

## روش درمانی جدید استئوآرتريت (مقاله مروری)

خلیل الله ناظم<sup>۱</sup>، بهشاد بوذری پور بوئینی<sup>۲</sup>، عبدالرضا توکلی<sup>۱</sup>

یافته / سال ششم / شماره ۲۲

## چکیده

گلوکز آمین و کوندروتین سولفات اجزای تشکیل دهنده غضروف مفصلی هستند و در خصوصیات فیزیولوژیک و مکانیکی این بافت نقش دارند. گلوکز آمین به عنوان ماده پیش ساز واحد دی ساکاریدی در مولکول گلوکز آمینوگلیکان غضروف نقش مهمی دارد.

استفاده از گلوکز آمین و کوندروتین سولفات جهت درمان علامتی استئوآرتريت مورد بحث است و دلایل موافق و مخالف فراوان دارد. صنعت تولید این مواد دارویی طبیعی یک پدیده غیر قابل تنظیم است. این محصولات تحت آزمایش دقیق قرار نگرفته اند؛ کیفیت پایین دارند و اغلب جزء فعالی در ترکیب آنها وجود ندارد. با این حال در ارزیابی اثر این مواد طبیعی در محیط مطمئن مصنوعی *In Vivo* و *In vitro* (حیوانات آزمایشگاهی و انسان)، شواهد کلینیکی کارآیی و منظم بودن این محصولات را نشان داده است.

این محصولات می توانند جایگاه مهمی در درمان غیر جراحی استئوآرتريت داشته باشند. از جمله این محصولات می توان به گلوکز آمین و کوندروتین سولفات اشاره کرد که مدارک متعدد از جمله بیوشیمی کشت بافت مدل های حیوانی و انسانی آرتريت و شواهد رادیولوژیک، نقش این دو ماده را در درمان استئوآرتريت و جلوگیری از عوارض آن تأیید کرده است. بعد از اینکه تشخیص استئوآرتريت مسجل شد این دو ماده طبیعی نقش خط اول درمان برای بهبود علامتی بیماری و نیز پتانسیل تغییر ماهیت و ساختار بیماری را دارند. گلوکز آمین باید با دوز ۴۰۰ میلی گرم روزانه داخل عضلانی و یا ۱۵۰۰ میلی گرم خوراکی حداقل برای یک ماه تجویز شود.

**واژه های کلیدی:** گلوکز آمین، کوندروتین، استئوآرتريت، غضروف

۱- دانشیار ارتوپدی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- رزیدنت ارتوپدی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

## مقدمه

کوندروتین سولفات یک گلوکزآمینوگلیکان<sup>۱</sup> می باشد که جزئی از ساختار غضروف مفصلی است. این ماده باعث اتصال فیبریل های کلاژن می شود و با کاهش درجه جدا شدن گلوکز آمینو گلیکان میزان آب آن را محدود می کند. کوندروتین سولفات در ایجاد مقاومت غضروف نسبت به استرس های کششی در شرایط مختلف نقش دارد و به آن مقاومت والاستیستی می دهد (۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳).

گلوکزآمین اثرات غیر مرتبط با غضروف نیز دارد: ممانعت از تشکیل رادیکال سوپراکسید، ممانعت از ساخته شدن اکسید نیتریک می تواند توجه کننده اثر سریع بر کاهش علائم در مطالعات کوتاه مدت این دارو در بیماران استئو آرتیتری باشد و نتایج دراز مدت می تواند به دلیل اثرات گزارش شده بر متابولیسم غضروف مانند تحریک فعالیت های آنابولیک «مانند سنتز پروتئو گلیکان» و کاهش فعالیت های کاتابولیک «مانند اثرات متالوپروتئاز» باشد (۱۴).

گلوکزآمین کوندروسیت ها را تحریک به ترشح گلیکوز آمینو گلیکان و پروتئوگلیکان می کند (۱۵، ۱۶).

شواهدی وجود دارد که این ماده فعالیت ضدالتهابی دارد که به متابولیسم پروستاگلاندین مربوط نمی شود و احتمالاً از طریق یک اثر جمع کنندگی رادیکال آزاد می باشد (۱۷، ۱۸).

استئوآرتریت در نتیجه فعالیت آنزیم های تجزیه کننده و تخریب کننده غضروف ایجاد می شود و این آنزیم ها توسط کوندروتین سولفات مهار می شوند. مطالعات آزمایشگاهی یک اثر سینرژسم بین کوندروتین سولفات و گلوکز آمین در تجویز توام آنها نشان داده است (۱۹، ۲۰، ۲۱).

