

PRIMENA KRISTALNOG GLUKOZAMIN SULFATA U TERAPIJI OSTEOARTRITISA KOLENA I TERAPIJA BOLA

Zglobovi predstavljaju veze između kostiju čovečijeg skeleta. Predstavljaju delikatna i osetljiva mesta lokomotornog aparata. Prema građi i funkciji se dele na nepokretne zglobove (synartrosae) i pokretne zglobove (articulations synoviales). Nepokretni zglobovi mogu biti vezivni i hrskavični. Pokretni ili pravi zglobovi, koji mogu biti kongruentni (pravilni) i diskongruentni (nepravilni – zglobovi sa fibroznim umetkom). Glavne odlike sinovijalnih zglobova su postojanje zglobne površine, zglobne šupljine i zglobne kapsule. Glavni delovi sinovijalnih zglobova su: periost, zglobna hrskavica, sinovijalna i fibrozna membrana zglobne kapsule i zglobna šupljina ispunjena zglobnom tečnošću. Zglobne površine su prekrivene slojem hijaline hrskavice čija je debljina srazmerna opterećenju i pritisku kojem je zglob izložen. Posebnu elastičnost hrskavici daju lučno raspoređena kolagena vlakana, koja se pod dejstvom pritiska ispravljaju. Zglobna hrskavica se širi i na taj način štiti zglobnu površinu kosti menjajući svoj oblik ali ne i obim – “efekat jastuka”. Prostor između dve zglobne površine je ispunjen zglobnom tečnošću – sinovijom, koja ima ulogu u obezbeđivanju ishrane zglobne hrskavice i smanjenju i uklanjanju trenja prilikom kretanja. Posebni elementi sinovijalnih zglobova predstavljaju vezivnohrskavične ploče (meniscus, diskus, labrum), zglobni mišići, sluzne vreće, krvni sudovi, živci i ligamenti – zglobne veze, koji mogu biti periartikularni, intraartikularni i kapsularni. Zajedno sa negativnim pritiskom u zglobnoj šupljini, zglobnom kapsulom, ligamenti dodatno povećavaju stabilnost zgloba.

U poređenju sa sinartrozama, sinovijalni zglobovi zbog svog fiziološkog opterećenja tokom života postaju podložniji oštećenjima i degeneraciji zglobnih i okolozglobnih struktura.

Najčešće oboljenje sinovijalnih zglobova je *OSTEOARTITIS*, sporoprogresivna bolest koja se karakteriše degeneracijom zglobne hrskavice i abnormalnim promenama u subhondralnoj kosti. U početnoj fazi oštećenja na hrskavici su u vidu fokalne deterioracije i abrazije, zatim ispod površine kosti nastaje skleroza i cistične formacije, a na zglobnoj površini se formiraju osteofiti. Zadebljanje zglobne kapsule i hronični sinovitis se obično javljaju u kasnijoj fazi bolesti. Osteoartritis predstavlja drugi najčešći uzrok trajne nesposobnosti kod odraslih osoba. Procena je da se javlja kod 10% muškaraca i 18% žena u populaciji osoba

starijih od 60 godina. 50% odraslih stanovnika Amerike (USA) će razviti tokom života simptome osteoartritisa. Procenjuje se da oko polovina gerijatrijske populacije ljudi pati od tegoba bolova u zglobovima. Bol, gubitak funkcije i invalidnost su znatno veći u starijoj populaciji stanovništva preko 65 godina života i zahtevaju znatne troškove lečenja i zdravstvene zaštite, u socioekonomski razvijenim zemljama trošak lečenja iznosi od 1,0 do 2,5% bruto društvenog proizvoda. Osteoartritis najčešće zahvata zglobove kolena, kuka, kičmenog stuba, ručnog zgloba i sitnih zglobova šaka. Tradicionalno se osteoarthritis karakteriše progresivnom degeneracijom zglobne hrskavice uz abnormalne promene ispod subhondralne kosti. Shodno takvom “tradicionalnom” objašnjenju promena na zglobovima u osteoartritisu, terapija se sastojala u smanjenju bola tokom bolesti do krajnjeg stadijuma bolesti kada se u većini slučajeva operativno ugrađuje veštačka proteza zgloba. Ovaj pristup lečenja osteoartritisa se ne bavi ranom fazom bolesti niti ograničenjima i rizicima operativnog lečenja ugradnje veštačkog zgloba koji uključuje negativan ishod operativnog zahvata i dužinu trajanja ugrađenog materijala. Iako još uvek ne postoji efikasna, osetljiva i ekonomski isplativa dijagnostička metode za ranu fazu osteoartritisa sinovijalnih zglobova, unapređenje shvatanja patogeneze i aktivnosti osteoartritisa olakšavaju promenu smera fokusiranja tokom pristupa terapije ka prevenciji ranog nastanka i lečenju početne faze osteoartritisa. Identifikacija faktora rizika je centralna stvar za bolje razumevanje uzročnika osteoartritisa i određivanje ciljeva za prevenciju i dalji tretman. Velike populacione studije dale su važan uvid da razni uzročnici poremećaja biomehanike utiču na povećanu osetljivost zgloba i prevremen nastanku osteoartritisa. Mehanosenzitivna biologija zglobova sa svojim biomehaničkim faktorima može biti promenjeno i tako nudi potencijalni prostor za lečenje.

