

apunts

MEDICINA DE L'ESPORT

www.apunts.org



ORIGINAL

## Eficàcia i tolerància d'un condroprotector oral a base d'àcid hialurònic i col·lagen hidrolitzat sobre la funcionalitat articular d'individus actius amb artrosi de genoll<sup>☆</sup>

Rafael Llopis-Miró<sup>a,\*</sup>, Juan de Miguel-Saenz<sup>b</sup>, Fernando Delgado-Velilla<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Instituto del Aparato Locomotor, Hospital San Francisco de Asís, Madrid, Espanya

<sup>b</sup> Traumatólogos Asociados, Sanatorio Nuestra Señora del Rosario, Madrid, Espanya

Rebut el 2 de febrer de 2011; acceptat el 31 de març de 2011; disponible en línia el 17 de maig de 2011.

### PARAULES CLAU

Osteoartrosi;  
Àcid hialurònic;  
Condroprotector;  
Activitat física;  
Col·lagen

### Resum

**Introducció:** S'estudià l'eficàcia i la tolerància de l'administració diària d'un condroprotector oral que conté àcid hialurònic (AH) i col·lagen hidrolitzat (CH) sobre la funcionalitat articular, i el dolor associat, d'individus actius afectats d'osteoartrosi de genoll.

**Material i mètodes:** Es realitzà un estudi pilot exploratori en fase IV, multicèntric, obert i no comparatiu. S'incloueren 108 subjectes afectats d'osteoartrosi de genoll que realitzaven activitat física diària. Se'ls administrà, durant 90 dies consecutius, un vial oral amb 7 g d'CH i 25 mg d'AH. L'avaluació clínica de la funcionalitat articular i el dolor es realitzà utilitzant l'índex WOMAC d'incapacitat funcional i rigidesa, una escala analògica visual (EAV) pel dolor, i l'opinió del metge i del malalt.

**Resultats:** L'evolució de l'escala WOMAC, pel que fa a la incapacitat funcional i rigidesa, mostrà un descens progressiu a partir de la visita inicial ( $p < 0,01$ ). Paral·lelament, es produí una disminució del dolor articular des de l'inici del tractament ( $p < 0,01$ ). S'observà un augment de l'eficàcia en les visites següents. La tolerància al tractament fou valorada positivament durant tot l'estudi.

**Conclusions:** L'administració oral d'un suplement diari d'AH i CH durant 90 dies consecutius és eficaç i millora la capacitat funcional de l'articulació tot disminuint el dolor dels individus actius amb gonartrosi. El valor mitjà de tots els paràmetres d'eficàcia al llarg de les diferents visites indicà una clara millora durant tot l'estudi. El tractament fou ben tolerat.

© 2011 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Publicat per Elsevier España, S.L. Tots els drets reservats.

<sup>☆</sup>Resum presentat a l'XI Congrés de l'EFORT (Madrid, 2-5 de juny de 2010).

\*Autor per a correspondència.

Correu electrònic: rafa@drlllopi.com (R. Llopis-Miró).

**KEYWORDS**

Osteoarthritis;  
Hyaluronate;  
Chondroprotector;  
Physical activity;  
Collagen

## Efficacy and tolerance of an oral hyaluronate and collagen chondroprotector on joint function in active adults suffering from knee osteoarthritis

**Abstract**

*Introduction:* To study the efficacy and tolerance of the daily administration of an oral chondroprotector based on hyaluronate (HA) and hydrolysed collagen (HC) on joint function and pain in active adults suffering from knee osteoarthritis.

*Material and methods:* A phase IV exploratory, multicentre, open and non-comparative pilot study was performed, which included 108 subjects affected by knee osteoarthritis who practiced daily physical activity. They took one daily vial containing 7 g of HC and 25 mg of HA for 90 consecutive days. The clinical evaluation of joint function and pain was performed using the WOMAC Index for functional disability and stiffness, a visual analogue scale (VAS) for pain, and the opinion of the doctor as well as the patient suffering from knee osteoarthritis.

