

## Glucosamine Sulfate와 Chondroitin Sulfate의 골관절염 치료 효과

고려대학교 의과대학 류마티스내과

이 영 호 · 지 종 대 · 송 관 규

= Abstract =

### Glucosamine Sulfate and Chondroitin Sulfate for the Treatment of Osteoarthritis

Young Ho Lee, Jong Dae Ji, Gwan Gyu Song

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, College of Medicine,  
Korea University, Seoul, Korea*

Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis often associated with morbidity, disability, functional impairment and impaired quality of life. A new perspective in OA management is to delay disease progression by modifying joint structure. Glucosamine sulfate (GS) and chondroitin sulfate (CS) have attracted a lot of interest as a specific drug for OA. Glucosamine is a constituent of glucosaminoglycans in cartilage matrix and synovial fluid and is involved in cartilage formation. Chondroitin sulfate (CS) belongs to the glycosaminoglycan group and is a major component of the articular cartilage. The meta-analyses have shown that GS (but not glucosamine hydrochloride) and CS have small-to-moderate symptomatic efficacy in OA. With respect to the structure-modifying effect, there is some evidence that GS and CS may interfere with structural progression of OA.

---

**Key Words:** Glucosamine, Chondroitin, Osteoarthritis

---

< 접수일 : 2008년 8월 29일, 심사통과일 : 2008년 9월 4일 >

※통신저자 : 이 영 호

서울시 성북구 안암동 5가 1번지  
고려대학교 의과대학 류마티스내과

Tel : (02) 920-5645, Fax : (02) 922-5974, E-mail : lyhcgh@korea.ac.kr

## 서 론

골관절염은 가장 흔한 관절염으로 노인에서 만성 장애의 주요한 원인이다 (1). 비스테로이드 항염제 (Nonsteroidal anti-inflammatory drug)가 골관절염 치료로 자주 사용되나 위장관과 심혈관계의 심각한 부작용을 초래할 수 있고 관절염 증상완화 이외에 연골 보호 효과는 없다. 골관절염의 치료를 위해서는 관절염 증상뿐만 아니라 연골손상의 진행을 막거나 완화시킬 수 있는 약물이 요구된다.

Glucosamine과 chondroitin은 골관절염 증상치료에 효과가 있다고 알려져 왔으며 연골보호효과에 대한 여러 연구들이 있었다 (2,3). Glucosamine은 연골과 관절액에 존재하는 aminosaccharide로 연골의 glycosaminoglycan 체인합성과 aggrecan과 다른 proteoglycans 합성의 기질로 작용한다. Aggrecan은 친수성이 있어서 aggrecan의 합성 증가는 골관절염에 좋은 효과를 야기한다 (4). Glucosamine sulfate (GS)는 연골세포와 활막세포에서 prostaglandin E2 합성을 감소시키고 superoxide radicals의 생성, lysosomal enzyme의 활성화와 유발성 nitric oxide 합성을 억제하여 항염작용을

보인다. GS는 proteoglycans 합성을 촉진하고 stromelysin, collagenase등의 분해성 (catabolic) 효소의 작용을 억제한다. Glucosamine은 치료효과는 주로 항 분해성 작용 때문이며 GS는 glucosamine hydrochloride (GH)보다 더 강한 효과를 보인다 (5,6). Chondroitin sulfate (CS)는 연골, 뼈, 피부, 인대와 건 등의 교원조직의 세포외 기질의 주요성분으로 관절연골의 aggrecan에서 CS는 osmotic swelling 압력을 만들어서 기질을 확대하고 콜라겐망을 형성한다. CS는 항염작용, proteoglycan 합성촉진과 연골기질의 손상과 연골세포를 죽이는 proteolytic enzyme을 억제하여 분해성 작용을 억제한다 (7).

### Glucosamine의 골관절염 증상에 대한 치료효과

Glucosamine의 골관절염의 치료에 대한 많은 연구가 있어왔다. 이들 연구들을 종합한 최근의 메타분석은 glucosamine이 골관절염의 증상치료에 효과가 있음을 보여주었다(effect size (ES) 0.35, 95% confidence interval (CI) 0.14~0.56) (2). 효과크기 (ES)는 0.2, 0.5와 0.8을 각각 소, 중, 대의 효과크기로 본다. 가장 최근에 시행된 Vlad et al에 의한 연구에서 glucosamine