Zglobna biomehanika je determinisana sa anatomskim i funkcionalnim faktorima. Anatomski faktori uključuju narušenje zglobne morfologije kod dispalzije kuka, femoroacetabularnog inpidžmenta, razlike u dužini ekstremiteta preko 1cm (kraća noga ima dva puta veći rizik za nastankom osteoartroze kolennog zgloba), spuštenu svodovi stopala, deformiteti stopala (hallux valgus ...), deformiteti po tipu smanjenja ili povećanja rastojanja kolena u stojećem položaju (genu varum/valgus). Funkcionalni faktori uključuju slabu mišićnu masu (slab m.quadriceps kod osteoartritisa kolena), smanjena pokretljivost i aktivnost, izražena sportska aktivnost - predominantno u mladosti, gojaznost, profesionalno opterećenje pri radu, sistemske metaboličke promene stanja posle traume. Uprkos svim ovim navodima većina pojedinaca sa poremećenom biomehankom ne razvijuu osteoartritis. Starost je najvažniji sistemski faktor rizika za razvoj bolesti.

Osteoartritis se nekad posmatrao kao bolest koju karakteriše mehanička degradacija hrskavice, ali to je sada poznato da je suštinski znatno složeniji proces koji utiče na ceo zglob, u kojoj aktivacija matriksne proteaze ima ključnu ulogu. Hrskavica, subhondralna kost i sinovijum verovatno sinergijski imaju ključnu ulogu u patogenezi osteoartritisa, mada i povezanost sa sistemskim inflamacijom takođe može biti prisutna.

Početak zapaljenskog procesa i započinjanje stvaranja proteina odgovornih za upalnu reakciju hrskavice i ostalih zglobnih struktura (IL 1 β , IL6, TNF α , metaloproteinaza, dezintegrin, ADAMTS), u uznapredovaloj fazi bolesti uzrokuju promene na zglobnoj hrskavici u vidu dubokih uzura i velikih erozija, zadebljale sinovijalne membrane i destrukcije subhondralne kosti uključujući i mikrofrakture.

