

Sobre los cambios osteoarticulares del envejecimiento (I). Efecto de la tensión muscular en el metabolismo del colágeno óseo y en el desarrollo de la deformidad articular de la osteoporosis experimental

Ruiz Torres, A.

Instituto Universitario de Investigación Gerontológica y Metabólica. Hospital de la Princesa. Madrid.

RESUMEN

La deformidad articular, sin la inflamación como causa primaria, es un proceso regresivo que suele acompañarse de disminución de la resistencia del hueso, producida, por ejemplo, por la osteoporosis. Debido a que el envejecimiento se acompaña de una gran susceptibilidad para esta afección, se comprende que también lo haga para la deformidad articular, cuyas características anatomopatológicas son compatibles con la artrosis. Es también lógico que la carga y la intensidad del trabajo articular sea, a largo plazo, un importante factor coadyuvante. No obstante, la resistencia ósea perdida aumenta proporcionalmente el papel agravante de los factores señalados. Por otro lado, es también conocido que la actividad muscular protege el hueso frente a la desmineralización.

En este trabajo se estudia, con la ayuda del modelo de la osteoporosis experimental de la rata, el efecto de la tensión muscular sobre el recambio de colágeno óseo, así como su papel en la aparición de la deformidad articular.

La sección del músculo gastrocnemio protege contra la afección articular en la zona rotuliana, pero aumenta la tasa de desintegración colágena de la tibia y el peroné. Es decir, como la tasa de síntesis colágena es menor que la del catabolismo, se comprende que los huesos del lado del músculo seccionado sean más frágiles. Sin embargo, no se apreció deformidad articular. En el hueso sano se observa un comportamiento similar respecto al recambio de colágeno, pero la tasa de desintegración no sobrepasa la de síntesis, y las magnitudes metabólicas son claramente superiores a las de la osteoporosis.

Se concluye que, aunque la ausencia de tensión muscular y de correspondiente actividad, protegen en la zona determinada contra la degeneración articular, en cambio, empeoran la situación metabólica del hueso en cuestión.

Palabras clave

Osteoporosis. Artrosis. Modelo experimental. Tensión muscular. Colágeno.

Correspondencia: A. Ruiz Torres. Instituto de Investigación Gerontológica. Hospital de la Princesa. Diego de León, 62. 28006 Madrid.
E-mail: iuigm@hlpr.insalud.es

Recibido el 22-7-02; aceptado el 30-10-02.

About osteoarticular changes of aging (I). Effect of muscular stress on bone collagen metabolism and in development of articular deformity of experimental osteoporosis

ABSTRACT

Joint deformity, when inflammation is not the primary cause, is a regressive process that is generally accompanied by decreased bone resistance, as can occur in osteoporosis. Since aging is accompanied by significant propensity to it, it is understood that this also exists for joint deformity whose anatomopathological features are compatible with arthrosis. It is also logical that the joint load and intensity is, in the long term, an important coadjuvant factor. However, lost bone resistance proportionally increases the aggravating role of the factors mentioned. On the other hand, it is also known that muscular activity protects the bone against demineralization.

With the help of the experimental osteoporosis model in the rat, this work studies the effect of muscular stress on bone collagen turnover as well as its role in the appearance of joint deformity.

The section of the gastrocnemius muscle protects against the development of knee joint deformity. In contrast, the rate of collagen catabolism increases in the tibia and fibula. That is to say, as the collagen synthesis is less than that of catabolism, it is understood that the bones on the side whose muscle was sectioned would be mostly fragile. However, joint deformity did not appear. In the healthy bone, a similar behavior is observed regarding collagen turnover, however the deintegration rate does not exceed that of synthesis, the metabolic magnitudes being clearly superior in the case of osteoporosis.

We conclude that the absence of muscular stress and of the corresponding activity protects against joint degeneration in the specific zone, on the other hand, but the metabolic situation of the respective bone worsens.

Key words

Osteoporosis. Osteoarthritis. Experimental model. Muscle stress. Collagen.

