

prof. Anton C. Beynen

Rajamangala University of Technology Isan Sakon Nakhon w Tajlandii

Optymalizacja diety weterynaryjnej dla psów z chorobą zwyrodnieniową stawów

AN OPTIMISING OF THE VETERINARY DIET ADMINISTERED TO DOGS SUFFERING FROM OSTEOARTHRISIS

Streszczenie

Osteoartroza (choroba zwyrodnieniowa stawów) jest schorzeniem często występującym u psów. Terapia farmakologiczna pomaga jedynie ograniczyć ból oraz stan zapalny oraz może być źródłem niepożądanych efektów ubocznych. Długoterminowa terapia choroby zwyrodnieniowej stawów u psów powinna być wspierana efektywną dietą. Taka dieta powinna łagodzić odczuwanie bólu, powstawanie stanów zapalnych oraz degradację chrząstek.

Słowa kluczowe

osteoartroza, żywienie, dieta, psy

Abstract

Osteoarthritis is a common canine illness. Pharmacological therapy merely limits the pain and the inflammation which the animals suffers. However, it may also lead to undesirable side effects. Long term canine osteoarthritis therapy should be supplemented by an effective balanced diet. The diet should alleviate the feeling of pain, the occurrence of inflammations and the degradation of cartilage.

Key words

osteoarthritis, feeding, diet, dogs

Osteoartroza (artroza, artretyzm, choroba zwyrodnieniowa stawów, *arthropathia deformans*) jest chorobą stawów, która często pojawia się w praktyce weterynaryjnej. Choroba o różnym stopniu nasilenia występuje u ponad 90% psów starszych niż 5 lat (45). W zaawansowanych przypadkach objawami są przewlekły ból oraz zmniejszenie ruchomości stawów. Osteoartroza to choroba zwyrodnieniowa i zapalna, w której utrata mazi stawowej jest powiązana z uwalnianiem cytokin pozapalnych, jest nieuleczalna, a terapia skierowana jest na ograniczenie dolegliwości bólowych poprzez zahamowanie stanów zapalnych i dalszego zwyrodnienia chrząstek. Stosowana obecnie terapia farmakologiczna oparta jest na niesterydowych lekach przeciwzapalnych (NSAIDS), których zadaniem jest złagodzenie zapalenia i wynikającego z niego bólu. Stosowanie NSAIDS może wywoływać efekty uboczne w postaci wymiotów i biegunek (24), leki te nie powodują zahamowania degradacji chrząstek. Poszukiwane są zatem bezpieczne środki skutecznie łagodzące reakcje zapalne oraz degradację chrząstek. Mogłyby być one kombinacją nutraceutyków, suplementów diety w postaci wyciągów lub oczyszczonej substancji czynnej i być bezpieczne w stosowaniu oraz przekładać się na polepszenie dobrostanu, a także zdrowia. Istnieje wiele nutraceutyków, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów u psów. Niniejsze opracowanie stanowi ich przegląd.

PATOFIZJOLOGIA

Zewnątrzkomórkowa macierz chrząstki składa się z kolagenu typu II i proteoglikanów z różnymi glukozaminoglikanami (GAG) jako łańcuchy węglowodanowe. Glukozaminoglikany są polimerami disacharydów, takich jak kwas hialuronowy (kwas glukuronowy połączony

z N-acetyloglukozaminą), siarczan chondroityny (kwas glukuronowy połączony z N-acetyloglukozaminą, z estrem siarczanowym w pozycji C-4 lub C-6) oraz siarczanem keratyny (galaktoza połączona z N-acetyloglukozaminą, z lub bez estru siarczanowego w pozycji C-6 na każdym monosacharydzie). Wewnątrz molekuł proteoglikanów długie łańcuchy kwasu hialuronowego są przyłączane do białek rdzeniowych za pomocą długich łańcuchów węglowodanowych. Proteoglikany tworzą substancję o wysokiej lepkości i elastyczności, co jest związane z adsorpcją dużych ilości wody. Biologiczną funkcją proteoglikanów jest nawilżanie, które wspomaga składniki tkanki łącznej. Efektem wysokiej zdolności do wiązania wody jest elastyczność chrząstek, dzięki czemu są one odporne na obciążenia. Proteoglikany są syntetyzowane przez chondrocyty w tkance chrzęstnej.