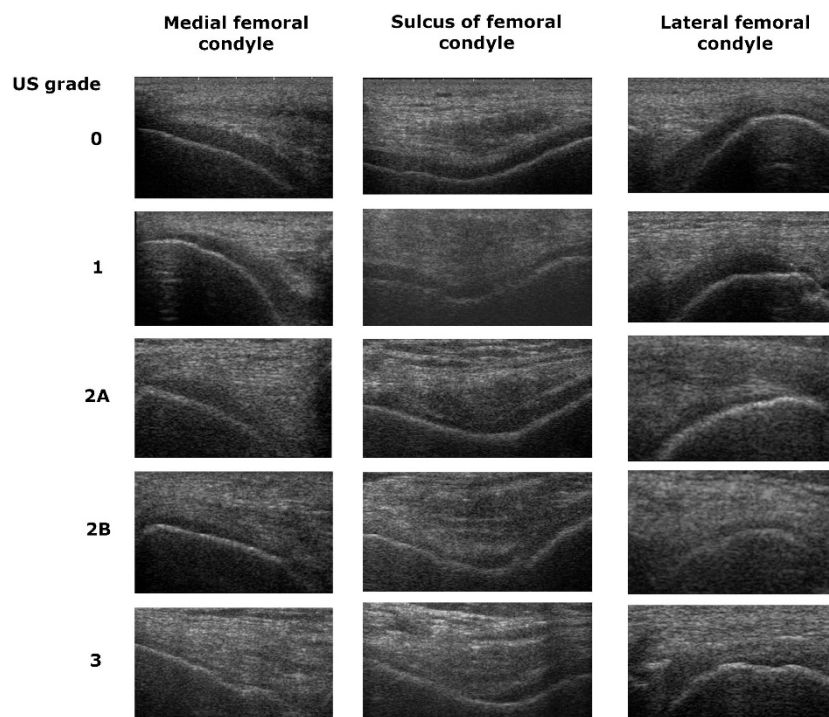
Klinička dijagnoza bolesti se najčešće postavlja tek kada su kod pacijenta ispoljene tegobe u dužem vremenskom intervalu. Prvi veoma rani period bolesti prolazi najčešće neopaženo sa subkliničkim strukturnim promenama.

Dijagnostičke metode kod osteoartritisa:

Markeri tkivne degeneracije hrskavice:

- CTX-II (C terminalni telopeptid kolagena tipa II),
- hrskavični oligomer matriks protein.

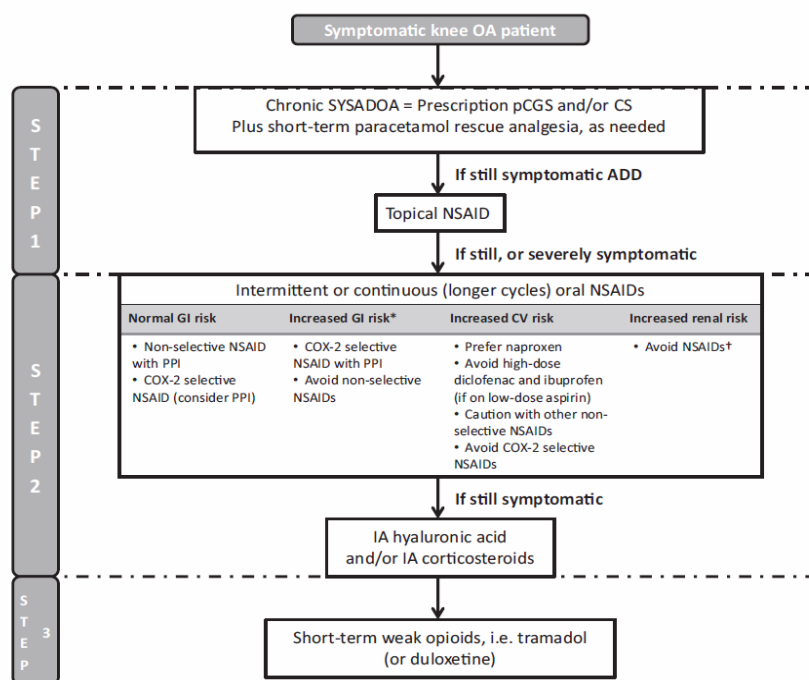
Vizuelne metode: rendgen, ultrazvuk, magnetna rezonanca, kvantitativna magnetna rezonanca, artroskopska optička koherentna tomografija (*daje mikroskopski presek hrskavice*). CTX II i NMR daju odličnu prognostičku sliku strukturne progresije osteoartritisa kolena. Većina pomenutih dijagnostičkih metoda koje mogu utvrditi stanje zglobne hrskavice su skupe, invazivne i rade se vrlo retko. Jedina dijagnostička metoda koja je šire dostupnija i ne iziskuje velike finansijske izdatke je dijagnostika ultrazvukom, kojom se može sa velikom sigurnošću dijagnostikovati početni stadijum osteoartritisa.



Slika 1. Ultrazvučna dijagnostika osteoartritisa kolena.