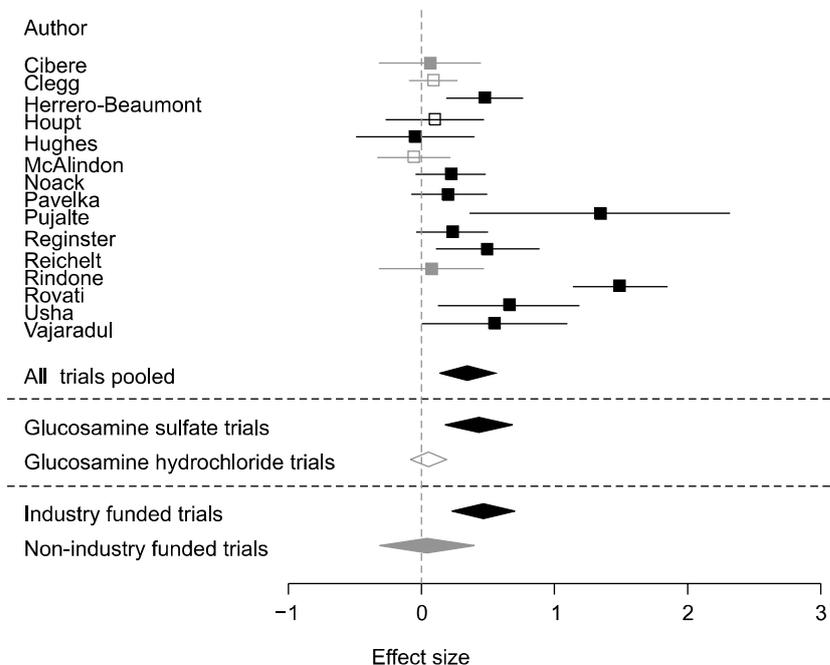


Fig. 1. Meta-analysis on the symptomatic efficacy of glucosamine in osteoarthritis.

종류에 따라 GS와 GH로 나누어 분석하였을 때 GS는 골관절염 증상완화에 의미있는 효과가 있었으나 (ES 0.44, 95% CI 0.18~0.80) GH는 유의한 효과를 보이지 못했다(ES 0.06, 95% CI -0.08~0.70) (그림 1). 또한 제약회사 지원에 따른 연구를 나누어 분석하였을 때 제약회사가 지원한 연구는 치료효과가 있었으나(ES 0.47, 95% CI 0.24~0.70) 그렇지 않은 연구는 glucosamine의 치료효과를 보이지 못했다(ES 0.05, 95% CI -0.32~0.41).

그러나 Vlad 등의 연구결과 해석에서 주의해야 할 점은 제약회사 지원연구가 일반적으로 효과 있는 결과를 보이는 편견이 있을 수 있으나 반드시 제약회사 지원이 연구결과의 신뢰성에 영향을 미치는 것은 아니라는 것이다 (8,9). 왜냐하면 제약회사 지원이 연구계획 및 설계와 질에 영향을 미칠 수 있는데 제약회사의 경우 경험 있는 연구자가 연구에 영향을 줄 수 있는 교란요소들을 피할 수 있는 연구설계를 더 잘할 수 있고 임상연구의 원칙들을 따르게 되어 있으므로 연구의 질을 높일 수 있는 장점이 있기 때문이다. GS는 골관절염 치료 효과가 있으나 GH는 효과가 없었는데 다른 메타연구에서도 Rottapharm

(Italy) 제약회사에서 만든 GS 1,500 mg (once daily)가 다른 GS 보다 더 효과적임을 보여서 glucosamine의 성분차이가 골관절염 치료 효과에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다 (10). 종합하면 모든 glucosamine이 골관절염 치료 효과가 있는 것은 아니며 GS는 골관절염의 증상 치료에 효과가 있으나 GH는 효과가 없었다.

최근 2개의 glucosamine에 대한 대규모 연구는 glucosamine에 대한 새로운 정보를 주었다 (11,12). NIH 지원으로 미국에서 이루어진 Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT) 연구는 GH (500 mg tid)와 chondroitin sulfate (CS) (400 mg tid)와 위약을 6개월 동안 사용하여 골관절염의 치료효과를 연구하였다. GH와 CS는 위약과 비교하여 무릎통증을 의미 있게 감소시키지 못했다. 그러나 중증도나 중증의 통증이 있는 환자에서는 GH와 CS를 같이 사용한 군이 위약보다 의미 있게 효과가 있었다 (79.2% vs. 54.3%, p=0.002) (11). 유럽에서 시행된 다른 Glucosamine Unum In Die Efficacy (GUIDE) 연구는 GS (1500 mg once daily)와 acetaminophen (3,000 mg/day) 와 위약을 6개월 동안 사용하여 골관절염 치