*Results:* The changes in the WOMAC scale, in its components of functional disability and stiffness, showed a gradual decrease after the initial visit ( $P < .01$ ). At the same time, a reduction in joint pain was observed from the beginning of the treatment ( $P < .01$ ). Efficacy evaluation of the treatment increased with time. Tolerance was positively evaluated during the whole treatment.

*Conclusions:* The oral administration of a daily supplement of HA and HC for 90 consecutive days was effective in improving joint function and reducing pain in active adults suffering from knee osteoarthritis. The mean value of all efficacy evaluations during the different visits showed a clear improvement during all the follow-up. The treatment was well tolerated throughout the study.

© 2011 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducció**

Alteracions del cartílag articular, com l'osteoartrosi (OA), limiten la pràctica d'activitats físiques, donat que produeixen la incapacitat funcional i dolor<sup>1</sup>. L'OA és una malaltia que afecta les articulacions sinovials i es caracteritza per la degradació i pèrdua de cartílag articular amb remodelació de l'os subcondral, formació d'osteòfits i inflamació de la membrana sinovial. Els signes clínics inclouen dolor articular fluctuant, inflor, rigidesa i pèrdua de mobilitat, que augmenten en severitat amb el progrés de la malaltia. Donada l'absència d'un agent que la guareixi, els objectius principals del tractament de l'OA són reduir-ne els símptomes, minimitzar la incapacitat funcional i limitar la progressió dels canvis estructurals<sup>2,3</sup>.

Els estudis clínics fins al moment s'han focalitzat en la millora del dolor, principalment mitjançant l'ús de fàrmacs antiinflamatoris i analgèsics<sup>2</sup>. Tanmateix, la reducció del dolor associada a l'ús d'antiinflamatoris no esteroides (AINE) en l'OA desapareix ràpidament quan se suspèn el tractament. A més, aquests tractaments tenen efectes secundaris ben coneguts i a vegades poden provocar un empitjorament del procés osteoartrosi<sup>4</sup>. Per tant, cal un agent terapèutic en OA que tingui efectes modificadors dels símptomes, un perfil de seguretat millor i efectes sobre l'estructura del cartílag<sup>3</sup>, sobretot en individus actius que veuen afectada l'activitat física diària.

L'ús de suplementos nutricionals específics del cartílag ha demostrat que són efectius en la disminució del dolor des-

prés d'un ús perllongat, i la millora observada roman després de finalitzar el tractament<sup>5,6</sup>.

Fins ara s'han utilitzat com a condroprotectors habituals el sulfat de condroitina<sup>7,8</sup>, el sulfat de glucosamina<sup>8</sup>, l'hidrolitzat de col·lagen (HC) i l'àcid hialurònic (AH), essent aquest darrer el menys investigat clínicament. L'hidrolitzat enzimàtic de col·lagen administrat per via oral s'absorbeix i distribueix pels cartilags articulars<sup>9</sup> i se n'ha demostrat l'eficàcia com a condroprotector<sup>10-12</sup>. D'altra banda, l'AH és un glucosaminoglucà endogen d'alt pes molecular que es troba en el regne animal especialment a la matriu extracel·lular dels teixits connectius tous. L'AH posseeix unes propietats viscoelàstiques i lubricants característiques, i és àmpliament utilitzat en cosmètica i medicina. Diversos estudis en animals investiguen els efectes de l'AH oral en els teixits musculoesquelètics de diversos animals (rates, gossos i cavalls<sup>13-15</sup>). Això no obstant, és poc conegut l'efecte de l'AH oral en les articulacions humanes.

Amb l'objectiu de facilitar l'exercici físic regular, tot millorant la funcionalitat articular, i mitigar el dolor, s'ha estudiat per primera vegada l'eficàcia i la tolerància de l'administració d'un condroprotector oral que combina AH i HC durant 90 dies consecutius en un grup d'individus actius afectats d'artrosi de genoll.

