

# Suun kautta annettavat nivelravinteet koiran nivelrikon hoidossa – kirjallisuuskatsaus

## Use of oral joint supplements in treatment of osteoarthritis in dogs – Review

### > YHTEENVETO

Koirien nivelrikon hoidossa käytetään tulehduskipulääkkeiden ohella erilaisia suun kautta annettavia nivelravinteita, joiden tarkoituksena on vähentää kipua ja lisätä nivelen liikkuvuutta. Tutkimustulokset nivelravinteiden tehosta koiran nivelrikon hoidossa ovat kuitenkin ristiriitaisia tai jopa puutteellisia. Eniten tutkimuksia on omega-3-rasvahapoista ja glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin yhdistelmistä. Omega-3-rasvahapoista tehtyjen tutkimusten tulokset ovat samansuuntaisia: kalaöljystä on todettu olevan hyötyä koiran nivelrikon hoidossa. Glukosamiini-kondroitiinisulfaatti-yhdistelmistä saadut tutkimustulokset ovat vaihtelevia. Neljässä löytämistämme viidestä kontrolloidusta tutkimuksesta ei todettu eroa paranemisessa nivelravinnetta ja lumelääkettä saaneiden koirien välillä. Kurkuman tehosta koiran nivelrikon hoidossa on tehty vain yksi tutkimus ja gelatiinihydrolysaatista kaksi tutkimusta. Molemmissa tutkimuksissa tuotteista oli apua koiran nivelrikon hoidossa subjektiivisesti arvioiden, mutta voimalevyllä mitattuna ei havaittu eroa hoito- ja kontrolliryhmien välillä. Denaturoimattomasta tyyppin II kollageenista on osoitettu olevan hyötyä koiran nivelrikon hoidossa, mutta suurin osa tutkimuksista on arvioitu vain subjektiivisesti. Kurkumasta ja denaturoimattomasta tyyppin II kollageenista tehdyissä tutkimuksissa on mukana kirjoittajia, jotka työskentelevät tuotetta myyvässä yrityksessä. Metyylisulfonyylimetaanin, hyaluronihapon ja ruusunmarjarouheen tehosta koiran nivelrikon hoidossa ei ole lainkaan tutkimuksia.

### > SUMMARY

In addition to anti-inflammatory drugs, various oral joint supplements are used in treatment of osteoarthritis in dogs to reduce pain and increase joint mobility. However, the evidence on their efficacy is scarce. Most of the studies are about omega-3 fatty acids and glucosamine-chondroitin sulphate combinations. The studies on omega-3 fatty acids have shown similar results: fish oil is beneficial in treatment of canine osteoarthritic pain. The studies on glucosamine-chondroitin sulphate combinations have yielded variable results. Four out of the five controlled studies performed in dogs found no difference in outcome between treatment and control groups. There is only one controlled study on the efficacy of turmeric and two studies on the efficacy of gelatin hydrolysate in treatment of osteoarthritis in dogs. In these studies the products showed efficacy in subjective evaluation, but there was no difference between the treatment and control groups when the outcome was evaluated objectively with force plate. Undenatured type II collagen has yielded positive results, but in most of the studies the outcome has been only subjectively evaluated. Authors working in companies selling turmeric or undenatured type II collagen participated in the studies on those products. There are no studies on efficacy of methylsulphonylmethane, hyaluronic acid and rosehip powder in treatment of osteoarthritis in dogs.

## JOHDANTO

Koiran nivelrikon hoito perustuu yhdistelmähoitoihin, joiden tarkoituksena on vähentää kipua ja lisätä nivelen liikkuvuutta. Kipulääkkeiden ohella käytetään erilaisia nivelravinteita.<sup>1</sup> Nivelravinteita on tutkittu koiran nivelrikon hoidossa, mutta tutkimusten taso vaihtelee eikä tulosten tulkinta ole yksiselitteistä.<sup>2</sup> Voimme sanoa, että nivelravinteiden tehosta on tutkimusnäyttöä, jos nivelravinteiden teho on voitu osoittaa useissa hyvälaatuisissa tutkimuksissa. Hyvälaatuisessa tutkimuksessa tutkimukseen osallistuvat koirat vastaavat mahdollisimman hyvin niitä koiria, joihin tutkimustuloksia halutaan yleistää. Hoitovastetta verrataan kontrolliryhmään, joka voi koostua joko lumelääkettä saavista koirista tai koirista, jotka saavat hoitoa, jonka teho on tunnettu. Tutkimus on oikeaoppisesti satunnaistettu ja sokkoutettu ja hoitovastetta arvioidaan monipuolisesti. Ainakin yhden hoitovasteen arviointimenetelmän tulisi olla objektiivinen, kuten esimerkiksi voimalevyanalyysi. Julkaisun tulee olla huolellisesti vertaisarvioitu. Toisilla eläinlajeilla saatuja tuloksia ei voida suoraan hyödyntää koiran hoidossa. Nivelravinteiden farmakokinetiikasta ja hyötyosuudesta on vähän tutkimuksia koirilla.<sup>3</sup> Virallisesti koirien nivelravinteet eivät ole ravintolisä vaan täydennysrehuja. Ne kuuluvat rehulainsäädännön alaisuuteen eikä niitä saa markkinoida terveystuotteina, kuten nivelsairauksia ehkäisevinä tai parantavina. Poikkeuksen tekevät erityisruokavalioiksi tutkimusnäytön perusteella hyväksytyt ruuat.<sup>4</sup>

Suurin osa Suomen markkinoilla olevista koiran nivelrikon hoitoon tarkoitettuista vapaakaupan valmisteista on glukosamiini-kondroitiinisulfaattiyhdistelmiä (taulukko 1). Myös metyyllisulfonyylimetaaneja sisältäviä tuotteita on runsaasti. Muita Suomen markkinoilla olevia nivelravinteita ovat omega-3-rasvahapot, viherhuulisimpukka, hyaluronihappo, ruusunmarjarouhe, kurkuma, denaturoitumaton tyypin II kollageeni ja gelatiinihydrolysaatti.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on koota yhteen tämänhetkinen tutkimustieto koiran nivelrikon hoitoon tarkoitettuista suun kautta annettavista vapaakaupan nivelravinteista Suomessa.

## YDINKOHDAT

- Koirien nivelrikon hoidossa käytetään tulehduskipulääkkeiden ohella erilaisia nivelravinteita.
- Suomessa markkinoilla olevista vapaan kaupan nivelravinteista suurin osa sisältää glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin yhdistelmää, metyyllisulfonyylimetaania tai näitä kaikkia.
- Nivelravinteita pidetään yleisesti turvallisina valmisteina.
- Tutkimustulokset nivelravinteiden tehosta ovat usein ristiriitaisia tai jopa puutteellisia.
- Eniten tutkimusnäyttöä tehosta koiran nivelrikon hoidossa on omega-3-rasvahapoilla.

Artikkeli tuli toimitukseen  
5.9.2018.

