

## مقایسه اثر گلوکز آمین سولفات و گلوکز آمین/متیل سولفونیل متان (MSM) در درمان علایم استئوآرتروز زانو

دکتر علیرضا رمایی<sup>۱\*</sup>، دکتر امیرمسلم علیرضایی<sup>۲</sup>، مهندس ناصر ولایی<sup>۳</sup>

۱. استادیار، گروه روماتولوژی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. دستیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. مربی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** با توجه به شیوع و روند در حال افزایش استئوآرتروز زانو، شکایت بیماران مبتلا از درد زانو و گزارشهایی از تأثیر مثبت گلوکز آمین سولفات و گلوکز آمین/MSM در کاهش درد و ناراحتی بیماران، همچنین کمبودهای موجود در پژوهشهای قبلی، این تحقیق به منظور مقایسه تأثیر گلوکز آمین سولفات و گلوکز آمین/MSM بر میزان درد و علایم مبتلایان به استئوآرتروز زانو مراجعه کننده به یک درمانگاه خصوصی در سال ۱۳۸۷ انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** تحقیق با طراحی کارآزمایی بالینی انجام گرفت. بیماران با سن بیشتر از ۴۰ سال که تشخیص قطعی استئوآرتروز زانو بر اساس معیارهای American College of Rheumatology (ACR) داشتند و نمایه توده بدنی (BMI) بیشتر از ۳۰، سابقه اخیر (یکساله) جراحی زانو و استئوآرتروز ثانویه را نداشتند، پس از مشابه سازی از نظر سن و جنس، وارد مطالعه شدند. شدت علایم بیماران با استفاده از WOMAC index در یک طیف ۰ تا ۹۶ در ابتدا و سپس در انتهای تحقیق، اندازه گیری شد. بیماران به صورت تصادفی در گروههای گلوکز آمین با دوز یک قرص دو بار در روز و گروه گلوکز آمین/MSM با دوز یک قرص دو بار در روز برای مدت شش ماه، درمان شدند. تغییرات میزان درد در هر گروه با آماره ویلکاکسون و بین دو گروه با آزمون من یو ویتنی مورد قضاوت قرار گرفت.

**یافته‌ها:** ۲۷ نفر در گروه گلوکز آمین سولفات و ۲۶ نفر در گروه گلوکز آمین/MSM در تحقیق وارد شدند. بروز عوارض جانبی در دو گروه مشابه بود ( $p < 0/9$ )، شدت درد در بدو ورود به مطالعه و نیز سن، جنس و سایر شاخص‌های مورد بررسی مشابه بودند. کاهش درد در گروه گلوکز آمین سولفات برابر  $27/4 \pm 17/3$  و در گروه گلوکز آمین/MSM برابر  $25/5 \pm 15/7$  بود که در گروه گلوکز آمین حدود  $28/8\%$  و در گروه گلوکز آمین/MSM حدود  $26/1\%$  کاهش نشان می‌داد ( $p < 0/05$ ) ولی میزان کاهش درد بین دو گروه به لحاظ آماری تفاوت معنی داری نداشت ( $p < 0/8$ ).

**نتیجه گیری:** به نظر می‌رسد دو داروی فوق اثر درمانی مشابهی دارند ولی با توجه به قیمت داروها و عوارض احتمالی طولانی مدت آنها، مصرف داروی گلوکز آمین سولفات بهتر از داروی گلوکز آمین/MSM می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** گلوکز آمین سولفات، گلوکز آمین/MSM، استئوآرتروز، درد، WOMAC index، کرایتریای ACR

### مقدمه

O.A به کار می‌رود، شامل استامینوفن، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)، ترامادول، ضددردهای نارکوتیک و داروهای کورتیکواستروئیدی می‌باشند (۳ و ۲). تمام این داروها دارای عوارض جدی و بالقوه هستند؛ به عنوان مثال NSAIDها علاوه بر عوارض گوارشی، روند تخریب مفصل را بدتر می‌کنند (۱ و ۴-۳). بنابراین، گزینه‌های درمانی دیگر همچون گلوکز آمین سولفات، گلوکز آمین/کوندروئیتین و گلوکز آمین/متیل سولفونیل متان (MSM) در درمان این

