

Innovatives Nährstoffkonzept

bei **Arthrose**

Zusammenfassung wissenschaftlicher Studienergebnisse



# Einleitung

Gelenkschmerzen durch Arthrose betreffen über 60 % der Bevölkerung über 60 Jahre und führen zu einer erheblichen Einschränkung der Beweglichkeit und damit auch der Lebensqualität<sup>1</sup>. Unter akuten Gelenkschmerzen (d.h. Schmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden) leiden in Deutschland 29,3 % der Frauen und 24,4 % der Männer<sup>2</sup>. Die Gelenke an der Schulter, des Knies und der Hüfte sind dabei am häufigsten betroffen<sup>3</sup>.

Arthrose ist durch einen kontinuierlichen Verlust von Gelenkknorpel gekennzeichnet und bei mehr als 90 % der über 65-Jährigen und bei knapp einem Viertel der 34-Jährigen Menschen nachweisbar<sup>4</sup>. Somit ist Arthrose die sowohl in Deutschland als auch weltweit die am häufigsten vorkommende Gelenkerkrankung<sup>5</sup>.

Arthrotische Prozesse beginnen meistens unbemerkt und erste klinische Anzeichen machen sich erst nach Jahren durch folgende Symptome bemerkbar:

- Schmerzen in der betroffenen Stelle
- kurzfristige Steifheit des Gelenks am Morgen
- zunehmende Einschränkung der Beweglichkeit

Arthrose ist nicht heilbar, allerdings gibt es eine Vielzahl von therapeutischen Maßnahmen, die geeignet sind, die Symptome zu lindern und das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen. Ziel der Arthrose-Therapie ist in erster Linie eine adäquate Schmerzreduktion. Darüber hinaus soll möglichst lange die Funktionsfähigkeit des betroffenen Gelenks erhalten werden. Neben der Anwendung von konservativen therapeutischen Maßnahmen, wie Physiotherapie oder Kälteanwendungen, spielt die Ernährung bei der Therapie der Arthrose ebenfalls eine bedeutende Rolle. Eine Gewichtsverringerung kann die bereits geschädigten Gelenke entlasten und den Verschleiß verlangsamen. Darüber hinaus können ausgewählte Heilpflanzen, Vitamine oder auch Nahrungsergänzungsmittel den Behandlungserfolg positiv beeinflussen.

Ein vielversprechender Inhaltsstoff zur begleitenden Therapie der Arthrose ist das nicht denaturierte UC-II® (Kollagen Typ II). Im Gegensatz zu herkömmlich verwendetem Kollagen, bleibt die Tertiärstruktur des Moleküls UC-II® während des Herstellungsprozesses erhalten und somit auch die von der Struktur ausgehende Funktion im Immunsystem. Oberflächenantigene des nicht-denaturierten Kollagen-Moleküls werden vom Immunsystem

erkannt und somit kann eine gerichtete und zielgenaue Reaktion (z. B. Reparaturmechanismen) im Gelenk ausgelöst werden. Die therapeutische Wirksamkeit von UC-II® wurde in mehreren klinischen Studien (siehe Seite 5, 6) mit Arthrose-Patienten und Sportlern eindrucksvoll nachgewiesen.



## Anders Knutsen

*Facharzt für Orthopädie/Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie*

## Literaturreferenz:

<sup>1</sup>Arthritis Rheum. 2006 Oct 15; 55 (5): 757-64. Impact of multiple joint problems on daily living tasks in people in the community over age fifty-five. Keenan AM, Tennant A, Fear J, Emery P, Conaghan PG.

<sup>2</sup>[https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM\\_03\\_2017\\_Praevalenz\\_Gelenkschmerzen.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_03_2017_Praevalenz_Gelenkschmerzen.html) (abgerufen am 02. Mai 2018)

<sup>3</sup>Bull World Health Organ. 2003; 81 (9): 646-56. Epub 2003 Nov 14. Burden of major musculoskeletal conditions. Woolf AD, Pfleger B.

<sup>4</sup>EXTRACTA ortho 2 2011; (3): 31-37. Update Arthrose: Alle Gelenke können betroffen sein. Schöniger A, Sachs A, Henniger M., Rehart S.

<sup>5</sup>World Health Organization (WHO) (2003) The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42721/WHO\\_TRS\\_919.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42721/WHO_TRS_919.pdf?sequence=1) (abgerufen am 02. Mai 2018)

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Einleitung .....   | 02 |
| UC-II® in der Therapie von Arthrose.....                 | 04 |
| Wirkmechanismus UC-II® .....                             | 06 |
| N-Acetyl-Glucosamin in der Therapie von Arthrose.....    | 07 |
| MSM in der Therapie von Arthrose .....                   | 08 |
| Chondroitin in der Therapie von Arthrose .....           | 09 |
| Vitamin C in der Therapie von Arthrose .....             | 10 |
| Mangan in der Therapie von Arthrose .....                | 12 |
| Silicium (Kieselsäure) in der Therapie von Arthrose..... | 14 |
| Molybdän in der Therapie von Arthrose.....               | 15 |

# UC-II® in der Therapie von Arthrose

Lugo JP et al. 2016: Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutrition Journal 2016; 15: 14

## Einleitung

Arthrose ist eine Erkrankung des Muskel-Skelett-Systems mit degenerativer Zerstörung des Gelenkknorpels und Schädigung der angrenzenden Strukturen wie Knochen, Muskeln, Kapseln und Bänder. Im fortgeschrittenen Stadium verursachen die krankhaften Veränderungen Schmerzen und Funktionsstörungen. Dies führt in der Regel zu Bewegungseinbußen, Behinderungen und Einschränkungen im Alltag sowie zu einem erheblichen Verlust an Lebensqualität.

In dieser aktuellen Studie wurde die Wirkung und Verträglichkeit eines nicht denaturierten UC-II® (Kollagen Typ II) auf die Schmerz- und Begleitsymptomatik bei der Kniegelenksarthrose untersucht.

## Methodik

Insgesamt 191 Probanden wurden in drei Gruppen eingeteilt und erhielten entweder UC-II® (40 mg/Tag als einmalige abendliche Dosis), Glucosaminhydrochlorid/Chondroitinsulfat (GC; 1500 mg/1200 mg) oder Placebo peroral über einen Zeitraum von 180 Tagen. Die Änderung

des Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) über einen Zeitraum von 180 Tagen wurde als primärer Endpunkt gewählt. Sekundäre Endpunkte waren der Lequesne Functional Index (LFI, zusammengesetzt aus den Parametern Schmerz, Funktion und Einschränkung), die Visuelle Analogskala (VAS) für Schmerz und WOMAC Subskalen.

