

## Peran Suplementasi Glukosamin Dan Kondroitin dalam Penanganan Osteoarthritis

M. Kaisar Febriantara<sup>1</sup>, George Pestalozi<sup>2</sup>, Helmi Ismunandar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Bedah Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif kronis yang ditandai oleh kerusakan progresif tulang rawan sendi dan jaringan sekitarnya, yang secara klinis bermanifestasi sebagai nyeri, deformitas, dan disabilitas. Faktor risiko utama OA meliputi penuaan, cedera atau penggunaan sendi berlebihan, serta obesitas. Berdasarkan laporan Global Burden of Disease Study tahun 2020, sekitar 595 juta orang di seluruh dunia hidup dengan osteoarthritis. Di Indonesia, data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 menunjukkan prevalensi osteoarthritis mencapai 55 juta jiwa, dengan kelompok usia di atas 61 tahun sebagai proporsi tertinggi sebesar 65%. Secara patofisiologis, osteoarthritis terjadi akibat penipisan tulang rawan sendi yang menyebabkan perubahan biomekanik, berkurangnya cairan sinovial, serta meningkatnya proses inflamasi seiring bertambahnya usia. Sel inflamasi seperti makrofag berperan dalam melepaskan mediator inflamasi yang mempercepat degradasi kartilago dan memperberat nyeri sendi. Penilaian derajat keparahan OA secara radiologis umumnya menggunakan klasifikasi Kellgren–Lawrence. Terapi OA sering melibatkan obat antiinflamasi nonsteroid, namun penggunaan jangka panjang berisiko menimbulkan efek samping. Oleh karena itu, terapi tambahan seperti glukosamin dan kondroitin banyak diteliti. Glukosamin dan kondroitin memiliki efek antiinflamasi, kondroprotektif, serta berperan dalam menghambat degradasi tulang rawan dan mendukung proses anabolik kartilago. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kombinasi glukosamin dan kondroitin dapat memperbaiki skor nyeri, memperlambat penyempitan celah sendi, serta meningkatkan fungsi sendi pada pasien osteoarthritis. Dengan demikian, glukosamin dan kondroitin berpotensi menjadi terapi adjuvan yang bermanfaat dalam pengelolaan osteoarthritis.

**Kata kunci:** Glukosamin, kondroitin, osteoarthritis

## The Role of Glucosamine and Chondroitin Supplementation in the Management of Osteoarthritis

### Abstract

Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative disease characterized by progressive damage to articular cartilage and surrounding joint tissues, clinically manifesting as pain, deformity, and disability. The main risk factors include aging, joint injury or overuse, and obesity. According to the Global Burden of Disease Study in 2020, approximately 595 million people worldwide were living with osteoarthritis. In Indonesia, data from the 2018 Basic Health Research report indicated that osteoarthritis affected about 55 million individuals, with the highest prevalence among those aged over 61 years, accounting for 65%. Pathophysiologically, osteoarthritis develops due to cartilage thinning, leading to biomechanical changes, reduced synovial fluid, and increased inflammatory processes associated with aging. Inflammatory cells, particularly macrophages, release mediators that accelerate cartilage degradation and exacerbate joint pain. Radiological assessment of osteoarthritis severity is commonly performed using the Kellgren–Lawrence classification. Management of osteoarthritis frequently involves nonsteroidal anti-inflammatory drugs, although long term use is associated with adverse effects. Therefore, adjunctive therapies such as glucosamine and chondroitin have been widely studied. Glucosamine and chondroitin exhibit anti-inflammatory and chondroprotective effects and play roles in inhibiting cartilage degradation while supporting anabolic processes in cartilage tissue. Several studies have demonstrated that supplementation with glucosamine and chondroitin improves pain scores, slows joint space narrowing, and enhances joint function in patients with osteoarthritis. These findings suggest that glucosamine and chondroitin may serve as beneficial adjunctive therapies in the management of osteoarthritis.