INTRODUCCIÓN

La estabilidad, la resistencia y el crecimiento del hueso dependen esencialmente del recambio de sustancia fundamental, es decir, del equilibrio existente entre el colágeno óseo sintetizado y degradado; interviniendo en lo último una serie de efectores humorales, como la parathormona, la vitamina D y las citocinas¹. Se comprende que cuando predomina la síntesis habrá crecimiento; en cambio, habrá osteoporosis u osteopenia cuando el catabolismo es mayor, en términos relativos o absolutos, que la producción de colágeno óseo. Finalmente, el balance equilibrado correspondería al hueso del adulto joven y, por tanto, inalterado en su composición, pero en el caso del viejo expresaría osteoporosis, ya que entonces la síntesis es menor que el catabolismo. No obstante, cambios fisicoquímicos del colágeno óseo, incluyendo aquellos que quedan reflejados en un considerable aumento de la polimerización entre las fibras, son también determinantes en la estabilidad del hueso y la tendencia a la fractura². Es bien sabido que estos cambios son característicos del envejecimiento, es decir, cuando, a falta de renovación, las fibras alargan así su supervivencia³.

En este trabajo se estudia el papel del músculo en la osteoporosis y el desarrollo de la deformidad articular. De esta manera se pretende contribuir a entender el desarrollo de las manifestaciones osteoarticulares en relación con el proceso de envejecimiento, así como también el sentido o no de una determinada intervención médica.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño

Ratas Sprague Dawley, machos (n = 60), de alrededor de 6 meses de edad, distribuidas en dos grupos. En el primero se aplican 5 mg diarios de aminoacetoniitrilo (AAN) en una dieta hipoproteica (n = 32), lo que produce en ellas una osteoporosis entre las 4 y 8 semanas de comenzada la mencionada aplicación, según se ha descrito en otro trabajo⁴. Por tanto, los estudios comienzan al mes de que estos animales hayan sido sometidos a la ingestión continuada de AAN. El segundo grupo (n = 28) lo constituyen los controles: animales sanos, de la misma edad y peso, que reciben una dieta normal *ad libitum*. Antes de comenzar el experimento, para objetivar la influencia de la tensión muscular, se seccionó en todas las ratas el músculo gastrocnemio de un lado, y el lado conservado sirvió de control.

Procedimiento analítico

Una vez sacrificado el animal en narcosis con éter, se preparan cuidadosamente los huesos de las extremidades posteriores, en especial la tibia y el peroné, y a continuación se deshidratan, pesan y muelen. Siguiendo el procedimiento ya descrito⁴ (en resumen, tras hidrólisis en 6 n HCl durante 3 h a 134 °C), el aminoácido hidroxiprolina

Figura 1a. *A la izquierda, encorvamiento de la tibia en su parte rotuliana y consecutiva deformidad en esta articulación. A la derecha, imagen del otro lado, donde se seccionó el gastrocnemio antes de comenzar la osteoporosis por aminoacetoniitrilo, evitándose así la aparición de las manifestaciones señaladas. Obsérvese el engrosamiento del peroné en el lado sin seccionar el músculo, que indica su posible relación con el mencionado encorvamiento. No obstante, la imagen del hueso sin la tensión del gastrocnemio es sugestiva de la mayor afección osteoporótica.*

na es aislado mediante cromatografía de intercambio iónico y Sephadex. A continuación, se mide la radiactividad incorporada a esta molécula mediante un contador beta. La tasa de síntesis y catabolismo de colágeno en el hueso se ha calculado aplicando el ascenso o el declive, tras el *peak*, de la radiactividad específica en la hidroxiprolina como parámetro de incorporación del isótopo ¹⁴C de la prolina a la molécula de hidroxiprolina en tiempos diferentes tras la inyección intraperitoneal de 200 µCi de ¹⁴C (U)-prolina.

RESULTADOS

Los cambios osteoarticulares que se observan en la osteoporosis experimental dependen del tiempo de intoxicación. Si a las 4 semanas el hueso presenta un claro descenso del contenido de colágeno, que se contrapone a sólo una ligera disminución del contenido mineral, aproximadamente a las 8 semanas el descenso de ambos compartimientos es igualmente manifiesto, y ya se observan zonas de osteofitosis con deformación articular acompañante. En la figura 1b se representan los cuadros de evolución en la tibia y el peroné, donde se detecta que la deformación articular, muy semejante a la artrosis humana, está relacionada con el grado de encorvamiento de la tibia.

Figura 1b. Deformidad rotuliana en la rata osteoporótica en relación con el avance del grado y la duración de la osteoporosis. Estadios de la formación artrósica en la osteoporosis experimental. Véase su relación con el grado de encorvamiento del hueso.