## GLUKOSAMIINI JA KONDROITIINISULFAATTI

Glukosamiini ja kondroitiinisulfaatti ovat ruston rakenneosia.<sup>5</sup> Kondroitiinisulfaatit ovat glykosaminoglykaaneja ja glukosamiinit glykosaminoglykaanien esiasteita.<sup>5</sup> Glykosaminoglykaanit osallistuvat ruston nestetasapainon säilyttämiseen, mikä on välttämätöntä ruston normaalille viskoelastiselle toiminnalle.<sup>6</sup>

Suun kautta annettavaa glukosamiinia on saatavilla eri suoloina: hydrokloridina, sulfaattina, kiteisenä sulfaattina ja N-asetyyli-glukosamiinina.<sup>7</sup> Eri suolamuodoista kiteisen glukosaminosulfaatin on todettu olevan tehokkain nivelrikkokivun hoidossa ihmisillä.<sup>8</sup> Suomessa myytävissä koiran nivelravinteissa on pääasiassa glukosamiinihydrokloridia (taulukko 1). Glukosamiinihydrokloridin tehoa on tutkittu koiran nivelrikon hoidossa.<sup>7</sup> Kiteisen glukosamiinisulfaatin tehosta koiralla ei ole tutkimuksia.

Glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin käyttö nivelrikon tukihoidossa perustuu olettamukseen, että nivelruston rakenneosien syöttäminen lisää niiden pitoisuutta nivelessä ja edesauttaa ruston uudistumista. Glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin

on todettu yhteisvaikutteisesti estävän tulehdusta ja rustoa hajottavien entsyymien toimintaa<sup>9</sup> sekä vähentävän luunsyöjäsolujen aktiivisuutta soluviljelmissä.<sup>10</sup>

Adebowalen ym.<sup>11</sup> tutkimuksessa suun kautta annetun glukosamiinihydrokloridin hyötyosuus oli 12 % ja kondroitiinisulfaatin 5 %. Pitkäaikainen annostelu paransi kondroitiinisulfaatin hyötyosuutta. Suun kautta annetun glukosamiinin on osoitettu kulkeutuvan koiran nivelrustoon.<sup>12</sup> Koiralla nestemäisenä annetun glukosamiinisulfaatin on todettu imeytyvän tablettina annettua glukosamiinihydrokloridia paremmin.<sup>13</sup> Glukosamiini<sup>11</sup> ja kondroitiinisulfaatti<sup>14</sup> poistuvat elimistöstä pääasiassa munuaisten kautta.

Tutkimustulokset glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin tehosta koiran nivelrikkokivun hoidossa ovat ristiriitaisia. Löysimme viisi kontrolloitua ja sokkoutettua potilaskoirilla tehtyä tutkimusta glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin tehosta nivelrikkokivun hoidossa.<sup>15-19</sup> Näistä tutkimuksista neljässä ei havaittu eroa ravintolisää ja lumelääkettä saaneiden koirien välillä.<sup>15,16,18,19</sup>

Moreau ym.<sup>15</sup> vertasivat glukosamiinihydrokloridia ja kondroitiinisulfaattia sisältävää tuotetta lumelääkkeeseen ja tulehduskipulääkkeisiin. Nivelrikkokipua arvioitiin sekä subjektiivisesti että objektiivisesti voimalevyllä. Ravintolisää saaneiden koirien nivelrikkokipu ei vähentynyt tutkimuksen aikana lumelääkkeeseen verrattuna. Scott, Evans ja Conzemius<sup>19</sup> tutkivat nivelrikkokivun potilaskoirilla, vähentääkö glukosamiinihydrokloridilla nivelrikon oireita, mittaamalla koiran aktiivisuutta kaupapantaan kiinnitetyn aktiivisuusmittarin avulla. He eivät havainneet eroa aktiivisuudessa glukosamiinilla ja lumelääkettä saaneiden koirien välillä. McCarthy ym.<sup>17</sup> tutkimuksessa glukosamiinihydrokloridia ja kondroitiinisulfaattia verrattiin tulehduskipulääkkeeseen nivelrikkokivun potilaskoirilla. Ravintolisää saaneiden koirien kipu väheni ja kipeän jalan painonkanto paranivat merkittävästi tutkimuksen aikana, mutta ontuma ei vähentynyt merkittävästi lähtötasosta. Tulehduskipulääkettä saaneilla koirilla ontuma ja kipu vähenivät merkittävästi. Lisäksi nivelen liike, kipeän jalan painonkanto sekä yleisvointi parani merkittävästi. Tutkimuksessa ei ollut lumelääkeryhmää ja hoitovaste arvioitiin subjektiivisesti.<sup>17</sup> D'Altio ym.<sup>16</sup> ja Gupta ym.<sup>18</sup> tutkivat glukosamiinihydroklori-

**TAULUKKO 1.** Suomessa myytävät suun kautta annettavat koirille tarkoitetut vapaakaupan nivelravinteet.  
Oral joint supplements for dogs that are sold in Finland without prescription.

Valmisteen nimi. Name of the product.	GA <sub>1</sub>	CS <sub>2</sub>	MSM <sub>3</sub>	W3 <sub>4</sub>	UC-II <sub>5</sub>	PC <sub>6</sub>	Rm <sub>7</sub>	HA <sub>8</sub>	Kurk. <sub>9</sub>	GH <sub>10</sub>
Aptus Apti-Flex	x**	x	x				x			x
Aptus Glyko-Flex MSM	x*	x	x			x				
Arthriti UM	x**	x	x			x				
Arthroflex	x**	x								
Avital Flex	x*	x	x							
Avital joint				x						
Back on track ruusunmarjarouhe							x			
BioACT collagen II		x						x		x
Biomax+MSM			x							
Biopet Glucosamin	x**									
Biosynov complex	x*								x	
Cartivet + MSM	x*	x	x							
Cartivet Complete	x*	x	x						x	
Chia de gracia kurkuma									x	
Chia de gracia ruusunmarjarouhe							x			
Condros	x	x								
Dog first joint +	x**	x	x							x
Doils Nivelet, Doils Vital				x						
Dorwest herbs glukosamiini ja kondroitiinisulfaatti	x*	x								
Flexadin advanced				x	x					
Flying dogs healthy joints gelatine										x
Hyalutidin DC		x						x		
Jahti ja vahti nivelravinne	x**	x	x							
Lyproflex, Lypromax						x				
Nutrolin nivel Moniteho	x*	x	x	x						
Seraquin	x*	x							x	
SmartPets Kurkuma									x	
Stride	x	x	x							
Stride plus	x	x	x					x		
Supplex progen	x									x
Synoquin EFA	x*	x		x						
Synoquin Growth	x*	x								

1) Glukosamiini, glucosamine 2) kondroitiinisulfaatti, chondroitinsulfate 3) metyyliisulfonylimetaani, methylsulfonylmethane 4) omega-3-rasvahappo, omega-3-fattyacid 5) denaturoimaton tyyppi II kollageeni, undenatured type II collagen 6) viherhuulisimpukka, green lipped mussel 7) ruusunmarjarouhe, rosehip powder 8) hyaluronihappo, hyaluronic acid 9) kurkuma, turmeric 10) gelatiinihydrolysaatti, gelatinhydrolysate

\* glukosamiinihydrokloridi, glucosamin-HCl

\*\* glukosamiinisulfaatti, glucosaminsulfate

din ja kondroitiinisulfaatin kivunpoistotehoa lumelääkkeeseen ja denaturoituun II-tyyppin kollageeniin verrattuna. Gup-tan ym.<sup>18</sup> tutkimuksessa glukosamiinia ja kondroitiinisulfaattia saaneiden koirien subjektiivisesti arvioitu nivelkipu parani tutkimuksen aikana, mutta voimalevyllä mitattuna ontuma ei parantunut lähtö-tasosta. D'Altilion ym.<sup>16</sup> tutkimuksessa subjektiivisesti arvioitu nivelrikkokipu ei merkittävästi vähentynyt lähtötasosta glu-kosamiinihydrokloridia ja kondroitiinisul-faattia saaneilla koirilla.

Glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin vaikutusta nivelrikon etenemiseen on tutkittu koirilla vain vähän. Aiheesta löy-tyi yksi tutkimus, jossa glukosamiinihydroklo-ridia, kondroitiinisulfaattia ja man-ganaasiaskaabaattia sisältävän valmisteen osoitettiin lisäävän nivelruston uudistu-mista nivelrikkoisilla koe-eläinkoirilla.<sup>20</sup> Ruston uudistumista mitattiin määrittä-mällä proteoglykaanien aineenvaihdun-nasta syntyviä tuotteita nivelnesteestä.

Glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin annokset vaihtelivat eri tutkimuk-sissa suuresti: kondroitiinisulfaattia an-nettiin 24–140 mg/ kg ja glukosamiinia 32–190 mg/ kg päivässä.<sup>15,17</sup>

Glukosamiinia ja kondroitiinisulfaatia pidetään yleisesti turvallisina valmis-teina. Yleisin haittavaikutus on ruuan-sulatuskanavan ärsytys, mutta sekin on harvinaista.<sup>21</sup> Yhdessä tapausselostukses-sa kerrottiin koiran saaneen akuutin monielin-vaurion glukosamiinin ja kondroi-tiinisulfaatin suuresta yliannostuksesta.<sup>22</sup> Koira oli syönyt glukosamiinia 2173 mg/ kg ja kondroitiinisulfaattia 217 mg/ kg.

## OMEGA-3-RASVAHAPOT

Ravinnossa on tyydyttyneitä ja tyydytty-mättömiä rasvahappoja. Tyydyttymättö-mien rasvahappojen rasvahappoketjussa on kaksoissidoksia. Monitydyttymättömissä rasvahapoissa on useampia kaksoissidoksia. Monitydyttymättömät rasvahapot jaetaan omega-3- ja omega-6-rasvahappoihin vii-meisen kaksoissidoksen sijainnin perus-teella.<sup>23</sup> Linoli happo on kaikille nisäkkäille välttämätön omega-6-rasvahappo.<sup>24,25</sup> Li-noli happoa koira saa muun muassa eläin-rasvasta ja kasviöljyistä.<sup>3</sup> Koiran täytyy saada ravinnostaan myös omega-3-rasva-happoja alfa-linoleenihappoa, eikosapen-taeenihappoa (EPA) ja dokosaheksaeeni-happoa (DHA).<sup>24,25</sup> Alfa-linoleenihappoa

on pääasiassa kasvituotteissa, kun taas ka-laöljyssä on EPA:a ja DHA:ta.<sup>24</sup>

Omega-3-rasvahappojen käyttö koi-ran nivelrikossa perustuu nivelrikkoon liittyvän tulehdusprosessin hillitsemiseen sekä kivun vähentämiseen. Vaikutus on todettu nimenomaan EPA:lla ja DHA:l-la. Niiden on osoitettu vähentävän rustoa hajottavien entsyymien pitoisuutta rus-toviljelmässä,<sup>26</sup> vähentävän nivelnesteen tulehdusvälittäjäaineiden pitoisuutta ja hi-dastavan nivelrikon etenemistä potilaskoi-rilla, joiden polven ristiside on katkennut.<sup>27</sup> Omega-3- ja omega-6-rasvahapot muunnet-taan elimistössä erilaisiksi eikosanoideiksi. Koiran elimistössä linolihaposta tuotetaan arakidonihappoa ja alfa-linoleenihaposta jonkin verran EPA:a.<sup>23</sup> Arakidonihaposta tuotetut eikosanoidit ovat tulehdusta edistäviä ja EPA:sta tuotetut tulehdusta estäviä.<sup>3,26</sup> EPA:sta tuotetaan myös vähäis-sissä määrin DHA:ta.<sup>23</sup> Koska omega-3- ja omega-6-rasvahapot kilpailevat samoista entsyymeistä elimistössä, omega-3-rasvahappojen lisääminen koiran ravintoon vähentää omega-6-rasvahapoista syntyvien aineenvaihduntatuotteiden määrää.<sup>25</sup>

Suun kautta annettun omega-3-rasva-happolisän on osoitettu muuttavan veren rasvahappokoostumusta nivelrikkoisil-la koirilla. Koiralla suun kautta annettulla omega-3-rasvahappojen hyötyosuus on hyvä.<sup>28</sup>

Löysimme kahdeksan potilaskoirilla tehtyä tutkimusta kalaöljyn tehosta koi-ran nivelrikon hoidossa.<sup>29–36</sup> Tutkimuksista seitsemän oli kontrolloituja ja sokkoutetu-ja.<sup>29–35</sup> Mehlerin ym.<sup>35</sup>, Sastravahan ym.<sup>36</sup> ja Hielm-Björkmanin ym.<sup>33</sup> tutkimuksissa nivelrikkoisille koirille annettiin kalaöljyli-sää, Roushin ym.<sup>29,30</sup> ja Moreaun ym.<sup>34</sup> tutki-muksissa kalaöljyä sisältävää ruokaa. Näitä verrattiin kontrolliryhmiin, joille ei annettu kalaöljylisää tai kalaöljyä sisältävää ruokaa. Kipua arvioitiin subjektiivisesti. Moreaun ym.<sup>34</sup>, Roushin ym.<sup>29</sup> ja Hielm-Björkma-nin ym.<sup>33</sup> tutkimuksessa kipua arvioitiin myös objektiivisesti voimalevyllä. Kaikissa tutkimuksissa kalaöljyn omega-3-rasva-happojen todettiin vähentävän nivelrikon aiheuttamaa kipua. Hielm-Björkmanin ym.<sup>33</sup> mukaan kalaöljystä saatava hyöty oli kuitenkin kohtalaisen vähäinen. Roushin ym.<sup>30</sup> tutkimuksessa eläinlääkärit eivät ha-vainneet merkittävää eroa testi- ja kontrol-liryhmien välillä, mutta omistajille tehdyn kyselyn perusteella lisäravinnetta saanei-den koirien kipu lieveni.

Fritsch ym.<sup>31</sup> tutkivat omega-3-ras-vahappojen eri annosten vaikutusta ni-velrikkokivun hoidossa koirilla. Testiruu-assa oli kaksi- tai kolminkertainen määrä omega-3-rasvahappoja verrattuna kont-rolliruokaan. Suuremman ravintolisäpi-toisuuden todettiin lieventävän kipuoirei-ta paremmin. Fritsch ym.<sup>32</sup> tutkivat myös omega-3-rasvahappolisän vaikutusta tar-vittavan karprofeenin annokseen nivelrik-koisilla koirilla. Omega-3-rasvahappolisää saaneilla koirilla tarvittava tulehduskipu-lääkkeen annos oli pienempi kuin kontrol-liryhmän koirilla.

Vandeweerd ym.<sup>2</sup> totesivat koiran nivel-rikkokivun hoidossa käytettyjä ravintolisiä arvioivassa kirjallisuuskatsauksessaan, että kalaöljyn tehosta koiran nivelrikkokivun hoidossa on vahvaa tutkimusnäyttöä.

