



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Effekter av specifika näringsämnen vid osteoartrit hos hundar: verkningsmekanismer för omega-3-fettsyror, 'green-lipped mussel' och glukosamin kombinerat med kondroitinsulfat

Paula Hanson

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 63

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Effekter av specifika näringsämnen vid osteoartrit hos hundar: verkningsmekanismer för omega-3-fettsyror, 'green-lipped mussel' och glukosamin kombinerat med kondroitinsulfat

Effects of specific nutrients in dogs with osteoarthritis: Mechanisms of action of omega-3-fatty acids, green-lipped mussel and glucosamine combined with chondroitin sulphate

Paula Hanson

Handledare:

Jan Hultgren, SLU, Institutionen för husdjurens miljö och hälsa

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2012

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 63
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: omega-3-fettsyror, 'green-lipped mussel', glukosamin, kondroitinsulfat, osteoartrit, verkningsmekanism, hund

Key words: omega-3-fatty acids, green-lipped mussel, glucosamine, chondroitin sulphate, osteoarthritis, mechanism of action, dog

Innehåll

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
Material och metod.....	4
LITTERATURÖVERSIKT	4
Omega-3-fettsyror	4
Green-lipped mussel	5
Glukosamin och kondroitinsulfat	6
DISKUSSION	7
REFERENSLISTA.....	9

SAMMANFATTNING

Osteoartrit är en vanligt förekommande degenerativ ledsjukdom hos våra hundar som orsakar smärta, stelhet och minskad rörlighet hos drabbade individer. Ledbrosket bryts ned och detta följs av en inflammatorisk process som ytterligare driver på utvecklingen. De bakomliggande orsakerna varierar men kan t ex vara felställning av ben som ger onormalt slitage eller övervikt som ökar den mekaniska påfrestningen på brosket vilket initierar nedbrytningsprocessen. De genetiska förutsättningarna har stor betydelse för sjukdomsutvecklingen. Sjukdomen är kronisk och progressiv. Därför fokuserar man vid behandling på att lindra de kliniska symtomen och bromsa sjukdomsförloppet. Grundläggande åtgärder som viktnedgång och anpassad motion kombineras med smärtlindring. Specialanpassad kost är ett komplement som används allt mer trots att de verksamma ämnena är ofullständigt utredda.

Denna litteraturstudie sammanställer forskning om hur omega-3-fettsyror, 'green-lipped mussel' och glukosamin kombinerat med kondroitinsulfat minskar kliniska symtom hos hundar med osteoartrit. Omega-3-fettsyror minskar inflammationen och den degenerativa processen genom att interferera med olika steg i produktionen av ämnen som medierar detta. 'Green-lipped mussel' antas ha flera aktiva komponenter, varav de många fleromättade fettsyror anses ha störst betydelse med samma verkningsmekanismer som ovan. Tidigare upptäckta fettsyror har detekterats hos musselarten som visats vara särskilt potenta vid behandling av osteoartrit. Dessutom verkar tillskott av musselarten skydda magslemhinnan vilket talar för användning tillsammans med NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs). Glukosamin och kondroitinsulfat verkar synergistiskt och är antiinflammatoriska. De hämmar nedbrytningen av ledbrosket och främjar till och med återuppbyggnad av detsamma.

SUMMARY

Osteoarthritis is a common degenerative joint disease among dogs causing pain, stiffness and reduced mobility. The articular cartilage degenerates and this triggers inflammation in the area which in turn accelerates the degeneration. The reasons why the disease develops differ, but it can be triggered by e.g. displaced bone structures, such as in hip dysplasia or by overweight, which causes unnatural wear or pressure on the cartilage. The genetic background is important for the development of the disease. Since the disease is chronic and progressive, treatment is focused on reducing clinical symptoms and slowing down the degenerative process. Basic interventions such as weight loss to reduce the pressure on the joints and advice on suitable exercise are combined with pain killers. Complementary dietary supplements are widely used, even though their mechanisms of action still are not fully unraveled.

This literature study briefs research on how omega-3-fatty acids, green-lipped mussel and glucosamine combined with chondroitin sulphate alleviate clinical symptoms in dogs suffering from osteoarthritis. Omega-3-fatty acids reduce inflammation and the degenerative process by interfering with the production of substances that mediate this. Green-lipped mussel is assumed to have several active components, of which the many polyunsaturated fatty acids are likely to be the most important, by the mechanisms described above. Previously undiscovered fatty acids have been detected in the mussel species which has proven to be particularly potent and the mussel is shown to protect the gastric mucosa which would favour simultaneous use of NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs). Glucosamine and chondroitin sulfate have anti-inflammatory effects and act synergistically. They slow down the degeneration of articular cartilage and even stimulate its regeneration.

