

**ŻABA, Ziemowit, LISOWSKA, Aleksandra, ŻOLYNIAK, Wojciech, WARZYSZAK, Paweł, MAŁEK, Róża, MILCZEK, Maria, HAWRANIK, Izabela, TOMASIK, Mikołaj, NISKI, Szymon & SKRZYPEK, Mateusz.** The effect of using chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee. *Journal of Education, Health and Sport.* 2023;13(2):235-241. eISSN 2391-8306. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.02.034>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41424>  
<https://zenodo.org/record/7503907>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 16.12.2022. Revised: 21.12.2022. Accepted: 04.01.2023.

## **The effect of using chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee**

### **Ziemowit Żaba**

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie  
ORCID 0000-0001-9476-1166  
<https://orcid.org/0000-0001-9476-1166>  
e-mail: piast753@gmail.com

### **Aleksandra Lisowska**

Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ORCID 0000-0003-0009-8995  
<https://orcid.org/0000-0003-0009-8995>  
e-mail: alisowska8@wp.pl

### **Wojciech Żołyński**

Centrum Medyczne w Łąncucie Sp. z o.o.  
ORCID 0000-0002-3709-4018  
<https://orcid.org/0000-0002-3709-4018>  
e-mail: wojtesk995@gmail.com

### **Paweł Warzyszak**

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie  
ORCID 0000-0003-2023-7980  
<https://orcid.org/0000-0003-2023-7980>  
e-mail: warzyszakpawel@gmail.com

### **Róża Małek**

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie  
ORCID 0000-0003-3606-0067  
<https://orcid.org/0000-0003-3606-0067>  
e-mail: rozamalek192@gmail.com

### **Maria Milczek**

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie  
ORCID 0000-0002-4204-5632  
<https://orcid.org/0000-0002-4204-5632>  
e-mail: Maria@milczek.com

### **Izabela Hawranik**

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie  
ORCID 0000-0002-7329-8595  
<https://orcid.org/0000-0002-7329-8595>  
e-mail: hawranik14@gmail.com

**Mikołaj Tomasiak**

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

ORCID 0000-0002-5489-0059

<https://orcid.org/0000-0002-5489-0059>

e-mail: mikolajt97@gmail.com

**Szymon Niski**

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie

ORCID 0000-0001-6295-5783

<https://orcid.org/0000-0001-6295-5783>

e-mail: szymonniski96@gmail.com

**Mateusz Skrzypek**

Uniwersytet Rzeszowski, Kolegium Nauk Medycznych

ORCID 0000-0001-6767-3144

<https://orcid.org/0000-0001-6767-3144>

e-mail: mati.skrzypek@gmail.com

**Abstract:**

**Introduction:** Osteoarthritis is the most common disease of the musculoskeletal system. It develops in the regulation of the quality and quantity of articular cartilage, which cushions the joint and improves the sliding of the articular surfaces. Chondroitin sulfate being a natural glycosaminoglycan is found in the cartilage and extracellular matrix. The European League Against Rheumatism (EULAR) recommends the use of chondroitin sulfate in the treatment of knee osteoarthritis.

**Objective:** The purpose of our study was to present, based on the available literature, the latest reports on the effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis

**Methods and materials:** The present study was based on available data collected in the PubMed database and published between 2001 and 2022. The study was conducted by reviewing keywords such as: „knee osteoarthritis”, „chondroitin sulfate”, „treatment” „diagnosis”

**State of knowledge:** Joint cartilage is mainly composed of type II collagen, proteoglycans, chondrocytes and water. In healthy articular cartilage, the balance between the individual components is constantly maintained, thanks to which cartilage degradation is accompanied by its synthesis. The reviewed scientific papers evaluated the effect of chondroitin sulfate on pain in osteoarthritis.

**Summary:** We found a large inconsistency between experimental protocols and study results. Therefore, comparing publications evaluating the actual effect of chondroitin sulfate on joint synovial tissues and biochemical markers is challenging. Additional studies are needed focusing on long-term treatment as well as evaluating their potential disease modifying effects.

