

PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8285

Advies betreffende glucosamines

8 augustus 2007

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Naar aanleiding van een vraag van de administratie (DG 4) betreffende een bepaald glucosamine-preparaat, heeft de HGR het nuttig geacht zich over het eventueel nut en mogelijke risico's van glucosamines te buigen.

2. CONCLUSIE

Het gebruik van polymeren van d-glucosamine en van N-acetyl-d-glucosamine (GGA) bij de behandeling van obesitas bij de mens is klinisch niet echt relevant. Het eventuele "beperkte" effect ziet men pas bij zeer hoge vetinnames (ongeveer 125 g/dag); deze wijken echter sterk af van de aanbevelingen "gezonde" voeding. Nevenwerkingen zijn niet gerapporteerd (tenzij bij allergie voor schaaldieren). Ook negatieve effecten op het leptine- en insulinemetabolisme konden niet aangetoond worden bij de mens, dit in tegenstelling tot dierstudies en *in vitro* experimenten.

Het gebruik van glucosaminezouten en in het bijzonder een bepaald glucosaminesulfaat-preparaat (GS) blijkt wel effectief in de behandeling van osteoarthrose (pijn, functie en stijfheid). De resultaten zijn het meest uitgesproken bij de minst ernstige vormen van OA (graad 1 en 2).

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van de gebruikte afkortingen

- RCT: gerandomiseerde, gecontroleerde studies
- CI: *confidence interval*
- RR: *relative risk or risk ratio*
- SMD: *standardized mean difference*
- OTC: *over the counter* (zonder voorschrift)
- GGA: polymeren van d-glucosamine en van N-acetyl-d-glucosamine of poly-N-acetylglucosamine of chitosan
- GS: glucosamine sulfaat
- GH: glucosamine hydrochloride
- OA: osteoarthritis / osteoarthrose
- NSAID: *non-steroidal anti-inflammatory drug*
- WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index*

3.1 Glucosamines

De producten op basis van GGA (gewonnen uit de Noorse garnaal (*Pandalus Borealis*)) worden vaak gebruikt in de strijd tegen obesitas. Deze worden bekomen door partiële deacetylatie van chitine dat voorkomt in het exoskelet van schaaldieren. Ze zijn eveneens aanwezig in sommige micro-organismen en schimmels zoals bv. gist. De term chitosan wordt gebruikt als verzamelnaam voor de verschillende polymeren met een verschillend moleculair gewicht (50 kDa - 2.000 kDa), viscositeit (< 2.000 mPa.s), en graad van deacetylatie (40-98%).

Glucosamine (amino-2-desoxy-alpha-en-beta-D glucopyranose) is een aminozuur en is een belangrijke precursor in de biochemische synthese van geglycosyleerde proteïnes en lipiden. Het is ook een derivaat van glucose, waarvan het slechts verschilt door substitutie van de hydroxylgroep door een aminogroep.

Een belangrijke vorm waarin glucosamine in het lichaam actief is, is glucosamine-6-fosfaat. In principe kan het lichaam zelf glucosamine-6-fosfaat aanmaken uit fructose-6-fosfaat en glutamine als de eerste stap van de hexosamine biosynthese pathway. Het eindproduct, uridinedifosfaat-N-acetylglucosamine is een belangrijke component van kraakbeen, vandaar dat glucosamines (meestal in de vorm van glucosaminesulfaat en glucosaminehydrochloride) gebruikt worden in de behandeling van artrose.

3.2 Positieve effecten

3.2.1 Effecten in de behandeling van overgewicht en obesitas bij de mens

Door hun vorm en hun hoge zuurtegraad hebben de GGA-preparaten een vetabsorberend vermogen. De werking is klinisch getest en heeft het GRAS-statuut (*Generally Recognised As Safe*). Vitamine C bevordert het absorptievermogen van GGA, vandaar dat dit steeds wordt toegevoegd (20 mg/1.000 mg).