Osassa artikkeleista testattujen rasva-happojen määrä kerrotaan prosenttiosuu-tena ruuan kuivapainosta, osassa annos on ilmoitettu milligrammoina koiran paino-kiloa kohden. Tämän vuoksi tutkimukset eivät ole keskenään vertailukelpoisia. Lisäk-si tutkimustulosten tulkintaa vaikeuttaa se, että EPA:n ja DHA:n osuutta omega-3-ras-vahapoista ei ole välttämättä kerrottu. Ra-vintosuosituksen<sup>37</sup> mukaan turvallinen omega-3-rasvahappojen enimmäismäärä koirilla on 370 mg/ kg 0,75.<sup>37</sup>

Omega-3-rasvahappoja pidetään tur-vallisina valmisteina, mutta ne voivat aiheuttaa koiralle ruuansulatuskanavan ärsytystä.<sup>24</sup> Koirilla on todettu myös lie-viä iho-oireita suurten DHA-annosten yhteydessä.<sup>38</sup> Haittavaikutusten on todettu olevan annosriippuvaisia.<sup>24</sup> Omega-3-ras-vahappojen on todettu vähentävän verihii-taleidenkokkaroitumista, mutta terveillä koirilla tehdyssä tutkimuksessa ei havait-tu häiriöitä verenvuodon tyrehtymisessä 4 viikon ravintolisän käytön jälkeen.<sup>39</sup> Ka-laöljy saattaa hidastaa luun sahauskohdan luutumista polven TPLO-leikkauksen jäl-keen koirilla, mutta löydösten käytännön merkitys on epävarma.<sup>27</sup>

## VIHERHUULISIMPUKKA

Nivelravinteena käytettävä viherhuuli-simpukka on yleensä kylmäkuivattua ja stabiloitua tiivistettä Uuden-Seelannin viherhuulisimpukasta (*Perna canalicu-lus*). Viherhuulisimpukassa on runsaasti EPA:a ja DHA:ta, kondroitiinisulfaattia, glutamiinia, mineraaleja ja C- ja E-vita-miineja.<sup>40</sup> Lisäksi viherhuulisimpukassa

on muitakin omega-3-rasvahappoja, kuten eikosatetraeenihappoa.<sup>2,41</sup>

Viherhuulisimpukan vaikutusmekanismi ei ole tarkkaan tiedossa. Vaikutus välittyy mahdollisesti omega-3-rasvahappojen, erilaisten karotenoidien ja muiden bioaktiivisten ainesosien välityksellä.<sup>40</sup> Viherhuulisimpukkauutteen on osoitettu suojaavan nivelrustoa sytokiinin aiheuttamilta vaurioilta rustoviljelmissä, mutta vaikutus oli vähäisempi kuin kalaöljyllä.<sup>26</sup>

Emme löytäneet tutkimuksia viherhuulisimpukkana annettujen omega-3-rasvahappojen tai muiden bioaktiivisten ainesosien farmakokinetiikasta koirilla. Viherhuulisimpukan on kuitenkin todettu nostavan koiran veren omega-3-rasvahappopitoisuuksia suun kautta annettuna.<sup>41</sup>

Löysimme kuusi potilaskoirilla tehtyä sokkoutettua ja kontrolloitua tutkimusta viherhuulisimpukan tehosta koiran nivelrikkokivun hoidossa.<sup>41-46</sup> Tutkimuksissa nivelrikkokivun hoidossa annettiin joko kontrolliruokaa tai testiruokaa, johon oli lisätty viherhuulisimpukkaa, viherhuulisimpukkatabletteja, -jauhetta tai viherhuulisimpukkaa sisältäviä herkkupaloja. Viidessä tutkimuksessa kuudesta viherhuulisimpukan käytöstä todettiin olevan hyötyä nivelrikkokivun hoidossa.<sup>41-46</sup>

Biererin ja Buin<sup>42,43</sup> tutkimuksissa viherhuulisimpukalisää verrattiin tavanomaiseen koiranruokaan. Eläinlääkärin arvioima nivelkipu väheni merkittävästi viherhuulisimpukkaa saaneilla koirilla kontrolliryhmään verrattuna, mutta koiran liikkumiskyvyssä ei havaittu eroa. Pollardin ym.<sup>45</sup> tutkimuksessa viherhuulisimpukan tehoa verrattiin lumelääkkeeseen. Hoitovaste arvioitiin subjektiivisesti. Koirat hyötyivät viherhuulisimpukasta lumelääkkeeseen verrattuna. Dobenecker, Beetz ja Kienzle<sup>44</sup> vertasivat viherhuulisimpukkaa kondroitiinisulfaattiin ja lumelääkkeeseen nivelrikkokivun hoidossa. Kaikissa kolmessa ryhmässä havaittiin eläinlääkärin ja omistajan arvioiden mukaan ontuman ja kivun lieventymistä, mutta ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa. Tutkimuksessa käytetty viherhuulisimpukan annos oli selvästi pienempi kuin muissa tutkimuksissa.<sup>44</sup>

Hielm-Björkman ym.<sup>46</sup> vertasivat viherhuulisimpukkaa karprofeeniin ja lumelääkkeeseen. Tehoa arvioitiin sekä subjektiivisesti että objektiivisesti voimalevyllä. Viherhuulisimpukkaa saaneilla koirilla eläinlääkärin arvioima liikkumiskyky ja

kipu vähenivät merkittävästi lumelääker ryhmään verrattuna, mutta voimalevyllä mitattu kipeän jalan painonkanto ei parantunut tutkimuksen aikana. Karprofeeni saaneilla koirilla kaikki tutkitut muutokset paranivat merkittävästi lähtötasosta.<sup>46</sup>

Riallandin ym.<sup>41</sup> tutkimuksessa nivelrikkokivun hoidossa annettiin ensin kontrolliruokaa, jonka jälkeen ruokaan lisättiin viherhuulisimpukkaa. Tehoa arvioitiin omistajan täyttämällä kyselykaavakkeella sekä objektiivisesti voimalevyllä ja kaulapantaan kiinnitettyllä aktiivisuusmittarilla. Viherhuulisimpukan todettiin merkittävästi lievittävän nivelrikon oireita voimalevyn, aktiivisuusmittarin ja kyselykaavakkeen tulosten perusteella lähtötasoon verrattuna.

Viherhuulisimpukan annos vaihtelee tutkimuksissa suuresti. Dobenecker, Beetz ja Kienzle<sup>44</sup> käyttivät annosta 11 mg/kg. Biererin ja Buin<sup>43</sup> tutkimuksessa annos oli noin 20–30 mg/kg riippuen koiran koosta. Hielm-Björkmanin ym.<sup>46</sup> aloitusannos oli 20–49 mg/kg ensimmäiset 10 päivää, minkä jälkeen annos puolitettiin. Pollardin ym.<sup>45</sup> tutkimuksessa viherhuulisimpukkaa annettiin jopa 75 mg/kg päivässä.

Hielm-Björkmanin ym.<sup>46</sup> tai Pollardin ym.<sup>45</sup> tutkimuksissa ei havaittu haittavaikutuksia. Muissa tutkimuksissa haittavaikutuksista ei ollut mainintaa.