**Material i mètodes**

Es duqué a terme un estudi pilot exploratori en fase IV, multicèntric, obert i no comparatiu. S'incloueren 108

pacients afectats d'artrosi de genoll que practicaven activitat física diària. Se'ls administrà un vial diari de 7 g d'HC i 25 mg d'AH (Artilane®) durant 90 dies consecutius. Per tractar-se d'un estudi pilot, la grandària de la mostra s'establí en base a la bibliografia publicada sobre estudis similars<sup>1,11,16</sup>.

S'incloueren pacients d'ambdós sexes a partir de 40 anys d'edat que presentaven artrosi de classe I, II i III segons els requeriments de l'American College of Rheumatology (ACR) almenys en un genoll. A més, calia que fossin subjectes que haguessin practicat esport i que haguessin obtingut un benefici terapèutic previ amb la utilització d'AINE per tractar les lesions concomitants. En el moment de la inclusió, tots els pacients havien de realitzar una activitat física mínima (caminar per superfície plana 25 min diaris) i havien d'haver sofert dolor en el genoll objecte d'estudi durant els darrers 3 mesos.

Foren exclosos de l'estudi els pacients que presentaven malalties concomitants o que havien rebut tractaments que podien interferir en l'avaluació de l'eficàcia. Tampoc no s'incloueren dones embarassades.

Es realitzà un seguiment dels pacients durant 3 mesos, i les avaluacions es feren els dies 0, 15, 30, 60 i 90 (visites 1, 2, 3, 4 i 5, respectivament). S'establí la línia basal en el dia 0, dia previ a l'inici del tractament.

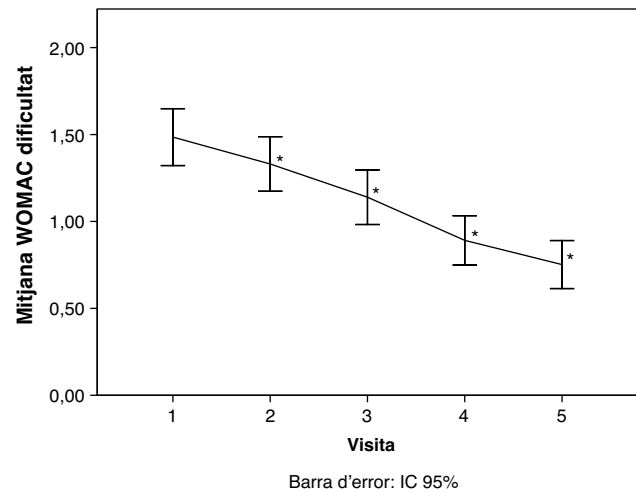
La valoració clínica de la funcionalitat articular es realitzà mitjançant l'escala Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), que avalua de 0 (nul) a 4 (extrem) el dolor, la rigidesa i la dificultat en l'execució de diverses activitats quotidianes. El dolor articular s'avaluà mitjançant una escala analògica visual (EAV) de 10 centímetres. També es valorà en una escala de 0 a 4 l'opinió del metge i el pacient sobre l'eficàcia i la tolerància del tractament (essent 0 la pitjor avaluació possible i 4 la millor).

S'anàlitzà l'anàlisi estadística dels diferents paràmetres al llarg de les visites mitjançant ANOVA de mesures repetides (comparacions dos a dos respecte a la primera visita amb correcció de Bonferroni) i test de Wilcoxon dels rangs amb signe per a dades no paramètriques. Es considerà el valor de  $p < 0,05$  com estadísticament significatiu.