**Keywords:** Chondroitin, glucosamine, osteoarthritis

Korespondensi: M.Kaisar Febriantara., alamat Jl. Kepayang, Perum Al-Malik A-7, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, hp 082183453753, e-mail: muhammadkaisarfebriantara@gmail.com

### Pendahuluan

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit degeneratif kronis disertai dengan nyeri lutut kronis dan disfungsi<sup>1</sup>. Pada OA terjadi gangguan

sendi yang ditandai oleh stres sel dan kerusakan matriks ekstraseluler. Sehingga menyebabkan degradasi tulang rawan, remodelisasi tulang, pembentukan osteofit, peradangan sendi, dan

secara klinis termanifestasi sebagai nyeri, deformitas, dan disabilitas.<sup>2</sup>

Osteoarthritis menjadi salah satu penyebab utama disabilitas dan nyeri di seluruh dunia, yang ditandai oleh nyeri sendi dan hilangnya mobilitas, sehingga memberikan beban penyakit yang besar bagi pasien dan sistem pelayanan kesehatan.<sup>3</sup>

Menurut laporan Global Burden of Disease Study (GBD), terdapat 595 juta orang yang hidup dengan osteoarthritis di seluruh dunia pada tahun 2020, setara dengan 7,6% dari populasi global, dengan peningkatan sebesar 132,2% dalam total kasus sejak tahun 1990.<sup>4</sup> Di Indonesia menurut laporan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 prevalensi osteoarthritis sebanyak 55 juta jiwa, kelompok usia terbanyak yaitu diatas 61 tahun sebesar 65%.<sup>5</sup>

Osteoarthritis telah menjadi salah satu sumber utama pengeluaran kesehatan di negara-negara maju<sup>1</sup>. Osteoarthritis tidak hanya meningkatkan biaya pengeluaran medis, tetapi juga secara serius mempengaruhi kualitas hidup pasien<sup>2</sup>. Faktor risiko osteoarthritis yaitu usia lanjut, jenis kelamin perempuan, indeks massa tubuh (BMI), faktor genetik, pengaruh perilaku, etnisitas, dan lingkungan.<sup>1,3</sup>

Hingga saat ini terapi OA sebagian besar terdiri dari manajemen gejala, yaitu pengurangan rasa sakit dan perbaikan fungsi sendi, yang bergantung pada kombinasi pendekatan non-farmakologis dan farmakologis.<sup>6</sup> Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) adalah obat yang paling sering digunakan dalam pengobatan OA seperti Celebrex, Tylenol, dan natrium diklofenak.<sup>7</sup> Penggunaan NSAID dalam waktu yang lama dapat mengakibatkan efek samping.<sup>6,7</sup>

Glukosamin dan kondroitin keduanya merupakan komponen dari matriks ekstraseluler kartilago sendi yang masuk kedalam kategori *symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis* yang memiliki kemampuan untuk memperlambat perkembangan osteoarthritis.<sup>8,9</sup> Sebuah penelitian meta-analisis menyatakan bahwa glukosamin yang dikombinasikan dengan kondroitin secara signifikan mengurangi nyeri dan meningkatkan fungsi pada pasien OA lutut dibandingkan dengan plasebo.<sup>10</sup>

## Isi

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif kronis yang terjadi akibat degenerasi tulang rawan dan jaringan di persendian. Penyebab utama dikarenakan penuaan, cedera atau penggunaan berlebihan pada persendian, dan obesitas. Degeneratif kronis ditandai dengan peradangan kronis, hilangnya tulang rawan sendi, tepi sendi, dan regenerasi tulang subkondral.<sup>1,9</sup> OA khususnya pada sendi lutut, terus meningkat di seluruh dunia dan diperkirakan memengaruhi sekitar 528 juta orang pada tahun 2019. Selain itu, 73% dari individu tersebut berusia 55 tahun atau lebih, dan lutut cenderung menjadi sendi yang paling sering terdampak.<sup>9</sup>

