

# Avosol



ett kosttillskott mot artros

av

Ingemar Joelsson

Malmö 2004

## Avosol

Avosol innehåller en blandning av de icke-förtvålbara fraktionerna av fett från avokado och soja. Vissa fettsubstanter som steroler och fett-alkoholer bildar inte tvål när fett kokas med natriumhydroxid. Dessa fetter kallas därför fettets/oljans oförtvålbara fraktion.

Förhållandet mellan avokadoolja och sojaolja är 1:2. Den rekommenderade dagliga dosen innehåller 300 mg Avocado Soybean Unsaponifiables (ASU). Avosol verkar genom att balansera de nedbrytande och uppbyggande processerna i ledbrösket.

## Avokado

Avokadoträdet växer vilt i Mexico, Västindien och Guatemala. Det odlas i Kalifornien och i Dominikanska republiken, i Sydafrika och i Israel. Traditionenligt har man använt avokadons mosade kött som skydd mot sol och blåst. Fruktköttet innehåller vanligen runt 15% olja. Oljan pressas ur det torkade fruktköttet. Den innehåller de fettlösliga ämnena lecitin, E-vitamin, betakaroten och pantotensyra. Förutom 5-10% oförtvålbara fetter och steroler innehåller oljan 15% mättade fettsyror (myrinsyra, palmitinsyra och stearinsyra) och upp till 70% enkelomättade fettsyror (främst omega-9 familjens oljesyra). De fleromättade fettsyrorna ligger runt 15% och innefattar framför allt omega-6 familjens linolsyra.

## Soja

Soja är en buskartad ört. Frukten är en böjd, hårig, brun balja med 2-5 rum med ett ärtlikt frö (sojabönan) i varje. Bönorna kan ha olika färg, svarta, bruna, röda, gröna och gula. Vilda former av soja växer fortfarande i Kina, för övrigt finns soja bara odlad och förädlad, den klarar sig även i tropiska områden. Över 1000 sorter finns i odling.

USA producerar 75% av världens soja, Europa producerar 20% och Asien 5%. Den svenska importen kommer nästan helt från USA och Kanada. Soja är den mest genmanipulerade av alla grödor.

Sojaolja utvinnes genom pressning av soja-frön och består av glycerider av linolsyra (50%), oljesyra (30%), alfa-linolensyra (7%) och mättade fettsyror (13%). Sojabönan används bland annat för utvinning av stigmasterol (finns i den oförtvålbara fraktionen), som är utgångssubstans vid farmaceutisk steroid-hormon-produktion.

## Användningsområde

Effekt av Avosol (Avocado Soybean Unsaponifiables, ASU) vid artros har testats i 4 kliniska studier, i djurförsök och i laboratoriearbeten. En trolig verkningsmekanism är diskuterad i de prekliniska arbetena. Nyligen har ett par review-artiklar publicerats.

## Artros

Artros (ofta benämnd "osteoarthritis", ibland "osteoarthritis") är en sjukdom med långsamt förlopp och växlande perioder med förbättring och försämring.

Artros kan leda till total förstöring av en led med behov av operation och ersättning av leden med konstgjort material, en protes.

För de flesta patienter med artros blir operativ behandling dock aldrig nödvändig – besvären kan oftast behandlas på annat sätt.

## Artros – ingen enhetlig sjukdom

Artros är en sjukdom i lederna som karakteriseras av en obalans mellan uppbyggnad och nedbrytning av komponenter i ledbrösket. Samtidigt sker en ombyggnad av benet under brosklagret.

Artros är inte en enhetlig sjukdom utan snarare ett gemensamt slutstadium för olika sjukliga processer, som kan initieras av skilda orsaker.