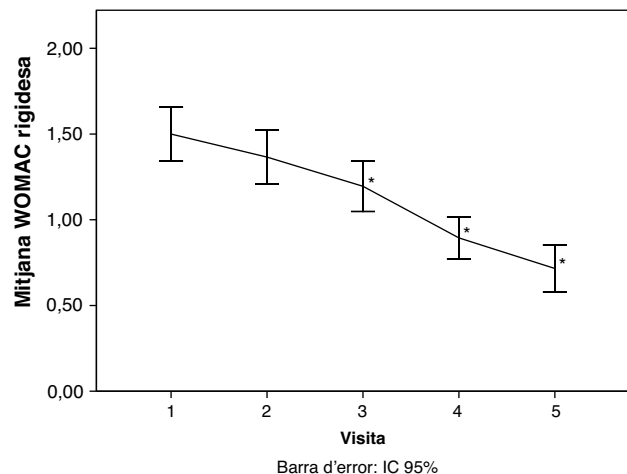
L'assaig es dugué a terme seguint les normes nacionals i internacionals, com la Declaració d'Helsinki, en la darrera revisió, les Bones Pràctiques Clíniques (BPC) i els requisits reguladors pertinents.

## Resultats

L'anàlisi descriptiva de l'escala de WOMAC (figs. 1 i 2), en els components d'incapacitat funcional i rigidesa, mostra un descens progressiu a partir de la visita inicial. La incapacitat funcional mostra diferències estadísticament significatives ( $p < 0,01$ ) a partir dels 15 dies de tractament (segona visita) (valor mitjà WOMAC dificultat = 1,33) respecte a la primera visita (1,49). I el component de rigidesa es estadísticament significatiu a partir del mes de tractament (tercera visita) (valor mitjà de WOMAC rigidesa d'1,50 a la visita 1 enfront l'1,20 a la visita 3). En ambdós casos les diferències respecte a la primera visita es mantenen fins al final del tractament.



**Figura 1** Evolució del valor mitjà de l'escala WOMAC incapacitat funcional (dificultat) i interval de confiança del 95%. Diferències estadísticament significatives (\* $p < 0,01$ ) per a les comparacions dos a dos respecte a la primera visita (mètode de Bonferroni).

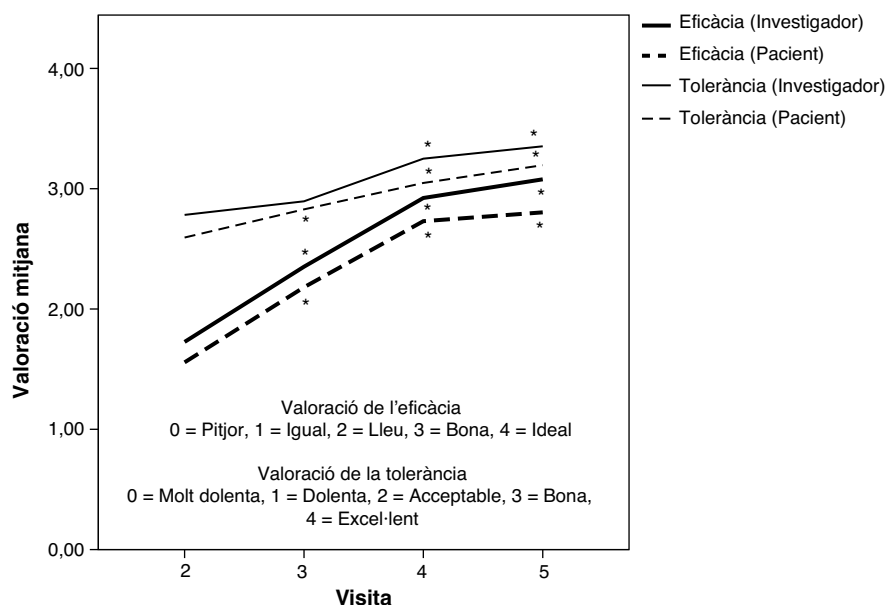


**Figura 2** Evolució del valor mitjà de l'escala WOMAC Rigidesa i interval de confiança del 95%. Diferències estadísticament significatives (\* $p < 0,01$ ) per a les comparacions dos a dos respecte a la primera visita (mètode de Bonferroni).

