

## بررسی اثربخشی بالینی داروی گلوکوزآمین در مقایسه با داروهای کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید در تسکین درد افراد مبتلا به استئوآرتریت: یک متاآنالیز شبکه‌ای گلوکزآمین، کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید در تسکین استئوآرتریت

عمار صالحی سهیل‌آبادی<sup>۱</sup>، وحید خانی<sup>۲</sup>، حامد کرد ورکانه<sup>۳\*</sup>، میثم زارع‌زاده<sup>۳</sup>، مسعود خورشیدی<sup>۳</sup>، سیدمحمد موسوی<sup>۳</sup>، جمال رحمانی<sup>۱</sup>، سمیه فتاحی<sup>۳</sup>

۱. مرکز پژوهش‌های دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
 ۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
 ۳. مرکز پژوهش‌های دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۹/۲۵  
 تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۱/۲۸

**زمینه و هدف** تا کنون پژوهشی میزان اثربخشی فرم‌های تزریقی و خوراکی داروی گلوکوزآمین را در قیاس با داروهای کندرویتین سولفات و هیالورونیک بر عملکرد فیزیکی و درد بیماران مبتلا به استئوآرتریت بررسی نکرده است. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثربخشی بالینی داروی گلوکوزآمین در مقایسه با داروهای کندرویتین سولفات و هیالورونیک در تسکین درد و عملکرد افراد مبتلا به استئوآرتریت است.

**مواد و روش‌ها** پایگاه‌های اطلاعاتی پابمد، اسکوپوس، گوگل اسکولار و کاکرن تا تاریخ آبان ۱۳۹۷ جست‌وجو شد. از روش pairwise برای مقایسه اختلاف میانگین امتیاز فرم‌های ارزیابی پیش و پس از مداخله داروها در دو حالت مستقیم (مقایسه داروها با گروه کنترل) و غیرمستقیم (مقایسه داروها با یکدیگر) استفاده شد.

**یافته‌ها** پژوهش حاضر نشان داد که در بهبود عملکرد بیماران مبتلا به استئوآرتریت در امتیاز فرم WOMAC ابتدا فرم دهانی کندرویتین سولفات با ۳/۹۰- امتیاز و پس از آن به ترتیب فرم تزریقی کندرویتین سولفات و فرم تزریقی گلوکوزآمین دارد. درباره ارزیابی درد بیماران مبتلا به استئوآرتریت بیشترین کاهش درد را در ابتدا فرم تزریقی هیالورونیک اسید و سپس فرم دهانی کندرویتین سولفات نشان دادند. ارزیابی درد با استفاده از فرم VAS فرم دهانی گلوکوزآمین دارای کاهش بود.

**نتیجه‌گیری** پژوهش حاضر نشان داد که در مقایسه با گروه دارونما بهبود در عملکرد فیزیکی با مصرف فرم دهانی کندرویتین سولفات بیشترین تأثیر را داشت. در ارزیابی درد توسط فرم WOMAC و VAS به ترتیب فرم تزریقی هیالورونیک اسید و فرم دهانی گلوکوزآمین بیشترین بهبود را نسبت به داروهای دیگر نشان دادند.

### کلیدواژه‌ها:

گلوکزآمین، کندرویتین سولفات، هیالورونیک اسید، استئوآرتریت، درد.

### ۱. مقدمه

۳۳٪، شایع‌ترین مفصلی است که گرفتار می‌شود. شیوع آن در مفاصل انگشتان دست (۲۹/۵٪)، مچ پا (۲۰/۸٪) و هیپ (۴/۷٪) است. در تحقیقی دیگر شیوع آن در مردان و زنان ۶۰ ساله به ترتیب ۹/۶٪ و ۱۸٪ گزارش شده است (۳). از ویژگی‌های این

استئوآرتریت رایج‌ترین شکل آرتریت است که اغلب با ناتوانی، اختلال در عملکرد و کیفیت زندگی همراه است (۱، ۲). زنان با شیوع

\* نویسنده مسئول: حامد کرد ورکانه

نشانی: تهران، بلوار فرحزادی، خیابان حافظ، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی

تلفن: 021-88955975

رایانه: hamedkord39@yahoo.com

شناسه ORCID: 0000-0001-7675-4405

شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0002-9384-6229

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۷، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۹، ص ۲۴۵-۲۴۵

آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانه: [journal@medsab.ac.ir](mailto:journal@medsab.ac.ir)

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

متابولیسم غضروفی همچون افزایش سنتز پروتئوگلیکان‌ها و افزایش بیان ژن غضروف‌ها داشته باشد. افزون‌براین اثرات ضد التهابی گلوکوزآمین‌ها در پژوهش‌های زیادی اثبات شده است (۲۰، ۲۱). کندرویتین سولفات یک ترکیب زیستی مفید دیگری است که در پی انتشار گزارشی از نتایج مثبت حاصل از تأثیر آن بر عملکرد غضروفی در بررسی‌های حیوانی، از غضروف گاو و گوساله‌ها استخراج و وارد بازار اروپا شد. میزان جذب این ماده در دستگاه گوارش انسان نسبت به گلوکوزآمین ۱ به ۹ است. کندرویتین سولفات نیز همانند گلوکوزآمین فواید متابولیسمی و ضد التهابی دارد. کندرویتین سولفات از طریق کاهش گرانولوم‌ها و کاهش انتشار آنزیم‌های لیزوزومی نقش فعالی در کاهش فرایند التهابی ایفا می‌کند. اثرات ضد درد و کاهش تورم مفاصل نیز در پژوهش‌های صورت گرفته گزارش شده است (۲۰).

یکی دیگر از درمان‌های مفصلی استئوآرتروز، هیالورونیک اسید است. این ماده به‌طور طبیعی در مایع سینوویال از طریق ترکیب واحدهای تکراری گلیکورونیک اسید و آن استیل گلوکوزآمین تشکیل می‌شود که وظیفه آن کمک به جایگزینی مایع سینوویال در هنگام از دست دادن خاصیت ویسکوالاستیکی است. هیالورونیک اسید همچنین، کاهش تولید واسطه‌های پیش‌التهابی و تغییر در رفتار سلول‌های ایمنی از طریق تعدیل عملکرد لکوسیت‌ها، مهار آزادی آراشیدونیک اسید از فیبروبلاست‌های سینوویال و مهار تولید پروستاگلاندین E2 را موجب می‌شود (۱۹، ۲۲-۲۴). افزون‌براین، بررسی‌ها نشان داده‌اند که هیالورونیک اسید می‌تواند منجر به کاهش تکانه‌های عصبی و حساسیت‌های عصبی مرتبط با درد شود و از این رو حس درد را در افراد مبتلا به استئوآرتروز کم کند (۲۵، ۲۶).

