ADVANCE
VETERINARY DIETS

Research reports

A RESEARCH UPDATE
FOR THE VETERINARIAN
FROM AFFINITY PETCARE

ENFERMEDAD ARTICULAR DEGENERATIVA (OSTEOARTRITIS)

// **I. JEUSETTE**, PhD, DVM // **A. SALAS**, PhD //
// **C. TORRE**, PhD, DVM // **N. SANCHEZ**, DVM // **L. VILASECA**, DVM //
// DEPARTAMENTO I+D AFFINITY PETCARE //

La enfermedad articular degenerativa u osteoartritis (OA), también conocida como osteoartrosis, es la causa de cojera más frecuente en perros y se estima que 1 de cada 5 perros mayores de 1 año (20 %) está afectado (Johnson et al 1997).

1 INTRODUCCIÓN

La OA puede tener un impacto severo en la calidad de vida ya que los perros afectados presentan cojera, dolor articular, inflamación y rigidez, que puede empeorar después de hacer ejercicio o, tras un periodo de inactividad. Los principales signos radiológicos son: efusión articular, osteofitos en los márgenes de las articulaciones y esclerosis del hueso subcondral. La OA es una enfermedad degenerativa y dinámica de progresión lenta, caracterizada por la degeneración progresiva del cartílago articular y el subsiguiente estrechamiento del espacio articular. La OA es una enfermedad compleja que también afecta a las membranas sinoviales y al hueso subcondral (FIGURA 1).

#01
abril 2010

En las articulaciones osteoartríticas, se producen cambios patológicos en

- *el cartílago articular (pérdida de proteoglicanos, fibrilación/erosión),*
- *hueso subcondral (congestión vascular, remodelación, esclerosis, osteofitosis)*
- *membrana sinovial (inflamación, fibrosis y síntesis anormal de ácido hialurónico (AH)).*

Todas estas modificaciones vendrían mediadas, en parte, por procesos inflamatorios.

2 FACTORES DE RIESGO

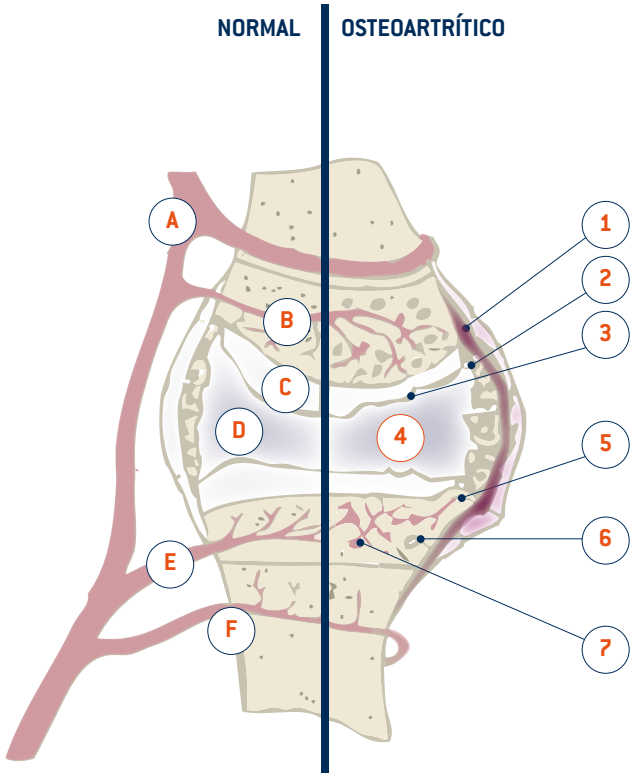
La OA canina, es generalmente secundaria a trastornos músculo-esqueléticos (displasia, inestabilidad artícular con un componente genético) siendo el efecto mecánico sobre la articulación el agente causante. **El sobrepeso y la edad** aceleran, claramente su evolución (FIGURA 2). Todas las articulaciones pueden resultar afectadas (cadera, hombro, codo, carpo..).

3 ETIOPATOGÉNESIS

Es importante considerar la OA como "enfermedad global de la articulación" (**cartílago**, **hueso subcondral** y **cápsula sinovial**) en vez de "enfermedad del cartílago" (FIGURA 1) y tener en cuenta que aunque se la clasifica a menudo como una enfermedad no inflamatoria, hay estudios que indican que la **inflamación** (en la membrana sinovial y el cartílago) desempeña un papel importante en la patogénesis de la OA, como se refleja en sus síntomas (efusión articular, rigidez articular, dolor...) (FIGURA 2).

