

총 설

건강 보조 식품의 중독학적 관점에서의 고찰; 글루코사민, 키토산

한림대학교 의과대학 강동성심병원 응급의학과

유 지 영

Toxicologic Review of the Dietary Supplements Glucosamine and Chitosan

Ji Young You, M.D.

Department of Emergency Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Korea

Recently, westernized diet and lifestyles have led to obesity and various adult diseases resulting in a negative influence on the quality of life. There has been an increased interest in choosing proper diet and regular exercise in order to lead a healthy life. The number of people looking for dietary supplements has increased steadily. Dietary supplements are products intended to help maintain or improve the health of consumers. However, if customers take dietary supplements excessively, they may be harmful due to side effects, misuse, abuse and overdose. I performed a toxicologic review of the dietary supplements, glucosamine and chitosan, which are widely used in the country in order to provide the proper understanding of safety of these products.

Key Words: Dietary supplement, Glucosamine, Chitosan

서 론

최근 들어 서구화된 식습관과 생활방식은 비만과 각종 성인병을 유발하고 삶의 질에 많은 영향을 끼치게 되었다. 건강한 삶을 영위하기 위해서 올바른 식습관과 규칙적인 운동 등에 관심이 증가하게 되었고 여러 종류의 건강 보조 식품을 찾는 사람들도 꾸준히 늘어나는 추세이다. 건강 보조 식품이란 건강을 보조하는 목적으로 만들어진 식품으로 소비자의 건강 유지 또는 건강 증진에 도움을 주는 식품이다. 그러나 이들 식품들을 지나치게 믿고 의존하거나 부적절한 식품을 복용할 경우 부작용, 오용, 남용 및 중독 등의 문제가 발생하여 오히려 건강을 위협할 수 있다. 이에 저자는 국내에서 많이 이용되고 있는 건강 보조 식품

중 글루코사민과 키토산에 관한 중독학적 관점에서의 고찰을 통해서 이들 제품의 올바른 이해를 돕고자 한다.

본 론

1. 글루코사민

흔히 퇴행성 관절질환이라고 불리는 골관절염 (osteoarthritis)은 나이가 들면서 연골조직이 마모됨으로써 발생하는 질병으로 매우 흔하고 중년층의 유병율과 사망률을 높이는 주요 원인이지만 효과적인 치료제가 많지 않기 때문에 국민건강에 있어서 중요한 문제로 여겨지고 있다^{1,2)}. 일반적으로 비스테로이드성 항소염제 (NSAIDS)가 가장 흔하게 처방되는 약물이지만 이러한 치료는 일시적인 통증완화 효과를 줄 뿐 근본적인 치료법이 되지 못하고 위장장애나 인체 장기 손상 등 심각한 부작용이 종종 보고 된다³⁾. 글루코사민(2-amio-2-deoxy-D-glucose)은 아미노당류로 뮤코다당류와 키틴의 필수 요소이고 글리코사미노글루칸(glycosaminoglycans)