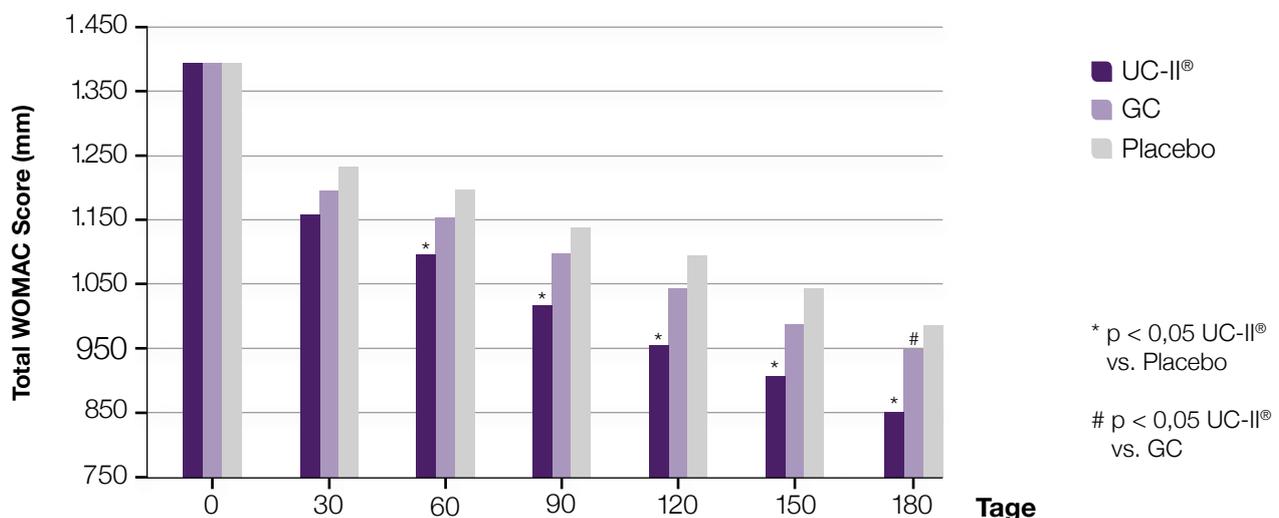
## Ergebnisse

In der UC-II®-Gruppe wurde nach 180 Tagen eine signifikante Verbesserung des WOMAC-Gesamtindex im Vergleich zur Placebo-Gruppe ( $p = 0,002$ ) und GC-Gruppe ( $p = 0,04$ ) beobachtet. Ebenso führte die Einnahme von UC-II® zu signifikanten Verbesserungen aller drei WOMAC-Subskalen Schmerz ( $p = 0,0003$  vs. Placebo;  $p = 0,016$  vs. GC), Steifigkeit ( $p = 0,004$  vs. Placebo;  $p = 0,044$  vs. GC) körperliche Tätigkeit ( $p = 0,007$  vs. Placebo).

## Schlussfolgerung

Die Anwendung von UC-II® erwies sich als sehr gut verträglich und führte zu einer signifikanten Verbesserung der Kniefunktion sowie zu einer Reduktion der Schmerzen bei Probanden mit Kniegelenksarthrose.

**UC-II® zeigt eine signifikante Reduktion des WOMAC-Gesamtindex im Vergleich zur Placebo- und GC-Gruppe**



WOMAC-Gesamtindex, modifiziert nach Lugo et al. 2016

# UC-II® in der Therapie von Arthrose

Lugo JP et al. 2013: 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.

## Einleitung

UC-II® ist ein patentiertes Typ II Kollagen, das in nicht denaturierter Form vorliegt. Ergebnisse aus bisherigen prä-klinischen und klinischen Untersuchungen unterstützen Hinweise, dass UC-II® Gelenkbeschwerden sicher und wirksam verbessern kann.

In dieser randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von UC-II® zur Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit und Verringerung von Gelenkschmerzen nach körperlicher Anstrengung untersucht.

## Methodik

Eingeschlossen wurden 55 gesunde Probanden, die in Ruhe schmerzfrei waren, nach körperlicher Belastung (standardisierter Stepmill-Test) aber Gelenkbeschwerden zeigten. Die Probanden nahmen entweder Placebo oder UC-II® (40 mg Tag/einmalige abendliche Dosis) über einen Zeitraum von 120 Tagen ein. Die Gelenkfunktion

wurde anhand der veränderten Kniebeugung und -streckung sowie des Auftretens von Gelenkschmerzen während und nach dem Stepmill-Test beurteilt.

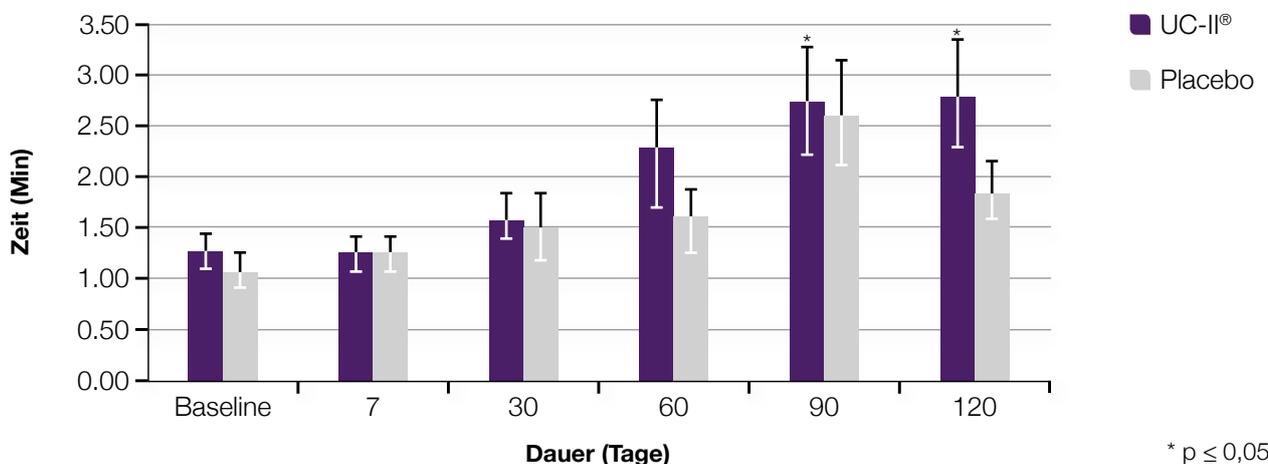
## Ergebnisse

Nach 120 Tagen wurde eine signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Kniestreckung im Vergleich zur Placebo-Gruppe ( $p = 0,011$ ) und zu den Ausgangswerten ( $p = 0,002$ ) beobachtet. Ebenso konnten die Probanden der UC-II®-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe länger trainieren bevor Gelenkbeschwerden auftraten ( $p = 0,019$ ). Am Ende der Studie waren fünf Probanden der UC-II®-Gruppe und ein Proband aus der Placebo-Gruppe während und nach dem Laufbandtest komplett schmerzfrei.

## Schlussfolgerung

Die tägliche Zufuhr von 40 mg UC-II® wurde sehr gut vertragen und führte zu einer signifikanten Verbesserung der Kniestreckung bei gesunden Probanden. Die Untersuchungen zeigen auch, dass UC-II® die Dauer der schmerzfreien Belastung verlängert und Gelenkschmerzen, die durch solche Aktivitäten entstehen können, lindern kann.

**UC-II® verlängert die Dauer der schmerzfreien Belastung signifikant im Vergleich zu Baseline**



\*  $p \leq 0,05$

Einfluss des Stepmill-Tests auf den Beginn der Schmerzen, modifiziert nach Lugo et al. 2013

# Wirkmechanismus UC-II®

UC-II® ist ein natürlicher Inhaltsstoff, der aus dem glykolytierten, nicht denaturierten (nativen) Kollagen Typ II besteht. Studien haben gezeigt, dass bereits geringe UC-II® Dosen die Gelenkgesundheit beeinflussen können<sup>1,2,3</sup>. Tong et al. konnte in einem kollageninduzierten in-vivo Arthritismodell zeigen, dass die Einnahme von UC-II® in Mikrogramm-Mengen die Menge der zirkulierenden entzündungsfördernden Zytokine signifikant senkt und hierdurch möglicherweise die Häufigkeit und den Schweregrad von Entzündungen im Gelenk verbessern kann<sup>4</sup>.

Der Mechanismus, Immunreaktionen durch die Einnahme von Nahrungsbestandteilen zu beeinflussen, wird als orale Toleranz bezeichnet. Es handelt sich hierbei um einen normalen, kontinuierlichen Prozess im Rahmen der Ernährung, der den Verdauungstrakt und andere Gewebe vor unerwünschten immunologischen Reaktionen schützt<sup>5,6</sup>.