با توجه به اینکه تاکنون درمان قطعی و دائمی برای استئوآرتروز شناخته نشده است، روزبه‌روز بر تنوع درمان‌های موقت و نگاه‌دارنده که درد بیمار را کاهش دهد و عملکرد مفاصل و کیفیت زندگی را بهبود بخشد، افزوده می‌شود. افزون‌براین، شیوع بالای این بیماری و به‌دنبال آن ناتوانی‌های جسمی ناشی از آن و اختلال‌های روانی که در پی وابستگی به اطرافیان و ناتوانایی در انجام فعالیت‌های روزمره ایجاد می‌شود نیز می‌تواند تأثیر زیادی بر کیفیت زندگی افراد داشته باشد. بنابراین مداخله‌های پیش‌گیرانه و درمانی در سطوح مختلف برای استئوآرتروز دارای اهمیت است (۲۷). از سوی دیگر هزینه‌های چشم‌گیری که این بیماری می‌تواند بر سیستم بهداشت و درمان جامعه تحمیل کند یک مسئله مهم و اساسی در پیش‌گیری و درمان استئوآرتروز است؛ بنابراین کنترل آن سبب کاهش بار اقتصادی بر بیماران، خانواده‌ها و نظام

بیماری تحلیل غضروف مفاصل سینوویال است که به‌دلیل عدم تعادل بین فرآیندهای کاتابولیسمی و آنابولیسمی مفاصل ایجاد می‌شود و منجر به بروز علائم کلینیکی. شایع‌ترین علائم بالینی این بیماری عبارت است از: درد مفاصل هنگام جابه‌جایی و حرکت، درد و خشکی صبح‌گاهی مفاصل، سختی و سفتی حرکات (محدودیت حرکات مفصلی و خشک که گه‌گاه بیمار اظهار می‌دارد حرکات زانو‌ها با صداهایی همراه است) (۴-۶). عوامل مساعدکننده استئوآرتروز عبارت است از: ضربه (ضربه‌های مختلف به زانو که سبب شکستگی، دررفتگی، پارگی منیسک‌ها و رباط‌های زانو می‌شوند؛ در صورتی که درست معالجه نشوند دیر یا زود استئوآرتروز ایجاد می‌کنند)، فشار (فشار بیش‌ازحد بر زانو به دلیل تغییر شکل‌های مختلف مثل واریس زانو)، چاقی، آرتروزهای مختلف چرکی و غیرچرکی (آرتروز روماتوئید و دیگر بیماری‌های التهابی مفصل که منجر به ضایعات غضروف مفصلی شوند)، بیماری‌های عصبی مثل تابس یا افرادی که مادرزادی درد حس نمی‌کنند، کندرومالاسی پیشرفته کشکک، استئوکندریت جداشونده، دررفتگی مکرر کشکک، فعالیت‌های ورزشی شدید به‌ویژه کارهایی که فشار زیادی بر زانو وارد می‌آورد (مثل کوه‌نوردی و فوتبال)، عوامل ارثی و عوامل ایدیوپاتیک (۶). فرایند بیماری به‌صورت کاهش ضخامت غضروف مفصلی و تخریب پیش‌رونده سطح غضروفی خود را نشان می‌دهد (۷). درمان‌های استراتژیکی استئوآرتروز شامل هر دو نوع درمان دارویی و غیر دارویی است. درمان غیردارویی شامل کاهش وزن (در صورت چاق بودن بیمار)، فیزیوتراپی (تقویت عضلات)، کاردرمانی (استفاده از وسایل کمکی برای راه‌رفتن) روش‌های جراحی (دبریدمان آرتروسکوپی، پیوند کندروسیت، تعویض مفصل، آرتروز و غیره) است (۸-۱۰). بسیاری از پزشکان از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی برای مدیریت استئوآرتروز استفاده می‌کنند (۱۱، ۱۲). در حالی که پژوهش‌هایی وجود دارد که مضرات استفاده روزمره از این داروها را به‌ویژه در سالمندان نشان می‌دهند (۱۳، ۱۴). در واقع این نگرانی وجود دارد که داروهای گفته‌شده اثرات سمی برای غضروف مفاصل دارند و از این رو فرایند استئوآرتروز را سرعت می‌بخشند (۱۵، ۱۶). به‌تازگی گزینه‌های درمانی دیگری شامل گلوکوزآمین، کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید نیز به‌جای درمان‌های دارویی استئوآرتروز در نظر گرفته می‌شوند (۱۷-۱۹). گلوکوزآمین یک آمینو مونوساکارید است که برای ساخت گلیکوپروتئین‌ها و تشکیل گلیکوزآمینوگلیکان‌هایی که در مایع سینوویال و دیگر ساختارهای بافت مفصلی یافت می‌شوند، ضرورت دارد. بررسی‌ها نشان داده‌اند که گلوکوزآمین گرایش خاصی برای جذب شدن به غضروف دارد. همچنین گلوکوزآمین می‌تواند نقش مهمی در فعالیت‌های

"hyaluronan"[tiab] OR "hyaluronate"[tiab] OR "Chondroitin Sulfates"[Mesh] OR "Chondroitin Sulfates"[tiab] OR "Chonsurid"[tiab] AND "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis"[tiab] OR "Osteoarthrosis"[tiab] OR "degenerative arthritis"[tiab] AND "Intervention Studies"[tiab] OR "intervention"[tiab] OR "controlled trial"[tiab] OR "randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab] OR "random"[tiab] OR "randomly"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "assignment"[tiab] AND English[lang]

برای هر پایگاه اطلاعاتی از راهبرد جست‌وجوی مخصوص و مناسب آن استفاده شد. در جست‌وجوی الکترونیکی بانک‌های اطلاعاتی از MeSH و دیگر کلیدواژه‌های مرتبط استفاده شد. به منظور افزایش حساسیت و یافتن نشانه‌های بیشتر، فهرست منابع پژوهش‌های کارآزمایی بالینی و مروری که مربوط به موضوع بودند نیز بررسی شد تا از این طریق تحقیق‌هایی که ممکن بود از طریق جست‌وجوی الکترونیک به دست نیاید یافت شود. با جست‌وجوی دستی در سایت‌های مرتبط، اطلاعات لازم استخراج شد. پس از جست‌وجو، تمام بررسی‌های یافت‌شده وارد نرم‌افزار EndNote می‌شود. پس از حذف موارد تکراری، غربالگری بر اساس عنوان، چکیده و متن کامل پژوهش‌ها طبق معیارهای ورود و خروج انجام شد. مرحله جست‌وجوی نظام‌مند توسط دو همکار به صورت مستقل انجام گرفت.

فرم استاندارد **The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC)**

فرم WOMAC به‌طور گسترده‌ای در ارزیابی استئوآرتروز مورد استفاده قرار می‌گیرد. یک پرسش‌نامه شامل ۲۴ آیت‌م است که به ۳ دسته مقیاس تقسیم می‌شود:

۱- درد (۵ آیت‌م): هنگام راه رفتن، استفاده از پله‌ها، در بستر، نشسته یا دراز کشیده، راست‌قامت ایستادن

۲- سفتی (۲ مورد): پس از اولین بیدار شدن از خواب و در طول روز  
 ۳- عملکرد فیزیکی (۱۷ مورد): استفاده از پله‌ها، برخاستن از حالت نشستن، ایستادن، خم شدن، راه رفتن، ورود/ خروج از ماشین، خرید، جوراب پوشیدن و درآوردن، از رخت‌خواب برخاستن، خوابیدن در رخت‌خواب، ورود/ خروج از حمام، نشستن، ورود/ خروج از توالت، وظایف سنگین مربوط به خانه، وظایف سبک مربوط به خانه.

پرسش‌های آزمون در مقیاس ۰-۴ به ترتیب مربوط می‌شوند: None (0)، Mild (1)، Moderate (2)، Severe (3) و Extreme

(4). نمره‌ها برای هر زیر مجموعه خلاصه می‌شوند، با نمره ممکن ۰-۲۰ برای درد، ۰-۸ برای سختی و ۰-۶۸ برای عملکرد فیزیکی (۲۹).

