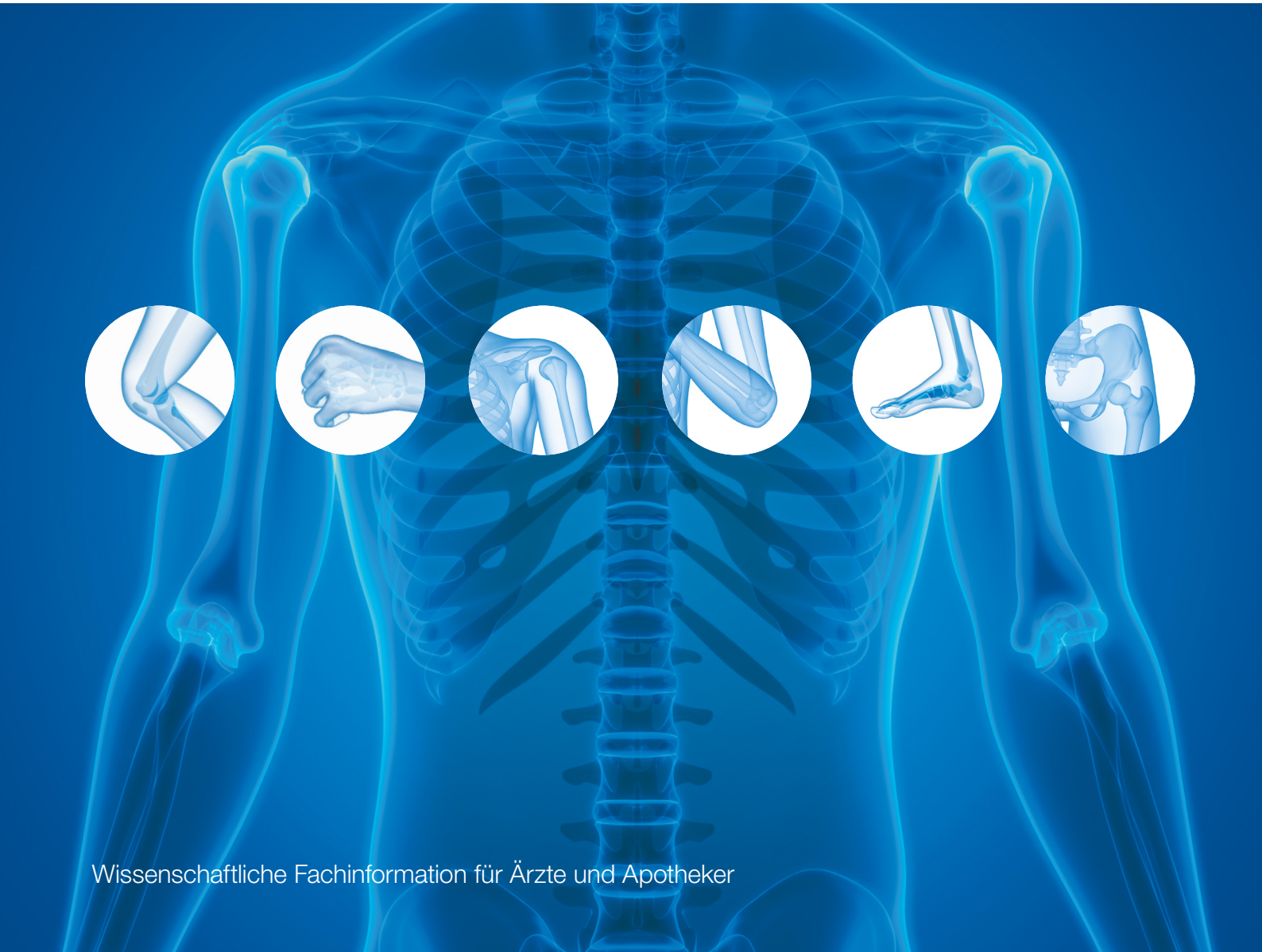
FACHINFORMATION

Degenerative Schäden an Knorpel und Knochen

Einsatz von Gelenknährstoffen



Wissenschaftliche Fachinformation für Ärzte und Apotheker

Knorpelaufbau und Degeneration

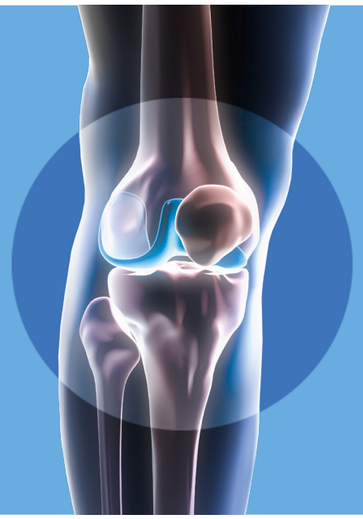
Übergewicht, Hochleistungssport, Fehl- und Überbelastungen der Gelenke sowie höheres Alter machen dem Knorpel zu schaffen. Im Laufe der Jahre nimmt außerdem die Knochendichte ab.

Knorpel und Knochen sind sich ähnlicher, als es scheint.

Aufbau des Knorpels:

Chondroblasten (Knorpelzellen) bilden das Knorpelgewebe:

- **Proteo-/Glycosaminoglycane**
  - Chondroitinsulfat
  - Keratansulfat
  - Hyaluronsäure (Hyaluronan)
- **Kollagen** (Überwiegend Typ II)
- **Wasser** (80 %)
- **Wesentlicher anorganischer Bestandteil:** Schwefel



Aufbau des Knochens:

Osteoblasten (Knochenzellen) bilden die Knochensubstanz:

- **Proteo-/Glycosaminoglycane**
  - Chondroitinsulfat
  - Hyaluronsäure (Hyaluronan) – geringer Anteil
- **Kollagen** (Überwiegend Typ I)
- **Wasser** (25 %)
- **Wesentliche anorganische Bestandteile:** Calcium, Magnesium, Phosphat, Schwefel, Mangan, Fluorid

Abb. 1: Bestandteile des Knorpels und des Knochens.[1–4]

Vom Knorpel zum Knochen

In der Übergangszone zwischen Knorpel und Knochen wird aus Knorpelbestandteilen Knochengewebe gebildet. Chondroblasten wandeln sich dabei zu Osteoblasten um und bauen die Knochenstruktur auf.

Dies geschieht ebenso bei der Regeneration nach einer Verletzung des Knochens.[1,2]

Fazit:
Gelenknährstoffe sind für Regenerationsprozesse sowohl des Knorpels als auch des Knochens wichtig.