Lutut merupakan sendi sinovial terbesar pada manusia dan terdiri atas meniskus dan tulang rawan artikular, ligamen, bantalan lemak infrapatela, serta sinovium. Sinovium berperan dalam memproduksi cairan sinovial yang berfungsi melumasi dan menutrisi tulang rawan yang memiliki vaskularisasi.<sup>11</sup> Osteoarthritis terjadi ketika lapisan tulang rawan sendi yang mengalami penipisan sehingga terjadi perubahan biomekanik, serta berkurangnya dan hilangnya cairan sendi seiring dengan percepatan proses penuaan. Selain itu, dengan bertambahnya berat badan, degenerasi ligamen, kelonggaran, dan kelemahan otot, terlihat perubahan degeneratif yang jelas pada tulang rawan sendi dan tulang subkondral.<sup>1,12</sup> Sel-sel inflamasi di dalam sendi, termasuk makrofag, melepaskan faktor-faktor inflamasi mempercepat degradasi tulang rawan sendi, memperberat peradangan pada sendi sinovial, dan menimbulkan nyeri inflamasi dini.<sup>13</sup>

OA dapat ditegakkan secara patologis, radiografis, dan klinis. Metode yang paling sering digunakan secara radiologi yaitu penilaian radiologi Kellgren–Lawrence (KL). Sistem penilaian ini mengklasifikasikan OA ke dalam lima tingkatan yaitu 0 hingga 4, dengan mendefinisikan OA berdasarkan adanya osteofit yang jelas (Derajat  $\geq 2$ ), serta derajat yang lebih berat ditandai adanya penyempitan celah sendi, sklerosis, kista, dan deformitas.<sup>12</sup>

Dalam pengobatan OA seringkali penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) seperti Celebrex, Tylenol, dan natrium

diklofenak.<sup>7</sup> Selain itu terapi injeksi kortikosteroid intraartikular dapat mengurangi episode nyeri akut dan meningkatkan mobilitas sendi, terutama jika terdapat peradangan. Terapi pembedahan pada pasien OA umumnya dilakukan ketika terapi non-invasif tidak berhasil.<sup>12</sup> Suplementasi glukosamin yang dikombinasikan dengan kondroitin dapat mengurangi nyeri dan meningkatkan fungsi pada pasien OA lutut.<sup>10</sup>

Glukosamin dan kondroitin merupakan bagian dari matriks ekstraseluler tulang rawan sendi. Glukosamin dan kondroitin memiliki efek antiinflamasi, pencegahan degradasi tulang rawan, serta regulasi proses anabolik.<sup>14</sup> Glukosamin telah terbukti menurunkan peradangan melalui penurunan berbagai mediator inflamasi, termasuk spesies oksigen reaktif, aktivasi faktor nuklir  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), protein C-reaktif (CRP), interleukin (IL)-1, IL-6, dan faktor nekrosis tumor (TNF)- $\alpha$ , serta meningkatkan mediator antiinflamasi IL-2 dan IL-10. Kondroitin terbukti mengurangi peradangan terutama melalui penurunan aktivasi NF- $\kappa\text{B}$  dan penurunan IL-1 $\beta$ , yang merupakan penanda inflamasi utama yang menyebabkan peradangan sendi dan kerusakan tulang rawan.<sup>14,15</sup> Dengan menstimulasi sintesis komponen penting kartilago yang sehat dan membatasi aktivitas mediator serta jalur pensinyalan inflamasi, kondroitin sulfat berpotensi berperan dalam melindungi kartilago sehat dari degenerasi. Namun demikian, sifat antiinflamasi CS masih terus diteliti.<sup>8</sup>

Glukosamin sulfat memiliki mekanisme ganda yaitu merangsang sintesis glikosaminoglikan dan meningkatkan ekspresi kolagen tipe II pada kondrosit. Selain itu glukosamin sulfat mencegah degradasi glikosaminoglikan dan kolagen dengan menurunkan produksi sitokin inflamasi melalui penurunan sintesis prostaglandin E<sub>2</sub>, penghambatan nuclear factor kappa B (NF $\kappa\text{B}$ ), dan penurunan ekspresi enzim katabolik seperti metaloproteinase (MP).<sup>16</sup>