فرم استاندارد **Visual Analogue Scale (VAS)**

فرم درد VAS اندازه‌گیری یک‌نواختی شدت درد است که به‌طور گسترده‌ای در جمعیت‌های متنوع بزرگسالان، از جمله افرادی که

سلامت و جامعه می‌شود و کیفیت زندگی افراد را بهبود می‌بخشد (۲۸). در نتیجه تلاش برای یافتن دارویی با اثربخشی بالینی یکی از اولویت‌ها است. هدف از این پژوهش بررسی اثربخشی بالینی داروی گلوکوزآمین در مقایسه با داروهای کندرویتین سولفات و هیالورونیک در تسکین درد افراد مبتلا به استئوآرتروز است. نتایج این تحقیق می‌تواند برای سیاست‌گذاران نظام سلامت، متخصصان تغذیه و پزشکان مفید و قابل استفاده باشد؛ نیز مواردی را درباره تجویز این داروها برای درمان و کاهش علائم بالینی مرتبط با استئوآرتروز بر روی مفاصل ارائه کند.

## ۲. مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر به منظور بررسی ایمنی، اثربخشی داروی گلوکوزآمین در مقایسه با داروی کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید انجام شد. این پژوهش در دو مرحله انجام گرفت. در مرحله اول، برای بررسی جنبه اثربخشی ۳ داروی گلوکوزآمین، کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید بر تسکین درد در بیماران مبتلا به استئوآرتروز و اطمینان از نبود پژوهشی مشابه، مرور متون اولیه انجام گرفت. سپس پرسش ساختاریافته استخراج شد. بر اساس پرسش‌های ساختاریافته پژوهش، کلیدواژه‌ها، ترکیب‌های ممکن و راهبرد جست‌وجو تعیین شد. سپس یک جست‌وجوی ساختاریافته بر اساس پرسش ساختاریافته در پایگاه‌های داده‌ای مرتبط انجام گرفت. در مرحله دوم، اثربخشی بالینی گلوکوزآمین، کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید مورد بررسی قرار گرفت. در این مرحله با استفاده از داده‌های اثربخشی مرور نظام‌مند، یک تحلیل اثربخشی انجام شد.

پرسش ساختاریافته تحقیق بدین صورت تنظیم شد:

**جمعیت مورد مطالعه:** بیماران مبتلا به استئوآرتروز

**مداخله:** داروی گلوکوزآمین، داروی کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید یا ترکیبی از داروها

**مقایسه:** گروه دارونما، داروی گلوکوزآمین، داروی کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید یا ترکیبی از داروها

### ۲.۱. راهبرد جست‌وجو

به منظور گردآوری فهرست کاملی از نشانه‌های مرتبط، مهم‌ترین و مناسب‌ترین بانک‌های اطلاعاتی به صورت نظام‌مند تا ۱۰ نوامبر ۲۰۱۸ مورد جست‌وجو قرار گرفت.

ابتدا مهم‌ترین پایگاه‌های الکترونیکی شامل؛ PubMed، Cochrane Library، Scopus و Google Scholar با کلیدواژه‌های

زیر جست‌وجو شد:

"Glucosamine"[Mesh] OR "Glucosamine"[tiab] OR "glycosaminoglycans"[tiab] OR "Hyaluronic Acid"[Mesh] OR "Hyaluronic Acid"[tiab] OR "Hyalgan"[tiab] OR

کارآزمایی‌های بالینی که وارد پژوهش شدند به‌طور مستقل توسط دو نویسنده مورد ارزیابی قرار گرفت.

### ۲.۵. ارزیابی کیفیت پژوهش‌ها

کیفیت پژوهش‌های وارد شده با استفاده از چک‌لیست Jadad به‌طور مستقل توسط دو نویسنده بررسی شد. برای ارزیابی کیفیت پژوهش‌های کارآزمایی بالینی از چک‌لیست Jadad استفاده می‌شود. مقیاس Jadad یک سیستم نمره‌دهی پنج امتیازی معتبر است که عوامل تأثیرگذار بر کیفیت مطالعه را اندازه‌گیری می‌کند. این مقیاس شامل ۳ آیتم تصادفی‌سازی، کورسازی و ریزش بیماران با نمره کل بین صفر (پایین‌ترین کیفیت) تا پنج (بالا‌ترین کیفیت) است. پژوهش‌ها با نمره ۳ امتیاز و بیشتر نشان‌دهنده کیفیت بالا و پژوهش‌ها با نمره ۲ و کمتر کیفیت پایین است. در صورت اختلاف در نمره‌دهی به پژوهش‌ها، از طریق بحث و گفت‌وگو برطرف می‌شود. کیفیت به‌مثابه معیاری برای حذف پژوهش‌ها مورد استفاده قرار نمی‌گیرد؛ اما در جمع‌بندی و نتیجه‌گیری نهایی در زمان بررسی نتایج پژوهش‌ها به کیفیت آن‌ها توجه می‌شود. شیوه امتیازبندی به پژوهش‌ها بدین صورت است:

روش تصادفی‌سازی گرفته شده است؟ (بله: یک امتیاز؛ نه: صفر امتیاز)

روش تصادفی‌سازی به‌خوبی شرح داده شده و مناسب است؟ (بله: یک امتیاز؛ نه: صفر امتیاز)

پژوهش دو سوکور است؟ (بله: یک امتیاز؛ نه: صفر امتیاز)

روش کورسازی به‌خوبی شرح داده شده و مناسب است؟ (بله: یک امتیاز؛ نه: صفر امتیاز)

ریزش بیماران شرح داده شده است؟ (بله: یک امتیاز؛ نه: صفر امتیاز)

در صورتی که روش تصادفی‌سازی یا کورسازی نامناسب باشد یک امتیاز کسر می‌شود.

### ۲.۶. گردآوری و استخراج داده‌ها

پس از ارزیابی کیفیت پژوهش‌ها، فرم استخراج داده‌ها بر اساس بررسی‌های مروری پیشین درباره موضوع، طراحی شد و داده‌های مقالات پس از بررسی استخراج شد. از فرم استخراج کاکرن نیز استفاده شد. دو نویسنده به‌طور جداگانه داده‌های مربوط به پژوهش‌ها را استخراج کردند. داده‌های استخراج شده شامل؛ ویژگی‌های پژوهش (طراحی، طول و مدت زمان پی‌گیری تحقیق)، ویژگی‌های شرکت‌کنندگان (سن، جنس و تعداد بیماران)، مداخله-ها (دوز مصرفی گلوکوزآمین، کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید)، پیامدهای اندازه‌گیری شده با استفاده از دو فرم VAS, VOMAK (تسکین درد و عملکرد فیزیکی) است. پس از تکمیل فرم‌های استخراج داده، موارد اختلاف با بحث و گفت‌وگو بین دو نویسنده بررسی و نهایی شد. در پایان، پیامدهای اثربخشی مورد

بیماری‌های روماتیسمی دارند، استفاده می‌شود. مقیاس دیداری درد (Visual Analogue Scale) یا (VAS) همان خط‌کش درد است که شامل خطی افقی است که از صفر تا ۱۰ سانتی‌متر مدرج شده است و امتیازی برابر صفر تا ۱۰۰ دارد. بدون درد (۰-۴ میلی-متر)، درد خفیف (۴۴-۵۴ میلی‌متر)، درد متوسط (۷۴-۹۱ میلی-متر) و درد شدید (۷۵-۱۰۰ میلی‌متر) (۳۰).

معیارهای ورود و خروج از پژوهش پژوهش‌های منتشر شده بر اساس معیارهای زیر برای تجزیه و تحلیل انتخاب شدند.

### ۲.۲. معیارهای ورود پژوهش‌ها

**جمعیت پژوهش:** بیماران مبتلا به استئوآرتریت

**مداخله:** داروی گلوکوزآمین، داروی کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید یا ترکیبی از داروها

**مقایسه:** گروه دارونما، داروی گلوکوزآمین، داروی کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید یا ترکیبی از داروها  
پیامد: تسکین درد که با فرم‌های استاندارد VAS, VOMAK سنجیده شده باشد و عملکرد فیزیکی با استفاده از فرم استاندارد VOMAK ارزیابی شده باشد.