استئوآرتروز (O.A) شایعترین بیماری مفصلی است که با تخریب پیشرونده غضروف مفصلی مشخص می‌شود (۱). این بیماری یکی از دلایل مهم ناتوانی و ازکارافتادگی در افراد مسن است. درمانهای دارویی که امروزه برای بیماران مبتلا به

\*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر علیرضا رمایی؛ تهران، خیابان کارگر، چهارراه لشگر، خیابان کمالی، بیمارستان لقمان حکیم، بخش روماتولوژی؛ پست الکترونیک: arrajaei@yahoo.com

تنها در موارد ضروری مصرف می‌شد و تعداد قرص‌های مصرف‌شده توسط بیمار بیان می‌شد. بیشترین مقدار مجاز برای مصرف استامینوفن ۳/۲۵ گرم در هفته یعنی یک بسته ده‌تایی قرص استامینوفن در نظر گرفته شد. بیمارانی که بیش از این مقدار استامینوفن مصرف می‌کردند، از مطالعه خارج شدند. در ضمن بیمارانی که همچنان از درد شدید شاکی بودند، مجدداً ویزیت می‌شدند و در صورت شروع درمان جدیدی که احتمال تداخل با نتایج مطالعه داشت، از مطالعه کنار گذاشته می‌شدند. ضمناً بیماران هم از نظر مراجعه در یک دوره زمانی و نیز مراجعه به یک درمانگاه خصوصی، از لحاظ اجتماعی-اقتصادی (socio economic) مشابه بودند.

تعداد نمونه با سطح اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪ و بر اساس مقدار قابل‌انتظار در میزان کاهش درد در مطالعات آزمایشی قبلی، تعداد ۲۶ نفر در هر گروه و جمعاً ۵۲ نفر برآورد شد (۱۶-۱۷ و ۱۴-۱۳). شدت اولیه درد در بیماران با استفاده از WOMAC index اندازه‌گیری شد که بر اساس این شاخص، ۲۴ مورد یا ویژگی بررسی شده و به هر یک نمره ۰ تا ۴ داده می‌شد. بنابراین مقدار آن عددی بین ۰ تا ۹۶ است که ۰ بهترین حالت و ۹۶ بدترین حالت ممکن می‌باشد. برای بیمارانی که در اولین مراجعه علایمی به نفع افسردگی داشتند، به منظور جلوگیری از تداخل افسردگی در نتایج WOMAC index، پرسشنامه SF-36 تکمیل می‌شد که البته هیچ یک از بیماران ما این گونه نبودند.

نمونه‌گیری با روش مراجعه مستمر بوده و بیماران بر حسب معیارهای ورود و خروج و پس از مشابه‌سازی وارد مطالعه شدند و به صورت تصادفی به دو گروه شامل گروه گلوکزآمین سولفات و گلوکزآمین/MSM اختصاص پیدا کردند. در گروه گلوکزآمین سولفات، داروی گلوکزآمین سولفات تهیه شده در کارخانجات enerex کانادا با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز تجویز گردید. در گروه گلوکزآمین/MSM، از ترکیبی واجد ۶۶۶/۷ میلی‌گرم گلوکزآمین سولفات، ۳۳۳/۳ میلی‌گرم MSM، ۱۰۰ میلی‌گرم ویتامین سی و ۳۳/۳ میلی‌گرم سیلیکا تهیه شده در کارخانجات enerex کانادا با دوز یک قرص دو بار در روز استفاده شد.