Es importante considerar la OA como "enfermedad global de la articulación" (**cartílago**, **hueso subcondral** y **cápsula sinovial**) en vez de "enfermedad del cartílago".

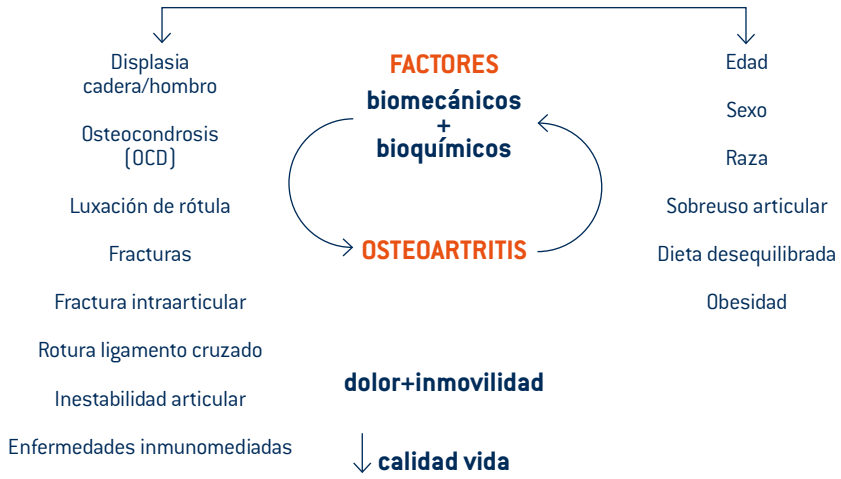
FIGURA 1. Cambios patológicos observados en articulaciones con OA (de Smith y col, 2002)



A Plexo Periarticular // **B** Hueso subcondral // **C** Cartílago // **D** Líquido sinovial // **E** Vasos de la Epífisis // **F** Vasos de la Metáfisis

1 Fibrosis // **2** Sinovitis // **3** Fallo del cartílago //**4** Depolimerización del AH // **5** Osteofitos // **6** Quistres subcondrales // **7** Congestión vascular

FIGURA 2. Factores desencadenantes de la degeneración articular



» 3.1 EL PAPEL DEL CARTÍLAGO: REACCIONES ENDOCONDRALES

El cartílago hialino está compuesto por condrocitos en una matriz extracelular (ME) formada principalmente por colágeno tipo II y proteoglicanos específicos (llamados agrecanos). Los glucosaminoglicanos (GAG) sulfatados, como el **condroitin sulfato** (CS) están adheridos al agrecano y ayudan al cartílago a soportar las fuerzas de compresión. El **ácido hialurónico** (AH) también está presente y es responsable de la viscoelasticidad y de las propiedades lubricantes del líquido sinovial (FIGURA 3).

La OA se caracteriza por la pérdida de componentes del cartílago articular, sobre todo colágeno tipo II y agrecanos, debido al **desequilibrio entre la destrucción de la matriz del cartílago y su reparación.** Según la fase de la OA, el condrocito experimenta modificaciones fenotípicas, que lo transforman en un condrocito hipertrófico en una fase temprana y, más tarde, en una célula similar a un macrófago o en célula apoptótica. De esta manera, contribuye a la hipertrofia del cartílago (en intento de reparación) y, posteriormente, a su degradación y mineralización.

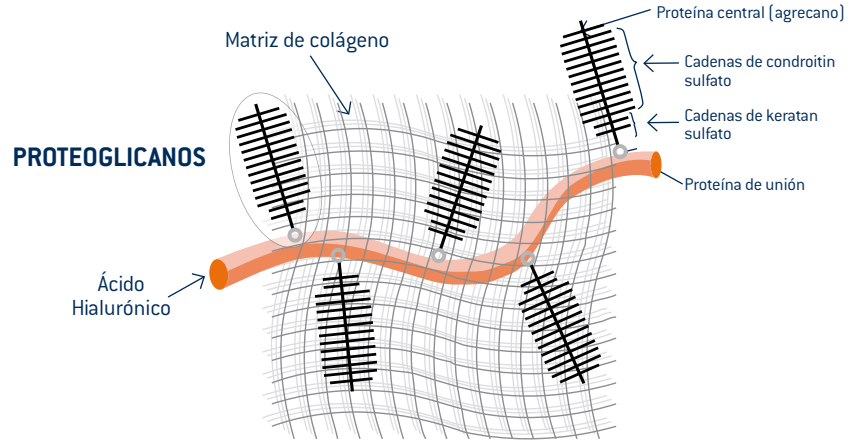
En un estadio más avanzado de la enfermedad se observa una fragmentación, degradación y pérdida neta de cartílago, lo cual sugiere que la reacción de reparación del cartílago es transitoria e ineficaz (FIGURA 4).