INLEDNING

Osteoartrit är en vanlig ledsjukdom hos hundar som innebär nedbrytning av ledbrosk med nybildning av benvävnad som reaktion på skadan. Detta följs ofta av icke-infektiös inflammation i den omgivande ledkapseln när nedbrytningsprodukter tar sig ut i synovialvätskan och inducerar denna kroppsegna reaktion. De bakomliggande orsakerna varierar. Onormalt slitage av ledbrosket till följd av övervikt eller felställning av ben, t ex vid höftledsdysplasi, kan orsaka sjukdomen. Metabola rubbningar då bindningar mellan broskets komponenter löses upp, patologiska processer eller förlorad styrka i omgivande muskler och senor är andra predisponerande faktorer. Kliniska symptom ses framför allt hos äldre hundar då sjukdomen är progressiv och broskets elasticitet försämras naturligt med åldern. Symptom som ses vid sjukdom är smärta, stelhet och nedsatt funktion i de drabbade lederna vilket ger nedsatt rörlighet hos individen. Den kliniska bilden är avgörande för diagnostisk konfirmering även om man ofta ser typiska förändringar med röntgendiagnostik. Dessa förändringar är dock inte korrelerade med graden av de kliniska symptomen så de anses inte vara ett bra mätverktyg.

Brosk är en specialiserad typ av bindväv som består av broskceller, även kallade kondrocyter, och extracellulärt matrix (ECM) som bildas av dessa. ECM delas upp i grundsubstans och fibrer av olika slag. Ledbrosket är en relativt fast vävnad som bibehåller sin ursprungliga struktur trots mekanisk påfrestning samtidigt som den är elastisk och fungerar som stötdämpare och språngräda. Broskets yta är glatt och fuktad vilket minskar friktionen vid ledrörelserna. Den speciella strukturen uppkommer genom att olika proteiner binder till varandra och bildar ett fjädrande nätverk. Vävnaden saknar kärl och nerver så näringsämnen och slaggprodukter diffunderar eller filtreras genom brosket via ledvätskan när det pressas samman vid belastning och expanderar igen vid avlastning.

Eftersom sjukdomsförloppet är kroniskt och inte går att bota fokuserar man på att mildra de kliniska symptomen och försöka bromsa utvecklingen vid behandling. Grundförutsättningarna är viktnedgång för att minska belastningen på lederna samt anpassad motion. Kraftig, stötvis belastning, som att springa i trappor, hoppa, göra hastiga inbromsningar, eller leka häftigt med andra hundar bör undvikas. Simning däremot är skonsamt för lederna och främjar uppbyggnad av omkringliggande muskulatur som kan stabilisera lederna. Detta kompletteras med smärtlindring med framför allt NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) och i vissa fall kortison för att minska den inflammatoriska processen. Behandlingen måste vara hållbar på längre sikt och eftersom NSAID har bieffekter som bl a ulcerationer i mag-tarmkanalen kombineras de med fördel med andra metoder. Kosttillskott för hundar med ledbesvär har varit på frammarsch de senaste åren och används i stor utsträckning trots att utvärderande studier uppvisar motstridiga resultat och verkningsmekanismerna hos tillskotten i fråga är dåligt utredda.

Stora mängder näringsämnen har undersökts med avseende på förmågan att lindra symptomen hos hundar med osteoartrit och litteraturstudien begränsades till ett fåtal av dessa. Omega-3-fettsyror och glukosamin och kondroitinsulfat i kombination har använts i stor utsträckning av både människor och djur de senaste åren utan att deras verkningsmekanismer är fullständigt

utredda och allmänt kända och kändes därför relevanta att titta närmare på. 'Green-lipped mussel' (*Perna canaliculus*) väckte min nyfikenhet när jag började sätta mig in i ämnet trots att den ännu inte används i större utsträckning. Kosttillskottens effekt har studerats (med varierande resultat), men hur de fungerar är långt ifrån klarlagt. Det är sannolikt viktigt att veterinärer får bättre förståelse för verkningsmekanismerna eftersom de i många fall rekommenderar produkterna.