**Taula 1** Estadística descriptiva de l'escala analògica visual (EAV)

	Visita				
	1	2	3	4	5
Mitja	5,32	4,90*	4,22*	3,53*	3,03*
Mitjana	5,50	5,00	4,50	3,75	2,75
Desviació estàndard	1,63	1,64	1,86	1,98	2,06
N	107,00	107,00	105,00	104,00	102,00

Diferències estadísticament significatives (\* $p < 0,01$ ) per a les comparacions dos a dos respecte a la primera visita (mètode de Bonferroni).



**Figura 3** Evolució del valor mitjà de l'eficàcia i la tolerància del tractament valorats per l'investigador i pel pacient. Comparacions dos a dos respecte a la segona visita (mètode de Bonferroni, \* $p < 0,01$ ).

L'evolució de l'EAV al llarg de les visites es resumeix a la taula 1. S'observa una disminució estadísticament significativa ( $p < 0,01$ ) del dolor articular a partir de la segona visita (15 dies de tractament) respecte al valor inicial, i es manté el descens progressivament i significativament fins a la cinquena visita.

La figura 3 mostra la tendència dels valors d'eficàcia i tolerància al llarg de les visites successives segons l'opinió del metge i el pacient. La valoració mitjana de l'eficàcia augmentà amb el temps, tant per part del metge (valor mitjà d'eficàcia d'1,73 a la segona visita enfront al 3,08 de la cinquena visita) com per part del pacient (valor mitjà d'eficàcia d'1,56 a la segona visita enfront al 2,8 de la cinquena visita). Els valors d'eficàcia presentaren diferències estadísticament significatives ( $p < 0,01$ ) respecte a la segona visita en cada una de les visites successives.

Des de l'inici del tractament, el metge i el pacient van valorar positivament la tolerància general a nivell digestiu i organolèptic (el valor mitjà de tolerància a la segona visita fou de 2,78 per l'investigador i de 2,59 pel pacient). Aquesta valoració millorà amb el temps, i presentà diferències significatives estadísticament, en el cas dels pacients a partir de la tercera visita respecte a la segona, i en el cas dels metges a partir de la quarta (30 i 60 dies, respectivament).

## Discussió

Aquest estudi pilot és el primer realitzat en humans que ha utilitzat un nombre elevat de pacients per avaluar l'efecte de l'AH oral combinat amb l'CH en la funcionalitat articular d'individus que practiquen activitat física diària i que sofreixen artrosi de genoll.

L'HC administrat per via oral s'absorbeix i es distribueix en els cartílags articulars<sup>9</sup> i ha demostrat que és eficaç com a condroprotector<sup>10-12</sup>. Un estudi realitzat per Arquer i Pujol<sup>11</sup>, del Centre d'Alt Rendiment de Sant Cugat, a Catalunya, valorà l'efecte de la ingesta de 10 g diaris d'un suplement a base d'HC, amb magnesi i vitamines del grup B, sobre el dolor articular de 20 individus actius d'entre 50 i 70 anys d'edat, durant 16 setmanes; s'observà que els subjectes mostraven una millora subjectiva i objectiva, millora de mobilitat i absència de dolor. També, Ribas i Molinero<sup>1</sup>, de l'Escola de Medicina de l'Educació Física i l'Esport de la Universitat de Barcelona, van estudiar l'efecte de la ingesta durant 6 mesos de 10 g diaris d'HC amb vitamines i magnesi, sobre el gruix del cartílag articular de 26 esportistes sans d'alt nivell, a través d'ecografies, i s'observà un augment del gruix del cartílag de les articulacions escapulohumeral i femorotibial del grup tractat, mentre que en el grup control no s'observà cap increment. Recentment, Trc<sup>17</sup>, del departament de Traumatologia de l'Hospital Universitari Brno de Praga, ha demostrat l'acció clínica de l'HC en un estudi aleatoritzat, doble cec, comparat amb sulfat de glucosamina, dut a terme amb 100 voluntaris, en què s'observà una millora clara del dolor i dels símptomes, i diferències significatives en els pacients tractats amb HC.