Osteoartroza charakteryzuje się postępującą degeneracją chrząstek, które nie nadążają z odbudową. Mechanizm wyzwalający ten proces jest nieznan, jednak prawdopodobnie jest on związany z zaburzeniami takimi jak: osteochondroza, dysplazja stawów biodrowych, genetyczna degeneracja stawów, urazy, infekcje, nadmierny wysiłek fizyczny i otyłość. Zniszczenie chrząstek powoduje zapalenie błony maziowej oraz uwalnianie cytokin prozapalnych. To z kolei prowadzi do wydzielania metaloproteinaz (MMP) przez chondrocyty, co skutkuje dalszym rozkładem macierzy chrząstek. Cytokiny prozapalne stymulują produkcję eikozanoidów z kwasu arachidonowego –wielonienasyconego kwasu tłuszczowego omega-6. Eikozanoidy te obniżają próg bólu oraz rozszerzają naczynia w torebce stawowej, co powoduje, że stawy stają się gorące, obrzęknięte i bolesne. Kliniczne objawy to zmniejszona tolerancja obciążeniowa, ból podczas wstawania oraz sztywność. ▶

► Osteoartroza jest procesem ciągłym (rys. 1), prowadzącym do postępującej utraty tkanki chrzęstnej oraz nasilenia objawów klinicznych. Przypuszcza się, że wpływ na postępowanie osteoartrozy ma powstawanie wolnych rodników w macierzy chrzęstnej. Jest to przypadek nieuleczalna, a terapia jest ograniczona do zahamowania degradacji chrząstek, łagodzenia stanów zapalnych oraz zmniejszenia odczuwania bólu. Nie jest możliwe zdiagnozowanie pacjenta przed wystąpieniem objawów klinicznych. Najskuteczniejsza metoda zapobiegania chorobie zwyrodnieniowej stawów to spowolnienie jej rozwoju poprzez kontrolę masy ciała. Jak opisano poniżej, istnieją nutraceutyki o działaniu ochronnym na chrząstki, jednak nie wiadomo, czy działają one także profilaktycznie.

NADWAGA

Badania epidemiologiczne wskazują na związek pomiędzy nadwagą a występowaniem objawów klinicznych choroby zwyrodnieniowej stawów u psów (16). Powiązanie to ma prawdopodobnie charakter przyczynowy. W badaniach przeprowadzonych na labradorach ograniczenie spożywanej karmy poprzez odstawienie ograniczyło masę ciała oraz zachorowalność na osteoartrozę u psów w wieku 5 lat (26). Zachorowalność spadła ze średniej na poziomie 52% w grupie kontrolnej zwierząt karmionych *ad libitum*, do 13% w grupie testowej, karmio-

nej ograniczoną ilością pożywienia. Kolejne badania wykazały, że ograniczenie ilości pokarmu spowolniło rozwój choroby zwyrodnieniowej stawów, jednak zachorowalność była w obu grupach podobna (27).

U psów z nadwagą stopień zwyrodnienia stawów i nasilenia objawów klinicznych może zostać ograniczony poprzez obniżenie masy ciała. Zredukowanie ilości pokarmu podawanego psom z nadwagą w ciągu 4 miesięcy spowodowało redukcję masy ciała o 15% (21). Ograniczone karmienie wsparte lub nie aktywnością fizyczną w okresie 6 miesięcy obniżyło wagę otyłych psów o 9% lub 14% i zwiększyło ich ruchliwość (34).

NUTRACEUTYKI

Nutraceutyki mogą być skuteczne w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów, gdyż hamują reakcje zapalne i/lub degradację chrząstek. Stan zapalny można ograniczyć poprzez zwiększoną produkcję eikozanoidów przeciwzapalnych i/lub zmniejszoną produkcję eikozanoidów prozapalnych. Degradacja macierzy chrząstkowej może zostać zahamowana poprzez syntezę składników mazi i/lub zmniejszenie katabolizmu. Nutraceutyki o działaniu przeciwutleniającym prawdopodobnie pośrednio hamują postępującą utratę chrząstek poprzez ograniczenie produkcji wolnych rodników. Idealnie, gdy nutraceutyk spowoduje widoczne, powtarzalne, pozytywne ob-

jawy kliniczne u psów z chorobą zwyrodnieniową stawów. Efekt ten powinien być w miarę możliwości statystycznie istotny w niezależnej, zrandomizowanej, podwójnie ślepej próbie z udziałem placebo. Istnieją doniesienia o wpływie placebo na objawy kliniczne u psów z chorobą zwyrodnieniową stawów (12, 17, 22, 40). Liczne nutraceutyki chroniące chrząstki zostały przebadane jedynie na ludziach z chorobą zwyrodnieniową stawów lub u zwierząt laboratoryjnych ze zwyrodnieniem wywołanym. Opisane nutraceutyki są uznawane za skuteczne w oparciu o prawdopodobny mechanizm działania i/lub widoczne lub wiarygodne pozytywne objawy kliniczne u psów z osteoartrozą. Ponadto, nie ma doniesień o szkodliwości niższych nutraceutyków, stosowanych w dawkach uważanych za efektywne.

