



Manejo no quirúrgico de la artrosis de rodilla: ¿Son efectivos los medicamentos orales complementarios?

Non-Surgical Management of Knee Osteoarthritis: Are Complementary Oral Medications Effective?

Juan-José Sotomayor¹ Rafael Calvo Rodríguez¹ Maria Loreto Figueroa¹ Alex Vaisman¹
 Carlos Valderrama¹ David Figueroa¹

¹ Departamento de Cirugía Ortopédica, Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago de Chile, Chile

Rev Chil Ortop Traumatol 2021;62(3):e201–e207.

Address for correspondence Juan-José Sotomayor, MD, MS, Departamento de Cirugía Ortopédica, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago Universidad del Desarrollo, Av. Vitacura 5.951, Vitacura, Santiago de Chile, Chile (e-mail: jj.sotomayor.g@gmail.com).

Resumen

La artrosis es una enfermedad progresiva de las articulaciones sinoviales que causa dolor, impotencia funcional, discapacidad, y degeneración progresiva de la articulación. En sus tratamientos, sobre todo en etapas tempranas, existen distintas intervenciones para evitar tanto su desarrollo y progresión como también para lograr un adecuado manejo de los síntomas, y hay tratamientos médicos orales no convencionales con evidencia controvertida. El objetivo de este trabajo es proporcionar una actualización, dirigida a especialistas en Ortopedia y Traumatología, respecto a la evidencia actual sobre las terapias complementarias orales en el tratamiento de la artrosis de rodilla. Se hace referencia a los métodos farmacológicos complementarios más usados y estudiados, mencionando el método de acción y las consecuencias estudiadas sobre la artrosis de rodilla. Se finaliza con una tabla de recomendaciones basada en evidencia actual.

Palabras Clave

- ▶ artrosis
- ▶ dolor
- ▶ rodilla
- ▶ condroitina
- ▶ diacereína
- ▶ ácido hialurónico
- ▶ colágeno

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a progressive disease of the synovial joints that causes pain, functional impairment, disability, and progressive degeneration of the joint. Regarding its treatments, especially in early stages, there are different interventions to avoid its development and progression and also to achieve an adequate management of symptoms, and there are unconventional oral medical treatments with controversial evidence. The objective of the present paper is to provide an update, to specialists in Orthopedics and Traumatology, regarding the current evidence on complementary oral therapies in the treatment of knee osteoarthritis. References are made to the most widely used and studied complementary pharmacological methods, mentioning the method of action and the consequences studied on knee osteoarthritis. The article ends with a table of recommendations based on current evidence.

Keywords

- ▶ osteoarthritis
- ▶ pain
- ▶ knee
- ▶ chondroitin
- ▶ diacerein
- ▶ hyaluronic acid

recibido
30 de agosto de 2020
aceptado
24 de septiembre de 2021

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740096>.
ISSN 0716-4548.

© 2021. Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología. All rights reserved.

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

Introducción

La artrosis es una enfermedad progresiva de las articulaciones sinoviales que causa dolor, impotencia funcional, discapacidad, y degeneración progresiva del cartílago articular.¹ Esta patología ocurre de manera mas frecuente en paciente mayores de 50 años, con una incidencia en aumento, siendo una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial.^{1,2}

Actualmente no existen terapias modificadoras de la artrosis, siendo su tratamiento una combinación de terapias farmacológicas y no farmacológicas utilizadas para el manejo sintomático, principalmente del dolor y de la pérdida de funcionalidad.³

En el contexto de la gran cantidad de pacientes con artrosis, la mayoría de ellos no reciben el tratamiento apropiado en relación a una patología compleja, crónica y frecuentemente agravada por la presencia de otras comorbilidades, lo que también limita el uso de ciertas estrategias terapéuticas. El manejo típico se caracteriza por ser reactivo y paliativo, en vez de centrarse en la toma de decisiones compartidas, acciones coordinadas y de prevención, con una perspectiva al tratamiento individualizado para cada paciente, siendo el dolor el síntoma dominante y el mayor problema a tratar.

En esta revisión narrativa, presentamos una actualización de la eficacia del manejo farmacológico de la artrosis por vía oral con los siguientes fármacos:

1. condroitina;
2. glucosamina;
3. hierbas medicinales orales;
4. diacereína;
5. acido hialurónico; y
6. colágeno hidrolizado.

