مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (31) العدد (2) 2009
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (31) No. (2) 2009

تأثير مركبات الغلوكوزأمينوغليكان على المسافة المفصلية و تخفيف الألم عند مرضى الفصال العظمي

الدكتور كاسر الدّو*
الدكتور مطيع جوني**
أمجد بدّور***

(تاريخ الإيداع 23 / 4 / 2009. قُبِل للنشر في 26 / 5 / 2009)

□ الملخّص □

أجري هذا البحث لتحديد فائدة المعالجة بمركبات الغلكوزأمينوغليكان (الغلكوزأمين والكوندرويتين) عند مرضى الفصال العظمي البدئي في الركبة .

شملت عينة البحث 100 مريض من مراجعي العيادة المفصلية في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية في الفترة الممتدة بين تموز 2007 إلى تشرين الأول 2008، وتوزعت العينة إلى مجموعتين متساويتين:

1- المجموعة A : أخذت الغلكوزأمين والكوندرويتين بجرعة يومية ثابتة لمدة ستة أشهر.

2- المجموعة B : أخذت المسكنات و/أو مضادات الالتهاب اللاستروئيدية.

قُوِّم مرضى المجموعتين وفقاً لمشعر WOMAC وقياس المسافة المفصلية للركبة بطريقة Lequesne اليدوية.

النتائج: أظهرأفراد المجموعة A تحسناً في الألم المفصلي والوظيفة الفيزيائية والحفاظ على المسافة المفصلية للركبة مقارنةً بأفراد المجموعة B وذلك بعد ستة أشهر من العلاج.

الكلمات المفتاحية: الفصال العظمي – الغلكوزأمينوغليكان – مشعر WOMAC – تضيّق المسافة المفصلية

* مدرس – قسم الأمراض الباطنة – كلية الطب – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.
**أستاذ – قسم الأمراض الباطنة – كلية الطب – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.
*** طالب دراسات عليا (ماجستير) – قسم الأمراض الباطنة – كلية الطب – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (31) العدد (2) 2009
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (31) No. (2) 2009

The Effect of Glucoseaminoglycans on Joint Space and Reducing Pain in Patients With Osteoarthritis

Dr. Kaser Aldoaw*
Dr. Moutieh Jouny**
Amjad Baddour***

(Received 23 / 4 / 2009. Accepted 26 / 5 / 2009)

□ ABSTRACT □

This research was performed to identify the benefit of using Glucoseaminoglycans (glucoseamine & chondroitin) in treating patients with primary osteoarthritis of the knee. The research included 100 patients who attended Rheumatologic Clinic at Alassad University Hospital in Lattakia in the period between July 2007 to October 2008. The sample was divided into two equal groups: Group A was given a fixed daily dose of Glucoseamine and Chondroitin for 6 months, Group B was given Analgesics and/or Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs. The patients of the two groups were assessed by WOMAC index and measuring the joint space was by Lequesne manual method. Results show that group A patients show improvement in articular pain, physical function and joint space narrowing when compared with group B patients.

Keywords: Osteoarthritis, Glucoseaminoglycan, WOMAC index, Joint space.

***Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
****Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
*****Postgraduate Student, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Lattakia, Syria.**

مقدمة:

الفصال العظمي اضطراب تنكسي مزمن مجهول السبب يتميز بفقد تدريجي للغضروف المفصلي[1]، وإصابة العظم تحت الغضروفي والأربطة والغشاء الزليل والعضلات المحيطة بالمفصل. يتظاهر بألم ومضض مفصلي وتحدد في الحركة ودرجات متبدلة من الالتهاب المترافق بانصباب عابر في المفصل دون علامات جهازية[2]. لقد أشار تقرير حديث لمنظمة الصحة العالمية إلى أن الأمراض العضلية الهيكلية هي السبب الرابع للعجز، ويعدّ الفصال العظمي أكثر هذه الأمراض شيوعاً [1].

