

## RECOMENDACIÓN T.13

### INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica de Clínica de Tratamiento Médico en Personas de 55 años y más con Artrosis de Cadera y/o Rodilla, Leve o Moderada - 2018

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas mayores de 55 años con diagnóstico clínico de artrosis de cadera y/o rodilla, leve o moderada ¿Se debe usar glucosamina en comparación a no usar?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas mayores de 55 años con diagnóstico clínico de artrosis de cadera y/o rodilla leve o moderada.

**Intervención:** Glucosamina.

**Comparación:** No usar glucosamina.

**Desenlace (outcome):** Dolor, funcionalidad, efectos adversos.

#### B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Osteoarthritis”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

### C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

#### Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 17 revisiones sistemáticas que incluyen 43 estudios primarios, de los cuales 41 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “Matriz de evidencia”<sup>1</sup>, en el siguiente enlace: [Glucosamina para la artrosis](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

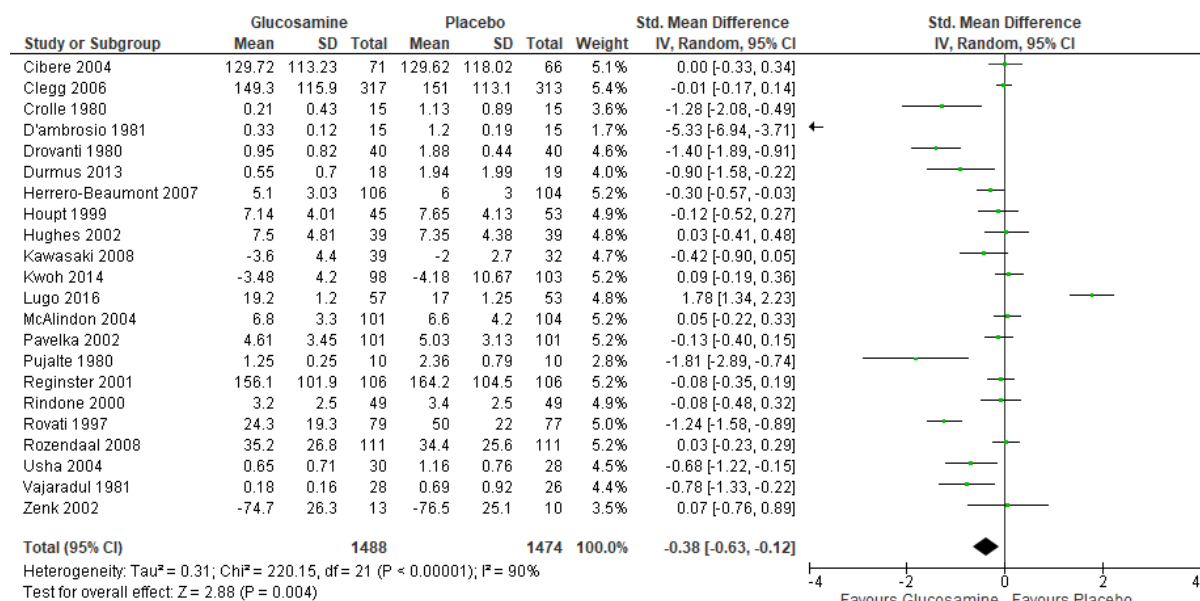
Revisión Sistemática	17 [1-17]
Estudios primarios	41 ensayos aleatorizados [18-58], 2 observacionales [59-60]

#### Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificando una revisión sistemática [14] que incluye la mayoría de los ensayos aleatorizados relevantes, excepto 5 ensayos que se excluyeron ya que compararon glucosamina + condroitín contra placebo [18, 26, 31, 32, 39], un ensayo que evaluó ejercicio + glucosamina [46] y un ensayo que comparó glucosamina contra AINE [20]. Además, 3 ensayos no dieron datos reutilizables para los desenlaces seleccionados [19, 33, 55]. Y la incorporación de estudios observacionales no entregaba información adicional ni cambiaba la certeza de la evidencia. De esta manera, se decidió rehacer el metanálisis a partir de esa revisión sistemática [14] agregando los estudios faltantes [25, 27, 36, 37, 40].