투고일: 2011년 5월 19일

게재승인일: 2011년 5월 27일

책임저자: 유 지 영

서울특별시 강동구 성내길 150

강동성심병원 응급의학과

Tel: 02) 2225-2828, Fax: 02) 488-0119

E-mail: jy6982@hallym.or.kr

의 전구물질이다⁴⁾. 이 글리코사미노글루칸은 음성으로 하전된 탄수화물 고리의 복합구조물로 점액 분비물, 결합조직, 피부, 인대, 건, 그리고 연골을 만든다⁴⁾. 외부로부터 글루코사민을 섭취하게 되면 골관절염의 통증이 완화되고 연골이 재생되어 관절 치유에 도움이 된다고 많은 연구에서 보고하고 있다⁵⁻⁹⁾. 글루코사민은 새우, 게, 가재 등 패류의 껍질인 키틴에서 추출한 성분으로 건강 보조식품에 염산 글루코사민, 황산 글루코사민, 또는 N-아세틸 글루코사민의 형태로 포함되어 있다⁵⁾. 최근에는 기술적인 진보로 옥수수, 밀 등 곡물의 발효를 이용하여 합성하기에 이르렀다¹⁰⁾. 치료 효과를 증진시키기 위하여 글루코사민과 콘드로이틴을 혼합하여 사용하는 경우가 많은데¹¹⁾, 콘드로이틴은 프로테오글리칸, 글리코사미노글루칸 및 콜라겐의 생성을 촉진하는 연골의 한 구성성분으로 연골 형성을 보조하는 기능을 한다. 글루코사민 일일 용량은 대부분 800~1500 mg 범위 내에서 처방하고 있고 콘드로이틴과 혼합하여 사용하는 경우에는 약간 용량을 감하여 처방하고 있으며^{12,13)} 한 임상연구에서는 2000 mg 용량을 사용하기도 하였다¹⁴⁾. 글루코사민은 미국에서 가장 흔하게 사용되며 각광받는 건강 보조식품 중 하나로¹⁵⁾, 천연물질에서 추출하였기 때문에 특별한 부작용이 없고 다른 약물에 비해서 상대적으로 안전하다고 보고 되고 있다^{13,16)}. 다수의 인간 임상연구 분석에 의하면 치료용량에서 특별한 부작용이 없었으며 그 빈도는 위약이나 다른 약물과 비교할 경우 보다 드물게 나타났다^{5-7,17,18)}. 다만, 패류에 알레르기가 있는 경우에는 글루코사민을 복용 할 경우에도 유사한 알레르기 반응이 일어날 수 있으므로 복용을 규제하고 있기는 하지만 실제로 패류 알레르기는 껍질이 아닌 패류의 속살의 항체에 대한 IgE 항원에 의해 유발되기 때문에 패류에 알레르기가 있는 환자들이 글루코사민 제제를 먹어도 안전하다는 주장도 있다^{19,20)}. 또한 글루코사민은 당분해의 가장 중요한 가지인 헥소사민 경로의 중요한 구성요소로⁴⁾, 당 대사에 중요한 역할을 하기 때문에 당뇨병 환자가 글루코사민을 복용할 경우 인슐린 저항성을 증가시켜서 당노를 악화시킬 수 있다고 하나²¹⁾ 최근의 보고에 의하면 글루코사민 투여가 포도당 및 인슐린 대사에 영향을 미치지 않는 것으로 보고 되고 있다^{17,18,22)}.

1) 독성독력학

6명의 건강한 남성 자원자를 대상으로 한 약물동력학 연구에 의하면 정맥으로 투여했을 경우 혈장 반감기는 0.28 시간이었고 2시간 이내에 소변으로 28%가 배출되었다. 황산 글루코사민의 형태로 경구로 투여했을 경우 90%가 흡수되고 빠르게 관절 연골로 융합된다. 경구로 투여한

글루코사민은 정맥으로 투여했을 때의 생물학적 이용가능성의 26%를 보였다²³⁾. 동물에 있어서는 매우 많은 양의 글루코사민(5000~15000 mg/kg 체중)을 투여했을 경우에도 특별한 독성을 보이지 않았고 LD50은 5000 mg/kg 이상이다⁴⁾.

2) 중독 시 임상양상

글루코사민은 원래 안전한 약물로 알려져 있고 과다 복용이나 급성 중독에 관해서는 보고가 많지 않았다. 대부분의 보고는 치료 용량을 사용한 임상연구에서 관찰된 부작용에 관하여 언급하고 있는데 가장 많이 나타나는 증상은 복부 불편감, 복통, 변비, 설사, 복부팽만감, 오심 등의 위장관계 증상이다²⁴⁾. 이런 부작용은 대개 일시적이고 심하지 않고 위약과 비교하여도 큰 차이를 보이지 않았다²⁵⁾.

