

# Клиническая эффективность и безопасность хондроитина в сочетании с глюкозамином при лечении остеоартрита коленного сустава: систематический обзор и метаанализ

*Реферативный перевод*

Zhiyao Wang<sup>1</sup>, Rongtian Wang<sup>2</sup>, Hui Yao<sup>1</sup>, Jianying Yang<sup>1</sup>, Yuefeng Chen<sup>3</sup>, Yuqi Zhu<sup>1</sup> и Chao Lu<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Отделение ортопедии, офтальмологическая больница, Китайская академия китайских медицинских наук, Пекин, Китай.

<sup>2</sup> Отделение малоинвазивной суставной хирургии, третья клиническая больница при Пекинском университете китайской медицины, Китай.

<sup>3</sup> Цзиньшаньское отделение, третья клиническая больница Пекинского университета китайской медицины, Китай.

<sup>4</sup> Отделение суставной хирургии, Госпиталь Сиань Хун Хуи, медицинский центр Сианьского транспортного университета, госпиталь Красного Креста, Китай

**Источник:** Computational and Mathematical Methods in Medicine, Volume 2022, Article ID 5285244, <https://doi.org/10.1155/2022/5285244>

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит коленного сустава (ОАК) — это хроническое заболевание сустава с дегенеративными патологическими изменениями. Изменения, видимые при визуальной диагностике, включают повреждение хряща, чрезмерный остеогенез, выпот в суставе и др. Клинические симптомы включают боль, локальную припухлость, снижение активности, ограничение подвижности и др. [1]. Заболевание возникает в коленном суставе и поражает суставной хрящ. В связи с особой природой и строением суставного хряща его способность к самовосстановлению снижена, и он плохо восстанавливается после повреждения, то есть повреждения суставного хряща по существу необратимы. Распространенность ОАК в Китае низкая [2]. Распространенность ОАК зависит от ряда факторов, в первую очередь, возраста; за ним следует ожирение и тяжелые физические

нагрузки, оба из которых повышают нагрузку на коленный сустав [3]. Кроме того, полагают, что существует связь с расой, генетикой и питанием [4]. Современные медицинские исследователи полагают, что повреждение и разрушение суставного хряща является вероятным ключевым фактором патогенеза ОАК [5, 6]. Суставной хрящ не имеет нервов или кровеносных сосудов, поэтому всасывание питательных веществ и выведение отходов метаболизма происходит через синовиальную жидкость, поэтому способность к регенерации низкая [7, 8].

Наиболее важным при лечении ОАК является облегчение боли и восстановление функции, а фундаментальной целью — защита и восстановление суставного хряща и замедление патологического процесса. Принятое в западной медицине лечение можно подразделить на две категории: медикаментозное и хирургическое [9, 10]. Чаще всего

для лечения ОАК применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [11], такие как целебрекс, парацетамол и диклофенак натрия. Однако НПВП все же имеют некоторые ограничения, поэтому важно найти альтернативные препараты. Глюкозамина гидрохлорид представляет собой низкомолекулярное соединение, экстрагируемое из панциря ракообразных, которое присутствует главным образом в хрящевом матриксе и синовиальной жидкости [12]. Это основное сырье для синтеза протеогликанов, то есть целью добавки аминомоносахаридов является поставка питательного материала для хряща. Глюкозамин может способствовать восстановлению хряща, и это первый и единственный препарат, способный отсрочить развитие артрита. Кроме того, существуют кортикостероиды, озонотерапия и другие средства [13], также способные облегчить симптомы ОАК.

Хондроитина сульфат (ХС) применяется для профилактики и лечения ишемической болезни сердца, стенокардии, инфаркта миокарда, артрита, невралгии и других заболеваний и не вызывает нежелательных реакций при длительном применении [14]. Кроме того, он эффективен при лечении невралгии, артралгии, артрита и облегчения боли после абдоминальных операций, а также других заболеваний. ХС обладает очевидно гидрофильной природой и поэтому способен предпочтительно проникать в хрящевую ткань, защищая ее. Он не только способствует восстановлению хряща, но и поддерживает вязкость синовиальной жидкости. По сравнению с НПВП, такими как аспирин, ХС почти не вызывает раздражения желудочно-кишечного тракта, обладает мягким действием и меньшим числом побочных явлений при долговременном применении. Предыдущие исследования показали, что ХС может стимулировать синтез ГК, протеогликанов и коллагена хондроцитами [15]. Однако ХС используется главным образом в качестве препарата для лечения болезней суставов [16]. Хотя хондроитин и глюкозамин широко применяются при ортопедических заболеваниях, число исследований сочетания хондроитина и глюкозамина при лечении остеоартрита (ОА) относительно мало. В этом исследовании систематически оценивалась клиническая эффективность и безопасность хондроитина в сочетании с глюкозамином при лечении ОАК, чтобы представить обоснованные медицинские доказательства.