La degradación del cartílago articular es debida al **desequilibrio** entre la **destrucción** y la **reparación** de la matriz extracelular del mismo.

» 3.2. EL PAPEL DE LA MEMBRANA SINOVIAL EN LAS LESIONES DEL CARTÍLAGO

La membrana sinovial es el revestimiento interior de la cápsula articular y recubre la estructura articular, a excepción del cartílago. **La inflamación sinovial se caracteriza por una infiltración de macrófagos, linfocitos T y neutrófilos**, así como por vascularización e hiperplasia de la membrana sinovial (FIGURA 4).

FIGURA 3. Matriz extracelular del cartílago



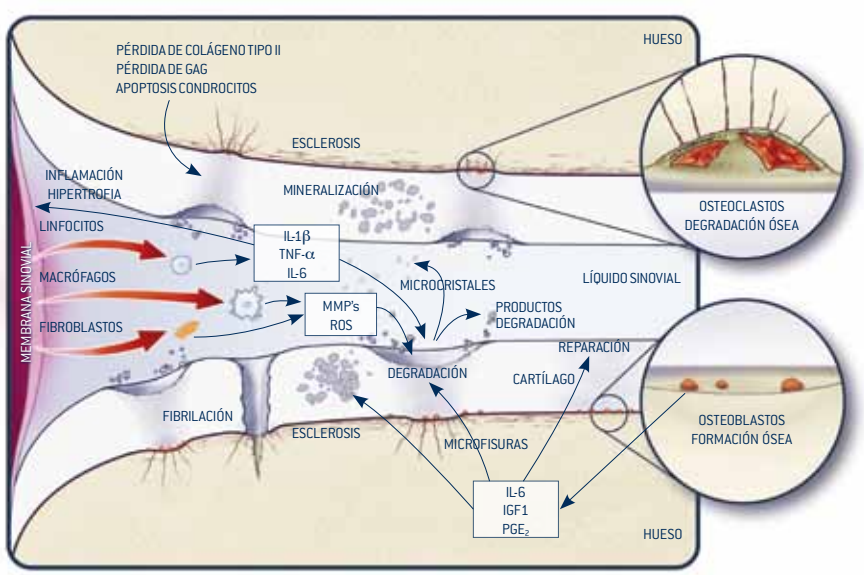
» 3.3. EL PAPEL DEL HUESO SUBCONDRAL EN LA OA

La remodelación del hueso subcondral es una característica importante en la OA y no está claro si precede o sucede a las modificaciones del cartílago. Sus manifestaciones principales son: esclerosis, fisuras, vascularización y aparición de osteofitos.

Los osteoblastos de la OA presentan un fenotipo diferente, asociado a un incremento de la renovación ósea y segregan factores bioquímicos involucrados en la remodelación del tejido óseo, lo cual podría contribuir a la remodelación del cartílago que lo recubre (FIGURA 4).

La **inflamación de la membrana sinovial** contribuye significativamente a la **aparición de dolor**, inflamación articular y degradación del cartílago.

FIGURA 4. Cambios bioquímicos en la degeneración articular



Actualmente, los tratamientos usados para la osteoporosis están siendo estudiados para el tratamiento de la OA (Henrotin y col, 2005 y 2009; Sutton y col, 2009; Abramson y Attur, 2009).

La remodelación del hueso subcondral es una característica importante en la OA y no está claro si es una consecuencia o la causa de la degeneración del cartílago.

4 EFECTO DE LA ALIMENTACIÓN EN LA EVOLUCIÓN DE LA OA

El manejo de la OA conlleva habitualmente un enfoque multimodal, con tratamientos a corto plazo, destinados a la mejora de los síntomas (dolor, falta de movilidad), y a largo plazo, destinados a modificar la estructura articular, con el objetivo de retrasar/estabilizar las lesiones de cartílago, hueso o membrana sinovial (FIGURA 5).