## DENATUROIMATON TYYPIN II KOLLAGEENI

Suurin osa nivelruston kollageenista on tyypin II kollageenia.<sup>5</sup> Koirille nivelravinteena syötettävä tyypin II kollageeni on eristetty kanan rintalastasta.<sup>47</sup> Ravintolisä valmistetaan kuumentamatta, jotta kollageeni ei denaturoidu. Denaturoituminen muuttaa kollageenin rakennetta, mikä teki ravintolisästä tehottoman.<sup>48</sup>

Denaturoimattoman tyypin II kollageenin (undenatured type II collagen, UC-II) syöttäminen koirille perustuu oraalisesta toleranssiin. Tällä tarkoitetaan suoliston T- ja B-solujen tottumista suun kautta annettuun antigeneihin niin, etteivät ne tuota vasta-aineita antigeneihin vastaan tai aiheuta tulehdusreaktiota antigenin kohdatessaan.<sup>49</sup> Nivelrikkokivun hoidossa ei liity immunivälitteisiä reaktioita, joten UC-II:n teho nivelrikon hoidossa ei täysin selity oraalisen toleranssin avulla.<sup>50</sup> UC-II:n on kuitenkin osoitettu vähentävän nivelrikon oireita ihmisillä.<sup>51</sup>

Emme löytäneet tutkimuksia UC-II:n farmakokinetiikasta koirilla.

Löysimme neljä potilaskoirilla tehtyä kontrolloitua tutkimusta UC-II:n tehosta nivelrikkokivun hoidossa.<sup>16,18,52,53</sup> Niistä kolme oli sokkoutettu.<sup>16,18,52</sup> Kaikissa tutkimuksissa UC-II:n tehoa arvioitiin subjektiivisesti pisteyttämällä nivelkipu, kokonaiskipu ja ontuminen. Guptan ym.<sup>18</sup> tutkimuksessa ontumista mitattiin myös objektiivisesti voimalevyllä.

DeParlen ym.<sup>52</sup> tutkimuksessa nivelrikkokivun hoidossa annettiin joko lumelääkettä tai 1 mg tai 10 mg UC-II:tä. UC-II lievitti kipua merkittävästi enemmän kuin lumelääke.<sup>52</sup> Eri annosten välillä ei havaittu eroa. Peal ym.<sup>53</sup> vertasivat UC-II:tä lumelääkkeeseen sekä Yhdysvalloissa myytävään krominiasinaattia ja hydroksisitriittihappoa sisältäviin nivelravinteisiin ja näiden yhdistelmään. Koirien kipu lieventyi merkittävästi lähtötasoon verrattuna riippumatta siitä, käytettiinkö tuotteita yhdessä vai erikseen. D'Altilio ym.<sup>16</sup> ja Gupta ym.<sup>18</sup> tutkivat UC-II:n ja glukosamiini-kondroitiinisulfaatti-lisän tehoa nivelrikkokivun hoidossa. Osa koirista sai pelkästään UC-II:tä, osa glukosamiini-kondroitiinisulfaattia ja osa molempia. Tutkimuksissa oli myös kontrolliryhmät.<sup>16,18</sup> Ravintolisä saaneiden koirien kipu ja ontuminen lievenivät merkittävästi lähtötasoon verrattuna subjektiivisesti arvioituna. Pelkkää UC-II:tä saaneilla koirilla ontuminen väheni merkittävästi myös voimalevyllä mitattuna. Tutkijat arvioivat erikseen annetun UC-II:n tehokkaimmaksi nivelrikkokivun lievityksessä, mutta artikkelissa ei esitetty ryhmien välisen vertailun tuloksia. Tutkimuksissa havaittiin tehon alkavan viiveellä: suurin kipua lievittävä vaikutus saatiin 90,<sup>52</sup> 120<sup>16,53</sup> tai 150 päivän<sup>18</sup> jälkeen. Kolmessa tutkimuksessa koirien oireet palasivat, kun nivelravinteiden antaminen lopetettiin.<sup>16,52,53</sup>

Potilaskoirilla tehdyissä tutkimuksissa oli käytetty koiran painosta riippumatonta päiväannosta, joten annos vaihteli 0,02–0,5 mg/kg:n välillä.

UC-II:tä pidetään turvallisena valmisteena. Koirilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisiä haittavaikutuksia.<sup>16,18,52,53</sup>

## KURKUMA

Kurkuma on intialainen mauste, jonka aktiivisia ainesosia ovat kurkuminoidit. Noin 90 % kurkuminoidista on kurkumiini.<sup>54</sup>

Kurkumiinin käyttö nivelrikkokivun

hoidossa perustuu sen tulehdusta hillitseviin ominaisuuksiin. Kurkumiinin on todettu estävän rustoa hajottavien entsyymien toimintaa ja vähentävän tulehdusvälittäjäaineiden pitoisuuksia soluviljelmissä.<sup>55</sup>

Koe-eläinkoirilla tehdyssä tutkimuksessa kurkumiinin todettiin imeytyvän huonosti suolistosta.<sup>56</sup> Emme löytäneet tutkimuksia kurkumiinin farmakokinetiikasta koiralla.

Kurkuman tehosta koiran nivelrikon hoidossa on tehty yksi kontrolloitu ja sokkoutettu tutkimus.<sup>57</sup> Tutkimuksessa nivelrikkoisille potilaskoirille annettiin kurkumauutetta tai lumelääkettä.<sup>57</sup> Tehoa mitattiin subjektiivisesti arvioimalla ontuman aste, nivelen kipu ja yleisvointi sekä objektiivisesti voimalevyllä.<sup>57</sup> Tutkimuksessa kurkumauutetta saaneiden koirien kipu lieveni subjektiivisesti arvioiden, mutta voimalevyllä mitattuna ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa.

Tutkimuksessa käytettiin kurkumiinia annoksella 4 mg/ kg kaksi kertaa päivässä.<sup>57</sup> Haittavaikutuksina koirilla on havaittu ihon, virtsan tai ulosteiden pahaa hajua.<sup>57</sup>

## METYYLISULFONYylimetaani

Metyylisulfonyylimetaani (MSM) on rikkiä sisältävä yhdiste,<sup>58</sup> jota on luonnostaan vihanneksissa, hedelmissä ja viljan jyvisissä.<sup>59</sup> MSM:ää valmistetaan myös teollisesti.<sup>59</sup> Rikkiä on myös muun muassa kondroitiinisulfaatissa. Rikki lisää ruston vedensitomiskykyä.<sup>58</sup>

MSM:n käyttö nivelravinteena perustuu sen tulehdusta estäviin ominaisuuksiin. MSM:n on todettu estävän tulehdusta välittävien sytokiinien ilmentymistä ihmisen rustosoluviljelmässä<sup>60</sup> ja ehkäisevän nivelrikon muodostumista hiirillä.<sup>61</sup>

Emme löytäneet tutkimuksia MSM:n farmakokinetiikasta tai tehosta koiran nivelrikon hoidossa. Koiralle sopiva annos ei ole tiedossa.

MSM:ää pidetään turvallisena valmisteena. Emme löytäneet tutkimuksia haittavaikutuksista koirilla.