Condroitina y Glucosaminas

La glucosamina es un amino azúcar que se aisló inicialmente de la quitina de los mariscos, y es un componente importante de los glucosaminoglicanos, que se unen para formar proteoglicanos, que son componentes esenciales del cartílago.⁴

Se ha reportado que la glucosamina participa como sustrato en la síntesis de glucosaminoglicanos, proteoglicanos y hialuronato en el cartílago articular. También actúa sobre los condrocitos estimulando la síntesis de proteoglicanos e inhibiendo la síntesis de metaloproteinasas. El uso de la glucosamina se basa en estudios^{5,6} realizados en modelos animales e *in vitro* en los que se demostró que su utilización normalizó el metabolismo articular, además de tener una leve acción antiinflamatoria. Reginster et al.⁷ concluyeron que la glucosamina es mas eficiente que el placebo en la mejoría sintomática, y que también puede tener potencial para disminuir la velocidad de progresión del estrechamiento articular en la artrosis.

La condroitina es un glucosaminoglicano que se encuentra en numerosos tipos de tejidos, incluyendo al cartílago

hialino. Se encuentra como suplemento nutricional de venta libre hecho principalmente de sulfato de condroitina. El método de acción de la condroitina no esta bien dilucidado, pero se ha propuesto que tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, aumenta la síntesis de proteoglicanos, y altera la función de los condrocitos.⁸ En su estructura hay aminoácidos que contienen azufre, uno de los componentes esenciales para las moléculas de cartílago del cuerpo. Un estudio⁹ de 2002 concluyó que la condroitina estimula la síntesis de cartílago y también actúa inhibiendo la síntesis de interleuquina-1 (IL-1) y de metaloproteinasas.

El uso sinérgico de la condroitina y de la glucosamina está todavía en estudio. Una revisión sistemática y metaanálisis¹⁰ de 2018 encontró que la suplementación oral con glucosamina o sulfato de condroitina reduce el dolor en las rodillas con artrosis; sin embargo, no existe un efecto adicional en su uso combinado para el manejo sintomático de la artrosis.

En cuanto a la eficacia de la glucosamina, existen numerosos estudios con el objetivo de determinar su efecto sobre los síntomas de la artrosis. Una revisión Cochrane,¹¹ de 25 ensayos controlados y randomizados de todas las formulaciones de glucosamina en 4.963 pacientes con artrosis, falló en demostrar beneficios de la glucosamina en el alivio del dolor; sin embargo, cuando los ensayos que usaron la formulación de sulfato de glucosamina cristalina patentado (SGCp) se analizaron de manera separada, se encontró que éste último por sí solo era superior al placebo para el manejo del dolor, aunque con alta heterogeneidad entre los ensayos.¹¹ De manera contraria, el análisis de estos ensayos por todas las otras preparaciones de glucosamina falló en demostrar un beneficio en el dolor por sobre el placebo. Esta información también es corroborada por otro metaanálisis,¹² en el que encontraron que los productos de SGCp tienen mejores resultados en el dolor por artrosis comparados con otras preparaciones de sulfato de glucosamina y clorhidrato de glucosamina. Al mismo tiempo, Towheed et al.¹¹ señalan que el 56% de los estudios tienen alguna relación con la industria farmacéutica, y enfatizan que, si la evaluación sólo incluye estudios sin conflicto de interés, no existe beneficio clínico relevante en el uso de glucosamina para el tratamiento de la artrosis, lo cual incluye al SGCp y sus estudios relacionados con la farmacéutica Rotta.

McAlindon et al.¹³ evaluaron quince ensayos controlados randomizados que analizaban el beneficio del uso de glucosamina y condroitina para el tratamiento de la artrosis de rodilla y cadera. Concluyeron que ambas producen al menos efectos moderados, pero que la calidad de los estudios publicados es insuficiente, y que la cuantificación de los efectos presentados fue en general exagerada. Otro punto de interés en el estudio de McAlindon et al.¹³ es que la mayoría de los estudios se realizaron con fondos de la industria farmacéutica, y destacaron que el efecto de la medicación fue menor cuando sólo se tomaron en cuenta ensayos grandes bien diseñados.^{5,6}

Reichenbach et al.¹⁴ evaluaron el uso de sulfato de condroitina aislado en 20 estudios con un total de 3.846

pacientes; concluyeron que el uso de la condroitina sólo no está asociado a una reducción del dolor y a mejoría en la funcionalidad, y destacaron la gran cantidad de estudios con defectos metodológicos.