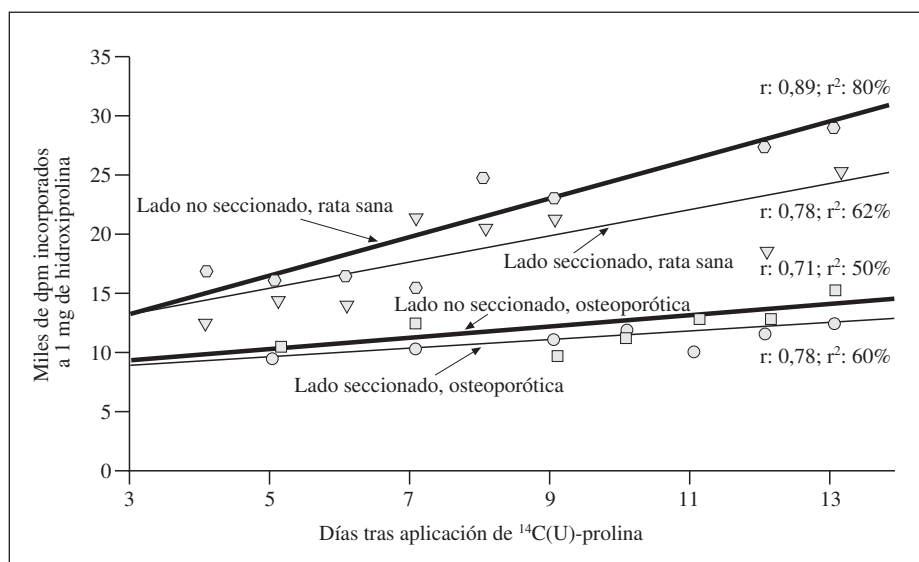


Figura 2. Síntesis de colágeno en la tibia sometida o no a la tensión del músculo gastrocnemio en la rata sana y con osteoporosis por ingestión continuada de aminoacetónitrilo. En cada línea de regresión se escribe el coeficiente de correlación y r^2 respectivo.

Efectivamente, la mencionada deformación articular no aparece si se elimina la consiguiente tensión muscular mediante la sección del gastrocnemio (fig. 1a). No obstante, como indica la pendiente del gráfico de la figura 2, en el lado no sometido a esta tensión la síntesis de colágeno óseo es inferior. El citado comportamiento es el mismo que en la rata sana, si bien el efecto inhibitor del AAN sobre la síntesis colágena es ostensible. Es decir, la tensión muscular *per se* estimula la síntesis de colágeno óseo, tanto en el hueso sano como en el enfermo.

La reabsorción ósea, representada por la pendiente en el descenso de hidroxiprolina radiomarcada *in vivo* es superior en la tibia sin músculo, tanto en la rata normal como en la osteoporótica (fig. 3). Este resultado se co-

responde con el de la síntesis; es decir, a mayor síntesis, mayor catabolismo. No obstante, el mencionado equilibrio pierde su estrecha relación en el hueso osteoporótico no sometido a la tensión muscular: aquí la desintegración colágena supera la tasa de síntesis, como se puede observar en la figura 4, donde se representan las cantidades de colágeno producidas y catabolizadas por día. En conclusión, la tensión muscular modula un equilibrio entre la síntesis y el catabolismo del colágeno óseo, pero la falta de la misma descontrolaría la reabsorción ósea en el hueso enfermo, ya que aumenta marcadamente. Aquí la cantidad de colágeno que se desintegra es superior a la sintetizada, al contrario que en el hueso sano, así como en el osteoporótico con tensión muscular conservada.

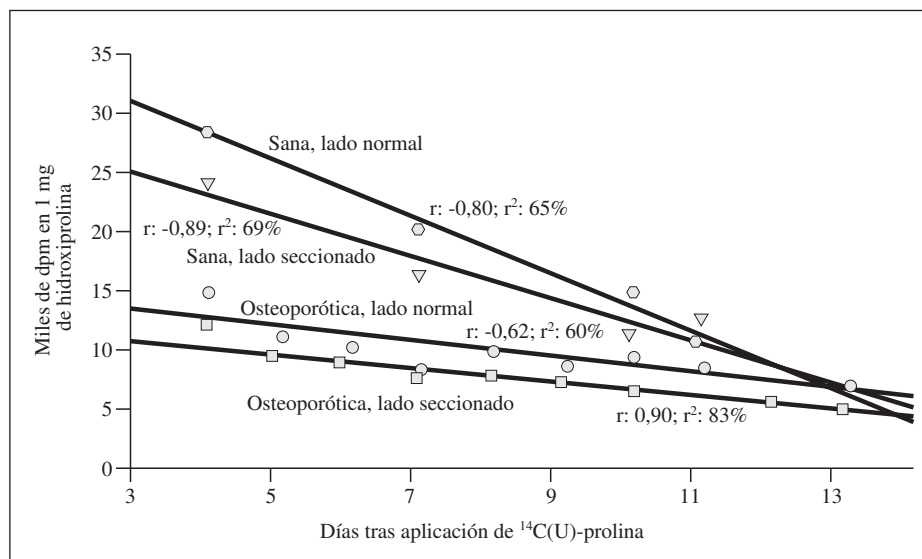


Figura 3. Reabsorción ósea expresada en el descenso de la radiactividad específica de la hidroxiprolina en la tibia tras sección del gastrocnemio y en condiciones normales, en la rata sana y con osteoporosis por aminoacetónitrilo.

