

# Ensayo clínico del uso de los insaponificables de palta/soya en el manejo de la osteoartrosis de rodilla

FELIPE BECERRA-ROJAS<sup>1</sup>, DAVID LEÓN-FLORES<sup>2</sup>, ARIEL SALINAS<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y tolerancia de los insaponificables de palta/soya (IPS) en el tratamiento de los pacientes con osteoartrosis (OA) de rodilla, diagnosticada según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). **Métodos:** Se evaluaron 51 pacientes que recibieron tratamiento con IPS 300 mg durante seis meses. Las evaluaciones incluyeron el uso de la escala visual análoga del dolor de Huskison (VAS) para: dolor al caminar, dolor al levantarse de una silla, y dolor nocturno. Además escala de Likert para dolor a la palpación de rodilla, autoevaluación del paciente y evaluación global del médico. Finalmente el consumo concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos. **Resultados:** 51 pacientes iniciaron el estudio y 50 pacientes completaron el estudio. El dolor en todas las formas evaluadas disminuyó significativamente desde el tercer mes con respecto al basal. Igualmente el consumo de AINE disminuyó en un 55% en los pacientes evaluados. Un solo paciente se tuvo que retirar del estudio entre el quinto y sexto mes debido a rash dérmico medicamentoso que los investigadores no pudieron atribuir al uso de IPS o piroxicam que simultáneamente tomaba la paciente. El rash desapareció a los 7 días de suspender los medicamentos. **Conclusión:** En seis meses de tratamiento, los IPS mejoraron significativamente el dolor producido por la osteoartrosis de rodilla. También disminuyeron el consumo de AINE y analgésicos, desde el tercer mes del tratamiento. Estos resultados se mantuvieron hasta el final de los seis meses.

**Palabras clave:** Osteoartrosis; Insaponificables de palta y soya; Dolor.

## INTRODUCCIÓN

La osteoartrosis (OA) de rodilla es una enfermedad articular caracterizada por una lenta y progresiva degeneración y desintegración del cartílago articular, con la aparición gradual de dolor, rigidez y limitación del rango de movimientos.<sup>(1)</sup>

La OA es muy frecuente, se considera que más del 75% de las personas mayores de 70 años tiene evidencia radiográfica de OA. Sin embargo, son conocidas las inconsistencias entre los hallazgos radiológicos y clínicos: solo el 50% de las personas con evidencia radiológica de OA tiene síntomas clínicos. Por esta razón, muchas veces, resulta difícil atribuir el dolor a la OA o a otra patología de rodilla.<sup>(2)</sup>

Se ha implicado una serie de factores relacionados con la patogénesis de la OA de la rodilla: aspectos genéticos, trauma-

tismos previos en la articulación de la rodilla, inflamación crónica o aguda recurrente, ejercicio exagerado, sobrepeso u obesidad, anormalidades metabólicas y/o bioquímicas. Sin embargo, los investigadores han sugerido que se trata de una OA primaria de rodilla cuando existe una falla del condrocito para mantener la homeostasis normal ante las fuerzas físicas y biomecánicas. La biomecánica del condrocito falla, originando la ruptura y degradación del cartílago. Cuando este cartílago está ausente de la superficie articular el tejido óseo subyacente es sujeto de gran estrés local. La ley de Wolf predice un remodelamiento óseo produciéndose la esclerosis subcondral y los osteofitos.<sup>(3)</sup>

La superficie del cartílago articular es avascular, aneural, hipocelular y no tiene linfáticos. El cartílago está compuesto por condrocitos dentro de una matriz extracelular. Los condrocitos son células metabólicamente muy activas que producen colágeno y proteoglicanos. Una falla primaria del condrocito de los pacientes con OA sugiere una alteración de tipo fenotípico, ya que metabólicamente son diferentes que los condrocitos de los pacientes sin OA.

1. Médico Reumatólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins EsSalud. Profesor de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
2. Médico Reumatólogo del Hospital Militar Central, Lima, Perú. Ex Presidente de la Sociedad Peruana de Reumatología.
3. Médico Reumatólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal, EsSalud.