## 2. СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДЫ

### 2.1. Источники и способы поиска документов.

Для поиска использовались базы данных PubMed, EMBASE, ScienceDirect, Кокрановская библиотека,

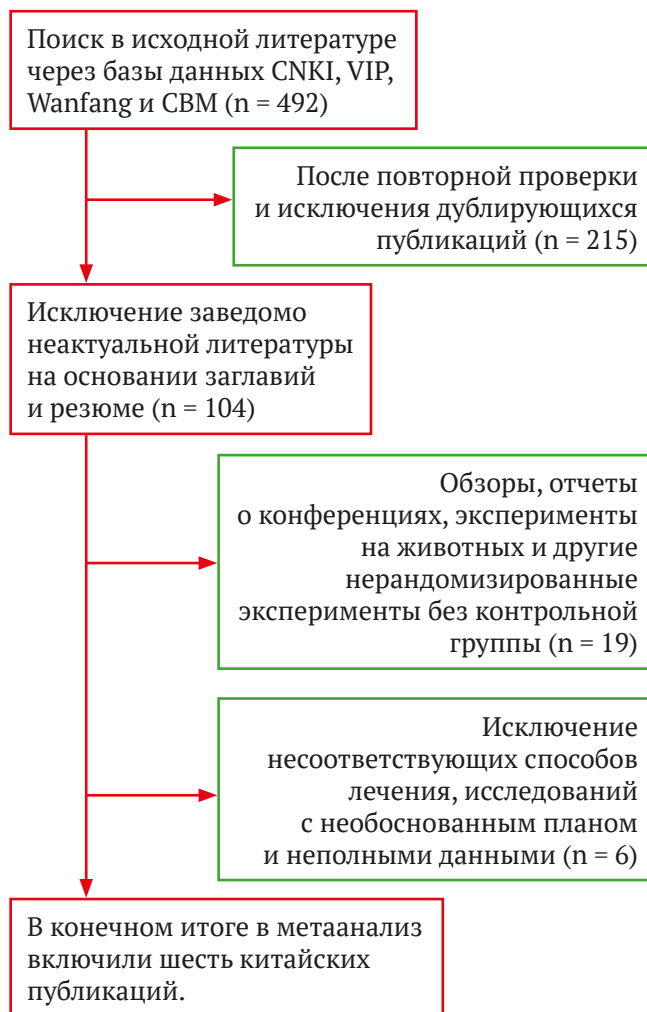


Рис. 1. Весь процесс отбора документов.

Китайская сетевая база знаний (Xina Knowledge Network Database (CNKI)), Китайская база данных VIP, база данных Wan-fang и онлайн-база данных китайской биомедицинской литературы (CBM). Кроме того, рассматривали соответствующие журналы, материалы конференций и диссертации. Отбирали исследования, посвященные эффективности хондроитина в сочетании с глюкозамином при лечении ОА. Использовали следующие ключевые слова: хондроитин, глюкозамин и остеоартрит коленного сустава. Поиск велся за период с января 2000 г. по декабрь 2021 г. (рис. 1).

### 2.2. Критерии включения и исключения литературы.

Критерии включения были следующими: (1) тип исследования — рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) хондроитина в сочетании с глюкозамином для лечения ОАК; (2) исследуемое лечение — экспериментальная группа, получавшая хондроитин в сочетании с глюкозамином, контрольная группа, получавшая хондроитин, глюко-

замин или плацебо, и исключение другого лечения; (3) участники — пациенты, соответствующие клиническим диагностическим критериям ОАК, а также отсутствие ограничений по источнику, полу, возрасту и стадии болезни по результатам визуальной диагностики; и (4) критерии исхода — боль в коленном суставе, показатели функции, общая частота эффективности, частота излечения, нежелательные реакции и другие критерии.

Критерии исключения были следующими: (1) план исследования, отличающийся от рандомизированного контролируемого; (2) клиническое исследование с участием опытной и контрольной группы в сочетании с другими способами лечения; (3) отсутствие четких диагностических критериев или критериев эффективности; (4) исключали материалы конференций, обзоры, эксперименты на животных и краткие описания собственного клинического опыта; (5) в случае повторяющихся публикаций включали только одну.