**Table 1.** Characteristics of individual studies on the structural efficacy of glucosamine sulfate and chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis

Study <sup>Ref</sup>	Dose	Age*		Sex (%)		BMI (kg/m <sup>2</sup> )		Drop rate (%)		Numbers		Follow-up period	Variables analyzed	ITT analysis	Quality score
		OA	C	OA	C	OA	C	OA	C	OA	C				
Pavelka et al. 2002 <sup>14</sup>	GS 1,500 mg once a day	61.2 (7.3)	63.5 (6.9)	80 (79)	77 (76)	25.7 (2.1)	25.7 (1.8)	34.6	45.5	101	101	3 yrs	Minimum JSN Severe narrowing	Yes	5
Reginster et al. 2001 <sup>13</sup>	GS 1,500 mg once a day	66.0 (8.1)	65.5 (7.5)	79 (75)	83 (78)	27.3 (2.6)	27.4 (2.7)	33.0	35.8	106	106	3 yrs	Minimum JSN, Mean JSN Severe narrowing	Yes	5
Kahan et al. 2006 <sup>20</sup>	CS 800 mg once a day	NA	NA	68	68	NA	NA	30.1	25.6	309	313	2 yrs	Mean JSN	Yes	NA
Michel et al. 2005 <sup>21</sup>	CS 800 mg once a day	62.5 (9.1)	63.1 (10.7)	76 (51)	78 (52)	27.7 (5.2)	28.1 (5.5)	26.6	27.3	150	150	2 yrs	Minimum JSN, Mean JSN	Yes	5
Uebelhart-1 et al. 2004 <sup>23</sup>	CS 800 mg 2 periods of 3 m during 1 yr	63.2 (9.1)	63.7 (8.1)	79.6	82.1	NA	NA	28.3	31.6	60	60	1 yr	Minimum JSN, Mean JSN	Yes	3
Uebelhart-2 et al. 1998 <sup>22</sup>	CS 400×2 mg a day	60.13	5.711	47.8	56.5	NA	NA	8.7	8.7	23	23	1 yr	Minimum JSN, Mean JSN	No	3

Ref: Reference, OA: Rheumatoid arthritis, C: Control, ITT: Intention-to-treat, GS: Glucosamine sulfate, CS: Chondroitin sulfate, NA: Not available, JSN: Joint space narrowing

\*Mean (Standard deviation)

료효과를 비교하였다. GS는 GAIT 연구에서와는 달리 위약에 비해 Lequesne Algo-Functional index와 OARSI responder index를 의미 있게 호전시켜 치료 효과를 보였다 (12).

위 두 연구의 결과들이 차이가 있어서 고려해야 할 사항이 있다 (8). 첫째, 북미에서 glucosamine은 건강보조식품으로 판매되고 있으나 유럽에서는 치료 약으로 처방 되어 사용된다. 따라서 glucosamine은 유럽에서 엄격히 제조와 판매에서 약으로 관리되고 있으나 북미에서는 glucosamine의 용량이나 순도 등이 약만큼 엄격히 통제되지 않은 건강보조식품으로 사용된다. 둘째, glucosamine 연구에서 대부분의 효과 없음을 보이는 연구는 GH (500 mg tid)를 사용하였고 효과를 보인 대부분의 연구는 GS (1500 mg once daily)를 사용하였다. GAIT 연구에서는 GH를 사용하였고 치료효과를 보이지 못했으나 CS를 같이 사용한 일부의 그룹에서는 효과를 보였

고 GUIDE연구에서는 GS를 사용하였고 치료효과를 보였다. GAIT연구에서 보여진 대부분의 효과는 CS를 같이 사용했을 때 나타났다. 이는 sulfate가 glucosamine 효과발현에 중요한 역할을 할 가능성을 시사하며 향후 glucosamine을 sulfate와 같이 사용하여 효과가 나타난 것인지에 대한 연구가 필요하다. 셋째, 일반적으로 무릎 골관절염 연구에서 위약효과는 30% 정도인데 GUIDE 연구에서는 위약효과가 30% 정도이었으나 GAIT연구에서는 60.1%로 높았다. GAIT연구에서 높은 위약효과의 이유와 의미는 뚜렷하지 않았다.

