



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Behandlingseffekt av glukosamin vid osteoartrit hos hund

Karin Haapala Kriström



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 48

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2010



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Behandlingseffekt av glukosamin vid osteoartrit hos hund

Effect of treatment with glucosamine on dog arthritis

Karin Haapala Kriström

Handledare:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Désirée S. Jansson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: VM0068

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2010

Omslagsbild: Anna Kriström

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 48

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: Glukosamin, osteoartrit, hund, effekt, behandling

Key words: Glucosamine, osteoarthritis, dog, effect, treatment

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURSÖKNING	4
SYNOVIALLEDER	4
OSTEOARTRIT	4
GLUKOSAMIN	5
<i>Glykosaminoglykaner, proteoglykaner och hyaluronsyra</i>	5
<i>Synovit</i>	5
<i>Interleukin 1β</i>	6
GLUKOSAMIN OCH KONDROITINSULFAT I KOMBINATION	6
BIOTILLGÄNGLIGHET OCH FARMAKOKINETIK	7
BIEFFEKTER	8
DISKUSSION	8

SAMMANFATTNING

Osteoartrit är en progressiv och degenerativ sjukdom där brosket i de synoviala lederna successivt bryts ned. Det är en vanlig åkomma hos våra hundar och symtomen är smärta, håla och rörelsebegränsning. Den exakta etiologin till osteoartrit är okänd och behandlingen utgörs oftast av smärtstillande och inflammationsdämpande läkemedel. Dessa ger god symtomatisk lindring men kan ha kraftiga bieffekter på framförallt det gastrointestinala området. Som alternativ till de konventionella läkemedlen består behandlingen idag även av preparat som påstås ha såväl symtomatiska som strukturella effekter.

Glukosamin är ett substrat i glykosaminoglykansyntesen och anses därmed kunna återuppbygga förlorat broskmatrix genom öka proteoglykansyntesen. Även hyaluronsyrasyntesen tros kunna öka vid tillsats av glukosamin, vilket ger en bättre viskositet och därmed stötdämpning i leden. En glukosaminmedierad minskning av mängden matrixmetalloproteinaser och inflammatoriska cytokiner som frisätts vid osteoartrit uppges hämma broskdegraderingen.

Att glukosamin dessutom uppges ge mycket få och milda bieffekter gör att många veterinärer idag rekommenderar dessa preparat vid behandling av ledproblem hos hund. Problemet är att det finns få tillförlitliga studier på de exakta verkningsmekanismerna och effektiviteten av glukosaminbehandling hos hund. Bland de försök som gjorts skiljer sig resultaten dessutom nämnvärt.

SUMMARY

Osteoarthritis is a progressive, degenerative disease where cartilage in the synovial joints gradually breaks down. It is a common disorder in our dogs and the symptoms are pain, lameness and movement restrictions. The exact etiology of osteoarthritis is unknown and treatment is usually only pain killers and anti-inflammatory drugs. These provide good symptomatic relief but can have severe adverse reactions, especially on the gastrointestinal area. As an alternative to conventional drugs, treatment nowadays also includes drugs alleged to have both symptomatic and structural effects.

Glucosamine is known as a substrate in the synthesis of glycosaminoglycans and is therefore thought to be able to rebuild lost cartilage matrix through an increase in the proteoglycansynthesis. The synthesis of hyaluronic acid is also thought to increase with glucosamine treatment which gives the joint a better viscosity and by that a better shock attenuation. A glucosamine mediated decrease of the amount of matrix metalloproteinases and inflammatory cytokines that is released in osteoarthritis is supposed to inhibit the matrix break-down.

Glucosamine is reported to give very few and mild adverse effects and many veterinarians now recommend these nutritional supplements for the treatment of joint problems in dogs. The problem is that there are few reliable studies on the mechanism of action and effectiveness of glucosamine therapy in dogs. Interestingly, the results differ significantly among studies.

INLEDNING

Osteoartrit är den vanligaste orsaken till ledproblem hos hund och kännetecknas av broskförlust, benpålagringar av det subkondrala benet samt ledinflammation (synovit). Individer som drabbas visar tecken på smärta, hälla och inskränkt rörlighet. Då brosket i leden bryts ned försämras dess förmåga att ge stötdämpning vilket leder till onormal belastning på det subkondrala benet. Smärtan uppfattas genom nervimpulser från den inflammerade ledkapseln då brosk i sig varken är blod- eller nervförsörjt.

