

Eficacia terapéutica comparativa y seguridad del colágeno tipo II (uc-II), glucosamina y condroitina en perros artríticos: evaluación del dolor por placa de fuerza del suelo

R. C. Gupta¹

, T. D. Canerdy¹

, J. Lindley¹

, M. Konemann¹

, J. Minniear¹

, B. A. Carroll¹

, C. Hendrick¹

,

J. T. Goad¹

, K. Rohde¹

, R. Doss¹

, M. Bagchi² y D. Bagchi³

¹ Murray State University, Hopkinsville/Murray, KY, Estados Unidos,

² NutriToday, Boston, MA, EE.UU., y

³ InterHealth Research Center, Benicia, CA, USA

Resumen

La investigación se llevó a cabo en perros de propiedad de clientes moderadamente artríticos con dos objetivos:

- (i) evaluar la eficacia terapéutica del colágeno tipo II (UC-II) solo o en combinación con clorhidrato de glucosamina (GLU) y sulfato de condroitina (CHO), y
- (ii) para determinar su tolerabilidad y seguridad.

Los perros en cuatro grupos (n = 7-10), fueron tratados diariamente durante un período de 150 días con placebo (Grupo I), 10 mg activos UC-II (Grupo-II), 2.000 mg GLU + 1.600 mg CHO (Grupo-III), y UC-II + GLU + CHO (Grupo-IV). Mensualmente, los perros fueron evaluados para el dolor observacional (dolor

general, dolor al manipular las extremidades, y dolor después del esfuerzo físico) utilizando diferentes escalas numéricas.

Dolor

El nivel también se midió objetivamente utilizando GFP basado en sensores piezoeléctricos para la fuerza vertical máxima y el área de impulso. Los perros también fueron examinados cada mes para físico, hepático (ALP, ALT y bilirrubina) y renal (BUN y creatinina). Basado en observaciones, significativo ($p < 0,05$)

Se observó una reducción del dolor en los perros de los Grupos II, III y IV. Usando GFP, aumentos significativos en la fuerza vertical máxima (N/kg peso corporal) y el impulso área (N s/kg peso corporal), indicativo de una disminución de la artritis asociada dolor, se observaron solo en perros del Grupo II. Ninguno de los perros en ningún mostraron cambios en las funciones físicas, hepáticas o renales. En conclusión, según los datos de GFP, los perros moderadamente artríticos tratados con UC-II, (10 mg) mostró una marcada reducción del dolor artrítico con un máximo mejora para el día 150. UC-II, GLU y CHO operan a través de diferentes mecanismos de acción, y fueron bien tolerados durante un período de 150 días.

DOI: 10.1111/j.1439-0396.2011.01166.x

Introducción

Según la Asociación Americana de Medicina Veterinaria, la artritis afecta aproximadamente al 20% de la población canina (72.114.000) en los Estados Unidos.

Entre todas las formas de artritis en perros, la osteoartritis (OA) es la más común. La OA es una enfermedad articular inflamatoria caracterizada por la degeneración del cartílago, hipertrofia del hueso en los márgenes y cambios en la membrana sinovial, lo que eventualmente resulta en rigidez de las articulaciones, cojera y dolor (Goldring, 2000; Bellamy y otros, 2001; Peat et al., 2001; CDC, 2009). Los perros artríticos generalmente cojean y no pueden moverse normalmente. Aunque cualquier raza de perros puede tener OA, algunas razas están más predispuestas a esta enfermedad. Aproximadamente el 45% de los grandes perros de raza, como pastores alemanes, labradores retrievers, y los huskies siberianos están genéticamente predispuestos a la OA (Elliot, 2007). Envejecimiento, obesidad, lesiones y falta de ejercicio o ejercicio excesivo aparecen ser factores adicionales que contribuyan a la OA. Como en humanos (Eaton, 2004), aproximadamente el 75% de los perros artríticos son obesos, y tanto la obesidad como la artritis causan una disminución en la calidad

de vida debido al dolor asociado (Richardson et al., 1997; Hielm-Bjorkman y otros, 2003). Se estima que cada libra el peso del cuerpo puede ejercer aproximadamente 7 libras de presión sobre las articulaciones (CDC, 2009).

El enfoque para el tratamiento de la OA a menudo es multifacético y se basa en la OA modificadora de agentes de la enfermedad (Dieppe y Lohmander, 2005; Martel-Pelletier y otros, 2005). El objetivo principal del tratamiento es minimizar el dolor articular mediante la reducción de la inflamación, así como para ralentizar la progresión de la osteopatía. Las terapias más comunes incluyen la de inhibición de la ciclooxigenasa (COX), los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el carprofeno, etodolac, deracoxib, firocoxib, meloxicam y tepoxalin (Moreau et al., 2003; Sessions y otros, 2005).

El uso crónico de AINE está relacionado con un lado grave efectos, incluyendo malestar gastrointestinal y sangrado, y disfunciones hepáticas, renales y hematopoyéticas (PDR, 1998; Lobetti y Joubert, 2000; Muhlfeld y Floege, 2005; Raekillio y otros, 2006).