## HYALURONIHAPPO

Hyaluronihappo on N-asetyyli-glukosamiinista ja glukuronihaposta muodostunut glykosaminoglykaani.<sup>62</sup> Sitä on luonnostaan kaikissa elävissä organismeissa.<sup>63</sup> Ravintolisänä käytettävän hyaluronihapon

tulee olla suurimolekyylisiä hydrolysoitumatonta hyaluronihappoa vaikuttaakseen elimistössä.<sup>64</sup>

Hyaluronihapon syöttäminen nivelrikkoisille koirille perustuu oletukseen, että nivelnesteeseen ainesosien syöttäminen lisää niiden pitoisuutta nivelnesteessä. Nivelrikkoisessa nivelessä hyaluronihapon määrän on todettu vähentyneen.<sup>65</sup> Hyaluronihapon tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta.<sup>66</sup> Vaikutuksen epäillään olevan kaksitahoinen: niveleen pistetty hyaluronihappo auttaa mekaanisesti parantamalla nivelnesteeseen viskositeettia<sup>67</sup> sekä farmakologisesti lisäämällä hyaluronihapon ja ruston soluväliaineen ainesosien tuotantoa.<sup>68</sup> Soluviljelmissä hyaluronihapon on todettu lisäävän rustoa hajottavien proteinaasien estäjiä.<sup>64</sup>

Suun kautta annetulla leimatulla hyaluronihapolla tehdyssä tutkimuksessa hyaluronihapon todettiin kulkeutuvan koiralla maksaan todennäköisesti imusuonien välityksellä.<sup>69</sup> Hyaluronihappo erittyy munuaisten kautta.<sup>69</sup> Suun kautta annetun hyaluronihapon on todettu päätyvän pienissä määrin niveliin koirilla.<sup>69</sup>

Emme löytäneet yhtään kontrolloitua tutkimusta suun kautta annetun hyaluronihapon tehosta koiran nivelrikon hoidossa tai tutkimuksia haittavaikutuksista millään eläinlajilla.

## RUUSUNMARJAROUHE

Ruusunmarjarouhe tehdään koiranruusun (*Rosa canina*) marjoista. Ruusunmarjarouhe sisältää rasvahappoja, flavonoideja, vitamiineja ja muita ainesosia.<sup>70</sup>

Ruusunmarjarouheen vaikutuksen ajatellaan välittyvän galaktolipidin välityksellä.<sup>71</sup> Soluviljelmissä galaktolipidin on todettu estävän valkosolujen kemotaksista sekä sytokiinien ja rustoa hajoittavien entsyymien ilmentymistä.<sup>71</sup>

Emme löytäneet tutkimuksia ruusunmarjarouheen farmakokinetiikasta, haittavaikutuksista tai tehosta koiran nivelrikon hoidossa. Koiralle sopiva annos ei ole tiedossa.

## GELATIINIHYDROLYSAATTI

Gelatiinihydrolysaatilla tarkoitetaan hajotettua kollageenia.<sup>72</sup> Myös hydrolysoidulla kollageenilla tarkoitetaan hajotettua kollageenia. Gelatiinihydrolysaattia saadaan muun muassa eläinten luista ja ihosta.<sup>72</sup>

Gelatiinihydrolysaatin syöttäminen nivelrikkoiselle koiralle perustuu ajatukseen, että gelatiinihydrolysaatin sisältämät aminohapot ovat samoja kuin nivelruston rakenneosat ja osallistuvat siten ruston uudistumiseen.

Emme löytäneet tutkimuksia gelatiinihydrolysaatin vaikutusmekanismista tai farmakokinetiikasta koiralla.

Löysimme kaksi kontrolloitua ja sokkoutettua potilaskoirilla tehtyä tutkimusta gelatiinihydrolysaatin tehosta koiran nivelrikon hoidossa.<sup>73,74</sup> Molemmissa tehoa arvioitiin subjektiivisesti, Comblainin tutkimuksessa myös objektiivisesti voimalevyllä ja mittaamalla seerumista nivelrikon biomarkkereita.

Beynen ym.<sup>73</sup> tutkimuksessa nivelrikkoisille potilaskoirille syötettiin joko kontrolliruokaa tai testiruokaa, johon oli lisätty gelatiinihydrolysaattia. Subjektiivisesti mitattuna gelatiinihydrolysaattia saaneiden koirien aktiivisuus lisääntyi ja jäykkyys sekä ontuma vähentyivät merkitsevästi verrattuna kontrolliryhmään.<sup>73</sup>

Comblainin ym.<sup>74</sup> tutkimuksessa nivelrikkoisille potilaskoirille syötettiin testiruokaa tai ruokaa, johon oli lisätty kurkumiinia, vihreää teetä ja hydrolysoitua kollageenia sisältävää ravintolisää. Subjektiivisesti mitattuna kipu nivelen käsittelyssä väheni merkitsevästi, mutta voimalevyllä mitattuna tai biomarkkerien määrässä ei havaittu merkitsevää eroa ryhmien välillä.<sup>74</sup>

Beynen ym.<sup>73</sup> tutkimuksessa käytettiin annosta 0,3 mg/ kg kerran päivässä.

Tutkimuksissa ei ollut mainintaa haittavaikutuksista.

## POHDINTA

Eläinlääkärien hoitokäytäntöjen ja omistajille annettujen suositusten tulisi perustua tutkittuun tietoon. Tutkimustulokset nivelrikon hoitoon tarkoitettujen nivelravinteiden tehosta ovat kuitenkin ristiriitaisia tai jopa puutteellisia. Osa tutkimuksista oli myös laadultaan kyseenalaisia. Kaikissa UC-II:n tehoa koskevissa tutkimuksissa oli mukana kirjoittajia, jotka työskentelivät UC-II-ravintolisää myyvässä yrityksessä, samoin ainoassa kurkumasta julkaistussa artikkelissa. Monessa tutkimuksessa hoitovastetta oli arvioitu vain subjektiivisesti<sup>16,17,30-32,35,36,42-45,52,53,73</sup> eivätkä kaikki tutkimukset olleet sokkoutettuja tai kontrolloituja.<sup>36,53</sup> Osassa tutkimuksista nivelrikko-

diagnoosi ei perustunut röntgenkuviin, vaan pelkkiin oireisiin.<sup>16,18,20,42-44,52,53,57,73</sup> Osassa tutkimuksista tuloksia ei ollut verrattu lainkaan lumelääkeryhmään, vaan pelkästään lähtötasoon.<sup>16,18</sup> Joidenkin tutkimusten johdopäätökset eivät olleet perusteltavissa tutkimuksissa esitetyillä tuloksilla.<sup>16,18</sup> MSM:n, hyaluronihapon ja ruusunmarjarouheen tehosta koiran nivelrikon hoidossa ei ollut lainkaan tutkimuksia.

Eniten tutkimuksia löysimme omega-3-rasvahapoista ja glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin yhdistelmästä. Omega-3-rasvahapoista tehtyjen tutkimusten tulokset olivat samansuuntaisia: kalaöljystä on osoitettu olevan hyötyä koiran nivelrikon hoidossa. Tutkimustulokset glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin tehosta ovat vaihtelevia ja riippuvat glukosamiinin suolamuodosta. Kiteisen glukosamiinisulfaatin ajatellaan olevan tehokkain glukosamiinivalmiste koiran nivelrikon hoidossa, mutta tästä ei ole lainkaan tutkimuksia koiralla.

Useiden nivelravinteiden annoksista ei ole tutkittua tietoa. Pääsääntöisesti nivelravinteet ovat turvallisia valmisteita,<sup>3</sup> joten niiden käytöstä ei liene haittaa noudatettaessa valmistajan antamia suosituksia.