D'altra banda, les primeres evidències de l'absorció i distribució d'un compost d'AH oral van ser descrites el 2004<sup>18</sup>. En aquest treball es demostrà, mitjançant el seguiment d'hialuronat marcat amb un isòtop radioactiu del tecneci, l'acumulació d'AH en teixit connectiu de rates i gossos. Aquests resultats van ser recolzats per estudis posteriors<sup>13-15</sup>.

Els nostres resultats mostren que el tractament combinat d'AH i HC en individus amb gonartrosi que realitzen activitat física diària millora la capacitat funcional i la rigidesa

dels pacients, cosa que implica que experimenten menor dificultat a l'hora de realitzar exercicis físics suaus i tasques quotidianes. També ha estat eficaç en la reducció del dolor articular. L'evolució al llarg de les diferents visites del valor mitjà de totes les avaluacions d'eficàcia (escales WOMAC, EAV, valoració per part de l'investigador i del pacient) indica una clara millora, ja a partir dels primers 30 dies de tractament, i és significativa estadísticament en tots els paràmetres valorats (tant els que fan referència a la funcionalitat i rigidesa articular i la qualitat de vida com els relacionats amb el dolor). Aquesta millora es manté de forma significativa estadísticament ( $p < 0,01$ ) en tots els paràmetres fins al final de l'estudi. La tolerància al tractament fou acceptable des de l'inici de l'estudi, i millorà de forma significativa en les visites finals.

Això corrobora els resultats de l'estudi pilot publicat per Kalman et al.<sup>16</sup>, en què mostren que la suplementació diària amb AH millora diversos marcadors de qualitat de vida d'adults amb OA de genoll. També confirma els resultats dels estudis duts a terme per Arquer i Pujol<sup>11</sup>, Ribas i Molinero<sup>1</sup> i Trc<sup>17</sup>, comentats anteriorment, en què es va administrar HC oral.

Tanmateix, els estudis més recents sobre el tractament de l'OA es realitzen amb altres condroprotectors orals. Així, Wildi et al.<sup>19</sup> dugueren a terme un estudi en què s'administrà diàriament durant 6 mesos sulfat de condroitina a pacients amb OA i s'observà, mitjançant ressonància magnètica, una disminució de la pèrdua de cartílag, tot i que no van millorar els símptomes, la sinovitis ni les lesions òssies. També Matsuno et al.<sup>20</sup> estudiaren els efectes d'administrar durant 3 mesos una combinació de glucosamina-condroitina-quercetina sobre les propietats del líquid sinovial en pacients amb OA i observaren millores en el dolor i en la capacitat de caminar i pujar i baixar escales, sense que s'observessin diferències en les imatges de raigs X ni en la quantitat total de líquid sinovial després de la suplementació. Altres revisions i metaanàlisis recents corroboren aquestes dades del sulfat de condroitina com a tractament farmacològic en casos d'OA<sup>21</sup>.

En l'estudi que ens ocupa, atès que les dades es refereixen a pacients amb artrosi i vida activa que havien practicat esport, el tractament podria aplicar-se també a esportistes, donat que aquest suplement d'AH i HC contribuiria en gran mesura al tractament i a la prevenció de lesions cartilaginoses, perquè augmenta la massa cartilaginosa<sup>1</sup> que disminueix en determinades àrees en individus que practiquen esport de forma continuada, i sense efectes secundaris associats per tractar-se d'un suplement nutricional. Caldrien estudis posteriors amb esportistes professionals en actiu per poder extrapolar el benefici terapèutic articular i funcional obtingut en aquest estudi pilot, en casos de lesions articulars no artròsiques, i també fóra interessant fer estudis posteriors comparant el producte d'estudi amb altres condroprotectors orals utilitzats a base de sulfats de condroitina i glucosamina, que també estan donant bons resultats<sup>7,8</sup>, per veure si existeixen diferències entre ells.