Olej rybi

Olej rybi zawiera długołańcuchowe, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, zawierające kwas eikozapentaenowy (EPA), jednak stężenie tego kwasu różni się w zależności od rodzaju oleju. Spożywanie przez psa dużych ilości oleju rybiego stymuluje produkcję słabych eikozanoidów prozapalnych kosztem silnych eikozanoidów przeciwzapalnych, co prowadzi do reakcji przeciwzapalnej (49). Inkubacja wyizolowanej tkanki chrzęstnej w środowisku zawierającym wielonienasycone kwasy tłuszczowe ►

Parametr	Wartość początkowa	Wartość końcowa
Stopień kulawizny (skala: 0-4)	1,73	0,84
Stężenie MMP-3 w osoczu (ng/ml)	37,3	26,1

Tabela 1. Wpływ hydrolizatu kolagenu na stopień zaawansowania choroby zwyrodnieniowej stawów oraz stężenie w osoczu MMP-3 u psów (n = 20)

Substancja	Wartość początkowa	Wartość końcowa
Nietolerancja na obciążenia (skala: 0-5)		
Karprofen	3,0	1,7
Glukozamina i siarczan chondroityny	2,6	1,4

Tabela 2. Wpływ karprofenu oraz kombinacji glukozaminy i siarczanu chondroityny na stopień zaawansowania choroby zwyrodnieniowej stawów u psów (n = 15-19)

Parametr	Wartość początkowa	Wartość końcowa
Redukcja osteoartrozy (występowania)	0/21	15/21

Tabela 3. Wpływ ekstraktu z żywicy kadtłłowca na stopień zaawansowania choroby zwyrodnieniowej stawów u psów (n = 21)

Zestawienie własności dodanych nutraceutyków (w skutecznych i bezpiecznych dawkach) w optymalnej karmie dietetycznej dla psów z chorobą zwyrodnieniową stawów

- Siarczan chondroityny
- Omulek nowozelandzki
- Żywica kadtłłowca
 - Diabelski pazur
 - Ekstrakt z morwy
- Zielona herbata
- Wyciąg ze skórki winogron
- Niska wartość energetyczna
 - L-karnityna
 - Niska zawartość białka
- Niska zawartość fosforu
- Wysoka zawartość witaminy E
 - Olej rybi
 - Hydrolizat żelatynowy
 - Glukozamina

► omega-3 hamowała degradację proteoglikanów, przy czym efekt hamujący kwasu EPA był największy (11). Spożywanie przez psy olejów rybich zmniejszyło stężenie w osoczu cytokin IL-1β (15). W eksperymentach z hodowlą chondrocytów dodanie IL-1β spowodowało wydzielanie metaloproteinazy MMP-3. Enzym ten jest odpowiedzialny za degradację kolagenu typu II oraz proteoglikanów w mazi stawowej. W związku z tym przyjęto, że obecność oleju rybiego w dietetycznej karmie wywiera pozytywny wpływ na psy z chorobą zwyrodnieniową stawów.

W badaniu otwartym, bez grupy kontrolnej, Miller i współpracownicy dowiedli (33), że podawanie kapsułek z kwasem EPA ograniczało objawy kliniczne u psów z osteoartrozą stawów biodrowych. Schoenherr (44) opublikował wyniki czterech zrandomizowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych badań przeprowadzonych na psach z osteoartrozą. Dieta testowa zawierała około 2,5% oleju rybiego. Psy poddane badaniu wykazały istotny wzrost tolerancji na obciążenia stawów.

Hydrolizat kolagenu

Hydrolizat kolagenu jest oczyszczonym i zhydrolizowanym białkiem uzyskanym z kości oraz skóry bydła i świń. Białko to ma unikalny skład aminokwasowy, jest bardzo bogate w glicynę, prolinę oraz hydroksyprolinę. Badania przepro-

wadzone na myszach pokazały, że po dostnym podaniu znakowanego izotopowo hydrolizatu kolagenu wykrywano go specyficznie w chrząstkach (38). Istnieją przesłanki, że aminokwasy zawarte w hydrolizacie żelatyny stymulują syntezę kolagenu w chrząstkach (31). Stymulacja syntezy kolagenu prawdopodobnie opóźnia rozwój zwyrodnienia stawów.