Hos hund är det ofta mekaniska faktorer i form av medfödda eller förvärvade skador som triggar igång sjukdomsutvecklingen samtidigt som ålder och övervikt kan påskynda förloppet. Större raser drabbas oftare än små och predisponerande medfödda skador är ofta ärftliga. Den behandling som rekommenderas är ofta en kombination av viktkontroll, lindrig motion samt läkemedel som non steroidala antiinflammatoriska läkemedel (NSAID's) och kortikosteroider. Dessa läkemedel har en god analgetisk och antiinflammatorisk effekt men inverkar inte positivt på själva sjukdomsförloppet. De kan dessutom ge kraftiga bieffekter och skall därför användas under en begränsad period. Då osteoartrit är ett kroniskt tillstånd och behandlingen ofta innebär långvarig medicinering är de konventionella läkemedlen inte optimala.

Den exakta etiologin till osteoartrit är okänd men forskningen går framåt. Alternativa behandlingsmetoder som, förutom att behandla symtomen, även kan påverka sjukdomsförloppet genom att skydda och regenerera brosket är på frammarsch. Ett exempel på ett sådant preparat är glukosamin som i studier visat sig ha god effekt. Problemet med glukosamin är att varken den exakta verkningsmekanismen och därmed inte heller effekten har kunnat fastställas. Teorierna är många och åsikter går isär. Forskningen är till stor del baserad på humanstudier och det finns bara ett fåtal försök gjorda på hund, vilket gör det svårt att hitta tillförlitliga forskningsresultat. Trots det finns det ett stort utbud av fodertillskott med glukosamin på den veterinära marknaden och många veterinärer rekommenderar dessa till hundar med ledproblem. Preparaten skiljer sig dessutom stort vad gäller sammansättning och det finns inga studier som jämför de olika fodertillskottens effektivitet.

Det finns många frågetecken kring ämnet glukosamin och dess effekter och den här litteraturstudien kommer att försöka besvara några av dessa. De frågor som kommer att beröras är: Vilken eller vilka verkningsmekanismer anses glukosamin kunna påverka? Varför råder det så delade meningar kring glukosamins effekter? Vilka eventuella för- eller nackdelar har glukosamin i förhållande till konventionella läkemedel?

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökningen har huvudsakligen skett med hjälp av sökbaserna Web of knowledge och Pubmed. Sökord som använts är: osteoarthritis i kombination med glucosamine och dog/dogs/canine. Av de träffar som kom upp valdes ett tiotal ut efter innehåll. Därefter har ytterligare ett antal referenser tillkommit från de utvalda artiklarnas referenshänvisningar.

LITTERATURSÖKNING

Synovialleder

I en normal synovialled täcks de ledande benen av ledbrosk och mellan dessa finns ledhålan som innehåller synovialvätska. Detta ger en mjuk och glatt yta som möjliggör en friktionsfri rörelse mellan leder och gör dem resistent mot yttre krafter (Dyce et al., 2002).

Ledbrosket är en tunn och motståndskraftig bindväv där kondrocyter ligger inbäddade i ett extracellulärt matrix som framförallt består av proteoglykaner och typ II-kollagen. Synovialvätskan är en viskös vätska som framför allt består av hyaluronsyra och lubricin. Den har både smörjande och närande funktioner och näringsupptaget sker genom att broskmatrix alternerande drar åt sig och utsöndrar vätska när det trycks ihop vid rörelse (Tanimoto et al., 2010).

Hyaluronsyra (HA) är en vanligt förekommande glykosaminoglykan som består av repetitiva disackaridenheter (D-glukuronsyra och N-acetyl-D-glukosamin). HA är en viktig komponent i extracellulärt matrix (ECM) då det tillsammans med aggrecan bildar de proteoglykanaggregat som ger leden dess flexibilitet och motståndskraft. Aggregaten är negativt laddade och drar till sig vatten vilket ger den stötdämpande effekten (Tanimoto et al., 2010).