글루코사민 투여 후 즉각적인 과민성 반응으로 소양감과 발적을 보이는 피부발진이 나타난 증례에 의하면 복용한 후 수 시간 내에 홍반성 병변 및 안면 부종이 발생하였고 다음 날 두 번째 복용 후 5분 만에 혀, 안면, 인후의 부종과 안면 홍반이 발생하였으며 이런 증상은 항히스타민제제와 스테로이드 투여 후 4시간 만에 호전되었다고 한다. 이 환자의 황산 글루코사민 피부 통각 검사는 음성이었으나 피내 반응검사는 양성으로 나왔다²⁶⁾.

와파린을 복용하고 있는 환자의 경우 글루코사민이 출혈성 경향을 증가시킬 수 있다고 한다^{27,28)}. 한 증례에 의하면 심방세동으로 5년간 와파린을 복용하고 있던 있던 환자가 글루코사민-콘드로이틴 복합 제제를 함께 복용하고 있었는데 글루코사민 용량을 500 mg에서 1500 mg으로 증량하고 3주 후 프로트롬빈 타임(PT)의 국제적인 표준화 단위인 International Normalized Ratio (INR)이 상승하였고 복합 제제를 끊고 와파린 용량을 감소한 후 INR은 평소 수준으로 떨어졌다고 한다²⁷⁾.

또한 글루코사민 복용과 연관된 것으로 생각되는 간염이 몇 차례 보고 되기도 하였다. 글루코사민-콘드로이틴 복합 제제를 1달간 복용한 후 1주일간 지속된 오심, 구토 및 황달로 내원한 환자가 간 수치 및 빌리루빈 수치 상승을 보였고 급성 신부전, 혈액응고 장애, 간부전, 뇌병 등으로 진행하였으며 대사성 산증 및 패혈증이 악화되어 사망하였다는 보고가 있다²⁹⁾. 또한 6개월간 글루코사민 등이 함유된 건강 보조식품을 복용한 후에 간 수치의 상승이 초래되었으나 복용 중지한 후 특별한 약물 치료 없이 회복된 증례³⁰⁾와 글루코사민 포르테(1500 mg/캡슐)를 하루에 3캡슐씩 19일간 복용 후에 담즙 정체성 간염이 발생한 증례³¹⁾가 있다.

평소에 중증 근무력증을 치료하기 위하여 메틸프레드니

솔론과 싸이클로스포린을 복용하고 있던 환자가 글루코사민을 4개월간 복용하던 중 BUN과 creatinine이 상승했다는 증례에서는 글루코사민의 투여를 중지한 후 신기능이 회복되어 글루코사민이 신장 기능의 이상을 초래할 수도 있다고 보고하고 있다³²⁾.

오래된 천식 병력이 있는 환자가 글루코사민 500 mg-콘드로이틴 400 mg 혼합 제제를 하루 세 번 복용하면서 천식이 악화되었고 복용을 중지하고 24시간 내에 증상이 호전을 보인 증례에서는 글루코사민과 천식의 악화와 연관이 있을 것으로 추정하였다³³⁾.

그 외에 광감작, 중등도의 가역적인 수축기 고혈압, 단백뇨, creatine phosphokinase (CPK) 상승 등의 잠재적인 부작용에 대한 보고도 찾아볼 수 있다³⁴⁾. 드물게 기면, 불면, 두통, 심계항진, 시야이상, 탈모 등의 부작용이 보고되기도 한다. 임신부가 글루코사민을 복용하였을 때 주요 기형이나 다른 태아 이상의 위험이 증가되지 않았다는 보고가 있지만³⁵⁾, 태아에 있어서 글루코사민이 확실히 안전하다는 장기간의 연구가 불충분하기 때문에 임신부의 복용을 권장하지 않고 있다.