إنّ الفصال العظمي البدئي نادر قبل البلوغ، ويزداد حدوثه كثيراً مع التقدم بالعمر، إذ إن أكثر من 50% من الناس الذين تجاوزت أعمارهم 65 سنة لديهم دلائل شعاعية للفصال العظمي، وأكثر من 10% منهم لديهم ألم صريح أوعجز مرافق للتخرب المفصلي[3،4].

تهدف المعالجة الدوائية إلى السيطرة على أعراض الفصال العظمي (الألم وتحدد الحركة) والتي تتم عادةً باستعمال المسكنات و/أو مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية [5]. وتصنف الأدوية المستخدمة في علاج الفصال العظمي إلى:

1 – أدوية معدّلة للأعراض Symptom Modifying Drugs.

2– أدوية معدلة للبنية المفصلية المتأذية Structure Modifying Drugs والتي تبطئ من ترقي المرض[6،7].

إنّ الغلكوزأمين glucosamine والكوندرويتين chondroitin هي مركبات مستخلصة من المنتجات الحيوانية التي استخدمت بأشكال متعددة لمعالجة الفصال العظمي لأكثر من عقد في أوروبا ومؤخراً اكتسبت رواجاً شعبياً كبيراً بسبب العديد من المنشورات الإعلانية العامة حول فائدتها وسلامة استخدامها[8]، فهي تعمل على تحفيز اصطناع البروتوغليكان proteoglycan في الغضروف المفصلي [9،10].

أهمية البحث وأهدافه:

تنبع أهمية دراستنا من كونها واحدة من أولى الدراسات في بلادنا في مجال علاج الفصال العظمي بواقيات الغضروف chondro protective (غلوكوزامين _ كوندرويتين) التي تتكون من الغلوكوزأمينوغليكان الذي يدخل في التركيب البنيوي للغضاريف والسائل المفصلي[11].

لقد تناولت الدراسة مدى تحسن الأعراض المفصلية وإنقاص ترقي التضيق في المسافة المفصلية عند مرضى الفصال العظمي على مستوى مفصل الركبة، الأمر الذي سينعكس إيجاباً على الحد من تناول مسكنات الألم ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، وتطور الفصال إلى مراحل متقدمة من العجز الحركي وصولاً إلى الحلول الجراحية.

لذلك فإن أهمية البحث تكمن في تبيان تأثير مركبات الغلوكوزأمينوغليكان على الغضروف المفصلي، وبالتالي تخفيف الأعراض السريرية وتحسين الأداء المفصلي الحركي وإنقاص العقابيل على المدى الطويل.

يهدف البحث إلى تحديد فائدة المعالجة بمركبات الغلوكوزأمينوغليكان عند مرضى الفصال العظمي من حيث تخفيف الأعراض السريرية وتحسين الوظيفة الفيزيائية وإنقاص التضيق في المسافة المفصلية لمفصل الركبة.

عينة البحث:

تضمنت عينة البحث 100 مريض مصاب بالفصال العظمي من مراجعي العيادة المفصلية في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية في الفترة الممتدة من 2007/7/1 وحتى 2008/10/10.

طرائق البحث ومواده:

قُبل 100 مريض في دراستنا من أصل 143 مريضاً مشخصاً لهم فصال عظمي بدئي في مفصل الركبة وفقاً لمعايير سريرية وشعاعية للكلية الأمريكية لأمراض المفاصل American Collage of Rheumatology (A.C.R) [12] ، ودرجة(II,I) حسب تصنيف Kellgren and Lawrence الشعاعي[6]، واستبعد 43 مريضاً لواحد أو أكثر من الأسباب التالية:

1- إصابة بمرض مفصلي آخر.
2- أذية رضيّة لمفصل الركبة.
3- إصابة جهازية مزمنة (كبدية، كلوية، دموية، استقلابية ....).
4- عدم الالتزام بالعلاج والمتابعة الدورية.
5- حقن موضعي للستروئيدات القشرية في مفصل الركبة خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة .

قدّمنا شرحاً تفصيلياً عن الدراسة للمرضى المقبولين لدينا للحصول على موافقتهم، ومن ثم إجراء الدراسة على النحو التالي:

أولاً: تقسيم عينة الدراسة إلى مجموعتين متساويتين كما يلي:

- المجموعة A أخذت الغلوكوزأمين 1500 مغ مع الكوندرويتين 1200 مغ مقسمة إلى ثلاث جرعات يومياً لمدة 6 أشهر.

- المجموعة B أخذت فقط المسكنات و/أوأحد مركبات مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، وذلك عند الألم.

ثانياً: اعتماد استمارة خاصة بمريض الفصال العظمي في بدء الدراسة وبعد ستة أشهر هي تتضمن: الاسم، العمر، الوزن، المهنة، العنوان ورقم الهاتف، قصة وفحص سريري، تقويم الفصال العظمي وفقاً لمشعر (Western Ontario and McMaster Universities) WOMAC / وهو مشعر يستخدم لتقويم مرضى الفصال العظمي في الورك أو الركبة باستخدام 24 متثابتة (Parameters) يمكن استخدامها لمراقبة سير المرض أو لتحديد فعالية المعالجة المضادة للرثية/ [13]، قياس المسافة المفصلية لمفصل الركبة.

ثالثاً: إجراء صورة شعاعية بسيطة أمامية خلفية لمفصل الركبة بوضعية الوقوف والبسط الكامل وذلك لأفراد المجموعتين، وإعادة هذه الصورة بالوضعية نفسها بعد ستة أشهر، إذ قيست المسافة المفصلية لمفصل الركبة بطريقة Lequesne اليدوية [14]، وذلك باستخدام المسطرة القنوية التي تقيس بأجزاء المليمتر العشرية وبخطأ قياس قدره 0.05 مم، وعدسة مكبرة ثلاث مرات لنقطة التضيق المفصلي الأكبر وبقراءة مقنّعة لقارئين مع أخذ وسطي القراءتين.

رابعاً: تقويم الفصال العظمي لمجموعتي الدراسة كلتيهما بطرح أسئلة تشكل بمجموعها مشعر WOMAC وهي: الألم المفصلي خمسة أسئلة، اليبوسة المفصلية سؤالان، الوظيفة الفيزيائية سبعة عشر سؤالاً، وتسجل النقاط لكل مريض حسب إجاباته عن كل سؤال كما يلي:

لا = 0 ، خفيف = 1 ، متوسط = 2 ، شديد = 3 ، غير محتمل = 4 .

خامساً: متابعة مرضى الدراسة لمدة ستة أشهر عبر زيارات شهرية للعيادة المفصلية، وعبر الاتصالات الهاتفية.

الدراسة العملية:

تضمنت الدراسة 100 مريض مصاب بالفصال العظمي البدئي في مفصل الركبة، وزّعوا إلى مجموعتين متساويتين ، إذ وضِعَ أفراد المجموعة A على جرعة يومية ثابتة من الغلوكوزأمين والكوندرويتين لمدة ستة أشهر، بينما عُولِج أفراد المجموعة B بالمسكنات و/أو أحد مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية. توزع المرضى حسب الجنس ومتوسط العمر ومتوسط الوزن وتصنيف Kellgren & Lawrence الشعاعي للفصال العظمي كما يظهره الجدول رقم (1):

الجدول رقم (1) يظهر توزع المرضى حسب الجنس ومتوسط العمر ومتوسط الوزن وتصنيف Kellgren & Lawrence الشعاعي للفصال العظمي

		المجموعة A 50 مريضاً		المجموعة B 50 مريضاً	
الجنس	أنثى	43 (86%)		41 (82%)	
	ذكر	7 (14%)		9 (18%)	
متوسط العمر		60 سنة		60.5 سنة	
		في البدء	بعد ستة أشهر	في البدء	بعد ستة أشهر
متوسط الوزن		85 كغ	84.2 كغ	84 كغ	83.4 كغ
Kellgren and Lawrence grading	Grade (I)	14 (28%)	13 (26%)	17 (34%)	15 (30%)
	Grade (II)	36 (72%)	37 (74%)	33 (66%)	35 (70%)
	Grade (III)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Grade (IV)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