Syftet med den här litteraturstudien är att sammanställa forskning om hur omega-3-fettsyror, 'green-lipped mussel' respektive glukosamin och kondroitinsulfat i kombinationspreparat mildrar symtombilden hos hundar med osteoartrit. Frågeställningen var hur omega-3-fettsyror, 'green-lipped mussel' och glukosamin kombinerat med kondroitinsulfat mildrar kliniska symtom hos hundar med osteoartrit, samt vilka som är ämnenas verkningsmekanismer på cellnivå.

MATERIAL OCH METOD

Litteratursökningen påbörjades i databasen PubMed med sökorden "dog", "nutrition", "osteoarthritis", "mechanisms", "nutraceuticals" i olika kombinationer. Tillgång till artiklarna gavs endast i undantagsfall via denna sökväg, därför användes Google scholar som sökmotor för att hitta samma artiklar. När avgränsningarna var definierade hittades fler, mer specifikt riktade artiklar när sökningar gjordes med sökord som "osteoarthritis" och "dog" kombinerade med "omega-3-fatty acids", "green-lipped mussel", "glucosamine" och "chondroitin sulfate". De flesta artiklar som hittades fokuserar på tillskottens förmåga att mildra symtom och en mindre andel på de bakomliggande verkningsmekanismerna så dessa fick sällas ut. Många artiklar var svåra att överblicka och förstå och saknade tydlig redovisning av resultaten, så dessa lades också åt sidan.

LITTERATURÖVERSIKT

Omega-3-fettsyror

Omega-3-fettsyror är fleromättade fettsyror som finns i t ex vegetabiliska oljor, linfrön, valnötter och sojaböner. Särskilt lämpliga fettsyror för behandling av osteoartrit hittas i mikroalger och i fisk och skaldjur som livnär sig på dessa.

När celler skadas eller påverkas av cytokiner som indikerar skada stimuleras de att bilda eicosanoider som är proinflammatoriska hormoner bildade ur omega-3- eller omega-6-fettsyror. Arakidonsyra är en omega-6-fettsyra som ofta finns tillgänglig i cellerna och används som substrat vid syntesen av eicosanoider. Ett flertal studier visar dock att om omega-3-fettsyror är utgångspunkt i stället, blir slutprodukterna mindre proinflammatoriska, eller rent av antiinflammatoriska (Ameye & Chee, 2006; Curtis et al., 2000). I dessa studier undersöktes teorin om att omega-3-fettsyror intagna via födan kan konkurrera ut arakidonsyra och därmed mildra inflammationen vid osteoartrit.

Vid osteoartrit sker förlust av strukturellt viktiga komponenter i ledbrosk. Komponenterna bryts ned då nedbrytande enzymer aktiveras av proinflammatoriska cytokiner. Dessa inducerar även broskcellernas egna produktion av inflammatoriska cytokiner, vilket ytterligare driver på artritförloppet. Dessa degenerativa processer kan studeras *in vitro* då broskceller stimuleras med inflammatoriska cytokiner. I en studie gjord av Curtis et al. (2000) registrerades en förändring av lipidsammansättningen i kondrocyter *in vitro* vid tillsats av omega-3-fettsyror, då andra fleromättade fettsyror fick ge vika för dessa. Detta stöder teorin om att de konkurrerar ut arakidonsyra som normalt finns på samma plats i cellerna genom att förekomma i större mängder. Försöken visade att tillsats av omega-3-fettsyror resulterade i lägre aktivitet hos inflammations- och nedbrytningsenzymer och minskad transkription av dessa, trots att broskcellerna i försöken påverkades av tillförda proinflammatoriska cytokiner vilket normalt skulle haft motsatt effekt. Detta fenomen sågs inte vid tillsats av mättade, enkelomättade eller omega-6-fettsyror. Studien visar att omega-3-fettsyror kan alternera cellernas metabolism och påverka nyckelfaktorer för brosknedbrytning vid osteoartrit på gennivå.

Intag av omega-3-fettsyror via kosten liknar behandling med NSAID eftersom enzymer som står för en stor del av eicosanoidproduktionen blockeras i båda fallen. Detta lindrar smärta och inflammation (Curtis et al., 2000; Ameye & Chee, 2006).