En una revisión sistemática Cochrane¹⁵ en relación al uso de condroitina en artrosis, los autores señalaron que ésta puede mejorar el dolor levemente a corto plazo, pero, en estudios de más de seis meses de evaluación, no es posible decir que el dolor disminuye más con la condroitina que con placebo. Los autores refirieron que probablemente mejora la calidad de vida medida por el índice de Lequesne (combinación de medidas de dolor, funcionalidad y discapacidad). En la misma revisión,¹⁵ se demostró que la condroitina tiene pocas o ninguna diferencia en efectos adversos contra otros agentes, y que disminuye ligeramente el estrechamiento del espacio articular en las radiografías de la articulación afectada después de 2 años de seguimiento, con 0,18 mm menos de reducción del espacio articular en comparación con las personas que tomaron placebo. En el mismo trabajo,¹⁵ los autores señalan que existen muchos estudios con métodos poco sólidos que evalúan el efecto de la condroitina, que para algunos resultados no existen datos suficientes y que, en algunos de éstos con mejor calidad metodológica, no demuestran mejoría en relación al dolor y a la función física.

Vlad et al.¹⁶ mostraron que la mayoría de los estudios sobre este tema tienen conflictos de interés, y son demasiado heterogéneos entre sí para que se les pueda comparar, siendo los resultados positivos encontrados mayormente en estudios con fondos de la industria farmacéutica.

Hierbas medicinales orales

Las hierbas medicinales orales se definen como productos farmacéuticos, debidamente terminados y etiquetados, que contienen ingredientes activos provenientes de partes de hierbas o algún otro componente extraído de éstas, pudiendo encontrarse este extracto ya sea crudo o como preparaciones (extractos, aceites, tinturas). Aunque el mecanismo de acción de las hierbas medicinales orales no haya sido totalmente dilucidado, estudios experimentales¹⁷ indican que existe interacción de estas hierbas con mediadores inflamatorios y destrucción del cartílago, lo que proporciona una base racional para la eficacia de estos productos en el alivio sintomático de la artrosis. En esta revisión, se analizarán principalmente el aguacate/soja insaponificable (ASI) y la *Boswellia serrata*, dos de las hierbas con más estudios y usadas.

Existen estudios in vitro que describen el posible mecanismo de acción del ASI como agente terapéutico en la artrosis. Henrotin et al.¹⁸ determinaron que el ASI tiene un efecto inhibitorio en la IL-1 beta y, probablemente mediante este efecto, reduce la producción espontánea de metaloproteinasas, IL-6, IL-8, y prostaglandina E2 en condrocitos humanos.

En una revisión Cochrane¹⁹ en la que se analizaron 45 estudios con 33 productos diferentes de hierbas medicinales que pudiesen mejorar las molestias relacionadas con la

artrosis, se encontraron múltiples estudios¹⁹ que demuestran evidencia de moderada a alta sólo disponibles para los productos patentados de ASI, más conocido como Piascledine (Laboratories Expanscience, Courbevoie, Francia) y *B. serrata*. Para el resto de los productos, la cantidad y calidad de los estudios son insuficientes para poder obtener conclusiones sólidas sobre su efectividad en el tratamiento de la artrosis.

Los autores¹⁹ concluyeron que la evidencia del ASI (Piascledine) en el tratamiento de los síntomas de la artrosis parece de moderada a alta con su uso a corto plazo, aunque los estudios a largo plazo y comparados con un control aparentemente activo tienen resultados menos convincentes. Varios productos diferentes a base de plantas medicinales, incluidos los extractos de *B. serrata*, muestran una tendencia hacia los beneficios que justificarían una investigación adicional y más profunda, considerando además que el riesgo de eventos adversos parece bajo.

En un metaanálisis, Christensen et al.²⁰ concluyeron que el ASI (Piascledine) demostró un beneficio significativo en el tratamiento de la artrosis, tanto en el dolor como en la reducción del índice de Lequesne, con un efecto más pronunciado en la artrosis de rodilla que en la de cadera. Sin embargo, este metaanálisis tiene la limitación importante de que todos los estudios incluidos fueron patrocinados por la industria farmacéutica.