2. 키토산

최근 들어 과체중 및 비만 유병율이 증가하였고 이는 심혈관 질환, 제 2형 당뇨, 몇몇 암의 중요한 유발 요인으로 인식되고 있다³⁶⁻³⁸⁾. 또한 과체중과 비만은 건강과 관련된 삶의 질을 떨어뜨린다³⁹⁾. 건강 보조식품으로 사용되고 있는 키토산은 글루코사민[β (1-4)-linked 2-amino-2-deoxy-D-glucose]과 N-아세틸글루코사민(2-acetamido-2-deoxy-D-glucose)의 혼성 중합체로 구성된 다당류로 통상 키토산을 탈아세틸화시켜서 생산한다⁴⁰⁾. 통상적으로 생산된 키토산의 분자량은 평균 3800~20,000 daltons이다. 키토산의 탈아세틸화도(% DD, degree of deacetylation)는 60~100%의 범위인데 건강 보조식품의 기능성 원료로서의 키토산의 % DD는 70% 이상이어야 한다⁴⁰⁾. % DD는 핵자기공명 분광분석기(nuclear magnetic resonance spectroscopy)로 측정할 수 있다. 키토산은 새우, 갑각류, 조개, 오징어 등의 골격질과 곤충이나 균류에서 주로 발견되며 셀룰로스 다음으로 자연에 많이 존재하는 다당류이다. 특히 게, 새우, 바닷가재 등의 갑각류나 동물성 플라크톤인 크릴에 많이 함유되어 있다⁴¹⁾. 생체에서의 키토산의 다양한 약리작용은 이들의 화학구조의 차이에 따라 달리 나타나는 것으로 보고되고 있다. 키토산의 항균작용, 면역증강작용, 콜레스테롤 저하작용 등이 밝혀짐에 따라 의약품 또는 기능성 식품의 소재로서 각광을 받고 있고,

이를 활용하는 연구가 다양한 분야에서 이루어지고 있다⁴²⁾. 키토산은 동물 실험에서 음전하로 충전된 지방과 결합하여 지방의 위장관 흡수를 감소시키는 것으로 밝혀졌고⁴³⁻⁴⁵⁾, 혈중 중성 지방과 콜레스테롤 레벨을 감소시키며 식이 섬유 기능을 가지고 있어서 최근에는 체중 및 콜레스테롤을 줄이려는 사람들의 건강 보조식품으로 이용된다⁴⁶⁾. 키토산은 의료용 재료로서 사용될 만큼 생체친화성이 높다⁴⁷⁾. 또한 키토산은 독성이 없고 생체에 적합한 중합체로서 친수성 고분자 약물의 흡수를 돕는 등 약물 전달에서 여러 가지로 활용될 수 있다^{48,49)}. 하수 처리 시스템에서 응집제로 사용되며 화장품의 수화제, 향균 식품 랩에도 이용되며 토양개량제(비료)로도 쓰인다. 일반적으로 콜레스테롤 수치를 감소시키기 위해 키토산을 복용하는 경우에는 하루 두 번 1000에서 1200 mg을 섭취하지만 일부 연구에서는 하루 6 g까지 복용하기도 했다. 체중 관리를 위해 키토산을 섭취할 경우에는 하루 1에서 5 g을 나누어 복용한다⁵⁰⁾.

1) 독성독력학

키토산은 위장관 내의 pH에서 양전하를 띠는 중합체이기 때문에 음전하를 띠는 물질과 결합할 수 있다. 키토산은 콜레스티라민과 유사한 작용으로 간에서 콜레스테롤로부터 만들어 지는 담즙산과 결합하여 배설되는 기전을 통하여 담즙산을 격리할 수 있으며 이 기전을 이용하여 콜레스테롤을 낮추는 효과를 보인다고 생각된다⁴²⁾. 이 과정에서 배설되는 양만큼 담즙산의 합성이 필요하게 되고, 담즙산을 합성하기 위하여 체내에 축적된 콜레스테롤이 사용되므로 그 결과 혈액 내 콜레스테롤의 농도가 조절되는 것이다. 한편, 십이지장을 통과한 키토산은 지방산 및 콜레스테롤과 결합하여 위장 내 지질 흡수를 감소시켜 분변으로의 지방 배설을 증가시킨다고 보고되고 있다⁵¹⁾. 키토산에 의한 지방 소화 억제제의 중요한 특징은 키토산이 위에서 용해되어 젤 형태로 변화한 다음 소장의 지방을 포획한다는 점이다. 키토산은 섭취 시 체내에 존재하는 위산(pH 0.9~1.5), 라이소자임(lysozyme), 장내세균, 키토가수분해효소(chitinase), 키토산가수분해효소(chitosanase) 등에 의해 분해되어, 체내에서 분자 고리가 절단되어 최종적으로 아세틸글루코사민, 글루코사민 또는 키토산올리고당 등으로서 흡수된다⁵²⁾. 섭취한 후 소량만이 소화되며 섭취한 키토산의 대부분은 분변으로 배출된다. 키토산 올리고당의 아급성 독성은 낮았고 쥐에서 2000 mg/kg/일 이상에서 부작용이 관찰되지 않았다⁵³⁾. 설치류에서 키토산 LD50은 경구 투여가 >1500 mg/kg, 복강 내 투여가 3000 mg/kg 등으로 매우 낮았다⁵⁴⁾. 토끼에서 50 mg/kg/일 고농도 키토산 주사 투여로 사망이 발생하였는데 이는