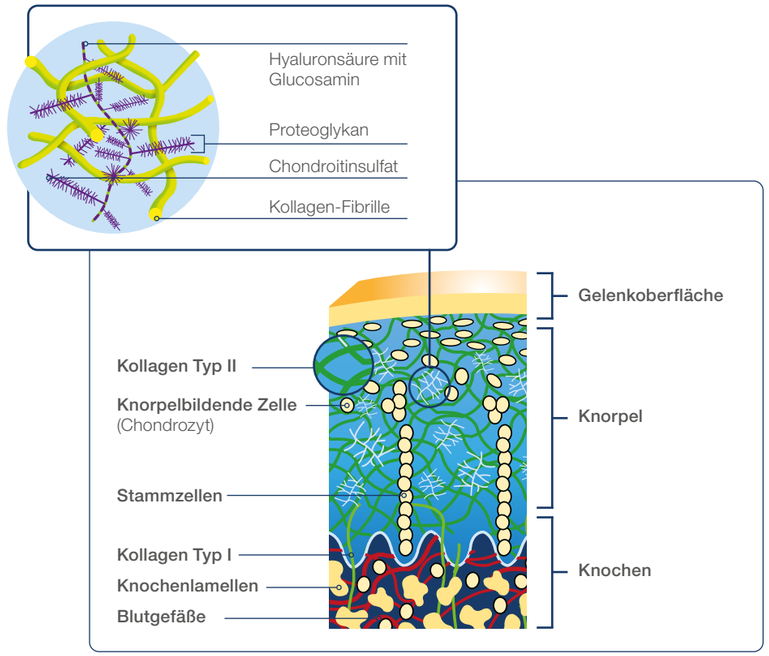


Abb. 2: Schematischer Aufbau der Knorpel-Knochenregion.

Arthrose und Osteoporose

Volkskrankheit Arthrose

Arthrose ist ein langsam fortschreitender Prozess, der meist schon im Alter von 40 Jahren beginnt und zu einer degenerativen Zerstörung des Gelenkknorpels führt. Auch angrenzende Regionen wie Muskeln, Kapseln und Bänder sind betroffen.[5]

Prävalenzdaten der österreichischen Bevölkerung
In allen Altersklassen sind circa 12 % der Männer und 19 % der Frauen von Arthrose betroffen, drei Viertel davon mit Schmerzen. Ab 70 leidet jede zweite Frau und jeder dritte Mann darunter (Abb. 3).[6]

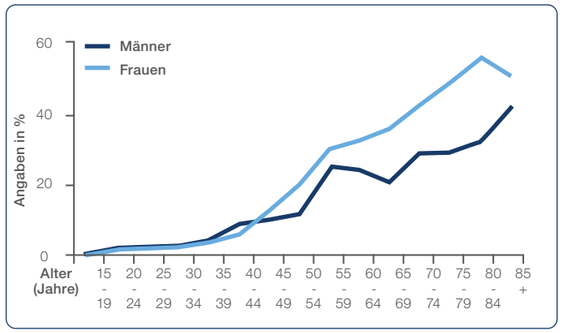


Abb. 3: Frauen und Männer mit Arthrose in Österreich (Stand 2013)[6]

Fortschreitende Gelenkzerstörung

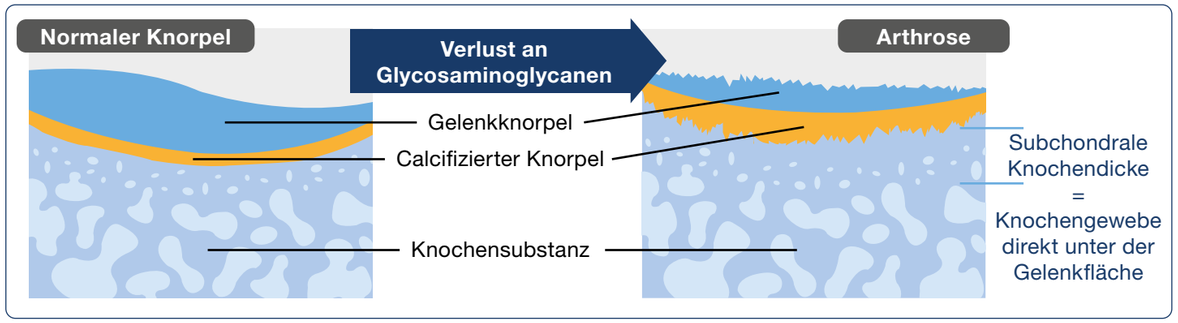


Abb. 4 (mod. nach Burr 2012): Arthrose entsteht durch fortschreitenden Verlust an Knorpelsubstanz (Glycosaminoglycanen). Zusätzlich kommt es zu einem Verlust an Knochenmasse, was zu erhöhtem Knochenumbau unter der Gelenkfläche führt (subchondrale Knochendicke). Dabei steigt zwar das Knochenvolumen an, nicht aber die Knochendichte. Knorpel und Knochen sind weniger belastbar.[7]

Arthrose oft von Osteoporose begleitet

Im klinischen Alltag tritt Arthrose oft gemeinsam mit Osteoporose auf. Studien zeigen, dass auch der Knochen unter dem Knorpel bei einer Arthrose beteiligt ist, und die Gesundheit des Knorpels vom Zustand seines knöchernen Untergrundes abhängt.[8–10]
Vor allem Frauen mit Arthrose haben ein erhöhtes Osteoporose-Risiko.[11]
Wie auch der Knorpel braucht der Knochen Nährstoffe. Neben 30 % organischen Bestandteilen wie zum Beispiel Kollagen, Chondroitinsulfat und anderen Glycosaminoglycanen besteht der Knochen aus 25 % Wasser und 45 % Mineralstoffen. Hier spielt besonders die Zufuhr von Magnesium und Calcium eine entscheidende Rolle für einen gesunden Knochenaufbau.[3]