Lisätutkimukset ovat tarpeellisia suun kautta annettujen nivelravinteiden hyötyosuuden, annoksen ja pitkäaikaikäkäytön turvallisuuden selvittämiseksi.

## LÄHTEET

- Beale B, Bennett D, Cachon T, Jerre S, Kowaleski M, Peirone B ym. Tailoring a plan: International opinion on nutraceutical and multimodal management of joint health in dogs and cats: a Roundtable discussion held September 25, 2015, Vienna, Austria. *Vet Med.* 2014;109:1-12.
- Vandeweerd JM, Coisson C, Clegg P, Pierson A, Hontoir F, Saegerman C ym. Systematic review of efficacy of nutraceuticals to alleviate clinical signs of osteoarthritis. *J Vet Inter Med.* 2012;26:448-56.
- Comblain F, Serisier S, Barthelemy N, Balligand M, Henrotin Y. Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014. *J Vet Pharmacol Therap.* 2015;39:1-15.
- EU:n asetus rehun markkinoille saattamisesta ja käytöstä 767/ 2009.
- Johnston SA. Osteoarthritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1997;4:699-723.
- Roush JK, McLaughlin, Radlinsky MAG. Understanding the pathophysiology of osteoarthritis. *Vet Med.* 2002;97:108-12.
- Bhathal A, Spryszak M, Louizos C, Frankel G. Glucosamine and chondroitin use in canines for osteoarthritis: A review. *Open Vet J.* 2017;7:36-49.
- Kucharz EJ, Kovalenko V, Szántó S, Bruyère O, Cooper C, Reginster J. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Current Med Res Op.* 2016;32:997-1004.
- Gouze J, Gouze E, Popp M, Bush M, Dacanay E, Kay J ym. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1 $\beta$ . *Arth Res Ther.* 2006;8:R173.
- Tat SK, Pelletier JP, Verges J, Lajeunesse D, Montell E, Fahmi H ym. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arth Res Ther.* 2007;9:R117.
- Adebawale A, Du J, Liang Z, Leslie JL, Eddington ND. The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs. *Biopharm Drug Disp.* 2002;23:217-25.
- Dodge GR, Ravinder RR, Noyszewski EA, Hall JO, Sharma A, Callaway DA ym. The fate of oral glucosamine traced by <sup>13</sup>C labeling in the dog. *Cartilage* 2011;2:279-85.
- Maxwell LK, Regier P, Achanta S. Comparison of glucosamine absorption after administration of oral liquid, chewable, and tablet formulations to dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2016;52:90-4.
- Palmieri L, Conte A, Giovanni L, Lualdi P, Ronca G. Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in the experimental animal. *Drug Res.* 1990;40:319-23.
- Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Desnoyers M. Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec.* 2003;152:323-9.
- D'Altilio M, Peal A, Alvey M, Simms C, Curtsinger A, Gupta RC ym. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type II collagen singly or in combination with glucosamine and chondroitin in arthritic dogs. *Tox Mech Meth.* 2007;17:189-96.
- McCarthy G, O'Donovan J, Jones B, McAllister H, Seed M, Mooney C. Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/ chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet J.* 2007;174:54-61.
- Gupta RC, Canerdy TD, Lindley J, Konemann M, Minniear J, Carroll BA ym. Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (UC-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate. *J Anim Phys Anim Nutr.* 2012;96:770-7.
- Scott RM, Evans R, Conzemius MG. Efficacy of an oral nutraceutical for the treatment of canine osteoarthritis. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2017;5:318-23.
- Johnson KA, Hulse DA, Hart RC, Kochevar D, Chu Q. Effects of an orally administered mixture of chondroitin sulfate, glucosamine hydrochloride and manganese ascorbate on synovial fluid chondroitin sulfate 3B3 and 7D4 epitope in a canine cruciate ligament transection model of osteoarthritis. *Osteoarth Cart.* 2001;9:14-21.
- Anderson MA, Slater MR, Hammad TA. Results of a survey of small-animal practitioners on the perceived clinical efficacy and safety of an oral nutraceutical. *Prev Vet Med.* 1999;38:65-73.
- Nobles IJ, Khan S. Multiorgan dysfunction syndrome secondary to joint supplement overdosage in a dog. *Can Vet J.* 2015;56:361-4.
- Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Progr Lipid Res.* 2008;47:147-55.
- Lenox CE, Bauer JE. Potential adverse effects of omega-3 fatty acids in dogs and cats. *J Vet Int Med.* 2013;27:217-26.
- Bauer JE. The essential nature of dietary omega-3 fatty acids in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2016;249:1267-72.
- Buddhachat K, Siengdee P, Chomdej S, Soon-tornvipart K, Nganvongpanit K. Effects of different omega-3 sources, fish oil, krill oil, and greenlipped mussel against cytokine-mediated canine cartilage degradation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2017;53:448-57.
- Verpaalen VD, Baltzer WI, Smith-Ostrin S, Warnock JJ, Stang B, Ruaux CG. Assessment of the effects of diet and physical rehabilitation on radiographic findings and markers of synovial inflammation in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *J Am Vet Med Assoc.* 2018;252:701-9.
- Barrouin-Melo SM, Anturaniemi J, Sankari S, Griinari M, Atroshi F, Ounjaijean S ym. Evaluating oxidative stress, serological- and haematological status of dogs suffering from osteoarthritis, after supplementing their diet with fish or corn oil. *Lipids Health Dis.* 2016;15:1-16.
- Roush JK, Cross AR, Renberg WC, Dodd CE, Sixby KA, Fritsch DA ym. Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc.* 2010;236:67-73.
- Roush JK, Dodd CE, Fritsch DA, Allen TA, Jewell DE, Schoenherr WD ym. Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2010;236:59-66.
- Fritsch D, Allen TA, Dodd CE, Jewell DE, Sixby KA, Leventhal PS ym. Dose-titration effects of fish oil in osteoarthritic dogs. *J Vet Int Med.* 2010;24:1020-6.
- Fritsch DA, Allen TA, Dodd CE, Jewell DE, Sixby KA, Leventhal PS ym. A multicenter study of the effect of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on carprofen dosage in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc.* 2010;236:535-9.
- Hielm-Björkman A, Roine J, Elo K, Lappalainen A, Junnila J, Laitinen-Vapaavuori O. An uncommissioned randomized, placebo-controlled double-blind study to test the effect of deep sea fish oil as a pain reliever for dogs suffering from canine OA. *Vet Res.* 2012;8:1-13.
- Moreau M, Troncy E, del Castillo, JRE, Bédard C, Gauvin D, Lussier B. Effects of feeding a high omega-3 fatty acids diet in dogs with naturally occurring osteoarthritis. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 2013;97:830-7.
- Mehler SJ, May LR, King C, Harris WS, Shah Z. A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled evaluation of the effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on the clinical signs and erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acid concentrations in dogs with osteoarthritis. *Prostagl Leukotr Essent Fat Acids (PLEFA)* 2016;109:1-7.
- Sastravaha A, Suwanna N, Sinthusingha C, Noosud J, Roongsitthichai A. Ameliorative effects of omega-3 concentrate in managing coxo-