در پایان مطالعه، درد بیماران با استفاده از WOMAC index اندازه‌گیری شد و در فرم اطلاعاتی دیگری ثبت گردید. در خاتمه تحقیق، داده‌های فرم اطلاعاتی استخراج و ابتدا بررسی شد که آیا موارد حذف نمونه‌ها و عوارض دارویی در دو گروه مشابه هستند یا خیر که این کار با آزمون دقیق فیشر انجام

بیماران مورد استفاده قرار گرفته‌اند. گلوکزآمین علاوه بر این که عوارض جانبی بسیار کمی دارد، روند ترمیم و دوباره‌سازی مایع سنیوویال را افزایش داده و ممکن است سبب افزایش سنتز غضروف نیز گردد؛ همچنین دارای آثار ضدالتهابی و ضدآرتیتری می‌باشد (۵و۶). گلوکزآمین نسبت به داروهای مرسوم مورد استفاده در O.A، هم اثر درمانی بهتر و هم عوارض کمتری داشته است اما در مورد گلوکزآمین/MSM در ایران تحقیقی انجام نشده است و یا لاقبل در دسترس نمی‌باشد ولی در مطالعاتی که در کشورهای دیگر انجام شده، نشان داده شده است که درمان ترکیبی در مقایسه با گلوکزآمین تنها اثر سریعتری روی درد و التهاب داشته است. با توجه به این پیشینه، شیوع بالای استئوآرتیتریت زانو و افزایش بیماری با افزایش سن، به منظور مقایسه دو داروی گلوکزآمین سولفات و گلوکزآمین/MSM، این تحقیق روی مبتلایان به استئوآرتیتریت زانو مراجعه‌کننده به درمانگاه روماتولوژی در سال ۱۳۸۷ انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

تحقیق با طراحی کارآزمایی بالینی از نوع sequential matched randomized control clinical trial انجام گرفت. برای انجام این مطالعه، افراد بالای ۴۰ سال مبتلا به O.A زانو که در یک ماه قبل از پژوهش از ترکیبات دارویی مورد مطالعه استفاده نکرده بودند و موافقت کتبی و آگاهانه خود را برای همکاری با طرح اعلام نموده بودند، وارد پژوهش شدند. تشخیص O.A زانو براساس معیارهای American College of Rheumatology (ACR FC I,II,III) انجام گرفت که حداقل می‌بایست شش ماه مبتلا باشند. بیمارانی که نمایه توده بدنی (Body Mass Index: BMI) بیشتر از ۳۰ داشتند، سابقه اخیر (یک‌ساله) جراحی روی زانو را ذکر می‌کردند و کلیه موارد استئوآرتیتریت ثانویه از مطالعه خارج شدند. بیمارانی که در طول مطالعه به هر دلیل اعم از ایجاد عوارض دارویی یا خودسرانه مصرف دارو را قطع می‌کردند با ثبت موارد، از مطالعه خارج می‌شدند. مصرف حداقل ۸۰٪ داروها توسط بیماران لازم بود و بیمارانی که کمتر از این مقدار دارو مصرف کرده بودند، همچنین بیمارانی که در طول مطالعه مقادیر زیاد از داروهای مسکن مصرف کرده بودند، از مطالعه خارج شدند. در طول مدت مداخله، بیمار جهت کنترل درد در صورت لزوم می‌توانست از استامینوفن استفاده کند (PRN) و اجازه استفاده از داروهای دیگری مانند NSAIDs یا ترامادول، به عنوان ضددرد، نداشت. استامینوفن

گلوکزآمین/MSM ۶ نفر مرد و ۲۰ نفر زن بودند. به این ترتیب به غیر از معیارهای ورود و خروج که در افراد دو گروه مشابه بودند، نمونه‌های دو گروه به لحاظ سن و جنس نیز مشابه بودند.