**Keywords:** Chondroitin sulfate, osteoarthritis, treatment, knee

**I. Wprowadzanie**

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest najczęstszą przyczyną bólu i zapalenia stawów oraz niepełnosprawności w populacji osób starszych [1]. Dodatkowo częstość występowania choroby zwyrodnieniowej stawów na świecie wzrasta najprawdopodobniej z powodu starzenia się i otyłości co prowadzi do niepełnosprawności u osób dorosłych w wieku powyżej 60 roku życia. [2], [3] Obecnie nie ma oficjalnie zatwierdzonych leków, które zapobiegają lub opóźniają progresję choroby a dostępne terapie farmakologiczne są często nieskuteczne ze względu na ograniczoną skuteczność i obawy dotyczące ich długoterminowych działań niepożądanych [4]. W związku z tym istnieje potrzeba bardziej skutecznych środków terapeutycznych do leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów. Celem leczenia jest zmniejszenie bólu, poprawa funkcji i jakości życia oraz zmniejszenie niepełnosprawności [5]. Stosowano różne metody leczenia, w tym zarówno terapię zachowawczą jak i interwencje chirurgiczne. Wśród terapii zachowawczych, związek taki jak siarczan chondroityny jest uważany za środek uzupełniający lub lek modyfikujący chorobę [6]. Ponadto siarczan chondroityny jest uważany za ważny składnik strukturalny chrząstki, który jest siarczanowanym glikozaminoglikanem związanym z białkami jako część proteoglikanu. Jednakże, ten suplement diety ma bardzo

ograniczone wchłanianie z przewodu pokarmowego [7]. Badania na zwierzętach wykazały, że dietetyczne suplementy diety siarczanu chondroityny zapobiegają degradacji chrząstki stawowej [8]. Ten efekt ochronny związany jest z aktywnością przeciwzapalną i immunomodulującą siarczanu chondroityny poprzez stymulację syntezy kwasu hialuronowego i proteoglikanów oraz hamowanie syntezy enzymów proteolitycznych i tlenu azotu. [9], [10] Ponadto siarczan chondroityny hamuje ekspresję kilku cytokin wpływających na katabolizm chrząstki i wywołują efekt synergistyczny, który moduluje metabolizm macierzy chrząstki stawowej [11]; dlatego jest powszechnie przepisywane w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów [12]. Nawet Europejskie Towarzystwo Klinicznych i Ekonomicznych Aspektów Osteoporozy i Zapalenia Stawów (ESCEO) uwzględniło stosowanie go w leczeniu objawowej choroby zwyrodnieniowej kolana [13]. Jednak pomimo ich pozytywnych właściwości biologicznych na tkanki stawowe w choroby zwyrodnieniowej stawów, terapeutyczne zastosowanie siarczanu chondroityny w warunkach klinicznych jest wciąż jest dyskusyjne.

## **II. Cel pracy:**

Dane z ostatnich badań klinicznych w których porównywano z placebo siarczan chondroityny dały sprzeczne wyniki. Dlatego celem niniejszego przeglądu systematycznego była ocena wpływu siarczanu chondroityny na chorobę zwyrodnieniową kolan.

## **III. Materiał i metody:**

Nasza badanie zostało oparte na dostępnych danych zebranych w bazie PubMed i opublikowanych w latach 2001-2022. Badanie zostało przeprowadzone poprzez przegląd słów kluczowych takich jak: „choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego”, „siarczan chondroityny”, „leczenie”, „diagnostyka”.

## **IV. Opis stanu wiedzy:**

### **IV.a Patofizjologia choroby zwyrodnieniowej**

Chrząstka stawowa składa się głównie z kolagenu typu II, proteoglikanów, chondrocytów i wody. W zdrowej chrząstce stawowej stale utrzymywana jest równowaga pomiędzy poszczególnymi składnikami, dzięki czemu degradacji chrząstki towarzyszy jej synteza. W ten sposób utrzymywana jest zdrowa chrząstka stawowa. W procesie zapalenia kości i stawów dochodzi do nadmiernej ekspresji metaloproteaz macierzy (MMP), czyli enzymów degradujących, co zaburza równowagę i powoduje ogólną utratę kolagenu i proteoglikanów. We wczesnych stadiach choroby zwyrodnieniowej stawów chondrocyty wydzielają tkankowe inhibitory MMP (TIMP) i próbują zwiększyć syntezę proteoglikanów, aby sprostać procesowi degradacji. Jednak ten proces reparacyjny nie jest wystarczający. Utrata równowagi skutkuje zmniejszeniem ilości proteoglikanów pomimo zwiększonej syntezy, zwiększeniem zawartości wody, dezorganizacją układu kolagenu i ostatecznie utratą elastyczności chrząstki stawowej. Makroskopowo zmiany te skutkują pękaniem chrząstki, a ostatecznie niszczeniem powierzchni stawowej. [14]