Synovialmembranet som linjerar ledhålan består av ett tunt bindvävslager som, till skillnad från brosket, är både nerv- och kärlförsörjt. Cellerna i membranet ansvarar för produktionen av de smörjande komponenterna i synovialvätskan. De resterande komponenterna kommer från blodet (Dyce et al., 2002).

Osteoartrit

Osteoartrit är en irreversibel, progressiv och degenerativ ledsjukdom som kan ge avsevärd smärta, håla och rörelsebegränsningar. Hos hund uppkommer de flesta fall av osteoartrit sekundärt till ledskada, ledinstabilitet eller medfödda abnormaliteter i leden som resulterar i en accelererad omsättning av ledbrosket (Anthony, E., 2005). Tillståndet involverar hela synovialleden och omfattar såväl synovium och brosk som underliggande ben (Henrotin et al., 2005).

Den exakta mekanismen som triggar den degenerativa processen har inte utretts till fullo men hos individer med osteoartrit råder en obalans mellan mängden proteolytiska enzymer och deras inhibitorer (Moreau et al., 2003). Detta leder till en nettonedbrytning av matrix och dess proteoglykanaggregat (Bassleer et al., 1998). Som andra celler, svarar kondrocyter på trauma genom att försöka reparera den skadade vävnaden. Då brosk innehåller få kondrocyter och inte har någon blodförsörjning är dess förmåga att reparera sig själv dock begränsad, (Anthony, E., 2005).

Proteoglykanförlusten gör att kollagenfibrer kollapsar mot varandra eftersom den skyddande gel som de hydrofila proteoglykanerna och vatten utgör inte längre finns kvar. I förlängningen ger detta ett oregelbundet slitage på brosket och ju längre sjukdomen skrider desto djupare blir erosionerna. Allvarliga fall kan ge uttalad broskförlust, med ulcerationer ända ned till det subkondrala benet (McGavin et al., 2006).

Tecken som ledsvullnad, ledstelhet samt smärtlindring av antiinflammatoriska läkemedel, i kombination med att synovialvätskan ofta har en ökad mängd mononukleära celler, immunoglobuliner, komplement och inflammatoriska cytokiner visar på att det sker en inflammatorisk process vid osteoartrit (Henrotin et al., 2004). Inflammationen är sekundär till utsöndringen av restprodukter från brosknedbrytningen till ledhålan. Vid inflammation utsöndrar dessutom synovialceller och inflammatoriska celler en rad mediatorer som ytterligare bidrar till nedbrytningen av brosk (Nalbant et al., 2003).

Glukosamin

Glykosaminoglykaner, proteoglykaner och hyaluronsyra

Glukosamin är en i kroppen naturligt förekommande aminomonosackarid och ett huvudsakligt substrat i biosyntesen av glykosaminoglykaner, proteoglykaner och hyaluronsyra som alla är grundläggande komponenter i ledbrosk (Wang et al., 2007). Detta gör att glukosamin anses kunna ha en anabol effekt genom att öka proteoglykansyntesen och därmed hjälpa till med återuppbyggnaden av broskmatrix (Hua et al., 2002). Dessutom anses glukosamin kunna minska de katabola processerna genom att inhibera matrixmetalloproteinaser (MMP's) och andra enzymer som bidrar till brosknedbrytningen (Henrotin et al., 2004).

Utöver den ökade proteoglykanproduktionen har glukosamin även visat sig kunna öka hyaluronsyrasyntesen *in vitro*. Verkningsmekanismen bakom detta är oklar men då glukosamin är en viktig beståndsdel i hyaluronsyra borde en tillsats av byggstenar rimligtvis kunna öka produktionen. Hyaluronsyra är en av huvudkomponenterna i synovialvätska och spelar en viktig roll i stötdämpning och upprätthållande av homeostasen i leden. Tillsats av hyaluronsyra till individer med osteoartrit har visat sig ha smärtlindrande och antiinflammatorisk effekt (Uitterlinden et al., 2008).