De viktigaste symtomen vid artros är ledsmärta, stelhet och inskränkt rörlighet. Detta leder till nedsatt funktion och handikapp. Vid långt framskriden sjukdom visar röntgenundersökning typiska tecken i form av bl a minskad ledspalt och osteofyter (en osteofyt är ett litet benutskott från en ledyttekant). Dessa förändringar i leden, som är synliga vid röntgenundersökning, orsakas av att ledbrösket förstörs.

Det finns ännu ingen behandling som bevisligen kan bromsa artrosens fortskridande – ett intensivt forskningsarbete bedrivs för att försöka hitta bromsmediciner. Man prövar också fysikaliska behandlingsmetoder, som kan minska smärtan och bidra till att bibehålla eller förbättra patientens led-funktion.

## Läkemedel vid artros

Artros-processen karakteriseras till stor del av nedbrytning av ledbrösk. Mot detta finns det inte några effektiva registrerade läkemedel. Symtomlindring har sålunda varit och är fortfarande huvudinriktningen för läkemedelsbehandlingen. Minskad smärta och stelhet står i fokus för terapin. Det innebär att läkemedel med smärtlindrande (analgetisk), och i viss mån antiinflammatorisk, effekt är de som huvudsakligen används.

Studier har visat att det finns en inflammatorisk komponent i artrosprocessen, åtminstone i vissa faser av sjukdomsutvecklingen och hos vissa patienter. Inflammation avspeglas bl a i förhöjda värden av CRP (C-reaktivt protein, bestämning av CRP ersätter den tidigare "sänkan") och kan ibland ses kliniskt i form av svullnad, rodnad och vätskeutgjutning i lederna. En ökad förståelse för den inflammatoriska processen kan ha betydelse för den framtida farmakologiska artros-behandlingens inriktning.

## Metoder vägs mot varandra

Vid all behandling av sjukdom är det viktigt att definiera behandlingens syfte. Om man utgår från smärta, stelhet och nedsatt funktion som huvudproblem vid artros, gäller det att undersöka vilka metoder som har den bästa effekten.

Det finns tydliga tecken på att icke-farmakologiska metoder, t ex sjukgymnastik och träning, kan ha lika stora

eller större och mer långvariga effekter på smärta och stelhet än vad läkemedel har.

Vid val av artrosbehandling bör man också väga in riskerna av långtidsbehandling med exempelvis COX-hämmare (hämmare av cyclooxygenaser, enzym som deltar i omvandlingen av omättade fettsyror till prostaglandiner och tromboxaner) jämfört med andra metoder med likartad effekt men med en annan biverkningsprofil.

Det är också värt att notera vilken grad av effekt man kan förvänta sig av olika behandlingar. Kostnader och hälsoekonomiska aspekter är viktiga i dagens sjukvård.

## Viktigt utvärdera terapin

Eftersom besvären vid artros oftast är mycket långvariga är det viktigt att redan från början vara inställd på att behandlingen kommer att bli aktuell under lång tid. För att kunna utvärdera dess verkan krävs att effekten kan mätas. Vanligast är att läkaren och/eller patienten noterar hur nöjd man är med behandlingen. Detta ger dock svårigheter på många olika plan, eftersom en mångfald av faktorer inverkar. En viss standardisering i form av notering på en ”visuell analog skala” (VAS) förenklar jämförelsen mellan olika terapier och mellan olika undersökare.

Om man önskar mer fyllig information finns idag utvärderade frågeformulär för patienten att fylla i. WOMAC (Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index) är ett exempel på sådant formulär. Med sin tredelade form ger det poäng som avspeglar graden av smärta, stelhet och funktion i vardagliga aktiviteter. Mer komplexa frågeformulär eller tids- och resurskrävande test av muskelstyrka eller funktion har vanligtvis ingen plats i den dagliga kliniska verksamheten.