**طراحی پژوهش:** تحقیق‌های کارآزمایی بالینی که به‌صورت متقاطع یا موازی طراحی شده‌اند.

### ۲.۳. معیارهای خروج پژوهش‌ها

**جمعیت پژوهش:** بررسی‌هایی که بر گونه‌های غیرانسانی و بر بیماران غیر از استئوآرتریت انجام گرفته است.

**مداخله:** استفاده از داروی گلوکوزآمین به‌صورت ترکیبی با دیگر داروهایی که می‌تواند بر نتایج تحقیق تأثیرگذار باشد.

**مقایسه:** استفاده از دارویی جز کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید که مربوط به پژوهش نیست.

**پیامد:** پژوهش‌هایی که تسکین درد و عملکرد فیزیکی را با استفاده از فرم‌های VAS, VOMAK گزارش نکرده‌اند یا پیامدهای نامرتب را بررسی کرده بودند.

**طراحی پژوهش:** پژوهش‌های غیر از کارآزمایی بالینی و پژوهش‌هایی که از روش نامناسبی برای طراحی استفاده کرده‌اند و دارای سوگیری‌های مشهود هستند.

### ۲.۴. انتخاب پژوهش‌ها

پس از حذف موارد تکراری، دو نویسنده به‌طور مستقل، عنوان‌ها و چکیده‌های شناسایی شده در جست‌وجوی متون را بر اساس معیارها بررسی کردند. اختلاف‌ها از طریق بحث بین دو نویسنده حل شد. در صورت وجود اختلاف، نفر سوم وارد شد. کیفیت

تجزیه و تحلیل قرار خواهد گرفت.

### ۲.۷. تجزیه و تحلیل و سنتز داده‌ها

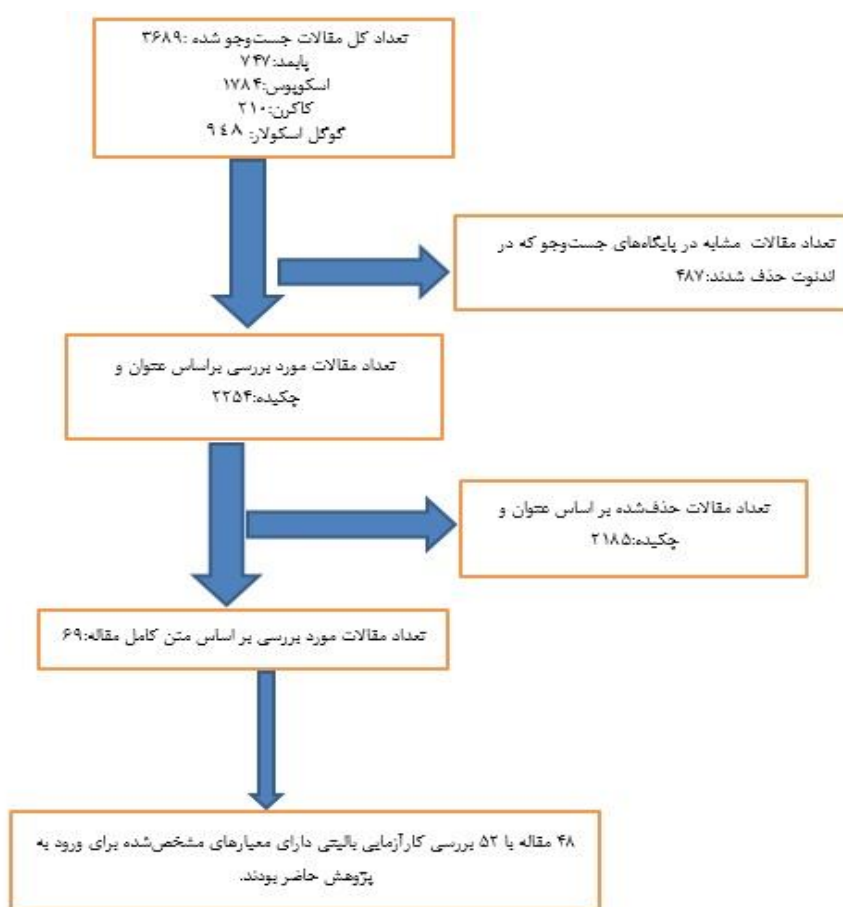
از روش pairwise برای مقایسه اختلاف میانگین داروها به صورت شبکه‌ای در دو روش مستقیم (مقایسه داروها با گروه کنترل) و غیرمستقیم (مقایسه داروها با یکدیگر) استفاده شد. برای اندازه‌گیری عدم تناسل در داده‌های حلقه‌ها از آزمون کای دو ( $I^2$ ) با فاصله اطمینان 95% و برای بررسی سوگیری پژوهش‌ها در انتشار از آزمونegger استفاده شد (۳۱). از نرم‌افزار آماری stata (version 14) برای آنالیز داده‌ها استفاده شد.

### ۳. یافته‌های پژوهش

#### ۳.۱. استراتژی جست‌وجو

از میان ۳۶۸۹ مقاله که در جست‌وجوی اولیه ما یافت شده بودند، پس از حذف ۴۸۷ مقاله تکراری، ۲۲۵۴ مقاله منتشر شده برای غربال‌گری باقی ماندند. در غربال‌گری بر اساس عنوان و چکیده مقالات، ۲۱۸۵ مقاله نامناسب حذف شدند. در نهایت ۶۹ مقاله بالقوه مرتبط برای بررسی کامل متن انتخاب شدند که در نهایت

شکل ۱. نشان‌دهنده استراتژی جست‌وجو و انتخاب مقالات بر اساس معیارهای مشخص شده است



۴۸ مقاله با ۵۲ بررسی، دارای معیارهای برای ورود به پژوهش حاضر بودند. خارج شدن پژوهش‌ها به دلایل بود: (۱) بر روی افراد غیر مبتلا به استئوآرتریت انجام شده بودند؛ (۲) به صورت کار آزمایشی بالینی طراحی نشده بودند؛ (۳) میانگین و انحراف میار وزن را گزارش نکرده بودند (شکل شماره ۱).

#### ۳.۲. ویژگی پژوهش‌ها

ویژگی پژوهش‌های وارد شده در این متآنالیز در جدول پیوست شماره ۱ ارائه شده است. سال انتشار پژوهش‌ها از ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۷ است. پژوهش‌ها از فرم‌های WOMAC pain، WOMAC function و VAS (بعضی از یک فرم و بعضی از هر ۳ فرم) استفاده کرده بودند. دوز تجویز مکمل‌ها برحسب نوحی مداخله در پژوهش‌ها بسیار نزدیک به هم بود (برای مثال دوز فرم خوراکی گلوکز آمین در بیشتر پژوهش‌ها ۱۵۰۰ میلی‌گرم بود). دوره زمانی مداخله در پژوهش‌های بین ۳ تا ۱۵۵ هفته گزارش شده بود. پژوهش‌ها دارای حجم نمونه بین ۳۰ تا ۴۹۶ شرکت‌کننده بودند و در کشورهای مختلفی صورت گرفته بود.