Ali kako se dijagnostici osteoartritisa bave lekari u širokom spektru specijalnosti, kojima u datom trenutku nije dostupna ultrazvučna dijagnostika, pristupilo se izradi algoritma za ranu dijagnostiku osteoartritisa i pravovremeno započinjanje terapije. Prisustvo bilo kakvog bola u zglobu bez prisustva traume, prisustvo bola prilikom penjenja uz i/ili silaska niz stepenice, prisustvo bola sa povećanjem opterećenja, potrebno je da su registrovane najmanje dve epizode ove vrste bola u vremenskom periodu manjem od 10 dana u periodu od godinu dana (F.P.Layten 2012) i tada se može govoriti da neko boluje od osteoartritisa.

Preporukom Svetskog kongresa za osteoporozu, osteoartritis i mišićnoskeletni bol iz 2014. godine prezentovan je algoritam i dat vodič za lečenje osteoartritisa kolena gde je preporučeno je da prvi korak u terapiji lečenja osteoartritisa kolena bude primena glukozamin sulfata u dozi od 1500mg. Evaluacijom primene kristalnog glukozamin sulfata u lečenju osteoartritisa kolena sa minimalnim periodom uzimanja od 6 meseci može imati za efekat strukturne promene u vidu povećanja dijametra zglobne pukotine.



Slika 2. Algoritam lečenja osteoartritisa kolena.

Kristalni glukozamin sulfat spada u grupu lekova pod zajedničkim nazivom SYSADOA – simptomatski sporodelujući lekovi za terapiju osteoartritisa. Terapija ima povoljan bezbednosni profil i dobru tolerabilnost.

Glukozamin je fiziološki prisutan u organizmu u formi hidrohlorida, vrlo je nestabilan i brzo se razgrađuje. Da bi se povećala stabilnost, razvijen je glukozamin sulfat, stabilnija forma molekula, ali i dalje lako razgrađiva (lako se hidrolizuje). Dodatkom natrijum-hlorida, nastaje stabilna forma: kristalni glukozamin sulfat.

Postiže farmakološki efikasne koncentracije u krvi. Bioraspoloživost glukozamina je veća nakon primene kristalnog glukozamin sulfata u poredjenju sa glukozamin-hidrohloridom i dodatno opada ako se glukozamin kombinuje sa hondroitin sulfatom. Poluživot kristalnog glukozamina je 15 sati, sa koncentracijom u krvnoj plazmi $8,9\mu\text{M}$ i koncentracijom u sinovijalnoj tečnosti $4,34\mu\text{M}$. U poređenju sa drugim preparatima, glukozamin sulfat dostiže veće koncentracije aktivne supstance u krvnoj plazmi, dok drugi preparata glukozamina imaju zanemarljivu koncentraciju iste u sinovijalnoj tečnosti.

Kod pacijenata sa osteoartritisom kristalni glukozamin-sulfat:

- Obnavlja delove zglobne hrskavice – Glukozamin sulfat je supstrat izbora za sintezu glikozaminoglikana i proteiglikana u matriksu hrskavice i sinovijalnoj tečnosti. Takođe, stimuliše sintezu glikozaminoglikana i na taj način i sintezu proteoglikana zglobne hrskavice. Poboljšava simptome OA kolena (smanjuje bol i ograničenost pokreta)
- Kontrola i usporavanje progresije bolesti (usporava sužavanje zglobnog prostora) i inhibira propadanje hrskavice
- Ima antiinflamatorno dejstvo
- Smanjuje incidencu hirurških intervencija

Hondroitin se sastoji od povezanih molekula glukozamin-sulfata, da bi se povećala njegova endogena proizvodnja, nije potrebno unositi hondroitin, već glukozamin- sulfat. Unosom glukozamin sulfata, stimuliše se proizvodnja hondroitina od strane hondrocita. Suplementarnim unosom hondroitina, zbog njegove velike molekulske mase, znatno je niži nivo apsorpcije 0-13% u odnosu na apsorpciju glukozamin sulfata 90 – 98%.

Glukozamin u kristalnom obliku ne utiče na nivo insulina kod ljudi, preporučen oprez kod pacijenata sa smanjenom tolerancijom na glukozu.

Prema rezultatima studija, kod pacijenata sa hiperglikemijom nije se povećao nivo glukoze kao ni holesterola posle 3 godine praćenja.

Dokazano je da se primenom kristalnog glukozamin sulfata postiže veća efikasnost u smanjenju bola u poređenju sa analgezijom koja se postiže oralnom primenom paracetamola.