## Paracetamol förstahandsval

Flera kliniska studier och omfattande klinisk erfarenhet har visat att paracetamol i fulldos (3–4 g/dag) kan ge symtomlindring jämförbar med den av COX-hämmare. Detta är bakgrunden till de rekommendationer, som anger paracetamol som förstahandsval vid artros. NSAID/COX-hämmare rekommenderas ensamt eller som tillägg för de patienter hos vilka paracetamol inte ger tillräcklig effekt. Medlen bör i första hand användas vid behov. I de europeiska riktlinjerna rekommenderas paracetamol före COX-hämmare.

Paracetamol har en betydligt mer gynnsam biverkningsprofil än NSAID/COX-hämmare, men man bör observera riskerna för allvarlig leverskada vid alkoholism samt för patienter som behandlas med enzyminducerande läkemedel, t ex vissa antiiepileptika.

## God effekt av NSAID/COX-hämmare

Tidigt konstaterade man att acetylsalicylsyra (ASA) hade god effekt på smärta och stelhet i lederna. Mekanismerna bakom detta är hämning av enzymerna cyklooxygenas 1 och 2 (COX-1 och COX-2), därav benämningen COX-hämmare för ASA och andra NSAID. Dessa medel hämmar framför allt prostaglandinsyntesen. Det var därför logiskt att för nya NSAID/COX-hämmare genomföra

kliniska prövningar på deras smärtlindrande effekt vid symtomgivande artros, framför allt i höft- och knäleder. Eftersom så stora grupper av befolkningen är drabbade har detta också haft marknadsmässiga aspekter. I stort sett alla i Sverige idag registrerade COX-hämmare har ”smärta vid artros” som en behandlingsindikation. Ett vanligt preparat är Diklofenak.

Dokumentationen för användningen av COX-hämmare i smärtlindrande syfte vid symtomgivande artros är god. I aktuella europeiska riktlinjer för behandling av artros i knäleden kommer dock träning och paracetamol före NSAID/COX-hämmare.

COX-2-selektiva hämmare (coxiber, vanligt preparat är Celebra) har ingen dokumenterat annorlunda effekt på artrossmärthan (varken bättre eller sämre) än övriga COX-hämmare och rekommenderas således främst till patienter med risk för magsår. För övriga personer som löper risk att drabbas av komplikationer associerade med NSAID/COX-hämmarbehandling (t ex njurproblem, förhöjt blodtryck, hjärtsvikt) erbjuder coxiberna inga dokumenterade fördelar.

## Strukturpåverkande läkemedel

Långsamt verkande, strukturpåverkande läkemedel har på senare tid prövats i ökande omfattning. Begreppet introducerades redan 1994 (symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis, SYSADOA:s). Med ökande bevis för deras verkan har ordet ”symptomatic” ändrats till ”structure modulating”.

Till ”structure modulating slow-acting drugs in osteoarthritis” räknas i dag (i bokstavsordning) avocado/soybean unsaponifiables (ASU), diacerein (DIA), glukosaminsulfat och kondroitinsulfat (CS).

De *symtomlindrande* medlen mot osteoartros har en snabbt insättande verkan, som dock också avklingar snabbt. De *struktur-modulerande* medlen har en långsamt insättande effekt som kvarstår under lång tid.

## Kliniska studier med AVOSOL (ASU)

### 1. Blotman F, Maheu E, Wulwik A, Caspard H, Lopez A.

*Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.*

Rev Rhum Mal Osteoartic (Engl. Ed.) 1997; 64:12, 825-834.

En av anledningarna att ge ”struktur-förändrande, långsamt-verkande” läkemedel vid artros är att därmed minska behovet av mediciner med en mindre gynnsam biverkningsprofil, nämligen smärtstillande medel och NSAID:s.

Författarna genomförde en tre månader lång prospektiv, randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad (parallella grupper) studie med syfte att bedöma effekten av Avosol. Det primära måttet på effekt var minskad förbrukning av NSAID:s.

Patienter med röntgenologiskt verifierad artros i knä eller höft och med daglig smärta, som hade krävt NSAID-preparat under mer än tre månader (VAS > 25 mm, Lequesne's index > 4) utvaldes och gavs antingen Avosol (300 mg per dag) eller placebo under tre månader (90 dagar). Under de första 45 dagarna gavs också ett NSAID-preparat.