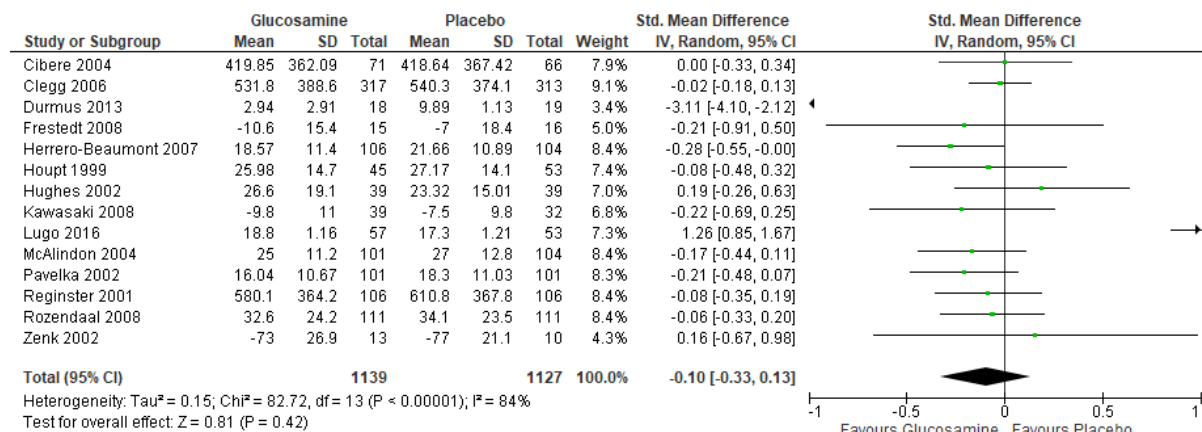
#### Metanálisis

##### Dolor



<sup>1</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

### Funcionalidad



### Efectos adversos totales

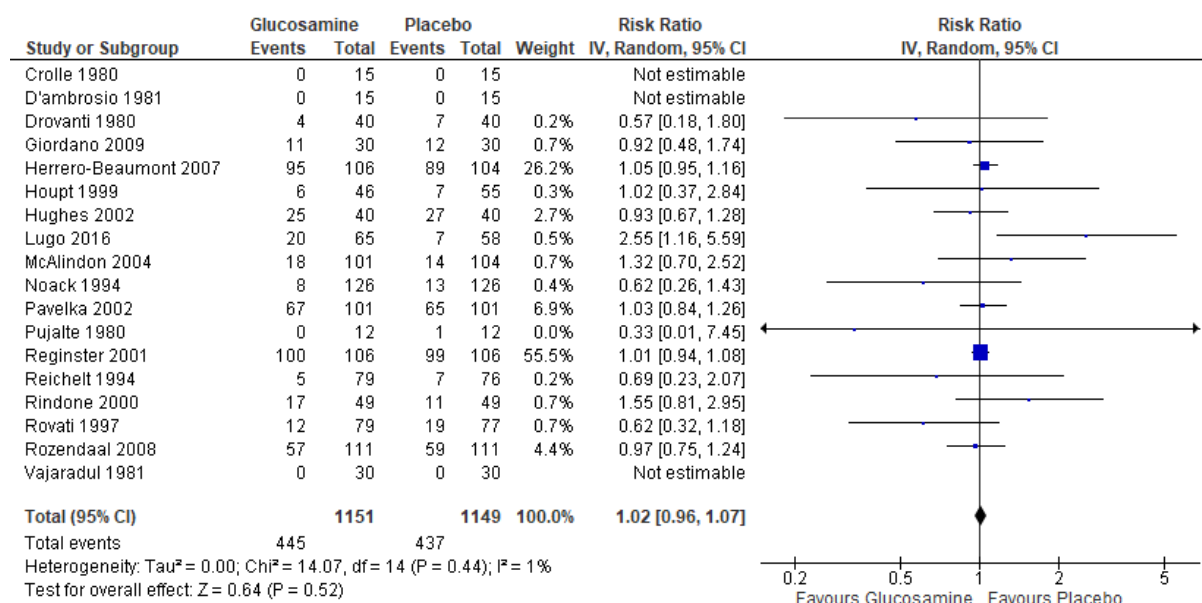


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

GLUCOSAMINA PARA ARTROSIS.						
Pacientes	Personas mayores de 55 años con diagnóstico clínico de artrosis de cadera y/o rodilla leve o moderada.					
Intervención	Glucosamina (GSA).					
Comparación	No usar glucosamina (GSA).					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN GSA	CON GSA	Diferencia (IC 95%)		
Dolor*** (Seguimiento de 3 semanas a 3 años).	-- 2962 pacientes / 22 ensayos [21, 22, 23, 24, 25, 28, 34, 35, 36, 37, 40, 41, 45, 47, 50, 52, 53, 54, 56, 57, 58]	DME: 0,38 menos** (0,12 a 0,63 menos)			⊕○○○ Muy baja <sup>1,2,3</sup>	Glucosamina podría tener poco impacto en dolor. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Funcionalidad *** (Seguimiento de 3 meses a 3 años).	-- 2266 pacientes / 14 ensayos [21, 28, 25, 27, 30, 34, 35, 36, 40, 41, 45, 50, 54, 58]	DME: 0,1 menos** (0,13 menos a 0,33 más)			⊕○○○ Muy baja <sup>1,2,3</sup>	Glucosamina podría tener poco impacto en la funcionalidad. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos**** (Seguimiento de 3 semanas a 3 años).	RR 1,02 (0,96 a 1,07) -- 2300 pacientes / 18 ensayos [22, 23, 24, 29, 30, 34, 35, 40, 41, 44, 45, 47, 50, 51, 52, 53, 54, 57]	380 por 1000	388 por 1000	Diferencia: 8 más por 1000 (15 menos a 27 más)	⊕⊕○○○ <sup>1,3</sup> Baja	Glucosamina podría aumentar los efectos adversos, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // DME: Diferencia de medias estandarizada.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

\* El riesgo SIN glucosamina está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El riesgo CON glucosamina (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

\*\* La diferencia de medias estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas y es difícil de interpretar clínicamente. Una regla general es que valores menores a 0,2 son de poca relevancia clínica, valores de 0,5 de relevancia moderada y 0,8 relevancia clínica importante.

\*\*\* El dolor y la funcionalidad fueron evaluados con el índice de osteoartritis de las universidades Western Ontario y McMaster (WOMAC, por sus siglas en inglés). El WOMAC contiene tres subescalas que miden el dolor, la rigidez y la limitación funcional.

\*\*\*\*Efectos adversos leves de origen variado, principalmente gastrointestinales.

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que varios ensayos no estaba claro o era inadecuada la generación de secuencia de aleatorización y ocultamiento de ésta. Además, varios ensayos no fueron ciegos.