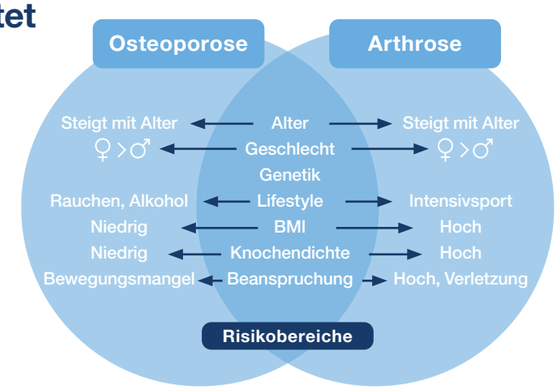
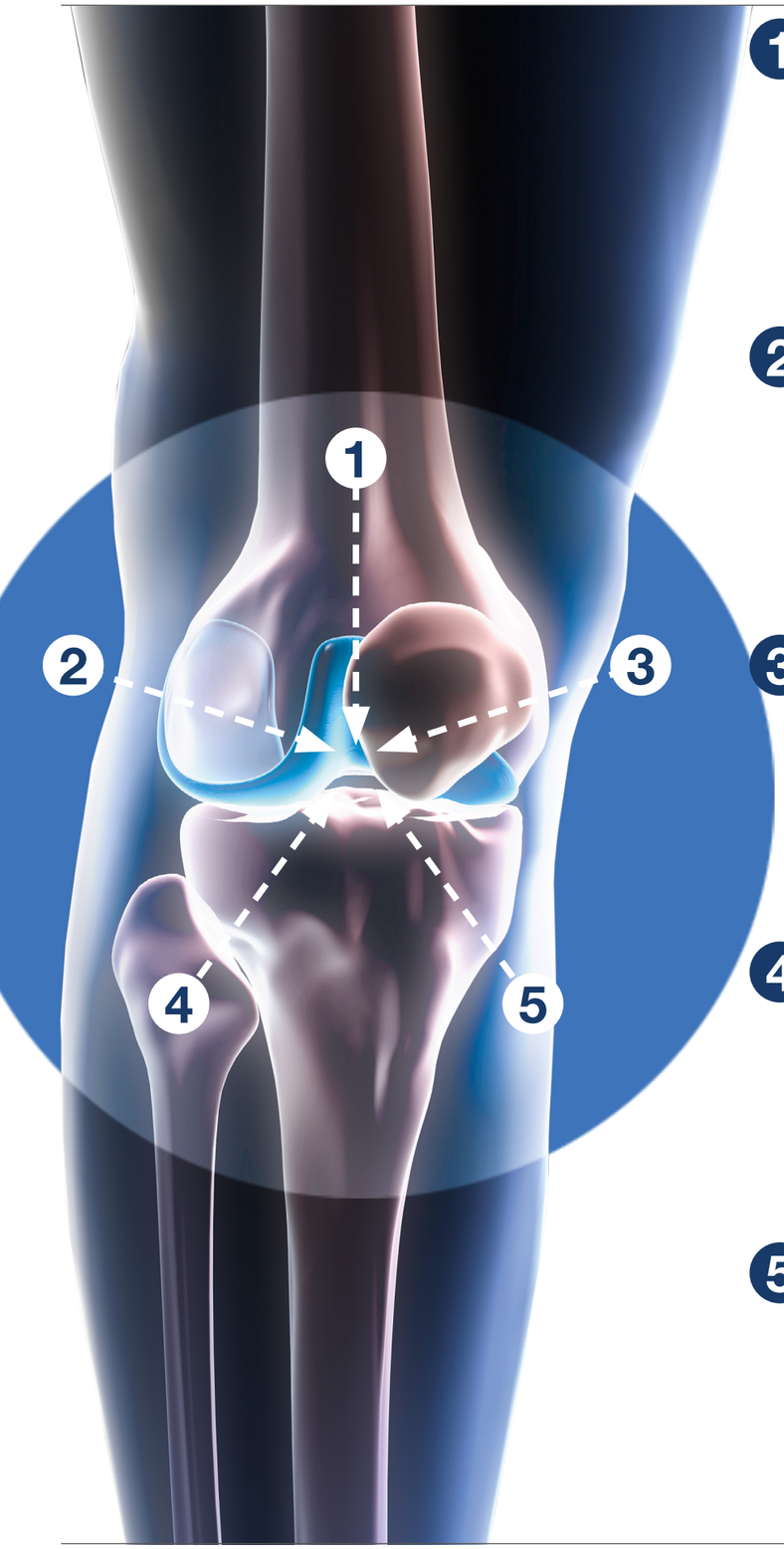


Abb. 5.: Risikobereiche der Osteoporose und Arthrose. Modifiziert nach Geusens et al.[12]

Wichtige Gelenkaufbaustoffe



	Physiologische Funktionen	Positive Effekte
1 Glucosamin **Wichtiger Grund- und Strukturbaustein für den Aufbau und die Regeneration von Knorpel und Knochen.**	• Beteiligt am Aufbau von Proteoglycanen, Glycosaminoglycanen und Hyaluronsäure[3,13] • Bestandteil des Knorpels und der Gelenkflüssigkeit[13]	• Aktiviert Chondrozyten (Knorpelzellen) und verbessert dadurch die Regeneration von Knorpelgewebe[14,15] • Verlangsamt das Fortschreiten der Arthrose, verbessert Mobilität und verringert arthrosebedingte Symptome wie Schmerzen[13,15] • Vermindert Schmälerung des Gelenkspaltes[16] • Fördert den Aufbau des subchondralen Knochens und erhält die Knochenmassendichte[17,18]
2 Chondroitin **Durch seine hohe Wasserbindungsfähigkeit ist es für Elastizität und Druckfestigkeit des Knorpels verantwortlich, zudem hemmt es knorpelabbauende Prozesse.**	• Bindet Wasser durch stark negative Ladung und erhält die Elastizität des Knorpels[3] • Dämpft und stabilisiert das Knorpelgewebe[3] • Mindert das Absterben von Chondrozyten und verringert Knorpelgewebsverlust[14,15]	• Sorgt für Reparatur und Regeneration von Knorpelgewebe[15] • Hemmt Entzündungen im Gelenk[19] • Erhöht die Produktion von Hyaluronsäure und verbessert dadurch die Eigenschaften der Gelenkflüssigkeit[15] • Verbessert die Knochenbildung[18]
3 Hyaluronsäure (Hyaluronan) **Reduziert als Schmiermittel Druck und Reibung im Gelenk, indem es die Viskosität der Gelenkflüssigkeit erhöht.**	• Nicht komprimierbares, viskoses Gel – wirkt durch hohe Wasserbindungsfähigkeit als Schmiermittel[3] • Reduziert Druck und Reibung im Gelenk und erhöht die Widerstandsfähigkeit[3] • Verknüpft Proteoglycane zu großen Molekülen und füllt so die Zwischenräume[3]	• Verbessert Gleitfähigkeit des Gelenks[20] • Verringert Gelenkschmerzen und Ergüsse[20]
4 Kollagen Typ II **Ist ein faserförmiges Strukturprotein für Knorpel, Bänder und Knochen. Es verleiht Druckfestigkeit und Elastizität.**	• Durch Quervernetzung bilden Kollagenfasern das Gerüst des Knorpels[3] • Ist notwendig für Stabilität und Zugfestigkeit[3] • Durch vermehrte Belastung des Knorpels wird auch die Kollagenbildung gesteigert[1]	• Verbessert die Beweglichkeit des Gelenks[21,22] • Reduziert Gelenkschmerzen[21,22]
5 Methylsulfonylmethan (MSM) **Ist ein natürlicher Lieferant von Schwefel, einem wesentlichen Bestandteil von Knorpeln und Bändern. Es sorgt für die Vernetzung der Gelenkaufbaustoffe.**	• Vernetzt Glucosamin, Chondroitin und Kollagen über Schwefelverbindungen (Disulfidbrücken)[23] • Erhöht die Bildung knochenaufbauender Zellen[24] • Stimuliert die Mineralisierung des Knochens[25] • Unzureichende Schwefelzufuhr führt zu einer proinflammatorischen Situation[26]	• Verbessert die Funktion des Knorpels und somit die Beweglichkeit des Gelenks[27] • Schützt die Knorpelzellen[27] • Trägt zur Senkung der den Knorpel schädigenden oxidativen Stressbelastung bei[26] • Trägt zur Knochenqualität bei[25]