'Green-lipped mussel'

Kosttillskott från skaldjur har enligt tradition använts för att lindra symptom vid artrit hos människor och på senare år har den nya zeeländska musselarten 'green-lipped mussel' uppmärksammats som särskilt effektiv för ändamålet. Arten innehåller ett flertal potentiellt antiinflammatoriska komponenter och andra näringsämnen som främjar god ledhälsa, men verkningsmekanismerna är ännu relativt outredda. De många fleromättade fettsyrorerna musslan innehåller anses vara de viktigaste komponenterna med samma föreslagna verkningsmekanismer som tidigare nämnts, d v s att de fungerar som alternativa substrat i eicosanoidproduktionen, vilket dämpar inflammationen (Bierer & Bui, 2002). En grupp tidigare upptäckta omega-3-fettsyror med potent antiinflammatorisk effekt har detekterats hos musselarten av bl a Treschowa et al. (2007). Vid deras försök *in vitro* hämmades enzymer som katalyserar bildningen av proinflammatoriska eicosanoider vid tillsats av 'green-lipped mussel'. Man antog att fettsyrorerna upptar den aktiva ytan på enzymen vilket hindrar deras normala funktion, så kallad kompetitiv hämning. I studien undersöktes de nyfunna fettsyrorerna på molekylnivå och man fann att de mest biologiskt aktiva fettsyrorerna var mycket lika arakidonsyra, vilket skulle förklara deras förmåga att substituera denna i eicosanoidsyntesen. En annan fettsyra man fann var dokosahexaensäyra (DHA). Denna har dock påvisats hos andra musselarter utan att man sett antiinflammatoriska effekter, så antagligen beror potensen hos 'green-lipped mussel' på kombinationen av de många fettsyrorerna, varav vissa nyupptäckta (Treschowa et al., 2007; Whitehouse et al., 1997). De nyupptäckta fettsyrorerna har visats sig vara mer potenta än tidigare studerade omega-3-fettsyror i exempelvis fisk (Treschowa et al., 2007; Whitehouse et al., 1997).

Fettsyrorna har extraherats, koncentrerats och stabiliserats vid framställningen av den kommersiella beredningen Lyprinol® (Pharmalink International Limited, Burleigh Heads, Gold Coast, Australien). Denna har visats vara effektiv vid behandling av osteoartrit i humana försök (Pharmalink International Limited, 2012; Treschowa et al., 2007) och dess antiinflammatoriska egenskaper har konfirmerats i olika studier där man bland annat sett hämning av eicosanoidproduktionen i inflammatoriskt stimulerade celler *in vitro* (Bierer & Bui, 2002; Whitehouse et al., 1997). I en studie genomförd av Treschowa et al. (2007) visades antiinflammatoriska effekter hos substansen både profylaktiskt och terapeutiskt. I försöken injicerades Lyprinol® i råttors leder, vilket hindrade uppkomst av artrit när man sen försökte inducera detta med injektioner innehållande *Mykobacterium tuberculosis*. Bakteriesuspensionerna orsakade artrit hos råttor som inte fått Lyprinol® dessförinnan.

Man har sett positiv inverkan av musselarten på symptombilden hos hundar med osteoartrit och hoppas därför att tillskott av denna skulle kunna begränsa användandet av konventionella preparat och därmed minska påverkan på magslemhinnan (Bierer & Bui, 2002). Musselarten har inte påvisats ha negativ effekt på magens slemhinna vilket kan tyda på att den hämmar inflammationsassocierade enzymer snarare än enzymer med underhållande funktion (Whitehouse et al., 1997; Bierer & Bui, 2002).

Glukosamin och kondroitinsulfat

Glukosamin och kondroitinsulfat är båda potentiella byggstenar till olika komponenter i ledbrosk vilket talar för att de skulle kunna stimulera uppbyggnad av detta (Goggs et al., 2005; McCarthy et al., 2007). Substanserna har använts för behandling av osteoartrit hos människor och djur i decennier och i många studier har positiva effekter på broskdegeneration, broskuppbyggnad, smärta, inflammation, rörlighet i leder och hälsa påvisats. Detta har även konfirmerats histologiskt (Goggs et al., 2005; McCarthy et al., 2007). Att smärtan minskar sätter man i samband med minskad inflammation (Chan et al., 2005; Goggs et al., 2005; McCarthy et al., 2007).