FIGURA 5. Componentes nutricionales con efectos sobre la OA

Algunos de los componentes nutricionales con efectos sobre las diferentes estructuras articulares y rutas bioquímicas implicadas en la OA para ayudar a retrasar la progresión de la enfermedad y aliviar los síntomas clínicos.

HUESO
Vitamina K_2 (MK-7), (Condroitin sulfato)

CÁPSULA SINOVIAL
Ácido Hialurónico, (Condroitin sulfato, glucosamina, antioxidantes, ácidos grasos Omega 3).

CARTÍLAGO
Condroitin sulfato + glucosamina
Minerales y aminoácidos del colágeno hidrolizado involucrados en la síntesis de colágeno y proteoglicanos.
(Ácidos grasos Omega 3, antioxidantes).

(+) Proteoglicanos, colágeno, Síntesis AH
(-) Enzimas degradativas
(-) Mediadores pro-inflamatorios (IL-1, TNFα,...) → Disminución síntomas clínicos (Dolor, inflamación...)
(-) Estrés oxidativo (ROS, NO, ...)
(+/-) Remodelación del hueso

↓

CALIDAD DE VIDA MEJORADA

Con la alimentación, es posible combinar nutrientes dirigidos a modificar las diferentes estructuras articulares (hueso, cartílago, membrana sinovial) afectadas por la OA y modificar las rutas bioquímicas patológicas (antiinflamatorios, antioxidantes) para ayudar a ralentizar la progresión de la enfermedad y aliviar los signos clínicos

» 4.1 CONDROITIN SULFATO Y GLUCOSAMINA

El condroitin sulfato (CS) y la glucosamina son ampliamente conocidos y recomendados en el tratamiento de la OA en humanos y animales. **La glucosamina es el precursor de los glucosaminoglicanos**, unidades estructurales de los proteoglicanos (agrecanos), **la sustancia base del cartílago articular** entre ellos. Entre ellos el condroitin sulfato es el glucosaminoglicano sulfatado predominante de la matriz del cartílago (FIGURA 3) y es componente natural de otros tejidos corporales como tendones, huesos y discos vertebrales.

Un estudio clínico doble ciego, randomizado y controlado, realizado en perros con **OA** ha demostrado que la suplementación oral de glucosamina y condroitin sulfato mejora los signos de dolor y de severidad de la enfermedad **a partir del día 70** (Mc Carthy y col, 2007).

También se ha demostrado un efecto positivo en la combinación de glucosamina y condroitin sulfato en **condiciones postquirúrgicas** (sección transversal unilateral del ligamento cruzado realizado en 16 perros) (Johnson y col, 2001).

Estudios *in vitro* demuestran que **la combinación de glucosamina y CS protege contra la degradación del cartílago** a través de la inhibición de varios enzimas y mediadores involucrados en la degradación del cartílago (MMP-3, MMP-9, MMP-13, MMP-14, catepsina-β, IL-1, COX-2, PGE_2, FN-κB,), aumentando la producción de cartílago e incrementando la síntesis endógena de ácido hialurónico.

» 4.2 ÁCIDO HIALURÓNICO (AH)

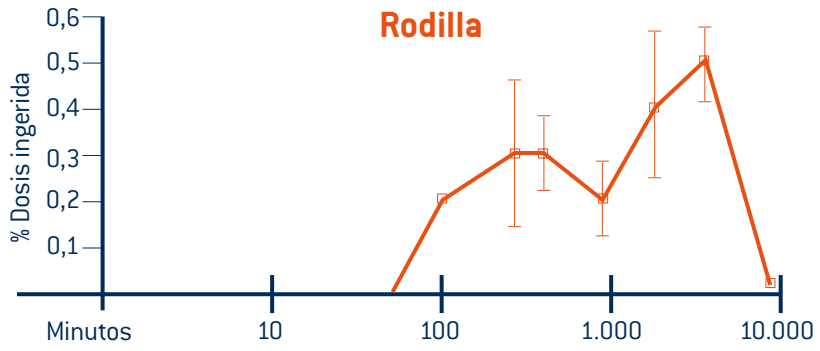
El AH es también un glucosaminoglicano, pero no sulfatado, que está presente en el líquido sinovial y en la matriz extracelular del cartílago y es el responsable de la viscoelasticidad y de las propiedades lubricantes del líquido sinovial (FIGURA 3). En la osteoartritis, la concentración de AH se reduce y las propiedades viscoelásticas del líquido se ven comprometidas, aumentando la susceptibilidad del cartílago (FIGURA 1). El tratamiento intra-articular con AH (viscosuplementación) está ampliamente aceptado como reductor del dolor articular en la osteoartritis, con efectos beneficiosos sobre la función y evaluación global del paciente.