Studien

1 Glucosamin

Glucosamin ist für den Aufbau aller wichtigen Knorpelgrundbausteine essentiell und kann die Symptome bei Arthrose verringern. Daher ist es besonders wichtig genügend Glucosamin zuzuführen.[15]

Langzeitstudie
212 Studienteilnehmer mit Kniearthrose nahmen an einer dreijährigen Studie teil. Bei 30 % der Patienten, die das Placebo erhielten, kam es zu einer Verschlechterung der Arthrose, sichtbar in einer signifikanten Schmälerung des Gelenkspaltes (>0,5 mm). Zugleich nahmen die Symptome wie Schmerzen zu. Bei den Personen, die 1500 mg Glucosamin erhielten, kam es nur halb so häufig (15 %) zu einer arthrosebedingten Spaltverschmälerung (siehe Abb. 6).[16]

Fazit:
Die Langzeiteinnahme von Glucosamin über 3 Jahre schützt die Gelenkstruktur und ist sicher und gut verträglich.

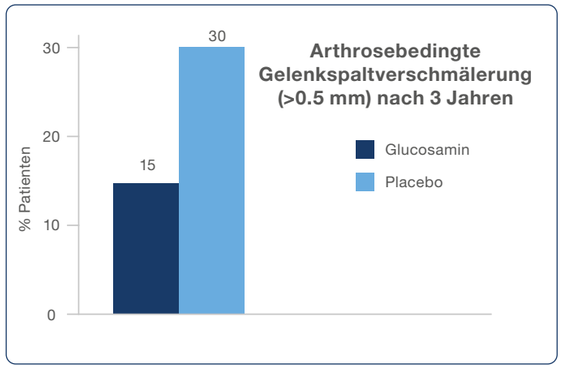


Abb. 6: 1500 mg Glucosaminsulfat, 1 x täglich für 3 Jahre, reduziert das Auftreten von arthrosebedingten Gelenkspaltverschmälerungen gegenüber Placebo (n=212).[16]

Unterschiedliche galenische Formulierungen und Salzformen von Glucosamin: Hydrochlorid vs. Sulfat
In einer groß angelegten Studie an 1120 Personen wurde die Effizienz von Glucosamin in Kombination mit Chondroitin zur Behandlung der Arthrose untersucht. Es wurden verschiedene Verbindungen von Glucosamin, als Glucosaminhydrochlorid (GH) oder Glucosaminsulfat (GS) (siehe Abb. 7) mit Chondroitinsulfat (CS) kombiniert. Außerdem wurden unterschiedliche Darreichungsformen, nämlich Kapseln oder Sachets, verglichen.

Die Probanden erhielten 16 Wochen lang entweder GS 500 mg + CS 400 mg oder GH 500 mg + CS 400 mg. Die Kapseln wurden dreimal täglich, die Sachets einmal täglich verabreicht. Alle Glucosamin-Formulierungen erwiesen sich als gleichermaßen effektiv und sicher zu Besserung der Symptome bei Arthrose, z.B. Schmerzen.[28]

Fazit:
Weder die Salzform von Glucosamin (HCl, Sulfat) noch die galenische Formulierung (Kapseln, Sachets) unterscheiden sich in der Wirkung.

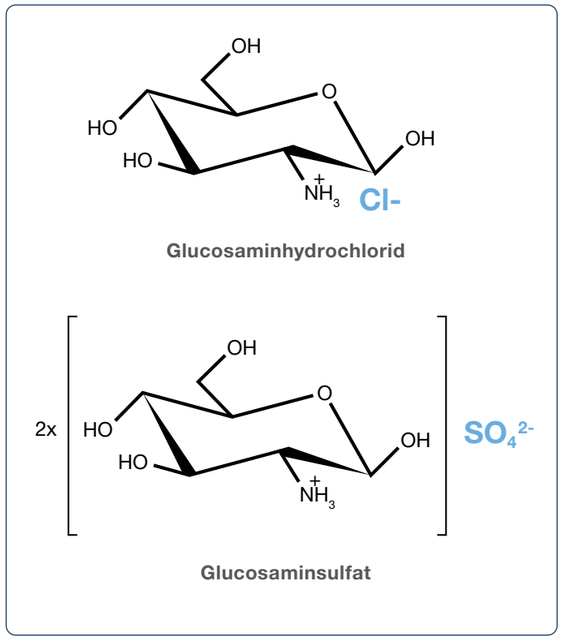


Abb. 7: Aus den unterschiedlichen Salzformen resultiert kein struktureller Unterschied von Glucosamin selbst. Dies macht auch die annähernd gleiche Aufnahme, die in Studien gezeigt wurde, plausibel.

2 Chondroitin

Chondroitin verringert Knorpelverlust am Knie
In einer klinischen Studie erhielten 69 Patienten entweder täglich 800 mg Chondroitinsulfat (CS) oder ein Placebo. Nach 6 Monaten zeigte die CS-Gruppe signifikant weniger Verlust des Knorpelvolumens als die Placebogruppe (siehe Abb. 8). Zudem hatte die Gruppe, die Chondroitinsulfat erhielt, nach 12 Monaten weniger subchondrale Knochenmarksläsionen.[29]

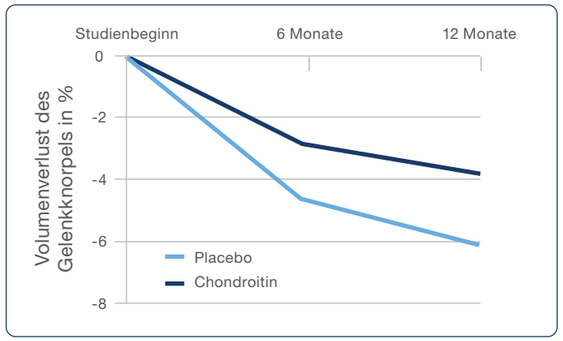


Abb. 8: 800 mg Chondroitin täglich wirkt stärker als Placebo.[29]