Takođe, dokazano je da primena kristalnog glukozamin-sulfata smanjuje upotrebu NSAIL za 48%.

Upotrebom kristalnog glukozamin-sulfata u trajanju od 12 meseci, petogodišnjim praćenjem se utvrdilo smanjenje hirurških intervencija ugradnje veštačkog zgloba za 57%.

Kliničke studije praćenja primene kristalnog glukozamin-sulfata u trajanju od dve i po godine utvrđeno je da se smanjila incidence novonastalih osteoartritisa za 58%.

Adekvatnom primenom kristalnog glukozamin-sulfata u terapiji osteoartritisa smanjeni su troškovi lečenja za oko 50%.

Primena kristalnog glukozamin-sulfata predstavlja prvu liniju terapije osteoartritisa kolena. Bezbednost primene kristalnog glukozamin sulfata je ispitana i potvrđena pri kontinuiranoj upotrebi u ključnim studijama u trajanju do tri godine . U kombinaciji sa promenom stila života i redukcijom telesne težine može se postići adekvatan terapijski odgovor i dobiti smanjenje i prestanak tegoba uzrokovanih osteoartritisom.

Bol je neprijatan osećaj ili emocionalno iskustvo izazvano stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Najčešći je simptom koji pacijenta dovodi kod lekara. Ukoliko je visokog intenziteta i/ili dugotrajan (hroničan), bol značajno narušava kvalitet života i zato je ublažavanje bola jedan od najhumanijih ciljeva savremene farmakoterapije.

Analgetici se mogu podeliti na:

- Neopioidne analgetike (nesteroidni antiinflamatorni lekovi-NSAIL i paracetamol);
- Opioidne analgetike (morfin, kodeinski preparati i drugi);
- Adjuvantne analgetike (antidepresivi, antiepileptici i drugi).

Ibuprofen spada u grupu neopoidnih analgetika, odnosno NSAIL.

Ibuprofen je otkriven 1961. godine. I nakon skoro 60 godina je registrovan lek i nalazi se na tržištu u preko 100 zemalja sveta.

Ibuprofen je analgetik derivat je 2-propionične kiseline i neselektivni inhibitor ciklooksigenaze 1 i 2 (COX-1/COX-2 inhibitor). Deluje na perifernom i centralnom nivou i to inhibira enzim ciklooksigenazu (COX-1/COX-2) koja metaboliše arahidonsku kiselinu do prostanglandina i tromboksana i na taj način ostvaruje analgetski, antipiretički i antiinflamatorni efekat.

Indikacije

Ibupofen je indikovano u terapiji akutnih bolova (glavobolja, migrena, zubobolja, dismenoreja, postoperativna bolna stanja, uganuća, istegnuća, povrede mekih tkiva) kao i hroničnih bolova (reumatoidni artritis - RA, juvenilni RA, ankilozirajući spondilitis, osteoartritis, nereumatoidne artropatije, kapsulitis, tendinitis, tendosinovitis, bursitis, bol u donjem delu leđa).

Farmakokinetika. Brzo se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže za 1-2 sata. Poluvreme eliminacije je oko 2 sata. U velikom procentu (90-99%) se vezuje za proteine plazme. Brzo se izlučuje urinom u formi metabolita ili njihovih konjugata. Prolazi kroz placentu i distribuira se u majčino mleko. Koncentracija u sinovijalnoj tečnosti postiže se sporije i niža je nego u plazmi pacijenta, ali je sporija i eliminacija pa je koncentracija nakon 2.5 sata od primljene doze viša u sinovijalnoj tečnosti nego u plazmi.

Preporučuje se da terapija započne sa manjom dozom, a zatim se doza postepeno povećava sve dok se ne postigne željeni stepen analgezije.

Bol počinje da popušta ubrzo posle primene prve doze, ali puni analgetski efekat postiže se posle jedne do dve nedelje.

Za postizanje punog antiinflamatornog dejstva NSAIL potrebno je da prođe tri nedelje terapije.

Dnevna doza za odrasle i decu stariju od 12 godina je 1200-1800mg u podeljenim dozama, maksimalna dnevna doza ne sme da pređe 2400 mg, a doza održavanja može da bude 600-1200mg.