U ludzi ze zwyrodnieniową chorobą stawów zaobserwowano zmniejszenie dolegliwości bólowych po spożyciu hydrolizatu kolagenu w badaniach z kontrolą placebo (36). Weide (51) dowiódł wpływu hydrolizatu kolagenu w otwartym badaniu na psach (bez kontroli). Zwierzęta otrzymywały 20 g hydrolizatu kolagenu razem z codzienną porcją jedzenia. Po upływie czterech miesięcy wyraźnie zmniejszył się stopień kulawizny (tab. 1), który był związany z podwyższonym stężeniem glicyny, proliny i hydroksyproliny we krwi oraz obniżeniem stężenia MMP-3 w osoczu. Obserwacje te wskazują na pozytywny efekt działania hydrolizatu kolagenu powodowany (częściowo) przez zahamowanie rozkładu kolagenu i proteoglikanów w mazi stawowej.

Glukozamina i siarczan chondroityny

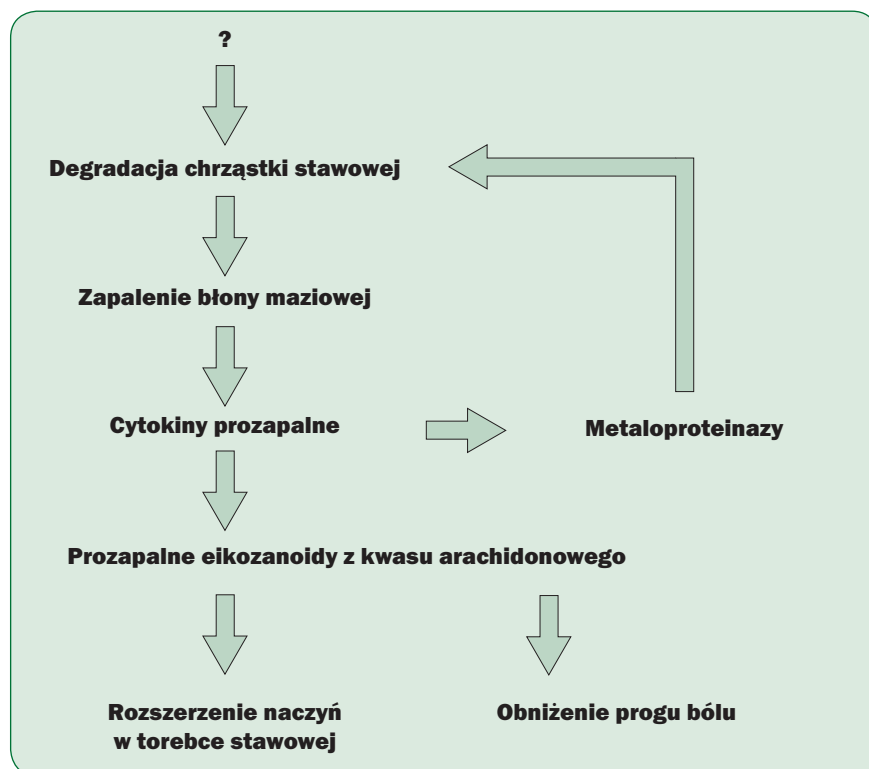
Glukozamina jest budulcem w syntezie N-acetyloglukozaminy. Siarczan chondroityny stanowi składnik proteoglikanów. Na rynku występują różne prepa-

raty zawierające glukozaminę i siarczan chondroityny. Najbogatszym źródłem siarczanu chondroityny jest tkanka chrzęstna, jednak oczyszczenie substancji wymaga wielu zabiegów. Glukozamina jest pozyskiwana głównie z chityny obecnej w skorupkach krabów. Sole glukozaminy, w tym jej chlorowodorek i siarczan, jak również siarczan chondroityny nie tylko są wchłaniane po podaniu drogą doustną (10), ale również mają wpływ na metabolizm zachodzący w tkance chrzęstnej u psów (23). Wydaje się zasadne stwierdzenie, że glukozamina oraz siarczan chondroityny stymulują syntezę proteoglikanów. Ponadto, badania *in vitro* dowiodły, że siarczan chondroityny ma działanie przeciwzapalne oraz hamuje aktywność metaloproteinaz (43).