Chociaż choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych jest ściśle skorelowana ze starzeniem się, należy zauważyć, że nie jest ona jedynie jej konsekwencją. Przemawiają za tym różnice widoczne w chrząstce zarówno w przypadku choroby zwyrodnieniowej stawów jak i starzenia się. Ponadto enzymy odpowiedzialne za degradację chrząstki ulegają zwiększonej ekspresji w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego, podczas gdy ich poziom jest prawidłowy w normalnie starzejącej się chrząstce. [15]

### **IV.b Skuteczność leczenia bólu w chorobie zwyrodnieniowej kolan**

W przeglądanych pracach naukowych oceniono wpływ siarczanu chondroityny na ból w chorobie zwyrodnieniowej. W ogólnych wynikach chondroityna jest jedną z substancji o najniższym ryzyku wystąpienia zdarzenia niepożądanego. [16] W pracach przeglądowych poparto te wnioski stwierdzając, że terapia jest dobrze tolerowana, a profil bezpieczeństwa jest podobny do placebo i znacznie lepszy niż w przypadku NLPZ. Istnieją jednak kontrowersje dotyczące skuteczności tych leków. Chociaż niektórą część pacjentów uważa, że są one korzystne w 2010 roku 10 dużych randomizowanych badań kontrolowanych wykazała, [17] że chondroityna nie powodują zmniejszenia bólu stawów ani nie wpływają na zwężenie przestrzeni stawowych w porównaniu z placebo. Jeśli chodzi o ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych to nie znaleziono dowodów na ryzyko wystąpienia poważnych powikłań. Zamiast tego odnotowano zmniejszone ryzyko śmiertelności w porównaniu z pacjentami którzy nigdy nie stosują leku, zgodnie z dużym prospektywnym badaniem kohortowym. [18], [19] Badania laboratoryjne i badania na ludziach sugerują, że chondroityna jest związana z zmniejszeniem stanu zapalnego poprzez możliwe hamowanie czynnika transkrypcyjnego, czynnika jądrowego kappa B (NF-kB), który bierze udział w procesach zapalnych. [20]–[22] Zapalenie jest związane z wieloma chorobami, w tym z rakiem i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, co może tłumaczyć zmniejszone ryzyko śmiertelności. [23]–[25]