- femoral osteoarthritic pain in dogs. *Thai J Vet Med.* 2016;46:305-11.
37. Fat and fatty acids. Kirjassa: National research council (U.S.). Ad hoc committee on dog and cat nutrition. Nutrient requirements of dogs and cats. Washington D.C: National Academies Press Coop. 2006:81-110.
  38. Dahms I, Beilstein P, Bonnette K, Salem Jr N. Safety of docosahexaenoic acid (DHA) administered as DHA ethyl ester in a 9-month toxicity study in dogs. *Food Chem Toxicol.* 2016;92:50-7.
  39. Westgarth S, Blois SL, Wood RD, Verbrugghe A, Ma DW. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and aspirin, alone and combined, on canine platelet function. *J Small Anim Pract.* 2018;5:272-80.
  40. Eason CT, Adams SL, Puddick J, Romanazzi D, Miller MR, King N ym. Greenshell (TM) mussels: A review of veterinary trials and future directions. *Vet Sci.* 2018;5(2):36.
  41. Rialland P, Bichot S, Moreau M, Guillot M, Lusnier B, Gauvin D ym. Clinical validity of outcome pain measures in naturally occurring canine osteoarthritis. *Vet Res.* 2013;77:66-74.
  42. Bui LM, Bierer RL. Influence of green lipped mussels (*Perna canaliculus*) in alleviating signs of arthritis in dogs. *Vet Ther.* 2001;2:101-11.
  43. Bierer TL, Bui LM. Improvement of arthritic signs in dogs fed green-lipped mussel (*Perna canaliculus*). *J Nutr.* 2002;132:1634S.
  44. Dobenecker B, Beetz Y, Kienzle E. A placebo-controlled double-blind study on the effect of nutraceuticals (chondroitin sulfate and mussel extract) in dogs with joint diseases as perceived by their owners. *J Nutr.* 2002;132:1690S.
  45. Pollard B, Guilford WG, Ankenbauer-Perkins KL, Hedderley D. Clinical efficacy and tolerance of an extract of green-lipped mussel (*Perna canaliculus*) in dogs presumptively diagnosed with degenerative joint disease. *New Z Vet J.* 2006;54:114-8.
  46. Hielm-Björkman A, Tulamo RM, Salonen H, Raekallio M. Evaluating complementary therapies for canine osteoarthritis Part I: Green-lipped mussel (*Perna canaliculus*). *Evid Based Comp Alternative Med.* 2009;6:365-73.
  47. Gupta RC, Canerdy TD, Skaggs P, Stocker A, Zyrkowski G, Burke R ym. Therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine and chondroitin in arthritic horses. *Vet Pharm Ther.* 2009;32:577-84.
  48. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, Kothari SC, Downs BW, Fafard RD ym. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharm Res.* 2002;22:101-10.
  49. Wang X, Sherman A, Liao G, Leong KW, Daniell H, Terhorst C ym. Mechanism of oral tolerance induction to therapeutic proteins. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65:759-73.
  50. Di Cesare Mannelli L, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *Musc Disord.* 2013;14:1-9.
  51. Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Brit J Sports Med.* 2018;52:167-175.
  52. DeParle LA, Gupta RC, Canerdy TD, Goad JT, D'Altilio M, Bagchi M ym. Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen (UC-II) in therapy of arthritic dogs. *J Vet Pharm Ther.* 2005;28:385-90.
  53. Peal A, D'Altilio M, Simms C, Alvey M, Gupta RC, Goad JT ym. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type-II collagen (UC-II) alone or in combination with (-)-hydroxycitric acid and chromemate in arthritic dogs. *J Vet Pharm Ther.* 2007;30:275-8.
  54. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of turmeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med.* 2003;9:161-8.
  55. Velusami CC, Richard EJ, Bethpudi B. Polar extract of *Curcuma longa* protects cartilage homeostasis: possible mechanism of action. *Inflammopharmacology* 2018;26:1233-43.
  56. Hao K, Zhao XP, Liu XQ, Wang GJ. LC determination of curcumin in dog plasma for a pharmacokinetic study. *Chromatographia* 2006;64:531-5.
  57. Innes JF, Fuller CJ, Grover ER, Kelly AL, Burn JF. Randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study of P54FP for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec.* 2003;152:457-60.
  58. Parcell S. Sulfur in human nutrition and application in medicine. *Alt Med Rev.* 2002;7:22-44.
  59. Butawan M, Benjamin RL, Bloomer RJ. Methylsulfonmethane: applications and safety of a novel dietary supplement. *Nutrients* 2017;9:1-21.
  60. Kloesch B, Liszt M, Broell J, Steiner G. Dimethyl sulphoxide and dimethyl sulphone are potent inhibitors of IL-6 and IL-8 expression in the human chondrocyte cell line C-28/12. *Life Sci.* 2011;89:473-8.
  61. Ezaki J, Hashimoto M, Hosokawa Y, Ishimi Y. Assessment of safety and efficacy of methylsulfonmethane on bone and knee joints in osteoarthritis animal model. *J Bone Miner Metab.* 2013;31:16-25.
  62. Kogan G, Soltes L, Stern R, Gemeiner P. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with broad range of biomedical and industrial applications. *Biotech Letters* 2007;29:17-25.
  63. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Biochem Moscow* 2005;80:1093-108.
  64. Bucci LR, Turpin AA. Will the real hyaluronan please stand up? *J Appl Nutr.* 2004;54:10-33.
  65. Arican M, Carter SD, May C, Bennet D. Hyaluronan in canine arthropathies. *J Comp Path.* 1994;111:18595.
  66. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45:28-33.
  67. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Sem Arth Rheum.* 2002;32:10-37.
  68. Smith GN, Myers SL, Brandt KD, Mickler EA. Effect of intraarticular hyaluronan injection in experimental canine osteoarthritis. *Arth Rheum.* 1998;41:976-85.
  69. Balogh L, Polyak A, Mathe D, Kiraly R, Thyroczy J, Terez M ym. Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs. *J Agric Food Chem.* 2008;56:10582-93.
  70. Winther K, Hanse ASV, Campbell-Tofte J. Bioactive ingredients of rose hips (*Rosa canina* L.) with special reference to antioxidant and anti-inflammatory properties: in vitro studies. *Botanics: Targets Ther.* 2016;6:11-23.
  71. Larsen E, Kharazmi A, Christensen LP, Christensen SB. An anti-inflammatory galactolipid from rose hip (*Rosa canina*) that inhibits chemotaxis of human peripheral blood neutrophils in vitro. *J Nat Prod.* 2003;66:994-5.
  72. Moskowitz RW. Role of collagen hydrolysate in bone and joint diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;30:87-99.
  73. Beynen AC, Van Geene HW, Grim HV, Jacobs P, Van de Vlerk T. Oral administration of gelatin hydrolysate reduces clinical signs of canine osteoarthritis in a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Anim Vet Sci.* 2010;5:102-6.
  74. Comblain F, Barthelemy N, Lefebvre M, Schwartz C, Lespoune I, Serisier S ym. Randomized, double-blind, prospective, placebo-controlled study of the efficacy of a diet supplemented with curcuminoids extract, hydrolyzed collagen and green tea extract in owner's dogs with osteoarthritis. *Vet Res.* 2017;13:1-11.

## KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Ella Söderlund, ELL  
 Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto, Eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto  
 ella.soderlund@helsinki.fi  
**Artikkeli on osa kirjoittajan erikoistumisohjelmaa.**  
 Helka Heikkilä, ELT, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri