

Význam subchondrální kosti v patogenezi osteoartrózy

L. ŠENOLT, K. PAVELKA

Revmatologický ústav, Praha

SOUHRN

Šenolt L., Pavelka K.: **Význam subchondrální kosti v patogenezi osteoartrózy**

V tomto článku autoři shrnují nové poznatky o roli subchondrální kosti v destrukci kloubní chrupavky a iniciaci či progresi osteoartrózy. Tato choroba je morfologicky charakterizována progresivní ztrátou kloubní chrupavky a na druhé straně tvorbou nové kosti, subchondrální sklerózou a osteofyty. Vyšší tvrdost subchondrální kosti pravděpodobně nesehrává tak významnou úlohu v poškození chrupavky, jak se dříve předpokládalo. Na podkladě nových poznatků mohou k alteraci chrupavkového metabolismu a patogenezi osteoartrózy přispět spíše mikrotrhliny subchondrální kosti, cévní novotvorba a eikosanoidy, cytokiny, proteolytické enzymy a růstové faktory produkované osteoblasty. Některé kostní markery mohou mít též prediktivní význam dalšího vývoje choroby. To vše jen zdůrazňuje důležitost subchondrální kosti v patogenezi osteoartrózy.

Klíčová slova: subchondrální kost – osteoartróza – mikrotrhliny – cévní novotvorba – eikosanoidy – cytokiny – proteolytické enzymy a růstové faktory.

SUMMARY

Šenolt L., Pavelka K.: **The significance of subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis**

In this paper the authors summarise the role of subchondral bone in the destruction of articular cartilage and initiation or progression of osteoarthritis. Osteoarthritis is characterised by progressive articular cartilage loss and new bone formation, sclerosis of subchondral bone and osteophytes, on the other hand. Subchondral bone stiffness play probably not such an important role in the mechanism of cartilage deterioration as proposed earlier. In the light of new data, bone microcracks, neovascularization and osteoblasts produced eicosanoids, cytokines, proteolytic enzymes and growth factors could contribute to the abnormal cartilage metabolism and osteoarthritis pathogenesis. Some of the bone markers could also be predictive of radiological progression of the disease. Moreover, it could highlight the importance of subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis.

Keywords: subchondral bone – osteoarthritis – microcracks – neovascularization – eicosanoids – cytokines – proteolytic enzymes and growth factors.

Osteologický bulletin 2004;9(2):54–58

Adresa: MUDr. Ladislav Šenolt, Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha, e-mail: ladislavsenolt@seznam.cz, tel.: 608 721 168

Došlo do redakce: 12. 2. 2004

Úvod

Osteoartróza (OA), nejčastější kloubní onemocnění asociované se stárnutím, postihuje každého druhého jedince staršího 60 let [1]. Vzhledem k prodlužující se střední délce života lze do budoucna očekávat další nárůst počtu OA pacientů, což je jeden z důvodů, proč první dekáda tohoto milénia byla v roce 2000 v Ženevě světovými odborníky vyhlášena „Dekádou kostí a kloubů“ a OA byla zařazena mezi nejprofilovanější choroby. Ačkoli jsou docela dobře známy patogenetické mechanismy této choroby, její přesná etiologie dosud zcela objasněna není. Jedná se o pomalu progresivní, multifaktoriální onemocnění charakterizované úbytkem hyalinní kloubní chrupavky s hypertrofickými změnami subchondrální kosti, tvorbou osteofytů a sekundárním zánětem synoviální membrány [2]. Ve které ze jmenovaných kloubních tkání se odehrávají iniciální změny rezultující v OA? Někteří badatelé považují za klíčové změny metabolismu chondrocytů s následnou alterací kloubní chrupavky [3,4]. Další skupina autorů, vzhledem k nepřítomnosti cévního a nervového zásobení v kloubní chrupavce, předpokládá iniciální změny OA v subchondrální kosti, kde mohou významnou roli sehrávat osteoblasty [5–7]. S ohledem na osteoblasty a subchondrální kost v patogenezi OA pojednává také tento přehledný článek.

Remodelace, mikropoškození a mechanické vlastnosti subchondrální kosti

Během OA procesu dochází v subchondrální kosti k akceleraci kostní remodelace a k narušení přirozené rovnováhy mezi kostní novotvorbou a resorpcí. Dominuje subchondrální skleróza – reparativní děj, který je podle mnoha epidemiologických studií asociovan s progresí choroby [8]. Subchondrální osteoartrótická kost je metabolicky aktivní a zvýšené prokrvená tkáň, přibývá množství

kostních trabekul, které se zvětšují, osteoid se stává objemnější a klesá množství celkového minerálu [9]. Vlivem nadměrného mechanického přetěžování kloubu pak mohou vznikat mikrofraktury trabekul trámčité kosti, které přibývají s věkem [10]. Jejich hojení kostěným svalkem vede k dalšímu nárůstu kostního objemu a může přispívat ke zvýšené kostní denzitě. Subchondrální kost se tak stává rigidnější, přičemž se však zhoršují její elastické vlastnosti. Již před 30 lety považovali Radin a kol. zvýšenou denzitu subchondrální kosti za důležitý mechanismus vedoucí k poškození kloubní chrupavky v časně fázi OA [11,12]. Předpokládali, že zvýšenou rigiditou subchondrální kost ztrácí svoji výbornou absorpční schopnost mechanické síly vynakládané na kloub během zatěžování, což může vést k přetížení a následné alteraci výše uložené hyalinní chrupavky [13,14]. Tuto hypotézu podporuje i vyšší prevalence a časný začátek OA u jedinců s osteopetrózou [15] a negativní korelace mezi OA a osteoporózou [16].

Mikrofraktury trámčiny představují horizontální přerušování kontinuity kostních trabekul, které nejsou v přímém kontaktu s chrupavkou a ukazuje se, že v patogenezi OA sehrávají úlohu mnohem menší než se dříve předpokládalo. Větší význam je v posledních letech přisuzován druhému mechanismu mikropoškození trabekulární kosti – takzvaným mikrotrhlinám (microcracks) [17]. Jedná se o longitudinální separaci kostní matrix, která se může šířit ze subchondrální kosti přes osteochondrální junkci až do oblasti kalcifikované zóny chrupavky (obr. 1). Mikrotrhliny subchondrální kosti byly poprvé popsány před více než deseti lety [18] a představují cílové místo pro kostní remodelaci a zároveň přímé spojení mezi kostí a kloubní chrupavkou. K poškození výše uložené chrupavky mohou mikrotrhliny přispět vznikem fibrilací a fisur její hluboké zóny, mohou usnadnit invazi nově vznikajících kapilár a reaktivaci sekundárních osifikačních center přispět k reduplikaci tidemar-

ku chrupavky [17]. Tidemark představuje rozhraní v kloubní chrupavce, která dělí kalcifikovanou od nekalcifikované hyalinní chrupavky [19]. Nadměrné mechanické přetěžování kloubu vedoucí k mikropoškození subchondrální kosti může nejen ovlivnit její remodelaci, ale též biologickou odpověď osteoblastů v podobě syntézy eikosanoidů, prozánětlivých cytokinů a řady dalších působků, které potenciálně mohou ovlivňovat metabolismus kloubní chrupavky a přispět k progresi OA (obr. 2).

Osteoartrótické osteoblasty subchondrální kosti jsou metabolicky aktivní buňky

Prostaglandiny a leukotrieny. Osteoartrótické osteoblasty subchondrální kosti představují metabolicky aktivnější buňky než osteoblasty kosti zdravé a podílejí se na syntéze řady důležitých mediátorů, jež sehrávají odlišnou úlohu v kostní remodelaci (*tabulka 1*). Prostaglandiny (PG) a leukotrieny (LT), takzvané eikosanoidy, patří mezi deriváty metabolismu kyseliny arachidonové, jež regulují důležité fyziologické a patofyziologické pochody v organismu. Významné místo v patogenezi zánětu zastávají prostaglandin E-2 (PGE-2), který je zvýšeně tvořen především indukovanou izoformou cyklooxygenázy (COX-2) a leukotrien B-4 (LTB-4), na jehož expresi se podílí 5-lipoxygenáza (5-LOX). Prostaglandiny, v závislosti na koncentraci, mohou stimulovat kostní formaci i resorpci a zprostředkovávají působení cytokinů a růstových faktorů na kost [20]. LTB-4 je považován za významnější prozánětlivý mediátor než PGE-2, sehrává významnou úlohu v syntéze extracelulární matrix, stimuluje kostní resorpci a indukuje syntézu IL-1 v kostní tkáni. Zvýšené hladiny LTB-4 byly pozorovány v synoviální tekutině OA jedinců a jsou zvýšeně produkovány osteoartrótickými osteoblasty [20] a buňkami synoviální membrány [21]. Osteoartrótické osteoblasty tvoří PGE-2 v porovnání s normálními osteoblasty v rozdílném množství a hladiny PGE-2 tak mohou rozlišovat dvě skupiny OA pacientů [22]. První skupina vykazuje zvýšenou a druhá skupina normální produkci PGE-2, která jde ruku v ruce se syntézou IL-6 a je v opačném vztahu k LTB-4. Tento nálezk podporuje i protichůdná exprese COX a LOX enzymů na osteoblastech [23], což v poslední době vede výzkumníky k úvaze o možném přesmyku COX na LOX cestu při dlouhodobém užívání inhibitorů COX-2 (tzv. coxibů). Proto se zdá být v léčbě strategii (nejen) OA velice atraktivní preparát tlumící obě možné metabolické cesty kyseliny arachidonové. V multicentrické, randomizované, dvojitě-zaslepené studii zaznamenal Licofelon (preparát kompetitivně inhibující 5-LOX, COX-1 i COX-2) výborný efekt a lepší toleranci u pacientů s gonartrózou než coxiby [24], přičemž na experimentální úrovni vykazuje též ochranný efekt na abnormální metabolismus subchondrální kosti [25].

Cytokiny a růstové faktory. Je známo, že cytokiny i růstové faktory zastávají významnou úlohu v patogenezi OA [26], přičemž v jejich tvorbě sehrávají klíčovou roli samotné buňky chrupavky [4]. Mohou se na molekulární úrovni obdobně uplatňovat i buňky subchondrální kosti? Výše popsaná neovaskularizace, mikrotrhlina a fisury v subchondrální oblasti a hluboké zóně chrupavky mohou představovat potenciální cestu pro biologické signály mezi chrupavkou a kostí. Mezi nejdůležitější signální molekuly tvořené osteoblasty patří insulinu podobný růstový faktor-1 (IGF-1), transformující růstový faktor- β (TGF- β), IL-1 β a IL-6 [7].

IGF-1, anabolický marker, je zvýšeně produkován osteoblasty subchondrální osteoartrótické kosti a je odpovědný za kostní remodelaci resultující ve zvýšenou kostní denzitu [27]. Dokonce i osteoartrótické chondrocyty v porovnání s normálními chondrocyty produkují větší množství IGF-1 [28]. Jeho anabolické účinky (např. syntéza proteoglykanů) se však na osteoartrótické chondrocyty vzhledem k hyposenzitivitě IGF-receptorů a přítomnosti většího množství IGF vazebných proteinů v chrupavce neuplatňují [29]. Osteoartrótické osteoblasty produkují také větší množství

dalšího anabolického mediátoru – TGF- β [30], který sehrává významnou úlohu zejména v tvorbě osteofytů [31].

IL-1 β a IL-6 naopak představují prozánětlivé cytokiny, jež se uplatňují v destrukci kostní i chrupavčité matrix. Další významné molekuly regulující proces kostní remodelace představují na prekurzorech osteoklastů přítomný RANK (receptor aktivující nukleární faktor-(B), dále volný či na osteoblastech vázaný RANKL (ligand pro RANK) – faktor indukující osteoklastogenezi a OPG (osteoprotegerin) – neaktivní receptor pro RANKL, který naopak osteoklastogenezi inhibuje. Souhra mezi osteoklastickou resorpcí a osteoblastickou formací nové kosti je za fyziologických okolností vzájemně spřažena (coupling). Narušení této rovnováhy nachází své uplatnění v patogenezi kostní destrukce u revmatoidní artritidy (RA) [32] a jinými mechanismy se pravděpodobně může podílet i na patogenezi OA [33]. Expresi všech tří molekul vykazuje jak humánní kost [33], tak hyalinní chrupavka [34], ve které je zvýšena převážně exprese OPG mRNA. V souladu s tímto jsou vyšší hladiny OPG v synoviální tekutině OA pacientů oproti pacientům s RA (vlastní pozorování), přičemž Takemura a kol. dokonce pozorovali korelaci zvýšeného OPG v synoviální tekutině s rentgenovým stadiem OA [35]. RANKL zřejmě přímo neovlivňuje hyalinní chrupavku (nenavozuje apoptózu chondrocytů), ale nadměrně produkován protein OPG, jehož zvýšená exprese na experimentální úrovni vede k osteoskleróze [36], může sekundárně na podkladě ovlivnění kostní remodelace přispívat k patogenezi OA [34].

Nedávno byla zjištěna přítomnost hepatocytárního růstového faktoru (HGF) v hluboké zóně chrupavky, přičemž jeho zdrojem v této lokalitě mohou být pouze osteoblasty [37]. Toto zjištění by mohlo podporovat některé hypotézy, že mediátory produkované osteoartrótickou subchondrální kostí mohou ovlivňovat nejen metabolismus subchondrální kosti, ale též metabolismus výše uložené hyalinní chrupavky, což by bylo v souladu s in vitro pozorovanou degradací chrupavky prozánětlivými mediátory produkovanými OA osteoblasty [38].

Parametry metabolismu kosti jako biomarkery osteoartrózy

Jak známo metabolický obrat kosti je reflektován jak syntetickými markery – sérový osteokalcin, kostní alkalická fosfatáza a N- a C- propeptidy kolagenu typu I (PINP a PICP), tak resorpčními markery – močový deoxypyridinolin, C- a N-konečné příčněvazebné telopeptidy kolagenu typu I (CTX-I a NTX-I) a kalcium. Protože sérové a močové kostní markery reflektují metabolický

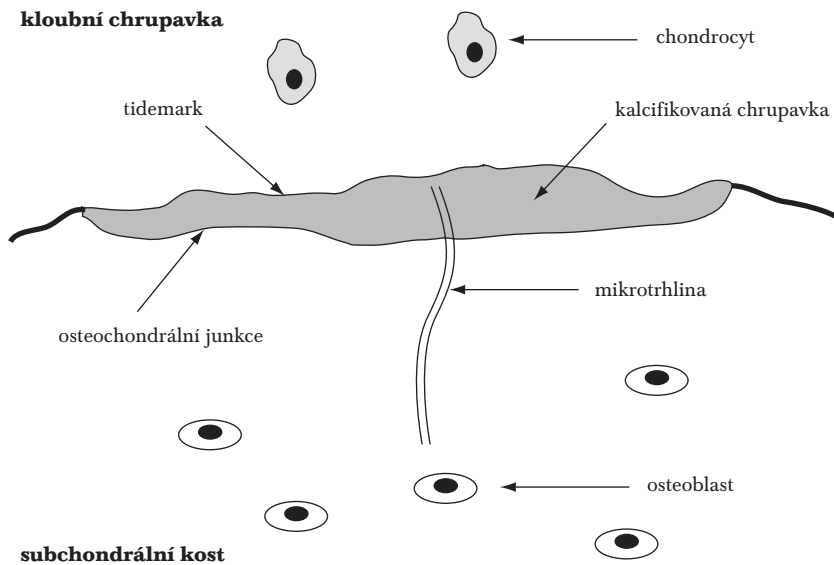
Tabulka 1

Souhrn cytokinů, růstových faktorů a eikosanoidů tvořených osteoartrótickými osteoblasty a jejich vliv na remodelaci subchondrální kosti

Důležité mediátory	Jejich působení na kost
produkované osteoblasty	
IL-1 β , IL-6	kostní resorpce
IGF-1, TGF- β	kostní formace
PGE-2:	
(nižší koncentrace)	kostní formace
(vyšší koncentrace)	kostní resorpce
LTB-4	kostní resorpce
RANKL	kostní resorpce
OPG	inhibice kostní resorpce

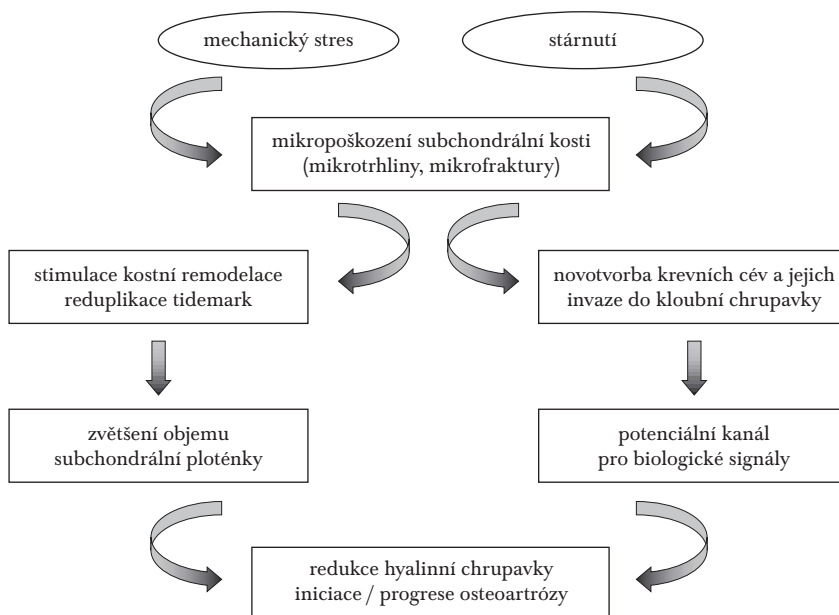
Obr. 1

Schematické zjednodušení mikropoškození subchondrální kosti. Podélně se šířící mikrotrhlina přes osteochondrální junkci až do hluboké zóny chrupavky, která při zvýšené vaskularizaci vytváří potenciální komunikační kanál mezi kostí a chrupavkou



Obr. 2

Předpokládané patogenetické mechanismy OA na úrovni subchondrální kosti. Excesivní přetěžování kloubu a věk jako hlavní rizikové faktory způsobující mikropoškození subchondrální kosti, které může vést k alteraci výše uložené hyalinní chrupavky a vývoji OA



obrat celého skeletu, nepovažují je někteří autoři za příliš vhodné k hodnocení akcelerované metabolické činnosti osteoartrótické subchondrální kosti [39].

Práce francouzské skupiny vědců [40]

ukazuje spíše nižší systémové hladiny kostních markerů (osteokalcinu a CTX-I) a tedy i nízký metabolický kostní obrat u pacientů s gonartrózou v porovnání s kontrolní skupinou, přesto však 4letá prospektivní

Chingfordská studie odhalila signifikantně vyšší močové koncentrace CTX-I i NTX-I u postmenopauzálních progresivních OA pacientek oproti neprogresivním OA pacientkám [41], stejně jako průřezová studie z poslední doby zjistila vyšší sérové hladiny CTX-I u pacientů s erozivní oproti neerozivní OA rukou [42]. Tyto práce poukazují na asociaci progresu OA (tj. degradaci kloubní chrupavky) se zvýšenou kostní resorpcí, což je v souladu se studií COBRA u pacientů s časnou RA, kde systémové markery degradace kosti i kloubní chrupavky mají prediktivní význam progresu kloubního postižení [43]. Na podkladě těchto poznatků by mohla mít inhibice akcelerované kostní remodelace chondroprotektivní význam, což podporuje výrazné zpomalení progresu choroby (o 30–40 %) na modelu idiopatické OA morčat po terapii (risedronát) Risedronátem [44] a nedávno pozorované snížení koncentrace degračních produktů chrupavky po terapii bisfosfonáty u placebem kontrolované studie Lehmana a kol. [45]. U pacientů s OA byly též prokázány zvýšené močové hladiny pyridinolinu a deoxypyridinolinu oproti zdravým kontrolám [46], nicméně tyto molekuly pravděpodobně nemají význam v predikci dalšího vývoje choroby [47,48].

Pokud se týká markerů kostní formace, tak práce skupiny kolem Reginstera [49] poukázala na vzestup koncentrace osteokalcinu během prvního roku sledování, která měla prediktivní význam u pacientů s gonartrózou v tříletém longitudinálním sledování, nicméně vstupní hladiny osteokalcinu postrádaly vztah k rentgenovému stadiu choroby.