شدت درد بیماران برحسب زمان‌های مورد بررسی در جدول ۱ ارایه گردیده و نشان می‌دهد که براساس WOMAC index، در ابتدای مطالعه روی ۲۷ نفر بیماران گروه گلوکزآمین سولفات برابر  $38/5 \pm 7/9$  و در ۲۶ نفر بیماران گروه گلوکزآمین/MSM برابر  $34/5 \pm 7/6$  بود و آزمون من یو ویتنی نشان داد که دو گروه بر اساس شدت درد در ابتدای مطالعه مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. میزان تغییرات شدت درد در گروه گلوکزآمین سولفات برابر  $27/4 \pm 17/3$  بود که حدود  $28/8\%$  کاهش نشان می‌دهد و آزمون ویلکاکسون نشان داد که این کاهش شدت درد در گروه گلوکزآمین سولفات به لحاظ آماری معنی‌دار است ( $p < 0/05$ ). میزان تغییرات شدت درد، در گروه گلوکزآمین/MSM برابر  $25/5 \pm 15/7$  بود که حدود  $26/1\%$  کاهش نشان می‌دهد و آزمون ویلکاکسون نشان داد که این کاهش میزان درد، در گروه گلوکزآمین/MSM به لحاظ آماری معنی‌دار است ( $p < 0/05$ ). آزمون من یو ویتنی نشان داد که میزان کاهش شدت درد در دو گروه درمانی مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نیست ( $p < 0/8$ ).

جدول ۱- توزیع مبتلایان به استئوآرتروز زانو بر حسب شدت درد

گروه درمانی	شدت درد	
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه
گلوکزآمین سولفات	$38/5 \pm 7/9$	$21/3 \pm 8/04$
گلوکزآمین/MSM	$34/5 \pm 7/6$	$25/5 \pm 15/7$

توزیع بیماران بر حسب میزان کاهش شدت درد به تفکیک گروه درمانی در جدول ۲ ارایه شده است و نشان می‌دهد که دو گروه از لحاظ کاهش شدت درد مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $p < 0/8$ ).

جدول ۲- توزیع مبتلایان به استئوآرتروز زانو بر حسب کاهش میزان درد به تفکیک گروه درمانی

گروه درمانی	کاهش درد				
	جمع	افزایش	۰-۱۰	۱۰-۲۰	۲۰-۳۰
گلوکزآمین سولفات	۲۷	۰(-)	۸(۲۹/۷)	۷(۲۵/۹)	۹(۳۳/۳)
گلوکزآمین/MSM	۲۶	۱(۳/۸)	۹(۳۴/۶)	۶(۲۳/۱)	۸(۳۰/۸)

این تحقیق نشان داد که هر کدام از داروها به تنهایی در کاهش درد مؤثرند و میزان کاهش درد در دو گروه دارویی مشابه است. در یک مطالعه سه‌ساله از نوع Randomized

شد. سپس به کمک آزمون t قضاوت شد که آیا بیماران دو گروه به لحاظ سن و با آزمون کای دو قضاوت شد که آیا توزیع بیماران دو گروه به لحاظ جنس، مشابه هستند یا خیر. تغییرات شدت درد در داخل هر گروه با آزمون ویلکاکسون و بین دو گروه با آزمون من یو ویتنی مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