Opublikowane wyniki badań nad wpływem glukozaminy i siarczanu chondroityny na psy generalnie nie są zgodne z przyjętym protokołem przeprowadzania badań (2, 20), jednakże wykazano efektywność tychże składników. Na podstawie odpowiedzi udzielonych przez internistów w kwestionariuszu Anderson i współpracownicy (1) stwierdzili, że podawanie preparatów zawierających glukozaminę i siarczan chondroityny ma pozytywny wpływ na psy z chorobą zwyrodnieniową stawów. Canapp i współpracownicy dowiedli (9), że podawanie psom glukozaminy wraz z siarczanem chondroityny przed wywołaniem u nich zapalenia błony maziowej ograniczyło stopień kulawizny. W dwóch otwartych, przeprowadzonych bez kontroli, badaniach (25, 29), podawanie preparatów zawierających glukozaminoglikany psom z osteoartrozą dało pozytywną odpowiedź w badaniu klinicznym. Jednak w dwóch podwójnie ślepych, z kontrolą placebo próbach zarówno sam siarczan chondroityny, jak i siarczan chondroityny w połączeniu z glukozaminą (35) miały istotny wpływ na rozwój choroby zwyrodnieniowej stawów u psów. W najnowszych, podwójnie ślepych badaniach na psach z osteoartrozą (32) preparat zawierający glukozaminę oraz siarczan chondroityny podawany przez okres 10 tygodni był tak samo skuteczny jak karprofen NSAID (tabela 2). W tym badaniu karprofen był traktowany jako kontrola pozytywna.

Omułek nowozelandzki

Jako że suplementy zawierające skorupki są używane w medycynie tradycyjnej do terapii osteoartrozy (głównie w populacjach ludzi mieszkających na wybrzeżu), zainteresowanie preparatami zawierającymi omułka nowozelandzkie-►



Rysunek 1. Uproszczony schemat patofizjologii choroby zwyrodnieniowej stawów oraz postępującej degradacji macierzy chrzęstnej

► go w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów u psów znacznie wzrosło. Preparaty zawierają stabilizowane, liofilizowane skorupy i oleisty ekstrakt. Nie jest znany prawdopodobny mechanizm wyjaśniający korzystny wpływ preparatów z omułka nowozelandzkiego na psy z osteoartrozą.

W trzech różnych badaniach otwartych, z bierną grupą kontrolną, stwierdzono, że sproszkowane skorupy omułka nowozelandzkiego zmniejszają objawy choroby zwyrodnieniowej stawów u psów (5, 8). Dobenecker i współpracownicy (12) nie byli w stanie osiągnąć widocznego efektu na podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo, próbie u psów z chorobą zwyrodnieniową stawów. Servet i współpracownicy (45) dowiedli w otwartej, bez kontroli, próbie, że komercyjna dieta weterynaryjna zawierająca sproszkowane omułki nowozelandzkie poprawiła objawy kliniczne u psów z osteoartrozą. Pollard i współpracownicy (40) na podstawie podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo próbie na psach z chorobą zwyrodnieniową stawów wywnioskowali, że ekstrakt z omułka nowozelandzkiego dawał pozytywne objawy kliniczne.

Żywica kadzidłowca

Żywica kadzidłowca (*Boswellia serrata*) jest wykorzystywana w medycynie tradycyjnej. Pentacykliczne kwasy trójtępenowe (kwasy boswellia) z żywicy wydają się mieć działanie przeciwzapalne i dawać pozytywne objawy kliniczne u ludzi z chorobą zwyrodnieniową stawów (39). W otwartej, bez kontroli, próbie Reichling i współpracownicy (41) zaobserwowali zmniejszenie klinicznych objawów chorobowych u psów z osteoartrozą po podawaniu suplementu diety w postaci ekstraktu z żywicy kadzidłowca przez 6 tygodni (tabela 3).

Diabelski pazur

Składnikiem aktywnym preparatu opartego na diabelskim pazurze jest harpagozyd, który ma działanie przeciwzapalne (18). Istnieją doniesienia, że ma on pozytywny wpływ na osoby z reumatoidalnym zwyrodnieniowym zapaleniem stawów (6, 50). Z praktyki weterynaryjnej również docierają sygnały o skuteczności terapii diabelskim pazurzem psów z osteoartrozą (52).

Ekstrakt z morwy

Morwa jest stosowana w medycynie tradycyjnej jako lek na stany zapalne. Składnikiem aktywnym ekstraktu jest prawdopodobnie 3-glukozyd cyjanidyny, który wykazuje działanie przeciwzapalne (42) i przeciwutleniające (37). W badaniach

na szczurach z wywołaną chorobą zwyrodnieniową doustne podawanie ekstraktu z morwy miało efekt osłonowy (28).

Zielona herbata

Szeroko zakrojone badania wykazały przeciwzapalne działanie zielonej herbaty, wynikające głównie z zawartości galusanu epigallokatechiny – EGCG (48). Podawany doustnie EGCG jest w wysokim stopniu wchłaniany przez układ pokarmowy psów (47). U myszy wykazano, że doustne podawanie mieszaniny polifenoli wyizolowanych z zielonej herbaty w wyraźny sposób zmniejsza objawy wywołanej artrozy (19).