De GGA zijn afkomstig van het polysaccharide chitine (Shepherd et al., 1997). In dierstudies werd aangetoond dat ze zich binden aan negatief geladen vetten en op die manier de gastro-intestinale opname van deze vetten gaat afremmen (Deuchi et al., 1995; Sugano et al., 1980; Zacour et al., 1992). Ook in dierproeven leidt het tot een verlaging van de plasma cholesterolconcentraties (Nagyvary et al., 1979; Ormrod et al., 1998).

Deze preparaten worden verkocht als voedingssupplement dat zou kunnen leiden tot een gewichtsreductie. Ze worden wereldwijd verkocht, OTC via apothekers en drogisten. De effectiviteit werd geëvalueerd in verschillende trials; de resultaten zijn echter niet overtuigend.

Uitgaande van een literatuursearch via een aantal elektronische databanken (MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CINAHL en de Cochrane Library) en specifieke websites (Controlled Trials, IBIDS, SIGLE, Reuter's Health Service, Natural Alternatives International en Pharmanutrients) werd een review gepubliceerd (Cochrane Database of Systematic Reviews 2005).

Enkel gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT) met GGA voor een minimum duur van 4 weken bij volwassenen met overgewicht of obesitas werden geselecteerd.

In totaal werden 14 trials geïnccludeerd en 1.131 deelnemers. Geen enkele trial bestudeerde het effect op morbiditeit en mortaliteit. Een gepoolde analyse toonde aan dat het gebruik van GGA t.o.v. placebo resulteerde in:

- een significant grotere gewichtsreductie (gemiddeld gewichtsverlies: -1,7 kg; 95% CI -2,1 tot -1,3 kg; p<0,00001)
- een daling in totaal cholesterol (-0,2 mmol/l; 95% CI -0,3 tot -0,1; p<0,00001)
- een daling in systolische (-5,9 mmHg; 95% CI -7,3 tot -4,6; p<0,0001) en diastolische (-3,4 mm Hg; 95% CI -4,4 tot -2,4; p<0,00001) bloeddruk t.o.v. placebo.

Er waren geen duidelijke verschillen tussen beide groepen voor wat betreft de neveneffecten of faecale vetexcretie.

Er moet toch wel opgemerkt worden dat de kwaliteit van verschillende studies suboptimaal was en dat bij toepassen van strengere (en aanbevolen) inclusiecriteria de verschillen in gewichtsverlies en cholesteroldaling beduidend lager waren.

Uiteraard kan het niet gebruikt worden bij mensen met een allergie voor schaaldieren. Volgens de bijsluiter van glucosamine-preparaten is het ook tegenaangewezen bij borstvoeding en bij kinderen.

Vermits GGA-preparaten OTC verkocht worden bij apotheken en drogisten, is er geen controle op de dosis die effectief gebruikt wordt.

3.2.2 Effecten bij de behandeling van osteoarthritis/osteoarthrose

In dit verband zijn er zeer vele studies verschenen. De glucosamines die hier gebruikt zijn, zijn:

- glucosamine-sulfaat (GS)
- glucosamine hydrochloride (GH)
- glucosamine (GS en GH aanwezig)

GS is een natuurlijk substantie, en is de bouwstof van het articulaire kraakbeen. De rationale voor het gebruik van GS in OA is voornamelijk gebaseerd op *in vitro* diermodellen voor osteoarthritis/osteoarthrose. Zo werd o.a. aangetoond dat GS het kraakbeenmetabolisme kan normaliseren, beschadigd kraakbeen tot in zekere mate kan herstellen en milde anti-inflammatoire effecten heeft (Bassleer et al., 1992; McCarty, 1994; Rovati, 1993; Setnikar et al., 1991; Vidal et al., 1978).