Por otra parte, no existen pruebas de que el Piascledine mejore significativamente la estructura de la articulación, y hay evidencia limitada de la prevención del estrechamiento del espacio articular. Los cambios estructurales no se probaron con otra intervención herbaria. Se requiere investigación adicional para determinar las dosis diarias óptimas que producen beneficios clínicos sin eventos adversos.¹⁹

Diacereína

La diacereína es un fármaco de acción lenta, administrado por vía oral en forma de píldora, que puede retrasar el deterioro del cartílago y aliviar el dolor y la inflamación articular. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la IL-1 y de la señalización posterior relacionada con ésta.²¹ Se ha demostrado que la diacereína: impacta en la función de la IL-1 mediante una reducción de la producción de la enzima convertidora;²² afecta la sensibilidad a la IL-1 mediante la disminución de sus receptores en la superficie celular de los condrocitos;²³ e indirectamente aumenta la producción de antagonistas del receptor de IL-1.^{24,25}

En modelos animales,²⁶ la diacereína ha demostrado una tendencia en reducir la pérdida de cartílago en comparación con controles sin tratamiento, pero estos cambios no lograron ser estadísticamente significativos. Kitadai et al.²⁷ encontraron que la diacereína mejora las lesiones del cartílago en condrolisis experimentales de cadera en perros *beagle* inmaduros, mientras que Ghosh et al.²⁸ encontraron que el uso de ésta indujo un aumento en la densidad mineral ósea, así como una disminución del espesor de la placa de hueso subcondral.

En una revisión Cochrane, Fidelix et al.²⁹ concluyeron que la diacereína tiene pequeños pero significativos efectos en el manejo del dolor después de 3 a 36 meses de tratamiento. Además, presentaron los resultados de un análisis de subgrupos que demostró un efecto residual de la diacereína en comparación con el placebo o los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) sobre el dolor y la función física.

Rintelen et al.,³⁰ en un metaanálisis de 19 publicaciones, mostraron que existe una superioridad estadísticamente significativa sobre el placebo en relación al manejo del dolor y la mejoría en la función física. Sin embargo, mostraron que, comparado con los tratamientos estándar, en su mayoría con AINES, no hubo diferencias significativas en relación al dolor y la función física.

La diacereína es un compuesto que tiene una larga historia, pero todavía no se conoce bien su modo de acción. Su eficacia actualmente sólo está estudiada en artrosis de rodilla y de cadera, sin comprobarse en otras localizaciones o subtipos de artrosis.³¹ Se requieren también más estudios de alta calidad y buen diseño metodológico para explorar el potencial de la diacereína en la progresión de la enfermedad.

En relación a la seguridad de la diacereína, los efectos adversos más informados son deposiciones blandas y diarrea. Este efecto laxante es bien conocido, y es resultado de su estructura química anthraquinona. Fidelix et al.²⁹ obtuvieron un riesgo relativo de 3,52 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 2.42–5.11) de la diacereína *versus* el placebo, con un aumento del riesgo absoluto de 24% (IC95%: 12–35) para pacientes que presentaron diarrea. En la misma línea, Rintelen et al.³⁰ resumieron que el 39% de los pacientes tratados con diacereína *versus* un 12% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron al menos 1 episodio de deposiciones blandas o diarrea. Desde el punto de vista hepático, en una revisión de la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, la Agencia Europea del Medicamento³² analizó siete ensayos clínicos en los que se encontraban demostradas anomalías en las pruebas hepáticas. La mayoría de estas alteraciones se caracterizaban por un leve a moderado incremento de las enzimas hepáticas (alanino aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], < *upper limits of normal* [ULN]), sin un aumento de la bilirrubina.³² Desde el punto de vista cardiovascular, con más de veinte años de uso, no se notificó ninguna alerta de síndrome coronario agudo o infarto agudo miocárdico.