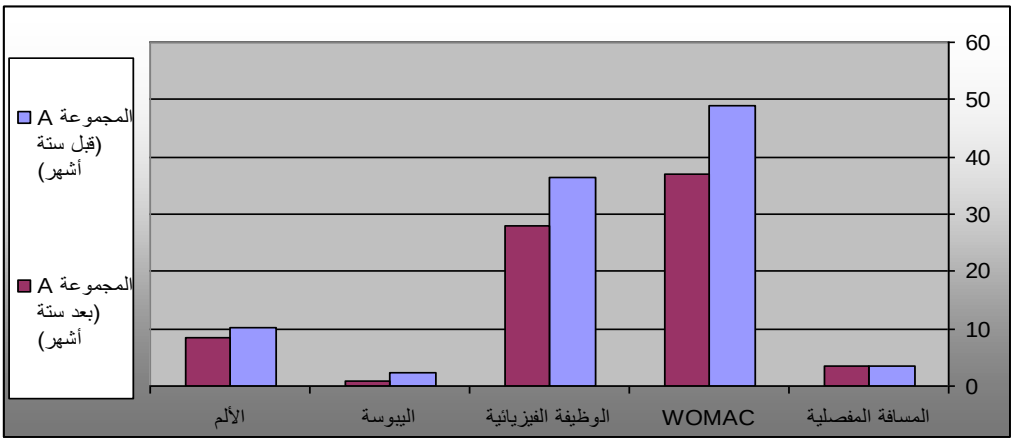
النتائج والمناقشة:

أظهرت نتائج التقويم لأفراد المجموعتين وفقاً لمشعر WOMAC فروقاً في متوسط درجات الألم واليبوسة والوظيفة الفيزيائية، كما أظهرت فروقاً في متوسط قياس المسافة المفصلية لمفصل الركبة كما هو موضح في الجدولين (2&3) .

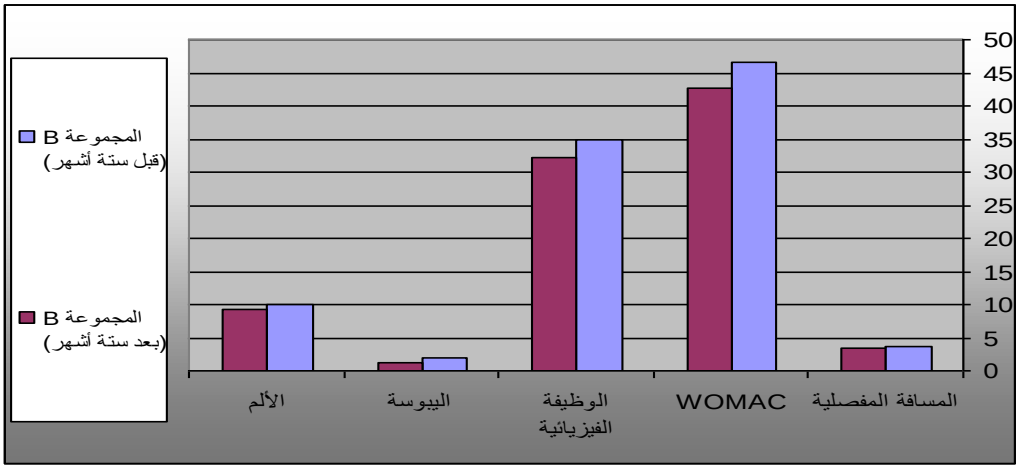
الجدول رقم (2) يظهر نتائج متوسط درجات تقويم الفصال العظمي لأفراد المجموعتين و متوسط قياس المسافة المفصلية لمفصل الركبة في بدء الدراسة و بعد ستة أشهر.