Bisherige Untersuchungen weisen darauf hin, dass UC-II® über den Mechanismus der oralen Toleranz die Gelenkgesundheit verbessern kann<sup>7,8</sup>. Durch diesen Mechanismus werden Nahrungsbestandteile im Darm von spezialisierten Zellen aufgenommen und deren Strukturinformation im darmassoziierten Immunsystem verarbeitet. Hierbei werden UC-II®-spezifische regulatorische T-Zellen gebildet, die durch den Körper wandern. In Gelenken, in denen durch Abnutzung oder entzündliche Reaktionen Kollagen Typ II Fragmente freigesetzt werden und Entzündungen stimulieren, können die regulatorischen T-Zellen durch die Freisetzung antientzündlicher Zytokine wie IL-10 und TGF- $\beta$  eine entzündungsdämpfende Wirkung ausüben und Aufbauprozesse im Gelenk stimulieren.

<sup>1</sup>Bagchi D et al.: Int J Clin Pharmacol Res 2002; 22 (3-4): 101-110

<sup>2</sup>Trentham DE et al.: Science 1993; 261 (5129): 1727-1730

<sup>3</sup>Crowley DC et al.: Int J Med Sci 2009; 6 (6): 312-321

<sup>4</sup>Tong T et al.: Inflamm Res 2010; 59 (5): 369-377

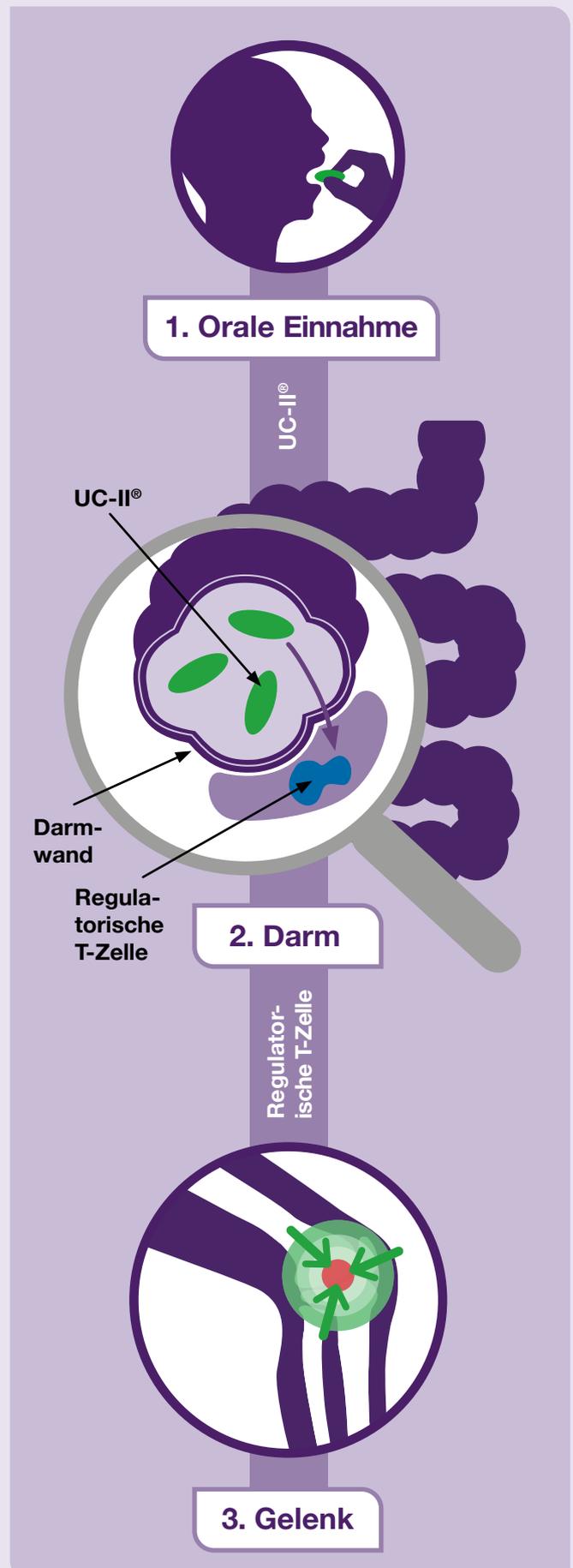
<sup>5</sup>Brandtzaeg P: Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2009; 64: 23-38; discussion 38-43, 251-257

<sup>6</sup>Weiner HL et al.: Immunol Rev 2011; 241 (1): 241-259

<sup>7</sup>Lugo JP et al.: Nutrition Journal 2016; 15: 14

<sup>8</sup>Lugo JP et al.: Journal of the International Society of Sports Nutrition 2013; 10: 48-48

*Nach oraler Aufnahme eines Antigens (UC-II®) entsteht Toleranz gegenüber diesem Antigen. Regulatorische T-Zellen transportieren diese Information durch den Körper und mildern Entzündungsreaktionen, die von diesem Antigen ausgelöst werden.*



# N-Acetyl-Glucosamin in der Therapie von Arthrose

Knorpel ist ein faszinierendes, druck- und biegungselastisches Gewebe, das in den Gelenken zusammen mit der Synovialflüssigkeit für eine reibungsarme Bewegung sorgt. Knorpel enthält keine Blutgefäße und wird durch seine Knorpelhaut oder durch die Gelenkflüssigkeit ernährt. Je nach Beschaffenheit der Knorpelmatrix kann zwischen drei Knorpelformen unterschieden werden: dem Faserknorpel (z. B. Bandscheiben), dem elastischeren Knorpel (z. B. Ohrtrumpete) sowie dem hyalinen Knorpel (z. B. Gelenkflächen). Das knorpelige Bindegewebe besteht aus Knorpelzellen sowie der Interzellulärschicht, die sich je nach Knorpeltyp in ihrer Zusammensetzung unterscheidet.

Der druckelastische, hyaline Gelenkknorpel, der sich vorwiegend aus Proteoglykanen und Kollagenfasern zusammensetzt, ist in den Gelenken einer hohen mechanischen Belastung ausgesetzt. Reparaturprozesse sorgen für eine Aufrechterhaltung der Gelenkstrukturen und Funktion, allerdings können größere Schädigungen dieses Knorpelgewebes auch zur Arthrose und den damit verbundenen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen führen.

Über die Nahrung aufgenommene Glykosaminoglykane (GAG) können, als wichtige Bestandteile des Knorpelgewebes, einen wertvollen Beitrag zur Aufrechterhaltung der Gelenkfunktion leisten. Bei GAG handelt es sich um negativ geladene, langkettige Polysaccharide,

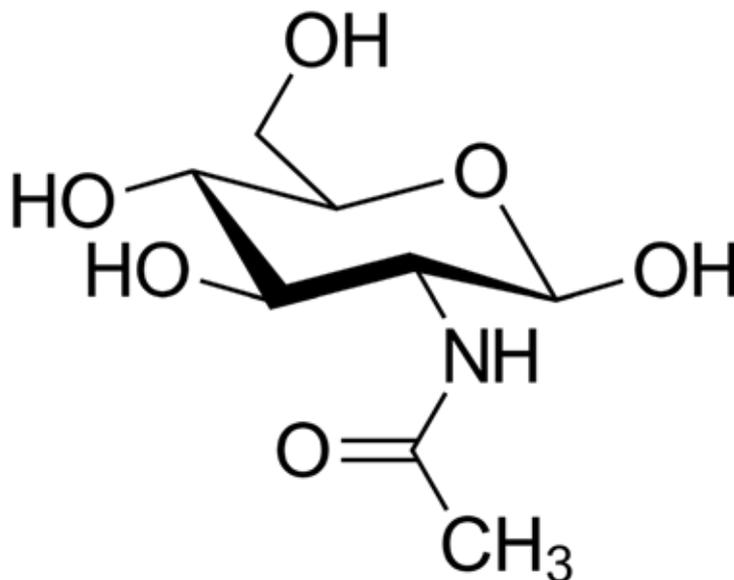
die durch Wasseraufnahme eine hohe Elastizität besitzen. In die Gruppe der GAG gehört auch die Hyaluronsäure, die Hauptbestandteil der Gelenkflüssigkeit ist und als Schmiermittel die Reibung im Gelenk vermindert.