#### IV.c Siarczan chondroityny vs placebo

1. Ból- jedenaście badań dostarczyło dane [11], [26]–[35] dotyczące bólu krótkotrwałego i długotrwałego. Różnica była statystycznie istotna w siedmiu badaniach [28]–[32], [34], [36] krótkoterminowych ze średnią różnicą -10,14 jednostek pomiędzy chondroityną i placebo w skali bólu od 0 do 100. Przełożyło się to na bezwzględną różnicę ryzyka mniejszego o 10%. W sześciu badaniach długoterminowych [11], [31]–[33], [35], [37], chondroityna była związana ze średnią różnicą -9,00 w skali 0-100, co odpowiada bezwzględnej różnicy ryzyka o 9% niższej. Heterogeniczność była umiarkowana zarówno w badaniach długoterminowych, jak i krótkoterminowych, z T2 wynoszącym 0,07 i I2 wynoszącym 69% w badaniach krótkoterminowych oraz T2 wynoszącym 0,12 i I2 wynoszącym 83% w badaniach dotyczących bólu długoterminowego. W badaniu [38] przedstawiono tę pracę w formie wykresu i stwierdzono obecność błędu systematycznego, ponieważ wykres nie ma kształtu lejka. Analiza wrażliwości wykazała, że wyniki były solidne w odniesieniu do zaślepienia, ale nie były solidne w odniesieniu do ukrycia alokacji, wielkości, sponsora badania lub roku. Badania, które były odpowiednio zaślepienie, miały wynik podobny do pierwotnego oszacowania. Badania wykorzystujące odpowiednie analizy ITT (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem) miały wielkość efektu -0,46 dla bólu, który był znaczący i podobny do ogólnego efektu, podczas gdy te z niejasnymi ITT miały większą wielkość efektu -1,00, podczas gdy 1 badanie z wysokim ryzykiem błędu dla analiz ITT miało wielkość efektu 0,24, która była nieistotna. W większości włączonych badań zastosowano odpowiednie analizy ITT. Wśród badań, w których zastosowano odpowiednie metody ukrywania alokacji, nie odnotowano istotnej różnicy między placebo a chondroityną. Natomiast w badaniach w których zastosowano niejasne metody ukrywania alokacji, uczestnicy leczeni chondroityną mieli statystycznie istotnie lepsze wyniki niż uczestnicy w grupie placebo. Zaobserwowano różnicę między wynikami badań o dużej i małej liczebności próby. W badaniach o dużej liczebności próby nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w punktacji bólu między chondroityną a placebo, natomiast w badaniach o małej liczebności próby odnotowano, że punktacja bólu u uczestników w grupie chondroityny była istotnie lepsza niż w grupie placebo. Badania finansowane przez producentów siarczanu chondroityny wykazały, że uczestnicy w grupie chondroityny mieli statystycznie istotnie lepsze wyniki w zakresie bólu niż uczestnicy w grupie placebo, a wielkość efektu wynosiła -0,52. Badania w których nie określono źródła finansowania lub które nie były sponsorowane przez farmaceutów, nie wykazały statystycznie istotnej różnicy między uczestnikami w grupie chondroityny a uczestnikami w grupie placebo, ale wielkość efektu była większa i wynosiła -0,73. Tak więc wpływ sponsorowania badań na wyniki był mieszany. Badania opublikowane przed 2000 rokiem wykazały, że uczestnicy leczeni chondroityną mieli znacząco lepsze wyniki w ocenie bólu niż uczestnicy z grupy placebo, natomiast badania opublikowane po 2000 roku nie wykazały statystycznie istotnej różnicy między chondroityną a placebo.

2. Całkowita artroplastyka kolana- jedno badanie dostarczyło danych, [33] które było kontynuacją badania. [32] Nie odnotowano w nim istotnej różnicy pomiędzy chondroityną a placebo.

3. Utrata objętości chrząstki- Jedno badanie dostarczyło danych. [33] Uczestnicy w grupie z chondroityną mieli istotnie mniejszą globalną utratę objętości chrząstki niż uczestnicy w grupie placebo.

4. Radiograficznie średnia szerokość przestrzeni stawowej(mm)- Dwa badania dostarczyły danych. [31], [32] Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy chondroityną a placebo.

5. Zmiany w szpiku kostnym- Jedno badanie dostarczyło danych [33]. Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy chondroityną a placebo.

#### V. Podsumowanie:

W tym przeglądzie systematycznym stwierdziliśmy dużą niespójność pomiędzy protokołami eksperymentalnymi i wynikami badań. Wyniki tego badania wykazały pozytywną odpowiedź chrząstki i modulację biochemiczną w około połowie ocenianych artykułów. [39] Jeśli chodzi o pozostałe parametry, opisany suplement diety nie wydawał się w odpowiedni sposób wpływać na zapalenie błony maziowej lub tworzenia osteofitów. Jednakże, dalsze badania eksperymentalne mogą być potrzebne do oceny efektu siarczanu chondroityny na tych poziomach. Ogólnie rzecz biorąc, korzystne efekty były związane z uprzednim podaniem leczenia, wyższymi dawkami i podejściem multimodalnym z niektórymi terapiami łączonymi. Chociaż niektóre wyniki były obiecujące i zachęcające, większość z nich nadal wykazuje dużą heterogeniczność i obecnie istnieje potrzeba zaprojektowania wysokiej jakości systematycznych badań eksperymentalnych. Konieczne są dodatkowe badania skoncentrowane na długoterminowym leczeniu, a także oceniające ich potencjalnie efekt modyfikujący chorobę.