### Glucosamine의 연골보호효과

Glucosamine의 연골보호 효과에 대한 연구는 1년과 3년째 무릎관절 엑스레이로 관절강 넓이를 측정 한 2개의 무작위 이중 맹검 위약 대조군 연구가 있

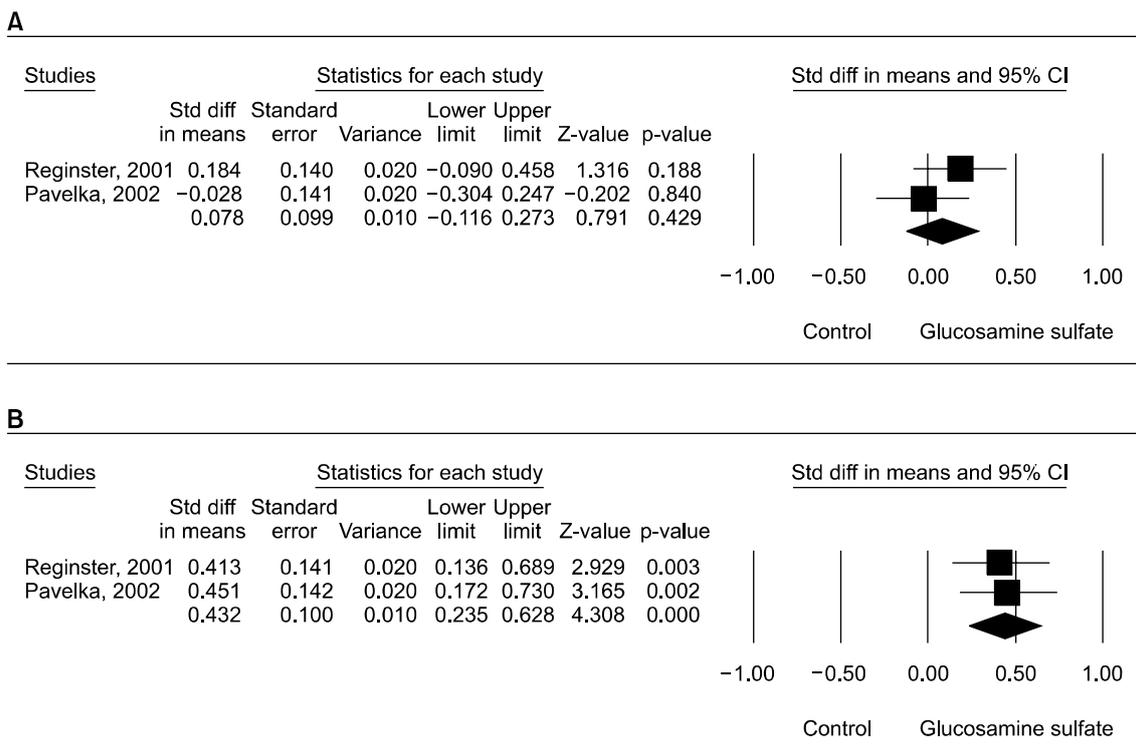


Fig. 2. Standard difference in means and 95% CI of individual studies and pooled data for structural effect of glucosamine sulfate on minimum JSN of knee OA at follow-up period of 1 yr (A) and 3 yrs (B).

다 (표 1) (13,14). 첫 번째 연구에서 106명의 위약군은 3년 후 평균 관절강 넓이가 의미있게 좁아졌으나 (-0.31 mm, 95% CI=-0.48~-0.13) 106명의 GS치료군에서는 의미있는 관절강 넓이의 변화가 없었다 (-0.06 mm, 95%=-0.22~0.09). 두 번째 연구에서도 위약군의 경우 3년 후 관절강 넓이가 의미있게 좁아졌으나(-0.19 mm, 95% CI=-0.29~-0.09) GS 치료군에서는 의미있는 관절강 넓이의 변화가 없었다(0.04 mm, 95%=-0.06~0.14). GS를 3년간 복용한 후에는 연골보호 효과를 보였으나 1년 복용후의 관절강 넓이의 비교에서는 의미있는 연골보호 효과가 관찰되지 않았다(표 1) (그림 2).