Chondroitinsulfat hemmt Entzündungen und Schmerzen im Gelenk
In einer nach EMA-Richtlinien durchgeführten klinischen Studie wurde 604 ambulanten Patienten mit Kniearthrose entweder täglich 800 mg Chondroitinsulfat, 200 mg Celecoxib oder ein Placebo verabreicht. Nach 6 Monaten war Chondroitinsulfat in der Reduktion von Schmerzen und der Verbesserung der Gelenkfunktion (Lequesne Index [LI]) gleich wirksam wie der COX-2-Hemmer Celecoxib (siehe Abb. 9).[30]

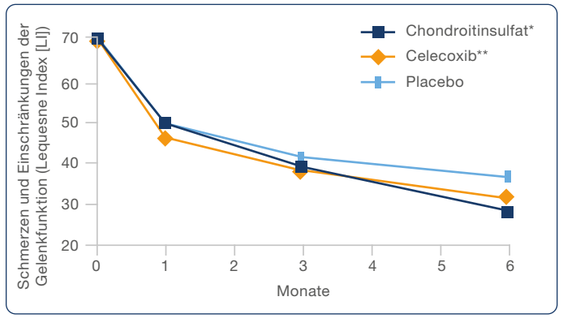


Abb. 9: Chondroitin nach 6 Monaten gleich wirksam wie Celecoxib. (*p=0,001 vs. Placebo; **p=0,009 vs. Placebo)[30]

Glucosamin und Chondroitin als Kombination
606 Patienten mit Kniegelenkarthrose, die unter moderaten bis schweren Schmerzen litten, nahmen entweder 1200 mg Chondroitinsulfat und 1500 mg Glucosamin-HCl oder 200 mg Celecoxib ein. Nach 6 Monaten zeigten beide Gruppen um rund 50 % weniger Schmerzen, Steifheit und Schwellungen. Die Kombination von Chondroitin und Glucosamin erwies sich als gleich gut wirksam wie der Entzündungshemmer Celecoxib (siehe Abb. 10).[31]

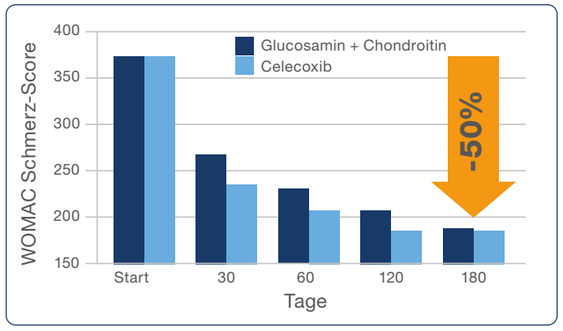


Abb. 10: Die schmerzlindernde Wirkung von Chondroitin und Glucosamin (CS = 1200 mg/d, GH = 1500 mg/d) ist vergleichbar mit Celecoxib.[31]

Fazit:
Chondroitin, besonders in Kombination mit Glucosamin, fördert den Knorpelerhalt und verringert arthrotische Beschwerden wie Schmerzen und Entzündungen. Studien zeigen, dass sich die Effekte über einen längeren Zeitraum aufbauen und nach circa 6 Monaten die volle Stärke erreichen.

Studien

3 Hyaluronsäure (Hyaluronan)

Bioverfügbarkeit von oraler Hyaluronsäure
Studien zeigen, dass sich radioaktiv markierte Hyaluronsäure nach oraler Verabreichung in Gelenken, Knorpeln und Muskeln anreichert. Die orale Bioverfügbarkeit ist also gegeben (siehe Abb. 11).[32]

Abb. 11: Verteilung radioaktiv markierter Hyaluronsäure nach oraler Verabreichung in Gelenken, Knochen und Muskeln.[32]

Nutzen von Hyaluronsäure bei Arthrose
68 Arthrosepatienten mit Knieschmerzen erhielten 90 Tage lang oral 52 mg Hyaluronsäure oder ein Placebo. In der Hyaluronsäure-Gruppe kam es zu signifikanten Verbesserungen der Schmerzen und zu einer Minderung der Kniegelenkergüsse (Ultraschall-Messung) im Gegensatz zu Placebo (siehe Abb. 12 und 13).[20]

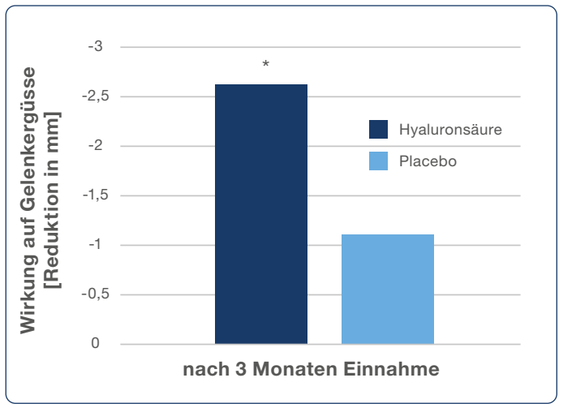


Abb. 12: Schweregrad der Kniegelenkergüsse nach 3 Monaten Behandlung mit 52 mg/d Hyaluronsäure aus dem Hahnenkamm oder Placebo (*p < 0,05).[20]

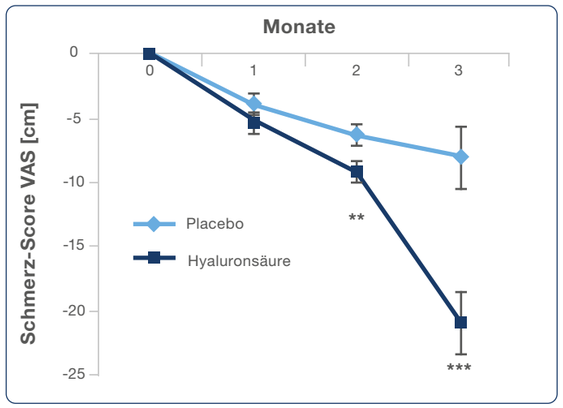
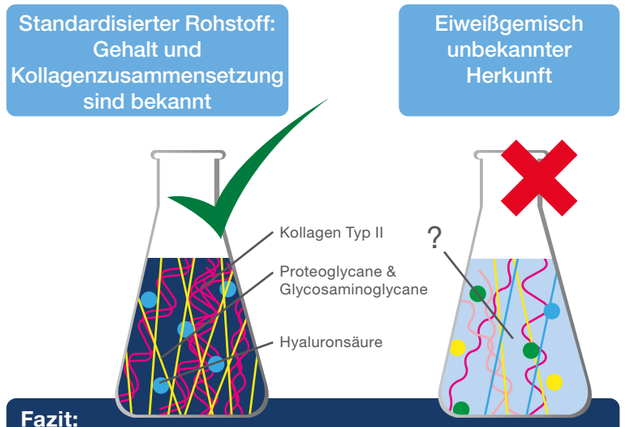