### 2.3. Клиническая оценка и извлечение данных

Для оценки качества включенных исследований использовали шкалу Джадада. Основное содержание оценки включало генерацию случайной последовательности (соответствует 2, неясно 1 и не соответствует 0), рандомизированную маскировку данных (соответствует 2, неясно 1 и не соответствует 0, не используется 0), слепой план (соответствует 2, неясно 1 и не соответствует 0), а также случаи выбывания (описаны 1, не описаны 0): 0–3 балла соответствует исследованию низкого качества и 4–7 баллов — исследованию высокого качества [17].

### 2.4. Статистическая обработка.

После предварительного отбора мы сначала проанализировали клиническую неоднородность включенной литературы. Оценивали систематическую погрешность, связанную с предпочтительной публикацией, путем построения воронкообразной диаграммы эффекта и стандартной ошибки для каждого исследования. Некоторые исследования показали,

что критерий Эггера чувствительнее критерия Бега при малом числе исследований или незначительной систематической погрешности вследствие предпочтительной публикации, поэтому мы использовали критерий Эггера для оценки асимметрии воронкообразной диаграммы.  $P < 0,05$  определяли как значимую систематическую погрешность, связанную с предпочтительной публикацией. Влияние систематической погрешности, связанной с публикацией, на интерпретацию результатов оценивали путем вычисления со срезанием.

## 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И АНАЛИЗ

### 3.1. Результаты поиска литературы и основная ситуация с включением источников.

В компьютерной базе данных было найдено 492 статьи, после исключения повторяющихся исследований осталось 215 статей, 104 статьи было отобрано на основании предварительного чтения заголовков и резюме, и 19 статей включили после исключения исследований, не относящихся к теме, обзоров, описаний клинических случаев и неконтролируемых исследований. Затем после внимательного прочтения было исключено 10 статей с неполными данными и без основных показателей исхода, таким образом, в конечном итоге включили шесть РКИ [19–24]. Общая выборка для метаанализа составила 764. Основные характеристики включенной литературы показаны в табл. 1.

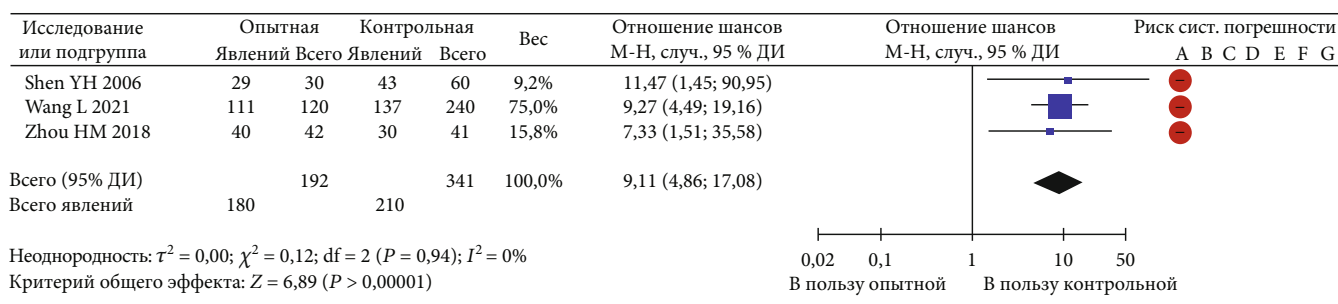
### 3.2. Оценка качества методологии в литературе.

Во всех шести опубликованных РКИ, включенных в этот метаанализ, было указано исходное состояние пациентов. Только в одном РКИ не упоминалось «рандомизированное назначение» и отсутствовало какое-либо объяснение. В оставшихся, была представлена информация о рандомизации. В шести включенных исследованиях были подробно описаны способы лечения и время последующего наблюдения. В шести опубликованных РКИ не было подробных сведений о количестве выбывших или недоступных для наблюдения участников и причинах этого.

**Таблица 1. Основные характеристики литературы**

Включенные публикации	Год публ.	N (О/К)	Индекс результата	Длительность исследования	Рандомизированное или нет	Слепое или нет	Оценка Джадада
Wang Lei	2021	41/42	①③	28 д	Да	Нет	3
Yao Yuqian	2020	18/18	②	30 д	Неизвестно	Нет	1
Yang Baohua	2018	39/39	②	24 н	Да	Нет	2
Zhou Huaman	2018	30/30/30	①	28 д	Да	Нет	2
Sun Xiuqing	2016	39/39/39	②	3 м	Да	Нет	2
Shen Yuhui	2006	120/120/120	①③	12 н	Да	Да	5

Примечание: ① — клинический эффект; ② — оценки боли в суставе, чувствительности, припухлости и нарушения функции; ③ — частота нежелательных реакций.



