SCIENTIFIC UPDATE
Unterstützt von Dr. Böhm®
WISSENSCHAFTLICHE ERKENNTNISSE
ZU PHYTOTHERAPIE UND MIKRONÄHRSTOFFEN

MAG. PHARM. DR. RER. NAT
KATJA FRESACHER-SCHEIBER
RESEARCH AND DEVELOPMENT SCIENTIST
APOMEDICA

Glucosamin, Chondroitin, Hyaluronsäure, Kollagen Typ II & Schwefel

Fünf Baustoffe gegen „Gelenkverschleiß“

Arthrose, der sogenannte „Gelenkverschleiß“, betrifft mit zunehmendem Alter einen großen Teil der Bevölkerung. Übergewicht, mangelnde Bewegung oder Verletzungen begünstigen die Entstehung. Die Einnahme von Makromolekülen wie Glucosamin, Chondroitin, Hyaluronsäure, Kollagen vom Typ II und auch Schwefel in Form von Methylsulfonylmethan (MSM) hat, wie Studien belegen, einen vorteilhaften Effekt für die Gelenkknorpel. Vor allem die Kombination dieser Gelenksbausteine ist dabei aufgrund ihrer synergistischen Wirkung zu bevorzugen. Darüber hinaus sind diese fünf Substanzen wesentliche Bestandteile der Knochenmatrix. Entsprechend neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse könnte somit auch ein Einsatz in der Osteoporoseprophylaxe sinnvoll sein.

Volkskrankheit Arthrose und ihre Folgen

Durch viele Faktoren kommt es im Laufe des Lebens zu Abnützungserscheinungen der Gelenke. Im Volksmund spricht man gerne von "Gelenkverschleiß" während Fachkreise den Terminus Arthrose verwenden. Darunter versteht man eine langsam fortschreitende, degenerative Erkrankung der perpheren Gelenke.[1] Eine Analyse in Österreich hat ergeben, dass ab etwa 70 Jahren bereits jeder dritte Mann und jede zweite Frau in irgendeiner Form betroffen ist.[2] Arthrose wird in unterschiedliche Schweregrade der Abnützung eingeteilt (Abb. 1). Doch was passiert genau? Ein Abbau der schützenden Knorpelschicht zwischen den Gelenkflächen verschmälert den Gelenkspalt. Mit der Zeit berühren sich dadurch die Knochen und reiben bei Bewegung direkt aneinander. Das Abriebmaterial von Knorpel und Knochen ruft ein Entzündungsgeschehen hervor und begünstigt letztlich auch die Bildung von Verknöcherungen an den Gelenkflächen, den sogenannten Osteophyten. Das Gelenk schmerzt, schwillt an und wird zudem immer unbeweglicher.[3]

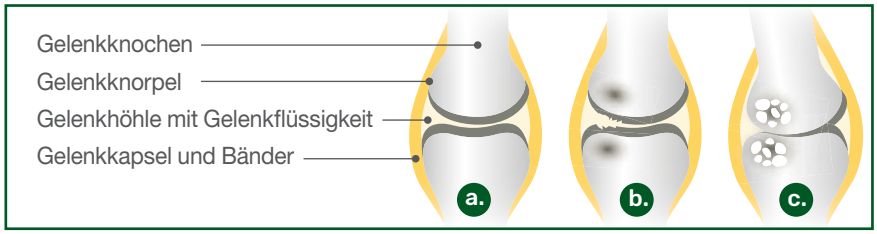

Abb. 1: **a.)** Skizze eines gesunden Gelenks; **b.)** Frühstadium einer Abnützung, oberflächlicher Knorpelschaden; **c.)** Spätstadium einer Abnützung, vollständig abgetragener Knorpel, die Knochen reiben aneinander.

Wichtige Knorpelbestandteile

Der Gelenkknorpel ist ein Bindegewebe, das grundsätzlich aus einer Matrix und zellulären Bestandteilen aufgebaut ist, den Chondroblasten und Chondrozyten. Sie sind für die Synthese der Matrixbestandteile verantwortlich und bilden somit die kollagenen Fasern (Kollagen Typ II), Proteoglykane, Glykosamin-