Glukosamin dan kondroitin memberikan efek yang menguntungkan terutama pada osteoarthritis dan nyeri sendi. Efek ini lebih tampak jika glukosamin dan kondroitin dikombinasikan dibandingkan digunakan

sendiri. Kombinasi dengan nutrasetikal atau suplemen nutrisi lainnya dapat memberikan manfaat lebih. Pada sebuah penelitian didapatkan hasil konsumsi glukosamin dengan dosis harian oral sebesar 1500 mg untuk glukosamin dan 1200 mg untuk kondroitin, yang diberikan dalam dua atau tiga dosis terbagi memberikan manfaat pada OA.<sup>9</sup>

Dalam sebuah penelitian sebanyak 1102 pasien dengan osteoarthritis lutut dan panggul dengan rata-rata usia pasien adalah 60,4 tahun, berjenis kelamin perempuan (87,8%), dan indeks massa tubuh rata-rata adalah 29,49 kg/m<sup>2</sup>. Diberikan glukosamin hidroklorida 500 mg dan kondroitin sulfat 400 mg sesuai dimulai dengan dosis 3 kapsul per hari selama 3 minggu menunjukkan perbaikan skor nyeri yang bermakna secara klinis dan statistik. Serta pasien yang menggunakan NSAID menurun dari 43,1% menjadi 13,5% ( $P < 0,001$ ) pada akhir periode observasi.<sup>17</sup>

Glukosamin sulfat terbukti lebih efektif dibandingkan plasebo dalam menurunkan laju penyempitan celah sendi pada kompartemen tibiofemoral pada pasien dengan osteoarthritis lutut, dengan memperlambat progresi penyakit sebesar 54% (RR = 0,46; 95% CI 0,28–0,73;  $p = 0,001$ ) (18). Sebuah penelitian meta analisis menyampaikan hasil kondroitin oral pada dosis yang direkomendasikan lebih efektif dibandingkan plasebo dalam meredakan nyeri dan memperbaiki fungsi fisik. Dibandingkan dengan plasebo, glukosamin menunjukkan efek yang signifikan dalam mengurangi kekakuan.<sup>19</sup>

Sebuah penelitian baru di jepang mempelajari efek glukosamin terhadap *Colagen synthesis marker* tipe II (CP II) dan *Colagen Degradation Marker* (u-CTX-II) pada atlet muda. Didapatkan hasil metabolisme tulang rawan (degradasi kolagen tipe II) meningkat pada atlet (seperti pemain sepak bola dan *rugby*), dan glukosamin menunjukkan efek kondroprotektif pada para atlet tersebut dengan mencegah degradasi kolagen tipe II sekaligus mempertahankan sintesis kolagen tipe II. Sehingga glukosamin mungkin efektif dalam pencegahan primer osteoarthritis (OA).<sup>20</sup> Penelitian lain oleh Tsuruta tahun 2018 pada atlet secara acak menerima suplemen 2 g glukosamin atau plasebo. Setelah 3 bulan pemberian, kadar *Colagen Degradation* (u-CTX-

II) menurun secara signifikan pada kelompok yang mendapat glukosamin, tetapi tidak pada kelompok plasebo.<sup>21</sup>

Glukosamin sulfat dan kondroitin sulfat berhubungan dengan perbaikan penyempitan celah sendi. Berdasarkan hasil penelitian meta-analisis konvensional studi jangka pendek, glukosamin sulfat menunjukkan efek perbaikan. Sehingga direkomendasikan penggunaan glukosamin sulfat atau kondroitin sebagai langkah awal dalam penatalaksanaan farmakologis jangka panjang osteoarthritis lutut.<sup>22,23</sup>