وود وارد<sup>۲</sup> و لیپل<sup>۴</sup> نشان داده اند که تجویز توام کوندروتین سولفات و گلوکز آمین (با دوز ۲۵۰ mg) منجر به افزایش So<sub>4</sub> در گلیکوز آمینوگلیکان می شود. نسبت به این که هر یک از این

منشأ بسیاری از ترکیبات دارویی از قبیل پنی سیلین و کومادین دیگوسکسین از گیاهان است. با این حال بسیاری از پزشکان در مورد استفاده از ترکیبات طبیعی شک دارند. این شک بر این اساس است که در این موارد بیمار خود اقدام به تشخیص و درمان می کند و خود نتیجه را ارزیابی می کند و روش های علمی برای اثبات صحت این ادعاها وجود ندارد. با این حال گروه جدیدی از ترکیبات طبیعی که مکمل های تغذیه ای<sup>۱</sup> نامیده می شوند، کارآیی و خواص فارماکولوژیک ثابت شده دارند. نقص در تنظیم این مواد باعث ایجاد مشکلاتی در خلوص و کنترل کیفی محصولات می شود. با این حال بیماران با سیل این محصولات مواجه می شوند و به بسیاری از این ترکیبات طبیعی و گیاهی جواب می دهند.

فروش گلوکز آمین و کوندروتین سولفات به تنهایی در آمریکا سالیانه به ۶۰۰ میلیون دلار می رسد. فروش کل مواد طبیعی و مکمل های ویتامینی در آمریکا در سال ۱۹۹۱ به ۱۲ بیلیون دلار رسید (۱، ۲، ۳، ۴). گلوکز آمین و کوندروتین سولفات در کشت های بافتی، مدل های حیوانی آرتیتری، آزمون های کلینیکی دامپزشکی و مطالعات کنترل شده مقایسه ای در مدل های انسانی تحت آزمایش قرار گرفته اند. تمام مطالعات منتشر شده اثر مثبت را نشان داده اند و در هیچ مطالعه ای عارضه جانبی مهمی مشاهده نشده است.

گلوکز آمین و کوندروتین سولفات اجزای تشکیل دهنده غضروف مفصلی می باشند و در خصوصیات فیزیولوژیک و مکانیکی این بافت نقش دارند. گلوکز آمین به عنوان ماده پیش ساز واحد دی ساکاریدی در مولکول گلوکز آمینوگلیکان غضروف نقش مهمی دارد (۵، ۶).

کریستالین گلوکز آمین سولفات (گلوکز آمین) ماده ای است که از کیتین ساخته می شود و گلوکز آمین، سولفات و کلروسدیم به نسبت (۲-۲-۱) در آن وجود دارد (۷، ۸، ۹).

1. Nutracutical 3. wood word  
2. Glycosaminoglycan(GAG) 4. Lippil

یک تغییر و نوآوری در تکنیک هولت<sup>۱</sup> (برش رباط متقاطع قدامی<sup>۱۰</sup> رباط متقاطع خلفی<sup>۱۱</sup>) دریافتند که استفاده از درمان توام موثرتر از استفاده هر ماده به تنهایی برای کاهش پیشرفت استحالۀ غضروف می باشد (۲۲).

در حیواناتی که نقص مادرزادی لیگامان متقاطع قدامی داشتند و تحت بازسازی آن قرار گرفتند، در صورتیکه بعد از بازسازی لیگامان، گلوکز آمین و کوندروتین سولفات دریافت می کردند کمتر به استئوآرتریت مبتلا می شدند (۲۶، ۲۷).

اضافه کردن گلوکز آمین به کندروسیت موشهای درمان شده با IL1B یا با نمونه های اکسیژن فعال شده فعال شدن NF-KB را کاهش می دهد ولی بر روی فاکتور فعال کننده پروتئین (۱)<sup>۱۲</sup> اثری ندارد (۲۸، ۲۹).

#### آزمون های کلینیکی در حیوانات

درمان توام گلوکز آمین و کوندروتین سولفات توسط جامعه دامپزشکی به طور گسترده ای مورد استفاده قرار گرفته است (۳۰-۳۳).

در یک تحقیق ۶۴٪ از دامپزشکانی که جواب دادند، ذکر کرده بودند از درمان توام برای شلی و لنگی به عنوان درمان اولیه استفاده می کنند. اکثریت آنها این محصول را تحت درجه خوب یا عالی طبقه بندی کردند که ۸۹٪ باعث بهبود حرکت و ۸۳٪ موجب بهبود درد می شود. شایع ترین گونه درمان شده سگها بودند، هر چند که ۴۷٪ سایر گونه ها را شامل می شد (۳۰).