Teorin om att glukosamin skulle ha en symptom- och strukturmodifierande effekt styrks av resultaten från ett antal studier. Pavelka et al. (2002) har i en 3-årig humanstudie jämfört glukosamin med placebo och visat en tydlig minskning av brosknedbrytning hos de individer som fick glukosamin jämfört med de som fick placebo. Glukosamingruppen visade även en signifikant minskning av smärta och rörelsebegränsning. Även Bassleer et al. (1998) har i en *in vitro* studie på humana kondrocyter påvisat en signifikant effekt på balansen mellan proteoglykansyntes och degradering efter tillsats av glukosamin. Studien visade också att celler som odlats i 12 dagar med och sedan 4 dagar utan glukosamin hade en fortsatt signifikant ökning i proteoglykanproduktionen. Dock finns även ett flertal studier som visar rakt motsatta resultat. I en studie av Burnett et al. (2009) har man till exempel jämfört glukosamin med en cyklooxygenas/5-lipoxygenas-hämmare och visat att glukosamin inte gav någon signifikant effekt efter 56 dagars behandling.

Synovit

Vid inflammation frisätter synoviocyter och tillströmmande leukocyter en mängd cellmedierade substanser som direkt eller indirekt påskyndar nedbrytningen av brosket. Neutrofiler utsöndrar reaktiva syreradikaler och granulära enzymer som svar på stimuli och

kan därmed anses vara effektorceller vid destruktiva vävnadsskador som osteoartrit. Glukosamin minskade signifikant neutrofilernas frisättning av såväl superoxidanjoner som granulära enzymer i en *in vitro* studie. Den baktericida effekten påverkades däremot inte nämnvärt (Hua et al., 2002).

Exogent glukosamin tros även kunna stimulera produktionen av heparansulfat från det vaskulära endotelet. Heparansulfat anses försvåra leukocyters penetrering av endotelet och det underliggande basmembranet och skulle därmed ha en antiinflammatorisk effekt. (McCarty, M. F., 1998).

Interleukin 1 β

Synovialvätskan hos patienter med osteoartrit innehåller ofta höga halter interleukin-1 β (IL-1 β) vilket indikerar ett inflammatoriskt tillstånd. IL-1 β utsöndras av synovialceller och invaderande makrofager i inflammerade leder men har även visat sig induceras av överdriven mekanisk stimuli. Det är ett proinflammatoriskt cytokin som kan öka den katabola aktiviteten hos flera celltyper, inklusive fibroblaster och kondrocyter genom ett ökat uttryck av MMP och en samtidig minskning av dess inhibitorer. Då den främsta orsaken till broskdegradering är ökad proteolytisk aktivitet kan IL-1 β därmed ses som en nyckelfaktor i utveckling av osteoartrit. Dessutom kan de proinflammatoriska effekterna hos IL-1 β bidra till en ökad frisättning av prostaglandin E₂ (PGE₂) och kväveoxid (NO) som är starkt förknippade med inflammatoriska tillstånd. (Tanimoto, K. Et al., 2009, Gouze et al., 2001).

Glukosamin anses både kunna förebygga den IL-1 β -medierade minskningen av proteoglykaner samt minska produktionen av inflammatoriska mediatorer. En *in vitro* studie på IL-1 β -stimulerade kondrocyter har visat att en kombination av glukosamin och kondroitinsulfat kan inhibera en IL-1 β -inducerad MMP-produktion. Den exakta mekanismen bakom detta är inte känd men tros ske på transkriptionsnivå (Graeser et al., 2009)

Enligt en studie av Gouze et al. (2001) grundar sig den skadliga effekten som IL-1 β har på proteoglykananabolismen i ett minskat uttryck av glukuronosyltransferas (GlcAT-I) som är ett nyckelenzym i glykosaminoglykansyntesen. Glukosamin visade sig kunna förebygga denna minskning *in vitro*. Dessutom kunde en samtidig reducering av den IL-1 β -medierade ökningen av MMP och inflammatoriska mediatorer (NO och PGE₂) uppmätas (Gouze et al., 2001).

Denna teori motsägs dock av Henrotin et al. (2004) som menar att även IL-1 β -knockoutmöss har utvecklat symtom på osteoartrit. De menar att IL-1 β behöver andra faktorer för att kunna utföra dess katabola aktiviteter och att vilka dessa är kvarstår att finna.