Det primära måttet på effekt var det minskade behovet att ta detta preparat (antal patienter som "took back" NSAID). De sekundära måtten var dels den totala mängden NSAID-preparat som behövdes och dels uppskattningen av smärta och funktion ("overall ratings" av såväl patient som läkare) samt smärtuppskattning med VAS och Lequesne's funktionella index. (LFI mäter 10 parametrar på en skala mellan 0-24 i avseende på smärta/obehag under olika omständigheter, maximal gångsträcka samt dagliga aktiviteter).

163 patienter deltog, 80 i Avosol-gruppen och 83 i placebogruppen. Medelåldern var 63 år. 101 patienter hade knäleds-artros och 62 hade höftledsartros.

Vid utvärderingen på 45:e dagen var antalet patienter som behövde NSAID-preparat mindre i Avosol-gruppen än i placebo-gruppen. Efter den 54:e dagen var tiden utan NSAID-preparat kortare i placebogruppen än i Avosol-gruppen.

Måttet på funktion (functional index) visade en signifikant högre grad av förbättring i Avosol-gruppen än i placebo-gruppen. Totaluppskattningen gjord av patienten var signifikant bättre i Avosol-gruppen än i placebogruppen. Smärt-index visade ingen skillnad. Biverkningsfrekvensen (det rörde sig om mag-tarm-besvär) var lika i båda grupperna.

## **2. Maheu E, Mazieres B, Valat JP, Loyau G, Le Loet X, Bourgeois P, Grouin JM, Rozenberg S.**

*Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect.*

Arthritis Rheum 1998;41(1):81-91.

Syftet med undersökningen var att studera effektivitet och säkerhet med Avosol hos patienter med artros i höft eller knä, speciellt att studera eventuell kvardröjande effekt efter avslutad behandling.

164 patienter med smärtsam artros i knäled (114) och höftled (50) rekryterades för en prospektiv, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad (parallella grupper), multicenter-studie med en 6 månader lång behandlingsperiod och en 2 månaders uppföljningsperiod.

Effekt mättes genom att registrera funktionsförbättring, Lequesne's funktionella index, förändrad smärtbild (smärta på 100 mm VAS-skala) och allmänt handikapp (enligt 100 mm VAS).

85 patienter fick Avosol, 300 mg per dag, och 79 fick placebo. 144 patienter kunde utvärderas efter 6 månader (75 i ASU-gruppen och 69 i placebogruppen).

Funktionen (mätt med LFI) förbättrades med statistisk signifikans i ASU-gruppen. Smärtan minskade också signifikant i ASU-gruppen (färre patienter behövde

NSAID) - liksom det allmänna handikappet. Effekten var mer uttalad vid höftledsartros än vid knäledsartros. En kvarstående effekt i samtliga parametrar noterades under 8-månaders-uppföljningen, 2 månader efter avslutad behandling.

## **3. Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, Henrotin Y, Reginster JY.**

*Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study.*

Scand J Rheumatol 2001;30(4):242-7.

260 öppenvårdspatienter i åldern 45-80 år av båda könen och med diagnostiserad, symptomgivande (smärta VAS > 30 mm, LFI mellan 4 och 12) knäledsartros i minst 3 månader, inkluderades till en 3 månaders multicenter, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie med 3 parallella grupper, 300 mg resp 600 mg ASU dagligen eller placebo. Alla hade haft en daglig förbrukning av smärtstillande eller antiinflammatoriska (NSAID:s) medel motsvarande 90-110 mg diklofenak under de senaste 15 dagarna före inklusionen (referensperiod). Denna dos hölls sedan oförändrad under studiens första 30 dagar och anpassades efter behov under studiens andra och tredje månader. Primär effektparameter var intag av smärtstillande eller antiinflammatoriska läkemedel under dagarna 30-90 (omräknat till ekvivalent mängd diklofenak). Därutöver bestämdes smärta (mätt med VAS), funktionsindex (LFI) och en allmän (global) värdering av effekten av såväl patient som läkare.