Acido hialurónico

El hialuronato es una molécula ubicua de alto peso que se produce naturalmente en el cartílago y el líquido sinovial. Se compone de manera alternada por residuos ácidos de N-acetil-d-glucosamina y d-glucourónico, con una masa molecular de 6.500 kDa a 10.900 kDa.³³ Sus características reológicas están involucradas en la función principal del líquido sinovial, de actuar como lubricante, eliminar radicales libres, y regular la actividad celular, como la unión de proteínas. Su función en la articulación incluye

lubricación, actuar como relleno del espacio articular para permitir que la articulación permanezca abierta, y la regulación de las actividades celulares, como la ya mencionada unión de proteínas.³⁴

Durante la progresión de la artrosis, el ácido hialurónico (AH) endógeno intraarticular es depolimerizado, pasando de ser una molécula de alto peso a una de bajo peso, lo que consecuentemente disminuye las propiedades mecánicas y viscoelásticas del líquido sinovial en la articulación afectada.^{33–35} Es así como se usan clínicamente inyecciones de AH para mitigar el efecto de la depolimerización endógena del AH en pacientes con artrosis, con un efecto que no restaura ni reemplaza todas las propiedades del AH endógeno, pero puede inducir un alivio satisfactorio del dolor por diferentes mecanismos.³⁵ Estos mecanismos incluyen la síntesis de proteoglicanos y glucosaminoglicanos, un efecto antiinflamatorio, y la mantención de la viscoelasticidad. En cuanto al uso oral del AH, existe una clara heterogeneidad en los resultados de los estudios, con algunos que reportan buenos resultados y otros que informan sólo pequeños beneficios.³⁶ Se podría pensar que una de las potenciales razones de los efectos variables es el nivel de hialuronidasas en el líquido sinovial de los pacientes. Éstas son una familia de enzimas que degradan el AH.³⁷

En el tratamiento oral con AH, el cuerpo absorbe el polímero de alto peso molecular como un polisacárido descompuesto.³⁸ Uno de los métodos de acción propuestos en la ingesta oral de AH es que éste se une al receptor 4 tipo Toll y promueve la expresión de la IL-10 y la señalización de las citoquinas, llevando ambas a una acción antiinflamatoria en la artrosis.³⁹

En un metaanálisis, Bannuru et al.⁴⁰ demostraron que los pacientes sometidos a un régimen altamente puro de AH reportaban efectos benéficos en el dolor de rodilla en comparación con placebo a la semana 4, con un pico a la semana 8 y un efecto residual hasta las 24 semanas, logrando moderada significancia clínica. Fakhari⁴¹ reportó que ambos tratamientos, oral e inyectable, pueden combatir los síntomas de la artrosis, especialmente en aquellos con artrosis temprana.

Pannucio et al.,⁴² de manera interesante, mostraron que, si estos dos tipos de tratamientos son combinados, la suplementación por vía oral puede extender los beneficios del tratamiento inyectable. Esto permitiría disminuir la cantidad de inyecciones en el tiempo y el número de visitas relacionadas a síntomas de la artrosis. De todas maneras, se requieren más estudios para determinar los resultados exactos del tratamiento combinado.

Colágeno hidrolizado

El colágeno hidrolizado (CH) se obtiene a través de la hidrólisis de tejido colágeno animal, y ha sido utilizado tanto como alimento, como suplemento por muchos años. Después de la hidrólisis y aislamiento, el CH tiene una composición alta en aminoácidos importantes para el cartílago, tales como glicina, prolina, hidroxilisina y hidroxiprolina.⁴³ El mecanismo de acción propuesto para

la ingesta de CH es que éste aumenta la síntesis de proteoglicanos y colágeno tipo II.⁴⁴ El CH está disponible en forma de gelatina o polvo, en general consumido junto con agua y ambas formas están asociadas a mínimos efectos adversos, como hinchazón, reflujo y mal sabor.

La eficacia del CH oral se ha intentado demostrar en algunos estudios. En un estudio, Benito-Ruiz et al.⁴⁵ evaluaron la disminución del dolor en pacientes con diagnóstico de artrosis de rodilla tratados con CH diario por vía oral. Se observó en el estudio una alta respuesta al placebo, pero también hubo una diferencia significativa en la disminución del dolor, con un 75% representando una mayor mejoría en comparación con el placebo. En otro estudio, Bruyère et al.⁴⁶ concluyeron que el suplemento de 1.200 mg de CH al día puede aumentar la respuesta clínica de disminución del dolor (mejoría de al menos un 20% en la escala visual análoga) en comparación con placebo, pero que se deben realizar más estudios para confirmar el interés clínico de este suplemento alimenticio.