هانسن<sup>۱۳</sup> و اسمالری<sup>۱۴</sup> گزارش دادند که در ۲۵ درصد اسبهایی که برای استئوآرتریت مفاصل تحت درمان با گلوکز آمین قرار گرفتند (۲ بار در هفته به مدت ۶ هفته)، بهبود

مواد به تنهایی تجویز شوند، این اثر توأم<sup>۱</sup> در یک آزمایش فعالیت آنتی پروتئاز نیز دیده شده است (۲۲).

گلوکز آمین اثر افزایشی در سنتز پروتئوگلیکان دارد و اثر اینترلوکین IB بر روی UDP-glucuronosyl-transferase را برعکس می کند. گلوکز آمین از اتصال IL-IB به رسپتورهای سلولی اش ممانعت می کند و با سیگنالهای در سطح بعد رسپتوری مداخله می کند. بعد از درمان با IL-IB گلوکز آمین mRNA از نوع کد کننده رسپتورهای نوع IL<sub>1</sub>BII را افزایش می دهد. این نتایج به نقش موثر گلوکز آمین در درمان استئوآرتریت از طریق دو پروتئین تنظیم کننده مسیر IL-IB اشاره می کند (۲۳).

#### شواهد آزمایشگاهی و حیوانی

نتایج کار آزمایشگاهی در محیط زنده یافته های آزمایش های محیط غیر زنده را تأیید می کنند. در یک نمونه حیوانی که آسیب غضروف توسط کموپاپائین<sup>۲</sup> ایجاد شده، دو دانشمند به نام تونار<sup>۳</sup> و بلهرت<sup>۴</sup> نشان داده اند درمان با کوندروتین سولفات (با دوز ۱۵۰۰ mg) منجر به کاهش قابل ملاحظه ای در میزان از دست رفتن پروتئوگلیکان می شود (در مقایسه با گروههای درمان نشده) (۲۴).

مک نامرا<sup>۵</sup> و بیرتال<sup>۶</sup> نشان دادند، وقتی این ترکیب به سگهای طبیعی و سالم داده می شود، سطح گلوکز آمینوگلیکان سرم افزایش می یابد. آنها با استفاده از سنجش غیر مستقیم متابولیسم غضروف دریافتند که در سرم بیماران درمان شده فعالیت بیوسنتز افزایش یافت (با استفاده از گلوکز آمین رادیواکتیو) و تجزیه پروتئولیتیک کاهش یافت (آزاد سازی S35 از غضروف سالم) (۲۵).

با استفاده از یک مدل خرگوش که با برش لیگامان متقاطع قدامی در آن بی تعادلی ایجاد کرده بودند، وودوارد<sup>۷</sup> و لپیلو<sup>۸</sup> دریافتند که ماتریکس مفصلی در گروهی که درمان نشده بودند شدیداً آسیب دیده بود در حالی که در گروهی که درمان شده بودند «درمان توام» سالم باقی مانده بود. این گروه با استفاده از

- |                |                                       |
|----------------|---------------------------------------|
| 1. Synergistic | 8. Lipiello                           |
| 2. Chymopapain | 9. Hulth                              |
| 3. Thonar      | 10. Anterior cruciate ligament (ACL)  |
| 4. Belhert     | 11. Posterior cruciate ligament (PCL) |
| 5. McNamera    | 12. Activator protein-1               |
| 6. Bairetal    | 13. Hanson                            |
| 7. wood word   | 14. Smallery                          |

ایبوپروفن مصرف کرده بودند. به علاوه، با قطع گلوکز آمین میزان بهبودی تا ۲ ماه حفظ شد؛ درحالی که بعد از قطع ایبوپروفن میزان بهبودی در عرض ۲ هفته به سطح اولیه برگشت. این بهبودی در کاهش درد زانوها بود؛ ولی در کاهش درد کمر بهبودی حاصل نشده بود (۴۲، ۴۳، ۴۴).