Ook in dit verband werd in 2005 een uitgebreide review gepubliceerd binnen de *Cochrane Database for Systematic Review*. De bedoeling hier was om een overzicht te geven van alle gerandomiseerde gecontroleerde trials betreffende de efficiency en toxiciteit van glucosamine in OA. Zowel placebo-gecontroleerde als vergelijkende studies, zowel enkel- als dubbel-blind werden geïncludeerd (20 studies met 2.570 patiënten). Binnen dit domein was het (in tegenstelling tot de toepassing bij obesitas) wel mogelijk om strikte selectiecriteria te handhaven. Een gepoolde analyse van 8 studies kon geen positief effect aantonen van glucosamine op pijn en WOMAC-functie. Anderzijds toonde een analyse van 20 RCT's aan dat glucosamine volgende positieve effecten had:

- 28% (*change from baseline*) verbetering in pijn (SMD -0,61; 95% CI -0,95; -0,28)
- 21% verbetering van de functie gebruik makend van de Lequesne index (SMD -0,51; 95% CI -0,96; -0,05).

Nochtans waren de resultaten niet unaniem positief; de reden hiervoor is onduidelijk.

Wanneer men uitging van de WOMAC-schaal (pijn, functie en stijfheid) bekwam men geen enkel significant resultaat.

In de 10 RCT's die gebruik maakten van een GS van eenzelfde oorsprong werden significant positieve resultaten gevonden (zowel op pijn als op functie). Studies die een ander preparaat gebruikten, konden geen significante verbetering t.o.v. placebo aantonen. 4 RCT's vergeleken dit preparaat met NSAID's: glucosamine gaf een beter resultaat in 2 studies en een vergelijkbaar resultaat in de 2 andere. 2 RCT's die gebruik maakten van hetzelfde preparaat konden radiologisch een vermindering van de progressie van OA van de knie aantonen over een periode van 3 jaar (SMD 0,24; 95% CI 0,04; 0,43).

3.3 Mogelijke negatieve effecten

- Volgens de huidige beschikbare studies blijken GGA, GS en GH even veilig als placebo wanneer men het aantal *adverse reactions* gaat vergelijken (RR = 0,97; 95% CI 0,88; 1,08) (Ni Mhurchu et al., 2005). Als *adverse reactions* werden enkel zeer lichte gastro-enterologische klachten (zoals diarree) gerapporteerd.
- Uiteraard kan het niet gebruikt worden bij mensen met een allergie voor schaaldieren. Volgens hun bijsluiter, zijn GGA, GS of GH-preparaten ook tegenaangewezen bij borstvoeding en bij kinderen.
- Sommige preparaten bevatten nog andere bestanddelen zoals bv. kalium; deze moeten uiteraard vermeden worden bij patiënten die een kaliumarm dieet moeten volgen.
- Effecten op serum leptineconcentraties en insulineresistentie bij de mens: GS wordt momenteel zeer veel voorgeschreven voor OA, veelal in personen met overgewicht (gezien de hogere mechanische belasting van de gewrichten). Obese personen hebben vaak stoornissen in zowel leptine als insulinetabolisme (hyperleptinemie, leptine-resistentie, hyperinsulinemie, insuline-resistentie). Dierproeven en *in vitro* data suggereren dat GS insuline-resistentie induceert en leidt tot een verhoging van de leptineconcentraties door hexoamines (glucosamine is een intermediair in de hexoamine biosynthese). Laferrère et al. (2004) toonden aan dat een enkelvoudige dosis van oraal GS
 1. geen effect heeft op serum leptine bij *in vivo* studies bij de mens
 2. geen trigger is voor het stimulerende effect van dexamethasone op leptine; glucose is dit wel
 3. geen effect heeft op glucose en insuline concentraties.

Gezien het grote OTC gebruik van de diverse GGA, GS of GH-preparaten door obese patiënten zijn deze negatieve bevindingen klinisch zeker relevant. In de studies die tot nu toe uitgevoerd werden, konden geen negatieve effecten van GGA, GS en GH aangetoond worden. Uiteraard zijn studies over een langere termijn bij patiënten met het metabool syndroom noodzakelijk om deze resultaten te bevestigen.

Ook Yu (2003) kon geen negatieve effecten van het gebruik van GS-supplementen op de insulinesensitiviteit bij de mens aantonen.