Aunque hay muchos factores precipitantes diferentes de la OA, finalmente los cambios bioquímicos que se producen son los mismos y ocurren a nivel del colágeno tipo II y los proteoglicanos. Al reblandecimiento del cartílago le sigue un fenómeno reactivo del hueso subcondral con crecimiento de osteofitos en los márgenes articulares y fibrosis capsular.<sup>(4)</sup>

### Manejo de la OA de la rodilla

La clave del manejo de la OA es un diagnóstico acertado. La OA de rodilla tiene un largo período asintomático y hay poca justificación para iniciar un tratamiento en esta etapa. Cuando el diagnóstico de OA es seguro, las decisiones de manejo son realizadas en base al dolor del paciente, el discomfort, el nivel de discapacidad y, algunas veces, la extensión del daño articular.

La OA es una enfermedad crónica con episodios intermitentes de exacerbación y empeoramiento que a menudo se resuelven sin intervención alguna. La historia natural de la OA hace difícil demostrar en los estudios clínicos una diferencia significativa entre una droga bajo investigación y un placebo. Además, no hay parámetros estandarizados para medir la progresión radiológica o histológica de la enfermedad.

Las medidas generales incluyen:

- Disminuir el estrés y la sobrecarga en las rodillas
- Propiciar un alineamiento biomecánico articular adecuado.
- Fortalecimiento de las estructuras periarticulares: músculos, ligamentos cápsula articular y tendones
- Evitar el sobre esfuerzo innecesario y aquí se incluye el bajar de peso si existiera el sobrepeso o la obesidad.

Las medidas farmacológicas incluyen:

- Uso de analgésicos, como sintomáticos
- Uso de antiinflamatorios no esteroideos, como sintomáticos
- Uso de corticoides intraarticulares como sintomático.
- Uso de drogas modificadoras de la estructura del cartílago articular (previniendo el daño, retardando o estabilizando su progresión).

Otras medidas incluyen:

- Terapia física y rehabilitación
- Lavado articular
- Artroscopia
- Hialuronato intraarticular
- Artroplastia

Los objetivos finales de todas estas medidas son producir alivio del dolor y, de ser posible, reducir el deterioro funcional de la articulación.

Aunque se ha tratado de demostrar que los AINE podrían tener un efecto sobre la lentificación del deterioro articular esto no se ha demostrado convincentemente.

En este sentido, actualmente los estudios se están dirigiendo sobre todo al uso del grupo de compuestos potencialmente capaces de inducir una mejoría metabólica del cartílago y en este lugar han aparecido la glucosamina y los insaponificables de palta y soya (IPS) como sustancias capaces de producir este deseado efecto.

Los IPS están hechos de fracciones insaponificables de un tercio de aceite de palta y de dos tercios de aceite de soya. Estudios preclínicos en animales han demostrado ciertas propiedades antiartrósicas de los IPS. *In vitro*, los IPS poseen un efecto inhibidor de la interleuquina 1 (IL-1) y han estimulado la síntesis de colágeno en los cultivos de condrocitos articulares.<sup>(5)</sup>

El presente estudio tuvo por objetivo evaluar la eficacia y tolerancia de los IPS en el tratamiento de la OA de rodilla.

### PACIENTES Y MÉTODOS

Se seleccionaron a pacientes adultos de cualquier sexo que cumplieran con los criterios diagnósticos de OA de rodilla (compartimiento medio y/o lateral) del Colegio Americano de Reumatología (ACR).<sup>(6)</sup>

Se les informó del estudio a realizarse y firmaron un consentimiento de su participación en este ensayo clínico. De igual forma, se informó al familiar responsable, que firmó como testigo.

Todos los pacientes tuvieron estudio radiológico grado II o III de la clasificación radiológica de Kellgren-Lawrence.<sup>(7)</sup>

Todos los pacientes seleccionados tuvieron dolor de rodillas en los últimos seis meses que requería el uso casi constante de medicamentos para calmar el dolor, ya sea analgésicos o AINE.

Al inicio del tratamiento y para poder incluirlos todos los pacientes debieron tener un valor mínimo de 10 mm sobre un máximo de 100 mm en la escala visual análoga (EVA) del dolor al caminar.<sup>(8)</sup>

Se excluyeron los pacientes con otras afecciones concomitantes de rodillas como tendinitis o condrocalcinosis. También se excluyó a aquellos pacientes que en los tres meses previos al inicio del estudio habían recibido inyecciones intraarticulares o medicamentos de los llamados “de acción lenta para la OA”, como la glucosamina o similares. Otras exclusiones incluyeron pacientes con enfermedad sistémica importante no controlada, como insuficiencia cardíaca, cirrosis, diabetes mellitus, etc.