المجموعة A	المجموعة B

	في البدء	بعد ستة أشهر	الفرق بينهما	في البدء	بعد ستة أشهر	الفرق بينهما
متوسط الألم	10.22	8.22	-2	9.92	9.34	-0.589
متوسط اليبوسة	2.38	0.94	-1.44	1.98	1.18	-0.8
متوسط الوظيفة الفيزيائية	36.4	27.82	-8.85	34.76	32.26	-2.5
متوسط WOMAC	48.98	37.08	-11.9	46.66	42.78	-3.88
متوسط المسافة المفصلية mm	3.61	3.56	-0.05	3.55	3.46	-0.09



الشكل رقم (1) يظهر نتائج متوسط درجات تقويم الفصال العظمي ومتوسط قياس المسافة المفصلية للركبة لأفراد المجموعة A في بدء الدراسة وبعد ستة أشهر

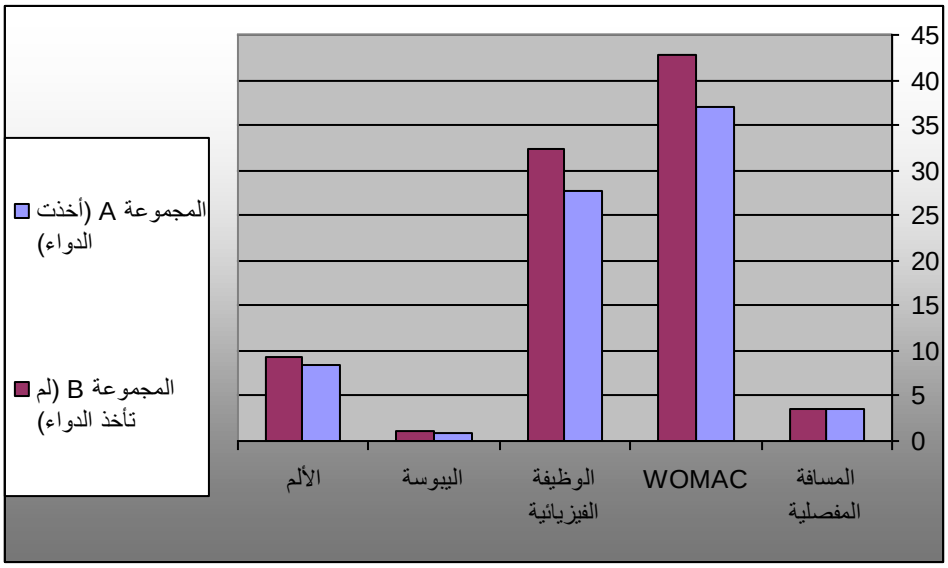


الشكل رقم (2) يظهر نتائج متوسط درجات تقويم الفصال العظمي ومتوسط قياس المسافة المفصلية للركبة لأفراد المجموعة B في بدء الدراسة وبعد ستة أشهر

الجدول رقم (3) يظهر الفروق بين متوسط درجات تقويم الفصال العظمي لأفراد المجموعتين وبين متوسط قياس المسافة المفصلية لمفصل الركبة بعد ستة أشهر.

	المجموعة A	المجموعة B	الفرق بينهما
متوسط الألم	8.32	9.34	+1.02

متوسط اليبوسة	0.94	1.18	+0.04
متوسط الوظيفة الفيزيائية	27.82	32.26	+4.44
متوسط WOMAC	37.08	42.78	+5.7
متوسط المسافة المفصلية	3.56	3.46	-0.1



الشكل رقم (3) يظهر نتائج متوسط درجات تقويم الفصال العظمي ومتوسط قياس المسافة المفصلية للركبة لأفراد المجموعتين B–A بعد ستة أشهر

الدراسة الإحصائية:

لقد قمنا بالدراسة الإحصائية لنتائج البحث لمعرفة دلالة الفروق بين أفراد المجموعتين في بدء الدراسة وبعد ستة أشهر باستخدام اختبار (T-test) عند مستوى الدلالة 0.05= α بمستوى ثقة 95% ودرجة حرية 98 وفقاً لقيمة الاحتمال P، بحيث تكون الفروق دالة إحصائياً عند $P > \alpha$ وغير دالة عند $P > \alpha$ ، وضعَت الفرضيات الصفرية الرئيسة التالية :