혈액 세포의 응집으로 인한 것으로 판단되었다⁵⁵⁾. 그러나 토끼에서 하루 800 mg/kg 이상 경구 투여한 경우에는 내성이 관찰되었다. 개에서는 30 mg/kg/일에서 임상 증상이 발생하였고, 50 mg/kg/일에서 화학적 변화가 발생하였으며, 150~200 mg/kg/일에서 심한 호흡 곤란 및 사망이 발생하였는데 병리학적 검사 상 심한 폐렴 소견이 발견되었다⁵⁴⁾. 이처럼 키토산은 종특이적으로 폐조직에 염증을 일으킬 수 있다고 보고되어 생체 내 독성에 영향을 미칠 수 있는 가능성이 보고되기도 하였다.

2) 중독 시 임상양상

사람에 대한 독성 데이터는 많지 않은데 하루 4.5 g의 키토산 경구 투여는 부작용이 없었고⁵⁵⁾ 6.75 g 이상 경구 투여한 경우도 안전하였다고 한다⁵⁶⁾. 키토산은 원래 안전한 약물로 알려져 있고 다른 의약품에 비해서 남용할 가능성이 적어서 과다 복용이나 급성 중독에 관한 보고를 찾아보기 어렵다.

대부분의 보고는 치료용량을 사용한 임상연구에서 관찰된 부작용에 관하여 언급하고 있다. 다양한 임상연구에서 나타난 흔한 부작용은 변비, 오심, 복부 팽만감, 소화 불량, 복통 등이었다. 과체중 및 비만 건강 자원자를 대상으로 한 연구에 의하면 키토산군에서 복부 팽만감, 위가 부글거림, 복부 불편감 등의 증상이 의미 있게 많이 발생하였다⁵⁷⁾. 과체중 및 비만 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서는 입원을 필요로 하는 증상, 암 발생, 사망 등의 심각한 부작용이 10례에서 발생하였는데 이는 대조군과 비교하였을 때 의미 있게 많지 않았고 복통, 복부 팽만감, 변비, 소화불량, 비감염성 설사 등의 심각하지 않은 부작용은 키토산을 복용한 군에서 의미 있게 많이 발생하였다⁵⁸⁾.

47세의 여자 환자가 키토산을 경구 복용한 후 전신적인 두드러기와 호흡곤란을 호소하는 아나필락시스 증상을 보였는데 환자에서 시행한 키토산 피부 반응 검사 상 양성으로 확인되었다. 이 환자는 키토산-유발 즉각적인 타입의 알레르기로 진단되었다⁴⁶⁾. 사람들은 키토산에 대해 임상적으로 내성이 좋은 편이지만 감각류에 알레르기가 있는 사람들에게는 권하지 않는다⁵¹⁾. 조개류 등에 대한 알레르기가 있거나, 비타민과 미네랄을 흡수하는데 이상이 있는 사람은 키토산을 섭취하여서는 안 된다. 패류에 알레르기가 있는 경우에는 키토산에도 유사한 반응이 일어날 수 있으므로 복용을 규제하고 있기는 하나 실제로 패류 단백질을 제거하였기 때문에 감각류 과생물로 볼 수 없다는 주장도 있다⁵⁹⁾.