Wyciąg ze skórki winogron

Wyciąg ze skórki i pestek winogron zawiera polifenole, np. resweratrol, który wykazuje działanie przeciwzapalne i przeciwutleniające (4). U królików z wywołaną artrozą stawów kolanowych zastrzyki dostawowe (do stawu kolanowego) z resweratolu miały efekt osłonowy (13). Doustne podawanie polifenoli pochodzących z pestek winogron redukowało objawy kliniczne u myszy z wywołowanym stanem zapalnym stawów (30). Podawanie dużej liczby winogron jest toksyczne dla psów (14). Stosowanie diety zawierającej 6% ekstraktu ze skórki winogron przez okres 90 dni zahamowało przyrost masy ciała u młodych beagli, jednak nie powodowało śmierci czy kliniczno-chemicznych lub histopatologicznych zmian (3). Skuteczna dawka ekstraktu w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów wynosi mniej niż 0,1%. Dla takiej dawki nie zaobserwowano negatywnych efektów (46).

WNIOSKI

Na podstawie niniejszego opracowania można zaproponować optymalną kompozycję diety terapeutycznej dla psów z chorobą zwyrodnieniową stawów. Powinna ona zawierać połączenie nutraceutyków hamujących procesy zapalne stawów, łagodzących ból i redukujących proces degradacji tkanki chrzęstnej. Założenia te są spełnione przez następującą kombinację nutraceutyków w bezpiecznych i skutecznych dawkach: olej rybi, hydrolizat kolagenu, glukozamina, siarczan chondroityny, omulek nowozelandzki, żywica kadzidłowca, diabelski pazur, ekstrakt z morwy, zielonej herbaty oraz wyciąg ze skórek z winogron.

Poszczególne nutraceutyki mają w większości różne mechanizmy działania, uważa się więc, że ich działanie jest synergistyczne. Jako że osteoartroza jest powiązana z nadwagą oraz zaawansowanym wiekiem, dieta powinna być niskoenergetyczna, niskobiałkowa, niskofos-

forowa oraz wzbogacona w L-karnitynę i witaminę E. Dodatek witaminy E zapobiega utlenianiu oleju rybiego w diecie terapeutycznej oraz ogranicza powstawanie wolnych rodników. Niska wartość energetyczna oraz wysoka zawartość L-karnityny pozytywnie wpływają na kontrolowanie masy ciała i otyłość. Niska zawartość białka zmniejsza obciążenie wątroby amoniakiem oraz nerek mocznikiem. Ograniczenie ilości fosforu zmniejsza ryzyko niewydolności nerek. Tabela 4 pokazuje właściwości nutraceutyków w optymalnej karmie dietetycznej. ◻

Piśmiennictwo

1. Anderson M.A., Slater M.R., Hammad T.A.: *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.
2. Aragan C.L., Hofmeister E.H., Budsberg S.C.: *Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs*. „J. Am. Vet. Med. Assoc.”, 2007, 230, 514-521.
3. Becci P.J., Hess F.G., Gallo M.A., Johnson W.D., Babish J.G.: *Subchronic feeding study of grape colour extract in Beagle dogs*. „Fd. Chem. Toxic.”, 1983, 21, 75-77.
4. Bertelli A.A., Ferrara F., Diana G., Fulgenzi A., Corsi M., Ponti W., Ferrero M.E., Bertelli A.: *Resveratrol, a natural stilbene in grapes and wine, enhances intraphagocytosis in human promonocytes: a co-factor in anti-inflammatory and anti-cancer chemopreventive activity*. „Int. J. Tissue. React.”, 1999, 21, 93-104.
5. Bierer T.L., Bui L.M.: *Improvement of arthritic signs in dogs fed green-lipped mussel (Perna canaliculus)*. „J. Nutr.”, 2002, 132, 1634S-1636S.
6. Brien S., Lewith G.T., McGregor G.: *Devil's Claw (Harpagophytum procubens) as a treatment for osteoarthritis: a review of efficacy and safety*. „J. Altern. Complement. Med.”, 2006, 12, 981-993.
7. Budsberg S.C., Bartges J.W.: *Nutrition and osteoarthritis in dogs: Does it help?*. „Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.”, 2006, 36, 1307-1323.
8. Bui L.M., Bierer T.L.: *Influence of green lipped mussels (Perna canaliculus) in alleviating signs of arthritis in dogs*. „Vet. Therapeutics”, 2003, 4, 397-407.
9. Canapp Jr. S.O., McLaughlin Jr. R.M., Hoskinson J.J., Roush J.K., Butine M.D.: *Scintigraphic evaluation of dogs with acute synovitis after treatment with glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate*. „Am. J. Vet. Res.”, 1999, 60: 1552-1557.
10. Conte A.: *Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulphate*. „Arzneim. Forsch”, 1995, 45, 918-925.
11. Curtis C.L., Hughes C.E., Flannery C.R., Caterson B.: *Omega-3 fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degeneration*. „J. Biol. Chem.”, 2000; 275, 721-724.