1. لا توجد فروق دالة إحصائياً بين أفراد المجموعة A في بدء الدراسة و بعد ستة أشهر على مستوى الألم و اليبوسة و الوظيفة الفيزيائية ومشعر WOMAC وقياس المسافة المفصلية لمفصل الركبة.
2. لا توجد فروق دالة إحصائياً بين أفراد المجموعة B في بدء الدراسة و بعد ستة أشهر على مستوى الألم و اليبوسة و الوظيفة الفيزيائية ومشعر WOMAC وقياس المسافة المفصلية لمفصل الركبة.
3. لا توجد فروق دالة إحصائياً بين أفراد المجموعتين A و B بعد ستة أشهر على مستوى الألم واليبوسة والوظيفة الفيزيائية ومشعر WOMAC وقياس المسافة المفصلية لمفصل الركبة. والجداول رقم 4&5&6 تظهر نتائج الدراسة الإحصائية:

الجدول رقم (4) يظهر المتوسط الحسابي والانحراف المعياري و الخطأ المعياري وقيمة اختبار t والاحتمال p لدرجات التقويم وقياس المسافة المفصلية للمجموعة A في بدء الدراسة وبعد ستة أشهر

المجال	العينة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	t المحسوبة	الاحتمال p	مستوى الدلالة
الألم	في البدء	10.22	1.63	0.23	6.8	0.000	دال
	بعد ستة أشهر	8.22	1.12	0.16			
اليبوسة	في البدء	2.38	1.176	0.166	7	0.000	دال
	بعد ستة أشهر	0.94	0.867	0.123			
الوظيفة الفيزيائية	في البدء	36.4	8.023	1.135	6.2	0.000	دال
	بعد ستة أشهر	27.82	5.390	0.762			
WOMAC	في البدء	48.98	10.153	1.436	7.05	0.000	دال
	بعد ستة أشهر	37.08	6.275	0.887			
المسافة المفصلية	في البدء	3.61	0.144	0.02	1.685	0.095	غير دال
	بعد ستة أشهر	3.56	0.14	0.019			

الجدول رقم (5) يظهر المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري و الخطأ المعياري وقيمة اختبار t والاحتمال p لدرجات التقويم و قياس المسافة المفصلية للمجموعة B في بدء الدراسة و بعد ستة أشهر

المجال	العينة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	t المحسوبة	الاحتمال p	مستوى الدلالة
الألم	في البدء	9.92	1.676	0.237	1.827	0.071	غير دال
	بعد ستة أشهر	9.34	1.493	0.211			
اليبوسة	في البدء	1.98	0.979	0.138	4.12	0.000	دال
	بعد ستة أشهر	1.18	0.962	0.136			
الوظيفة الفيزيائية	في البدء	34.76	9.443	1.335	1.431	0.156	غير دال
	بعد ستة أشهر	32.26	7.964	1.126			
WOMAC	في البدء	46.66	11.412	1.614	1.851	0.067	غير دال
	بعد ستة أشهر	42.78	9.455	1.337			
المسافة المفصلية	في البدء	3.55	0.086	0.035	2.395	0.02	دال
	بعد ستة أشهر	3.46	0.182	0.02			

الجدول رقم (6) يظهر المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري و الخطأ المعياري وقيمة اختبار t والاحتمال p لدرجات التقويم و قياس المسافة المفصلية للمجموعتين B&A بعد ستة أشهر

المجال	العينة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	t المحسوبة	الاحتمال p	مستوى الدلالة
الألم	المجموعة A	8.32	1.115	0.158	-3.871	0.000	دال
	المجموعة B	9.34	1.493	0.211			