Glukosamin och kondroitinsulfat i kombination

Studier har visat att en kombination av glukosamin och kondroitinsulfat kan ge bättre effekt än preparaten var och en för sig. Dessa resultat har dock, precis som resultaten från de studier som behandlar enbart glukosamin, uppnåtts med särskilda preparationer av de ingående substanserna. De positiva effekterna kan därför inte extrapoleras till de preparat som säljs som

fodertillskott då inga garantier för innehåll, farmakokinetik eller farmakodynamik finns för dessa produkter (Henrotin et al., 2004). Kondroitinsulfat är en glykosaminoglykan och den predomanta komponenten i ledbrosk samt en viktig beståndsdel i flera andra kroppsvävnader som senor, ben och vertebrala diskar (McCarthy et al. 2006).

McCarthy et al. (2006) har studerat effekten av glukosamin och kondroitinsulfat på hundar med konfirmerad osteoartrit. Som positiv kontroll användes NSAIDs (carprofen). Resultatet visade signifikant förbättring i smärta, viktstående och allmänt kliniskt tillstånd efter dag 70 för hundar som behandlades med glukosamin/kondroitinsulfat. Hundar i den positiva kontrollen uppvisade samma förbättring efter 42 dagar. Bedömningen var dock enbart subjektivt utförd vilket kan ha påverkat resultatet något.

En annan studie på hund som utförts av Moreau et al. (2003) där effekten av 60 dagars behandling med carprofen, meloxicam och glukosamin/kondroitinsulfat/manganes utvärderades, visar istället ingen effekt av behandling med glukosamin/kondroitinsulfat. Resultaten mättes genom både objektiv och subjektiv bedömning av behandlande veterinär kombinerat med ägarens observationer. Signifikant förbättring registrerades däremot hos alla hundar som behandlades med meloxicam eller carprofen.

Biotillgänglighet och farmakokinetik

Eftersom glukosamin bör ges dagligen och ofta flera gånger per dag är oral giva att föredra. Glukosamin har trots att det är en stor molekyl visat sig absorberas väl från mag-tarmkanalen (Henrotin et al., 2004). Det är dock svårt att bedöma glukosamins farmakokinetik då det är en endogen substans som snabbt används av kroppen. Dessutom är de mätmetoder som finns tillgängliga inte tillräckligt känsliga för att kunna detektera de små mängder läkemedel som finns i kroppsvätskorna efter administrering av terapeutiska doser. Det finns följaktligen få studier på glukosamins biotillgänglighet och farmakokinetik hos hund och resultaten i litteraturen varierar (Adebowale et al., 2002).

I en studie av Adebowale et al. (2002) har man dock uppmätt en medelbiotillgänglighet på 12 % efter en enkeldos glukosaminhydroklorid (1500-2000 mg). Studier visar att glukosamin har hög distributionsvolym och visar tropism för leder och ledbrosk, vilket skulle kunna förklara att glukosamin trots den låga biotillgängligheten har visat sig kunna nå synovialleden (Setnikar et al., 1986).

Eftersom kondrocyter ligger inbäddade i brosk som saknar blodförsörjning kan man anta att synovialvätskan är den enda källa som kan förse kondrocyter med glukosamin. Man borde därför kunna dra slutsatsen att mängden glukosamin i och omkring kondrocyterna är densamma eller lägre än den mängd som kan mätas i synovialvätskan. Synoviocyterna i det subkondrala benet linjerar den inre delen av synoviet och deras membran står i direkt förbindelse med synovialvätskan. Dessutom finns blodkärl i området. Det är därför mer troligt att den mängd glukosamin som krävs för att få effekt kan uppnås i synoviocyter snarare än i kondrocyter. Detta indikerar en inblandning av synoviocyter och det subkondrala benet i utvecklingen av osteoartrit (Hsein-Tsung et al., 2008).

Bieffekter

I en granskning av 12 randomiserade, kontrollerade studier bedömdes glukosamins säkerhet som mycket hög. Av 1486 individer som ingått i studier föll 7 bort som följd av glukosaminrelaterad toxicitet och 48 individer rapporterade glukosaminrelaterade bieffekter. De rapporterade bieffekterna var huvudsakligen kopplade till det gastrointestinala området och försvann spontant om behandlingen avslutades (Henrotin et al., 2004).