Tanto la aspirina como el ibuprofeno inhiben las actividades de COX-I y COX-II, y la producción de prostaglandinas, proporcionando así un efecto inflamatorio. Pero estos medicamentos también inhiben la producción de prostaglandinas constitutivas, causando severos efectos no deseados, como sangrado gastrointestinal y daño renal (Matteson, 2000).

Los remedios alternativos a los inhibidores de la COX incluyen dietas terapéuticas, hierbas naturales y nutraceuticos, además del ejercicio físico, masajes, acupuntura, hidroterapia, nutrición y pérdida de peso (Christensen et al., 2005; Schoenherr, 2005; Roudebush, 2006; Messier y otros, 2007; Lee et al., 2010). Debido al creciente número de personas y animales que sufren de OA y los efectos secundarios graves de inhibidores de la COX, hay una gran necesidad de medicamentos más seguros para aliviar los síntomas de la artritis. En el pasado reciente, los nutraceuticos, como la glucosamina y la condroitina han ganado una enorme popularidad por su uso antiartrítico en humanos y animales, pero su efecto es insignificante (Reginster et al., 2001; Goggs y otros, 2005; Neil y otros, 2005; Clegg y otros, 2006; McCarthy y otros, 2006; Messier y otros, 2007; Sotavento y otros, 2010; Wandel et al., 2010). Recientemente, hemos demostrado que el colágeno tipo II no desnaturalizado (UC-II) del esternón de pollo redujo notablemente el dolor en perros y, por lo tanto, mejoró su calidad de vida (DeParle et al., 2005; D'Altilio y otros, 2007; Repique y otros, 2007). El dolor se evaluó mediante observación de estudios previos. El propósito de este estudio fue evaluar cuantitativamente el dolor mediante el uso de una placa de fuerza de tierra (GFP) acoplada con sensores piezoeléctricos, además del dolor medido por observación, en perros moderadamente artríticos

tratados con UC-II solo o en combinación con clorhidrato de glucosamina y sulfato de condroitina. En estos perros también fue evaluada su tolerabilidad y seguridad de UC-II, glucosamina y condroitina administrada sola o en combinación.

Materiales y métodos

Animales

Un grupo de perros artríticos adultos de propiedad privada (cada uno con un peso de más de 40 libras) se utilizaron en esta investigación. Estos perros tenían signos de artritis, tales como rigidez articular, cojera y dolor a nivel de gravedad moderada. Estos perros estaban experimentando dificultades para levantarse o bajar y caminar. Perros Artríticos que tengan cualquier otra enfermedad grave (como hepática o renal) o complicación (como tumor, etc.) fueron excluidos del estudio. A lo largo de todo el estudio, los perros permanecieron con sus dueños, y por lo tanto no se requirió aprobación el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC). El consentimiento del propietario se obtuvo antes del inicio de cualquier experimento.

Nutracéuticos/suplementos

Cartílago de esternón de pollo glicosilado tipo II sin desnaturalizar (UC-II) en forma de cápsula (40 mg que proporcionan 10 mg de UC-II activo) utilizado en esta investigación fue proporcionado por InterHealth Nutraceuticals (Benicia, CA, Estados Unidos). UC-II se fabrica en una instalación GMP en un baja temperatura, que conserva su forma, desnaturalización y actividad biológica. El placebo (celulosa microcristalina), glucosamina HCl (GLU) y condroitina sulfato (CHO) también se proporcionaron como cápsulas por Nutracéuticos InterHealth.

Tratamiento

Perros moderadamente artríticos propiedad del cliente, al azar dividido en cuatro grupos (n = 7-10), recibiendo diariamente tratamiento de la siguiente manera:

placebo (Grupo I),

10 mg activos UC-II (Grupo II),

2.000 mg GLU + 1.600 mg CHO (Grupo III), y

10 mg UC-II activo + 2.000 mg GLU + 1.600 mg CHO (Group-IV)

durante un período de 150 días. Ninguno de los perros recibió ningún tratamiento o suplemento durante 3-4 semanas antes del estudio o durante el período de estudio. El estudio se realizó doble ciego, es decir, los

investigadores o propietarios no tenía conocimiento del contenido de la cápsula.

Medición del dolor

Medición del dolor por observación

Los perros fueron evaluados por **dolor general, dolor sobre manipulación de las extremidades y cojera** asociada al ejercicio, mensualmente, durante un período de 150 días. En general el dolor se midió como una observación macroscópica general, que incluían problemas para ponerse de pie después de sentarse, o dificultad para sentarse después de estar de pie, vocalización, llanto y así sucesivamente. Los resultados se calificaron en una escala de 0 a 10: 0, sin dolor; 5, dolor moderado; y 10, dolor intenso y constante. El dolor al manipular las extremidades se evaluó mediante la vocalización de los animales u otras observaciones de dolor durante la extensión y flexión de las cuatro extremidades durante un período de varios minutos. Los resultados fueron calificados en una escala de 0-4: 0, sin dolor; 1, leve; 2, moderado; 3, grave; y 4, severo y constante. La cojera se midió después del ejercicio físico para las observaciones, que incluyeron cojear, sostener la extremidad arriba, rigidez de las extremidades y así sucesivamente. Signos de dolor y La cojera también se observó en una escala de 0-4: 0, no Dolor; 1, leve; 2, moderado; 3, grave; y 4, grave y constante.

La intensidad del dolor durante diversas actividades, como pararse al estar sentado, sentarse al estar de pie, jugar y vocalizar, y durante la extensión y la flexión de las extremidades fue la base para la gradación.

Se evaluaron y registraron observaciones brutas mensualmente utilizando un cuestionario sobre la actividad y la mejora de los síntomas artríticos. Además, se evaluó el rendimiento general de los grupos individuales, que incluyó correr, participación en actividades de jogging, movimiento hacia arriba y escaleras abajo, capacidad de comodidad para moverse de estar sentado a la(s) posición(es) de pie, actitud alegre hacia jugar y saltar, y así sucesivamente. Criterios detallados para la medición del dolor por observaciones se proporciona en nuestras publicaciones recientes (DeParle et al., 2005; D'Altilio y otros, 2007; Peal et al., 2007) y también se describe brevemente en la Tabla 1.

Medición del dolor por placa de fuerza del suelo

La Placa de fuerza de tierra (Instrumento Kistler, Amherst, NY, EE.UU.) se utilizó para medir cuantitativamente el dolor asociado a la cojera en cada pierna de cada perro utilizado en este estudio. El sistema GFP de Kistler consiste en de placas, láseres y un ordenador. Las medidas GFP

Dos parámetros principales:

- (i) fuerza vertical máxima o fuerza g (N/kg de peso corporal) y
- (ii) área de impulso (N s/kg de peso corporal).

Mensualmente, cada perro fue evaluado para nivel de dolor medido por observaciones y cuantitativamente por el GFP.

Examen físico y ensayos bioquímicos para evaluar funciones hepáticas y renales

Mensualmente, los perros recibieron una evaluación física (peso corporal, temperatura corporal y pulso).

Table 1 Criteria for pain measurement by observations

Pain	Criteria	Pain level	Brief description
Overall pain (Scale: 0–10)	Pain was measured based on: overall physical activity, range of motion, rising from sitting or lying position, lowering the body into sitting position, going up or down stairs, body language, posture, vocalization, running, playing ball, chasing cars, etc.	0	No pain
		2.5	Mild pain
		5	Moderate pain
		7.5	Severe pain
		10	Severe and constant pain
Pain from limb manipulation (Scale: 0–4)	Each limb was evaluated for pain based on: stiffness observed while flexing and extending the limbs, whimpering, vocalization, etc.	0	No pain
		1	Mild pain
		2	Moderate pain
		3	Severe pain
		4	Severe and constant pain
Pain after physical exertion (Scale: 0–4)	Each dog was exercised for 5 min, and then evaluated for pain based on: limping, holding up the limb, vocalization, shaking of the limb, reluctance to use the limb and walk, squatting to eliminate, etc.	0	No pain
		1	Mild pain
		2	Moderate pain
		3	Severe pain
		4	Severe and constant pain

Detailed description of pain measurement by observations can be found in our recent publications (DeParie et al., 2005; Peal et al., 2007; D'Altilio et al., 2007).

Tabla 1 Criterios para la medición del dolor por observaciones

Criterios de dolor Nivel de dolor Breve descripción

Dolor general (Escala: 0-10) El dolor se midió en función de:

actividad, rango de movimiento, levantarse de estar sentado o posición acostada, bajando el cuerpo para sentarse posición, subir o bajar escaleras, cuerpo lenguaje, postura, vocalización, correr, jugar a la pelota, perseguir coches, etc.

0 Sin dolor

2.5 Dolor leve

5 Dolor moderado

7.5 Dolor intenso

10 Dolor intenso y constante

Dolor por manipulación de extremidades (Escala: 0-4)

Cada miembro fue evaluado para el dolor basado en:

rigidez observada al flexionar y extender las extremidades, gemidos, vocalización, etc.

0 Sin dolor

1 Dolor leve

2 Dolor moderado

3 Dolor intenso

4 Dolor intenso y constante

Dolor después del esfuerzo físico (Escala: 0-4)

Cada perro se ejercitó durante 5 minutos, y luego fue evaluado para el dolor basado en: cojera, sostenimiento subir la extremidad, vocalización, sacudida de la extremidad, renuencia a usar la extremidad y caminar, ponerse en cuclillas para eliminar, etc.

0 Sin dolor

1 Dolor leve

2 Dolor moderado

3 Dolor intenso

4 Dolor intenso y constante

La descripción detallada de la medición del dolor mediante observaciones se puede encontrar en nuestras publicaciones recientes (DeParle et al., 2005; Peal y otros, 2007; D'Altilio y otros, 2007).tasa) y se examinaron muestras de suero para detectar hepáticos (ALP, ALT y bilirrubina) y funciones renales (BUN y creatinina).

Análisis estadístico

Los datos de dolor presentados en las Figs. 1-5 son medias \pm

La significación estadística de la diferencia se determinó mediante análisis de varianza (ANOVA) junto con Prueba de Tukey-Kramer usando el NCSS (Número Cruncher Statistical System) Sistema estadístico para Windows 2000 (Kaysville, UT, USA). Diferencias con $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Los datos del nivel de dolor medido por observaciones (dolor general, dolor después de la manipulación de las extremidades y dolor después del esfuerzo físico) en perros artríticos que recibieron placebo, UC-II, glucosamina (GLU) + condroitina (CHO), o una combinación de UC-II + GLU + CHO, se muestran en las Figs 1-3. Los perros en el grupo placebo (Grupo I) no mostraron cambios significativos en la condición artrítica en ningún momento durante el curso del tratamiento. Los perros que recibieron UC-II (Grupo II) mostraron una reducción significativa del dolor en el día 60, pero la reducción máxima en el dolor se observó en el día 150 (dolor general, 81%; dolor después de la manipulación de las extremidades, 87%; y dolor después del esfuerzo físico, 90%). Los perros del grupo III que recibieron GLU + CHO mostraron una reducción significativa del dolor en el día 90 con efectos máximos en el día 150 (dolor general, 51%; dolor después de la manipulación de las extremidades, 48%; y dolor después del esfuerzo físico, 43%). Los perros que recibieron una combinación de UC-II + GLU + CHO (Grupo IV) mostraron reducciones significativas y máximas del dolor (36%, 34% y 40%, respectivamente) en el día 150 en comparación con el valor pretratado en el día 0. En perros tratados con UC-II (Grupo II), los valores asistidos por GFP de fuerza vertical máxima (N/kg peso corporal) y área de impulso (N s/kg peso corporal) aumentaron significativamente ($p < 0,05$) ya en el día 90 (Figs. 4 y 5). Esto fue indicativo de una disminución en el dolor asociado con la artritis. Los valores fueron máximos elevados (120% y 142%, respectivamente) cuando se midieron en el día 150. Los valores de estos parámetros permanecieron significativamente indiferentes en otros grupos durante el curso del tratamiento. Ninguno de los perros que recibieron suplementos dietéticos mostró signos de efectos adversos. No hubo cambios significativos en ningún parámetro del examen físico ni en ningún marcador de funciones hepáticas o renales durante el curso de esta investigación (datos no mostrados, ya que ya están publicados en Deparle et al., 2005; D'Altilio et al., 2007)

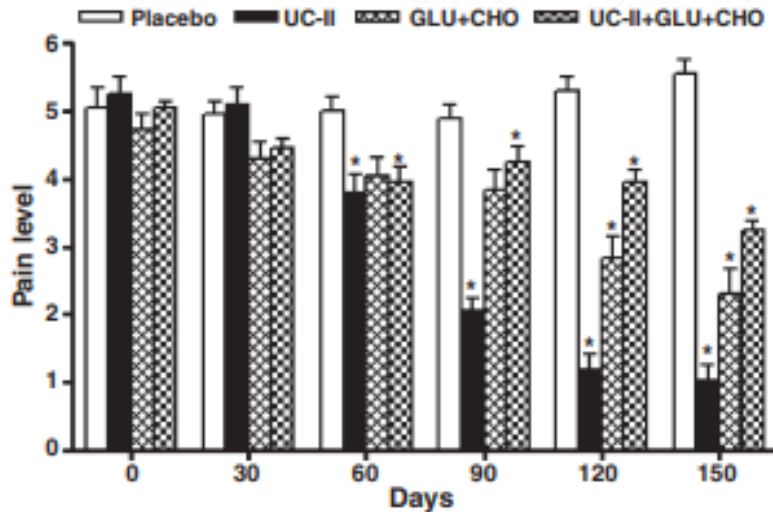
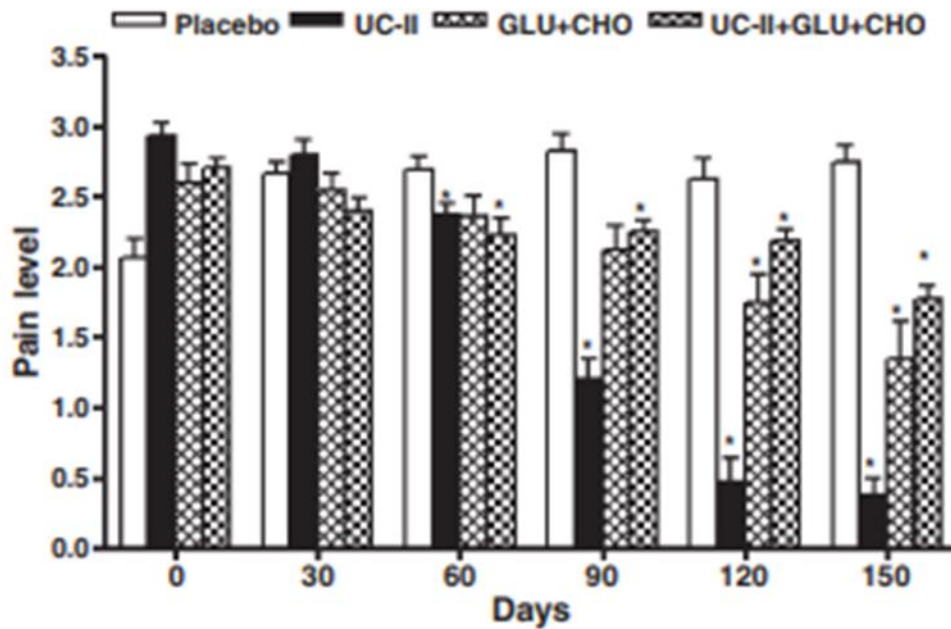


Fig. 1 Effects of placebo (microcrystalline cellulose), active UC-II (10 mg/dog/day), glucosamine HCl (GLU, 2000 mg/dog/day) + chondroitin sulphate (CHO, 1600 mg/dog/day), or UC-II + GLU + CHO (same doses and regimen) on overall pain in arthritic dogs ($n = 7-10$ per group). Daily treatment continued for 150 days. Overall pain was graded on a scale of 0-10: 0, no pain; 5, moderate pain; and 10, severe and constant pain. For details, see the text and our previous publications (DeParle et al., 2005; D'Altilio et al., 2007; Peal et al., 2007). *Significantly different when compared with pre-treated values *

Fig. 1 Efectos del placebo (celulosa microcristalina), UC-II activo (10 mg/perro/día), glucosamina HCl (GLU, 2000 mg/perro/día) + sulfato de condroitina (CHO, 1600 mg/perro/día), o UC-II + GLU + CHO (igual dosis y régimen) **sobre el dolor general** en perros artríticos ($n = 7-10$ por grupo). El tratamiento diario continuó durante 150 días. El dolor general fue calificado en una escala de 0-10: 0, sin dolor; 5, dolor moderado; y 10, dolor intenso y constante. Para más detalles, consulte el texto y nuestro anterior publicaciones (DeParle et al., 2005; D'Altilio y otros, 2007; Peal y otros, 2007). *Significativamente diferente en comparación con los valores pretratados ($p < 0,05$).



*

Fig. 2 Efectos del placebo, UC-II activo (10 mg/perro/día), glucosamina HCl (GLU, 2000 mg/perro/día) + sulfato de condroitina (CHO, 1600 mg/perro/día), o UC-II + GLU + CHO (mismas dosis y régimen) **sobre el dolor de la manipulación de extremidades** en perros artríticos (n = 7-10 por grupo). Diario

El tratamiento continuó durante 150 días. El dolor fue evaluado por el animal vocalización u otras observaciones de dolor durante la extensión y flexión de las cuatro extremidades durante varios minutos. El dolor se calificó en una escala de:

0-4: 0, sin dolor; 1, leve; 2, moderado; 3, grave; y 4, dolor intenso y constante. Para más detalles, véase el texto y nuestras publicaciones anteriores (DeParle et al., 2005; D'Altilio y otros, 2007; Peal et al., 2007;). *Significativamente diferente cuando se compara con los valores pretratados ($p < 0,05$).

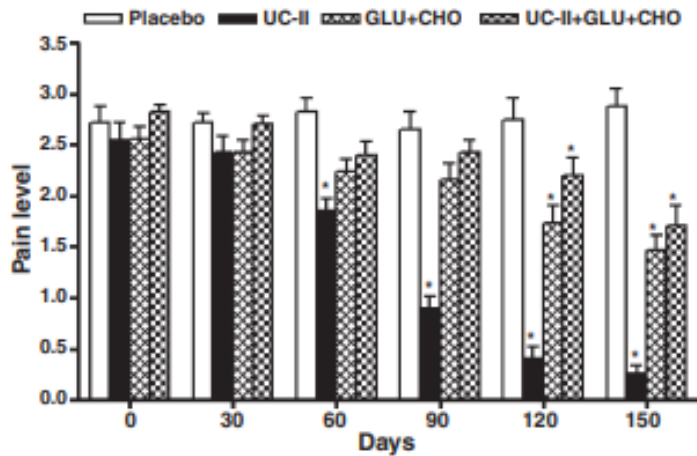


Fig. 3 Effects of placebo, active UC-II (10 mg/dog/day), glucosamine HCl (GLU, 2000 mg/dog/day) + chondroitin sulphate (CHO, 1600 mg/dog/day), or UC-II + GLU + CHO (same doses and regimen) on pain after physical exertion in arthritic dogs ($n = 7-10$ per group). Daily treatment continued for 150 days. Lameness was measured after physical exercise for limping, holding limb up, rigidity of limbs, etc. Signs of lameness and pain were graded on the scale of 0–4: 0, no pain; 1, mild; 2, moderate; 3, severe; and 4, severe and constant pain. For details, see the text and our previous publications (DeParle et al., 2005; D’Altilio et al., 2007; Peal et al., 2007). *Significantly different when compared with pre-treated values ($p < 0.05$).