اليبوسة	المجموعة A	0.94	0.867	0.123	-1.31	0.193	غير دال
	المجموعة B	1.18	0.962	0.136			
الوظيفة الفيزيائية	المجموعة A	27.82	5.39	0.762	-3.265	0.002	دال
	المجموعة B	32.26	7.964	1.126			
WOMAC	المجموعة A	37.08	6.275	0.887	-3.552	0.001	دال
	المجموعة B	42.78	9.455	1.337			
المسافة المفصلية	المجموعة A	3.56	0.141	0.019	3.074	0.003	دال
	المجموعة B	3.46	0.182	0.025			

قد شملت دراستنا 100 مريض مصاب بالفصال العظمي البدئي في مفصل الركبة وفقاً لمعايير(A.C.R)، ودرجة(II&I) حسب K/L grading الشعاعي. وتوزعت عينة الدراسة إلى مجموعتين متساويتين من حيث العدد ومتقاربتين من حيث الجنس والعمر والوزن والتصنيف الشعاعي الوارد أعلاه كما يظهره الجدول رقم (1). خضع مرضى المجموعة A لعلاجٍ بمركبي الغلكوزأمين والكوندروتين معاً وبجرعة ثابتة ويومية لمدة ستة أشهر، بينما تناول مرضى المجموعة B المسكنات و/أو مضادات الالتهاب اللاستروئيدية.

اعتُمِد التقويم السريري للفصال العظمي حسب مشعر WOMAC، وقيسَت المسافة المفصلية لمفصل الركبة بطريقة Lequesne اليدوية لكلٍ من أفراد المجموعتين في بدء الدراسة وبعد ستة أشهر. فكانت نتائج الدراسة على النحو التالي :

أولاً: لقد أظهر أفراد المجموعة A تحسناً في أعراض الفصال العظمي لديهم على مستوى الألم المفصلي واليبوسة والوظيفة الفيزيائية ومشعر WOMAC وبفوارق ذات دلالة إحصائية جوهرية، في حين لم يلحظ حدوث تغير مهم في قياس المسافة المفصلية لمفصل الركبة وبفارقٍ غير دالٍ إحصائياً وذلك بعد ستة أشهر من العلاج بمركبات الغلوكوزأمينوغليكان.

ثانياً: إن أفراد المجموعة B أبدوا تحسناًُ بسيطاً على مستوى الألم المفصلي والوظيفة الفيزيائية ومشعر WOMAC وبفوارقٍ غير دالة إحصائياً، مع تحسن على مستوى اليبوسة بفارق ذي دلالةٍ إحصائية جوهرية، وبالنسبة لقياس المسافة المفصلية لمفصل الركبة وجدنا فارقاً ذا دلالة إحصائية وذلك بعد ستة أشهر من بدء الدراسة.

ثالثاً: بمقارنة نتائج أفراد المجموعتين بعد ستة أشهر من بدء الدراسة وجدنا أن أفراد المجموعةA أظهروا تحسناً بالنسبة لأفراد المجموعة B وبفوارق ذات دالة إحصائية جوهرية على مستوى الألم المفصلي، وذات دلالة جيدة على مستوى الوظيفة الفيزيائية ومشعر WOMAC وقياس المسافة المفصلية لمفصل الركبة، في حين لم نجد فوارق ذات دلالة إحصائية على مستوى اليبوسة بين أفراد المجموعتين.

الدراسات المقارنة:

أظهرت الدراسة المجراة في جامعة Utah الأمريكية عام 2006 [15] أنه يمكن أن تكون المعالجة بالغلكوزأمين والكوندرويتين معاً فعّالة في تخفيف ألم الركبة عند مرضى الفصال العظمي ذوي الآلام المتوسطة والشديدة. كما أظهرت دراسة أجريت في جامعة Liege في بلجيكا عام 2003 [16] أن هناك فائدة بالمعالجة

بالغلكوزأمين و الكوندرويتين معاً على مستوى تحسين أعراض الفصال العظمي والتخفيف من تضيق المسافة المفصلية لمفصل الركبة.