Neželjena dejstva ibuprofena su slična onima koja se javljaju kod primene drugih NSAIL. Najčešća zabeležena su gastrointestinalni poremećaji (mučnina, povraćanje, dispepsija, dijareja...), glavobolja, vrtoglavica, osip i zamor.

Bezbednosni profil Ibuprofena

Spada u grupu lekova sa najnižim relativnim rizikom od pojave komplikacija u gornjim delovima gastrointestinalnog trakta u odnosu na ostale NSAIL.

Ibuprofen ima dva puta manji rizik od pojave ozbiljnih gastrointestinalnih neželjenih efekata u odnosu na *diklofenak*, *meloksikam* i *nimesulid*.

Kod osoba sa rizikom od ulkusne bolesti (stariji od 65 god., prethodna ulkusna bolest) mogu se dati neselektivni NSAIL i dodaju se blokatori protonske pumpe.

Ibuprofen spada u grupu lekova koji imaju nisku hepatotoksičnost u odnosu na COX-2 selektivne inhibitore i NSAIL..

Neželjena dejstva NSAIL na jetru nisu tako česta. Neki analgetici mogu izazvati povećanje transaminaza (diklofenak) ili imati hepatotoksični efekat (nimesulid). Povećan rizik od hepatotoksičnosti nimesulida je razlog zbog kojeg je ovaj lek povučen iz upotrebe u velikom broju zemalja. Ibuprofen, koji spada u grupu NSAIL niske hepatotoksičnosti ima oko 20 puta manji procenat prijavljenih slučajeva otkazivanja jetre nakon primene analgetika iz grupe NSAIL u poređenju sa nimesulidom

Nalazi se u grupi lekova sa najmanjim kardiovaskularnim rizikom u odnosu na ostale NSAIL.

Sveobuhvatne epidemiološke studije ne ukazuju na vezu primene niskih doza Ibuprofena (≤ 1200 mg) sa povećanjem rizika od arterijske tromboze, posebno infarkta miokarda. Ibuprofen u niskim dozama ima značajno manji relativni kardiovaskularni rizik od diklofenaka i meloksikama.

NSAIL mogu pojačati dejstvo antikoagulanasa, kao što je varfarin, zato je potreban dodatni oprez u ordiniranju ove kombinacije lekova. Postoji mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može da redukuje kardioprotektivno dejstvo niskih doza acetilsalicilne kiseline, dok nijedan klinički relevantan efekat nije zabeležen pri povremenoj primeni ibuprofena. Preporuka Američkog koledža za kardiologiju je da se ibuprofen uzima 2 sata nakon uzimanja salicilata.

Ibuprofen se brzo resorbuje iz digestivnog trakta, maksimalne koncentracije postiže za 1–2 sata i ima povoljan bezbednosni profil. Poluvreme eliminacije je oko 2 sata i pošto ne dovodi do akumulacije kod ponavljanja doza omogućena je primena na 4 sata (kod jakih, akutnih bolova)

Ibuprofen je dostupan i u obliku šumećih granula koje omogućavaju komfornu primenu, brži i jači analgetski efekat od konvencionalnih tableta. U dozama od 400 i 600mg se mogu koristiti kod dece starije od 12 godina. Preporuka je da se rastvore u 125 ml vode i da

se ceo sadržaj odmah popije. Analgetički odgovor sa ibuprofenom u obliku šumećih granula se dobija već nakon 10-15 minuta.

Ibuprofen u obliku soli – Ibuprofen lizinat je formulacija koja omogućava brže analgetsko dejstvo u odnosu na konvencionalne tablete. Ibuprofen lizinat postiže veću maksimalnu koncentraciju leka u plazmi u odnosu na standardne tablete, meke gel kapsule i arginat so. Omogućava jači analgetski efekat i manju potrebu za ponovnim uzimanjem leka.

Zbog udruženog analgetskog, antipiretičkog i antiinflamatornog efekat, ibuprofen može biti lek izbora u terapiji hroničnih stanja gde je osim analgetskog potreban i antiinflamatorni odgovor. Primeri takvih hroničnih bolova su hronične i degenerativne bolesti zglobova.

Ibuprofen se koristi u terapiji simptoma osteoartritisa kolena, zajedno sa lekovima iz grupe SYSADOA, grupe sporodelujućih lekova za simptomatsku terapiju osteoartritisa. U ovu grupu lekova spada kristalni glukozamin sulfat registrovan kao lek.