## یافته‌ها

تحقیق در ۶۹ بیمار انجام گرفت. تعداد ۳۲ نفر در گروه گلوکزآمین سولفات و تعداد ۳۷ نفر در گروه گلوکزآمین/MSM قرار گرفتند. به علت بروز عوارض دارویی در گروه گلوکزآمین سولفات ۳ نفر ( $9/4\%$ ) و در گروه گلوکزآمین/MSM تعداد ۴ نفر ( $10/8\%$ ) از مطالعه خارج شدند که از این میان ۵ مورد به دلیل عوارض گوارشی بود که ۳ مورد آن در گروه گلوکزآمین/MSM و ۲ مورد آن در گروه گلوکزآمین سولفات قرار داشتند، ۲ نفر هم به دلیل ایجاد کهیر مجبور به قطع دارو شدند که ۱ نفر از هر دو گروه درمانی بود. میزان بروز عوارض دارویی در دو گروه مشابه بود ( $p < 0/9$ ). یک نفر از گروه گلوکزآمین/MSM به علت فوت ناشی از حوادث قلبی عروقی (MI) از مطالعه کنار گذاشته شد. ۲ نفر از گروه گلوکزآمین/MSM به علت قطع خودسرانه دارو، یکی ۲ ماه و دیگری ۳ ماه بعد از مصرف دارو و ۲ نفر هم به دلیل مصرف مقادیر بالای مسکن از مطالعه کنار گذاشته شدند. در گروه گلوکزآمین سولفات هم ۲ نفر به دلیل مصرف مقادیر بالای مسکن از مطالعه کنار گذاشته شدند. به طور کلی موارد خروج بیماران در دو گروه مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در نهایت، مطالعه روی ۵۳ نفر انجام گرفت که ۲۷ نفر در گروه گلوکزآمین سولفات و ۲۶ نفر در گروه گلوکزآمین/MSM قرار گرفتند.

سن بیماران در گروه گلوکزآمین سولفات برابر  $61/1 \pm 7/5$  و در گروه گلوکزآمین/MSM برابر  $60/9 \pm 7/9$  بود. در گروه گلوکزآمین سولفات ۶ نفر مرد و ۲۱ نفر زن بودند و در گروه

## بحث

به طور متوسط ۶۵٪ و در گروهی که MSM تنها گرفته بودند، ۵۱٪ و در گروهی که ترکیب دو دارو را دریافت کرده بودند، ۷۸٪ بود. همچنین به این نتیجه رسیدند که درمان ترکیبی در مقایسه با گلوکزآمین تنها مفیدتر بوده و اثرات درمانی بهتری دارد، همچنین اثر سریعتری روی درد و التهاب داشته است و با حدود ۹۰٪ کاهش در میزان تورم و التهاب همراه بوده است (۱۶).

در مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۴ در مرکز پزشکی کاستوربای هند، ۳۷ بیمار مبتلا به استئوآرتریت اولیه زانو با سن بالای ۵۰ سال، به مدت ۱۲ هفته تحت درمان دارویی شامل ترکیبات زیر قرار گرفتند:

500 mg glucosamine, 400 mg chondroitin and 250 mg MSM به تعداد دو عدد هر ۸ ساعت و بیماران به صورت ماهانه بر اساس اندکسهای VAS و Le-quesne's مورد ارزیابی قرار گرفتند. در پایان، شدت درد بیماران بر اساس اندکسهای ذکر شده به وضوح کاهش نشان داد اما اشکال این مطالعه، عدم وجود گروه کنترل بود (۱۷).

گلوکزآمین سنتز پروتئوگلیکانها را تحریک می کند و در نتیجه سبب ترمیم و تحریک رشد غضروف می شود (۷و۵). ممکن است آثار ضدالتهابی داشته باشد که به علت مهار عملکرد نوتروفیلها می باشد (۸). مطالعات *in vitro* و *in vivo* نشان داد که تجویز وریدی دارو در حیوانات، التهاب محرک تولید NO را مهار می کند (۵). ممکن است آثار ایمنوساپرسیو در مفصل داشته باشد (۹).

MSM نوعی ماده مغذی طبیعی است که در رژیم غذایی عادی یافت می شود (۱۰). این ماده که به صورت طبیعی در غذاهای مختلف از جمله میوه، سبزیجات، غلات، شیر و ماهی موجود است، ترکیبی است از سولفور که از نظر بیولوژیکی در دسترس است و به عنوان قسمتی از اسیدهای آمینه متیونین و سیستین می باشد. سولفور برای حفظ یکپارچگی ساختاری و عملکرد تقریباً هر پروتئین بدن لازم است. چون MSM در طی فرایند پخت از بین می رود، به عنوان یک مکمل مورد نیاز است. این ماده می تواند انعطاف پذیری و نفوذپذیری دیواره سلول را حفظ کند که این موضوع به یکسان شدن فشار کمک می کند و در کاهش یا رفع درد مؤثر است. این ماده می تواند سبب دوباره ساخته شدن لیگامان و تاندون از طریق سلولهای جدید و انعطاف پذیر شود. مطالعات *in vitro* پیشنهادکننده آن است که این ماده می تواند به عنوان آنتی اکسیدان عمل کند (۱۱). بعضی مکانیزمهای عملکرد آن در ارتباط با مهار درد می باشد که شامل مهار انتقال ایمپالس درد، افزایش جریان خون و کاهش اسپاسمهای عضلانی می باشد. همچنین، به