Обозначения на схеме риска систематической погрешности

- (A) Генерация случайной последовательности (систематическая погрешность отбора)
- (B) Маскировка назначения лечения (систематическая погрешность отбора)
- (C) Заслепление участников и персонала (систематическая погрешность, связанная с ходом исследования)
- (D) Заслепление оценки результата (систематическая погрешность, связанная с выявлением исхода)
- (E) Неполные данные об исходе (систематическая погрешность вследствие выбывания)
- (F) Избирательное сообщение результатов (систематическая погрешность, связанная с сообщением информации пациентами)
- (G) Прочая систематическая погрешность

**Рис. 2.** Лесовидная диаграмма метаанализа клинической эффективности между двумя группами.

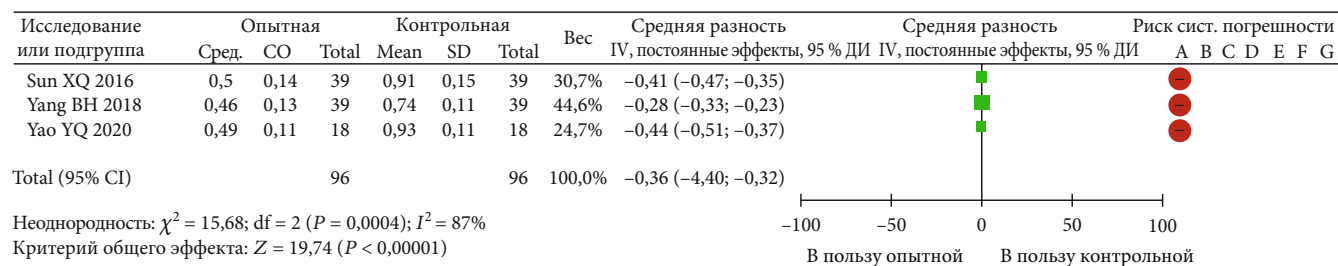
### 3.3. Результаты метаанализа

#### 3.3.1. Клинический эффект.

На основании включенных шести РКИ оценивали клиническую эффективность между экспериментальными группами и контрольной группой. Неоднородность результатов исследования составила  $\chi^2 = 0,12$ ,  $df = 2$ ,  $P = 0,94 > 0,05$ , и  $I^2 = 0\%$ , поэтому для анализа выбрали модель постоянных эффектов. 95 % доверительный интервал (ДИ) составил (4,86, 17,08) ( $Z = 6,89$ ,  $P < 0,00001$ ). На основании этих результатов высказано предположение, что эффективность хондроитина в сочетании с глюкозамином при лечении ОАК статистически отличалась от эффективности монотерапии, и линия 95 % ДИ взвешенной разности средних (ВРС) была справа от линии отсутствия эффекта, что указывает на значительно большую эффективность хондроитина в сочетании с глюкозамином при лечении ОАК, по сравнению с традиционным лечением (рис. 2).

#### 3.3.2. Оценка боли в суставах, чувствительности, припухлости и нарушения функции.

Было включено шесть РКИ с общим объемом выборки 764. Клиническую эффективность между экспериментальной и контрольной группами анализировали с помощью метаанализа. Результаты оценки неоднородности показали, что  $\chi^2 = 15,68$ ,  $df = 2$ ,  $P = 0,0004 < 0,05$ , и  $I^2 = 87\%$ , что указывает на очевидную неоднородность включенных данных исследования. Результаты показали, что ВРС боли в суставе, чувствительности, припухлости и нарушения функции у пациентов с ОАК, получавших хондроитин в сочетании с глюкозамином, статистически отличались от таковых у пациентов, получавших монотерапию, и горизонтальная линия 95 % ДИ ВРС находится справа от линии отсутствия эффекта, указывая, что балльные оценки боли в суставе, чувствительности, припухлости и дисфункции при лечении ОАК хондроитином в сочетании с глюкозамином были значительно ниже, чем при традиционном лечении (рис. 3).



Обозначения на диаграмме систематической погрешности

- (A) Генерация случайной последовательности (систематическая погрешность отбора)
- (B) Маскировка назначения лечения (систематическая погрешность отбора)
- (C) Заслепление участников и персонала (систематическая погрешность, связанная с ходом исследования)
- (D) Заслепление оценки результата (систематическая погрешность, связанная с выявлением исхода)
- (E) Неполные данные об исходе (систематическая погрешность вследствие выбывания)
- (F) Избирательное сообщение результатов (систематическая погрешность, связанная с сообщением информации пациентами)
- (G) Прочая систематическая погрешность

**Рис. 3.** Лесовидная диаграмма метаанализа оценки боли в суставе, чувствительности, припухлости и нарушения функции между двумя группами.

### 3.3.3. Частота нежелательных реакций.

Клинический лечебный эффект между экспериментальной и контрольной группами оценивали с помощью метаанализа шести РКИ. Неоднородность результатов составила  $\chi^2 = 1,68$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0,14 > 0,05$ , и  $I^2 = 0\%$ , поэтому для анализа выбрали модель постоянных эффектов. По результатам этого анализа можно сделать заключение о значительном различии в частоте нежелательных реакций между лечением ОАК сочетанием хондроитина и глюкозамина сульфата и монотерапией, и горизонтальная линия 95% ДИ ВРС находится справа от линии отсутствия эффекта, указывая отсутствие значимого различия. В связи с малым числом публикаций, включенных в анализ, не представлялось возможным построить воронкообразную диаграмму, однако в анализе возможна определенная степень систематической погрешности, обусловленной предпочтительной публикацией (рис. 4).

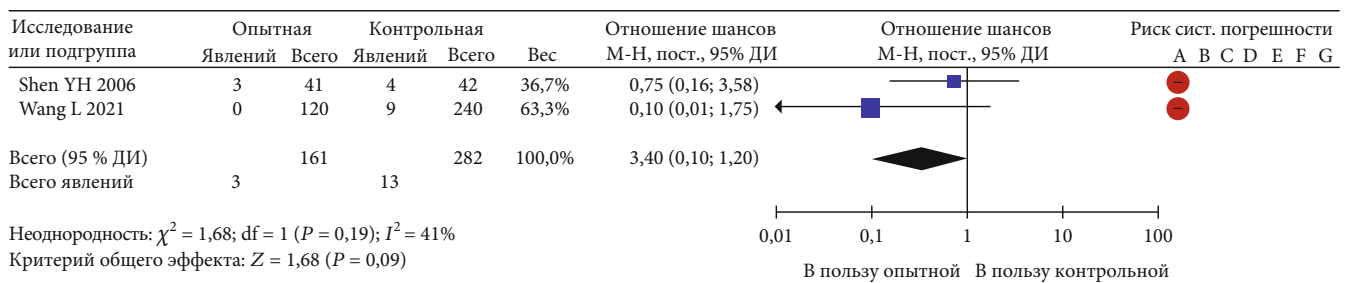
## 4. АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ

ОА относится к категории медленно прогрессирующих дегенеративных заболеваний, поражающих главным образом синовиальные суставы, и основой его патологии является дегенерация суставного хряща по разным причинам. Хотя он может поражать все суставы, чаще всего страдает коленный сустав [25]. Частота ОАК среди населения среднего и пожилого возраста возрастает каждый год [26]. По оценкам, у людей в возрасте старше 50 вероятность ОАК выше [27, 28]. Частота инвалидности вследствие нарушения функции нижней конечности при ОАК значительно возрастает с увеличением индекса массы тела [19, 29].

В настоящее время в западной медицине ОАК лечат главным образом нестероидными противовоспалительными и обезболивающими средствами [20].

Однако из-за высокой дозы и длительности применения препаратов часто возникают нарушения функции печени и почек, нервной системы и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта разной степени [21]. Кроме того, необоснованное применение гормонов при лечении не только вызывает остеопороз, но и повышает риск внутрисуставной инфекции [22]. Глюкозамин содержится в хряще в наибольшем количестве и является необходимым строительным материалом для человеческого тела. Глюкозамин специфичен для суставного хряща и играет определенную роль в синтезе протеогликанов и восполнении потерянных компонентов хрящевого матрикса. Глюкозамин позволяет восстановить нормальную метаболическую функцию хондроцитов и поддерживать нормальную морфологию и структуру хрящевого матрикса [23]. Глюкозамина сульфат — самая распространенная пищевая добавка для лечения ОА. Глюкозамин обладает такими свойствами, как долговременный эффект, высокая безопасность и незначительные побочные явления, поэтому его можно применять для долговременного лечения ОАК [24]. Так как глюкозамин имеет огромную клиническую значимость, медицинские специалисты посвятили ему множество исследований, например, клеточных механизмов, фармакокинетики у животных и людей и клинической эффективности. В маленьком клиническом исследовании с участием 10 больных ОА через 12 недель применения глюкозамина эффект был значительно лучше, чем в группе плацебо [30]. Глюкозамин может стимулировать синтез протеогликанов хряща, снижать активность катаболических ферментов и обращать нежелательное влияние интерлейкина (ИЛ)-1 на метаболизм хряща [31].