<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia ya que diferentes ensayos presentaban diferentes conclusiones (I<sup>2</sup>>80%).

<sup>3</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

## Referencias

1. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *European journal of pain (London, England)*. 2007;11(2):125-38.
2. Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Ciccotti MG, Freedman KB. Chondroprotection and the Prevention of Osteoarthritis Progression of the Knee: A Systematic Review of Treatment Agents. *The American journal of sports medicine*. 2015;43(3):734-44.
3. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, Kwon HH, Im SG, Kim D, Cho SK, Kim D, Sung YK. Comparative Effectiveness of Oral Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis: A Network Meta-analysis. *Modern rheumatology*. 2018;:1-19.
4. Kongtharvonskul J, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Woratanarat P, Thakkinstian A. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. *European journal of medical research*. 2015;20(1):24.
5. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatology international*. 2010;30(3):357-63.
6. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;283(11):1469-75.
7. Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, Apaydin E, Chen C, Raen L, Shanman R, Shekelle PG. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. 2017;
8. Poolsup N, Suthisisang C, Channark P, Kittikulsuth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee oosteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005;39(6):1080-7.
9. Ragle RL, Sawitzke AD. Nutraceuticals in the management of osteoarthritis : a critical review. *Drugs & aging*. 2012;29(9):717-31.
10. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2003;163(13):1514-22.
11. Ruane R, Griffiths P. Glucosamine therapy compared to ibuprofen for joint pain. *British journal of community nursing*. 2002;7(3):148-52.
12. Runhaar J, Rozendaal RM, Middelkoop MV, Bijlsma HJW, Doherty M, Dziedzic KS, Lohmander LS, McAlindon T, Zhang W, Bierma Zeinstra S. Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data meta-analysis from the OA trail bank. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(11):1862-1869.
13. Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Vilchez-Cavazos F, Acosta-Olivo CA, Peña-Martínez VM, Simental-Mendía LE. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology international*. 2018;38(8):1413-1428.
14. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt JB, Welch V, Hochberg MC, Wells G. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;(2):CD002946.
15. Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ?. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(7):2267-77.
16. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2010;341(7775):c4675.

17. Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *International journal of clinical practice*. 2013;67(6):585-94.
18. Bellare N, Argekar H, Bhagwat A, et al.. Glucosamine and chondroitin sulphate supplementation along with diet therapy provides better symptomatic relief in osteoarthritic patients as compared to diet therapy alone. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2014;;215-223.
19. Braham R, Dawson B, Goodman C. The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain. *British journal of sports medicine*. 2003;37(1):45-9; discussion 49.
20. Chopra A, Saluja M, Tillu G, Sarmukkaddam S, Venugopalan A, Narsimulu G, Handa R, Sumantran V, Raut A, Bichile L, Joshi K, Patwardhan B. Ayurvedic medicine offers a good alternative to glucosamine and celecoxib in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled equivalence drug trial. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(8):1408-17.
21. Cibere J, Kopec JA, Thorne A, Singer J, Canvin J, Robinson DB, Pope J, Hong P, Grant E, Esdaile JM. Randomized, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2004;51(5):738-45.
22. Crolle G, D'Este E. Glucosamine sulphate for the management of arthrosis: a controlled clinical investigation. *Current medical research and opinion*. 1981;7(2):104-9.
23. D'Ambrosio E, Casa B, Bompani R, Scali G, Scali M. Glucosamine sulphate: a controlled clinical investigation in arthrosis. *Pharmatherapeutica*. 1981;2(8):504-8.
24. Drovanti A, Bignamini AA, Rovati AL. Therapeutic activity of oral glucosamine sulfate in osteoarthrosis: a placebo-controlled double-blind investigation. *Clinical therapeutics*. 1981;3(4):260-72.
25. Durmus D, Alayli G, Bayrak IK, Canturk F. Assessment of the effect of glucosamine sulfate and exercise on knee cartilage using magnetic resonance imaging in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 2012;25(4):275-84.
26. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, Jan S, March L, Edmonds J, Norton R, Woodward M, Day R, LEGS study collaborative group. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(5):851-8.
27. Frestedt JL, Walsh M, Kuskowski MA, Zenk JL. A natural mineral supplement provides relief from knee osteoarthritis symptoms: a randomized controlled pilot trial. *Nutrition journal*. 2008;7:9.
28. GAIT. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, Bradley JD, Bingham CO, Weisman MH, Jackson CG, Lane NE, Cush JJ, Moreland LW, Schumacher HR, Oddis CV, Wolfe F, Molitor JA, Yocum DE, Schnitzer TJ, Furst DE, Sawitzke AD, Shi H, Brandt KD, Moskowitz RW, Williams HJ. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *The New England journal of medicine*. 2006;354(8):795-808.
29. Giordano N, Fioravanti A, Papakostas P, Montella A, Giorgi G, Nuti R. The efficacy and tolerability of glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 2009;70(3):185-96.
30. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martín-Mola E, Paulino J, Marenco JL, Porto A, Laffon A, Araújo D, Figueroa M, Branco J. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(2):555-67.
31. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas J, Castaneda S, et al.. Chondroitin sulfate plus glucosamine sulfate does not show superiority over placebo in a randomised, double blind, placebo-controlled clinical trial in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2016;;S48-S9.
32. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, Berenbaum F, Blanco FJ, Conaghan PG, Doménech G, Henrotin Y, Pap T, Richette P, Sawitzke A, du Souich P, Pelletier JP, MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a

- multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):37-44.
33. Houpt JB, McMillan R, Paget-Dellio D, Russell A, Gahunia HK.. Effect of glucosamine hydrochloride (GHCl) in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 1998;25(suppl 52):8-8.
  34. Houpt JB, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio SD. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(11):2423-30.
  35. Hughes R, Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2002;41(3):279-84.
  36. Kawasaki, Takayuki, Kurosawa, Hisashi, Ikeda, Hiroshi, Kim, Sung-gon, Osawa, Aki, Takazawa, Yuji, Kubota, Mitsuaki, Ishijima, Muneaki. Additive effects of glucosamine or risedronate for the treatment of osteoarthritis of the knee combined with home exercise: a prospective randomized 18-month trial. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2008;26(3):279-287.
  37. Kwok CK, Roemer FW, Hannon MJ, Moore CE, Jakicic JM, Guermazi A, Green SM, Evans RW, Boudreau R. Effect of oral glucosamine on joint structure in individuals with chronic knee pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2014;66(4):930-9.
  38. Lopes Vaz A. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthrosis of the knee in out-patients. *Current medical research and opinion*. 1982;8(3):145-9.
  39. Lubis AMT, Siagian C, Wonggokusuma E, Marsetyo AF, Setyohadi B. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta medica Indonesiana*. 2017;49(2):105-111.
  40. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition journal*. 2016;15:14.
  41. McAlindon T, Formica M, LaValley M, Lehmer M, Kabbara K. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double-blind controlled trial. *The American journal of medicine*. 2004;117(9):643-9.
  42. Mehta K, Gala J, Bhasale S, Naik S, Modak M, Thakur H, Deo N, Miller MJ. Comparison of glucosamine sulfate and a polyherbal supplement for the relief of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial [ISRCTN25438351]. *BMC complementary and alternative medicine*. 2007;7:34.
  43. Müller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 1994;2(1):61-9.
  44. Noack W, Fischer M, Förster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 1994;2(1):51-9.
  45. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of internal medicine*. 2002;162(18):2113-23.
  46. Petersen SG, Beyer N, Hansen M, Holm L, Aagaard P, Mackey AL, Kjaer M. Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2011;92(8):1185-93.
  47. Pujalte JM, Llavore EP, Ylescupidéz FR. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthrosis. *Current medical research and opinion*. 1981;7(2):110-14.
  48. Qiu GX, Gao SN, Giacobelli G, Rovati L, Setnikar I. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittel-Forschung*. 1998;48(5):469-74.
  49. Qiu GX, Weng XS, Zhang K, Zhou YX, Lou SQ, Wang YP, Li W, Zhang H, Liu Y. [A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2005;85(43):3067-70.

50. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacobelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357(9252):251-6.
51. Reichelt A, Förster KK, Fischer M, Rovati LC, Setnikar I. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittel-Forschung*. 1994;44(1):75-80.
52. Rindone JP, Hiller D, Collacott E, Nordhaugen N, Arriola G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *The Western journal of medicine*. 2000;172(2):91-4.
53. 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.
54. Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ, Uitterlinden EJ, Garling EH, Willemssen SP, Ginai AZ, Verhaar JA, Weinans H, Bierma-Zeinstra SM. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2008;148(4):268-77.
55. Stambolova Ivanova MP. Maintenance therapy with glucosamine sulfate and physiotherapy on osteoarthritis progression. *Osteoporosis International*. 2015;;S116-S7.
56. Usha PR, Naidu MU. Randomised, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of Oral Glucosamine, Methylsulfonylmethane and their Combination in Osteoarthritis. *Clinical drug investigation*. 2004;24(6):353-63.
57. Vajaradul Y. Double-blind clinical evaluation of intra-articular glucosamine in outpatients with gonarthrosis. *Clinical therapeutics*. 1981;3(5):336-43.
58. Zenk, John L., Helmer, Tami R., Kuskowski, Michael A.. The effects of milk protein concentrate on the symptoms of osteoarthritis in adults: an exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research*. 2002;63(7):430-442.
59. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterová J, Giacobelli G, Olejarová M, Deroisy R, Reginster JY. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage*. 2008;16(2):254-60.
60. Coulson S, Butt H, Vecchio P, Gramotnev H, Vitetta L. Green-lipped mussel extract (*Perna canaliculus*) and glucosamine sulphate in patients with knee osteoarthritis: therapeutic efficacy and effects on gastrointestinal microbiota profiles. *Inflammopharmacology*. 2013;21(1):79-90.