Ingen statistisk skillnad avseende gruppernas samsättning eller deras grad av artros fanns vid studiens början - med undantag för patienternas vikt. Med ett dubbelblint förfarande fick en grupp (86 patienter) 300 mg Avosol, en grupp (86 patienter) 600 mg Avosol och en grupp (88 patienter) placebo. 35 patienter avbröt studien och 54 patienter avvek från studiens upplägg, varför 206 patienter återstod för analys enligt protokollet (65/Avosol 300 mg; 69/Avosol 600 mg och 72 placebo).

En statistisk säkerställd skillnad uppmättes för alla mätparametrarna till förmån för de båda Avosol-grupperna jämfört med placebo. Ingen signifikant skillnad uppmättes för läkemedelsförbrukningen under dag 30-60 eller dag 60-90 mellan de båda Avosol-grupperna. I båda fallen var effekten statistiskt signifikant bättre än placebo. Båda grupperna hade också ett signifikant större antal patienter, vars läkemedelskonsumtion dag 30-90 reducerades med minst 50% av referensperiodens konsumtion jämfört med placebo. På samma sätt var antalet dagar som krävde samtidig behandling med läkemedel mindre i Avosol-grupperna än i placebogruppen. Inte heller här fanns någon skillnad mellan de två ASU-dosgrupperna.

Från andra månadens behandling och framåt (dag 60-90) visades en statistisk förbättring för effektparametrarna smärta och Lequesne's index i båda ASU-grupperna jämfört med placebo, ingen skillnad förelåg mellan dosen 300 mg/dag och 600 mg/dag.

Alla tre grupperna uppvisade ett likartat biverkningsmönster, där milda gastrointestinala besvär var det dominerande besväret.

Författarna sammanfattar att 300 mg Avosol ger samma effekt som 600 mg. 300 mg per dag Avosol synes därför vara den lämpligaste dagsdosen.

#### 4. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL.

*Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip.*

Arthritis Rheum. 2002;47(1):50-8.

163 patienter, med regelbundet smärtsam höftartros i minst 6 månader, ingick i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie, som pågick under 2 år. Primärt effektkriterium var en minskning av ledens spaltbredd, mätt med röntgen av höften framifrån i stående ställning. Sekundära effektparametrar var Lequesne's funktionsindex (LFI, ett funktionsindex, som sammanväger smärta och obehag under olika omständigheter, maximal gångsträcka och dagliga aktiviteter), smärta mätt med VAS, förbrukning av smärtlindrande medel samt patienternas och läkarnas allmänna bedömning av tillståndet.

108 patienter (72 män, 36 kvinnor, medelålder 64 år) kunde utvärderas radiologiskt efter 2 års behandling med ASU (55 pat.) eller placebo (53 pat.). Vid en övergripande jämförelse fann man ingen skillnad i ledens spaltbredd mellan grupperna. När patientmaterialet emellertid delades in i undergrupper, baserade på sjukdomens svårighetsgrad, uppvisade den mest angripna gruppen en markant mindre minskning av ledens spaltbredd jämfört med motsvarande undergrupp bland de placebo-behandlade. Skillnaden var statistiskt säkerställd. För övriga parametrar visades ingen statistisk skillnad mellan grupperna.

Författarna konkluderar att Avosol *kan ha* en strukturell effekt vid artros-sjukdom. Man efterlyser dock resultat av en större placebokontrollerad studie på höftledsartros.

#### 5. Mauviel A, Daireux M, Hartmann DJ, Galera P, Loyau G, Pujol JP.

*Effets des insaponifiables d'avocat et de soja (PLAS) sur la production de collagène par des cultures de synoviocytes, chondrocytes articulaires et fibroblasts dermiques.*

Rev Rhem Mal Ostéoartic 1998;56:207-11.