در سال ۱۹۹۴ فیشر<sup>۹</sup> و نوآک<sup>۱۰</sup> روی ۲۵۲ بیمار که استئوآرتريت علامت‌دار داشتند یک پژوهش انجام دادند که از نوع مولتی سنتر (درچند مرکز انجام شد)، گذشته نگر، تصادفی، کنترل با پلاسبو و دوسوکور بود نتایج این تحقیق مشابه با تحقیق لویزواز بود. در این مطالعه بعد از مصرف گلوکز آمین (بادوز ۲۵۰ mg) علائم کلینیکی استئوآرتريت زانو بهبودی یافت و عارضه جانبی بعد از مصرف گلوکز آمین گزارش نشد (۴۵، ۴۶، ۴۷، ۴۸، ۴۹، ۵۰).

در مطالعه ای که به وسیله داس<sup>۱۱</sup> و همد در امریکا انجام گرفت بهبودی قابل ملاحظه ای در علائم کلینیکی استئوآرتريت زانو بعد از مصرف گلوکز آمین و کوندروتین سولفات (با دوز ۴۰۰ mg) در عرض ۴ تا ۶ ماه در ۷۲ بیمار در مقایسه با گروه کنترل دیده شد؛ ولی عوارض گوارشی مانند دل درد و استفراغ در بیماران مصرف کننده گلوکز آمین مشاهده شد (۵۱).

لفلر<sup>۱۲</sup> و فیلیپ<sup>۱۳</sup> در یک مطالعه مقدماتی<sup>۱۴</sup> از نوع مقطعی<sup>۱۵</sup> بر روی ۳۴ نفر از اعضای ارتش نیروی دریایی که مبتلا به استئوآرتريت بودند به این نتیجه رسیدند که بعد از ۱۶ هفته درمان با گلوکز آمین (با دوز ۴۰۰ mg) درد زانوی بیماران کاهش یافت؛ ولی در شدت درد کمر بیماران تغییری حاصل نشده بود (۵۲، ۵۳، ۵۴).

قابل توجه در درجه معلولیت و اختلال درجه فلکشن مشاهده شد که همراه با افزایش طول قدم بود (۳۱).

در یک مطالعه پلاسبو دویل کنترل دوسوکور<sup>۱</sup> که در اسبها انجام شد، هانسن و همد<sup>۲</sup> اثر گلوکز آمین و کوندروتین سولفات را روی معلولیت، شرایط کلی کلینیکی و ارزیابی صاحب حیوان بررسی کردند. درجه های معلولیت روی حالت ایستادن، آزمون سم، میزان معلولیت بعد از یورتمه و خم شدن انگشتان<sup>۳</sup> و میزان معلولیت پس از ۵ دقیقه دیدن اطراف دایره بنا شده بود. آنها در گروه درمان شده پیشرفت قابل توجهی در هر یک از پارامترها مشاهده نمودند. در گروه درمان نشده تغییری دیده نشد (۳۴، ۳۵، ۳۶، ۳۷، ۳۸).

در این مقاله سعی شده است نقش گلوکز آمین و کوندروتین سولفات در جلوگیری از عوارض استئوآرتريت و درمان آن با شواهد انسانی حیوانی و رادیولوژیک مشخص گردد.

### شواهد انسانی

در سال ۱۹۸۰، پوزالت<sup>۴</sup>، لیاور<sup>۵</sup> و یلسکوپیدز<sup>۶</sup> در یک مطالعه مقطعی ۲۰ نفر که مبتلا به استئوآرتريت زانو بودند را انتخاب کردند و به طور تصادفی به آنها پلاسبو یا ۲۵۰ mg گلوکز آمین سولفات روزانه به مدت سه ماه دادند. در گروهی که درمان دریافت کرده بودند بهبود قابل توجه در درد، تندرست مفاصل و تورم مشاهده شد؛ در حالی که در گروه کنترل چنین چیزی دیده نشد (۳۹، ۴۰، ۴۱).

در سال ۱۹۸۲، لویزواز<sup>۷</sup> نتایج یک مطالعه مقطعی یک ساله کنترل شده دوسوکور را گزارش داد که رژیم ۱۲۰۰ mgr ایبوپروفن روزانه با ۱۵۰۰ mgr گلوکز آمین روزانه به مدت ۶ هفته، مقایسه می شد.