DISKUSSION

Det finns många olika teorier kring hur osteoartrit uppstår och hur glukosamin skulle kunna påverka sjukdomsförloppet. Trots att osteoartrit är en vanlig åkomma hos både människor och djur finns det få tillförlitliga studier och de som gjorts visar på stora skillnader i resultat. Flertalet av de teorier som tas upp i litteraturöversikten kan varken styrkas eller dementeras på grund av att det inte finns tillräckligt många studier som berör samma ämne. Dessutom är forskningen till stor del inriktad på humanstudier och det finns bara ett fåtal försök gjorda på hund. Eftersom det är stora skillnader på hur olika arter tar upp och bryter ned preparat kan man inte extrapolera resultaten mellan de studier som gjorts. Det är också viktigt att titta på om studierna har utförts *in vivo* eller *in vitro* då de sistnämnda ofta kommer upp i mycket högre doser än vad som rimligtvis kan uppnås i synovialvätskan efter oral administrering. Även om glukosamin är en naturlig metabolit i kroppen och inga allvarliga bieffekter har påvisats bör det finnas en övre gräns för den terapeutiska dosen. De preparat som används i studierna skiljer sig också i beredning. Vissa studier har gjorts med tillsats av hydroklorid medan andra gjorts med sulfat och det kan påverka hur preparatet tas upp och fördelas av kroppen.

Det tycks finnas en koppling mellan långtidsstudier och goda resultat. Dock finns i stort sett ingen forskning på långtidseffekten av glukosamin på hund trots att en återuppbyggnad av degenererad vävnad rimligtvis kräver längre behandlingsperioder. Det har gjorts ett antal långtidsstudier på människa som har gett varierande men överhängande goda resultat. Att de bästa resultaten har uppnåtts i långtidsstudier skulle eventuellt kunna förklaras med att glukosamin kan ackumuleras i leden. Biotillgängligheten är relativt låg (12 %) men efter tillräckligt lång tid borde koncentrationen i ledvätskan komma upp i de nivåer som krävs. Studien på hund som utfördes av Moreau et al. (2003) där man jämförde glukosamin/kondroitinsulfat med meloxicam och carprofen varade i 60 dagar och visade att ingen effekt uppnåddes av glukosamin/kondroitinsulfat under den tidsperioden. I studien av McCarthy et Al. (2006) där glukosamin/kondroitinsulfat jämfördes med carprofen och som pågick i 70 dagar kunde man däremot påvisa en signifikant förbättring vid användandet av glukosamin/chondroitinsulfat. Dock uppmättes ingen förbättring innan dag 70, vilket antyder att behandlingen bör pågå i minst 70 dagar innan effekt uppnås.

Biotillgängligheten och farmakokinetiken för glukosamin spelar en stor roll då administreringen nästan uteslutande sker oralt till hund. Dessutom skiljer sig de olika preparaten stort vad gäller innehåll vilket gör det extra viktigt att veta hur mycket av den mängd glukosamin som intas som faktiskt tas upp av kroppen och kan transporteras till ledvävnaden. Eftersom den exakta mekanismen bakom utveckling av osteoartrit är okänd kan

man eventuellt också anta att olika individer kan ha olika etiologi till sjukdomen vilket skulle kunna innebära att effekten av glukosamin inte blir likvärdig. Teorin om att det skulle vara synoviocyter och inte kondrocyter som i vissa fall är den initierande faktorn till osteoartrit skulle möjligen kunna förklara en del av de varierande resultaten. Enligt Hsein-Tsung et al. (2008) kan synoviocyter uppnå högre halter av glukosamin än kondrocyter och eftersom resultaten verkar vara dosberoende kan en teori vara att några av de individer där glukosamin har signifikant god effekt har en osteoartrit som initierats i det subkondrala benet istället för i brosket. Det skulle kunna betyda att behandlingen måste individanpassas. Då glukosamin är klassat som ett fodertillskott och finns att köpa i många olika former känns individanpassning dock orealistiskt i nuläget.