#### 6. Mauviel A, Loyau G, Pujol JP.

*Effet des insaponifiables d'avocat/soja (Piasclédine) sur l'activité collagenolytique de cultures de synoviocytes rhumatides humains et de chondrocytes articulaires de lapin traités par l'interleukine.*

Rev Rhum Mal Ostéoartic 1991;58:241-5.

#### 7. Henrotin YE, Labasse A, Zheng SX et al.

*Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on human articular chondrocytes metabolism.*

Clin Rheumatol 1998;17:31-9.

En experimentell laboratoriestudie för att klargöra effekten av Avosol på kondrocyter i odlingsmedium.

Författarna konkluderar att Avosol inhiberar den stimulerande verkan av IL-1-beta på stromelysin, på IL-6, IL-8 och prostaglandin E2 produktionen. Avosol reduce-

rar IL-1-beta stimulerad kollagenas syntes.

#### 8. Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, Galera P, Guillou GB, Pujol JP.

*Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta1 and beta2 in cultured articular chondrocytes.*

Arthritis Rheum 1999;42(1):148-56.

En experimentell laboratoriestudie med odlade celler från ledbrosk (kondrocyter). Författarna drar slutsatsen att Avosol stimulerar uppbyggnad av broskvävnadens matrix, en gel uppbyggd av speciella protein-kolhydrat-komplex, genom att påverka tillväxtfaktorer, TGF-beta, i broskcellerna. Avosol ökar också produktionen av "plasminogen-aktivator-inhibitor-1" (PAI-1), vilket har betydelse för att hindra brosknedbrytningen.

#### 9. Mazières B, Tempesta C, Tiechard M, Vaquier G.

*Pathologic and biochemical effects of a lipidic avocado and soya extract on an experimental post-contusive model of OA.*

Osteoarth Cart 1:46.

#### 10. Cake MA, Read RA, Guillou B, Ghosh P.

*Modification of articular cartilage and subchondral bone pathology in an ovine meniscectomy model of osteoarthritis by avocado and soya unsaponifiables (ASU).*

Osteoarthritis Cartilage 2000;8(6):404-11.

En experimentell in vivo studie på får. Knäledsartros inducerades genom menisk-ektomi. En opererad grupp fick Avosol, en fick placebo. Man hade dessutom en icke-opererad kontrollgrupp. Kontrollundersökningar gjordes med histologisk teknik på snitt från lårbens-kondylerna och underbenets ledyta. Man finner att Avosol har en signifikant skyddseffekt på ledbrosket.

#### 11. Khayyal MT, El-Ghazaly M.

*The possible "chondro-protective" effect of the unsaponifiable constituents of avocado and soy in vitro.*

Drugs Exp Clin Res 1998;24:41-50.

### Kommentarer

Under åren från 1977 och fram till juli månad 2004 finns 4 kliniska studier publicerade. Därtill kommer några laboratorieförsök, ett par djurexperimentella studier och några review-artiklar.

Två av de kliniska studierna pågick under 3 månader, en under 6 månader och en under 2 år (Lequesne, se nedan).

I huvudsak bildade man sig en uppfattning om ledfunktionen och graden av smärta. Man noterade det nödvändiga intaget av smärtstillande och NSAID-preparat. Tre av studierna har också gjort allmänna uppskattningar av smärta respektive funktionalitet. Samtliga studier var dubbelblinda med parallell placebogrupp. Någon "cross-over-studie" har inte publicerats. I de tre studierna, vilka varade upp till 6 månader, var ett intag av 300 mg Avosol

per dag förenade med bättre funktion, mindre smärta och ett mindre behov av NSAID-preparat. I en av studierna användes två olika doser av Avosol. Effekten av Avosol var inte dosberoende.