### Glucosamine의 안전성

Glucosamine의 안정성에 대한 체계적 고찰에서 1,486명의 환자에서 7명이 glucosamine과 연관된 부작용으로 glucosamine을 끊었고 48명이 부작용을 보고하였다 (15). 1208명의 환자를 대상으로 한 연구에서 12%가 부작용을 보고하였으나 대개 경미하였고 주로 설사, 속쓰림 등 위장관 증상이었고, glucosamine을 끊은 후 모두 호전되었다 (16). Glucosamine 여러 연구에서 부작용은 6~16% 보고하였으나 대조군에서는 10~25%, NSAID군에서는 16~42% 보고하여 glucosamine의 부작용은 위약과 비교하여 유의한 차이가 없었다. 동물실험에서 glucosamine이 인슐린 저항성 증가와 혈당을 상승시키므로 인간에서도

glucosamine이 혈당대사 이상과 인슐린 저항성을 증가시킬 가능성이 제시되었으나 과학적 고찰연구를 통해 이런 가능성은 배제되었다 (17). 사람을 대상으로 고용량의 glucosamine 을 주사하였으나 동물실험에서 나타난 인슐린 저항성, 분비 등의 이상소견은 나타나지 않았다. 단기와 장기간의 위약대조군 연구에서도 정상인 뿐만 아니라 당뇨병 환자에서도 glucosamine은 혈당대사에 이상을 초래하지 않았고 공복혈당수치도 증가시키지 않았다.

### Chondroitin sulfate의 골관절염 증상에 대한 효과

CS의 골관절염 치료에 대한 많은 연구가 있어왔다. 이들 연구들을 종합한 메타분석은 CS가 골관절염의 증상 치료에 효과가 있음을 보여주고 있다(ES -0.75, 95% CI -0.99~-0.50) (18). 그러나 Intention- to-treat 분석과 200명 이상을 대상으로 한 최근 세연구들의 메타분석에서 CS는 의미 있는 증상 완화효과를 보이지 않았다(ES -0.03, 95% CI -0.13~-0.07) (19-21). CS의 골관절염 치료 효과에 대한 최근의 연구결과들은 이전의 결과와 다른 경향을 보이므로 향후 CS의 골관절염 치료 효과에 대한 연구가 더 필요하다.

### Chondroitin sulfate의 연골보호작용

CS의 골관절염 연골보호 효과에 대한 여러 연구가 있었다 (표 1) (20,21,22,23). CS를 2년간 복용한

**Table 2.** Meta-analysis of the structural effects of glucosamine sulfate and chondroitin sulfate on cartilage in osteoarthritis

Drug	Group	No. of Studies	Test of association			Test of heterogeneity			
			Std diff in means	95% CI	p-val	Model	Q	p-val	I2
Glucosamine sulfate	Follow-up for 1 yrs	2	0.078	-0.116~0.273	0.429	F	1.14	0.284	12.7
	Follow-up for 3 yrs	2	0.432	0.235~0.628	0.000	F	0.03	0.848	0
	JSN>0.5 mm	2	0.361*	0.204~0.640	0.000	F	0.05	0.810	0
Chondroitin sulfate	Minimum JSW	3	0.317	0.136~0.497	0.001	F	2.14	0.342	6.9
	Mean JSW	4	0.236	0.148~0.386	0.000	F	0.07	0.995	0
	Follow-up for 1 yrs	2	0.295	0.000~0.590	0.050	F	0.00	0.965	0
	Follow-up for 2 yrs	2	0.261	0.131~0.392	0.000	F	0.02	0.864	0

\*Odds ratio

F: fixed effect model, R: random effect model, JSW: Joint space width, JSN: Joint space narrowing

군이 위약군에 비해 작지만 의미 있는 연골보호 효과를 보였다(ES 0.317, 95% CI 0.136 to 0.497,  $p=0.001$ ). 그러나 GS 와 마찬가지로 CS를 1년 복용 후의 비교에서는 의미 있는 연골보호 효과가 관찰되지 않았다 (표 2).

### Chondroitin sulfate의 안전성

CS 복용초기에 드물게 오심, 설사 등의 위장관 증상이 보고되었으나 CS의 부작용은 거의 없으며 안전한 것으로 알려졌다. 12개의 위약대조군 연구들의 메타분석에서 부작용의 상대위험도는 0.99 (95% CI 0.76~1.21)이었다 (18,24). 임상연구에서 CS와 다른 약물이나 음식과의 상호작용은 관찰되지 않았으며 검사상의 이상도 없었고 CS의 부작용은 위약과 비교하여 의미있는 차이가 없었다.