4. REFERENTIES

- Bassleer C, Henrotin Y, Franchimont P. In-vitro evaluation of drugs proposed as chondroprotective agents. *Int J Tissue React* 1992;14:231-241.
- Deuchi K, Kanauchi O, Imasato Y, Kobayashi E. Effect of the viscosity of deacetylation degree of chitosan on fecal fat excreted from rats fed on a high fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 1995;59:781-785.
- Illum L. Review: Chitosan and its use as a pharmaceutical Excipient. *Pharm Res* 1998;15:1326-1331.
- Laferrère B, Lorda-Garcia P, Russel CD, Pi-Sunyer FX. Effect of glucosamine sulphate on serum leptin levels in human subjects. *Nutrition* 2004;20:321-322.
- McCarty M. The neglect of glucosamine as a treatment for osteoarthritis. A personal perspective. *Med Hypotheses* 1994;42:323-327.
- Nagyvary JJ, Falk JD, Hill ML, Schmidt ML, Wilkins AK, Brdbury EL. The hypolipidemic activity of chitosan and other polysaccharides in rats. *Nutr Rep Int* 1979;30:677-684.
- Ni Mhurchu C, Dunshea-Mooij CAE, Bennett D, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3. Art.No.:CD003892. DOI: 10.1002/14651858 CD003892.pub2.

- Ni Mhurchu C, Dunshea-Mooij, Bennett D, Rodgers A. Effect of chitosan on weight loss in overweight and obese individuals: a systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2005;6:35-42.
- Ormrod DJ, Holmes CC, Miller TE. Dietary chitosan inhibits hypercholesterolaemia and atherogenesis in the apolipoprotein E-deficient mouse model of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998;138:329-334.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251-256.
- Rovati LC. The clinical profile of glucosamine sulphate as a selective symptom-modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:72.
- Saper RB, Eisenberg DM, Phillips RS. Common dietary supplements for weight loss. *Am Fam Physician* 2004;70:1731-1738.
- Setnikar I, Pacini M, Revel L. Antiarthritic effects of glucosamine sulphate studied in animal models. *Arzneimittelforschung* 1991;41:542-545.
- Shepherd R, Reader S, Falshaw A. Chitosan functional properties. *Glycoconj J* 1997;14:535-542.
- Sugano M, Fujikawa T, Hiratsuji Y, Nakashima K, Fukuda N, Hasewaga Y. A novel use of chitosan as a hypocholesterolemic agent in rats. *Am J Clin Nutr* 1980;33:787-793.
- Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G. Glucosamine Therapy for treating osteoarthritis (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2. Art.No.:CD002946. DOI:10.1002/14651858.CD002946.pub2.
- Vidal Y, Plana R, Bizzarri D. Articular cartilage pharmacology. In vitro studies on glucosamine and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharm Res Comm* 1978;10:557.
- Yu JG, Boies SM, Olefsky JM. The effect of oral glucosamine sulphate on insulin sensitivity in human subjects. *Diabetes Care* 2003;26:1941-1942.
- Zacour AC, Silva ME, Cecon PR, Bambirra EA, Vieira EC. Effect of dietary chiton on cholesterol absorption and metabolism in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1992;38:609-613.

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de leden en de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van dit advies in het kader van de permanente werkgroep *Voeding en Gezondheid, Voedselveiligheid inbegrepen*:

DE BACKER Guy *	(preventieve geneeskunde, volksgezondheid, epidemiologie - UGent)
DE HENAUW Stefaan	(voedingsepidemiologie – UGent)
FONDU Michel *	(scheikunde, additieven, contaminanten – ULB)
GOSSET Christiane*	(volksgezondheid - ULg)
NOIRFALISE Alfred *	(toxicologie, bromatologie – ULg)
PAQUOT Michel *	(scheikunde, technologie – FUSAGx)
VANSANT Greet *	(voeding en gezondheid – KULeuven) (verslaggever)

De administratie werd vertegenwoordigd door:

CREMER Charles (DG 4)

Het voorzitterschap werd verzekerd door de heer Alfred NOIRFALISE en het wetenschappelijk secretariaat door mevrouw Michèle ULENS.