Abb. 13: Reduktion des Schmerz-Scores (VAS) mit 52 mg/d Hyaluronsäure aus dem Hahnenkamm oder Placebo (**p<0.01; ***p<0.001).[20]

4 Kollagen Typ II

Kollagen ist nicht gleich Kollagen!
Bei den im Handel erhältlichen Kollagenhydrolysaten gibt es erhebliche Unterschiede in Qualität und Zusammensetzung. Hochwertige, teure Kollagenhydrolysate sind auf den darin enthaltenen Kollagentyp (I oder II) standardisiert, während es sich bei minderwertigen Kollagenhydrolysaten um einen Mix aus Eiweißen unbekannter Zusammensetzung, Reinheit und Herkunft handelt. Billige, nicht standardisierte Kollagenhydrolysate ähneln in ihrer Struktur der Gelatine, bei der weder Kollagentyp noch Gehalt bekannt sind.[33]
Zudem ist es wichtig den richtigen standardisierten Kollagentyp für das jeweilige Anwendungsgebiet zu nutzen, so kommt in den Gelenken und Knorpeln hauptsächlich Kollagen Typ II vor.[3]



Fazit:
Bei altersbedingten Gelenkabnutzungen und Arthrose sollte darauf geachtet werden nur standardisiertes Kollagen Typ II zu verwenden.

Klinische Studien mit standardisiertem Kollagen Typ II
In einer von 18 Orthopäden durchgeführten Anwendungsbeobachtung an 226 Patienten mit Kniearthrose erhielten die Teilnehmer 90 Tage lang standardisiertes Kollagen Typ II in Kapselform. Es kam zu einer signifikanten Reduktion des WOMAC Scores, der Schmerzen, Gelenksteifigkeit und Beweglichkeit einschließt (siehe Abb. 14). Die Teilnehmer berichteten auch von einer Verbesserung der Lebensqualität.[21]

39 Kniearthrose-Patienten wurden entweder mit Paracetamol 1500 mg täglich (n=19) oder mit der Kombination 1500 mg Paracetamol + 10 mg standardisiertem Kollagen Typ II (n=20) behandelt. Nach 3 Monaten zeigte sich nur in der Gruppe, die auch Kollagen erhalten hatte, eine signifikante Besserung der Schmerzen und der Gelenkfunktion.[34]

27 gesunden Probanden wurde 4 Monate lang täglich 10 mg standardisiertes Kollagen Typ II verabreicht, 28 Probanden erhielten ein Placebo. Die Kollagen-Gruppe zeigte am Ende der Studie nach Belastung eine signifikant erhöhte Beweglichkeit bei Streck- und Beugebewegungen im Knie, sowie eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik. In der Placebogruppe ergaben sich kaum Veränderungen (siehe Abb. 15).[22]

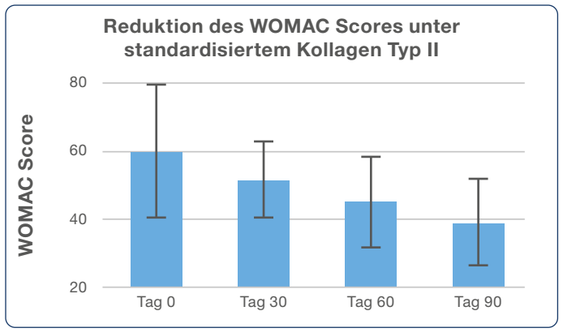


Abb. 14: Änderung des WOMAC Scores nach Einnahme von standardisiertem Kollagen Typ II (p<0.0001).[21]

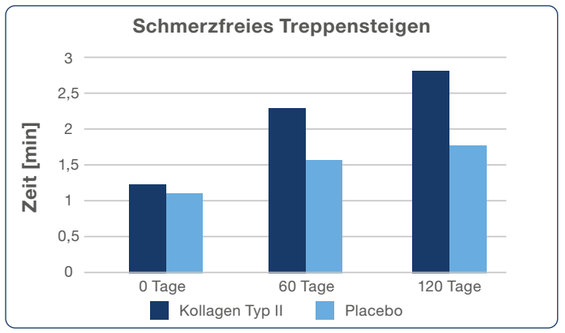


Abb. 15: Verlängerung der Zeit, die Patienten schmerzfrei auf einem Treppensimulator verbringen konnten.[22]

Studien

5 Methylsulfonylmethan (MSM)

Physiologischer organisch gebundener Schwefel unterstützt den Gelenk- und Knorpelstoffwechsel
In einer klinischen Studie mit 147 Patienten wurde untersucht, ob der Zusatz von MSM zur Kombination Glucosamin und Chondroitinsulfat (G+C) Vorteile bei Patienten mit Kniearthrose bringt. Es zeigte sich, dass Glucosamin und Chondroitinsulfat zur Besserung typischer Beschwerden führte. Die zusätzliche Einnahme von MSM verbesserte die Ergebnisse noch weiter (siehe Abb. 16).[35]

MSM stimuliert knochenaufbauende und mineralisierende Marker.[24,25] Es wird vermutet, dass MSM auch bei Arthrose über diesen Mechanismus seine Wirkung entfaltet.

Schwefel ist in Knorpeln, Bändern, Sehnen und Haaren besonders wichtig zur Vernetzung der einzelnen Aufbaustoffe. Schwefelatome sind in der Lage miteinander Bindungen über sogenannte Disulfidbrücken einzugehen (siehe Abb. 17).
Proteoglycane, Glycosaminoglycane und Kollagen werden im Knorpel über solche Disulfidbrücken verknüpft. Durch die Stabilisierung der Proteine verleihen sie Festigkeit und sind wichtige Strukturbestandteile von Biomembranen.[23]

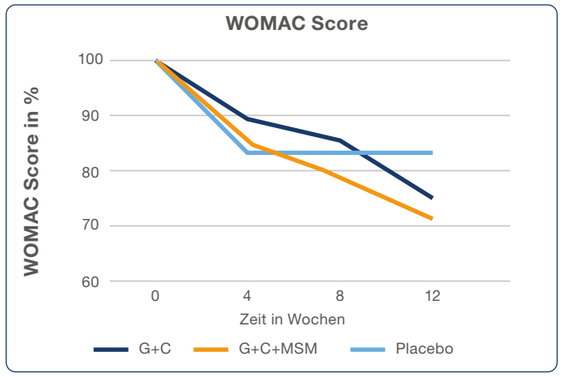


Abb. 16: Glucosamin (1500 mg) und Chondroitinsulfat (1200 mg) kombiniert mit MSM (500 mg) führten zu einer signifikanten (p = 0,01) Besserung von arthrosebedingten Beschwerden im Gegensatz zu Placebo.[35]

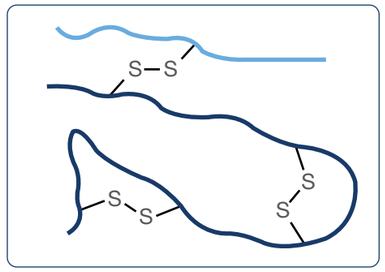


Abb. 17: Schematische Darstellung der Strukturbildung und Vernetzung der Gelenkaufbaustoffe miteinander über Disulfidbrücken.