glykane (Chondroitin, Hyaluronsäure, Keratan) sowie nicht-kollagenen Proteine (Abb. 2). Diese Stoffe sind wesentliche Strukturbausteine und können sehr viel Wasser binden (60 - 80 % der Gesamtmatrix), eine Fähigkeit, die von immenser Bedeutung für die Gelenkfunktion ist. Durch diese Wasserbindung übersteht der Knorpel Millionen von Belastungszyklen ohne sich abzunützen.[1] Die kollagenen Fasern des Gelenkknorpels bestehen, wie die Bezeichnung vermuten lässt, aus Kollagen, genauer aus **Kollagen vom Typ II**. Diesen Typus II findet man vorwiegend in Geweben an, die regelmäßig Belastungen in Form von Kompressionen unterliegen während andere Kollagentypen in diesen Geweben nur in sehr geringem Ausmaß vorkommen und nicht von Bedeutung sind.[4] Wird der Knorpel regelmäßig belastet, wird auch die Kollagenbildung gesteigert.[5] Kollagenfasern verleihen dem Gelenk Stabilität, Zugfestigkeit sowie Elastizität.[6] Verantwortlich für die Faserbildung ist das sogenannte Crosslinking bzw. die Quervernetzung der einzelnen Kollagenmoleküle untereinander.[6]

Hyaluronsäure ist physiologisch betrachtet das „Schmiermittel" der Gelenke. Sie reduziert Druck und Reibung, indem sie die Viskosität der Gelenkflüssigkeit erhöht.[5,7] An die Hyaluronsäure sind durch Verbindungsproteine Proteoglykane gebunden. Diese Proteoglykane sind ihrerseits aufgebaut wie Flaschenbürsten, bestehend aus einer Proteinkette und Verzweigungen verschiedener Glykosaminglykane (Chondroitinsulfat und Keratansulfat).[4] Vor allem **Chondroitin** zeichnet sich durch seine hohe Wasserbindungskapazität aus, welche für die Elastizität und Druckfestigkeit des Knorpels wesentlich ist. Außerdem hemmt es knorpelabbauende Prozesse, genauer gesagt wird das Absterben von Chondrozyten vermindert und so der Knorpelgewebsverlust reduziert.[8,9] Zusätzlich unterstützt Chondroitin den Knorpel bei seiner Regeneration[8], hemmt entzündliches Geschehen in den Gelenken[10] und erhöht die Hyaluronsäureproduktion.[8]

Der Aminozucker **Glucosamin** repräsentiert einen wesentlichen Grund- und Strukturbaustein des Knorpels wie auch der Gelenkflüssigkeit. Es ist essenziell für die Bildung der Proteoglykane, sowie Chondroitin und Hyaluronsäure.[6,11] Weniger bekannt ist, dass auch **Schwefel** ein wichtiger Bestandteil von Knorpeln und Bändern, aber auch der Knochen ist. Denn es sind Disulfidbrücken über die Glucosamin, Chondroitin und Kollagen miteinander vernetzt werden.[12]

Auf diese Weise werden die Funktion des Knorpels sowie die Beweglichkeit des Gelenks noch weiter verbessert und die Knorpelzellen geschützt.[13] Werden diese Gelenkbausteine regelmäßig zugeführt, sind die Zellen in der Lage weiterhin dieses komplexe Maschwerk sowie die Gelenkschmiere zu erhalten. Somit gewährleisten sie die Funktionalität der Gelenke.[14,15]

Studien

Glucosamin und Chondroitin

In einer Langzeitstudie über drei Jahre wurde der Effekt von oral verabreichtem Glucosaminsulfat (1500 mg/d) gegen Placebo verglichen. Bei den 212 Teilnehmern, welche an einer Kniearthrose litten, konnte am Ende des Beobachtungszeitraumes deutlich gezeigt werden, dass in der Verumgruppe um die Hälfte weniger Verschlechterungen der Arthrose (Gelenkspaltverschmälerungen) im Vergleich zur Placebogruppe aufgetreten sind.[16] Häufig wird auch die Frage nach der idealen Glucosamin-Salzform gestellt.

In einer weiteren groß angelegten Studie mit 1120 Teilnehmern wurde diese beantwortet, indem entweder 500 mg Glucosaminsulfat oder 500 mg Glucosaminhydrochlorid in Kombination mit 400 mg Chondroitinsulfat für 16 Wochen verabreicht wurden. Die Forschungsgruppe zeigte auf, dass sowohl die Variante mit dem Sulfat als auch die