**Disclosures:** no disclosures

**Financial support:** No financial support was received.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Bibliografia

- [1] M. Hilgsmann *et al.*, “Health economics in the field of osteoarthritis: An Expert’s consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO),” *Semin Arthritis Rheum*, vol. 43, no. 3, pp. 303–313, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.003.
- [2] O. Bruyère *et al.*, “An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO),” *Semin Arthritis Rheum*, vol. 49, no. 3, pp. 337–350, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- [3] J. A. Kanis, C. Cooper, R. Rizzoli, and J.-Y. Reginster, “European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women,” *Osteoporosis International*, vol. 30, no. 1, pp. 3–44, Jan. 2019, doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
- [4] H. Ma, W. Zhang, J. Shi, D. Zhou, and J. Wang, “The efficacy and safety of extracorporeal shockwave therapy in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis,” *International Journal of Surgery*, vol. 75, pp. 24–34, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.ijssu.2020.01.017.
- [5] K. D. Allen, “Cost-effectiveness of physical activity and exercise therapy programs for knee osteoarthritis: making the case for health plan coverage,” *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 28, no. 6, pp. 719–720, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.joca.2020.02.833.
- [6] 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 I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial,” *Acta Med Indones*, vol. 49, no. 2, pp. 105–111, Apr. 2017.
- [7] 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,” *Rheumatol Int*, vol. 38, no. 8, pp. 1413–1428, Aug. 2018, doi: 10.1007/s00296-018-4077-2.
- [8] B. R. da Costa *et al.*, “Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis,” *The Lancet*, vol. 390, no. 10090, pp. e21–e33, Jul. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.
- [9] C. Beaudart *et al.*, “Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon,” *Drugs*, vol. 80, no. 18, Adis, pp. 1947–1959, Dec. 01, 2020. doi: 10.1007/s40265-020-01423-8.
- [10] M. Bishnoi, A. Jain, P. Hurkat, and S. K. Jain, “Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis,” *Glycoconjugate Journal*, vol. 33, no. 5. Springer New York LLC, pp. 693–705, Oct. 01, 2016. doi: 10.1007/s10719-016-9665-3.
- [11] D. O. Clegg *et al.*, “Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 354, no. 8, pp. 795–808, Feb. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa052771.
- [12] D. Sanghi *et al.*, “Does Vitamin D Improve Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Controlled Pilot Trial,” *Clin Orthop Relat Res*, vol. 471, no. 11, pp. 3556–3562, Nov. 2013, doi: 10.1007/s11999-013-3201-6.
- [13] A. E. Denoble *et al.*, “Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, no. 5, pp. 2088–2093, Feb. 2011, doi: 10.1073/pnas.1012743108.
- [14] G. Honvo, O. Bruyère, and J.-Y. Reginster, “Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis,” *Aging Clin Exp Res*, vol. 31, no. 8, pp. 1163–1167, Aug. 2019, doi: 10.1007/s40520-019-01253-z.
- [15] G. Sobal, R. Dorotka, J. Menzel, and H. Sinzinger, “Uptake studies with chondrotropic <sup>99m</sup>Tc-chondroitin sulfate in articular cartilage. Implications for imaging osteoarthritis in the knee,” *Nucl Med Biol*, vol. 40, no. 8, pp. 1013–1017, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.nucmedbio.2013.07.007.
- [16] B. Hutton *et al.*, “The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations,” *Ann Intern Med*, vol. 162, no. 11, pp. 777–784, Jun. 2015, doi: 10.7326/M14-2385.
- [17] X. Jin *et al.*, “Effect of Vitamin D Supplementation on Tibial Cartilage Volume and Knee Pain Among Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis,” *JAMA*, vol. 315, no. 10, p. 1005, Mar. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.1961.
- [18] M. C. Hochberg *et al.*, “American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee,” *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 64, no. 4, pp. 465–474, Apr. 2012, doi: 10.1002/acr.21596.
- [19] Q. Wang *et al.*, “Identification of a central role for complement in osteoarthritis,” *Nat Med*, vol. 17, no. 12, pp. 1674–1679, Dec. 2011, doi: 10.1038/nm.2543.
- [20] S. Safiri *et al.*, “Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990-2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017,” *BMJ*, p. m791, Mar. 2020, doi: 10.1136/bmj.m791.