ХС — один из основных компонентов тканей млекопитающих. Это высокомолекулярное вещество, состоящее из многократно повторяющихся молекул



Обозначения на диаграмме систематической погрешности

- (A) Генерация случайной последовательности (систематическая погрешность отбора)
- (B) Маскировка назначения лечения (систематическая погрешность отбора)
- (C) Заслепление участников и персонала (систематическая погрешность, связанная с ходом исследования)
- (D) Заслепление оценки результата (систематическая погрешность, связанная с выявлением исхода)
- (E) Неполные данные об исходе (систематическая погрешность вследствие выбывания)
- (F) Избирательное сообщение результатов (систематическая погрешность, связанная с сообщением информации пациентами)
- (G) Прочая систематическая погрешность

Рис. 4. Лесовидная диаграмма частоты нежелательных реакций между двумя группами.



сахара, связанных с аминокликанами, и принадлежащее к препаратам глюкозамина. Он растворим в воде и легко поглощается слизистой оболочкой кишечника, может проходить через барьер между кровью и синовиальной оболочкой и поглощаться хондроцитами [32]. ХС играет роль в синтезе протеогликанов в хондроцитах. Протеогликановый комплекс прикрепляется к решетке из коллагенового матрикса, и структура коллагеновой решетки содержит эластомер, который выполняет опорную функцию, проводит и амортизирует нагрузки и защищает хрящ и подхрящевую ткань [33]. Некоторые исследования показали, что ХС не только подавляет высвобождение гидролазы, но и снижает повреждение хрящевого матрикса под действием гидролазы. Защита и восстановление суставного хряща с помощью ХС очень важна при ОА. Эксперименты подтвердили, что при моделировании артрита путем инъекции полного адьюванта Фройнда в хвостовую вену крыс ХС способен ингибировать синтез ММП-9 и ИЛ-1D, тем самым предотвращая повреждения хряща [34]. В культуре свиных хондроцитов в питательной среде ХС может повышать экспрессию мРНК коллагена II типа и регенерацию хряща [35]. Кроме того, ХС может подавлять синтез ММП-3 и ИЛ-1 $\alpha$  у людей с ОА и обладает иммуносупрессивным действием на фагоциты и активность комплемента. Он также оказывает фармакологические эффекты, такие как антиоксидантное действие, нейтрализация свободных радикалов, замедление старения [36] и противоопухолевое действие [37]. Поступление экзогенного ХС в надлежащих количествах может стимулировать синтез протеогликанов, значительно снизить активность фосфолипазы A2 (PLA2) и коллагеназы в хондроцитах, ингибировать активность металлопротеиназ, ускорять выработку протеинкиназы C и предотвращать дальнейшее развитие ОА.

Это исследование показало, что клиническая эффективность хондроитина в сочетании с глюкозамином при лечении ОАК была значительно выше, чем у традиционной терапии ( $\chi^2 = 19,86$ ,  $df = 2$ ,  $P = 0,14 > 0,05$  и  $I^2 = 0\%$ ) по данным метаанализа. Горизонтальная линия 95 % ДИ ВРС находится справа от линии отсутствия эффекта, показывая, что оценки боли в суставах, чувствительности, припухлости и нарушения функции при лечении ОАК хондроитином в сочетании с глюкозамином были значительно ниже, чем при традиционном лечении. Были обнаружены значимые различия в частоте нежелательных реакций между пациентами с ОАК, получавшими лечение хондроитином в сочетании с глюкозамином, и пациентами, получавшими монотерапию. В связи с малым числом публикаций, включенных в анализ, не представлялось возможным построить воронко-

образную диаграмму, однако в анализе возможна определенная степень систематической погрешности, обусловленной предпочтительной публикацией. В это исследование включено шесть статей, описывающих в основном РКИ в малой выборке. Качество исследований было относительно низким, всего одно было многоцентровым, и в части исследований не использовался слепой метод, что серьезно снижает силу доказательств. Индекс оценки этого исследования был ограниченным. В статье анализируются только оценки частоты эффективного лечения, нежелательных реакций, качества жизни, боли в суставах, припухлости и нарушения функции. Группы, включенные в 6 исследований, получали лечение ОАК сочетанием хондроитина с глюкозамином, либо хондроитином или глюкозамином по отдельности. Хондроитин в сочетании с глюкозамином был эффективнее для лечения ОАК, чем только хондроитин или глюкозамин. Это исследование имеет некоторые ограничения. Прежде всего, размер выборки в публикациях, включенных в исследование, мал, и все исследования одноцентровые; это определенный недостаток. В будущем мы проведем проспективные исследования в большой выборке и, вероятно, сможем сделать более значимые выводы.

## 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, сочетание хондроитина с глюкозамином эффективнее хондроитина или глюкозамина по отдельности при лечении ОАК, и его клиническое применение следует поощрять. Однако этот вывод по-прежнему необходимо подтвердить многоцентровыми, высококачественными, двойными слепыми рандомизированными клиническими исследованиями в большой выборке, поскольку он сделан на основании всего шести исследований.

### Литература

1. K. D. Allen, "Cost-effectiveness of physical activity and exercise therapy programs for knee osteoarthritis: making the case for health plan coverage," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 28, no. 6, pp. 719-720, 2020.
2. M. Simental-Mendía, A. Sánchez-García, F. Vilchez-Cavazos, C. A. Acosta-Olivo, V. M. Peña-Martínez, and L. E. Simental-Mendía, "Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials," *Rheumatology International*, vol. 38, no. 8, pp. 1413-1428, 2018.
3. L. Yin and Y. Bin, "Invited commentary on: "The efficacy and safety of extracorporeal shockwave therapy in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis,"" *International Journal of Surgery*, vol. 77, no. 44, pp. 24-34, 2020.
4. B. Bao and H. Zhu, "Placebo treatment with minimal adverse effects and low cost is ideal for management of osteoarthritis: a commentary on "The efficacy and safety of extracorporeal shockwave therapy in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis,"" *International Journal of Surgery*, vol. 76, pp. 1966-1968, 2020.
5. A. M. T. Lubis, C. Siagian, E. Wonggokusuma, A. F. Marsetyo, and B. Setyohadi, "Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade III Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial," *Acta Med Indones*, vol. 49, no. 2, pp. 105-111, 2017.
6. R. Vincent Kevin and H. K. Vincent, "Concentric and eccentric resistance training comparison on physical function and functional pain outcomes in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial R1," *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, vol. 64, no. 65, pp. 1977-1979, 2020.