Neenzymatická glykace kostního kolagenu

Konečné produkty pokročilé glykace (AGE) jsou výsledkem neenzymatické reakce monosacharidů s proteiny a s věkem se zvýšeně hromadí ve tkáních s dlouhým biologickým poločasem. Zvýšená akumulace AGE v kloubní chrupavce může ovlivňovat její biofyzikální, biochemické i molekulární vlastnosti a chrupavka pak může být více vnímavá k mechanickému zatížení kloubu [50,51]. Právem jsou proto AGE považovány za molekulární podstatu stárnutí a důležitý faktor přispívající k patogenezi OA. Kostní kolagenní struktura, vzhledem ke kratšímu metabolickému poločasem, hromadí celkově menší množství AGE než kloubní chrupavka. Přesto Wang a kol. [52] popsali souvislost mezi akumulací AGE-kroslinů v kostní tkáni s věkem a následným ovlivněním její kvality, což by mohlo přispět k výše uvedenému mikropoškození kosti. Některé formy AGE mohou též narušovat interakce mezi osteoblasty a matrix [53] a ovlivňovat kostní remodelaci stimulací syntézy katabolického IL-6 osteob-

lasty [54]. Přesné patogenetické mechanismy nežádoucího působení pozdních glykačních produktů na úrovni subchondrální kosti však nejsou v současnosti zcela známy.

Závěr

Přetížení kloubu, věk, mikropoškození a aktivovaná remodelace subchondrální kosti, cévní novotvorba s penetrací chrupavky, zvýšená metabolická činnost osteoblastů, tvorba prostaglandinů, leukotrienů, enzymů, cytokinů a růstových faktorů, to vše představuje důležité momenty, jež mohou participovat na patogenezi OA. Mohou předcházet tyto změny na úrovni subchondrální kosti vlastně degradaci hyalinní chrupavky? Zvířecí modely indukované i spontánní OA jsou jednou z možností jak tyto změny studovat. Některé práce ukazují na časnější změny fyzikálních vlastností subchondrální kosti [55] a jiné poukazují na asociaci vývoje OA se zvýšenou sklerózou subchondrální kosti, která však nemusí vždy mít prediktivní význam dalšího vývoje choroby [56]. Na druhé straně práce Gannon a Sokoloffa [57] naopak ukazuje spíše na kloubní chrupavku jako na místo vzniku OA. Zda se molekulární změny patogeneze OA počátkem choroby odehrávají na úrovni subchondrální kosti či hyalinní chrupavky není v současnosti definitivně objasněno. Na závěr však lze konstatovat, že subchondrální kost představuje tkáň, která spolu s hyalinní chrupavkou sehrává klíčovou roli v patogenezi OA a do budoucna si jistě zaslouží extenzivní výzkum z hlediska ozřejmění přesné role kosti v osteoartrickém procesu.