Existen pocos estudios de alta calidad que evalúan la mejora sintomática en pacientes con artrosis y sometidos a tratamiento con CH. Aunque se hayan visto efectos positivos en dolor y funcionalidad, estos hallazgos no fueron persistentes en todas las poblaciones estudiadas, siendo difícil generar una recomendación clara.

Tabla de recomendaciones basadas en evidencia del autor principal

Tratamiento	Recomendación
Glucosamina	NO recomendada: Para todos los pacientes, efecto incierto en alivio del dolor
Condroitina	NO recomendada: Alivio del dolor no superior a placebo
Aguacate/soya insaponificable	Condicional: Ante falla en terapia inicial, superior a placebo en alivio del dolor
Diacereína	Condicional: Ante falla en terapia inicial, superior a placebo en alivio del dolor; evaluar, según el riesgo, los efectos adversos
Acido hialurónico	Recomendación poco clara: Su uso demuestra mejoría parcial sintomática, con evidencia actual conflictiva
Colágeno	Recomendación poco clara: Su uso demuestra mejoría parcial sintomática, con evidencia actual conflictiva

Conclusiones

El tratamiento de la artrosis, de manera global y dada la alta prevalencia, se centra en el control de los síntomas hasta que se requiera una resolución quirúrgica de la patología para mantener una adecuada funcionalidad del sujeto. Múltiples estudios sugieren beneficios con el uso de estos tratamientos orales complementarios, pero estos hallazgos

son poco consistentes a lo largo de los ensayos como para generar una recomendación sólida sobre su uso. Dado el buen perfil de seguridad que parecen tener estos medicamentos, pese a que con la información actual no es posible recomendar su uso, no es factible descartar su uso y recomendación a futuro.

Conflicto de Intereses

El Dr. Figueroa es un consultor remunerado de Smith & Nephew y de Stryker;

El Dr. Vaisman recibe honorarios con fines educativos de Arthrex, AO, y Depuy Synthes. Ninguno de los otros autores tiene conflicto de intereses que declarar.

Referencias

- Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377(9783):2115–2126. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2163–2196. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
- Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(03):253–263 <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.014>
- Black C, Clar C, Henderson R, et al. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13(52):1–148. Doi: 10.3310/hta13520
- McCarty MF. The neglect of glucosamine as a treatment for osteoarthritis—a personal perspective. *Med Hypotheses* 1994;42(05):323–327. Doi: 10.1016/0306-9877(94)90007-8
- Bassler C, Rovati L, Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6(06):427–434. Doi: 10.1053/joca.1998.0146
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357(9252):251–256. Doi: 10.1016/S0140-6736(00)03610-2
- Henrotin Y, Mathy M, Sanchez C, Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2010;2(06):335–348. Doi: 10.1177/1759720X10383076
- Mathieu P. [A new mechanism of action of chondroitin sulfates ACS4-ACS6 in osteoarthritic cartilage]. *Presse Med* 2002;31(29):1383–1385 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12375394>
- Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Vilchez-Cavazos F, Acosta-Olivo CA, Peña-Martínez VM, Simental-Mendía LE. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int* 2018;38(08):1413–1428. Doi: 10.1007/s00296-018-4077-2
- Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(02):CD002946. Doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2