7. BMJ, "More than 300 million cases of hip and knee osteoarthritis worldwide in 2017," *News Rx Health & Science*, vol. 63, no. 52, pp. 851–858, 2020.
8. X. Zhu, L. Sang, D. Wu, J. Rong, and L. Jiang, "Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials," *Journal of Orthopaedic Surgery And Research*, vol. 13, no. 1, p. 170, 2018.
9. M. Fransen, M. Agalotiis, L. Nairn et al., "LEGS study collaborative group. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens," *Ann Rheum Dis*, vol. 74, no. 5, pp. 851–858, 2015.
10. E. A. Mahler, M. J. Minten, M. M. Leseman-Hoogenboom et al., "Response to: 'Effectiveness of low-dose radiation therapy on symptoms in patients with knee osteoarthritis' by Wu et al.," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 79, no. 2, pp. 944–948, 2020.
11. S. Fernández-Martín, A. González-Cantalapiedra, F. Muñoz, M. García-González, M. Permy, and M. López-Peña, "Glucosamine and Chondroitin Sulfate: Is There Any Scientific Evidence for Their Effectiveness as Disease-Modifying Drugs in Knee Osteoarthritis Preclinical Studies?—A Systematic Review from 2000 to 2021," *Animals (Basel)*, vol. 11, no. 6, p. 1608, 2021.
12. S. Zheng and Y. Wang, "Commentary on 'The efficacy and safety of extracorporeal shockwave therapy in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis' (Int J Surg. 2020 Jan 21; 75: 24-34)," *International Journal of Surgery*, vol. 76, pp. 193–196, 2020.
13. X. Zhu, D. Wu, L. Sang et al., "Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis," *Clin Exp Rheumatol*, vol. 36, no. 4, pp. 595–602, 2018.
14. T. Ogata, Y. Ideno, M. Akai et al., "Effects of glucosamine in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis," *Clinical Rheumatology*, vol. 37, no. 9, pp. 2479–2487, 2018.
15. M. Bishnoi, A. Jain, P. Hurkat, and S. K. Jain, "Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis," *Glycoconjugate Journal*, vol. 33, no. 5, pp. 693–705, 2016.
16. S. J. Wang, Y. H. Wang, and L. C. Huang, "The effect of oral low molecular weight liquid hyaluronic acid combination with glucosamine and chondroitin on knee osteoarthritis patients with mild knee pain: An 8-week randomized double-blind placebo-controlled trial," *Medicine (Baltimore)*, vol. 100, no. 5, article e24252, 2021.
17. S. Sterzi, L. Giordani, M. Morrone et al., "The efficacy and safety of a combination of glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and bio-curcumin with exercise in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study," *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 52, no. 3, pp. 321–330, 2016.
18. J. Puigdellivol, C. Comellas Berenger, M. Á. Pérez Fernández et al., "Effectiveness of a Dietary Supplement Containing Hydrolyzed Collagen, Chondroitin Sulfate, and Glucosamine in Pain Reduction and Functional Capacity in Osteoarthritis Patients," *Journal of Dietary Supplements*, vol. 16, no. 4, pp. 379–389, 2019.
19. L. Wang, W. Yu, L. Wenjun, and Z. Binglong, "Clinical observation of glucosamine hydrochloride combined with chondroitin sulfate in the treatment of knee osteoarthritis," *Medical Theory and Practice*, vol. 34, no. 1, pp. 79–81, 2021.
20. Y. Yuqian and H. Zhixin, "Clinical observation of glucosamine hydrochloride combined with chondroitin sulfate in the treatment of knee osteoarthritis," *Electronic Journal of Practical Gynecology and Endocrinology*, vol. 6, pp. 163–182, 2020.
21. B. Yang, "Effect of glucosamine combined with chondroitin sulfate on knee osteoarthritis," *Clinical Medical Research and Practice*, vol. 3, no. 35, pp. 83–84, 2018.
22. Z. Huaman, "Clinical effect of glucosamine hydrochloride combined with chondroitin sulfate in the treatment of knee osteoarthritis," *China Journal of Practical Medicine*, vol. 45, no. 7, pp. 111–113, 2018.
23. S. Xiuqing, L. Bo, and Y. Wenguang, "Clinical efficacy and adverse reactions of chondroitin sulfate combined with glucosamine hydrochloride in the treatment of knee osteoarthritis," *Rheumatism and Arthritis*, vol. 5, no. 12, pp. 28–32, 2016.
24. S. Yuhui, Z. Weibin, Z. Chengyu, and W. Nin, "A multicenter randomized double-blind trial of compound glucosamine hydrochloride in the treatment of osteoarthritis," *Chinese Journal of New Drugs and Clinic*, vol. 11, pp. 846–850, 2006.
25. Y. Henrotin, A. F. Donneau, K. de Vlam, R. Wittoek, and F. Luyten, "Responses to 'Bio-optimized Curcuma longa extract is efficient on knee osteoarthritis pain: a double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study': authors' reply," *Arthritis Research & Therapy*, vol. 22, no. 1, pp. 196–199, 2020.
26. O. Bruyere and J. Y. Reginster, "Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis," *Drugs Aging*, vol. 24, no. 7, pp. 573–580, 2007.
27. W. Yang, C. Sun, S. Q. He, J. Y. Chen, Y. Wang, and Q. Zhuo, "The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis—a Systematic Review and Network Meta-Analysis," *Journal of General Internal Medicine*, vol. 36, no. 7, pp. 2085–2093, 2021.
28. A. Slomski, "Novel drug benefits bone and cartilage in knee osteoarthritis," *JAMA*, vol. 323, no. 8, p. 701, 2020.
29. L. Moore Rachel, M. Clifford Amanda, M. Niamh et al., "The relationship between clinical and quantitative measures of pain sensitization in knee osteoarthritis," *The Clinical Journal of Pain*, vol. 36, no. 5, pp. 1964–1967, 2020.
30. B. Joob and V. Wiwanitkit, "Variants in FGF18 gene and knee osteoarthritis," *Archives of Medical Research*, vol. 51, no. 4, p. 343, 2020.
31. M. F. A.-B. Allam, S. A. El-Refai, and A. F. A.-B. Allam, "Diving pes anserine bursal rupture in a patient with knee osteoarthritis: case report," *SN Comprehensive Clinical Medicine*, vol. 2, no. 1, pp. 102–105, 2020.
32. X. D. Wu, K. J. Hu, B. Y. Xiang, and W. Huang, "Effectiveness of low-dose radiation therapy on symptoms in patients with knee osteoarthritis," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 79, no. 2, pp. e24–e199, 2020.
33. H. Ghomrawi and J. Lee, "Commentary on the article risk scoring for time to end-stage knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 28, no. 8, pp. 1001–1002, 2020.
34. J. L. Lyu, T. M. Wang, Y. H. Chen et al., "Oral intake of streptococcus thermophilus improves knee osteoarthritis degeneration: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study," *Heliyon*, vol. 6, no. 4, pp. 1966–1969, 2020.
35. E. Parry, L. Dikomitis, G. Peat, and C. Chew-Graham, "Patients' perspectives on flares in knee osteoarthritis: a qualitative study," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 28, no. 1, pp. 1955–1959, 2020.
36. M. Fernández-Moreno, A. Soto-Hermida, M. Vázquez-Mosquera, and I. C. Coruña, "BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism. Correction: Mitochondrial DNA haplogroups influence the risk of incident knee osteoarthritis in OAI and CHECK cohorts. A metaanalysis and functional study," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 78, no. 12, pp. 435–438, 2019.
37. H. S. Vasiliadis and K. Tsikopoulos, "Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis," *World Journal of Orthopedics*, vol. 8, no. 1, pp. 1–11, 2017.