Clinical Trial (RCT) دوسویه کور تصادفی، اثر ۱۵۰۰ میلی گرم گلوکزآمین سولفات با پلاسبو در تأخیر دادن روند پیشرفت O.A زانو، مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، ۲۰۲ بیمار که به مدت ۱۰ سال و یا بیشتر، OA خفیف تا متوسط زانو داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. در بین بیمارانی که روند سه ساله مطالعه را به طور کامل طی نکردند (چه آنهایی که گلوکزآمین گرفته بودند و چه آنهایی که پلاسبو دریافت کرده بودند) تفاوت چشمگیری وجود نداشت. بعد از گذشت هر سال از درمان، بیمارانی که گلوکزآمین دریافت می کردند، در مقایسه با گروهی که پلاسبو گرفته بودند، هیچ کاهش در فضای مفصلی (Joint space) نداشتند ( $p < 0.001$ ). براساس اندکسهای WOMAC و Lesquense، علایم درد مفصلی و محدودیت حرکتی در گروهی که گلوکزآمین دریافت می کردند، در مقایسه با گروهی که پلاسبو دریافت کرده بودند، در طول مدت سه سال به طور چشمگیری بهبودی نشان می داد. بی خطر بودن گلوکزآمین از طریق این مطالعه به خوبی به اثبات رسید (۱۳).

در مطالعه دیگری که جهت مقایسه گلوکزآمین و بروفن برای مشاهده و مقایسه آثار آنها روی علایم استئوآرتریت زانو انجام شد، تقریباً ۲۰۰ بیمار به مدت ۴ هفته، روزانه ۱۵۰۰ میلی گرم گلوکزآمین و یا ۱۲۰۰ میلی گرم بروفن دریافت کردند. در پایان، هر دو نوع روش درمانی علایم استئوآرتریت را بهبود بخشید اما بروفن قدری سریع ال اثرتر بود. تفاوتی در سودمندی دو روش مشاهده نشد. در مقایسه با بروفن، گلوکزآمین به میزان قابل توجهی بهتر تحمل شد و آثار سوء و عوارض جانبی کمتری داشت (۶٪ در گلوکزآمین و ۳۵٪ در بروفن) ( $p < 0.01$ ) (۱۴).

در یک مطالعه، ۵۰ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو به صورت تصادفی تحت درمان با MSM با دوز ۶ گرم روزانه و یا پلاسبو قرار گرفتند. در ابتدای مطالعه و سپس ۱۲ هفته بعد، بیماران براساس WOMAC index مورد مقایسه قرار گرفتند. این تحقیق نشان داد که بیماران تحت درمان با MSM به نسبت بیماران تحت درمان با پلاسبو کاهش چشمگیری در میزان درد براساس WOMAC index داشتند ( $p < 0.05$ ) (۱۵).

در یک مطالعه در انستیتوی علوم پزشکی حیدرآباد، ۱۱۸ بیمار با استئوآرتریت زانو در حد خفیف تا متوسط، در یکی از ۴ گروه زیر تحت درمان قرار گرفتند: گلوکزآمین ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز، MSM ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز، ترکیب این دو و یا پلاسبو. بعد از ۱۲ هفته درمان، کاهش میزان شدت درد در گروهی که گلوکزآمین تنها گرفته بودند،

حجم نمونه، مشابه بودن نسبی افراد مورد مطالعه، مشابه بودن درصد خروج در دو گروه.