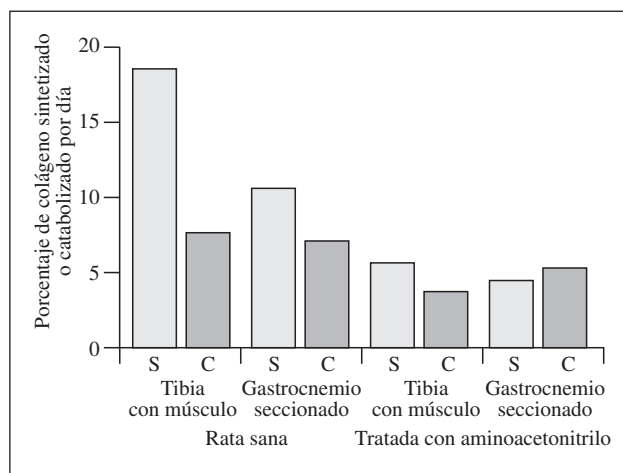


Figura 4. Síntesis (S) y catabolismo (C) de colágeno óseo por día (en porcentaje del total de la tibia) según la tensión muscular en la rata sana y osteoporótica.

DISCUSIÓN

La desaparición de la tensión muscular puede beneficiar, ya que evita la afección articular producida por el encorvamiento del hueso osteoporótico. Imágenes demostrativas de esto ya fueron publicadas por nosotros⁵. Efectivamente, al no ceder y encorvar el hueso no aparece la afección articular. Es decir, igualmente que en el humano, la carga o, como en este ejemplo, la simple tensión muscular condiciona la deformidad articular, a todas luces de índole degenerativa, en virtud de la pérdida de resistencia del hueso osteoporótico. No obstante, tal beneficio se paga a un alto precio, ya que en este hueso sin el músculo gastrocnemio la reabsorción supera la tasa de síntesis, por lo que el pronóstico es nefasto en cuanto a su crecimiento y mineralización. Por el contrario, es bien conocido que la tensión muscular induce osteogénesis. Aquí lo hemos podido observar especialmente en el hue-

so normal, pero también en el osteoporótico con el músculo conservado. Estos resultados son lógicos y, mediante extrapolación al ser humano, explican el efecto beneficioso de la actividad muscular en la osteoporosis, cualquiera que sea su origen. En este sentido, parece comprensible que la osteoporosis del astronauta se desarrolle sobre la misma base aquí observada: es decir, por estimulación del catabolismo del colágeno óseo.

La osteoporosis experimental fue descrita por nosotros hace más de 2 décadas y desde entonces ha sido objeto de estudio como modelo de la afección osteoarticular por envejecimiento. Efectivamente, la osteoporosis desarrollada tiene varios puntos comunes con el efecto del envejecimiento sobre el hueso: desciende la síntesis proteica en general y la del hueso en particular, y se acompaña de afecciones degenerativas articulares. La consecuencia es que el hueso empobrece su contenido de materia fundamental y mineral⁷, en este orden cronológico. No obstante, al contrario de lo que ocurre en el envejecimiento, donde la pérdida de la celularidad es determinante⁶, aquí el proceso es reversible si, tras unas 4-8 semanas, se suspende la ingestión crónica de AAN. En trabajos anteriores habíamos determinado que paradójicamente en este tipo de osteoporosis el recambio de colágeno se encontraba acelerado⁴. Los resultados presentados en este trabajo aclaran esta contradicción, incompatible con el dato correspondiente en la osteoporosis por envejecimiento. Nosotros ya habíamos observado que, igual que en el envejecimiento, el AAN y la dieta pobre en proteínas inducían a la polimerización del colágeno⁸; es decir, las fibras maduran para resistir una falta de renovación, como ya se ha mencionado. Ahora, de acuerdo con todo ello se ha puesto de manifiesto que, efectivamente, se produce un descenso en la deposición de colágeno con la consiguiente disminución en la tasa catabólica, pero como ya se ha hecho mención anteriormente este equilibrio se distorsiona a favor de la reabsorción ósea, cuando cesa la tensión muscular. La razón de esta discrepan-

cia es metodológica, ya que entonces sólo medíamos la vida media del colágeno radiomarcado, es decir, identificable con la tasa de desintegración. No obstante, con este mismo método se encuentra que el cese de la tensión muscular da lugar, en tanto a la influencia sobre el catabolismo, a resultados equiparables⁹.