بهبود علائم با رژیم ایبوپروفن<sup>۸</sup> سریع تر بود؛ ولی در عرض ۲ هفته تثبیت شد. بهبود کلینیکی با گلوکز آمین سولفات تدریجی تر بود؛ ولی بهبود در طی ۸ هفته درمان ادامه یافت. در پایان مدت آزمون بیمارانی که گلوکز آمین سولفات مصرف کرده بودند تا حد قابل توجهی بهتر از بیمارانی بودند که

1. Placebo – controlled double- blinded
2. Hanson & Hamd
3. Phlangeal flexion
4. Pujalte
5. Liavore
6. Ylescupidez
7. Lopesvaz
8. Ibuprofen
9. Fischer
10. Noak
11. Dos
12. Leffler
13. Philippi
14. Pilot
15. Cross over

## بحث

مدارک متعددی از علوم پایه (بیوشیمی، کشت سلول، کشت بافت، مدل‌های حیوانی آرتريت) گلوکز آمین و کوندروتین سولفات را عوامل سودمند برای درمان استئوآرتريت نشان می‌دهند. مدارک روز افزون دیگری در جامعه پزشکی و حیوانات نشان می‌دهد این عوامل در کاهش علائم آرتريت هم در حیوانات و هم در انسان موثرند. همچنین مدارک نشان می‌دهند که هر دو این داروها دارای پتانسیل تغییر شکل بیماری در استئوآرتريت می‌باشند که این پتانسیل برای داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی نشان داده نشده است. بیماران باید از خطرات تشخیص شخصی خود آگاه باشند و به طور مداوم تحت کنترل پزشکی برای همه جنبه‌ها و عوارض بیماری استئوآرتريت خود باشند. بهر حال بعد از اینکه تشخیص استئوآرتريت مسجل شود، این دو ماده طبیعی نقش خط اول درمان برای بهبود علامتی بیماری را دارند و نیز پتانسیل تغییر ماهیت و ساختار بیماری را دارند (۷۶، ۷۷).

اگرچه در مورد بهترین دوز و نیز نوع تجویز گلوکز آمین نیاز به تحقیقات بیشتری وجود دارد با بررسی مقالات مختلف در این زمینه گلوکز آمین باید با دوز ۴۰۰ mg روزانه داخل عضلانی و یا ۱۵۰۰ mg روزانه خوراکی تجویز شود.

دیل<sup>۱</sup> و موسکوویتز<sup>۲</sup> مقاله‌ای منتشر کردند که در آن نقش گلوکز آمین، کوندروتین سولفات و کلاژن هیدرولیزات (با دوز ۴۰۰ mg) به عنوان عوامل درمانی در استئوآرتريت تحت بررسی قرار گرفتند و در پایان بیان کردند که گلوکز آمین در درمان علامتی استئوآرتريت کارایی برابر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی دارد (۵۸-۵۹).

مک آلیندن<sup>۳</sup>، گولین<sup>۴</sup> و فلسون<sup>۵</sup>، ۱۳ مطالعه که بیش از ۴ هفته طول کشیده بودند را مرور کردند. در این مطالعات بهبود درد مفاصل زانو و هیپ در بیماران استئوآرتیتی بعد از مصرف گلوکز آمین و کوندروتین سولفات (با دوز ۴۰۰ mg) مشاهده شد (۶۰-۶۶).

## شواهد رادیولوژیکی

جالب ترین مطالعه اخیر انجام شده توسط دروایی<sup>۶</sup>، رجینستر<sup>۷</sup> انجام شد و یک مطالعه ۳ ساله با ۱۵۰۰ mg گلوکز آمین سولفات روزانه در بیماران که التهاب زانو<sup>۸</sup> داشتند انجام شد. از عکس رخ زانو در حالت ایستاده در بدو مطالعه و بعد از یک و سه سال استفاده گردید. متوسط فضای مفصلی<sup>۹</sup> کمپارتمان داخلی مفصل تیبیوفمورال توسط آنالیز تصویری دیجیتالی محاسبه شد؛ در حالیکه کمترین پهنای فضای مفصلی توسط دید تقویت شده با لنز اندازه‌گیری شد (۷۴-۶۷).

همچنین برای ارزیابی بیماران از شاخص ووماک<sup>۱۰</sup> استفاده گردید. ووماک شاخصی است که درد، خشکی مفاصل و محدودیت فعالیت فیزیکی بیماران مبتلا به استئوآرتريت را بررسی می‌کند. گروه کنترل دچار کاهش فضای مفصلی شدند (که نشان دهنده ادامه تخریب غضروف مفصلی می‌باشد)؛ ولی در بیماران درمان شده با گلوکز آمین کاهش فضای مفصلی رخ نداد. این قویترین مدرک می‌باشد که پتانسیل گلوکز آمین را برای تغییر سیر طبیعی التهاب زانو نشان می‌دهد و این چیزی است که با استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی نشان داده نشده بود (۷۵).