Al inicio del estudio, los pacientes podían estar recibiendo AINE y/o analgésicos.

### Diseño del ensayo

Es un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico de 6 meses de duración realizado durante el año 2002 por los reumatólogos autores del artículo en Lima, Perú. El protocolo fue elaborado por Pharmascience Laboratoires (Courbevoie, Francia).



## Administración de la medicación

Una vez firmado el consentimiento informado del paciente, se inició el tratamiento con cápsulas de 300 mg de IPS (Piascledine 300® de Pharmascience Laboratoires Courbevoie, Francia).

Cada paciente tomó una cápsula diaria de IPS durante seis meses y además podían tomar AINE o analgésicos, según el dolor o los síntomas de rigidez o discapacidad que presentaran. La ingesta exacta de IPS y AINE fue registrada minuciosamente en un diario que cada uno de los pacientes poseía. No se permitió ningún otro tipo de terapia para la OA durante este período (inyecciones intraarticulares, lavados, artroscopias, fisioterapia, rehabilitación, glucosamina, etc)

## Evaluación clínica de eficacia

Los pacientes fueron evaluados cada mes durante los seis meses que duró el estudio.

La evaluación incluyó ocho parámetros:

1. Dolor a la palpación de la rodilla. Escala de: 0 = no dolor; 1 = dolor leve; 2 = dolor moderado (hace gesto); 3 = dolor severo (hace gesto y retira la rodilla); 4 = muy severo (no se deja examinar).
2. Dolor al reposo (espontáneo). En escala visual análoga (EVA) del dolor de 100 mm.
3. Dolor al caminar. En EVA del dolor de 100 mm.
4. Dolor al levantarse de una silla. Escala de: 0 = no dolor; 1 = dolor leve; 2 = dolor moderado (hace gesto); 3 = dolor severo, tiene que hacerlo con ayuda o no puede.
5. Dolor nocturno. En una escala de 0 = no dolor; 1 = dolor leve; 2 = dolor moderado (hace gesto); 3 = dolor severo (no puede dormir).
6. Autoevaluación del paciente para medir resultados del tratamiento. 1 = muy bueno; 2 = bueno; 3 = regular; 4 = malo (está peor); 5 = muy malo (está mucho peor).
7. Evaluación global del médico. 1 = excelente; 2 = muy buena; 3 = buena; 4 = regular y 5 = mala.
8. Necesidad y consumo de AINE y/o analgésicos.

## Análisis estadístico

Fue realizado por un médico con estudios en epidemiología y estadística. Se utilizó la prueba de chi cuadrado y test de Student.

**Tabla 1.** Características demográficas por sexo de la población estudiada

Sexo	Número	Edad (años) promedio	Peso (kg) promedio	Talla (cm) promedio
• Masculino	10	64,2	77,95	164,6
• Femenino	41	63,2	67,63	153,7

## RESULTADOS

Se reclutó un total de 51 pacientes: 41 eran mujeres y 10, varones. El promedio de edad fue 65 años, con rango de 39 a 78 años.

Cincuenta pacientes completaron el estudio. Un paciente discontinuó el estudio prematuramente debido a efectos colateral (rash dérmico), del que se recuperó después de siete días de suspendida la medicación.

Las características demográficas de los pacientes que ingresaron al estudio se muestra en la Tabla 1.

Las Tablas 2 a 9 muestran los resultados de las variables después de seis meses de tratamiento.

Hubo mejoría estadísticamente significativa respecto al inicio del tratamiento en todas las evaluaciones, incluyendo el consumo de AINE.

No se presentaron reacciones adversas serias durante el estudio.

- Todos los pacientes fueron mayores de 39 años.
- La rodilla más afectada fue la derecha (57%).
- Los síntomas que se presentaron en todos los pacientes fueron dolor a la palpación y crepitación.
- Los signos radiográficos presentes en todos los pacientes fueron esclerosis ósea y osteofitos.

