหญิง 76% ได้รับ GS ขนาดวันละ 1,500 มก. เป็นเวลา 3 ปี ติดตามผลโดยการตรวจวัด weight-bearing, antero-posterior radiographs ที่เข้า ณ เวลา 1 ปี และ 3 ปี หลังเริ่มการรักษา โดยมี primary endpoint ของ structure modification คือ joint space narrowing (JSN) ซึ่งวัดจาก the narrowest joint space width (JSW) บริเวณข้อเข่า ส่วน primary endpoint ของ symptomatic improvement คือ WOMAC index พบว่า GS ลดข้อเสื่อมลงได้โดย JSN ที่วัดได้ในกลุ่ม placebo มีค่าเท่ากับ -0.31 มม. ที่เวลา 3 ปี ส่วนกลุ่ม GS มีค่า +0.06 มม. และพบว่า GS ลดอาการปวดได้โดยมีค่า WOMAC index -24.3% เมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo ซึ่งมีค่า +9.8% นอกจากนี้ยังไม่มีความแตกต่างของอาการแพ้ยาที่พบในกลุ่ม placebo และ GS ด้วย ส่วนการศึกษาระยะสั้นเพื่อดูผลการรักษาตามอาการ (symptomatic medication) เป็นการเปรียบเทียบฤทธิ์ในการลดความเจ็บปวด กับยาใน

กลุ่ม NSAIDs เช่น ibuprofen และ piroxicam ผลการทดลองโดยรวมสรุปได้ว่า GS สามารถบรรเทาอาการของโรคข้อเสื่อมได้เท่าเทียมกับ NSAIDs และผลการรักษาจะปรากฏภายใน 2 สัปดาห์หลังเริ่มใช้ยา และผลการรักษาคงอยู่ได้นานถึง 8 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยที่ได้รับ GS ทนต่อยาได้ดีกว่าผู้ที่ได้รับ NSAIDs⁶⁻¹⁰

เภสัชจลนศาสตร์

GS มีขนาดโมเลกุลเล็ก ละลายได้ดีในน้ำ ดูดซึมได้ดีที่ลำไส้เล็กและสามารถแพร่ผ่านเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี

การศึกษาในสัตว์ทดลอง: สามารถตรวจพบระดับ GS ในพลาสมาได้ภายในเวลา 15 นาทีหลังการให้ GS ชนิดรับประทานแก่สุนัข โดยมี peak plasma level ที่เวลาประมาณ 60 นาที หลังจากนั้นระดับยาในเลือดจะลดลงอย่างรวดเร็ว ค่า absolute bioavailability เท่ากับ 72% ยากระจายตัวได้ดีในเนื้อเยื่อต่างๆ และตรวจพบได้ใน articular cartilage หลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำและการรับประทาน ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางปัสสาวะ และมีส่วนน้อยที่ขับออกทางอุจจาระ

การศึกษาในมนุษย์: การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ GS ในมนุษย์ได้ผลคล้ายคลึงกับการศึกษาในสัตว์ทดลอง แต่การให้ GS ชนิดรับประทานจะมีค่า absolute bioavailability 26% เนื่องจากมี first-pass effect ที่ตับ ระดับ peak plasma protein-bound GS คือ 8-10 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิต 68 ชั่วโมง ประมาณ 10% ของขนาดยาที่ให้ถูกขับออกทางปัสสาวะ และประมาณ 11% ถูกขับออกทางอุจจาระ การให้ GS โดยการ

ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือทางหลอดเลือดดำจะให้ระดับยาในพลาสมาสูงเป็น 5 เท่าของการรับประทาน

ความเป็นพิษและผลข้างเคียง^{6,12}

ไม่สามารถระบุค่า LD50 ได้ เนื่องจากไม่พบการตายในหนูถีบจักรและหนูขาวที่ได้รับ GS ในขนาด 5,000 มก./กก. (oral), 3,000 มก./กก. (IM), และ 1,500 มก./กก. (IV)

จากการศึกษาในผู้ป่วย 1,208 คนที่ได้รับ GS พบอัตราการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาในผู้ป่วย 12% อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่รุนแรงและหายไปได้เองเมื่อหยุดยา (ตารางที่ 2) เมื่อเปรียบเทียบผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ GS และ piroxicam ในระยะเวลา 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยทนต่อการใช้ GS ได้ดีกว่า piroxicam โดยพบอัตราการเกิดผลข้างเคียงในกลุ่ม GS 7% แต่พบผลข้างเคียงที่เกิดจาก piroxicam 37% และ 3% ของผู้ป่วยถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากทนผลข้างเคียงของ GS ไม่ได้ ขณะที่ 20% ถอนตัวเนื่องจากผลข้างเคียงของ piroxicam ซึ่งส่วนใหญ่เกิดที่ระบบทางเดินอาหาร เมื่อเปรียบเทียบ GS กับ ibuprofen ในผู้ป่วย knee OA จำนวน 178 คน พบว่าผู้ป่วยทนต่อ GS ได้ดีกว่า โดยมีอัตราการเกิดผลข้างเคียงในกลุ่ม GS 6% และในกลุ่ม ibuprofen 16%⁸ ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ GS และ NSAIDs ในระยะสั้นได้สรุปไว้ในตารางที่ 3 มีการทดสอบการใช้ GS ในผู้ป่วยที่มีโรคอื่นๆ ร่วมด้วยพบว่าสามารถใช้ GS ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับระบบไหลเวียนโลหิต โรคตับ โรค