### Ringkasan

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif kronis yang terjadi akibat degenerasi tulang rawan dan jaringan di persendian. Secara klinis bermanifestasi sebagai nyeri, deformitas, dan disabilitas. Penyebab utama dikarenakan penuaan, cedera atau penggunaan berlebihan pada persendian, dan obesitas. Menurut laporan *Global Burden of Disease Study* (GBD), terdapat 595 juta orang yang hidup dengan osteoarthritis di seluruh dunia pada tahun 2020. Di Indonesia menurut laporan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 prevalensi osteoarthritis sebanyak 55 juta jiwa, kelompok usia terbanyak yaitu di atas 61 tahun sebesar 65%.

Osteoarthritis terjadi ketika lapisan tulang rawan sendi yang mengalami penipisan sehingga terjadi perubahan biomekanik, serta berkurangnya dan hilangnya cairan sendi seiring dengan percepatan proses penuaan. Sel-sel inflamasi di dalam sendi, termasuk makrofag, melepaskan faktor-faktor inflamasi mempercepat degradasi tulang rawan sendi, memperberat peradangan pada sendi sinovial, dan menimbulkan nyeri inflamasi dini. Metode yang paling sering digunakan secara radiologi yaitu penilaian radiologi Kellgren–Lawrence (KL) yang mengklasifikasikan OA ke dalam lima tingkatan yaitu 0 hingga 4.

Glukosamin dan kondroitin memiliki efek antiinflamasi, pencegahan degradasi tulang rawan, serta regulasi proses anabolik. Kondroitin sulfat berpotensi berperan dalam melindungi kartilago sehat dari degenerasi dengan menstimulasi sintesis komponen penting

kartilago yang sehat dan membatasi aktivitas mediator serta jalur pensinyalan inflamasi.

Penelitian menyampaikan hasil pemberian glukosamin hidroklorida 500 mg dan kondroitin sulfat 400 mg dimulai dengan dosis 3 kapsul per hari selama 3 minggu menunjukkan perbaikan skor nyeri yang bermakna secara klinis dan statistik. Glukosamin dapat menurunkan laju penyempitan celah sendi pada kompartemen tibiofemoral pada pasien dengan osteoarthritis lutut. Glukosamin menunjukkan efek kondroprotektif pada atlet dengan mencegah degradasi kolagen tipe II sekaligus mempertahankan sintesis kolagen tipe II. Sehingga glukosamin mungkin efektif dalam pencegahan primer osteoarthritis (OA).

Sebuah penelitian meta analisis menyampaikan hasil bahwa kondroitin oral pada dosis yang direkomendasikan lebih efektif dibandingkan plasebo dalam meredakan nyeri dan memperbaiki fungsi fisik. Glukosamin sulfat dan kondroitin sulfat berhubungan dengan perbaikan penyempitan celah sendi (JSN). Berdasarkan hasil penelitian meta-analisis konvensional studi jangka pendek, glukosamin sulfat menunjukkan efek perbaikan pada OA.

### Simpulan

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif kronis yang terjadi akibat degenerasi tulang rawan dan jaringan di persendian. Terdapat 595 juta orang yang hidup dengan osteoarthritis di seluruh dunia pada tahun 2020. Di Indonesia menurut laporan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 prevalensi osteoarthritis sebanyak 55 juta jiwa, kelompok usia terbanyak yaitu di atas 61 tahun sebesar 65%.

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) adalah obat yang paling sering digunakan dalam pengobatan OA namun penggunaan dalam waktu yang lama dapat mengakibatkan efek samping. Penambahan kombinasi Glukosamin dan kondroitin dalam terapi OA memberikan hasil yang lebih baik. Terdapat perbaikan skala nyeri pada pasien OA yang diberikan glukosamin. Glukosamin memperlambat penyempitan celah sendi serta memberi efek perbaikan pada celah sendi. Glukosamin efektif dalam pencegahan primer OA dikarenakan

memiliki efek kondroprotektif sehingga mencegah degradasi.