Se ha podido demostrar in vitro, que el AH induce a los sinoviocitos a secretar más AH endógeno y reduce la producción de PGE_2 y MMP-1, incrementándose la biosíntesis de colágeno y la expresión del receptor de la IGF-1. **La biodisponibilidad del AH oral de alto peso molecular, se ha podido demostrar en modelo de ratas y también de perros.** El AH de alto peso molecular administrado por vía oral es absorbido a través del intestino delgado y presenta una gran afinidad por el tejido conjuntivo , incluyendo las articulaciones y la piel (Balogh y col, 2008), (FIGURA 6).

La combinación de **glucosamina** y **condroitin sulfato** estimula el metabolismo del cartílago, **inhibiendo su degradación**, **reduciendo los síntomas clínicos**, tanto en pacientes con **Osteoartritis** como en **condiciones post-quirúgicas**. Siendo bien tolerado por los perros cuando se les administra durante periodos prolongados de tiempo, lo convierte en un interesante agente modificador de "estructura" y "síntomas".

FIGURA 6. Absorción del hialurónico oral

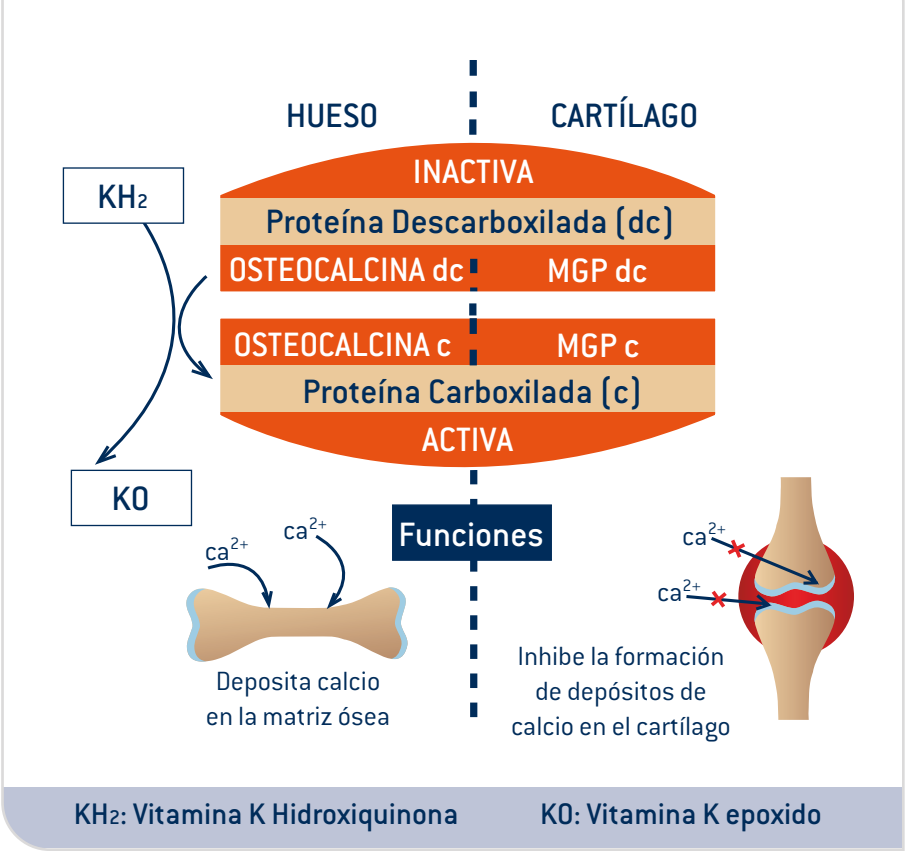
Presencia de hialurónico radioactivo en la articulación de la rodilla tras la administración de ácido hialurónico vía oral en rata. (Balogh L, 2008)



Se ha podido demostrar que el ácido hialurónico de alto peso molecular administrado via ORAL es absorbido en el intestino depositándose en las articulaciones. Su suplementación mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes con síntomas de OA.