I en studie av Chan et al. (2005) stimulerade man ledbroskceller med proinflammatoriska och nedbrytningsfrämjande cytokiner som normalt förekommer vid osteoartrit *in vitro*. Vid tillsats av glukosamin och kondroitinsulfat sågs att syntes av signalsubstanser som inducerar inflammation och degeneration av ledbrosk reglerades. Detta genom att transkriptionen av enzymer som producerar signalsubstanserna hämmades (Chan et al., 2005). Signalsubstanserna bildas inte av normala broskceller, utan först vid osteoartrit. Detta kan vara en möjlig förklaring till de antiinflammatoriska och smärtlindrande effekter man sett vid intag av glukosamin och kondroitinsulfat. En annan antiinflammatorisk verkan av substanserna som presenteras av Goggs et al. (2005) är ett ökat antal av en speciell typ av receptorer på cellytan som binder inflammatoriska cytokiner men som inte skickar signalen vidare därefter. Stora mängder signalerande cytokiner binds därigenom upp och signalen tystas. En ytterligare möjlig mekanism är att glukosamin stimulerar hyaluronsyraproduktionen

i leden. Hyaluronsyra är en fuktande och stötdämpande komponent i ledvätskan och är även smärtlindrande, antiinflammatorisk och främjar anabola processer i broskcellerna. Denna minskar i koncentration vid osteoartrit och ett flertal studier visar att intraartikulär injektion av hyaluronsyra ökar rörligheten i leden och smärtlindrar (Goggs et al., 2005; McCarty, 1998).

DISKUSSION

Den information jag hittat har hjälpt mig att besvara min frågeställning. Det finns relativt många forskningsrapporter om ämnet. Detta hade jag inte förväntat mig, utan området var mer utrett än jag hade trott. Dock saknades saklig, övergripande information, trots att den samlade kunskapsmängden var stor. Resultaten är inte entydiga. Detta har säkert sin förklaring i att de redovisade studierna inte gjordes i stor skala under kontrollerade, standardiserade former. Detta lämnar utrymme för osäkerhet och är säkerligen även bakgrunden till att resultaten inte är allmänt kända.

Sannolika verkningsmekanismer:

Omega-3-fettsyror

- Konkurrerar ut arakidonsyra som substrat i eicosanoidsyntesen vilket dämpar produkternas inflammatoriska och nedbrytningsstimulerande potential.

'Green-lipped mussel'

- Innehåller omega-3-fettsyror som verkar enligt enligt ovan nämnda princip eller blockerar enzymen helt, dvs stoppar eicosanoidsyntesen. Detta hämmar inflammation och nedbrytning av ledbrosket.

Glukosamin och kondroitinsulfat

- Stimulerar uppbyggnaden av ledbrosk eftersom de är potentiella komponenter i detta.
- Hämmar transkriptionen av enzymer som katalyserar bildningen av signalsubstanser som driver på inflammation och nedbrytningspreprocesser.
- Stimulerar eventuellt hyaluronsyraproduktionen i leden, vilket har antiinflammatorisk och uppbyggande effekt.
- Uppreglering av ytreceptorer som stoppar den inflammatoriska signalen i stället för att sprida den vidare.

Som nämnts upprepade gånger i de redovisade rapporterna är de verkningsmekanismer man belyser sannolikt bara en del av hela bilden, vilken är långt ifrån klarlagd. Tendenser till andra möjliga mekanismer ses på många ställen. I majoriteten av de studier jag tittat på har undersökningarna gjorts grundligt med kontrollförsök och de mekanismer som påvisats förefaller rimliga. Det verkar sannolikt finnas bevis för att näringsämnen kan påverka artritförloppet genom att bl a hämma det inflammatoriska förloppet, minska degenerationen av ledbrosk, och eventuellt stimulera återuppbyggnad av detta och på så vis mildra kliniska symptom hos hundar som lider av osteoartrit. Effekterna är dock dos- och individberoende och bör därför undersökas mer ingående.

Om kosttillskott visar sig hjälpa skulle de kunna bidra till minskad användning av konventionella läkemedel och därmed reducera biverkningar från dessa. Antagligen kommer användandet av kosttillskott öka på grund av ämnernas relativt få biverkningar och det behov som finns av alternativa behandlingsmetoder. En del saker återstår dock innan mer utbredd användning kan rekommenderas. Det behövs mer forskning inom området för att man ska bli säkrare på hur ämnena fungerar och vilka mängder som är terapeutiska. Upptaget av tillskotten över tarmepitelet, transporten från blodet till ledvätskan och sen in i kondrocyterna, och metabolismen av ämnena i de olika stegen är ännu inte studerade i detalj, även om det visats att substansen tar sig till plasma, synovia och ledbrosk efter oral administration (Goggs et al., 2005).

Dessutom måste man utreda om utvinning av ämnena är etiskt försvarbart och ekonomiskt och praktiskt genomförbart. I fallet med musslorna måste man till exempel fråga sig var och hur de ska odlas, hur många musslor som behöver produceras för att dämpa en genomsnittlig sjuk hunds symtom under flera års tid och om djurägarna har råd att betala priset för produktionen.