#### Daftar Pustaka

1. Wang H, Ma B. Healthcare and Scientific Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Healthc Eng.* 2022 Jan 28;2022:5919686. doi: 10.1155/2022/5919686.
2. Wilkinson JM, Zeggini E. The Genetic Epidemiology of Joint Shape and the Development of Osteoarthritis. *Calcif Tissue Int.* 2021 Sep;109(3):257-276.
3. Sun X, Zhen X, et al. Body mass index and health-related quality of life of outpatients with knee osteoarthritis: evidence from a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2025 Mar 5;26(1):220.
4. Collaborators O. Global, Regional, and National Burden of Osteoarthritis, 1990–2020 and Projections to 2050: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol* 5, no. 9 (2023): e508-e22.
5. Kementerian Kesehatan RI. 2018. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI.
6. Henrotin Y, Marty M, Mobasher A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas.* 2014 Jul;78(3):184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015.
7. Methods In Medicine CAM. Retracted: Clinical Efficacy and Safety of Chondroitin Combined with Glucosamine in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med.* 2023 Aug 2;2023:9875743.
8. Brito R, Costa D, Dias C, Cruz P, Barros P. Chondroitin Sulfate Supplements for Osteoarthritis: A Critical Review. *Cureus.* 2023 Jun 9;15(6):e40192.
9. Baden KER, Hoeksema SL, et al. The Safety and Efficacy of Glucosamine and/or Chondroitin in Humans: A Systematic Review. *Nutrients.* 2025 Jun 24;17(13):2093.
10. Wang SJ, Wang YH, Huang LC. Liquid combination of hyaluronan, glucosamine, and chondroitin as a dietary supplement for knee osteoarthritis patients with moderate knee pain: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore).* 2021 Oct 8;100(40):e27405.
11. Mora, J.C.; Przkora, R.; Cruz-Almeida, Y. Knee osteoarthritis: Pathophysiology and current treatment modalities. *J. Pain Res.* 2018, 11, 2189–2196. [CrossRef] [PubMed]
12. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 5;22(5):2619.
13. Macchi, V, Stocco, E, Stecco, et al. The infrapatellar fat pad and the synovial membrane: An anatomo-functional unit. *J. Anat.* 2018, 233, 146–154.
14. Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. *World J. Orthop.* 2017;8:1–11. doi: 10.5312/
15. Chiu H.W., Li L.H., Hsieh C.Y, et al. Glucosamine inhibits IL-1 $\beta$  expression by preserving mitochondrial integrity and disrupting assembly of the NLRP3 inflammasome. *Sci. Rep.* 2019;9:5603.
16. Williams C, Ampat G. Glucosamine Sulfate. [Updated 2023 Jul 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558930/>
17. Lila AM, Alekseeva LI, Baranov AA, et al. Chondroitin sulfate and glucosamine combination in patients with knee and hip osteoarthritis: A long-term observational study in Russia. *World J Orthop.* 2023 Jun 18;14(6):443-457.
18. Conrozier T, Lohse T. Glucosamine as a Treatment for Osteoarthritis: What If It's True? *Front Pharmacol.* 2022 Mar 17;13:820971.
19. Zhu X, Sang L, Wu D, et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2018 Jul
20. Nagaoka, I., Tsuruta, A., Yoshimura, M. (2019). Chondroprotective Action of Glucosamine, a Chitosan Monomer, on the

- Joint Health of Athletes. *Int. J. Biol.Macromol.* 132, 795–800. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.03.234
21. Tsuruta, A., Horiike, T, et al. (2018). Evaluation of the Effect of the Administration of a Glucosamine-Containing Supplement on Biomarkers for Cartilage Metabolism in Soccer Players: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Study. *Mol. Med. Rep.* 18 (4), 3941–3948.
  22. Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, et al. Treatment of osteoarthritis of the knee: an update review. <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/osteoarthritis-knee-update/research-2017>. Accessed November 20, 2018. [PubMed]
  23. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018 Dec 25;320(24):2564-2579.