En un ensayo clínico, doble ciego y controlado en pacientes humanos con OA de rodilla demostró que el **AH oral disminuye la efusión sinovial, el dolor y la severidad de la OA** más rápidamente que el paracetamol, y que mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes, observándose sus efectos tras el primer mes de tratamiento.

FIGURA 7. Activación de proteínas dependientes de la vitamina K



» 4.3 VITAMINA K

La vitamina K es una vitamina liposoluble esencial para la carboxilación o activación de varias proteínas involucradas, no sólo en la coagulación sanguínea, sino también en **estimular y/o inhibir la calcificación de huesos, cartílagos y vasos**. La propiedad común a todas las proteínas dependientes de vitamina K es su elevada afinidad por el calcio, lo que resulta esencial para que puedan ejercer su función. La osteocalcina y la proteína GLA de la matriz (MGP) son proteínas dependientes de la vitamina K.

La ingesta de vitamina K previene la pérdida de masa ósea, el riesgo de fracturas y la incidencia de osteoartritis mediante una mayor mineralización ósea, formación de hueso/cartílago e inhibición de la calcificación del cartílago.

La osteocalcina es sintetizada en el hueso y está involucrada en su mineralización. La MGP es sintetizada por el cartílago y los endotelios vasculares, actuando como inhibidor de la calcificación. **Por tanto una de las funciones de la vitamina K es regular el equilibrio entre los procesos de mineralización del hueso, del cartílago y de los vasos sanguíneos** (FIGURA 7).

Estudios recientes realizados entre la población humana han demostrado que **niveles bajos de vitamina K, están asociados a una menor densidad mineral ósea** (DMO) y **mayor riesgo de fracturas** (Feskanich y col, 1999; Tsugawa y col, 2008; van Summeren y col. 2008), y se ha podido demostrar que un suplemento diario de vitamina K incrementa la DMO en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (Iwamoto y col, 2001). Adicionalmente, otro estudio epidemiológico puso de manifiesto la relación entre un nivel bajo de vitamina K y la prevalencia de osteoartritis en humanos (Neogi y col, 2006).

Datos de un estudio realizado por Affinity Petcare en perros con OA mostraron mayor carboxilación de la MGP con elevados niveles plasmáticos de vitamina K (>1 ng/ml) que en aquellos con bajos niveles de vitamina K (<1 ng/ml). Estos resultados indican una baja actividad de calcificación en el cartílago de los perros con altos niveles de vitamina K circulante.

Datos de un estudio realizado por Affinity Petcare en perros con OA mostraron una menor actividad de **calcificación del cartílago** con niveles altos de **Vitamina K**

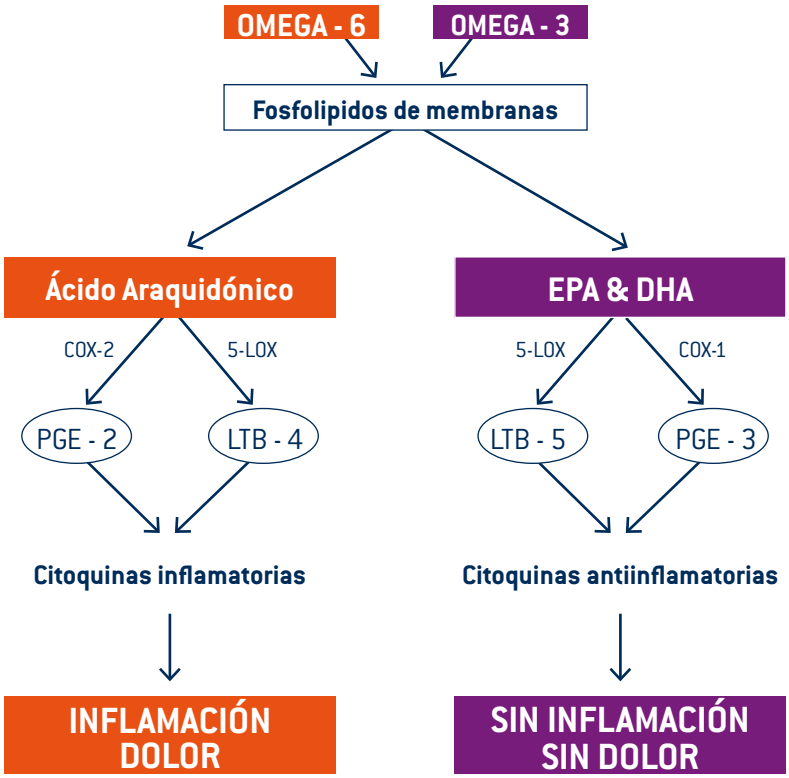
» 4.4 ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

El incremento del consumo de ácidos grasos omega-6 en la dieta provoca un aumento en la generación de metabolitos proinflamatorios provenientes del ácido araquidónico (AA) (FIGURA 8). Se ha descubierto que los metabolitos proinflamatorios del AA desempeñan un papel integral en la patofisiología de la OA.