키토산은 지용성 비타민 A, D, E, K는 물론 카로티노이드 및 플라보노이드와 결합할 수 있고, 아연과 같은 일부

무기질과도 결합할 수 있다. 키토산은 생체 내에서 매우 안전한 것으로 보고되었지만 생체 내 중금속 및 방사성 오염물질의 제거에 상당한 효과를 발휘한다는 사실을 비추어 볼 때, 체내 미네랄의 감소를 생각해볼 수 있다. 그러나 몇몇 연구에서 키토산이 미네랄의 흡수를 억제하고 과도한 응고를 일으키는 것으로 보고하고 있다⁶⁰⁾. 키토산을 장기간 섭취할 경우 지용성 비타민 A, D, E, K의 부족을 초래할 우려가 있으므로 주의하여야 하며, 또한 권장된 섭취량 이상으로 과량 섭취 시 복부 팽만감을 느낄 수 있으니 주의하여야 한다.

3. 글루코사민, 키토산 중독의 진단 및 치료

특별한 진단 방법은 없으며 기본적으로 환자의 자세한 병력 청취를 통해서 건강 보조식품의 복용 여부를 파악하도록 한다. 특히 중독 증상으로 나타날 수 있는 증상들의 대부분이 비특이적이기 때문에 글루코사민, 키토산 함유 건강 보조식품을 복용한 용량과 기간을 자세하게 알아야 한다. 당뇨, 천식과 같은 과거병력과 복용 중이던 약물에 관한 정보를 함께 파악한다. 중독 환자의 치료는 특별한 해독제가 없으므로 일반적인 보존적인 치료를 시행한다. 의식이 저하된 경우에는 기도확보와 환기유지를 해주어야 하고 혈액학적으로 불안정한 경우에는 순환 보조가 필요하다. 급성 중독 시에는 복용한 시간과 함께 복용한 약물의 특성 등을 고려하여 위세척과 활성탄의 투여를 고려하여 볼 수 있다. 글루코사민, 키토산 함유 건강 보조식품을 복용하던 경우에는 우선적으로 약물의 복용을 중지시킨다. 대부분의 경우 복용을 중지한 후 수일에서 수주 후에 증상이 호전된다.

결 론

건강에 대한 관심이 높아지면서 많은 사람들이 다양한 종류의 건강 보조식품을 복용하고 있다. 골관절염의 통증 완화와 관절 치유 목적으로 복용하는 글루코사민은 천연 물질에서 추출하였기 때문에 특별한 부작용이 없고 다른 약물에 비해 상대적으로 안전하다고 보고되고 있으나 부작용으로 복통, 설사, 오심 등 위장관계 증상을 유발할 수 있고 알레르기를 유발하거나 간염이 발생하고, 당뇨, 천식을 악화시킬 수 있다고 한다. 또한 키토산은 체중 및 콜레스테롤을 감소시키기 위하여 복용하거나 의료용 재료, 응집제 등 제조에 활용되고 있는데 이 역시 독성이 없는 것으로 알려져 있으나 부작용으로 변비, 오심, 복통 등이 발생할 수 있으며 알레르기를 유발하거나 지용성 비타민의

부족을 초래할 수 있고 중독이적으로 폐조직에 염증을 일으킬 수 있다고 한다. 이처럼 안전하고 건강에 유익하다고 검증되어 있는 물질의 경우에도 부작용 및 이상 반응이 나타날 수 있고 권장 용량 이상으로 과량을 복용하였을 경우에는 심각한 중독 증상이 발생할 수 있기 때문에 제품에 대한 올바른 정보를 파악하고 선별하여 복용하도록 해야 할 것이다.