1. Deal
2. Moskwitz
3. McAlindon
4. Gulin
5. Felson
6. Deroisy

7. Reginster
8. Gonarthroses
9. Joint Space
10. Womac Score(Ontario and McMaster Universities OsteoArthritis index)

## References

1. Bassler C, Rovati LC, Franchimont P. Glucosamine sulfate stimulates proteoglycan production in human chondrocytes in vitro. 1998;6:427-34
2. Maziers B, Loyau G, Menkes CJ. Chondroitin sulfate in the treatment of gonarthrosis and coxarthroses : 5 months result of a multicenter double-blind controlled prospective study using placebo. Rev Rheum Mal Osteoartic, 1992; 59: 466
3. Constants RB. Hyaluronan ,gluzosomine and chondroitin sulfate : roles for therapy in arthritis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddys, sledge CB,eds. Text book of rheumatology. Philadelphia: WB Saunders, 1998
4. Altman R, Brandt K, Hochberg M, Moskowitz R. Design and conduct of clinical trials of patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Osteoarthritis Cartilage 1996;4:217-43
5. John N, Norman S. Non operative treatment of knee Arthritis. in: Marc W, Michael A, David S. Surgery of the knee: from Churchill Livingstone, Philadephia USA, 2001; 574-575
6. Theodosakis J, Adderly B, Fox B. The arthritis cure St. Martins press, New York, 1997
7. Reginster Y, Deroisy R, Rovati L. Long – term effects of glucosamine sulfate on Osteoarthritis progression: a randomised placebo- controlled clinical trial.
8. Parellkak B, Rovati LC, Olejarora M, Giacoverlli G, Reginster JY. Relief in mild-to-moderate pain is not a confounder in joint space narrowing assessment of full extension knee radiographs in recent osteoarthritis structure- modifying drug trials: Osteo Arthritis and cartilag11, 7337, 2003
9. Hamerman D. The biology of osteoarthritis. N Engl J Med 1989:1322-30
10. Freeman MAR (ed) :Adult articular cartilage. pitman Medical publishing company London, 1979
11. Muir H. Current and future trends in articular cartilage research and osteoarthritis. p. 423. In Kuettner KE Schleyerbach R Hascoll VC(eds):Articular cartilage and osteoarthritis. Raven Press, New York, 1986
12. Buckland-Wright C. Radiographic assessment of osteoarthritis: Comparison between existing methodologies. Osteoarthritis Cartilage 1999; 7:430-433
13. Mazzuca SA, Brandt KD, Dieppe PA, Doherty M, Katz BP, Lane KA. Effect of alignment of the medial tibial plateau and X-ray beam on apparent progression of osteoarthritis in the standing antero-posterior knee radiograph. Arthritis Rheum 2001; 44:1786-94
14. Rashad S, Revell P, Hemingway A, Low F, Rainsford KW. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. Lancet, 1989; 2: 519-522
15. Jimenez SA. The effects of glucosamine on human chondrocyte gene expression p.8. In The Ninth Eular Symposium. Madrid European League Against Rheumatism October 8-10, 1996
16. Sandy JD, Gamett D, Thompson V, Verscharenc. Chondrocyte-mediated catabolism of aggrecan: aggreganase-dependent cleavage induced by interleukin-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. Biochem J 1998; 335: 59-66

17. McAlindon TE, la valley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systemic quality assessment and meta- analysis. JAMA 2000; 283: 1469- 75
18. Dodge GR, Hawkins DF, Jimenez SA. Modulation of aggrecan, MMPI, and MMP3 production by glucosamine sulfate in cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. Arthritis Rheum 1999; 42 (Suppl):253
19. Noack W, Fischer M, Forster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage, 1994; 2: 51-59
20. Bartulucci C, Cellai L, Corrandini C. Chondroprotective action of chondroitin sulfate : all competitive action of chondroitin sulfate on the digestion of Hyaluronan by bovine testicular hyaluronidase. Int J Tiss Reac, 1991; 13: 311
21. Bassleer C, Henrotin Y Franchiment P: In - vitro evaluation of drugs proposed as chondroprotective agents int J. Tiss Reac, 1992; 14: 231
22. Lippiello L, Woodward J, Karpman R, Hammad TA. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. Clin Orthop, 2000; 381: 229
23. 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
24. Uebelhart D, Thonar EJ, Zhang J Williams JM. Protective effect of exogenous chondroitin 4.6- sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. Osteoarthritis of cartilage, 1998; 6 (Suppl A): 6
25. Lippiello L, Idouraine A, McNanara PS. Cartilage stimulatory and antiproteolytic activity is present in sera of dogs treated with a chondroprotective dive agent. Canine Prac, 1999; 24:18
26. Hulse DS, Hart D, Slatter M, Beale BS. The effect of cosequin in crarial cruciate deficient and reconstructed stifle joints in dogs. proceedings of the 25th Annual Conference of the veterinary orthopaedic society p. 64 February 1998
27. Muller-Fabender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 1994; 2: 61-69
28. Joseph B, Houpt. Richard Mcmillan, Cheryl wein and Dian paget- Dellio. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 1999; 26: 2423-2430
29. Bruyere O, Honore A, Ethgen O, Rovati LC, Giacobelli G, Henrotin YE, et al. Correlation between radiographic severity of knee osteoarthritis and future disease progression. Results from a 3-year prospective, placebo-controlled study evaluating the effect of glucosamine sulfate. Osteoarthritis Cartilage 2003; 11: 1-5
30. Anderson M, Slater M: Results of a survey of small animal practitioners on the perceived clinical efficacy and safety of an oral nutraceutical. prevent Vet Med, 1999; 38: 65
31. Hanson R, Smalley LR, Huff GK. Oral treatment with glucosamine – chondroitin sulfate compound for degenerative joint