En av studierna skiljer sig från de tre nu nämnda. Dess primära mål var att mäta reduktionen i ledspaltens vidd under en två-årig observationstid hos en grupp patienter med Avosol-medicinering i jämförelse med en placebo-grupp. Studiens sekundära mål var att uppskatta förändringar i funktion, smärta och behov av NSAID-preparat under det första av de två observationsåren.

Vid en analys av det totala materialet fann man för den primära parametern ingen skillnad, ledspaltens vidd minskade lika mycket hos Avosol-gruppen som hos placebo-gruppen under två-årsperioden. Man delade därför materialet (Avosol-gruppen såväl som placebo-gruppen) i två undergrupper, en med en ledspalt vidare än medianvidden och en med en ledspalt mindre än medianvidden vid första undersökningstillfället. När man så jämförde ”de mest drabbade” patienterna i Avosol- och placebo-grupp fann man att ledspalten hade krympt statistiskt signifikant mer i placebo-gruppen än i Avosol-gruppen. Man drar slutsatsen att Avosol *kan ha* en strukturell inverkan på ledbrusket. Man efterlyser en kontrollerad studie med fler patienter och pågående under längre tid, artrosutveckling är långvarig.

I denna samma studie undersökte man funktionsändring, smärta och behov av tilläggsmedicin efter de första 12 månaderna. Det förelåg inte någon skillnad mellan behandlingsgrupp och placebo-grupp.

I experimentella studier har ASU visat hämmande effekt på det skadliga interleukin-1 (IL-1) och samtidig stimulerande effekt på collagen-syntesen, studien rörde odlade broskceller (ref. 5). I en liknande studie visade samma författare återigen en hämmande effekt på interleukin-1 effekt på synovial-celler, fortfarande odlingsförsök (ref. 6).

ASU har också visat utökade hämmande effekter, nämligen på IL-1-beta, IL-6, IL-8 och prostaglandin E-2 (ref. 7).

ASU synes också ha anabola effekter, det stimulerar ”transforming-growth-factor beta-1” (TGF-B-1) (ref. 8).

De experimentella studierna refererar alla till svårbegripliga förkortningar och akronymer respektive specifika

beteckningar inom de cellulära och immunologiska systemen. Följande beskrivning kan förhoppningsvis göra de experimentella resultaten mer begripliga:

Broskvävnad kan i princip liknas vid en vattenbildande gel, uppbyggd av speciella proteiner (proteoglukaner), bildade av broskceller (kondrocyter). Liksom hos andra stödjevävnader sker en långsam, kontinuerlig ombyggnad av broskvävnad genom ombildning (nedbrytning och återuppbyggnad) av brosket. Nedbrytningen av broskvävnaden, utförs av vissa proteinspjälkande enzymer, som bildas av brosk-celler och andra näraliggande celler. En signalsubstans från immunsystemet (interleukin 1-beta) stimulerar i broskvävnaden bildningen av sådana protein-nedbrytande enzymer och motverkar nybildning av ny broskvävnad. IL-1-beta stimulerar också bildning av lokalt bildade inflammatoriska signalsubstanser (IL-6, IL-8, macrofage inflammatory protein, m fl).

Uppbyggnad av broskvävnadens proteinsklett (proteoglukaner) stimuleras av vissa tillväxtfaktorer, bl a transforming growth factor beta-1.

För ytterligare information och klarläggande, se skriften ”Artros”, Scientific Multimedia & Communication, Malmö, 2004 (ISBN 91-88878-17-1).

I djurförsök förhindrade ASU uppkomsten av broskskador i en studie på kanin med knä-leds-trauma (ref. 9). Liknande effekt visades i försök på får: ASU hade en skyddseffekt på brosket i knäleden och reducerade sklerosutveckling i det brosknära benet (ref. 10). I en ytterligare djurstudie reducerade ASU degenerativa förändringar på ledbrusk från råttan, implanterat på möss (ref. 11).