참고문헌

1. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998;41:1343-55.
2. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet* 1997;350:503-8.
3. Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am J Epidemiol* 1995;141:539-45.
4. Anderson JW, Nicolosi RJ, Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. *Food Chem Toxicol* 2005;43:187-201.
5. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-75.
6. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 2003;163:1514-22.
7. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002946
8. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
9. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Arch Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Intern Med* 2002;162:2113-23.
10. Almada AL. Glucosamine shell game revisited In: *Functional Foods and Nutraceuticals*. 2003.
11. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O' Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808.
12. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007;47:78-83.
13. Dahmer S, Schiller RM. Glucosamine. *Am Fam Physician* 2008;78:471-6.
14. Braham R, Dawson B, Goodman C. The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain. *Br J Sports Med* 2003;37:45-9.
15. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002;287:337-44.
16. Lopes Vaz A. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. *Curr Med Res Opin* 1982;8:145-9.
17. Monauni T, Zenti MG, Cretti A, Daniels MC, Targher G, Caruso B, et al. Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes* 2000;49:926-35.
18. Pouwels MJ, Jacobs JR, Span PN, Lutterman JA, Smits P, Tack CJ. Short-term glucosamine infusion does not affect insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2099-103.
19. Gray HC, Hutcheson PS, Slavin RG. Is glucosamine safe in patients with seafood allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:459-60.
20. Villacis J, Rice TR, Bucci LR, El-Dahr JM, Wild L, Demerell D, et al. Do shrimp-allergic individuals tolerate shrimp-derived glucosamine? *Clin Exp Allergy* 2006;36:1457-61.
21. Adams ME. Hype about glucosamine. *Lancet* 1999;354:353-4.
22. Scroggie DA, Albright A, Harris MD. The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2003;163:1587-90.
23. Setnikar I, Palumbo R, Canali S, Zanol G. Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)* 1993;43:1109-13.
24. Tapadinhas MJ, Rivera IC, Bignamini AA. Oral glucosamine sulphate in the management of arthrosis: report on a multi-centre open investigation in Portugal. *Pharmatherapeutica* 1982;3:157-68.
25. Glucosamine for osteoarthritis. *Med Lett Drugs Ther*. 1997;39:91-2.
26. Matheu V, Gracia Bara MT, Pelta R, Vivas E, Rubio M.