- disease in horses :25 cases. *Equine pract*, 1997; 19: 16
32. Moore MG. Promising responses to a new oral treatment for degenerative joint disorder. *Canine pract*, 1996; 21: 7
33. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet* 1997; 350: 503
34. Towheed TE, Anastassiades TP. Glucosamine and chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis: evidence is widely touted but incomplete. *JAMA* 2000; 283: 1483-84
35. Hanson RR, Brawner WR, Blaik M. Oral treatment with a nutraceutical (Cosequin®) for ameliorating signs of navicular syndrome in horses. *Vet Therapeutics*, 2001; 2: 148
36. Piperno M, Hellio Le, Gravcrand MP, Conrozier T, Bochu M, Mathicu P, Vignon E: Quantitative evaluation of joint space width in femorotibial osteoarthritis: comparison of three radiographic views. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 252-59
37. Shikhman AR, Alaaeddine N, Lotz MK. N-acetylgucosamine prevents IL-1 mediated activation of chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (suppl): 381
38. Brandt KD, Mazzuca SA, Conrozier T, Dacre JE, Peterfy CG, Provvedini D, et al. Which is the best radiographic protocol for a clinical trial of a structure modifying drug in patients with knee osteoarthritis? *J Rheumatol* 2002; 29: 1308-1320
39. Lequesne M. Quantitative measurements of joint space width during progression of osteoarthritis: chondrometry In: Kuetter KE, Goldberg VM, eds. *Osteoarthritic disorders*. Rosemont, USA: American Academy of Orthopedic Surgeons, 1995: 37- 44.
40. Lethbridge - Cejckv M, Hockberg MC, Scott WW Jr, Plato CC, Tobin JD. Longitudinal WW, change in joint space of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (suppl): 262
41. Committee for proprietary Medicinal Products. Points to consider on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. The European Agency for the Evaluation of Medicinal products, July 1998
42. Lopes Vaz A: Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulfate in the management of osteoarthrosis of the knee in outpatients. *Curr Med Res Opin*, 1982; 8: 145
43. Bruyere O, Honore A, Rovati LC, Giacobelli G, Henrotin YE, Seidel L, et al. Radiologic features poorly predict clinical outcomes in knee osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 13-6
44. Setnikar I, Cereda R, Pacini MA, Revel L. Antireactive properties of glucosamine sulfate. *Arzneimittelforschung* 1991; 41: 157-161
45. Noack W, Fischer M, Forster KK. Glucosamine sulfate in osteoarthritis *Cartilage*, 1994; 2: 51
46. Dougados M. For the Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science: recommendations for the registration of drugs used in treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 552-557
47. Leeb BF, Petera P, Neumann K. Results of a multi center study of chondroitin sulfate