REFERENCE:

1. Grosser T, Smyth E, FitzGerald GA, Anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents; Pharmacotherapy of gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics, 12th ed, Brunton L, Chabner B, Knollman B, McGrawHill Medical, New York, 2011
2. Martindale - The complete drug reference, 37th ed, Pharmaceutical Press, UK, 2011
3. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993 Feb 22;153(4):477-84.
4. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46.
5. Mc Gettigan P, Henry D, Cardiovascular Risk with Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies et al. *PloS Medicine*, Vol 8, Issue 9, Sept 2011
6. Andrew Moore R, Derry S, Straube S et al. *PAIN* 155 (2014) 14-21
7. Sažetak karakteristika leka Brufen®, Predstavništvo BGP Products Switzerland GmbH Beograd, februar 2018.
1. Hiligsmann M, Cooper C, Arden N, et al. Health economics in the field of steoarthritis: an expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 303–13.
2. Carr AJ, Robertsson O, Graves S, et al. Knee replacement. *Lancet* 2012; 379: 1331–40.
3. Pivec R, Johnson AJ, Mears SC, Mont MA. Hip arthroplasty. *Lancet* 2012; 380: 1768–77.
4. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011; 377: 2115–26.
5. Agricola R, Waarsing JH, Arden NK, et al. Cam impingement of the hip--a risk factor for hip osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9: 630–34.
6. Neogi T, Bowes MA, Niu J, et al. Magnetic resonance imaging-based three-dimensional bone shape of the knee predicts onset of knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 2048–58.
7. Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, et al. The role of varus and valgus alignment in the initial development of knee cartilage damage by MRI: the MOST study. *Ann Rheum Dis* 2013;72: 235–40.65:
8. Felson DT, Niu J, Gross KD, et al. Valgus malalignment is a risk factor for lateral knee osteoarthritis incidence and progression: findings from the Multicenter Osteoarthritis Study and the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 355–62.
9. Harvey WF, Yang M, Cooke TD, et al. Association of leg-length inequality with knee osteoarthritis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 287–95.

10. Wang Y, Wluka AE, Berry PA, et al. Increase in vastus medialis cross-sectional area is associated with reduced pain, cartilage loss, and joint replacement risk in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3917–25.
11. Siebenrock KA, Kaschka I, Frauchiger L, Werlen S, Schwab JM. Prevalence of cam-type deformity and hip pain in elite ice hockey players before and after the end of growth. *Am J Sports Med* 2013;41: 2308–13.
12. Burleigh A, Chanalaris A, Gardiner MD, et al. Joint immobilization prevents murine osteoarthritis and reveals the highly mechanosensitive nature of protease expression in vivo. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2278–88.
13. Vincent TL. Targeting mechanotransduction pathways in osteoarthritis: a focus on the pericellular matrix. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 449–54.
14. Gudbergesen H, Boesen M, Lohmander LS, et al. Weight loss is effective for symptomatic relief in obese subjects with knee osteoarthritis independently of joint damage severity assessed by high-field MRI and radiography. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20: 495–502.
15. Anandacoomarasamy A, Leibman S, Smith G, et al. Weight loss in obese people has structure-modifying effects on medial but not on lateral knee articular cartilage. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 26–32.
16. Richette P, Poitou C, Garnero P, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 139–44.
17. Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5555.
18. Hartig-Andreasen C, Troelsen A, Thillemann TM, Søballe K. What factors predict failure 4 to 12 years after periacetabular osteotomy? *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470: 2978–87
19. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, Carr AJ. Osteoarthritis. *Lancet* 2015; 386: 376–87.
20. Bruyère O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys Seminars in Arthritis and Rheumatism. 45(2016)S12-S17.
21. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Brandi ML, Guillemin F, 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;44:253–63.
22. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J-P, Maheu E, Rannou F, Branco J, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the manage-

ment of knee osteoarthritis—from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum* 2015(Suppl): In this issue.

23. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4:167–80.
24. Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, Sarlet N, Bruyere O. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2012;32:2959–67.
25. Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, Giacobelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum* 2015(Suppl): In this issue.
26. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug 28. pii: annrheumdis-2018-213826. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.