**Tabla 2.** Dolor a la palpación de rodilla y dolor al reposo (espontáneo) según la EVA

	Número de pacientes (n= 51)						
	Basal	Mes 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6
<b>Dolor a la palpación de rodilla</b>							
• No dolor	0	5	15	17	27	37	41
• Leve	4	28	20	26	18	10	7
• Moderado	34	15	15	8	6	4	2
• Severo	13	3	1	0	0	0	0
• Muy severo	0	0	0	0	0	0	0
<b>Dolor al reposo (espontáneo) según la EVA</b>							
• 0-9	1	11	20	29	39	46	48
• 10-19	15	21	20	15	11	5	2
• 20-29	14	9	7	5	2	0	0
• 30-39	6	3	2	2	0	0	0
• 40-49	3	3	2	0	0	0	0
• 50-59	2	1	0	0	0	0	0
• 60-69	7	3	0	0	0	0	0
• 70-79	0	0	0	0	0	0	0
• 80-89	3	0	0	0	0	0	0
• 90-99	0	0	0	0	0	0	0
• 100	0	0	0	0	0	0	0



**Tabla 3.** Dolor de rodillas al caminar. Intensidad del dolor en EVA de 0 a 100 mm, según tiempo de tratamiento.

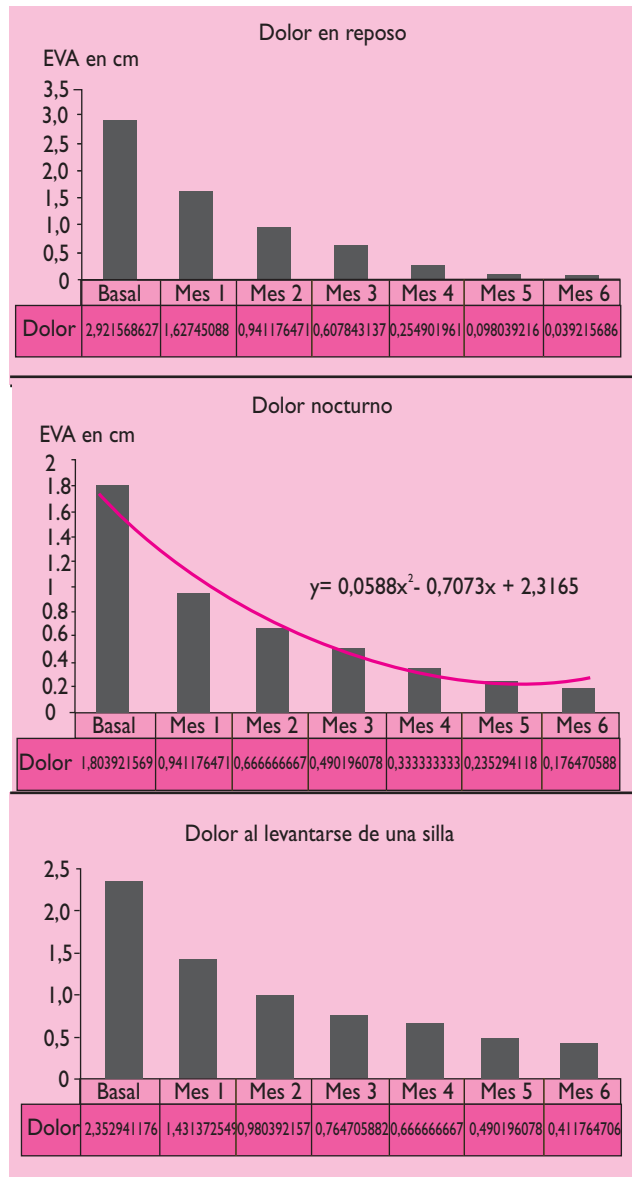
EVA (mm)	Número de pacientes (n= 51)						
	Basal	Mes 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6
• 0-9	0	2	8	13	17	28	36
• 10-19	3	14	21	17	25	19	14
• 20-29	13	13	10	13	7	4	0
• 30-39	13	6	7	6	2	0	0
• 40-49	3	10	4	0	0	0	0
• 50-59	3	3	0	1	0	0	0
• 60-69	4	1	1	1	0	0	0
• 70-79	3	1	0	0	0	0	0
• 80-89	5	0	0	0	0	0	0
• 90-99	3	1	0	0	0	0	0
• 100	1	0	0	0	0	0	0

La Tabla 2 muestra dolor a la palpación de la rodilla. Se observa que al inicio del tratamiento todos los pacientes (100%) tenían dolor de alguna intensidad; al tercer mes, 17 (34%) ya no tenían dolor y al sexto mes, 41 pacientes (82%) ya no presentaban.