- [21] T. Vos *et al.*, “Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015,” *The Lancet*, vol. 388, no. 10053, pp. 1545–1602, Oct. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- [22] B. Zinman *et al.*, “Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes,” *New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 22, pp. 2117–2128, Nov. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- [23] 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*, vol. 11, no. 6, p. 1608, May 2021, doi: 10.3390/ani11061608.
- [24] C. Beaudart *et al.*, “Quality of life assessment in musculo-skeletal health,” *Aging Clin Exp Res*, vol. 30, no. 5, pp. 413–418, May 2018, doi: 10.1007/s40520-017-0794-8.
- [25] J. J. Willeumier, C. W. P. G. van der Wal, R. J. P. van der Wal, P. D. S. Dijkstra, and M. A. J. van de Sande, “Stop, Think, Stage, Then Act,” in *Management of Bone Metastases*, Cham: Springer International Publishing, 2019, pp. 213–224. doi: 10.1007/978-3-319-73485-9\_20.
- [26] P. Bourgeois, G. Chales, J. Dehais, B. Delcambre, J.-L. Kuntz, and S. Rozenberg, “Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3×400 mg/day vs placebo,” *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 6, pp. 25–30, May 1998, doi: 10.1016/S1063-4584(98)80008-3.
- [27] L. Bucsi and G. Poór, “Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis,” *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 6, pp. 31–36, May 1998, doi: 10.1016/S1063-4584(98)80009-5.
- [28] B. Mazieres, B. Combe, A. Phan Van, J. Tondut, and M. Grynfeldt, “Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study.,” *J Rheumatol*, vol. 28, no. 1, pp. 173–81, Jan. 2001.
- [29] P. Morreale, R. Manopulo, M. Galati, L. Boccanera, G. Saponati, and L. Bocchi, “Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis.,” *J Rheumatol*, vol. 23, no. 8, pp. 1385–91, Aug. 1996.
- [30] A. D. Sawitzke *et al.*, “Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT,” *Ann Rheum Dis*, vol. 69, no. 8, pp. 1459–1464, Aug. 2010, doi: 10.1136/ard.2009.120469.
- [31] D. Uebelhart *et al.*, “Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo” Principal Investigators: D. Uebelhart, MD, Assistant Professor; M. Malaise, MD, Professor, R. Marcolongo, MD, Professor; E. Vignon, MD, Professor. Co-Investigators: M. Piperno, MD, Head Physician; E. Maillieux, MD, Head Physician; A. Fioravanti, MD, Head Physician; L. Matoso, MD, Physician; Statistical analysis: F. DeVathaire, PhD, Professor,,” *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 12, no. 4, pp. 269–276, Apr. 2004, doi: 10.1016/j.joca.2004.01.004.
- [32] D. Uebelhart, E. J.-M. A. Thonar, P. D. Delmas, A. Chantraine, and E. Vignon, “Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study,” *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 6, pp. 39–46, May 1998, doi: 10.1016/S1063-4584(98)80011-3.
- [33] L. M. Wildi *et al.*, “Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI,” *Ann Rheum Dis*, vol. 70, no. 6, pp. 982–989, Jun. 2011, doi: 10.1136/ard.2010.140848.
- [34] J.-J. Railhac, M. Zaim, A.-S. Saurel, J. Vial, and B. Fournie, “Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI,” *Clin Rheumatol*, vol. 31, no. 9, pp. 1347–1357, Sep. 2012, doi: 10.1007/s10067-012-2022-4.
- [35] B. Zegels, P. Crozes, D. Uebelhart, O. Bruyère, and J. Y. Reginster, “Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study,” *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 21, no. 1, pp. 22–27, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.joca.2012.09.017.
- [36] P. Bourgeois, G. Chales, J. Dehais, B. Delcambre, J.-L. Kuntz, and S. Rozenberg, “Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3×400 mg/day vs placebo,” *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 6, pp. 25–30, May 1998, doi: 10.1016/S1063-4584(98)80008-3.
- [37] L. Bucsi and G. Poór, “Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis,” *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 6, pp. 31–36, May 1998, doi: 10.1016/S1063-4584(98)80009-5.
- [38] J. A. Singh, S. Noorbaloochi, R. MacDonald, and L. J. Maxwell, “Chondroitin for osteoarthritis,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2016, no. 4, Jan. 2015, doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
- [39] 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*, vol. 11, no. 6, p. 1608, May 2021, doi: 10.3390/ani11061608.