Podem concloure que la ingesta diària d'un suplement nutricional d'AH i HC ajuda els adults amb problemes articulars a mantenir una activitat física regular i podria pro-

porcionar a grups de població més jove un complement eficaç en el tractament de traumatismes esportius. A més, també ha quedat demostrada la seguretat i la tolerància d'aquesta nova associació de condroprotectors orals.

## Conflicte d'interessos

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interessos.

## Agraïments

Agraïm la col·laboració en el treball al Dr. Eladio Díaz Peña, que fou un dels impulsors del projecte i no pogué acompanyar-nos a finalitzar-lo com autor, i a Luisa Varela Sende, que ens permeté disposar de dades bibliogràfiques i bioestadístiques per a dur a terme aquest estudi.

## Bibliografia

- Ribas JL, Molinero O. Efecto de los hidrolizados de gelatina en la prevención de las lesiones en deportistas. *Archivos de Medicina del Deporte*. 1998;15:277-2.
- Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Therapeutic targets in osteoarthritis: from today to tomorrow with new imaging technology. *Ann Rheum Dis*. 2003;62 Suppl 2:ii79-82.
- Pavelka K, Trc T, Karpas K, Vitek P, Sedlackova M, Vlasakova V, et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary endpoints at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum*. 2007;56:4055-64.
- Newman NM, Ling RS. Acetabular bone destruction related to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1985;2:11-4.
- Reginster JY, Gillet V, Bruyere O, Henrotin Y. Evidence of nutritional effectiveness in the treatment of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2000;2:472-7.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effect of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357:251-6.
- Moller I, Perez M, Monfort J, Benito P, Cuevas J, Perna C, et al. Effectiveness of chondroitin sulphate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *C. Epub@2010 Maig 10: S32-S40. Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18 Suppl 1:S32-40.
- Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, 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*. 2010;69:1459-64.
- Oesser S, Adam M, Babel W, Seifert J. Oral administration of (14)C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *J Nutr*. 1999;129:1891-5.
- Zuckley L, Angelopoulou KM. Collagen hydrolysate improves joint function in adults with mild symptoms of osteoarthritis of the knee. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:S153-4.
- Arquer A, Pujol P. Ejercicio físico en la tercera edad (Efecto de un suplemento dietético sobre la movilidad articular). *Revista Española de Medicina de la Educación Física y el Deporte*. 1996;5:121-8.

12. Adam M. Welche Wirkung haben gelatinepräparate? Therapiewoche. 1991;38:2456-61.
13. Balogh L, Polyak A, Mathe D, Kiraly R, Thuroczy J, Terez M, et al. Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs. *J Agric Food Chem*. 2008;56:10582-93.
14. Bergin BJ, Pierce SW, Bramlage LR, Stromberg A. Oral hyaluronan gel reduces postoperative tarsocrural effusion in the yearling Thoroughbred. *Equine Vet J*. 2006;38:375-8.
15. Huang SL, Ling PX, Zhang TM. Oral absorption of hyaluronic acid and phospholipids complexes in rats. *World J Gastroenterol*. 2007;13:945-9.
16. Kalman DS, Heimer M, Valdeon A, Schwartz H, Sheldon E. Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutr J*. 2008;7:3.
17. Trc T, Bohmova J. Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen (EHC) vs. glucosamine sulphate (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). *Int Orthop*. 2011;35:341-8.
18. Schauss AG, Balogh L, Polyak A, Mathe D, Kiraly R, Janoki G. Absorption, distribution and excretion of <sup>99m</sup>Technecium labeled hyaluronan after single oral doses in rats and beagle dogs. *FASEB J*. 2004;18:A150-A151. [abstract 129.4].
19. Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bassette L, Morin F, 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*. 2011;70:982-9.
20. Matsuno H, Nakamura H, Katayama K, Hayashi S, Kano S, Yudoh K, et al. Effects of an oral administration of glucosamine-chondroitin-quercetin glucoside on the synovial fluid properties in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2009;73:288-92.
21. Uebelhart D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16 Suppl 3:S19-21. Epub@2008 Jul 31:S19-S21.