- 12. 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 disease as perceived by their owners.* „J. Nutr.”, 2002, 132, 1690-1691.
13. Elmali N., Baysal O., Harma A., Esenkaya I., Mizrak B.: *Effects of resveratrol in inflammatory arthritis.* „Inflammation”, 2006, 30, 1-6.
14. Elwood S., Whatling C.: *Grape toxicity in dogs.* „Vet. Rec.”, 2006, 158, 492.
15. Freeman L.M., Rush J.E., Kehayias J.J., Ross Jr. J.N., Meydani S.N., Brown D.J., Dolnikowski G.G., Marmor B.N., White M.E., Dinarelle C.A., Roubenoff R.: *Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure.* „J. Vet. Intern. Med.”, 1998, 12, 440-448.
16. German A.J.: *The growing problem of obesity in dogs.* „J. Nutr.”, 2006, 136, 1940S-1946S.
17. Gingerich D.A., Strobel J.D.: *Use of client-specific outcome measures to assess treatment effects in geriatric, arthritic dogs: Controlled clinical evaluation of a nutraceutical.* „Vet. Therapeutics”, 203, 4, 56-66.
18. Günther M., Laufer S., Schmidt P.C.: *High anti-inflammatory activity of harpagoside-enriched extracts obtained from solvent-modified super- and subcritical carbon dioxide extractions of the roots of Harpagophytum procumbens.* „Phytochem. Anal.”, 2006, 17, 1-7.
19. Haqqi T.M., Anthony D.D., Gupta S., Ahmad N., Lee M.S., Kumar G.K., Mukhtar H.: *Prevention of collagen-induced arthritis in mice by a polyphenolic fraction from green tea.* „Proc. Natl. Acad. Sci.”, 1999, 96, 4524-4529.
20. Henrotin Y., Sanchez C., Balligand M.: *Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: Present and future perspectives.* „Vet. J.”, 2005; 170: 113-123.
21. Impellizeri J.A., Tetrick M.A., Muir P.: *Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with osteoarthritis.* „J. Am. Vet. Med. Assoc.”, 2000, 216, 1089-1091.
22. Innes J.F., Fuller C.J., Grover E.R., Kelly A.L., Burn J.F.: *Randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study of P54FP for the treatment of dogs with osteoarthritis.* „Vet. Rec.”, 2003, 152, 457-460.
23. Johnson K.A., Hulse D.A., Hart R.C., 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.* „Osteoarthritis Cart.”, 2001, 9, 14-21.
24. Johnston S.A., Budsberg S.C.: *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis.* „Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.”, 1997; 27, 841-862.
25. Kavanagh K., Gelderman D.: *Oral glycosaminoglycans: A survey of responses.* „Aust. Vet. J.”, 1999; 77: 220-221.
26. Kealy R.D., Lawler D.F., Ballam J.M., Lust G., Smith G.K., Biery D.N., Olsson S.E.: *Five-year longitudinal study on limited food consumption and development of osteoarthritis in coxofemoral joints of dogs.* „J. Am. Vet. Med. Assoc.”, 1997, 210, 222-225.
27. Kealy R.D., Lawler D.F., Ballam J.M., Mantz S.L., Biery D.N., Greeley E.H., Lust G., Segre M., Smith G.K., Stowe H.D.: *Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs.* „J. Am. Vet. Med. Assoc.”, 2002; 220: 1315-1320.
28. Kim A.J., Park S.: *Mulberry extract supplements ameliorate the inflammation-related hematological parameters in carrageenan-induced arthritic rats.* „J. Med. Food”, 2006, 9, 431-435.
29. Korthäuer W., De la Torre J.: *Behandlung deformierender Arthropathien beim Diensthund mit einem neuen Glykosaminoglykanpräparat.* „Kleintierpraxis”, 1992, 37, 467-478.
30. Li W.G., Zhang X.Y., Wu Y.J., Tian X.: *Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds.* „Acta Pharmacol. Sin.”, 2001, 22, 1117-1120.
31. Lippello L., Hall D., Mankitt J.: *Collagen synthesis in normal osteoarthritic human cartilage.* „J. Clin. Invest.”, 1977, 59: 593-600.
32. 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 sulphate for the treatment of dogs with osteoarthritis.* „Vet. J.”, 2007, 174: 54-61.
33. Miller Jr. W.H., Scott D.W., Wellington J.R.: *Treatment of dogs with hip arthritis with a fatty acid supplement.* „Canine Practice”, 1992, 17 (6): 6-8.