En cuanto al dolor al reposo, según la EVA del dolor, la Tabla 3 muestra que al inicio del tratamiento sólo un paciente mostró dolor mínimo (0 a 9 mm en la EVA); al tercer mes, 29 ya tenían dolor mínimo y al final del sexto mes, la mayoría de pacientes (48 de 50).

**Tabla 4.** Intensidad del dolor nocturno y dolor al levantarse de una silla, según el tiempo de tratamiento

	Número de pacientes (n= 51)						
	Basal	Mes 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6
<b>Dolor nocturno</b>							
• No dolor	9	22	26	30	38	42	43
• Leve	8	14	19	18	10	6	6
• Moderado	21	11	4	2	2	3	1
• Intenso	10	4	1	1	1	0	0
• Muy intenso	3	0	1	0	0	0	0
<b>Dolor al levantarse de una silla</b>							
• No dolor	3	8	15	21	25	30	34
• Leve	6	20	22	21	19	17	12
• Moderado	21	16	11	9	6	4	4
• Intenso	14	7	2	0	1	0	0
• Muy intenso	1	0	0	0	0	0	0



**Figura 1.** Dolor al reposo, dolor nocturno y dolor al levantarse de una silla, durante el transcurso del tratamiento

En la Tabla 3 se muestra los resultados del dolor al caminar. Según la EVA del dolor, al inicio del tratamiento ningún paciente tuvo dolor mínimo (de 0 a 9 mm en la EVA), mientras que al tercer mes 13 pacientes ya tenían solo dolor mínimo y al final del sexto mes, la mayoría de pacientes, 36 de 50 (72%).

La Tabla 4 muestra los resultados de la evaluación del dolor nocturno. Al inicio del tratamiento, solo 9 pacientes (17%) no tenían dolor nocturno; al tercer mes, 30 (59%) y al sexto mes, 43 pacientes (86%).

**Tabla 5. Incapacidad funcional en la rodilla afectada**

	Número de pacientes (n= 51)						
	Basal	Mes 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6
• Ninguna	0	1	2	0	0	0	1
• Leve	5	14	31	36	46	50	47
• Moderado	14	23	11	13	5	1	2
• Severo	23	3	7	2	0	0	0
• Muy severo	9	7	0	0	0	0	0

En cuanto al dolor al levantarse de una silla, se observa que al inicio del tratamiento solo 3 pacientes (6%) no tenían dolor; al tercer mes, 21 (42%) y al sexto mes, 34 (68%). Tabla 4.

En la evaluación de la incapacidad funcional en la rodilla afectada se observa que al inicio del tratamiento solo 5 pacientes (10%) tenían incapacidad funcional leve; al tercer mes, 36 (72%) y al sexto mes, 47 (94%). Tabla 5.

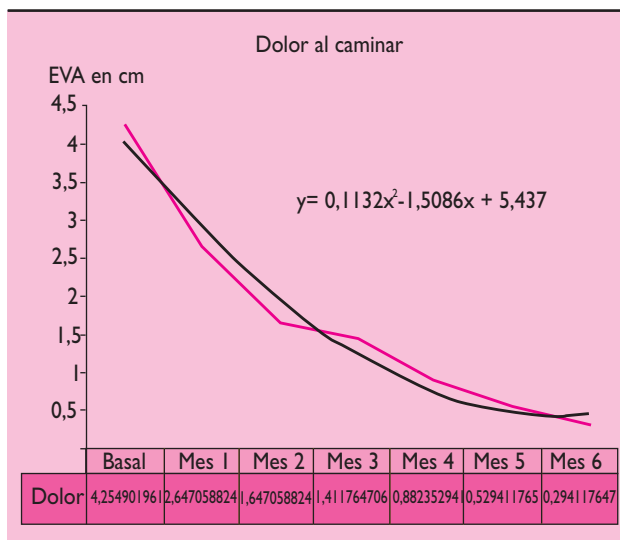
La autoevaluación del paciente muestra que al inicio del tratamiento solo 7 pacientes (13%) tenían una autoevaluación “muy buena”; al tercer mes, 25 (49%) y al sexto mes, 46 pacientes (92%). Tabla 6.