Bewertungen von Fachgesellschaften

Die European League Against Rheumatism (EULAR) empfiehlt sowohl Glucosamin als auch Chondroitin zur Behandlung der Arthrose und bewertete beide Stoffe mit dem höchsten Evidenzgrad 1A.[36]

Die deutsche S2k-Leitlinie erwähnt, dass man Glucosamin als nebenwirkungsarme Therapie bei Patienten mit Kniegelenkarthrose, besonders bei NSAID-Unverträglichkeit oder Vorerkrankungen, in Betracht ziehen kann (Einsatz über mindestens 3 Monate).[37]

Einnahmedauer und Sicherheit

Die Langzeiteinnahme der verschiedenen Stoffe wurde in zahlreichen Studien untersucht und es zeigte sich gute Verträglichkeit und Sicherheit.[38–40] Um die gewünschten Effekte zu erreichen ist daher eine langfristige Einnahme über mehrere Monate sinnvoll.

Zusammenfassung und Beratungstipps

Fragen und Antworten zur Kunden- und Patientenbetreuung

Ist die Zufuhr von Gelenknährstoffen sinnvoll?	Ja. Für die Funktion und die Struktur des Knorpels spielen die gelenkaufbauenden Stoffe eine wichtige Rolle.
Wie kann man die Gelenknährstoffe zu sich nehmen?	Durch eine ausgeglichene Ernährung, zum Beispiel über Hühner- oder Rindsuppe und Sulze. Da sich die Ernährungsgewohnheiten grundlegend geändert haben, ist ergänzend auch eine externe Zufuhr sinnvoll. Es stehen verschiedene Darreichungsformen wie Kapseln, Tabletten oder Brausegranulate zur Verfügung.
Welche physiologische Funktion erfüllen Gelenknährstoffe?	Sie tragen als wichtige Grundbausteine zum Knorpelerhalt bei. So stellt Glucosamin ein essentielles Strukturelement dar. Chondroitin ist für die Elastizität verantwortlich. Hyaluronsäure verleiht als Schmiermittel der Gelenkflüssigkeit Viskosität. Kollagen unterstützt Stabilität und Druckfestigkeit. MSM vernetzt die Strukturelemente untereinander.
Nach welcher Zeitspanne zeigen die Nährstoffe einen Effekt?	Für eine Unterstützung des Knorpels brauchen die Nährstoffe ausreichend Zeit (mehrere Monate).
Gibt es Qualitätsunterschiede bei oral zugeführten Gelenknährstoffen?	Das Zusammenspiel und die Qualität der einzelnen Stoffe sind entscheidend. Bei Kollagen sollte darauf geachtet werden, dass der Rohstoff auf Kollagen Typ II standardisiert ist, Kollagenhydrolysate unbekannter Zusammensetzung und Qualität sollten nicht eingesetzt werden. Bei Glucosamin und Chondroitin ist hingegen darauf zu achten, dass keine Enzymaktivität mehr vorhanden ist, die die Strukturen zersetzen könnte.
Wer profitiert besonders?	Personen ab 40 Jahren, übergewichtige Personen, Frauen in den Wechseljahren, Sportler aller Altersgruppen, Raucher.
Gibt es einen Zusammenhang zwischen Arthrose und erhöhtem Knochenabbau?	Ja, weil Knochen und Knorpel hinsichtlich ihrer Grundaufbaustoffe ähnlich sind. Eine gesunde Struktur des gelenknahen Knochens ist wichtig für Erhalt und Regeneration des Gelenkknorpels.
Gelangen die Nährstoffe überhaupt ins Gelenk?	Ja. Untersuchungen mit Isotopenmarkern haben ergeben, dass die Gelenknährstoffe über den Darm aufgenommen und in kleinere Bausteine zerlegt werden - so finden sie ihren Weg bis in die Gelenke und Knorpel.
Kann ein abgenutzter Knorpel wieder aufgebaut werden?	Nein. Ein abgeschliffener Knorpel kann nicht wieder regeneriert werden. Jedoch findet stets ein gewisser Auf- und Abbau des Knorpelgewebes statt, dieser Prozess erhält den Knorpel. Dabei ist zu beachten, dass mit zunehmendem Alter die Knorpelmasse weicher, poröser und leichter verletzlich wird. Die so entstehenden Mikrorisse werden, sofern keine Gelenknährstoffe vorhanden sind, durch minderwertiges, nicht festes Fasergewebe ersetzt.
Was ist MSM und worauf sollte man dabei achten?	Bei MSM handelt es sich um das kristalline Dimethylsulfon und nicht um das organische Lösungsmittel Dimethylsulfoxid. Beide werden oft irreführend abgekürzt als DMSO bezeichnet. Hier ist unbedingt darauf zu achten, dass MSM in kristalliner gereinigter Form vorliegt.