Fig. 3 Efectos del placebo, UC-II activo (10 mg/perro/día), glucosamina HCl (GLU, 2000 mg/perro/día) + sulfato de condroitina (CHO, 1600 mg/perro/día), o UC-II + GLU + CHO (mismas dosis y régimen) **sobre el dolor después del esfuerzo físico** en perros artríticos ($n = 7-10$ por grupo). Diario El tratamiento continuó durante 150 días. La cojera se midió después de ejercicio físico para cojear, sostener las extremidades, rigidez de las extremidades, etc.

Los signos de cojera y dolor se calificaron en la escala de 0-4: 0, no Dolor; 1, leve; 2, moderado; 3, grave; y 4, dolor intenso y constante.

Para más detalles, véase el texto y nuestras publicaciones anteriores (DeParle et al., 2005; D’Altilio y otros, 2007; Peal y otros, 2007). *Significativamente diferente en comparación con los valores pretratados ($p < 0,05$).

Discusión

La presente investigación evaluó el colágeno tipo II (UC-II) solo o en combinación con glucosamina (GLU) y condroitina (CHO) para la eficacia terapéutica en términos de reducción del dolor en perros moderadamente artríticos. Se utilizó GFP para medir el nivel de dolor cuantitativamente. Los presentes resultados revelaron que la UC-II proporciona una reducción significativa del dolor asociado con OA en perros, como lo demuestran los aumentos significativos en los valores de fuerza vertical máxima y área de impulso. Aunque elevaciones significativas en la fuerza vertical máxima y el área de impulso se observaron ya como a principios del día 90, los aumentos máximos ocurrieron después de 150 días de tratamiento con UC-II (Figs. 4 y 5).

UC-II en combinación con GLU y CHO no proporcionan una mejora significativamente mayor del dolor en comparación con la UC-II sola. Como era de esperar, los resultados de la GFP demostraron ser más precisos y confirmaron que nuestros datos previos de dolor medidos por observaciones (Deparle et al., 2005; D'Altilio y otros, 2007; Peal y otros, 2007).

En estudios previos, se ha demostrado que la UC-II es eficaz para aliviar el dolor asociado con la artritis en humanos (Trentham et al., 1993; Bagchi y otros,

2002; Crowley et al., 2009), perros (Deparle et al., 2005; D'Altilio y otros, 2007; Peal et al., 2007) y caballos (Gupta et al., 2009). En el caso de OA, UC-II puede promover una reducción de la inflamación. UC-II reacciona con el sistema inmunológico del cuerpo para mejorar los signos y síntomas paralizantes de la artritis.

El colágeno Tipo II es la principal proteína estructural que se encuentra en cartílago y es responsable de su resistencia a la tracción y tenacidad (Bagchi et al., 2002). Colágeno tipo II es uno de los principales tejidos conectivos del cuerpo, proporcionando flexibilidad y soporte a las articulaciones óseas. UC II funciona a través de un proceso llamado tolerancia oral, que tiene lugar en el intestino delgado donde los alimentos están siendo absorbidos (Trentham, 1998).

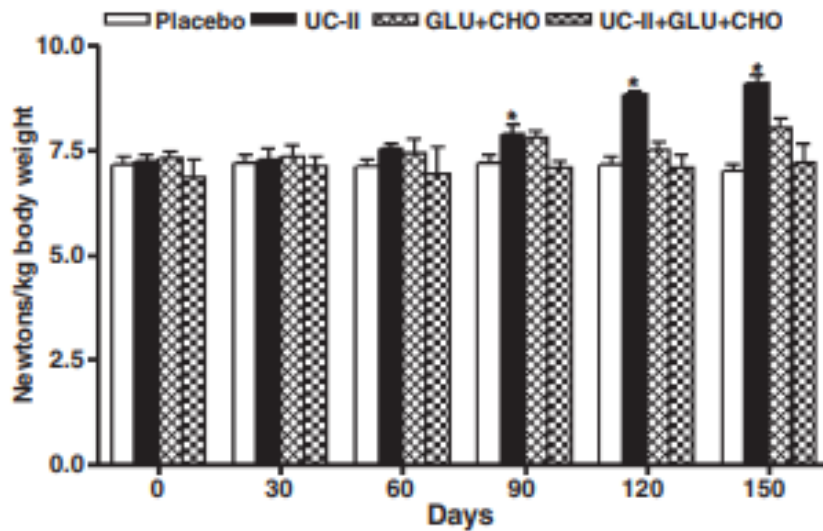


Fig. 4 Effects of placebo, active UC-II (10 mg/dog/day), glucosamine HCl (GLU, 2000 mg/dog/day) + chondroitin sulphate (CHO, 1600 mg/dog/day), or UC-II + GLU + CHO (same doses and regimen) on peak vertical force in arthritic dogs ($n = 7-10$ per group). Daily treatment continued for 150 days. Peak vertical force or g force (Newtons/kg body weight) was measured using the ground force plate coupled with piezoelectric sensors and a computer. *Significantly different when compared with pre-treated values ($p < 0.05$).