Se ha podido demostrar que una gran ingestión de ácidos grasos Omega-3 puede tener efectos beneficiosos en el metabolismo del cartílago degenerativo. Los ácidos grasos omega-3 pueden reducir las concentraciones en suero y las actividades de las enzimas degradadoras de proteoglicanos, COX-2, LOX-5 y las citoquinas inductoras de la inflamación.

Los resultados de estudios indican que los ácidos grasos Omega 3 tienen propiedades antiinflamatorias y que reducen la degradación del cartílago.

FIGURA 8. Metabolismo ácidos grasos Omega 3 y Omega 6.



» 4.5 ANTIOXIDANTES

La degradación del cartílago articular en la OA resulta de una combinación de estrés mecánico, mediadores de la inflamación y factores bioquímicos, principalmente metaloproteinasas y moléculas pro-oxidantes (ROS). Las principales ROS involucradas en la patogénesis y la progresión de la OA son el óxido nítrico (ON), peroxinitrito (ONOO-) y radicales aniónicos superóxidos (O2-). Estos factores están involucrados en la degradación del cartílago.

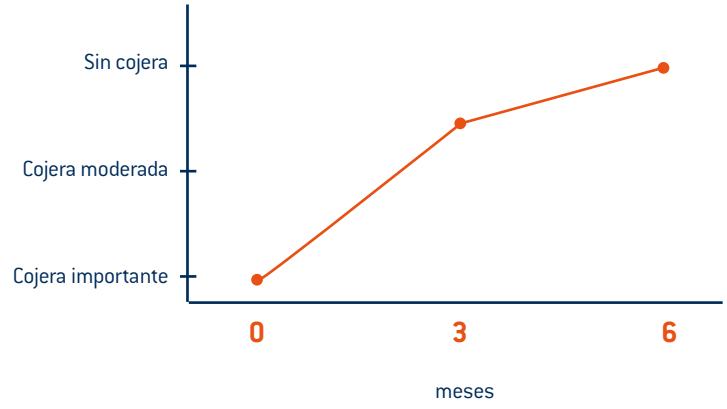
Los antioxidantes actúan a nivel de la articulación inhibiendo enzimas oxidativas y neutralizando los efectos dañinos de los radicales libres sobre los tejidos, interrumpiendo la reacción en cadena iniciada por estos.

» 4.6 RESTRICCIÓN ENERGÉTICA

Los trastornos traumáticos o degenerativos (OA, fracturas condilares humerales, rotura del ligamento cruzado anterior, enfermedad de discos intervertebrales), son claramente más frecuentes en perros obesos (Edney y Smith, 1986; Brown y col, 1996; Smith y col, 2001; Lund y col, 2006). El peso excesivo de los perros obesos incrementa el estrés mecánico sobre las articulaciones y precipita la aparición de osteoartritis. La grasa corporal y el peso en exceso, ejercen también influencia sobre el metabolismo del cartílago y hueso, sobre la secreción hormonal, y sobre los procesos inflamatorios implicados en la OA (Blum y col, 1992; Larson y col, 2003; Smith y col, 2006).

Rocksin y col (2007), demostraron que es muy beneficioso usar dietas para la reducción de peso en perros obesos con OA y cojera (FIGURA 9).

FIGURA 9. Mejora de la movilidad por la pérdida de peso en perros (Rocksin y col, 2007)



Una **reducción del peso corporal** en perros obesos con osteoartritis **disminuye el dolor** de las articulaciones al reducir el proceso degenerativo.

Para solicitar la bibliografía regístrate en **www.advanceveterinary.com**

Affinity Petcare S.A.
Parque de Oficinas St. Cuga Nord
Pl. Xavier Cugat, 2 - Edificio D, 3ª Planta
08174 St. Cugat Nord - BARCELONA

Para más información:
Tel. 93 492 70 00 - Fax. 93 492 70 01
www.advanceveterinary.com