Einer der Grundstoffe, aus denen GAG gebildet werden, ist das Glucosamin, das allerdings nicht direkt für die Synthese der langkettigen GAG eingesetzt werden kann. Es kommt in der Natur nicht in freier Form vor, da es durch den enthaltenen Stickstoff sehr bindungsfreudig ist und mit anderen Substanzen reagiert<sup>1</sup>. Als direkter Baustein für die Synthese von GAG wird deshalb nicht das Glucosamin, sondern seine acetylierte Form, das N-Acetyl-Glucosamin (NAG), eingesetzt. NAG ist stabiler und weniger reaktionsfreudig als Glucosamin und besitzt darüber hinaus auch entzündungsdämpfende Eigenschaften<sup>2</sup>.

Wird dem Körper NAG anstelle von Glucosamin zugeführt, steht ihm bereits der Baustein für die Synthese von Knorpelgewebe zur Verfügung. Studien haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von NAG ca. drei Mal höher ist, als die Bioverfügbarkeit von Glucosamin<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Siebrecht S: Vitalstoffe 2014; 4: 29-35.

<sup>2</sup>Shikmann AR et al.: The Journal of Immunology, 2001; 166: 5155-5160



N-Acetyl-Glucosamin

# MSM in der Therapie von Arthrose

Usha PR et al.: Randomised, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of Oral Glucosamine, Methylsulfonylmethane and their Combination in Osteoarthritis Clin Drug Invest 2004; 24 (6): 353-363

## Einleitung

Wirkstoffe, die die Degradation des Gelenkknorpels verhindern oder verzögern sind von besonderem Interesse für das Management der Arthrose. Glucosamin (Glu), ein Aminozucker und Baustein für die Synthese von Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen im Gelenkknorpel, gehört in die Gruppe der SADOA (slow acting drugs in osteoarthritis), deren Wirkung langsam einsetzt, dafür aber länger anhält. Methylsulfonylmethan (MSM, auch als Dimethylsulfon bezeichnet) ist eine natürliche, organische Schwefelform mit entzündungshemmenden und schmerzstillenden Eigenschaften. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Glu, MSM und der Kombination aus beiden in der Therapie der Kniearthrose zu untersuchen.

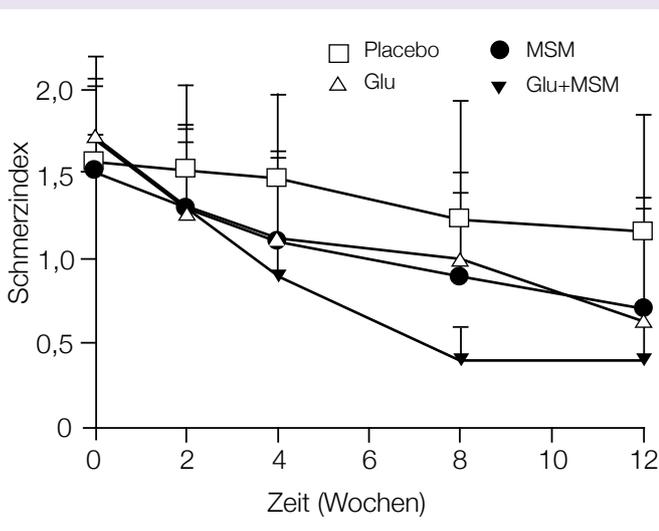
## Methodik

Eingeschlossen wurden 118 Patienten mit milder bis moderater Kniearthrose, die in vier Gruppen randomisiert wurden und jeweils dreimal täglich Glu 500 mg, MSM 500 mg, Glu 500 mg und MSM 500 mg oder Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen erhielten. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde vor Einnahme der Studienmedikation (Baseline Visit 0) sowie nach 2, 4, 8 und 12

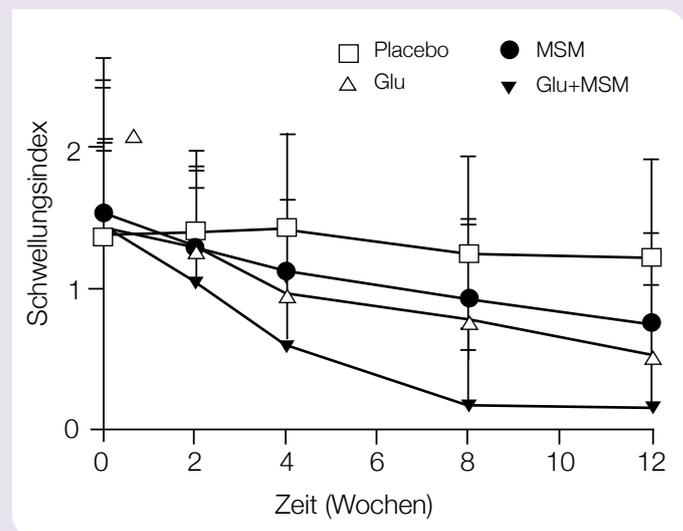
Wochen untersucht. Zur Bestimmung der Wirksamkeit wurden der Schmerz- und Schwellungsindex, eine visuelle Analogskala zur Schmerzintensität, ein 15 m Gehstest, der Lequesne-Index und der Verbrauch an Rescue-Medikation eingesetzt.

## Ergebnisse

Glu und MSM allein sowie die Kombination beider Wirkstoffe verbesserten signifikant die Symptome der Kniearthrose im Vergleich mit der Placebo-Gruppe. Glu bewirkte eine signifikante Senkung des Schmerzindex von  $1,74 \pm 0,47$  (Visit 0) auf  $0,65 \pm 0,71$  nach 12 Wochen ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zum Baseline Visit und zur Placebo-Gruppe. MSM senkte ebenfalls den Schmerzindex signifikant von  $1,53 \pm 0,51$  auf  $0,74 \pm 0,65$ . Noch stärker wirkte die Kombination aus Glu und MSM, durch die der Schmerzindex von  $1,7 \pm 0,47$  auf  $0,36 \pm 0,33$  abnahm ( $p < 0,001$ ). Auch der Schwellungsindex war am Ende der 12 Wochen nach Gabe von Glu bzw. MSM signifikant erniedrigt. Die Kombination zeigte auch hier einen stärkeren Effekt als die Einzelsubstanzen mit einer Abnahme von  $1,43 \pm 0,63$  auf  $0,14 \pm 0,35$  ( $p < 0,05$  im Vergleich zur Glu- und MSM-Gruppe). Glu bzw. MSM zeigten nach 12 Wochen auch bei der Messung des Lequesne-Index eine signifikante Abnahme von  $13 \pm 0$  auf  $8,85 \pm 3,2$  bzw.  $12,48 \pm 2,25$  auf  $8,48 \pm 1,89$  ( $p < 0,001$ ). Die Kombination aus Glu und MSM führte zu einer vergleichbaren, signifikanten Senkung von  $13 \pm 2,09$  auf  $8,65 \pm 3,29$  ( $p < 0,001$ ) nach 12 Wochen. Die Studienmedikation erwies sich als gut verträglich.