- 12 Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, Bliddal H, Juhl C, Christensen R. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(12):1844–1855. Doi: 10.1002/acr.22376 <https://doi.org/10.1002/acr.22376>
- 13 McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283(11):1469–1475. Doi: 10.1001/jama.283.11.1469
- 14 Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007;146(08):580–590. Doi: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00009
- 15 Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD005614. Doi: 10.1002/14651858.cd005614.pub2
- 16 Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum* 2007;56(07):2267–2277. Doi: 10.1002/art.22728
- 17 Cameron M, Gagnier JJ, Little CV, Parsons TJ, Blümler A, Chrubasik S. Evidence of effectiveness of herbal medicinal products in the treatment of arthritis. Part I: Osteoarthritis. *Phytother Res* 2009;23(11):1497–1515 [PubMed: 19856319]
- 18 Henrotin YE, Labasse AH, Jaspar JM, et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. *Clin Rheumatol* 1998;17(01):31–39. Doi: 10.1007/bf01450955
- 19 Cameron M, Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(05):CD002947. Doi: 10.1002/14651858.cd002947.pub2
- 20 Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(04):399–408. Doi: 10.1016/j.joca.2007.10.003
- 21 Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2(02):95–104. Doi: 10.1177/1759720 × 09359104
- 22 Moldovan F, Pelletier JP, Jolicœur FC, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Diacerein and rhein reduce the ICE-induced IL-1β and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8(03):186–196. Doi: 10.1053/joca.1999.0289
- 23 Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicœur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-α systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *J Rheumatol* 1998;25(04):753–762 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9558181>
- 24 Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, Tardif G, Martel-Pelletier J. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1α synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritic cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage* 1996;4(01):77–84. Doi: 10.1016/S1063-4584(96)80009-4
- 25 Yaron M, Shirazi I, Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7(03):272–280. Doi: 10.1053/joca.1998.0201
- 26 Brandt KD, Smith G, Kang SY, Myers S, O'Connor B, Albrecht M. Effects of diacerein in an accelerated canine model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5(06):438–449. Doi: 10.1016/s1063-4584(97)80048-9
- 27 Kitadai HK, Takahashi HK, Straus AH, et al. Effect of oral diacerein (DAR) in an experimental hip chondrolysis model. *J Orthop Res* 2006;24(06):1240–1248. Doi: 10.1002/jor.20180
- 28 Ghosh P, Xu A, Hwa SY, Burkhardt D, Little C. Evaluation des effets de la diacérhine dans un modèle ovin d'arthrose [Evaluation of the effects of diacerein in an ovine model of osteoarthritis]. *Rev Prat* 1998;48(17):S24–S30 French. <https://doi.org/>
- 29 Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2(02):CD005117. Doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3
- 30 Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1899–1906. Doi: 10.1001/archinte.166.17.1899
- 31 Bruyère O, Cooper C, Arden N, et al. Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on epidemiology and phenotype of osteoarthritis. *Drugs Aging* 2015;32(03):179–187
- 32 European Medicines Agency. Assessment report for diacerein containing medicinal products. EMA 2014 Aug 28. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/diacerein-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf
- 33 Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:321. Doi: 10.1186/s12891-015-0775-z
- 34 Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop* 2014;5(03):351–361. Doi: 10.5312/wjo.v5.i3.351
- 35 Stern R, Jedrzejas MJ. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev* 2006;106(03):818–839. Doi: 10.1021/cr050247k
- 36 Oe M, Tashiro T, Yoshida H, et al. Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. *Nutr J* 2016;15:11. Doi: 10.1186/s12937-016-0128-2
- 37 Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther* 2003;5(02):54–67. Doi: 10.1186/ar623
- 38 Balazs EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg Technol Int* 2004;12:278–289 https://www.researchgate.net/publication/8260767_Viscosupplementation_for_treatment_of_osteoarthritis_From_initial_discovery_to_current_status_and_results
- 39 Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(02):CD005321. Doi: 10.1002/14651858.CD005321.pub2
- 40 Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19(06):611–619. Doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014
- 41 Fakhari A. Biomedical application of hyaluronic acid nanoparticles. PhD thesis 2012 Jan 19. https://kuscholarworks.ku.edu/bitstream/handle/1808/9825/Fakhari_ku_0099D_11965_DATA_1.pdf;sequence=1
- 42 Panuccio E, Memeo A, Richetta S. [Evaluation of the combined treatment of oral viscosupplementation with hyaluronic acid intra-articular injection on symptomatic knee osteoarthritis]. *Clin Ter* 2015;166(05):e321–e326. Doi: 10.7417/T.2015.1886
- 43 Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, 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(08):1459–1464. Doi: 10.1136/ard.2009
- 44 Oesser S, Seifert J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res* 2003;311(03):393–399. Doi: 10.1007/s00441-003-0702-8
- 45 Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano MM, Carrillo-Arcenales JN, et al. A randomized controlled trial on the efficacy

and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60(Suppl 2):99–113. Doi: 10.1080/09637480802498820

46 Bruyère O, Zegels B, Leonori L, et al. Effect of collagen hydrolysate in articular pain: a 6-month randomized, double-blind, placebo controlled study. *Complement Ther Med* 2012;20(03):124–130. Doi: 10.1016/j.ctim.2011.12.007