Fig. 4 Efectos del placebo, UC-II activo (10 mg/perro/día), glucosamina HCl (GLU, 2000 mg/perro/día) + sulfato de condroitina (CHO, 1600 mg/perro/día), o UC-II + GLU + CHO (mismas dosis y régimen) en pico Fuerza vertical en perros artríticos ($n = 7-10$ por grupo). Tratamiento diario continuó durante 150 días. Fuerza vertical máxima o fuerza g (Newtons/kg peso corporal) se midió utilizando la placa de fuerza del suelo acoplada con sensores piezoeléctricos y un ordenador. *Significativamente diferente en comparación con los valores pretratados ($p < 0,05$).

Placebo UC-II

* * *

GLU+CHO UC-II+GLU+CHO

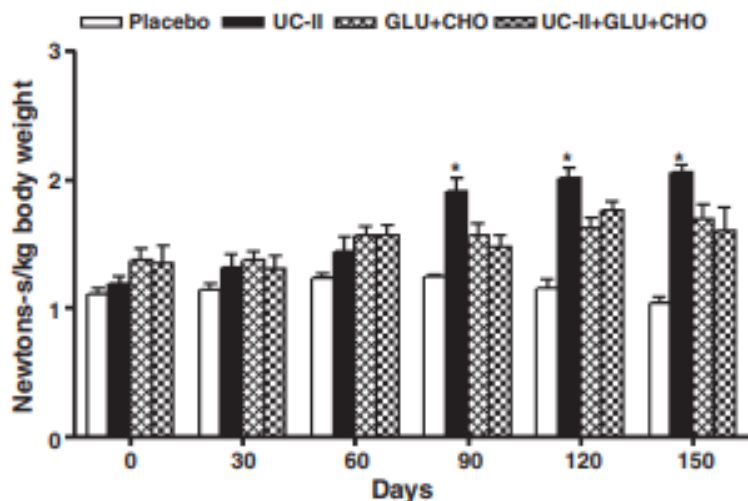


Fig. 5 Effects of placebo, active UC-II (10 mg/dog/day), glucosamine HCl (GLU, 2000 mg/dog/day) + chondroitin sulphate (CHO, 1600 mg/dog/day), or UC-II + GLU + CHO (same doses and regimen) on impulse area ($n = 7-10$ per group). Daily treatment continued for 150 days. Impulse area (Newtons-sec/kg body weight) was measured using the ground force plate coupled with piezoelectric sensors and a computer. *Significantly different when compared with pre-treated values ($p < 0.05$).

Fig. 5 Efectos del placebo, UC-II activo (10 mg/perro/día), glucosamina HCl (GLU, 2000 mg/perro/día) + sulfato de condroitina (CHO, 1600 mg/perro/día), o UC-II + GLU + CHO (mismas dosis y régimen) por impulso área ($n = 7-10$ por grupo). El tratamiento diario continuó durante 150 días.

El área de impulso (Newtons-seg/kg de peso corporal) se midió utilizando el Placa de fuerza de tierra acoplada con sensores piezoeléctricos y un ordenador. *Significativamente diferente en comparación con los valores pretratados ($p < 0,05$).

La Tolerancia oral puede ser inducida por dos mecanismos principales, delección (supresión circunstancial o del espectador) y anergia clonal, dependiendo de la dosis de un antígeno que se presenta. A lo largo de todo el intestino delgado, hay parches de intestino asociados al tejido linfóide (GALT). Dentro del GALT puede ser encontrado un tejido que consiste en nódulos (Placas de Peyer). Las

Placas de Peyer contienen conjuntos de linfocitos T y B, macrófagos, y células dendríticas y son el área primaria dentro del tracto gastrointestinal donde se generan las respuestas inmunes (Weiner, 1997). La Supresión circunstancial o del espectador (Delección) es la forma de tolerancia oral que se logra al presentar pequeñas cantidades de antígeno al GALT, que a su vez genera una respuesta de células T. Después que el antígeno (es decir, UC-II) se consume, las células reguladoras Th2 y Th3 migran desde el GALT a través del sistema linfático y luego a la circulación periférica. Cuando se encuentran con un antígeno similar al que fue ingerido, secretan citoquinas, incluyendo TGF-beta, IL-4 e IL-10, lo que resulta en la regulación a la baja de células Th1 helpers activadas. Estas células T Helper activadas están, en parte, involucradas en la producción de la inflamación y destrucción del colágeno en la artritis. La anergia clonal es otro mecanismo por el cual una proteína administrada por vía oral puede inducir una regulación a la baja de una respuesta inmune. Pero esto resulta de la ingestión de altas dosis de un antígeno, que a su vez, induce un estado de falta de respuesta de las células Th1 hiperactivas. Por lo tanto, parece que la tolerancia oral en caso de UC-II es inducida por la delección (supresión del espectador).

Una pequeña cantidad de colágeno tipo II sin desnaturalizar (10 mg de UC-II activo) tomado por vía oral se ha demostrado que desactiva la respuesta inmune dirigida al colágeno tipo II en el cartílago articular, y efectos adversos no se han observado en humanos (Weiner, 1997; Trentham, 1998) o perros (DeParle et al., 2005; D'Altilio y otros, 2007; Peal y otros, 2007). Observaciones similares fueron notificado para caballos que reciben UC-II activo a 120 mg/ día (Gupta et al., 2009). En esencia, UC-II mejora la movilidad y flexibilidad articular al prevenir al sistema inmunológico de atacar y dañar su propio cartílago articular.

GLU + CHO o UC-II + GLU+ CHO (Grupo-III y Grupo IV, respectivamente) proporcionaron resultados significativos ($p < 0,05$) reducciones en el dolor cuando se evalúan mediante observaciones (dolor general, dolor por manipulación de extremidades y dolor después del esfuerzo físico) en perros moderadamente artrítico (Figs. 1-3), pero los valores de los parámetros basados en GFP (fuerza vertical máxima y área de impulso) se mantuvieron significativamente sin cambios ($p > 0,05$). GLU es un compuesto natural, ya que se produce en muchos órganos del cuerpo, pero el máximo en el cartílago articular, donde es uno de los componentes principales. Participa en la formación de lubricantes críticos y amortiguadores necesarios para mantener y restaurar un rendimiento articular saludable. GLU es un sustrato intermedio en la síntesis de la sustancia fundamental (porción no colágena) de cartílago. Los estudios sugieren que GLU ayuda a aliviar el dolor al mejorar la síntesis de

proteoglicanos, que se ve afectada en el cartílago de OA (Hooper, 2001). Es necesario señalar que el uso a largo plazo de GLU puede causar hiperglucemia y por lo tanto puede limitar su uso en pacientes diabéticos. El sulfato de CHO ayuda a evitar que el tejido del cartílago se deshidrate, proporciona elasticidad y ayuda a amortiguar el estrés de impacto. Algunos estudios sugieren que la suplementación con sulfato de CHO puede reducir significativamente el dolor articular (Neil et al., 2005; Sawitzke y otros, 2008; Hochberg, 2010). El sulfato de CHO puede ayudar al cuerpo para reparar el cartílago dañado y ayudar a restaurar la integridad articular. Puede proteger el cartílago existente de la descomposición prematura. Debido a que la producción de CHO por el cuerpo disminuye con la edad, la suplementación con este compuesto puede ser especialmente útil para perros mayores con artritis. Es una práctica común para GLU y CHO que se utilicen juntos, ya que ofrecen un mayor efecto beneficioso que cuando se administran solos, aunque funcionan a través de diferentes mecanismos de acción (Reginster et al., 2001; Michel y otros, 2005; McCarthy y otros, 2006; Huskisson, 2008; Sawitzke et al., 2008). Está claro por la presente investigación que GLU + CHO ofrece algunos efectos beneficiosos para aliviar el dolor en la artritis de los perros, pero el efecto no es significativo, como también se informó antes en humanos (Clegg et al., 2006). Por supuesto, los criterios para la selección de los ensayos se han mantenido hasta ahora cuestionables en humanos y los estudios han sido demasiado pequeños en animales. Hasta ahora, las conclusiones no están respaldadas por datos científicos sólidos con respecto a efectos de GLU y CHO en OA en humanos o animales. Sobre la base de los hallazgos presentados aquí y en otros lugares, se puede sugerir que UC-II, GLU y CHO puede ejercer efectos modificadores de la estructura en OA, que por supuesto, operan a través de diferentes mecanismos de acción. En la presente investigación, se observó inesperadamente que la UC-II no añadió ningún efecto beneficioso a GLU + CHO. De hecho, la reducción del dolor fue menor que la observada con UC-II o GLU + CHO solo (Grupo II y Grupo III, respectivamente). Eso debe mencionarse que los valores basados en GFP de la fuerza vertical máxima y el área de impulso **aumentaron significativamente ($p < 0,05$) solo en los perros tratados con UC-II**, lo que fue indicativo de una reducción significativa en el dolor asociado con la artritis.

Conclusiones

Según los datos de GFP, los perros moderadamente artríticos tratados diariamente con UC-II (10 mg) mostraron una marcada reducción del dolor artrítico con mejoría máxima vista el día 150. El tratamiento de UC-II mejora el dolor asociado con la artritis, y la eficacia es significativamente mayor que GLU + CHO. UC-II, GLU y CHO que operan a través de diferentes mecanismos de

acción. Los tres suplementos evaluados en este estudio fueron bien tolerados y encontrados seguros durante un período de 5 meses.