En la evaluación global del médico se observa que al inicio del tratamiento solo 8 pacientes (15%) tenían evaluación “muy buena”; al tercer mes, 26 (53%) y al sexto mes, 44 (88%). Tabla 7.

El consumo regular de AINE se mantuvo hasta el segundo mes en 88% de los participantes (45 pacientes). Los porcentajes de consumo disminuyeron en forma significativa para los siguientes meses. El consumo de AINE y/o analgésicos frecuente o rutinario (más de tres veces a la semana a dosis plenas) disminuyó significativamente a partir del tercer mes de tratamiento con IPS: 88%, 61%, 47%, 41% y 45%, al segundo, tercer, cuarto y quinto y sexto meses, respectivamente.

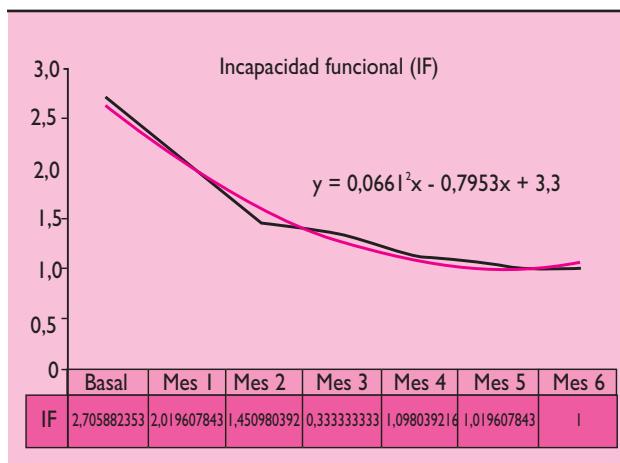
**Tabla 6. Autoevaluación del paciente**

	Número de pacientes (n= 51)					
	Mes 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6
• Muy buena	7	15	25	29	43	46
• Buena	35	27	20	21	8	4
• Regular	9	8	5	1	0	0
• Mala	0	1	1	0	0	0
• Pésima	0	0	0	0	0	0



**Figura 2. Dolor al caminar, según la EVA, al inicio y al final del tratamiento.**

Solo hubo dos casos de reacción adversa medicamentosa (3,9%). Un caso de erupción dérmica moderada calificada por los investigadores de probable relación a IPS, al antiinflamatorio consumido (piroxicam) o a ambos, que mejoró en una semana. Otro caso de dolor abdominal moderado calificada por los investigadores como no relacionado a IPS, pero si relacionado al antiinflamatorio consumido (piroxicam); mejoró en 10 días al suspender piroxicam. No hubo indicios clínicos de sangrado gastrointestinal en ninguno de los pacientes.



**Figura 3. Incapacidad funcional a lo largo de los seis meses de tratamiento.**



**Tabla 7. Evaluación global del médico**

	Número de pacientes (n= 51)					
	Mes 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6
• Muy buena	8	14	26	27	37	44
• Buena	20	21	20	21	13	6
• Regular	19	13	4	2	1	0
• Mala	4	3	1	1	0	0
• Pésima	0	0	0	0	0	0

## DISCUSIÓN

Los IPS han sido utilizados previamente en el tratamiento de la OA de rodilla con buenos resultados. El presente estudio confirma los resultados obtenidos con los IPS en todas las variables clínicas utilizadas. Solo un paciente abandonó el estudio por rash dérmico que se presentó entre el quinto y sexto mes de tratamiento.

Considerando los parámetros evaluados durante el transcurso de los seis meses se observa que la mejoría más notable ocurrió entre el tercer y cuarto mes y luego el efecto fue sostenido. Esto se observa claramente en el consumo de AINE, la autoevaluación del paciente y la evaluación global del médico. El efecto de mejoría continuó después del cuarto mes de manera sostenida hasta la finalización del estudio.

El tratamiento farmacológico de la OA es controversial especialmente en lo que se refiere a “drogas de acción lenta”. La glucosamina y los IPS han ido ganando terreno en este sentido debido a sus estudios *in vitro*, en los que ha demostrado disminuir la degeneración del cartilago articular.