En el aspecto funcional sobre el hueso, resulta difícil objetivar el efecto anabólico de la mera actividad física, observado en diferentes edades y circunstancias¹⁰⁻¹². Aquí, el estímulo anabólico sobre la formación de materia fundamental puede relacionarse con el de la hormona de crecimiento¹³, cuya secreción es bien sabido que se ve incrementada con la actividad física. Por otro lado, el descenso de la masa muscular y de la propia actividad por envejecimiento deberán ser considerados factores coadyuvantes de osteoporosis y, en la medida de lo posible, susceptibles de ser combatidos con un adecuado control de la actividad física.

Por último, extrapolando al ser humano los resultados experimentales, parece importante señalar que, respecto a la artrosis, además del efecto del propio proceso de envejecimiento sobre el hueso y el cartílago articular, existe un importante factor exógeno coadyuvante. Medidas preventivas pueden ser beneficiosas, como evitar una sobrecarga mantenida, por ejemplo por obesidad, o una determinada actividad profesional encaminada a agudizar el desgaste. Los cambios en el cartílago articular sometido a la mencionada agresión externa se diferencian muy poco (o nada) de los que se producen íntimamente ligados al proceso de envejecimiento. Se comprende que en tales casos es frecuente aludir al término de envejecimiento articular precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blair HC, Zaidi M, Schlesinger PH. Mechanisms balancing skeletal matrix synthesis and degradation. *Biochem J* 2002;364:329-41.
2. Garnero P, Cloos P, Sornay-Rendu E, Qvist P, Delmas PD. Type I collagen racemization and isomerization and the risk of fracture in postmenopausal women: the OFELY prospective study. *J Bone Miner Res* 2002;17:826-33.
3. Bailey AJ, Light ND. Intermolecular cross-linking in fibrotic collagen. London: Ciba Symposium 114, Pitman, 1985; p. 80-96.
4. Koch I, Ruiz-Torres A. Untersuchungen über den Umsatz von Kollagen bei der experimentellen Osteoporose als Modell der Altersosteoporose. *Z Gerontologie* 1976;9:387-90.
5. Ruiz-Torres A. Envejecimiento normal y patológico: los ejemplos de la osteoporosis, aterosclerosis e hipertrofia prostática. En: Martínez Lage JM, Khachatryan ZS, editores. *Alzheimer XXI: ciencia y sociedad*. Barcelona: Masson, 2001; p. 7-22.
6. Ruiz-Torres A. Kollagen und Alter. In: Platt D, editor. *Experimentelle Gerontologie*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1974; p. 105-15.
7. Ruiz-Torres A, Kürten I. Experimental osteoporosis as a model for studying bone ageing. In: Bertoni-Freddari C, Niedermüller H, editors. *Current concepts in experimental gerontology*. Facultas Wien 2001; p. 153-61.
8. Ruiz-Torres A, Wille G. Reversible decrease of collagen crosslinking by protein low diet and aminoacetonitril: effect of D-penicillamine and prednisolone on the rise of crosslinks. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1978;301:241-4.
9. Ruiz-Torres A, Koch I, Schneider J. Zur Rolle der Muskulatur in der Entstehung der Osteoporose. *Z Gerontologie* 1976;9:391-3.
10. Rubin C, Xu G, Judex S. The anabolic activity of bone tissue, suppressed by disuse, is normalized brief exposure to extremely low-magnitude mechanical stimuli. *FASEB J* 2001;15:2225-39.
11. Moyer-Mileur LJ, Brunstetter V, McNaught TP, Gill G, Chan GM. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics* 2000;106:1088-92.
12. Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Svedstrom E, Hakola P, Heinonen OJ, Viikari J. Physical activity and bone mineral acquisition in peripubertal girls. *Scand J Med Sci Sports* 2000;10:236-43.
13. Sneppen SB, Hoek HC, Kollerup G, Sorensen OH, Laurberg P, Feldt-Rasmussen U. Bone mineral content and bone metabolism during physiological GH treatment in GH-deficient adults - an 18-month randomised, placebo-controlled, double blinded trial. *Eur J Endocrinol* 2002;146:187-95.