Literaturverzeichnis

[1] Spornitz UM. Anatomie und Physiologie. Arbeitsbuch ; für Pflege- und Gesundheitsfachberufe. 1. Aufl. Springer-Verlag, s.l. 2009.; [2] Salbach J, Rachner TD, Rauner M, Hempel U, Anderegg U, Franz S, Simon J-C, Hofbauer LC. Regenerative potential of glycosaminoglycans for skin and bone. J Mol Med 2012; 90: 625–635.; [3] Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage THIEME, Stuttgart 2019.; [4] Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (Hrsg. 2002). Principles of bone biology. 2nd ed. Academic Press, San Diego, 2002.; [5] Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Arthrose. Was gibt es Neues? https://www.aerzteblatt.de/archiv/183365/Arthrose-Was-gibt-es-Neues, Zugriff: 9.4.2020.; [6] Dorner TE, Stein KV. Prevalence and status quo of osteoarthritis in Austria. Analysis of epidemiological and social determinants of health in a representative cross-sectional survey. Wien Med Wochenschr 2013; 163: 206–211.; [7] Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2012; 8: 665–673.; [8] Lingard EA, Mitchell SY, Francis RM, Rawlings D, Peaston R, Birrell FN, McCaskie AW. The prevalence of osteoporosis in patients with severe hip and knee osteoarthritis awaiting joint arthroplasty. Age and ageing 2010; 39: 234–239.; [9] Domingues VR, Campos GCd, Plapler PG, Rezende MUd. Prevalence of osteoporosis in patients awaiting total hip arthroplasty. Acta ortop. bras. 2015; 23: 34–37.; [10] Radin EL RR. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. Clin Orthop Relat Res 1986: 34-40.; [11] Chan MY, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Bone mineral density and association of osteoarthritis with fracture risk. Osteoarthritis and Cartilage 2014; 22: 1251–1258.; [12] Geusens PP, van den Bergh JP. Osteoporosis and osteoarthritis. Current Opinion in Rheumatology 2016; 28: 97–103.; [13] Matheson AJ, Perry CM. Glucosamine. Drugs & aging 2003; 20: 1041–1060.; [14] Lippiello L. Glucosamine and chondroitin sulfate. Biological response modifiers of chondrocytes under simulated conditions of joint stress. Osteoarthritis and Cartilage 2003; 11: 335–342.; [15] Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA. Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. International Journal of Rheumatology 2011; 2011: 1–17.; [16] Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet (London, England) 2001; 357: 251–256.; [17] Wang SX, Laverty S, Dumitriu M, Plaas A, Grynpas MD. The effects of glucosamine hydrochloride on subchondral bone changes in an animal model of osteoarthritis. Arthritis Rheum 2007; 56: 1537–1548.; [18] Wolff RB. Glucosamine and chondroitin sulfate association increases tibial epiphyseal growth plate proliferation and bone formation in ovariectomized rats. Clinics 2014; 69: 847–853.; [19] Tio L, Orellana C, Perez-Garcia S, Piqueras L, Escudero P, Juarranz Y, Garcia-Giralt N, Montanes F, Farran A, Benito P, Gomariz RP, Sanz M-J, Monfort J. Effect of chondroitin sulphate on synovitis of knee osteoarthritic patients. Medicina clinica 2017; 149: 9–16.; [20] Sánchez J, Bonet ML, Keijer J, van Schothorst EM, Mölller I, Chetrit C, Martinez-Puig D, Palou A. Blood cells transcriptomics as source of potential biomarkers of articular health improvement. Effects of oral intake of a rooster combs extract rich in hyaluronic acid. Genes Nutr 2014; 9: 55.; [21] Mehra A, Anand P, Borate M, Pal P, Kamble S, Dev Mehta K, Qamra A, Shah A, Jain R. A non-interventional, prospective, multicentric real life Indian study to assess safety and effectiveness of un-denatured type 2 collagen in management of osteoarthritis. Int J Res Orthop 2019; 5: 315.; [22] Lugo JP, Saiyed ZM, Lau FC, Molina JPL, Pakdaman MN, Shamie A, Udani JK. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support. A randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. Journal of the International Society of Sports Nutrition 2013; 10: 48.; [23] Bötsch K. Funktionelle Anatomie des Gelenkknorpels. eine Literaturstudie. Dissertation, München 2007.; [24] Aljohani H, Senbanjo LT, Chellaiah MA, Papaccio G. Methylsulfonylmethane increases osteogenesis and regulates the mineralization of the matrix by transglutaminase 2 in SHED cells. PloS one 2019; 14: e0225598.; [25] Joung YH, Lim EJ, Darvin P, Chung SC, Jang JW, Do Park K, Lee HK, Kim HS, Park T, Yang YM, Marie PJ. MSM Enhances GH Signaling via the Jak2/STAT5b Pathway in Osteoblast-Like Cells and Osteoblast Differentiation through the Activation of STAT5b in MSCs. PloS one 2012; 7: e47477.; [26] Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann. MSM (Methylsulfonylmethan).; [27] Butawan M, Benjamin R, Bloomer R. Methylsulfonylmethane. Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement. Nutrients 2017; 9: 290.; [28] Provenza JR, Shinjo SK, Silva JM, Peron CRGS, Rocha FAC. Combined glucosamine and chondroitin sulfate, once or three times daily, provides clinically relevant analgesia in knee osteoarthritis. Clin Rheumatol 2015; 34: 1455–1462.; [29] Wildi LM, Raynauld J-P, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, Abram F, Dorais M, Pelletier J-P. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. Annals of the rheumatic diseases 2011; 70: 982–989.; [30] Reginster J-Y, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis. The ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). Annals of the rheumatic diseases 2017.; [31] Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Moller I, Castillo JR, Arden N, Berenbaum F, Blanco FJ, Conaghan PG, Domenech G, Henrotin Y, Pap T, Richette P, Sawitzke A, Du Souich P, Pelletier J-P. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Ann Rheum Dis 2015.; [32] Balogh L, Polyak A, Mathe D, Kiraly R, Thuroczy J, Terez M, Janoki G, Ting Y, Bucci LR, Schauss AG. Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs. J Agric Food Chem 2008; 56: 10582–10593.; [33] Zhang Zhongkai, Li Guoying, Shi Bi. Physicochemical Properties of Collagen, Gelatin and Collagen Hydrolysate derived from bovine limed split wastes. ournal of the Society of Leather Technologists and Chemists, Vol. 90 p.23; 2005: 23.; [34] Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, Tascioglu F, Bolluk O, Alatas O. Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis. A Randomized Controlled Trial. Eurasian J Med 2016; 48: 95–101.; [35] Lubis AMT, Siagian C, Wonggokusuma E, Marsetyo AF, Setyohadi B. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis. A Double Blind Randomized Controlled Trial. Acta medica Indonesiana 2017; 49: 105–111.; [36] Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Annals of the rheumatic diseases 2003; 62: 1145–1155.; [37] Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC). S2k Leitlinie Gonarthrose. AWMF Registernummer: 033-004. AWMF online 2017.; [38] Marone PA, Lau FC, Gupta RC, Bagchi M, Bagchi D. Safety and toxicological evaluation of undenatured type II collagen. Toxicology Mechanisms and Methods 2010; 20: 175–189.; [39] Horváth K, Noker PE, Somfai-Relle S, Glávits R, Financsek I, Schauss AG. Toxicity of methylsulfonylmethane in rats. Food and Chemical Toxicology 2002; 40: 1459–1462.; [40] EFSA NDA Panel, 2013. Scientific Opinion on Rooster Combs Extract. EFS2 2013; 11: 3260.

Medieninhaber:
APOMEDICA Pharmazeutische Produkte GmbH
Roseggerkai 3, 8010 Graz, Austria
www.apomedica.com

865,12/1 Stand der Information: Mai 2020