### نتیجه‌گیری

هر دو داروی فوق، در کاهش درد مؤثرند و عوارض آنها نیز تقریباً یکسان اولی با توجه به این که این دو دارو در میزان اثربخشی تفاوتی ندارند و گلوکزآمین سولفات نسبت به گلوکزآمین/MSM ارزان‌تر است، به نظر می‌رسد که تجویز گلوکزآمین سولفات برای بیماران بهتر باشد

عنوان یک عامل ضدالتهابی از طریق محدود کردن رهایش مدیاتورهای التهابی عمل می‌کند (۱۲).

در ایران تحقیقات مشابه در این مورد انجام نشده است و یا اگر انجام شده است، در دسترس قرار ندارد. ضعف‌های تحقیق ما شامل موارد زیر است: عدم انجام مطالعه به صورت دوسویه کور، افت نمونه مشابه همه تحقیقات، قیمت نسبتاً بالای داروهای مورد استفاده. نقاط قوت این مطالعه شامل تشخیص بیماری بر اساس کرایتریای ACR (FC I,II,III)، تشخیص اولیه بیماری توسط یک پزشک ثابت، مناسب بودن نسبی

## REFERENCES

1. di Podava C. S-adenosyl methionine in the treatment of osteoarthritis. Review of the clinical studies. Am J Med. 1987;83 (5A):60-5.
2. da Camara CC, Dowless GV. Glucosamine sulphate for osteoarthritis. Ann Pharmacother 1998;32(5):580-7.
3. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum 1995;38(11):1541-6.
4. Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. Am J Epidemiol 1995;141(6):539-45.
5. Setnikar I, Giacchetti C, Zanolo G. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man. Arzneimittelforschung 1986;36(4):729-35.
6. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of Chondroitin sulfate. Osteoarthritis Cartilage 1998;6 (suppl A):14-21.
7. McCarty MF. Enhanced synovial production of hyaluronic acid may explain rapid clinical response to high-dose glucosamine in osteoarthritis. Med Hypotheses 1998;50(6):507-10.
8. Ganu VS, Hu S-I, Strassman J. Inhibitors of N-glycosylation reduce cytokine induced production of matrix metalloproteinase, nitric oxide and PGE2 from articular chondrocytes: a candidate mechanism for chondroprotective effects of d-glucosamine. Programme and abstracts of the American College of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting October 25-29, 2002 New Orleans, Louisiana abstract 616.
9. Chan PS, Caron JP, Rosa GJ, Orth MW. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E<sub>2</sub> in articular cartilage explants. Osteoarthritis Cartilage 2005; 13(5):387-394.
10. Methyl sulfonyl methane. Total Health 1998;21(1):30-31.
11. McCarty MF. Glucosamine may retard atherogenesis by promoting endothelial production of heparan sulfate proteoglycans. Med Hypotheses 1997;48(3):245-51.
12. Lavalley JB, Pelton R, Hawkins EB, Krinsky DL. Natural therapeutics pocket guide. 2<sup>nd</sup> ed. Lexi-Comp, Inc 2003. p. 486.
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 randomized, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001;357(9252):251-6.
14. Müller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 1994;2(1):61-9.
15. Kim LS. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. Osteoarthritis Cartilage 2006 ;14(3):286-94.
16. Usha PR, Naidu MU. Randomised, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of oral Glucosamine, Methylsulfonylmethane and their combination in Osteoarthritis. Clin Drug Investig 2004;24(6):353-63.
17. Vidyasagar S, Mukhyaprana P, Shashikiran U, Sachidananda A, Rao SH, Bairy KL, et al. Efficacy and tolerability of Glucosamine-Chondroitin Sulphate-Methyl Sulfonyl Methane (MSM) in Osteoarthritis of Knee in indian patients. IJPT 2004;3(2):61-5.