### 결 론

유럽류마티스학회와 국제 골관절염연구회(OARSI)의 골관절염 치료 가이드라인은 GS와 CS가 무릎 골관절염 증상 치료에 효과가 있고 연골보호 효과가 있을 수 있어서 골관절염 치료에 사용할 수 있다고 추천하고 있다(높은 수준의 근거, 1A와 추천강도 A) (25,26). 근거들을 종합해보면 GS와 CS는 무릎 골관절염의 증상치리에 효과가 있으며 연골보호에도 효과가 있음을 보인다. 그러나 GS의 골관절염 치료 효과 결과처럼 GH나 건강보조식품으로 판매되는 다른 glucosamine도 같은 치료 효과를 나타낸다고 볼 수는 없다. GS가 약으로 엄격히 관리되고 사용되었을 때 효과가 있었으나 GH는 효과가 없었으며 대부분의 건강보조식품으로 판매되는 glucosamine이 GH이고 glucosamine의 순도, 용량 등이 엄격히 통제관리가 되지 않고 있다. 시중에서 사용되고 있는 14개의 glucosamine 제품의 함량연구에서 glucosamine의 실제함량은 표시용량의 41%에서 101%로 다양하였다 (27). 최근의 CS의 골관절염 치료 효과에 대한 연구들은 이전의 연구 결과와 달리 골관절염 치료 효과가 적거나 없는 결과들을 보여 향후 CS의 골관절염 치료 효과에 대해서 더 연구가 필요하다.

골관절염의 연골보호 작용에 대한 GS와 CS의 연구들은 2년 이상 복용 시 의미있게 연골손상을 줄이는 효과를 보였으나 1년 복용 시에는 연골보호 효과를 보이지 못해서 의미있는 연골보호 효과를 보기 위해서는 GS나 CS를 2년 이상 장기적인 복용이 필요할 수 있을 가능성을 시사한다.

### 참고문헌

- 1) Jinks C, Jordan K, Croft P. Osteoarthritis as a public health problem: the impact of developing knee pain on physical function in adults living in the community: (KNEST 3). *Rheumatology (Oxford)* 2007;46: 877-81.
- 2) Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum* 2007;56:2267-77.
- 3) Bruyere O, Reginster JY. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis. *Drugs Aging* 2007;24:573-80.
- 4) Setnikar I, Cereda R, Pacini MA, Revel L. Antireactive properties of glucosamine sulfate. *Arzneimittelforschung* 1991;41:157-61.
- 5) Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, Calvo E, Sanchez-Pernaute O, Egido J, et al. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:290-8.
- 6) Altman RD, Abramson S, Bruyere O, Clegg D, Herrero-Baumont G, Maheu E, et al. Commentary: osteoarthritis of the knee and glucosamine. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:963-6.
- 7) Bali JP, Cousse H, Neuzil E. Biochemical basis of the pharmacologic action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 31:58-68.
- 8) Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum* 2007;56:2105-10.
- 9) Drenth JP, Verheugt FW. Do COX-2 inhibitors give enough gastrointestinal protection? *Lancet* 2007;369: 439-40.
- 10) Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002946.
- 11) Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell

- JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808.
- 12) Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen TM, Blanco FJ, Benito P, Martin-Mola E, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* 2007;56:555-67.
- 13) Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
- 14) Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113-23.
- 15) Towheed TE, Anastassiades TP. Glucosamine therapy for osteoarthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2294-7.
- 16) Tapadinhas MJ, Rivera IC, Bignamini AA. Oral glucosamine sulphate in the management of arthrosis: report on a multi-centre open investigation in Portugal. *Pharmatherapeutica* 1982;3:157-68.
- 17) Rovati LC, Anfield M, Giacovelli G, Schmid K, Setnikar I. Glucosamine in osteoarthritis. *Lancet* 1999;354:1640-2.
- 18) Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Burgi E, Burgi U, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007;146:580-90.
- 19) Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-8.
- 20) Kahan A. STOPP (Study on Osteoarthritis Progression Prevention): a new two-year trial with chondroitin 4 & 6 sulfate (CS). Accessed at [www.ibsa-ch.com/eular\\_2006\\_amsterdam\\_vignon-2.pdf](http://www.ibsa-ch.com/eular_2006_amsterdam_vignon-2.pdf) on 18 september 2006.
- 21) Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Bignon E, Buehlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779-86.
- 22) Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantraine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 Suppl A:39-46S.
- 23) Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, de Vathaire F, Piperno M, Mailleux E, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:269-76.
- 24) Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007;47:78-83.
- 25) Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137-62.
- 26) Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
- 27) Russell AS, Aghazadeh-Habashi A, Jamali F. Active ingredient consistency of commercially available glucosamine sulfate products. *J Rheumatol* 2002;29:2407-9.