Frågan är hur de olika resultaten skulle kunna förklaras och det finns olika teorier även kring detta. Vissa menar att de studier som gett goda resultat har varit finansierade av läkemedelsindustrin på ett eller annat sätt och att det därför råder bias i resultaten. Man påpekar även att det i de studier som gett goda resultat råder så stor heterogenitet att ingen slutsats kring effektivitet kan dras. Alla finansierade studier skall dock inte dras över en kam utan andra möjliga orsaker till skillnader i resultat bör också beaktas. Olika preparationer av de ingående substanserna är en trolig bias då i stort sett alla studier använder sig av olika märken eller blandningar. I studier av kombinationen glukosamin/kondroitinsulfat spelar dessutom förhållandet mellan de olika preparatens koncentrationer stor roll. Inadekvat blindning av studier kan naturligtvis påverka resultaten när bedömningen sker subjektivt. Subjektiv bedömning är i sig komplicerat då det beror på hur personen som utför undersökningen värderar de tecken som uppvisas. I vissa fall har man dessutom studerat de olika preparatens analgetiska förmåga men samtidigt tillåtit intag av NSAID's under försöksperioden. Detta kan inte annat än påverka smärtekänsligheten/uppfattningen hos de ingående individerna.

Studiernas inklusions- och exklusionskriterier är både väldigt olika och inte särskilt restriktiva. I de flesta hundstudier har till exempel de flesta raser accepterats med enda krav att hunden har påvisad osteoartrit. Dock borde farmakokinetiken för ett läkemedel rimligtvis skilja sig mellan två helt skilda raser, även om de tillhör samma art. Enligt litteraturen är dessutom de mätmetoder som finns idag inte tillräckligt känsliga för att kunna ge tillförlitliga resultat. Studier där radioaktiv märkning av glukosaminet använts har visat sig ge falskt höga resultat då mätningen inte kan skilja på själva preparatet och dess metaboliter och därför förbiser första passage-metabolismen.

Trots att glukosamins effektivitet inte har kunnat fastställas marknadsförs det som en god behandlingsmetod mot osteoartrit. Eftersom glukosamin klassas som fodertillskott inom veterinärmedicinen krävs inte samma forskning som om de skulle räknas som läkemedel.

Något som bör beaktas är dock att inga allvarliga bieffekter har påvisats av glukosamin och att det är en stor fördel jämfört med NSAID's och kortikosteroider. Dessutom finns studier som visar på att NSAID's kan ha negativ effekt på broskomsättningen. En negativ aspekt med glukosamin är att det, om effekt uppnås, tar relativt lång tid innan någon förbättring av symtomen kan uppfattas. Då man som hundägare inte gärna ser sitt djur lida är det vanligt att

behandlingen istället lutar åt NSAID's som ger en snabb effekt. Dock är smärta ofta ett skydd mot ytterligare skada och den risken av smärtlindring bör balanseras mot fördelarna av förbättrad rörlighet. Kanske är den ultimata behandlingsformen en kombination av dessa? NSAID's för att ge snabb smärtlindring och underlätta rörelsemönstret och glukosamin som långtidsbehandling för att ge de strukturella förbättringar som utlovas.