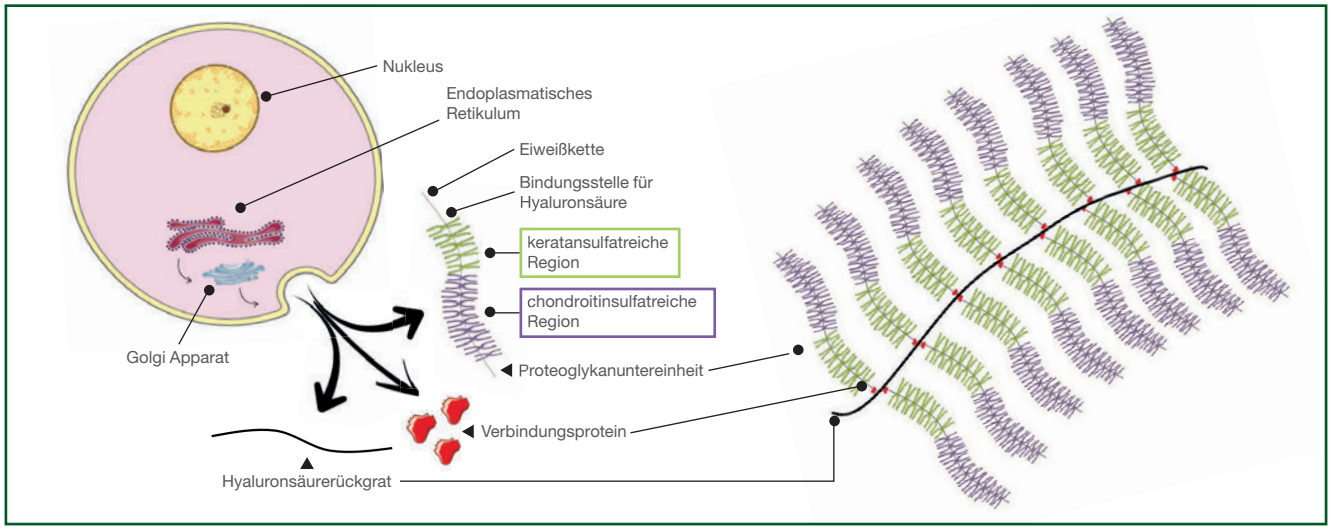

Abb. 2: Entstehung und Aufbau der Knorpelmatrix: Chondroblasten und Chondrozyten bilden die notwendigen Bausteine, die sich zu einem Maschwerk zusammensetzen.

mit dem Hydrochlorid eine signifikante ($p < 0{,}001$) Reduktion der Schmerzen bewirken konnte. Unterschiede zwischen den Salzformen wurden dabei nicht festgestellt. Ebenso ist zu erwähnen, dass sich die Kombination aus Glucosamin und Chondroitin sehr vorteilhaft auf die arthrotischen Beschwerden ausgewirkt hat.[17]

In zwei anderen Arbeiten wird der Effekt von Chondroitin bzw. von der Kombination Chondroitin und Glucosamin gegen Celecoxib verglichen. In einer placebokontrollierten Studie mit 604 Patienten mit Kniearthrose war die Anwendung von täglich 800 mg Chondroitinsulfat über sechs Monate hinsichtlich Schmerzen und Verbesserung der Gelenkfunktion gleich wirksam wie eine Therapie mit 200 mg Celecoxib. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verumgruppen ($p = 0{,}446$). Jedoch sehr wohl signifikant war der Effekt der Verumgruppen gegen die Placebogruppe ($p = 0{,}001$).[18]

Ebenso konnte in einer anderen Studie eine deutliche Verminderung der Schmerzen durch die Kombination von täglich 1200 mg Chondroitinsulfat und 1500 mg Glucosaminhydrochlorid als auch durch 200 mg Celecoxib über ein halbes Jahr erreicht werden (Abb. 3). Auch diese Forschungsgruppe fand keine statistisch relevanten Differenzen zwischen den beiden Verumgruppen ($p = 0{,}92$).[19]

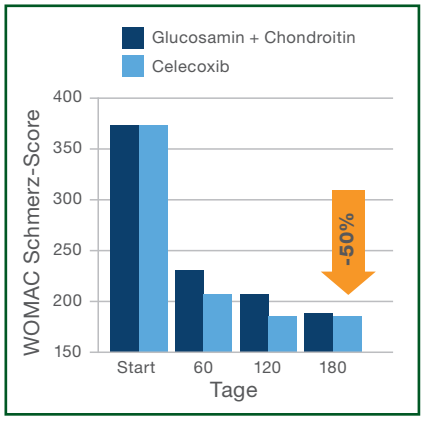

Abb. 3: Die schmerzlindernde Wirkung von Chondroitin und Glucosamin (CS = 1200 mg/d, GH = 1500 mg/d) ist vergleichbar mit der von Celecoxib (200 mg/d).[19]

Hyaluronsäure

In der Kosmetik und auch als Injektionen für die Gelenke ist Hyaluronsäure schon lange bekannt. Manchmal treten Bedenken auf, ob Hyaluronsäure auch oral bioverfügbar ist. Genau diese Thematik wurde in einer Tierstudie behandelt. Durch Szintigraphie (ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin) konnte anschaulich die Biodistribution von Hyaluronsäure in einer Ratte gezeigt werden (Abb. 4).

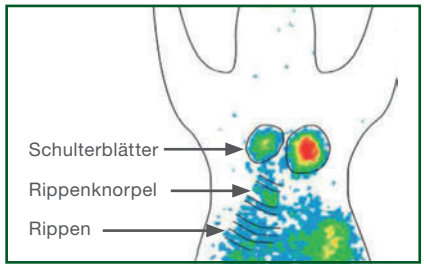

Abb. 4: Verteilung radioaktiv markierter Hyaluronsäure in einer Ratte. Nach oraler Verabreichung wurde sie in Gelenken, Knochen und Muskeln detektiert.[20]

So wurde die Hyaluronsäure-Anreicherung in Knorpel, Gelenken und auch Muskeln sichtbar und verweist auf die orale Bioverfügbarkeit.[20] Auch der Nutzen von Hyaluronsäure bei Arthrose wurde in einer Studie gezeigt. Für 90 Tage erhielten 68 Arthrosepatienten mit Knieschmerzen oral 52 mg Hyaluronsäure oder ein Placebo. In der Hyaluronsäuregruppe kam es zu signifikanten ($p < 0{,}001$) Verbesserungen der Schmerzen (Abb. 5) und zu einer Minderung der Kniegelenkergüsse (Ultraschall-Messung) im Vergleich zu Placebo ($p < 0{,}05$).[7]

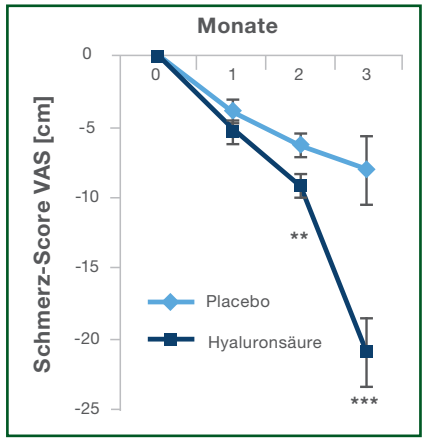

Abb. 5: Reduktion des Schmerz-Scores (VAS) durch 52 mg/d Hyaluronsäure aus dem Hahnenkamm oder Placebo (**$p < 0.01$; ***$p < 0.001$).[7]

Kollagen Typ II

Wie bereits erwähnt, ist es sehr wichtig auf den richtigen Kollagentyp zu achten. Mehrere klinische Studien mit standardisiertem Kollagen Typ II beleuchteten das Thema Gelenkarthrose und Beweglichkeit. Zwei Arbeiten weisen auf einen schmerzreduzierenden Effekt von Kollagen Typ II hin. In einer Anwendungsbeobachtung mit 226 Kniearthrose-Patienten erhielten die Teilnehmer 90 Tage lang standardisiertes Kollagen Typ II. Es kam zu einer signifikanten ($p < 0{,}001$) Reduktion der Schmerzen, Gelenksteifigkeit und von Bewegungseinschränkungen (Abb. 6). Die Teilnehmer berichteten zudem von einer Verbesserung der Lebensqualität.[21]

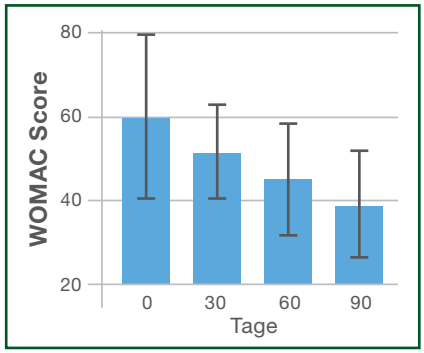

Abb. 6: Änderung des WOMAC Scores nach Einnahme von standardisiertem Kollagen Typ II.[21]

Ebenso konnte eine signifikante ($p < 0{,}05$) Besserung der Schmerzen und Gelenkfunktion bei den Studienteilnehmern mit Kniearthrose festgestellt werden, welche für drei Monate mit einer Kombination aus 1500 mg Paracetamol und 10 mg standardisiertem Kollagen Typ II pro Tag behandelt wurden (n=20). Die Vergleichsgruppe, welche nur Paracetamol erhielt, zeigte diese Verbesserung nicht (n=19).[22] Eine Studie mit 27 Teilnehmern zeigte eine signifikant ($p < 0{,}05$) verbesserte Beweglichkeit bei Streck- und Beugebewegungen, sowie eine verlängerte Fähigkeit Treppen zu steigen. Das Studiendesign ist besonders interessant, da es sich um gesunde Probanden handelte, welche für 120 Tage 40 mg Kollagen Typ II oder Placebo erhielten.[23]

Methylsulfonylmethan (MSM)

Physiologischer, organisch-gebundener Schwefel unterstützt, wie im Folgenden

beschrieben, nachweislich den Gelenk- und Knorpelstoffwechsel. In einer placebokontrollierten klinischen Studie mit 147 Patienten wurde untersucht, ob der Zusatz von 500 mg MSM zu einer Kombination bestehend aus 1500 mg Glucosamin und 1200 mg Chondroitinsulfat zu einer weiteren Verbesserung bei Kniearthrose-Patienten führt. Es zeigte sich, dass die Dreierkombination im Vergleich zu der Placebogruppe die Schmerzen signifikant (p = 0,01) reduzierte (Abb. 7) und diese Effekte durch MSM noch rascher und deutlicher waren.[24]

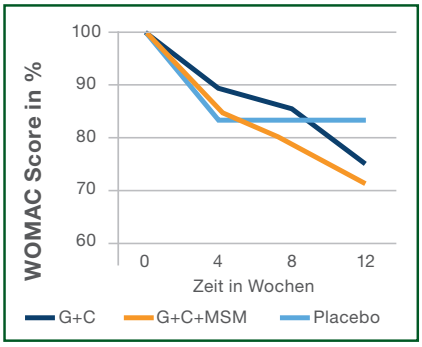

Abb. 7: Glucosamin (G) und Chondroitinsulfat (C) kombiniert mit MSM führen zu einer Besserung von arthrosebedingten Beschwerden im Vergleich zur Placebogruppe.[24]

Kollagen ist nicht gleich Kollagen

Es ist sehr wichtig, den richtigen Kollagentyp für das jeweilige Anwendungsgebiet zu nutzen. In den Gelenken und Knorpeln kommt hauptsächlich Kollagen Typ II vor. Bei den im Handel erhältlichen Kollagenhydrolysaten gibt es erhebliche Unterschiede in Qualität, Zusammensetzung und Wirksamkeit. Hochwertige, native 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. Billig hergestellte, nicht standardisierte Kollagenhydrolysate ähneln in ihrer Struktur der Gelatine, bei der weder Kollagentyp noch Gehalt bekannt sind.

Aufgrund der chemischen Struktur und Eigenschaften des standardisierten, nativen Typ II Kollagens sind bereits wenige Milligramm ausreichend. Hingegen kommen bei nicht näher definierten, minderwertigen Kollagenhydrolysaten (unspezifische Peptidgemische) oft mehrere Gramm zum Einsatz.

Auch für die Knochenmatrix

Neben mineralischen Komponenten finden sich im Knochen gleich wie im Knorpel Proteo- und Glycosaminoglykane als Strukturbausteine wieder.[5,6,25] Zahlreiche Studien weisen auf nützliche Effekte der oben beschriebenen Stoffe hinsichtlich Knochengesundheit hin. So konnte in einem Rattenmodell gezeigt werden, dass durch die Gabe von Chondroitinsulfat eine bestehende diabetische Osteoporose positiv beeinflusst wird. Im Detail zeigte sich eine Verbesserung der Knochenmikrostruktur und des Knochenmetabolismus.[26] Auch zu MSM gibt es wissenschaftliche Arbeiten, die aufzeigen wie der organisch gebundene Schwefel die Osteoblasten-Differenzierung aus mesenchymalen Stammzellen stimuliert.[27] Während Glucosamin wiederum die Osteoblastenproliferation begünstigt [28] und Hyaluronsäure auf unterschiedliche Weise positiv auf die Knochenstruktur wirkt.[29] Nicht zuletzt konnte auch Kollagen vom Typ II im Mausmodell eine relevante Funktion zuerkannt werden, denn es verbesserte sich die Knochenalterung bei gleichzeitig weniger Knochenschäden.[30]

Fazit

Glucosamin, Chondroitin, Hyaluronsäure, Kollagen Typ II & Schwefel als Kombination sind für den Erhalt des Gelenkknorpels und der Gelenkfunktion vorteilhaft. Auch sind sie als Bestandteile des Knochens aus wissenschaftlicher Sicht für den Einsatz im Bereich Osteoporose interessant.

References: [1] Vaupel P et al. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen: 158 Tabellen. 7th edn. Stuttgart: WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2015.; [2] 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 (9-10): 206–11.; [3] Bronner F, ed. Bone and Osteoarthritis. London: Springer-Verlag London Limited, 2007.; [4] N.N. Das Bindegewebe des Bewegungsapparates verstehen und beeinflussen. 2nd edn. Stuttgart: THIEME, 2003.; [5] Spomitz UM. Anatomie und Physiologie: Arbeitsbuch ; für Pflege- und Gesundheitsfachberufe. s.l.: Springer-Verlag, 2009.; [6] Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6th edn. Stuttgart: THIEME, 2019.; [7] Sánchez J et al. 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 (5): 55.; [8] 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 (3): 1–17.; [9] Lippiello L. Glucosamine and chondroitin sulfate: Biological response modifiers of chondrocytes under simulated conditions of joint stress. Osteoarthritis and Cartilage 2003; 11 (5): 335–42.; [10] Tio L et al. Effect of chondroitin sulphate on synovitis of knee osteoarthritic patients. Med Clin (Barc) 2017; 149 (1): 9–16.; [11] Matheson AJ, Perry CM. Glucosamine. Drugs Aging 2003; 20 (14): 1041–60.; [12] Bötsch K. Funktionelle Anatomie des Gelenkknorpels: eine Literaturstudie. München: Ludwig-Maximilians-Universität München, 2007. Dissertation.; [13] Butawan M et al. Methylsulfonylmethane: Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement. Nutrients 2017; 9 (3): 290.; [14] Fresenius M et al. Physiotherapie in der Traumatologie/Chirurgie. 4th edn. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2016.; [15] Schünke M. Funktionelle Anatomie: Topographie und Funktion des Bewegungssystems. Stuttgart: THIEME, 2000.; [16] Reginster JY et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001; 357 (9252): 251–6.; [17] Provenza JR et al. Combined glucosamine and chondroitin sulfate, once or three times daily, provides clinically relevant analgesia in knee osteoarthritis. Clin Rheumatol 2015; 34 (8): 1455–62.; [18] Reginster J-Y et al. 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). Ann Rheum Dis 2017.; [19] Hochberg MC et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Ann Rheum Dis 2015.; [20] Balogh L et al. Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs. J Agric Food Chem 2008; 56 (22): 10582–93.; [21] Mehra A et al. 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 (2): 315.; [22] Bakilan F et al. Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. Eurasian J Med 2016; 48 (2): 95–101.; [23] Lugo JP et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. J Int Soc Sports Nutr 2013; 10 (1): 48.; [24] Lubis AMT et al. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. Acta Med Indones 2017; 49 (2): 105–11.; [25] Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. Principles of bone biology. 2nd edn. San Diego: Academic Press, 2002.; [26] Qi SS et al. Chondroitin Sulfate Alleviates Diabetic Osteoporosis and Repairs Bone Microstructure via Anti-Oxidation, Anti-Inflammation, and Regulating Bone Metabolism. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12: 759843.; [27] Kim DN et al. Methylsulfonylmethane enhances BMP-2-induced osteoblast differentiation in mesenchymal stem cells. Mol Med Rep 2016; 14 (1): 460–6.; [28] Lv C et al. Glucosamine promotes osteoblast proliferation by modulating autophagy via the mammalian target of rapamycin pathway. Biomed Pharmacother 2018; 99: 271–7.; [29] Zhai P et al. The application of hyaluronic acid in bone regeneration. Int J Biol Macromol 2020; 151: 1224–39.; [30] Fan R et al. Native Collagen II Relieves Bone Impairment through Improving Inflammation and Oxidative Stress in Ageing db/db Mice. Molecules 2021; 26 (16).

Weitere Informationen erhalten Sie per E-Mail: **science@apomedica.com**

SECHS MARKENZEICHEN FÜR QUALITÄT: Dr. Böhm® ApoZema® LUUF Lasepton® PASTA COOL® Insecticum®