Eventuella biverkningar måste också utredas ytterligare. Glukosamin är ett aminosocker, vilket betyder att insulinresistens kan uppkomma om denna finns i höga plasmakoncentrationer under längre tid. Insulinresistens har inducerats hos olika celltyper efter exponering av glukosamin vid *in vitro*- och *in vivo*-försök (Goggs et al., 2005). Inga sidoeffekter har dock observerats hos hund vid längre försöksbehandlingar (McCarthy et al., 2007). En annan möjlig bieffekt är för kraftig antiinflammatorisk effekt som leder till allmän immunosuppression hos det behandlade djuret.

Eftersom näringstillskotten inte är erkända läkemedel är de inte lika väl kontrollerade som dessa. Kvalitén på preparaten varierar, och med varierande sammansättningar sker inte upptag och metabolism av ämnena på samma sätt vilket försvårar likställande av preparat och minskar förutsägbarheten av effekterna.

Fler standardiserade, kontrollerade försök behövs för att utreda om näringstillskotten hjälper. Nu är det svårt att jämföra försöken som gjorts på grund av ej standardiserade metoder, små testpopulationer, ej kontrollerad miljö utan för många andra faktorer som kan påverka, *in vitro*-försök som jämförs rakt av med *in vivo*-försök, att olika koncentrationer har testats osv. Dessutom är det svårbedömt om behandling hjälper eller inte eftersom förbättring bedöms subjektivt av veterinärer. (Tittar på hälta, bedömer smärta vid palpation, viljan att belasta ben, rörlighet i leden, allmänt kliniskt intryck). Ordentliga utredningar baserade på andra, mer exakta mätningar måste göras. Att mäta belastningen av ett ben med hjälp av tryckplattor eller vågar och kanske mäta inflammationsparametrar eller andra typiskt förekommande substanser i blodet är exempel på metoder som skulle behöva utvecklas för att uppnå en mer korrekt bedömning av effekterna.

REFERENSLISTA

- Ameys, L.G. & Chee, W.S.S. 2006. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Research & Therapy*. 8, R127.
- Bierer, T.L. & Bui, L.M. 2002. Improvement of Arthritic Signs in Dogs Fed Green-Lipped Mussel (*Perna canaliculus*). *The Journal of Nutrition*. 132, 16345-16365.
- Chan, P.S., Caron, J.P., Rosa, G.J.M. & Orth, M.W. 2005. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E₂ in articular cartilage explants. *Osteoarthritis and cartilage*. 13, 387-394.
- Curtis, C.L., Hughes, C.E., Flannery, C.R., Little, C.B., Harwood, J.L. & Caterson, B. 2000. *n*-3 Fatty Acids Specifically Modulate Catabolic Factors Involved in Articular Cartilage Degradation. *The Journal of Biological Chemistry*. 275, 721-724.
- Goggs, R., Vaughan-Thomas, A., Clegg, P.D., Carter, S.D., Innes, J.F., Mobasheri, A., Shakibaei, M., Schwab, W. & Bondy, C.A. 2005. Nutraceutical Therapies for Degenerative Joint Diseases: A Critical Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 45, 145-164.
- McCarthy, G., O'Donovan, J., Jones, B., McAllister, H., Seed, M. & Mooney, C. 2007. Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *The Veterinary Journal*. 174, 54-61.
- McCarty, M.F. 1998. Enhanced synovial production of hyaluronic acid may explain rapid clinical response to high-dose glucosamine in osteoarthritis. *Medical Hypothesis*. 50, 507-510.
- Pharmalink International Limited. Lyprinol – How it works. [online] 2012. Tillgänglig: <http://www.lyprinol.com/index.php/how-it-works>. [2012-05-16]
- Treschowa, A.P., Hodgesa, L.D., Wright, P.F.A., Wynne, P.M., Kalafatis, N. & Macrides, T.A. 2007. Novel anti-inflammatory ω -3 PUFAs from the New Zealand green-lipped mussel, *Perna canaliculus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*. 147, 645-656.
- Whitehouse, M.W., Macrides, T.A., Kalafatis, N., Betts, W.H., Haynes, D.R. & Broadbent, J. 1997. Anti-inflammatory activity of a lipid fraction (Lyprinol) from the NZ Green-lipped mussel. *Inflammopharmacology*. 5, 237-246.