### ۳.۳. مقایسه تأثیر داروها

#### ۳.۳.۱. مقایسه عملکرد فیزیکی

در پژوهش حاضر ۲۸ به بررسی کارآزمایی بالینی به مقایسه اثربخشی داروهای گلوکوزآمین، کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید در مقایسه با گروه کنترل یا مقایسه با یک‌دیگر در عملکرد فیزیکی افراد مبتلا به استئوآرتریت با استفاده از فرم استاندارد WOMAC پرداخته شد. همان‌گونه که در شکل شماره ۲ نشان داده شده است ۳ پژوهش به بررسی ارتباط بین گلوکوزآمین در مقایسه با گروه دارونما، ۲ پژوهش به بررسی بین ارتباط کندرویتین سولفات در مقایسه با گروه دارونما، ۱۴ پژوهش به بررسی بین ارتباط هیالورونیک اسید در مقایسه با گروه دارونما، ۶ پژوهش به بررسی بین ارتباط فرم دهانی گلوکوزآمین در مقایسه با گروه دارونما، ۱ پژوهش به بررسی بین ارتباط فرم دهانی کندرویتین سولفات در مقایسه با گروه دارونما، ۱ پژوهش به بررسی بین ارتباط فرم دهانی کندرویتین سولفات به اضافه

گلوکز آمین (ترکیب ۲ دارو) در مقایسه با گروه دارونما و ۱ پژوهش به مقایسه تأثیر فرم دهانی گلوکوزآمین در مقایسه با فرم تزریقی هیالورونیک اسید پرداخته‌اند (شکل شماره ۱). داده‌های مربوط به مقایسه تأثیر داروها بر عملکرد فیزیکی بیماران مبتلا به استئوآرتریت در جدول پیوست شماره ۱ و این ارتباطها به صورت شکلی در شکل پیوست شماره ۲ نشان داده شده است. همان‌گونه که در جدول نشان داده شده است در مقایسه با گروه دارونما بیشترین کاهش را فرم دهانی کندرویتین سولفات (۳/۹۰- امتیاز؛ فاصله اطمینان ۱۳/۵۷- تا ۵/۷۷) و پس از آن به ترتیب فرم تزریقی کندرویتین سولفات (۲/۷۸- امتیاز؛ فاصله اطمینان ۹/۶۴- تا ۴/۰۷)، فرم تزریقی گلوکزآمین (۱/۱۸- امتیاز؛ فاصله اطمینان ۶/۹۷- تا ۴/۶۱)، فرم دهانی گلوکزآمین (۰/۹۳- امتیاز؛ فاصله اطمینان ۵/۴۱- تا ۳/۵۵)، فرم تزریقی هیالورونیک اسید (۰/۲۰- امتیاز؛ فاصله اطمینان ۳/۲۲- تا ۲/۸۲) نشان داده‌اند. میزان هتروژنیته موجود در بین حلقه‌ها در (tau=۱۲/۱۴۵) ارتباط- های شبکه‌ای از نظر آماری معنادار نبود (p=۰/۱۳۵).

جدول ۲. مقایسه تأثیر داروها

_Pla_	_Glu_	_Chon_	_Hy_	_Glu_oral_	_Chon_oral_	_Chon_Glu_oral_
-۵۳۰(-۱۴۷۶.۴/۱۶)	-۶/۴(-۱۷/۵۷.۴/۶۱)	-۸/۰۸(-۱۹/۷۶.۳/۶۰)	-۵/۵۰(-۱۵/۴۳.۴/۴۳)	-۶/۲۳(-۱۶/۷۰.۴/۲۴)	-۹/۲۰(-۲۲/۷۳.۴/۳۳)	Chon+Glu(oral)
۳/۹۰(-۵/۷۷.۱۳/۵۷)	۲/۷۲(-۸/۴۳.۱۳/۹۹)	۱/۱۲(-۱۰/۷۳.۱۲/۹۷)	۳/۷۰(-۶/۴۳.۱۳/۸۳)	۲/۹۷(-۷/۶۹.۱۳/۶۳)	Chon(oral)	۹/۲۰(-۴/۳۳.۲۲/۷۳۴۵)
۰/۹۳(-۳/۵۵.۵/۴۱)	-۰/۲۵(-۷/۷۵.۷/۰۷)	-۱/۸۵(-۱۰/۰۸.۶/۳۵)	۰/۷۳(-۴/۵۳.۶/۰۰)	Glu(oral)	-۲/۹۷(-۱۳/۶۳.۷/۶۹)	۶/۲۳(-۴/۲۴.۱۶/۷۰)
۰/۲۰(-۲/۸۲.۳/۳۲)	-۰/۹۸(-۷/۵۱.۵/۵۴)	-۲/۵۸(-۱۰/۰۸.۴/۹۱)	Hy	-۰/۷۳(-۶/۰۰.۴/۵۳)	-۳/۷۰(-۱۳/۸۳.۶/۴۳)	۵/۵۰(-۴/۴۳.۱۵/۴۳)
۲/۷۸(-۴/۰۷.۹/۶۴)	۱/۶۰(-۷/۳۷.۱۰/۵۸)	Chon	۲/۵۸(-۴/۹۱.۱۰/۰۸)	۱/۸۵(-۶/۳۵.۱۰/۰۵)	-۱/۱۲(-۱۲/۹۷.۱۰/۷۳)	۸/۰۸(-۳/۶۰.۱۹/۷۶)
۱/۱۸(-۴/۶۱.۶/۹۷)	Glu	-۱/۶۰(-۱۰/۵۸.۷/۳۷)	۰/۹۸(-۵/۵۴.۷/۵۱)	۰/۲۵(-۷/۰۷.۷/۵۷)	-۲/۷۲(-۱۳/۹۹.۸/۵۵)	۶/۴۸(-۴/۶۱.۱۷/۵۷)
Pla	-۱/۱۸(-۶/۹۷.۴/۶۱)	-۲/۷۸(-۹/۶۴.۴/۰۷)	-۰/۲۰(-۳/۲۲.۲/۸۲)	-۰/۹۳(-۵/۴۱.۳/۵۵)	-۳/۹۰(-۱۳/۵۷.۵/۷۷)	۵/۳۰(-۴/۱۶.۱۴/۷۶)

Pl=گروه دارونما، Glu= فرم تزریقی گلوکز آمین، Chon= فرم تزریقی کندرویتین، Hy= فرم تزریقی هیالورونیک، Glu\_oral= فرم دهانی گلوکز آمین، Chon\_oral= فرم دهانی کندرویتین، Chon\_Glu\_oral= فرم دهانی ترکیب گلوکز آمین با کندورآیتن

دهانی کندرویتین سولفات در مقایسه با گروه دارونما، ۱ پژوهش به بررسی ارتباط فرم دهانی ترکیب گلوکز آمین با کندرویتین سولفات در مقایسه با گروه دارونما، ۱ پژوهش به بررسی ارتباط فرم دهانی گلوکز آمین با فرم تزریقی هیالورونیک پرداخته بودند (شکل پیوست شماره ۴). داده‌های مربوط به مقایسه تأثیر داروها بر ارزیابی درد فرم WOMAC در بیماران مبتلا به استئوآرتریت در جدول شماره ۳ و این ارتباطها به صورت شکلی در شکل شماره ۵ نشان داده شده است. همان‌گونه که در جدول مشخص است در مقایسه با گروه دارونما بیشترین کاهش درد را فرم تزریقی

#### ۳.۳.۲. مقایسه تأثیر داروها بر ارزیابی درد با استفاده

##### از فرم استاندارد WOMAC

۳۱ پژوهش کارآزمایی بالینی به ارزیابی بالینی درد با استفاده از فرم WOMAC در نتیجه مداخله داروهای گلوکوزآمین، کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید در مقایسه با گروه کنترل یا مقایسه با یک‌دیگر پرداخته بودند. توزیع پژوهش‌ها در شکل پیوست شماره ۴ نشان داده شده است. ۱۹ پژوهش به بررسی ارتباط فرم تزریقی هیالورونیک در مقایسه با گروه دارونما، ۹ پژوهش به بررسی ارتباط فرم دهانی گلوکز آمین در مقایسه با گروه دارونما، ۱ پژوهش به بررسی ارتباط فرم

سولفات (۶/۹۰ امتیاز؛ فاصله اطمینان ۴/۵۹- تا ۱۸/۳۶) در مقایسه با گروه دارونما کاهش نشان نداده‌اند. میزان هتروژنیته موجود در بین حلقه‌ها در (۴۳/۹۴=tau2) و ارتباط‌های شبکه‌ای از نظر آماری معنادار نبود (p=۰/۴۲۹).