Los IPS han demostrado en numerosos estudios realizados en animales de experimentación y en cultivo de condrocitos que disminuyen la interleuquina 1, las metaloproteasas y la prostaglandina E2 en la osteoartritis.<sup>(9-12)</sup>

Igualmente, en ensayos clínicos bien diseñados doble ciego controlado con placebo<sup>(13-15)</sup> han demostrado eficacia. Mahueu, en 164 pacientes, encontró buena eficacia y tolerancia; Blotman, en 161 pacientes, encontró que el 60% de pacientes logró retirar los AINE en un tratamiento durante tres meses de IPS; Lequesne, en 108 pacientes que recibieron IPS por dos años, encontró una significativa menor reducción del espacio articular de la articulación coxofemoral con IPS que con placebo (0,43 mm versus 0,83 mm).

Existe clara evidencia que los IPS mejoran los síntomas de la OA de rodilla y posiblemente también reduzcan la progresión radiológica.<sup>(16)</sup>

Considerando que 23% de los pacientes usa medicinas naturales y otras alternativas junto con los AINE<sup>(17)</sup>, el uso de IPS en OA merece más atención y debería realizarse en mayor número de pacientes. Más aún considerando que en Francia el Ministerio de Salud lo ha aprobado y existen más de un millón de prescripciones anuales.

## CONCLUSIÓN

El presente estudio realizado en el Perú demuestra que los IPS tienen buena respuesta clínica observada claramente desde el tercer mes de tratamiento en todos los parámetros clínicos de eficacia aceptados para evaluar una OA de rodilla. La buena respuesta clínica se mantiene a lo largo de seis meses. De igual manera, los IPS han demostrado buena tolerancia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Howell DS. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, et al. Eds. Osteoarthritis: Diagnosis and Management. Philadelphia, WB Saunders. 1998:139.
- Douglas M. Clinical assessment of osteoarthritis in clinical trials. *Curr Opin Rheum* 1995;7:87-91.
- Wolff J, Maquet P, Furlong R. *Trans The law of bone remodeling 1892*. Berlin:Springer-Verlag, 1986.
- Solomon, L Schnitzler CM, Browett JP. Osteoarthritis of the hip. The patient behind the disease. *Ann Rheum Dis* 1982; 41:118.
- Henrotin Y, Lavase A, Zheng SX, et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on human chondrocytes metabolism (abstract). *Arthr Rheum* 1996;39 (Suppl 9): S226.
- Altman R, Asch E, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis classification of osteoarthritis of the knee. *Arthr Rheumat* 1986; 29: 1039-49.
- Kellgren JH, Lawrence DM. Radiological assessment of osteoarthritis. *An Rheum Dis* 1957; 16:494-502.
- Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974;II: 1127-31.
- Mauviel A, Daireaux M, et al. Effects des insaponifiables d'avoocat de soja (PIAS) sur la production de collagene par des cultures de synoviocytes, chondrocytes articulaires et fibroblastes dermiques. *Revue du Rhumatisme* 56(2)pp 207-211, 1989
- Mauviel A, Loyau G, Pujol JP. Effect des insaponifiables d'avoocat/soja (Piasclédine) sur l'activité collagénolytique de cultures de synoviocytes rhumatoïdes humains et de chondrocytes articulaires de lapin traités par interleukine-1. *Rev Rheumatisme* 1991; 58 (4),241-5.
- Reginster JV. Effects of Piasclédine 300 on metalloprotease and PGE2 production by human articular chondrocytes. *A paraître*.
- Harmand MF. Action de Piasclédine sur les chondrocytes articulaires humains en culture tridimensionnelle: étude des proteoglycans. *JAMA* 1990; (Suppl 199).
- Mahue E. Les insaponifiables d'avoocat-soja dans le traitement de la gonarthrose et la coxarthrose. *Synoviale* 1999; n°9, mars.
- Lequesne M, Mahue E. Effect of avocado Siya unsaponifiables (ASU) on joint space loss in hip osteoarthritis. Article a paraître, *ACR* 96, Orlando Poster Session. 1996
- Wulwik A, Lopez A, Caspard H, Blotman F. Efficacité et innocuité des insaponifiables d'avoocat et de soja (IAS) dans le traitement de l'arthrose du genou et de la hanche. Résumé paru dans la *Revue du Rhumatisme*, 1995, 62,691 n° 26. Article à paraître
- Brandt K. In: Kelly Editor. *Textbook of Rheumatology*. 2002.
- Rao J. *Ann Int Med* 1999.