34. Mlacnik E., Bockstahler B.A., Müller M., Tetrick M.A., Nap R.C., Zentek J.: *Effects of caloric restriction and a moderate or intense physiotherapy program for treatment of lameness in overweight dogs with osteoarthritis.* „J. Am. Vet. Med. Assoc.”, 2006, 229, 1756-1760.
35. Moreau M., Dupuis J., Bonneau N.H., Desnoyers M.: *Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis.* „Vet. Rec.”, 2003, 152, 323-329.
36. Moskowitz R.W.: *Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease.* „Semin. Arthritis Rheum.”, 2000, 30, 87-99.
37. Noda Y., Kaneyuki T., Mori A., Packer L.: *Antioxidant activities of pomegranate fruit extracts and its anthocyanidins: delphinidin, cyanidin, and pelargonidin.* „J. Agric. Food. Chem.”, 2002; 50, 166-171.
38. Oessner S., Adam M., Babel W., Seifert J.: *Oral administration of ¹⁴C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL).* „J. Nutr.”, 1999, 129, 1891-1895.
39. Poeckel D., Werz O.: *Boswellic acids: biological actions and molecular targets.* „Curr. Med. Chem.”, 2006, 13, 3359-3369.
40. Pollard B., Guilford W.G., Ankenbauer-Perkins K.L., Hedderley D.: *Clinical efficacy and tolerance of an extract of green-lipped mussel (Perna canaliculus) in dogs presumptively diagnosed with degenerative joint disease.* „N. Z. Vet. J.”, 2006, 54, 114-118.
41. Reichling J., Schmökel H., Fitz J., Bucher S., Saller R.: *Dietary support with Boswellia resin in canine inflammatory joint and spinal disease.* „Schweiz. Arch. Tierheilk.”, 2004, 146, 71-79.
42. Rossi A., Serraino I., Dugo P., Di Paola R., Mondello L., Genovese T., Morabito D., Dugo G., Sautebin L., Caputi A.P., Cuzzocrea S.: *Protective effects of anthocyanins from blackberry in a rat model of acute lung inflammation.* „Free. Radic. Res.”, 2003, 37, 891-900.
43. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G.: *Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate.* „Osteoarthr. Cartl.”, 1998, 6 (Suppl A), 14-21.
44. Schoenherr W.D.: *Fatty acids and evidence-based dietary management of canine osteoarthritis.* [W:] *Hill's European Symposium on Osteoarthritis and Joint Health.* Genova, April 25-27, 2005, pp 54-59.
45. Servet E., Biourge V., Marniquet P.: *Dietary intervention can improve clinical signs in osteoarthritic dogs.* „J. Nutr.”, 2006, 136, 1995S-1997S.
46. Shanmuganayagam D., Beahm M.R., Osman H.E., Krueger C.G., Reed J.D., Folts J.D.: *Grape seed and grape skin extracts elicit a greater antiplatelet effect when used in combination than when used individually in dogs and humans.* „J. Nutr.”, 2002, 132, 3592-3598.
47. Swezey R.R., Aldridge D.E., LeValley S.E., Crowell J.A., Hara Y., Green C.E.: *Absorption, tissue distribution and elimination of 4-[(3)h]-epigallocatechin gallate in beagle dogs.* „Int. J. Toxicol.”, 2003, 22, 187-193.
48. Tipoe G.L., Leung T.M., Hung M.W., Fung M.L.: *Green tea polyphenols as an anti-oxidant and anti-inflammatory agent for cardiovascular protection.* „Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets”, 2007, 7, 135-144.
49. Vaughn D.M., Reinhart G.A., Swaim S.F., Lauten S.D., Garner C.A., Boudreaux M.K., Spano J.S., Hoffman C.E., Conner B.: *Evaluation of effects of dietary n-6 to n-3 fatty acid ratios on leukotriene B synthesis in dog skin and neutrophils.* „Vet. Dermatol.”, 1994, 5, 163-173.
50. Wegener T.: *Degenerative diseases of the musculoskeletal system – overview of current clinical studies of Devil's Claw (Harpagophytum radix).* „Wien. Med. Wochenschr.”, 2002, 152, 389-392.
51. Weide N.: *Der Einsatz von Gelatinehydrolysat bei klimisch-orthopädisch gesunden Hunden und Hunden mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparats.* PhD thesis. Tierärztliche Hochschule Hannover, 2004.
52. Wynn S.G.: *Feed my hips: Nutraceutical and herbal adjuncts for the treatment of osteoarthritis (2007).* www.viim.org/research/articles/osteoarthritis.asp?article=osteoarthritis.

prof. Anton C. Beynen
Rajamangala University of Technology
Isan Sakon Nakhon
Tajlandia