Effekt der vier Behandlungsarme Glucosamin 500 mg, Methylsulfonylmethan 500 mg, Glucosamin 500 mg und Methylsulfonylmethan 500 mg und Placebo jeweils dreimal täglich auf den Schmerzindex



Effekt der vier Behandlungsarme Glucosamin 500 mg, Methylsulfonylmethan 500 mg, Glucosamin 500 mg und Methylsulfonylmethan 500 mg und Placebo jeweils dreimal täglich auf den Schwellungsindex

# Chondroitin in der Therapie von Arthrose

Singh JA et al.: Chondroitin for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.

## Einleitung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist eine Bewertung des Nutzens und Risikos einer Arthrosetherapie mit oral verabreichtem Chondroitin im Vergleich zu Placebo oder anderen Vergleichssubstanzen.

## Methodik

Studienergebnisse bis November 2013 wurden in sieben Datenbanken recherchiert (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Ovid MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Science Citation Index (Web of Science) und Current Controlled Trials). Klinische Studienregister wurden nicht einbezogen. Eingeschlossen wurden klinische Studien mit randomisierter oder quasi-randomisierter Zuteilung, einer Laufzeit von mehr als zwei Wochen, erwachsenen Patienten mit Arthrose in einem Gelenk und einer Vergleichsgruppe, in der Placebo oder eine aktive Kontrolle wie z. B. nichtsteroidale Antirheumatika oder pflanzliche Supplemente wie Glucosamin gegeben wurden.

## Ergebnisse

443 randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit insgesamt 4.962 mit Chondroitin behandelten und 4.148 mit Placebo oder einer anderen Kontrolle behandelten Patienten wurden eingeschlossen. Im überwiegenden Teil der Studien wurde die Kniearthrose untersucht. Die Studiendauer lag zwischen einem Monat und 3 Jahren. Bei den mit Chondroitin behandelten Studienteilnehmern wurde bei Studien mit einer Laufzeit von < 6 Monaten statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede in den Schmerz-Scores im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet. In Studien mit einer Anwendungsdauer von > 6 Monaten betrug die absolute Risikoreduktion 9 % . Mit dem Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index Minimal Clinically Important Improvement (WOMAC MCII Schmerz Subskala) wurde eine Reduktion der Knieschmerzen um 20 % bei 53/100 in der Chondroitin- und 47/100 in der Placebogruppe mit einer absoluten Risikoreduktion von 6 % gemessen. Der Lequesne-Index (Schmerz, Funktion und Einschränkung) zeigte bei einer Studiendauer < 6 Monaten eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu Placebo mit einer absoluten Risikoreduktion

von 8 %. Der Verlust der minimalen Gelenkspaltbreite war in der Chondroitin-Gruppe statistisch signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe mit einer relativen Risikoreduktion von 4,7 %. Die Einnahme von Chondroitin führte zu keiner statistisch signifikanten Anzahl von unerwünschten Wirkungen oder Studienabbruchern aufgrund von unerwünschten Wirkungen im Vergleich zu Placebo oder einer anderen Medikation. Der Vergleich einer Chondroitin-gabe oder einer Kombination mit Glucosamin oder einem anderen Supplement mit Placebo oder einer aktiven Kontrolle zeigte eine statistisch signifikante Schmerzreduktion (0-100) mit einer absoluten Risikoreduktion von 10 %. Die Untersuchungsergebnisse zur physischen Funktionalität nach Gabe von Chondroitin in Kombination mit Glucosamine oder einem anderen Supplement zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo-Gruppen oder aktiven Kontrollen bei einer absoluten Risikoreduktion von 1 %. Unterschiede im Lequesne-Index begünstigten statistisch signifikant Chondroitin im Vergleich zu Placebo bei einer absoluten Risikoreduktion von 8 %.

Chondroitin in Kombination mit Glucosamin führte zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden in der Anzahl unerwünschter Ereignisse, Studienabbruchern infolge unerwünschter Ereignisse oder der Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Vergleich mit der Placebo- oder einer aktiven Kontrollgruppe. Die positive Chondroitin-Wirkung in Bezug auf Schmerz und den Lequesne-Index blieb auch bestehen, wenn die Studienauswahl auf Studien mit einer adäquaten Verblindung oder Intention to Treat Analyse (ITT) eingeschränkt wurde. Die positiven Effekte wurden unsicher, wenn die Untersuchungsergebnisse auf Studien mit adäquater verdeckter Zuteilung, große Patientenkollektive (> 200) oder Studien ohne Finanzierung aus der pharmazeutischen Industrie eingeschränkt wurde.

## Schlussfolgerung

Die Auswertung zeigt, dass Chondroitin (allein oder in Kombination mit Glucosamin) Schmerzen bei Patienten mit Arthrose besser linderte als Placebo. Der Vorteil war gering bis mäßig mit einer Schmerzverbesserung von acht Punkten (Skala 0 – 100) und einer Verbesserung des Lequesne-Index von zwei Punkten (Skala 0 – 24); beide Verbesserungen scheinen klinisch bedeutsam. Die Unterschiede blieben auch in einigen Sensitivitätsanalysen bestehen. Unter Chondroitineinnahme war das Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen geringer als in den Kontrollgruppen.

# Vitamin C in der Therapie von Arthrose

McAlidon TE et al.: Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis & Rheumatism* 1996; 39 (4): 648-656.

## Einleitung

Eine kumulative Schädigung von Geweben durch reaktive Sauerstoffspezies wird allgemein als Ursache für viele altersbedingte, degenerative Veränderungen diskutiert. Dieser Studie lag die Annahme zugrunde, dass eine erhöhte Zufuhr von antioxidativen Mikronährstoffen mit einer verminderten Auftretenshäufigkeit der Kniearthrose im Zusammenhang stehen könnte.

## Methodik

Untersucht wurden die Teilnehmer der Framingham Arthrose Kohorten Studie, deren Knie zu den Untersuchungszeitpunkten 18 (1983-1985) und 22 (1992-1993) radiographisch beurteilt wurden. Die übliche Nahrungsaufnahme der Probanden wurde mit Hilfe eines Food Frequency Questionnaires ermittelt, der zur Untersuchung 20 (1988-1989) eingesetzt wurde. Knie ohne Arthrose-Befund zu Beginn der Studie (Kellgren und Lawrence [K&L] Grad  $\leq 1$ ) wurden als neu aufgetretene Kniearthrose klassifiziert, wenn sie einen K&L Grad  $\geq 2$  zur Folgevisite aufwiesen. Knie, bei denen zu Studienbeginn Arthrose diagnostiziert wurde, wurden als progressive Arthrose klassifiziert, wenn ihr Score um  $\geq 1$  bei der Folgevisite erhöht hatte. Knie wurden auch in die Kategorien „mit Knorpelverlust“ oder „Osteophytenwachstum“ eingeteilt, wenn sich die maximale Gelenkspaltverengung oder das Osteophytenwachstum um  $\geq 1$  (Bereich 0-3) erhöhte.

Eine Assoziation der Vitamin C-, Beta-Carotin- und Vitamin E-Aufnahme mit der Arthrose-Inzidenz und Arthrose-Progression wurde, geordnet in geschlechtsspezifischen Terzilen, mit der von nicht-antioxidativen Vitaminen, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, Niacin und Folsäure verglichen. Als Referenzkategorie wurde das niedrigste Terzil für jede

Nahrungsexposition verwendet. Odds Ratios (OR) wurden um Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Gewichtsveränderung, Knieverletzung, körperliche Aktivität, Energieaufnahme und Gesundheitszustand bereinigt.

## Ergebnisse

Für 640 Teilnehmer konnten vollständige Beurteilungen erhoben werden. Eine neu aufgetretene Arthrose wurde bei 81, eine progressive Arthrose bei 68 Knien beobachtet.

Eine dreifache Verringerung des Risikos einer Arthrose-Progression wurde sowohl für das mittlere Terzil (bereinigtes OR = 0,3, 95 % Konfidenzintervall [95 % CI] 0,1 – 0,8) als auch für das höchste Terzil (bereinigtes OR = 0,3, 95 % CI 0,1 – 0,6) der Vitamin C-Aufnahme gefunden. Dies betraf vor allem ein vermindertes Risiko des Knorpelverlustes (bereinigtes OR = 0,3, 95 % CI 0,1 – 0,8). Probanden mit hoher Vitamin C-Aufnahme hatten auch ein reduziertes Risiko, Knieschmerzen zu entwickeln (bereinigtes OR = 0,3, 95 % CI 0,1 – 0,8).

Eine Verringerung des Risikos für die Arthrose-Progression wurde für die Beta-Carotin- (bereinigtes OR = 0,4, 95 % CI 0,2 – 0,9) und Vitamin E-Aufnahme (bereinigtes OR = 0,7, 95 % CI 0,3 – 1,6) beobachtet, dieses war aber weniger konsistent.

Für Knie, bei denen eine Arthrose neu aufgetreten war sowie für alle nicht-antioxidativen Nährstoffe wurden keine signifikanten Assoziationen beobachtet.

## Schlussfolgerung

Eine erhöhte Zufuhr von antioxidativen Mikronährstoffen, insbesondere Vitamin C, kann das Risiko des Knorpelverlustes und des Fortschreitens der Arthrose reduzieren. Ein Effekt antioxidativer Nährstoffe auf neu aufgetretene Kniearthrosen wurde nicht beobachtet. Diese vorläufigen Ergebnisse erfordern weitere Untersuchungen.

| <b>Nährstoff</b>             | <b>Anzahl der Knie</b> | <b>Odds Ratio</b> | <b>95 % Konfidenzintervall</b> | <b>P</b> |
|------------------------------|------------------------|-------------------|--------------------------------|----------|
| <b>Vitamin C</b>             |                        |                   |                                |          |
| untere Terzile               | 35                     | 1                 | –                              | –        |
| mittlere Terzile             | 18                     | 0,32              | 0,14-0,77                      | 0,01     |
| obere Terzile                | 15                     | 0,26              | 0,11-0,61                      | 0,002    |
| <b>Beta-Carotin</b>          |                        |                   |                                |          |
| untere Terzile               | 24                     | 1                 | –                              | –        |
| mittlere Terzile             | 29                     | 1,42              | 0,68-3,00                      | 0,4      |
| obere Terzile                | 15                     | 0,42              | 0,19-0,94                      | 0,04     |
| <b>Vitamin E</b>             |                        |                   |                                |          |
| untere Terzile               | 25                     | 1                 | –                              | –        |
| mittlere Terzile             | 23                     | 0,44              | 0,19-1,00                      | 0,05     |
| obere Terzile                | 20                     | 0,68              | 0,28-1,64                      | 0,4      |
| <b>Vitamin B<sub>1</sub></b> |                        |                   |                                |          |
| untere Terzile               | 20                     | 1                 | –                              | –        |
| mittlere Terzile             | 32                     | 1,41              | 0,59-3,34                      | 0,4      |
| obere Terzile                | 16                     | 1,01              | 0,38-2,70                      | 0,9      |
| <b>Vitamin B<sub>6</sub></b> |                        |                   |                                |          |
| untere Terzile               | 21                     | 1                 | –                              | –        |
| mittlere Terzile             | 29                     | 1,25              | 0,56-2,82                      | 0,6      |
| obere Terzile                | 18                     | 0,92              | 0,40-2,08                      | 0,8      |
| <b>Niacin</b>                |                        |                   |                                |          |
| untere Terzile               | 22                     | 1                 | –                              | –        |
| mittlere Terzile             | 28                     | 1,41              | 0,63-3,16                      | 0,4      |
| obere Terzile                | 18                     | 0,92              | 0,37-2,37                      | 0,9      |
| <b>Folsäure</b>              |                        |                   |                                |          |
| untere Terzile               | 17                     | 1                 | –                              | –        |
| mittlere Terzile             | 35                     | 1,70              | 0,77-3,77                      | 0,2      |
| obere Terzile                | 16                     | 1,63              | 0,65-4,40                      | 0,3      |

Assoziationen der progressiven, radiographisch beurteilten Arthrose mit der Einnahme antioxidativer Mikronährstoffe nach Bereinigung

# Mangan in der Therapie von Arthrose

Lippiello L et al.: In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. Clin Orthop Relat Res 2000, 229-240.

## Einleitung

In einem Arthrose-Kanichenmodell wurden Glucosaminhydrochlorid (GH), Natrium-Chondroitinsulfat (CS) und Manganascorbat (MA) einzeln und in Kombination auf ihre Eigenschaften getestet, das Fortschreiten einer Knorpelschädigung zu verzögern. Zusätzlich wurde der Einfluss der Testsubstanzen auf die Synthese und den Abbau von Proteoglycanen in-vitro untersucht.

## Methodik

Bei 42 Kaninchen wurde das rechte Hinterbein durch einen chirurgischen Eingriff nach der Methode von Hulth et al. 1970 destabilisiert. Zwei Wochen nach der Operation wurden die Tiere, dreimal pro Woche für je eine Stunde in einen 1,8 x 1,2 m großen Käfig gesetzt, in dem sie sich frei bewegen konnten. Drei Tage nach der Operation erhielten die Tiere über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder eine Kontrolldiät (Kontrollgruppe, 12 Tiere) oder eine gleiche Diät, die zu 2 % GH, CS und MA enthielt (Gruppe 2, 12 Tiere). Drei weitere Gruppen mit jeweils sechs Tieren erhielten eine gleiche Diät, die entweder GH, CS oder MA in gleicher Dosierung wie in Gruppe 2 enthielt. Nach 16 Wochen erreichten die Tiere ein Gewicht zwischen 4.0 und 4.5 kg und nahmen durchschnittlich 150 g Futter auf, was einer Dosis von 375 mg Glucosaminhydrochlorid, 300 mg Natrium-Chondroitinsulfat und 57 mg Manganascorbat pro Tag und Kg entspricht.

Zur Bestimmung von Knorpelläsionen wurden Sagittalschnitte nach Resektion histologisch und histochemisch ausgewertet. Der Einfluss auf den Knorpelstoffwechsel (Proteoglykansynthese bzw. Hemmung des Proteoglykanabbaus) wurde mit bovinen Zellkulturen oder ex-vivo mit Knorpelgewebe aus dem Kaninchen untersucht.

## Ergebnisse

Die distalen Femurkondylen der Tiere aus der Placebo-Gruppe zeigten nach der chirurgischen Behandlung deutliche Anzeichen einer Knorpeldegeneration, die in den anderen Versuchsgruppen unterschiedlich stark ausgeprägt war. Durch die Gabe der Supplementkombination

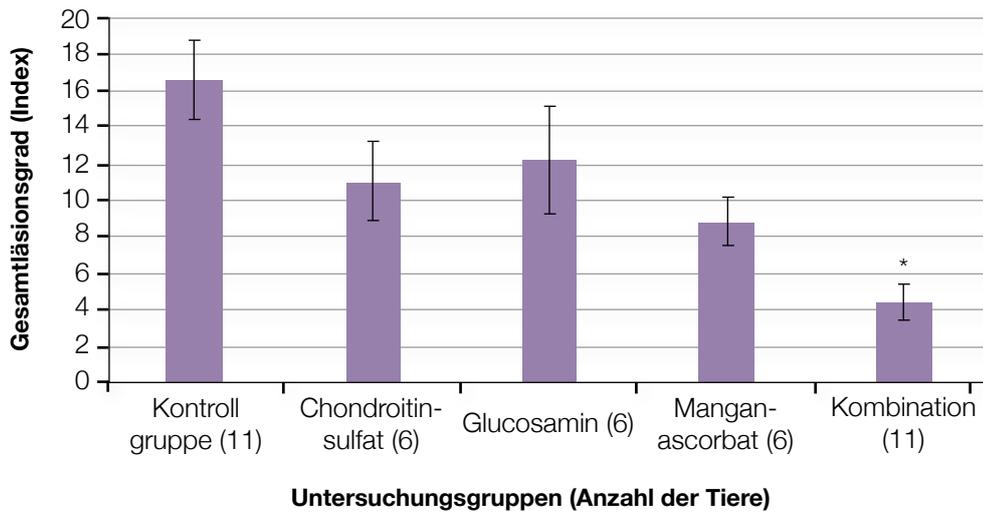
(GH, CS und MA) wurde eine statistisch signifikante Abnahme des Gesamtläsionsgrades (Grafik 1) und der Anzahl der moderaten Läsionen beobachtet. In dieser Gruppe traten im Gegensatz zu allen anderen Gruppen auch keine schwerwiegenden Läsionen auf (Grafik 2). Die in-vitro Zellkulturuntersuchungen an bovinen Chondrozyten zur Bestimmung der Proteoglykansynthese zeigten nach Korrektur von vier Ausreißern eine Zunahme der Synthese nach Inkubation mit GH sowie mit CS. Nach gemeinsamer Inkubation mit GH und CS ergab sich eine noch stärkere, im Test auf Synergie statistisch signifikante Zunahme der Synthese ( $p > 0,003$ ), die über einen reinen additiven Effekt hinaus ging (Grafik 3, Test auf Synergie ist definiert als signifikante Differenz zwischen der additiven Wirkung jeder Komponente und dem Wert für die Kombination).

In den in-vitro Untersuchungen zur Hemmung des Proteoglykanabbaus wurde eine signifikante Hemmung nach Inkubation mit GH, CS und MA beobachtet ( $p > 0,001$ ). Die Inkubation mit CS allein führte ebenfalls zu einer signifikanten Inhibition ( $p > 0,003$ ), während mit GH und MA keine signifikante Hemmung beobachtet wurde. Die direkte Messung eines Antiprotease-Effektes durch die Bestimmung der IL-1-induzierten Kollagenaseaktivität zeigte ebenfalls eine signifikante Inhibition nach Inkubation mit CS oder MA sowie der Kombination aus GH, CS und MA, nicht aber mit GH allein.

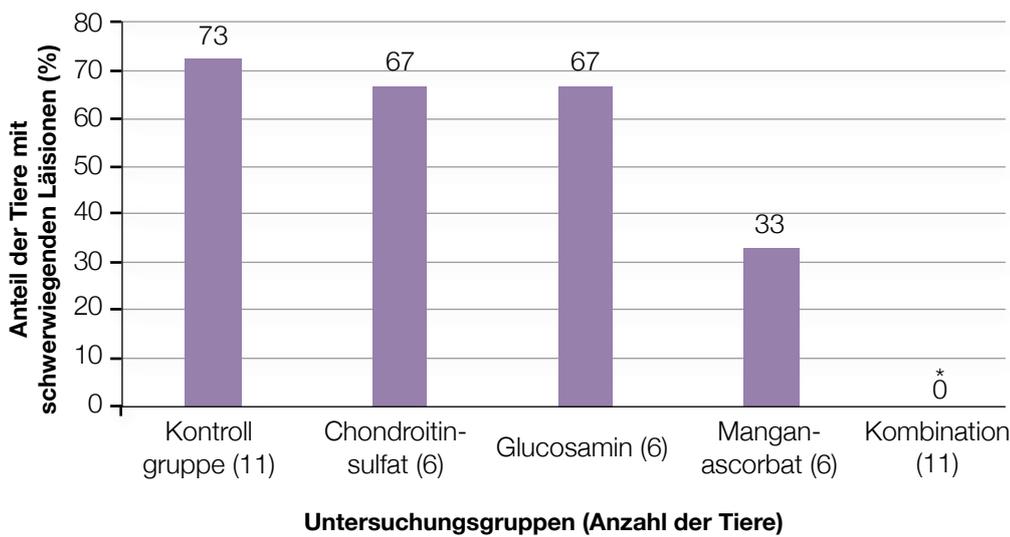
In den ex-vivo Untersuchungen zur Proteoglykansynthese wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet

## Schlussfolgerung

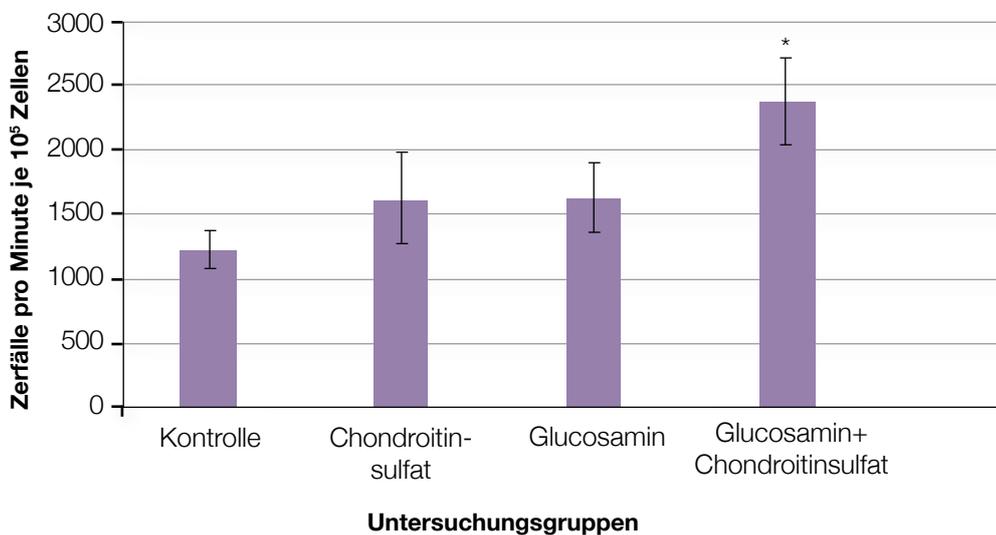
Die Ergebnisse zeigen, dass Glucosaminhydrochlorid, Chondroitinsulfat und Manganascorbat das Fortschreiten einer Knorpelschädigung im Tiermodell verzögern und dass die Kombination aus GH, CS und MA wirksamer ist als die Einzelsubstanzen.



**Abb. 1:** Histologische Auswertung des Gesamt-läsionsgrades (nach Mankin et al.: *J Bone Joint Surg.* 1971; 53A:623-537), 16 Wochen nach chirurgischem Eingriff. Grafik modifiziert nach Tabelle aus Lipiello et al. 2000 (\* $p < 0,05$  vs. Kontrollgruppe)



**Abb. 2:** Prozentualer Anteil der Tiere mit schwerwiegenden Läsionen, modifiziert nach Tabelle aus Lipiello et al. 2000 (\* $p < 0,002$  vs. Kontrollgruppe)



**Abb. 3:** Synergistischer Effekt der chondroprotektiven Wirkstoffe auf die in-vitro Proteoglykansynthese (Einbau von <sup>35</sup>S) (\* $p$ -Wert = 0,003 im Test auf Synergie, definiert als signifikante Differenz zwischen der additiven Wirkung jeder Komponente und dem Wert für die Kombination).

# Silicium (Kieselsäure) in der Therapie von Arthrose

Das Vorkommen von Silicium (oder auch Kieselsäure genannt) im menschlichen Körper – vorwiegend in Knochen und Bindegewebestrukturen – ist schon lange bekannt. Mit einer Gesamtmenge von ca. 1-2 g im Körper gehört es nach Eisen und Zink zu den häufigsten Spurenelementen des Organismus. Interessanterweise ist die genaue Funktion von Silicium bis heute nicht vollständig aufgeklärt.

In den letzten 30 Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, die gezeigt haben, dass sich die Aufnahme von Silicium positiv auf die Knochen- und Bindegewebsstruktur des Menschen auswirkt<sup>1,2,3,4</sup>.

Silicium wird in die kollagene Knochenmatrix eingebaut und wurde in besonders hoher Konzentration in der Wachstumszone von Knochen gefunden<sup>5</sup>. Es bildet mit Polyolen leicht Komplexe und bindet mit hoher Affinität an Glycosaminoglykane, Polysaccharide und Mucopolysaccharide, die strukturbestimmende Bestandteile des Bindegewebes sind<sup>6</sup>. Aufgrund dieser Bindungseigenschaften ist Silicium auch an der Brückenbildung zwischen Kollagen und Proteoglycanen beteiligt<sup>7</sup>. Extrem hohe Gehalte weisen die besonders hoch beanspruchten Bindegewebestrukturen von Nabelschnur und koronaren Arterien auf<sup>8</sup>. Kieselsäure fungiert allerdings nicht nur als stabilisierendes Element zwischen den Kollagenfasern, sondern stimuliert auch die Kollagensynthese<sup>9</sup> und aktiviert die knochenmineralisierenden Osteoblasten<sup>10</sup>.

Für eine gute Versorgung mit Silicium bietet sich Bambus an, der einen hohen Gehalt an Silicium aufweist und seit langer Zeit als Nahrung und zur Zubereitung von Heilmitteln verwendet wird. Bambusextrakte enthalten bis zu 75 % Silicium mit sehr guter Bioverfügbarkeit.

**Fazit:** Silicium spielt eine bedeutende Rolle nicht nur bei der Kollagensynthese<sup>9</sup> sondern auch bei der Kalzifizierung und Mineralisierung der Knochenmatrix<sup>11</sup>.

<sup>1</sup>Carlisle, EM et al.: Federation Proceedings 1980; 39: 787.

<sup>2</sup>Carlisle, EM et al.: Federation Proceedings 1982; 41: 461.

<sup>3</sup>Carlisle, EM et al.: Federation Proceedings 1984; 43: 680.

<sup>4</sup>Carlisle, EM et al.: Federation Proceedings 1981; 40: 886.

<sup>5</sup>Heine, H, Lehrbuch der biologischen Medizin. 1997: Stuttgart. 53, 147.

<sup>6</sup>Schwarz, K: Proc Natl Acad Sci U S A 1973; 70 (5): 1608-12.

<sup>7</sup>Naumann, J: Aktual Ernährungsmed 2015; 40 (05): 330-334.

<sup>8</sup>Carlisle, EM, Silicon, in Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements, J.R. O'Dell, Editor. 1997: New York. 603-618.

<sup>9</sup>Reffitt, DM et al.: Bone 2003; 32 (2): 127-135.

<sup>10</sup>Keeting, PE et al.: J Bone Miner Res 1992; 7 (11): 1281-9.

<sup>11</sup>Carlisle, EM: Ciba Found Symp 1986; 121: 123-39.



# Molybdän in der Therapie von Arthrose

Molybdän gehört zu den essentiellen Spurenelementen und kommt mit ca. 8-10 mg nur in sehr geringen Mengen im Körper vor. Die Plasmagehalte liegen zwischen 5 und 34 Nanogramm je Milliliter. Molybdän wird nach der Aufnahme mit der Nahrung relativ gleichmäßig im Körper verteilt. Während die größten Anteile in den Knochen eingelagert werden, finden sich geringe Teile von Molybdän in der Haut und in Organen wie Lunge, Niere und Leber. Molybdän ist als Co-Faktor für zahlreiche Enzyme und somit für Stoffwechselprozesse unentbehrlich<sup>1</sup>, wie z. B. bei der Synthese der Harnsäure aus Purinbasen oder in der Dünndarmschleimhaut beim Einbau von Eisen in Transferrin, wodurch das Eisen für die Körperfunktionen verfügbar wird<sup>2,3</sup>. Studien ergaben, dass Molybdän Bakterien in der Mundhöhle hemmen kann und so der Bildung von Karies vorbeugt<sup>4</sup>.

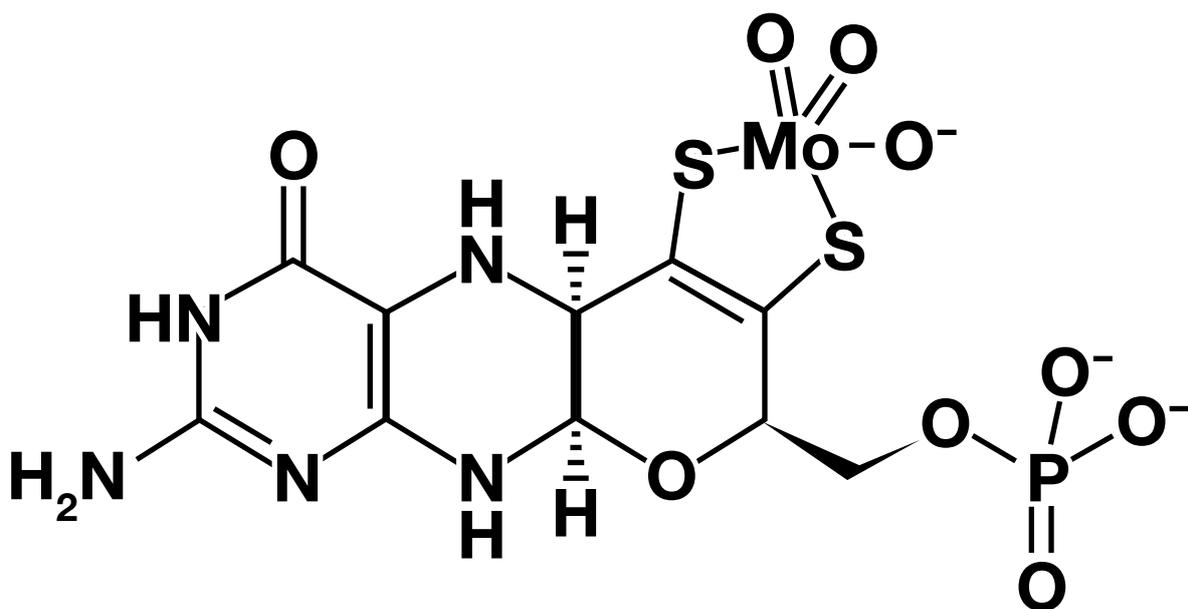
Die biologisch wirksame Form von Molybdän ist der Molybdäncofaktor (Moco), der sich aus Molybdän und Molybdopterin zusammensetzt. Beim Menschen ist Molybdän Bestandteil der Flavoenzyme Sulfioxidase, Xanthinoxidase und Aldehydoxidase. Als Cofaktor dieser Enzyme trägt Molybdän zu einer normalen Verstoffwechslung schwefelhaltiger Aminosäuren bei, die für den Knorpelaufbau eine grundlegende Rolle spielen.

<sup>1</sup>Barceloux DG: J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37 (2): 231-7.

<sup>2</sup>Turnlund JR et al.: Am J Clin Nutr. 1995; 61 (5): 1102-9.

<sup>3</sup>Schwarz G et al.: Met. Ions Life Sci. 2013; 13: 415-450.

<sup>4</sup>Pathak MU et al.: Journal of Advanced Oral Research 2016; 7 (2): 12-20.



Molybdän-Cofaktor (Moco)