- (condrosulf) use in arthroses of the finger, knee and hip joints. *Wien med Wochenschr*, 1996; 146: 609
48. Hirschowitz BI. NSAIDs and gut: understanding and preventing problems. *J musculoskel Med*, 1997; 14: 38
49. Verbruggen G, Coemaere S, Veys EM. Chondroitin sulfate S/DMOAD (Structure/disease modifying osteoarthritis (OA) of the finger joints. *Osteoarthritis Cartilage*, 1997; 5: 70
50. Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*, 1998; 6(suppl A): 39
51. Buckland- Wright JC, Wolfe F, Ward RJ, Flowers, N, Hayne C. Substantial superiority of semiflexed. (MTP) views in knee osteoarthritis: A comparative radiographic study, without fluoroscopy, of standing extended, semiflexed (MTP), and schuss views. *J Rheumatol* 1999; 26: 2664-2674
52. Leffler CT, Philippi AF, Leffler SG. Glucosamine, chondroitin and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: A randomized double – blind placebo - controlled clinical trial
53. Altman R, Asch E, Bloch D. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1039-1049
54. Dieppe PA, Cushnaghan J, Shepstone L. The Bristol "OA500" Study: proression of osteoarthritis (OA) over 3 years and the relationship between clinical and radiographic changes at the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5: 87-97
55. Deal CL, Moskowitz RW. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis: the role of glucosamine, chondroitin sulfate and collagen hydrolysate *Rheum Dis Clin North Am*, 1999; 25: 379
56. Dietary Supplement Market View F-D-C Reports/ The Hartman Group, August 1999
57. Das AK, Hammad TA. Efficacy of a combination of FCHG49TM glucosamine hydrochloride TRH 122TM Low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate. *Cartilage*, 2000; 8: 343
58. Raiss R. Einfluss von D-glucosamin sulfat auf experimenteil geschaedigten gelenkknorpel. *Fortschritte der Midizin*, 1985; 103: 658
59. Hartman J. Arthritis Foundation's guide to alternative therapies. Arthritis foundation, Atlanta, 1999
- ۶۰- ناظم خ، صادقی هـ گزارش سه مورد همانژیوم زانو، مجله دانشکده علوم پزشکی اصفهان. ۵۹-۶۰
61. Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP. Is conventional radiography suitable for evaluation of a disease-modifying drug in patients with knee osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5: 217-26
62. American college of rheumatology, subcommittee on osteoarthritis guidelines: recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-1915
63. Adams ME. Hype about glucosamine. *Lancet* 1999; 354: 353-54
64. McAlindin TE, Gullin J, Felson DT. Glucosamine and chondroitin. Treatment for osteoarthritis of the knee or hip : meta-analysis, *Rheum*, 1998; 41: 198
65. Dacre JE, Huskisson EC. The automatic assessment of knee radiographs in

- osteoarthritis using digital image analysis. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 506-510
66. Center For Drug Evaluation and Research. Clinical development programs for drugs; devices and biological products intended for the treatment of osteoarthritis. Food and Drug Administration (US), 1999 July
67. Buckland-Wright JC, Scott WW Jr, Peterfy C. Radiographic imaging techniques. *Osteoarthritis Cartilage* 1996;4:238-240
68. Neuhavser KB, Anderson JJ, Felson DT. Rate of joint space narrowing in normal knees and knees with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (suppl) 423
69. Lequesne M, Brandt K, Bellamy N. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 65- 73
70. McCarty MF. The neglect of glucosamine as a treatment for osteoarthritis: a personal perspective. *Med Hypoth*, 1994; 42: 323
71. Pujalte JM, Liauore EP, Ylescupidez FR. Double – blind clinical evaluation of oral glucosamine sulfate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*, 1980; 7: 110
72. Bezuwe P, Bianchi A, Bordjik, Douzam, Goue JN, Mogddaj. Glucosamine modulates IL1- Induced activation Netter p, terlain B. of rat chondrocytes at a receptor level , and by inhibiting the NF-KB pothway. *FEBS Slo*, 2002: 166
73. Byrne J, Heald G, James MF, Kay M, Shorter J, Dacre JE. Digital Image analysis, a rapid and reproducible method for joint space Measurement. *Osteoarthritis Cartilage* 1993; 1:60 -61
74. Ravaud P, Auleley GR, Chastang C, Rousselin B, Paolozzi L, Amor B, et al. knee joint space width measurement: An experimental study of the influence of radiographic procedure and joint positioning. *Br J Rheumatol* 1996;35:761-6
75. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988; 15: 1833-40
- ۷۶- ناظم خ، صادقی ه، رحیمی ع. بررسی نتایج استئوتومی سوپراکندیلار فمور جهت اصلاح دفرمیتی زانو در افراد استئوپنیک با فیکساسیون محدود. *مجله دانشکده پزشکی اصفهان*، ۱۳۸۰، ۳۰-۲۸.
77. Naze KH, Kimiaei BA. Comparative 8 years study of the Therapeutic results of synevectomy of the knee By Arthroscopy and Arthrotomy in Alzahra Hospital , Isfahan , *Journal of Isfahan medical school* 2003; 30-33