هیالورونیک اسید (۲/۷۲- امتیاز؛ فاصله اطمینان ۵/۶۳- تا ۰/۱۸) و سپس فرم دهانی کندرویتین سولفات (۱/۸۰- امتیاز؛ فاصله اطمینان ۱۳/۴۳- تا ۹/۸۳) نشان داده‌اند. و فرم دهانی گلوکز آمین (۲/۱۳ امتیاز؛ فاصله اطمینان ۱/۹۹- تا ۶/۲۶) و فرم ترکیبی گلوکز آمین با کندرویتین

جدول شماره ۳: مقایسه تأثیر داروها

<u>Pla</u>	<u>Hy</u>	<u>Glu_oral</u>	<u>Chon_oral</u>	<u>Chon_Glu_oral</u>
-۶/۹۰ (-۱۸/۳۹، ۴/۵۹)	-۹/۶۲ (-۲۱/۴۸، ۲/۲۳)	-۴/۴۴ (-۱۶/۹۸، ۷/۴۴)	-۸/۷۰ (-۲۵/۰، ۵/۷/۶۵)	Chon+Glu(oral)
۱/۸۰ (-۹/۸۳، ۱۳/۴۳)	۰/۹۲ (-۱۲/۹۱، ۱۱/۰۶)	۳/۹۳ (-۸/۴۰، ۱۶/۲۷)	Chon(oral)	۸/۷۰ (-۷/۶۵، ۲۵/۰۵)
-۲/۱۳ (-۶/۲۶، ۱/۹۹)	-۴/۸۵ (-۹/۷۷، ۰/۰۶)	Glu(oral)	-۳/۹۳ (-۱۶/۲۷، ۸/۴۰)	۴/۷۷ (-۷/۴۴، ۱۶/۹۸)
۲/۷۲ (-۰/۱۸، ۵/۶۳)	Hy	۴/۸۵ (-۰/۰۶، ۹/۷۷)	۰/۹۲ (-۱۱/۰۶، ۱۲/۹۱)	۹/۶۲ (-۲/۲۳، ۲۱/۴۸)
Pla	-۲/۷۲ (-۵/۶۳، ۰/۱۸)	۲/۱۳ (-۱/۹۹، ۶/۲۶)	-۱/۸۰ (-۱۳/۴۳، ۹/۸۳)	۶/۹۰ (-۴/۵۹، ۱۸/۳۹)

Pla=گروه دارونما، Hy = فرم تزریقی هیالورونیک، Glu\_oral = فرم دهانی گلوکز آمین، Chon\_oral = فرم دهانی کندرویتین، Chon\_Glu\_oral = فرم دهانی ترکیب گلوکز آمین با کندرویتین

سولفات در مقایسه با گروه دارونما، پرداخته بودند (شکل پیوست شماره ۶).

داده‌های مربوط به مقایسه تأثیر داروها بر ارزیابی درد فرم VAS در بیماران مبتلا به استئوآرتریت در جدول شماره ۴ و این ارتباطها به صورت شکلی در شکل شماره ۷ نشان داده شده است. همان گونه که در جدول ارائه شده است در مقایسه با گروه دارونما بیشترین کاهش درد را فرم دهانی گلوکز آمین (۴/۰۹- امتیاز؛ فاصله اطمینان ۳۶/۵۷- تا ۹/۸۰) نشان داده است. در حالی که فرم دهانی کندرویتین سولفات (۱۹/۵۳ امتیاز؛ فاصله اطمینان ۳۴/۲۷ تا ۴/۸۰)، فرم تزریقی هیالورونیک (۰/۴۴ امتیاز؛ فاصله اطمینان ۱۰/۵۲- تا ۱۱/۴۱) و فرم دهانی ترکیب گلوکز آمین با کندرویتین سولفات (۶/۶۰ امتیاز؛ فاصله اطمینان ۳۴/۶۰- تا ۴۷/۸۰) کاهش را نشان نداده‌اند.

### ۳،۳،۳. مقایسه تأثیر داروها بر ارزیابی درد با استفاده از فرم استاندارد VAS

۳۴ پژوهش کارآزمایی بالینی به ارزیابی بالینی درد با استفاده از فرم VAS در نتیجه مداخله داروهای گلوکز آمین، کندرویتین سولفات و هیالورونیک اسید در مقایسه با گروه کنترل یا مقایسه با یکدیگر پرداخته بودند. توزیع بررسی‌ها در شکل پیوست شماره ۶ نشان داده شده است. ۱۵ پژوهش به بررسی ارتباط فرم تزریقی هیالورونیک در مقایسه با گروه دارونما، ۴ پژوهش به بررسی ارتباط فرم دهانی گلوکز آمین در مقایسه با گروه دارونما، ۸ پژوهش به بررسی ارتباط فرم دهانی کندرویتین سولفات در مقایسه با گروه دارونما، ۱ پژوهش به بررسی ارتباط فرم دهانی ترکیب گلوکز آمین با کندرویتین

جدول شماره ۴: تأثیر داروها

<u>Pla</u>	<u>Hy</u>	<u>Glu_oral</u>	<u>Chon_oral</u>	<u>Chon_Glu_oral</u>
-۶/۶۰ (-۴۷/۸۰، ۳۴/۶۰)	-۶/۱۶ (-۴۸/۷۹، ۳۶/۴۸)	-۱۰/۶۹ (-۵۶/۸۵، ۳۵/۴۷)	۱۲/۹۳ (-۳۰/۸۲، ۵۶/۶۹)	Chon+Glu(oral)
-۱۹/۵۳ (-۳۴/۲۷، -۴/۸۰)*	*-۱۹/۰۹ (-۳۷/۴۶، -۰/۷۲)	-۲۳/۶۲ (-۴۹/۱۴، ۱/۸۹)	Chon(oral)	-۱۲/۹۳ (-۵۶/۶۹، ۳۰/۸۲)
۴/۰۹ (-۱۶/۷۴، ۲۴/۶۲)	۴/۵۴ (-۱۹/۰۰، ۲۸/۰۷)	Glu(oral)	۲۳/۶۹ (-۱/۸۹، ۴۹/۱۴)	۱۰/۶۹ (-۳۵/۴۷، ۵۶/۸۵)
-۴/۴۴ (-۱۱/۴۱، ۱۰/۵۲)	Hy	-۴/۵۴ (-۲۸/۰۷، ۱۹/۰۰)	*۱۹/۰۹ (-۰/۷۲، ۳۷/۴۶)	۶/۱۶ (-۳۶/۴۸، ۴۸/۷۹)
Pla	۰/۴۴ (-۱۰/۵۲، ۱۱/۴۱)	-۴/۰۹ (-۲۴/۹۲، ۱۶/۷۴)	*۱۹/۵۳ (۴/۸۰، ۳۴/۲۷)	۶/۶۰ (-۳۴/۶۰، ۴۷/۸۰)

Pla=گروه دارونما، Hy = فرم تزریقی هیالورونیک، Glu\_oral = فرم دهانی گلوکز آمین، Chon\_oral = فرم دهانی کندرویتین، Chon\_Glu\_oral = فرم دهانی ترکیب گلوکز آمین با کندرویتین. \*p-value کمتر از ۰.۰۵ و معنادار هستند.