ตารางที่ 2 ผลข้างเคียงที่เกิดจาก glucosamine sulfate

อาการ	ร้อยละของผู้ป่วยที่มีอาการ
Epigastric pain/tenderness	3.48
Heartburn	2.73
Diarrhea	2.48
Nausea	1.16
Dyspepsia	0.99
Vomiting	0.83
Drowsiness	0.83
Constipation	0.66
Gastric heaviness	0.50
Skin reaction	0.33
Headaches	0.33
Anorexia	0.25
Abdominal pain	0.25
Meteorism	0.17
Somnolence	0.17
Insomnia	0.08
Edema	0.08
Tachycardia	0.08

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ glucosamine sulfate กับ placebo และ NSAIDs

Study	Adverse events (%)		
	Glucosamine	Placebo	NSAIDs
GS vs Ibuprofen ⁷	6		35
GS vs Placebo ¹⁰	6	10	
GS vs Piroxicam ⁶	15	25	42
GS vs Ibuprofen ⁸	6		16
GS vs Placebo ⁹	16	10	

ปอด เบาหวาน และโรคซึมเศร้าได้

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ GS ในผู้ป่วยที่แพ้ยานี้ และเนื่องจากยาในรูปผงยาสำหรับละลายน้ำเพื่อรับประทาน (powder for oral solution) มี aspartame ประกอบอยู่ด้วย ดังนั้นจึงห้ามใช้ในผู้ป่วย phenylketonuria ส่วน GS ในรูปยาฉีดมี lidocaine ประกอบอยู่ จึงห้ามใช้ในผู้ป่วย arrhythmias, acute heart failure, และผู้ที่สงสัยว่าจะแพ้ lidocaine

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการใช้ GS ในเด็ก จึงไม่มีการระบุขนาดยาที่ใช้สำหรับเด็ก จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า GS ไม่มีผลเสียต่อระบบสืบพันธุ์หรือการให้นม แต่ยังคงขาดการศึกษาในมนุษย์ ดังนั้นการใช้ GS ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรจึงควรพิจารณาถึงประโยชน์ที่ได้รับเปรียบเทียบกับความเสี่ยงต่อผลเสียที่อาจเกิดขึ้นจากการ

ใช้ยา ยานี้ค่อนข้างปลอดภัยเมื่อพิจารณาจากผลการศึกษาความเป็นพิษแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง แต่ยังไม่มียาข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ GS เกินขนาด

ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา

ยังไม่มีการศึกษาถึงปฏิกิริยาต่อยาตัวใดโดยเฉพาะเจาะจง แต่น่าจะมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาน้อย เมื่อพิจารณาจากคุณสมบัติของยาทางด้านสรีรเคมี และเภสัช-จลนศาสตร์ ยาไม่มีคุณสมบัติแย่งการดูดซึมหลังจากดูดซึมแล้วยาไม่จับกับ plasma proteins การให้ GS โดยการรับประทานจะช่วยเพิ่มการดูดซึม tetracyclines แต่ลดการดูดซึม penicillins, chloramphenicol จากทางเดินอาหาร สามารถใช้ GS ร่วมกับ

NSAIDs หรือยาต้านการอักเสบอื่นๆ ได้

ข้อบ่งใช้

ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมที่บริเวณหัวเข่า สะโพก กระดูกสันหลัง มือ และที่อื่นๆ

รูปแบบยา

- ผงยาสำหรับละลายน้ำเพื่อรับประทาน (powder for oral solution) ขนาด 1,500 มก.
- แคปซูล ขนาดเม็ดละ 250 มก.
- ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือฉีดเข้าข้อ ขนาด 400 มก./ขวด ซึ่งประกอบด้วย GS 200 มก. และ glucosamine hydroiodide 200 มก.

เอกสารอ้างอิง

1. Setnikar I, Cereda R, Pacini MA, et al. Antireactive properties of glucosamine sulfate. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1991; 41(I),2: 157-161.
2. Bassleer C, Rovati L, Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6: 427-34.
3. Piperno M, Reboul P, Graverand MH, et al. Osteoarthritic cartilage fibrillation is associated with a decrease in chondrocyte adhesion to fibronectin. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:393-99.
4. Sandy JD, Gamett D, Thompson V, et al. Chondrocyte-mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase-dependent cleavage induced by interleukin-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. *Biochem J* 1998;335:59-66.
5. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357(9252):251-6.
6. Rovati LC. The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5 (Suppl A): 72.
7. Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, et al. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2: 61-69.
8. Qui GX, Gao SN, Giacomelli G, et al. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneim.-Forsch/Drug Res* 1998;48(I): 469-474.
9. Giacomelli G, Rovati LC. Clinical efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis of the spine. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (Suppl): 9.
10. Noack W, Fischer M, Forster KK, et al. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of

- the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2: 51-59.
11. Adis International. Glucosamine Sulfate: product monograph 2000.
 12. Kelly GS. The role of glucosamine sulfate and chondroitin sulfate in the treatment of degenerative joint disease. *Alt Med Rev* 1998;3(1):27-39.