- Immediate-hypersensitivity reaction to glucosamine sulfate. *Allergy* 1999;54:643.
27. Knudsen JF, Sokol GH. Potential glucosamine-warfarin interaction resulting in increased international normalized ratio: case report and review of the literature and MedWatch database. *Pharmacotherapy* 2008;28:540-8.
 28. Rozenfeld V, Crain JL, Callahan AK. Possible augmentation of warfarin effect by glucosamine-chondroitin. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:306-7.
 29. Smith, A.R., Dillon, J.F. Acute Hepatitis Associated with the Use of Herbal Preparations Containing Glucosamine: Three Case Studies. from TOX/2009/06 Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment Second Draft Working Paper on Glucosamine and Hepatotoxicity (<http://cot.food.gov.uk>)
 30. Fujii H, Takagaki N, Yoh T, Morita A, Ohkawara T, Yamaguchi K, et al. Non-prescription supplement-induced hepatitis with hyperferritinemia and mutation (H63D) in the HFE gene. *Hepatol Res* 2008;38:319-23.
 31. Ossendza RA, Grandval P, Chinoune F, Rocher F, Chapel F, Bernardini D. Acute cholestatic hepatitis due to glucosamine forte. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:449-50.
 32. Guillaume MP, Peretz A. Possible association between glucosamine treatment and renal toxicity: Comment on the letter by Danao-Camara. *Arthritis Rheum* 2001;44: 2943-4.
 33. Tallia AF, Cardone DA. Asthma exacerbation associated with glucosamine - chondroitin supplement. *J Am Board Fam Pract* 2002;15:481-4.
 34. Danao-Camara T. Potential side effects of treatment with glucosamine and chondroitin. *Arthritis Rheum* 2000;43:2853.
 35. Sivojelezova A, Koren G, Einarson A. Glucosamine use in pregnancy: an evaluation of pregnancy outcome. *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16:345-8.
 36. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 1995;273:461-5.
 37. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961-9.
 38. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
 39. Fontaine KR, Barofsky I. Obesity and health-related quality of life. *Obes Rev* 2001;2:173-82.
 40. Illum L. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm Res* 1998;15:1326-31.
 41. Jang MS, Lim JH, Yun HI. A 4-week toxicity study of water-soluble chitosan in sprague-dawley rats. *Korean J Vet Res* 2003;43:195-202.
 42. Sugano M, Fujikawa T, Hiratsuji Y, Nakashima K, Fukuda N, Hasegawa Y. A novel use of chitosan as a hypocholesterolemic agent in rats. *Am J Clin Nutr* 1980;33:787-93.
 43. Zacour AC, Silva ME, Cecon PR, Bambirra EA, Vieira EC. Effect of dietary chitin on cholesterol absorption and metabolism in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1992;38:609-13.
 44. Deuchi K, Kanauchi O, Imasato Y, Kobayashi E. Effect of the viscosity or deacetylation degree of chitosan on fecal fat excreted from rats fed on a high-fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 1995;59:781-5.
 45. Ormrod DJ, Holmes CC, Miller TE. Dietary chitosan inhibits hypercholesterolaemia and atherogenesis in the apolipoprotein E-deficient mouse model of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998 ;138:329-34.
 46. Kato Y, Yagami A, Matsunaga K. A case of anaphylaxis caused by the health food chitosan. *Arerugi* 2005;54:1427-9.
 47. Muzzarelli RA, Mattioli-Belmonte M, Pugnaroni A, Biagini G. Biochemistry, histology and clinical uses of chitins and chitosans in wound healing. *EXS* 1999;87:251-64.
 48. Baldrick P. The safety of chitosan as a pharmaceutical excipient. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010;56:290-9.
 49. Felt O, Buri P, Gurny R. Chitosan: a unique polysaccharide for drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 1998;24:979-93.
 50. Shields KM, Smock N, McQueen CE, Bryant PJ. Chitosan for weight loss and cholesterol management. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:1310-2.
 51. Ylitalo R, Lehtinen S, Wuolijoki E, Ylitalo P, Lehtimäki T. Cholesterol-lowering properties and safety of chitosan. *Arzneimittelforschung* 2002;52:1-7.
 52. Muzzarelli RA. Human enzymatic activities related to the therapeutic administration of chitin derivatives. *Cell Mol Life Sci* 1997;53:131-40.
 53. Kim SK, Park PJ, Yang HP, Han SS. Subacute toxicity of chitosan oligosaccharide in Sprague-Dawley rats. *Arzneimittelforschung* 2001;51:769-74.
 54. Minami S, Oh-oka M, Okamoto Y, Miyatake K, Matsuhashi A, Shigemasa Y, et al. Chitosan-inducing hemorrhagic pneumonia in dogs. *Carbohydr Polymers* 1996;29:241-6.
 55. Carreno-Gomez B, Duncan R. Evaluation of the biological properties of soluble chitosan and chitosan microspheres. *Int J Pharm* 1997;148:231-40.
 56. Gades MD, Stern JS. Chitosan supplementation and fecal

- fat excretion in men. *Obes Res* 2003;11:683-8.
57. Tapola NS, Lyyra ML, Kolehmainen RM, Sarkkinen ES, Schauss AG, Safety aspects and cholesterol-lowering efficacy of chitosan tablets. *J Am Coll Nutr* 2008;27:22-30.
58. Mhurchu CN, Poppitt SD, McGill AT, Leahy FE, Bennett DA, Lin RB, et al. The effect of the dietary supplement, Chitosan, on body weight: a randomised controlled trial in 250 overweight and obese adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1149-56.
59. Muzzarelli RA. Chitins and Chitosans as Immunoadjuvants and Non-Allergenic Drug Carriers. *Mar Drugs* 2010;8:292-312.
60. Deuchi K, Kanauchi O, Shizukuishi M, Kobayashi E. Continuous and massive intake of chitosan affects mineral and fat-soluble vitamin status in rats fed on a high-fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 1995;59:1211-6.