دهانی کندرویتین سولفات و سپس به ترتیب فرم تزریقی کندرویتین سولفات، فرم تزریقی گلوکز آمین، فرم دهانی گلوکز آمین و فرم تزریقی هیالورونیک اسید دارد. درباره ارزیابی درد بیماران مبتلا به استئوآرتریت پس از مداخله داروهای مورد نظر با استفاده از فرم ارزیابی درد

پژوهش حاضر نشان داد که در مقایسه تأثیر داروها بیشترین تأثیر را در بهبود عملکرد بیماران مبتلا به استئوآرتریت در امتیاز فرم WOMAC در مقایسه با گروه دارونما، ابتدا فرم

### ۴. بحث

استئوآرتروز دارد (۳۴).

درباره ارزیابی درد بیماران مبتلا به استئوآرتروز پس از مداخله داروهای مورد نظر با استفاده از فرم ارزیابی درد WOMAC در مقایسه با گروه دارونما بیشترین کاهش درد را فرم تزریقی هیالورونیک نشان داد. پژوهش *Jasmin* و همکاران با بررسی ۲۲ بررسی مختلف گزارش کرده است که هیالورونیک اسید تأثیر معناداری در بهبود درد در حالت استراحت در بیماران مبتلا به استئوآرتروز دارد (۳۵). در حالی که پژوهشی شبکه‌ای در سال ۲۰۱۰ با بررسی اثر داروهای گلوکزامین و کندرویتین سولفات، با آنالیز ۱۰ پژوهش و جمعیت ۳۸۰۳ نفری مشاهده کرده است که در کل این داروها بر کنترل درد در بیماران مبتلا به استئوآرتروز مؤثر نیست. شاخص درد در این پژوهش نیز فرم WOMAC بوده است. حتی در پژوهش فوق گزارش شده که فرم ترکیبی این دو دارو تأثیری بر میزان درد افراد ندارد (۳۶). پژوهش *Daniel* و همکاران نیز با مداخله روی ۳۵۴ نفر، طی ۲۴ هفته هیچ اثر ضد درد معناداری بر اساس فرم WOMAC از داروهای گلوکزامین و کندرویتین سولفات و حتی ترکیب آن‌ها در افراد مبتلا به استئوآرتروز مشاهده نکرده است (۳۷).

درباره ارزیابی درد با استفاده از فرم VAS فرم دهانی گلوکزامین دارای نتایج مفید و کاهش درد بود. در یک پژوهش متاآنالیز در سال ۲۰۰۳، با بررسی ۱۵ پژوهش بالینی مختلف که به بررسی تأثیر گلوکزامین در بیماران استئوآرتروز پرداخته بودند، مشاهده شده است که ۱۳ پژوهش تأییدکننده تأثیرات ضد درد بر اساس فرم VAS داروی گلوکزامین هستند؛ در حالی که کندرویتین سولفات چنین تأثیرات ضد درد را از خود نشان نداده بود. این نتایج تأییدکننده نتایج پژوهش حاضر نیز است (۳۴). مرور نظام‌مند *Poolsup* و همکاران اثرات معنادار ضد درد فرم خوراکی گلوکزامین را در بیماران مبتلا به استئوآرتروز تأیید می‌کند که ممکن است دلیل آن جذب آرام‌تر فرم خوراکی نسبت به فرم تزریقی باشد (۴).

از نقاط قوت این پژوهش، بررسی جامع تمامی مقالات منتشر شده مرتبط با انواع فرم‌های مصرفی کندرویتین سولفات، گلوکزامین و هیالورونیک اسید در مبتلایان به استئوآرتروز و بررسی شاخص‌های مختلف بهبود عملکرد و درد از طریق شاخص‌های WOMAC و VAS بود.

از نقاط ضعف این پژوهش کنترل‌نکردن دوزهای مختلف داروی مورد استفاده بود. دوره‌های مداخله در بعضی از

WOMAC در مقایسه با گروه دارونما بیشترین کاهش درد را در ابتدا فرم تزریقی هیالورونیک اسید و سپس فرم دهانی کندرویتین سولفات نشان دادند. درباره ارزیابی درد با استفاده از فرم VAS تنها فرم دهانی گلوکزامین دارای کاهش بود.

هیالورونیک اسید به جایگزینی مایع سینوویال در هنگام از دست دادن خاصیت ویسکوالاستیکی کمک می‌کند. این ماده با تعدیل عملکرد لکوسیت‌ها، مهار آزادی آراشیدونیک اسید از فیبروبلاست‌های سینویال و مهار تولید پروستاگلاندین E2 موجب کاهش تولید واسطه‌های پیش‌التهابی و تغییر در رفتار سلول‌های ایمنی می‌شود (۱۹، ۲۲-۲۴).

اثرات ضد التهابی گلوکزامین‌ها در بررسی‌های زیادی بیان شده است. گلوکزامین برای ساخت گلیکوپروتئین‌ها و تشکیل گلیکوزآمینوگلیکان‌ها در مایع سینوویال و دیگر ساختارهای بافت مفصلی مورد استفاده است. این ماده نقش مهمی در فعالیت‌های متابولیکی غضروفی، افزایش سنتز پروتئوگلیکان‌ها و افزایش بیان ژن و غضروف سازی دارد (۲۰، ۲۱).

اثرات ضد درد و کاهش تورم مفاصل و نیز نتایج مثبت دیگری از کندرویتین سولفات و تأثیر آن بر عملکرد غضروفی در بررسی‌های حیوانی منتشر شده است. این موضوع باعث ورود آن به جای دارو به بازار شد. کندرویتین سولفات دارای فواید متابولیکی و ضد التهابی است که از طریق کاهش گرانولوم‌ها و کاهش انتشار آنزیم‌های لیزوزومی نقش فعالی در کاهش فرایند التهابی ایفا می‌کند (۲۰).

طبق یافته‌های این پژوهش، بیشترین تأثیر را در بهبود عملکرد بیماران مبتلا به استئوآرتروز در امتیاز فرم WOMAC در مقایسه با گروه دارونما، فرم دهانی کندرویتین دارد. پژوهش *Burkhard* و همکاران با بررسی ۱۶ پژوهش مداخله‌ای انجام‌شده روی بیماران مبتلا به استئوآرتروز نشان داده است که استفاده از داروی کندرویتین سولفات تا حد ۵۰ درصد می‌تواند موجب بهبود عملکرد بیماران شود. البته این پژوهش بیان کرده است که به‌منظور نتایج بهتر، دوره درمان دست‌کم باید ۱۲۰ روز به طول انجامد (۳۲). در پژوهش *Guerrero* و همکاران به صراحت بیان شده است که اثرات بهبود بخش فرم خوراکی بیشتر از فرم تزریقی است که ممکن است دلیل آن سرعت کمتر جذب باشد (۳۳). از سوی دیگر پژوهشی متاآنالیز در سال ۲۰۰۳ با بررسی ۲۲ پژوهش مختلف نتیجه گرفته است که هیالورونیک اسید تأثیر چندانی روی بهبود عملکرد بیماران



پژوهش‌ها نیز مورد استفاده کم بود.