Sammanfattningsvis är den enda slutsats som kan dras att det krävs fler och bättre studier innan glukosamin kan tillskrivas några effekter alls. Både kort- och långtidsverkan bör studeras och eventuella bieffekter utvärderas noggrannare.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Anthony, E. (2005) The Role of Nutrition in Managing Canine Osteoarthritis, Vetlearn the homepage of veterinary professionals [online] (???) Tillgänglig:
<http://www.vetlearn.com/ArticleDetails/tabid/106/ArticleID/3076/Default.aspx> (2010-03-10)
- Dingle, J. T. (1999). The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages *Z Rheumatol*, 58, 125–129.
- McCarty, M. F. (1998). Vascular heparan sulfates may limit the ability of leukocytes to penetrate the endothelial barrier implications for use of glucosamine in inflammatory disorders *Medical Hypotheses*, 51, 11-15.
- Adebowale, A., Dub, J., Zhonming Liangc, Z., Leslie, J. L. & Eddingtonb, N, D. (2002) The Bioavailability and Pharmacokinetics of Glucosamine Hydrochloride and Low Molecular Weight Chondroitin Sulfate After Single and Multiple Doses to Beagle Dogs. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 23, 217–225.
- Bassleer, C., Rovati, L. & Franchimont, P. (1998) Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis and cartilage*, 6, 427-434.
- Burnett, B. P., Stenstrom, K. K., Baarsch, M. J., Swafford, W. S., Ehrenzweig, J., Levy, R. M. (2009) A Flavonoid Mixture, Dual Inhibitor of Cyclooxygenase and 5-Lipoxygenase Enzymes, Shows Superiority to Glucosamine/ Chondroitin for Pain Management in Moderate Osteoarthritic Dogs. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 7, 1-12.
- Dyce, K. M., Sack, W. O. & Wensing, C. J. G. (2002). *Textbook of veterinary anatomy*. 3. Uppl. USA. Saunders.
- Rang & Dales (2007). *Pharmacology*. 6. Uppl. Philadelphia. Churchill Livingstone
- Gouze, J. N., Bordji, K., Gulberti, S., Terlain, B., Netter, P., Magdalou, J., Fournel-Gigleux, S., & Ouzzine, M. (2001). Interleukin-1 β Down-Regulates the Expression of Glucuronosyltransferase I, a Key Enzyme Priming Glycosaminoglycan Biosynthesis, *Arthritis & Rheumatism*, 44, 351–360.
- Henrotin, Y., Sanchez, C. & Balligand, M. (2004). Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: Present and future perspectives. *The Veterinary Journal*, July, 113-123.
- Hsien-Tsung, L., Yu-Chih, L., Ming-Thau, S., Hsiu-O. H., Ya-Ting, L., Ming-Shium, H. & Chien-Ho, C. (2008). Disease-Modifying Effects of Glucosamine HCl Involving Regulation of Metalloproteinases and Chemokines Activated by Interleukin-1b in Human Primary Synovial Fibroblasts. *Journal of Cellular Biochemistry* 104, 38–50.
- Hua, J., Sakamoto, K. & Nagaoka, I (2002). Inhibitory actions of glucosamine, a therapeutic agent for osteoarthritis, on the functions of neutrophils. *Journal of leukocyte biology*, 71, 632-640.
- Lehrer, R. I., Ganz, T., Selsted, M. E., Babior, B. M. & Curnutte, J. T. (1988) Neutrophils and host defense. *Annals of internal medicin*, 109, 127-142.

- McCarthy, G., O'Donovan, J., Jones, B., McAllister, H., Seed, M. & Mooney, C. (2007). Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *The Veterinary Journal*, 174, 54–61.
- McGavin, M.D., Zachary, J. F. (2006). *Pathologic basics of veterinary disease*, Mosby
- Moreau, M., Dupuis, J., Bonneau, N. H. & Desnoyers, M. (2003). Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record*, 152, 323-329.
- Nalbant, S., Martinez, J. A. M., Kitumnuaypong, T., Clayburne, G., Sieck, M. & Schumacher, H. R. (2002). Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies. *Osteoarthritis and Cartilage*, 11, 50-54
- Pavelká, K., Gatterová, J., Olejarová, M., Machacek, S., Giacovelli, G. & Rovati, L. C. (2002). Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. *Archives of internal medicine*, 162, 2113-2123.
- Reginster, J.Y., Bruyere, O. A. & Neuprez, A. (2007). Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology* 2007;46:731–735 Advance Access publication 31 March 2007
- Setnikar, I., Giacchetti, C. & Zanolio, G. (1986). Pharmacokinetics of glucosamine in dog and in man. *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 36, 729-735.
- Tanimoto, K., Kitamura, R., Tanne, Y., Kamiya, T., Kunimatsu, R., Yoshioka, M., Tanaka, N., Tanaka, E. & Tanne, K. (2010). Modulation of hyaluronan catabolism in chondrocytes by mechanical stimuli. *Journal of biomedical materials research*, 93A, 373-380.
- Uitterlinden, E. J., Koevoet, J. L. M., Verkoelen, C. F., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Jahr, H., Weinans, H., Verhaar, J. A. N. & van Osch, G. J. V. M. (2008). Glucosamine increases hyaluronic acid production in human osteoarthritic synovium explants. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 9, 120.
- Wang, S. W., Laverty, S., Dumitriu, M., Plaas, A. & Grynepas, M. D. (2007). The Effects of Glucosamine Hydrochloride on subchondral Bone Changes in an animal model of osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 56, 1537–1548.