الاستنتاجات والتوصيات:

وجدنا أن المعالجة بمركبات الغلكوزأمينوغليكان بالمراحل المبكرة نسبياً للفصال العظمي تؤدي إلى نتائج جيدة لدى المرضى، فهي تحسن الأعراض المفصلية وتعمل على تأخير التخرب الغضروفي للسطوح المفصلية في سياق المرض، وبالتالي تخفيف تضيق المسافة المفصلية و ترقي المرض إلى مراحل متقدمة.

إن التنوع في هذه المركبات واعتبارها متممات غذائية جعل التوسع في دراستها أمراً ضرورياً ولاسيما في ضوء الاختلاف الهائل في نتائج الدراسات العالمية حولها، وعدم تحديد الآلية الدقيقة لعملها على مستوى البنية الغضروفية حتى الآن. لذلك فإننا نوصي بإجراء بحوث مستقبلية من أجل:

1.تحديد سلامة هذه المركبات.

2.وضع معايير بدء المعالجة بها.

3.تحديد مدى ارتباط نجاح المعالجة بكل من العمر والوزن والجنس وبدء الإصابة ودرجة المرض وتغيير نمط الحياة .

4.مقارنة الفائدة بين الحقن الموضعي والإعطاء الفموي المديد لمركبات الغلوكوزأمينوغليكان.

المراجع:

1- MURRAY CJL, L0PEZ AD. *The global burden of disease*: World Health Organization , Swiss; Geneva 1996.
2- KEUTTNER K, GOLDBERG, V. M. et al . *Osteoarthritic Disorders Rosemont.* American Academy of Orthopedic Surgeons, USA, 1995, 70-80.
3- FELSON, D; LAWRENCE, R; DIEPPE, P; HIRSCH,R ; HELMICK,C; JORDAN, J. et al. *osteoartrhritis new insights*. Part 1. The disease and it's risk factors, Ann Intern Med, USA,133, 2000, 635-46.
4- PETERSSON, I. *Occurrence of osteoarthritis of the peripheral joints in European populations*. Ann Rheum Dis, USA. , 55,1996,659-61.
5- American college of rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines: *recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee.* Arthritis Rheum, USA. , 43, 2000,1905-15.
6- DOUGADOS, M. for the Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science: *recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis*. Ann Rheum Dis, 55,1996,552-57.
7- ALTMAN, R; BRAANDT, K; HOCHBERG, M; MOSKOWITZ, R. *Design and conduct of clinical trials of patients with osteoarthritis*. Recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Osteoarthritis Cartilage, USA, 4, 1996,217-43.
8- THEODASKI, J. ADDERLY, B. FOX, B. *The Arthritis Cure*. New York, 64, 1998,83-86.

9- UUBELHART, D; THONAR, E; ZHANG, J; WILLIAMS, J. *Protective effect of exogenous chondroitin 4,6-sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit*. Osteoarthritis Cartilage.USA,6, suppl A, 1998, 6-13.

10- BASSLEER, C; ROVATI, L; FRANCHIMONT, P. *Stimulation of proteolycan production bt glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro*. Osteoarthritis Cartilage.USA;6 ,suppl A, 1998, 427-434.

11- HAMERMAN, D. *The biology of osteoarthritis*, N Engl J Med, USA, 320, 1989, 1322–30.

12- ALTMAN, R; ASCH, E; BLOCH, D. et al. *Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee*. Arthritis Rheum. USA, 29,1986,1039–49.

13- BELLAMY, N. BUCHANAN, W. et al. *A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee*: Validation study of WOMAC . J Rheumatol. USA,15, 1988,1833-1840.

14- LEQUESNE, M. *Quantitative measurements of joint space width during progression of osteoarthritis*, Osteoarthritic Disorders, American Academy of Orthopedic Surgeons. Rosemont, USA, 1995, 427–44.

15- CLEGG, D; REDA, D; HARRIS, C. et al. *Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis*. N Engl J Med, USA, 2006, 354-795.

16- RICHY, F; BRUYERE, O; ETHGEN, O; CUCHERAT, M; HENROTIN, Y; REGINSTER, J. *Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis*. Arch Intern Med. USA, 163, 2003,1514-22.