## ۵. نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر نشان داد که در بهبود عملکرد بیماران مبتلا به استئوآرتریت در امتیاز فرم WOMAC در مقایسه با گروه دارونما ابتدا فرم دهانی کندرویتین سولفات و پس از آن به ترتیب فرم تزریقی کندرویتین سولفات، فرم تزریقی گلوکزآمین، فرم دهانی گلوکزآمین و فرم تزریقی هیالورونیک اسید دارد. درباره ارزیابی درد بیماران مبتلا به استئوآرتریت پس از مداخله داروهای مورد نظر با استفاده از فرم ارزیابی

درد WOMAC در مقایسه با گروه دارونما بیشترین کاهش درد را در ابتدا فرم تزریقی هیالورونیک اسید و سپس فرم دهانی کندرویتین سولفات نشان دادند. درباره ارزیابی درد با استفاده از فرم VAS تنها فرم دهانی گلوکزآمین دارای کاهش بود.

## تشکر و قدردانی

از همه استادانی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند صمیمانه تقدیر و تشکر می‌کنیم.

## References

- Berman B, Singh B, Lao L, Langenberg P, Li H, Hadhazy V, et al. A randomized trial of acupuncture as an adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology*. 1999;38(4):346-54.
- Carr AJ. Beyond disability: measuring the social and personal consequences of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1999;7(2):230-8.
- DeChellis DM, Cortazzo MH. Regenerative medicine in the field of pain medicine: Prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy—Theory and evidence. *Tech Reg Anesth Pain Manag*. 2011;15(2):74-80.
- Poolsup N, Suthisang C, Channark P, Kittikuluth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann. Pharmacother*. 2005;39(6):1008-14.
- Yang KA, Saris D, Dhert W, Verbout A. Osteoarthritis of the knee: current treatment options and future directions. *Current Orthopaedics*. 2004;18(4):311-20.
- Harandi A. Textbook of orthopedics and fractures. Tehran Univ Med J. 2010;1382.
- Huang T-L, Chang C-C, Lee C-H, Chen S-C, Lai C-H, Tsai C-L. Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011;12(1):221.
- Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *The Cochrane Library*. 2005(4):645-784.
- Krishnan S, Skinner J. (i) Novel treatments for early osteoarthritis of the knee. *Current Orthopaedics*. 2005;19(6):407-14.
- Uthman I, Raynauld J, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(934):449-53.
- Gerwin N, Hops C, Lucke A. Intraarticular drug delivery in osteoarthritis. *Advanced drug delivery reviews*. 2006;58(2):226-42.
- Towheed T, Hochberg M. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the hip. 1997.
- Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1991;115(10):787-96.
- Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Rav WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med*. 1991;114(4):257-63.
- Herman J, Appel A, Khosla R, Hess E. The in vitro effect of select classes of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on normal cartilage metabolism. *J. Rheumatol*. 1986;13(6):1014-8.
- Rashad S, Hemingway A, Rainsford K, Revell P, Low F, Walker F. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *The Lancet*. 1989;334(8662):519-22.
- Chisholm T. Glucosamine for Osteoarthritis. Select carefully for best results. *Adv NPs PAs*. 2011;2(4):25-6.
- Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Bürgi E, Bürgi U, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):580-90.
- Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, et al. Hyaluron versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research*. 2007;57(8):1410-8.
- 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(2):379-95.
- Cumming A. Glucosamine in osteoarthritis. *The Lancet*. 1999;354(9190):1640-1.
- Yaron I, Shirazi I, Judovich R, Levartovskiy D, Caspi D, Yaron M. Fluoxetine and amitriptyline inhibit nitric oxide, prostaglandin E 2, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue cultures. *Arthritis & Rheumatism*. 1999;42(12):2561-8.
- Sussmann M, Sarbia M, Meyer-Kirchdrath I, Nüsing R, Schrör K, Fischer J. Induction of hyaluronic acid synthase 2 (HAS2) in human vascular smooth muscle cells by vasodilatory prostaglandins. *Circ. Res*. 2004;94(5):592-600.
- Balazs EA, Watson D, Duff IF, Roseman S. Hyaluronic acid in synovial fluid. I. Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids. *Arthritis & Rheumatology*. 1967;10(4):357-76.
- Young II, Abood L. Histological demonstration of hyaluronic acid in the central nervous system. *J. Neurochem*. 1960;6(2):89-94.
- Carrabba M, Paresce E, Angelini M, Re K, Torchiana E, Perbellini A. The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm*. 1995;15(1):25-31.
- Kofoed H, Sørensen TS. Ankle arthroplasty for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-BRITISH VOLUME-*. 1998;80:328-32.
- Brooks PM. Impact of osteoarthritis on individuals and society: how much disability? Social consequences and health economic implications. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2002;14(5):573-7.
- Theiler R, Spielberger J, Bischoff H, Bellamy N, Huber J, Kroesen S. Clinical evaluation of the WOMAC 3.0 OA Index in numeric rating scale format using a computerized touch screen version. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10(6):479-81.
- Aun C, Lam Y, Collett B. Evaluation of the use of visual analogue scale in Chinese patients. *Pain*. 1986;25(2):215-21.
- White IR. Network meta-analysis. *Stata J*. 2015;15(4):951-85.

- [32]. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 2000;27(1):205-11.
- [33]. Guerrero R. Effects of oral and intramuscular use of chondroitin sulfate in induced equine aseptic arthritis. *Journal of Equine Veterinary Science.* 1998;18(9):554-5.
- [34]. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster J-Y. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Archives of Internal Medicine.* 2003;163(13):1514-22.
- [35]. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *Can. Med. Assoc. J.* 2005;172(8):1039-43.
- [36]. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c4675.
- [37]. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(8):795-808.

## Clinical effectiveness of Glucosamine compared to Chondroitin sulfate, hyaluronic acid on relieving pain in people with osteoarthritis: a network meta-analysis

Ammar salehi-sahlabadi<sup>1</sup>, vahid khani<sup>2</sup>, Hamed kord Varkaneh<sup>3</sup>, Jamal Rahmani<sup>3</sup>, Meysam Zarezadeh<sup>3</sup>, Masoud khorshidi<sup>3</sup>, Seyed Mohammad Mousavi<sup>3</sup>, somaye fatahi<sup>3</sup>

1. Student Research Committee, Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran
3. Students' Scientific Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Abstract

**Introduction:** So far, no study has ever surveyed the effectiveness of injectable and oral forms of the Glucosamine compared with chondroitin sulfate and hyaluronic acid on physical function and pain in osteoarthritic patients. The aim of this study is to evaluate the clinical efficacy of glucosamine compared with chondroitin sulfate and hyaluronic acid in relieving pain and function of people with osteoarthritis.

**Materials and Methods:** The databases of PubMed, Scopus, Google Scholar and Cochran were searched up to November 2018. The pairwise method was used to compare the difference between the mean score of the evaluation forms before and after the intervention in two methods including direct (comparison of drugs with the control group) and non-direct (comparison of drugs with each other).

**Results:** The present study showed that improvement in the performance of patients with osteoarthritis according to the WOMAC score, was the highest with oral form of chondroitin sulfate and then the injectable form of chondroitin sulfate and injectable form of glucosamine. Pain evaluation of patients showed the most pain reduction in the injectable form of hyaluronic acid and then the oral form of chondroitin sulfate. Pain assessment via the VAS form, showed that oral form of glucosamine alleviated the pain.

**Conclusion:** This study demonstrated that, intake of oral form of chondroitin sulfate had the most effect on improving the physical function. Also, in the assessment of pain using WOMAC and VAS forms, the injectable form of hyaluronic acid and oral form glucosamine showed the highest improvement compared to other drugs.

Received: 2018/14/16

Accepted: 2018/02/17

**Keywords** Exercise training, leptin, Fasting blood sugar, Insulin resistance.