## Sammanfattning

Prekliniska data stöder möjligheten att ASU har en positiv effekt på broskmetabolismen och därmed skulle kunna utgöra grund för en struktur-omvandlande medicinering förhindrande artros-utveckling.

Resultaten från kliniska kort-tidsstudier (513 patienter under upp till 6 månader) och från laborieförsök och djurförsök påkallar större studier under lång tid. Detta särskilt med tanke på att kliniska parametrar som funktionsindex och smärtindex inte visade någon skillnad mellan ASU-grupp och placebo-grupp efter ett år i en 2 årsstudie, vars primära mål var att studera fortskridande av ledbruskets degeneration.

## Tabellarisk uppställning av data från de fyra kliniska studierna

Författare, år	Design	Antal	Diagnos	Behandling	Parameter	Resultat	Kommentar
Blotman, 1997	2 grp	163	Knä/höft	300 mg ASU/ placebo 3 mån	Behov av NSAID	ASU bättre än placebo	Allmän "rating", funktionellt index: ASU bättre. Smärta: ingen skillnad.
Maheu, 1998	2 grp	144	Knä/höft	300 mg ASU/ placebo 6 mån	Lequesne's funktionella index	ASU bättre än placebo	"Global assessment", smärta, funktion, NSAID-behov: ASU bättre
Appelboom, 2001	3 grp	206	Knä	300 mg och 600 Mg ASU, placebo 3 mån	Behov av NSAID	ASU bättre. Ingen dosskillnad	Lequesne's index, smärta: ASU bättre.
Lequesne, 2002	2 grp	108	Höft	300 mg ASU/ placebo 2 år	Vidd av ledspalt (JSW)	ASU bättre endast för mest drabbade	Lequesne's index, smärta, NSAID-behov, "global assessment", ingen skillnad.

## Referenser

- Blotman F, Maheu E, Wulwik A, Caspard H, Lopez A. Efficacy and safety of Avocado/Soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Rhum Mal Osteoartic (Engl. Ed.)* 1997; 64:12, 825-834.
- Maheu E, Mazieres B, Valat JP, Loyau G, Le Loet X, Bourgeois P, Grouin JM, Rozenberg S. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum* 1998;4:81-91.
- Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, Henrotin Y, Reginster JY. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol* 2001;30:242-7.
- Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 2002;47:50-8.
- Mauviel A, Daireux M, Hartmann DJ, Galera P, Loyau G, Pujol JP. Effets des insaponifiables d'avocat et de soja (PIAS) sur la production de collagène par des cultures de synoviocytes, chondrocytes articulaires et fibroblasts dermiques. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1998;56:207-11.
- Mauviel A, Loyau G, Pujol JP. Effet des insaponifiables d'avocat/soja (Piascledine) sur l'activité collagenolytique de cultures de synoviocytes rhumatis humains et de chondrocytes articulaires de lapin traités par l'interleukine. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991;58:241-5.
- Henrotin Y, Labasse A, Zheng SX et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on human articular chondrocytes metabolism. *Clin Rheumatol* 1998;17:31-9.
- Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, Galera P, Guillou GB, Pujol JP. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta1 and beta2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999;42:148-56.
- Mazières B, Tempesta C, Tiechard M, Vaguier G. Pathologic and biochemical effects of a lipidic avocado and soya extract on an experimental post-traumatic model of OA. *Osteoarth Cart* 1:46.
- Cake MA, Read RA, Guillou B, Ghosh P. Modification of articular cartilage and subchondral bone pathology in an ovine meniscectomy model of osteoarthritis by avocado and soya unsaponifiables (ASU). *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:404-11.
- Khayyal MT, El-Ghazaly M. The possible "chondro-protective" effect of the unsaponifiable constituents of avocado and soy in vitro. *Drugs Exp Clin Res* 1998;24:41-50.



## **Scientific**

Multimedia & Communication AB

ISBN 91-88878-18-X