Literatura

- Lawrence RC, Helmick GG, Arnett DF, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778–788.
- Brandt KD. Pathology. In: Brandt KD. *Diagnosis and Nonsurgical Management of Osteoarthritis* 2000;45–51.
- Aigner T, Zien A, Hanisch D, Zimmer R. Gene expression in chondrocytes assessed with use of microarrays. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85-A Suppl 2:117–23.
- Aigner T, Kurz B, Fukui N, Sandell L. Roles of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:578–84.
- Westacott CI, Webb GR, Warnock MG, et al. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1282–91.
- Burr DB. The importance of subchondral bone in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:256–62.
- Lajeunesse D, Reboul P. Subchondral bone in osteoarthritis: a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:628–33.
- Dequeker J. Inverse relationship of interface between osteoporosis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:795–8.
- Li B, Aspdén RM. Mechanical and material properties of the subchondral bone plate from the femoral head of patients with osteoarthritis or osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:247–54.
- Cheng XG, Nicholson PH, Lowet G, et al. Prevalence of trabecular microcallus formation in the vertebral body and the femoral neck. *Calcif Tissue Int* 1997;60:479–84.
- Radin EL, Paul IL, Rose RM. Role of mechanical factors in pathogenesis of primary osteoarthritis. *Lancet* 1972;1:519–22.
- Radin EL, Abernethy PJ, Townsend PM, Rose RM. The role of bone changes in the degeneration of articular cartilage in osteoarthritis. *Acta Orthop Belg* 1978;44:55–63.
- Radin EL, Parker HG, Pugh JW, et al. Response of joints to impact loading. 3. Relationship between trabecular microfractures and cartilage degeneration. *J Biomech* 1973;6:51–7.
- Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop* 1986;213:34–40.
- Casden AM, Jaffe FF, Kastenbaum DM, Bonar SF. Osteoarthritis associated with osteoporosis treated by total knee arthroplasty. Report of a case. *Clin Orthop* 1989;247:202–7.
- Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. *Aging Clin Exp Res* 2003;15:426–39.
- Burr DB, Radin EL. Microfractures and microcracks in subchondral bone: are they relevant to osteoarthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:675–85.
- Sokoloff L. Microcracks in the calcified layer of articular cartilage. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:191–5.
- Havelka & Horn. Observations on tidemark and calcified layer of articular cartilage, in: Archer and al, eds. *Biology of the synovial joint*. Amsterdam, Harwood Academic Publishers 1999:331–346.
- Laufer S. Role of eicosanoids in structural degradation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:623–7.
- Wittenberg RH, Willburger RE, Kleemeyer KS, Peskar BA. In vitro release of prostaglandins and leukotrienes from synovial tissue, cartilage, and bone in degenerative joint diseases. *Arthritis Rheum* 1993;36:1444–50.
- Massicotte F, Lajeunesse D, Benderdour M, et al. Can altered production of interleukin-1beta, interleukin-6, transforming growth factor-beta and prostaglandin E(2) by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10: 491–500.
- Paredes Y, Massicotte F, Pelletier JP, et al. Study of the role of leukotriene B 4 in abnormal function of human subchondral osteoarthritis osteoblasts: effects of cyclooxygenase and/or 5-lipoxygenase inhibition. *Arthritis Rheum* 2002;46:1804–12.
- Pavelka K, Bias P, Buchner A et al. Licoferone, a 5-lipoxygenase, cyclooxygenase-1 and -2 inhibitor, is as effective as celecoxib and shows improved tolerability in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cart* 2003;11,suppl.A,110:40.
- Lajeunesse D, Martel-Pelletier J, Fernandes JC et al. Treatment with licoferone prevents abnormal subchondral bone cell metabolism in experimental dog osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:78–83.
- Hedborn E, Hauselmann HJ. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2002;59:45–53.
- Hilal G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. Osteoblast-like cells from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype in vitro: possible role in subchondral bone sclerosis. *Arthritis Rheum* 1998;41:891–9.
- Dore S, Pelletier JP, DiBattista JA, et al. Human osteoarthritic chondrocytes possess an increased number of insulin-like growth factor 1 binding sites but are unresponsive to its stimulation. Possible role of IGF-1-binding proteins. *Arthritis Rheum* 1994;37:253–63.
- Dore S, Abribat T, Rousseau N, et al. Increased insulin-like growth factor 1 production by human osteoarthritic chondrocytes is not dependent on growth hormone action. *Arthritis Rheum* 1995;38:413–9.
- Massicotte F, Lajeunesse D, Benderdour M, et al. Can altered production of interleukin-1beta, interleukin-6, transforming growth factor-beta and prostaglandin E(2) by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:491–500.
- Scharstuhl A, Vitters EL, van der Kraan PM, van den Berg WB. Reduction of osteophyte formation and synovial thickening by adenoviral overexpression of transforming growth factor beta/bone morphogenetic protein inhibitors during experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3442–51.
- Udagawa N, Kotake S, Kamatani N, et al. The molecular mechanism of osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4:281–9.
- Fazzalari NL, Kuliwaba JS, Atkins GJ, et al. The ratio of messenger RNA levels of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand to osteoprotegerin correlates with bone remodeling indices in normal human cancellous bone but not in osteoarthritis. *J Bone Miner Res* 2001;16:1015–27.
- Komuro H, Olee T, Kuhn K, et al. The osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor kappaB/receptor activator of nuclear factor kappaB ligand system in cartilage. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2768–76.
- Takemura M, Harada A, Mizuno M et al. Relationship between osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor concentration in synovial fluid and disease severity in individuals with osteoarthritis of the knee. *Metabolism* 2001;50:1–2.
- Chagraoui H, Tulliez M, Smayra T et al. Stimulation of osteoprotegerin production is responsible for osteosclerosis in mice overexpressing TPO. *Blood*. 2003;101:2983–9.
- Guevremont M, Martel-Pelletier J, Massicotte F, et al. Human adult chondrocytes express hepatocyte growth factor (HGF) isoforms but not HGF: potential implication of osteoblasts on the presence of HGF in cartilage. *J Bone Miner Res* 2003;18:1073–81.
- Westacott CI, Webb GR, Warnock MG, et al. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone. *Arthritis Rheum* 1997;40:1282–91.
- Garnero P, Delmas PD. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:641–6.
- Garnero P, Piperno M, Gineyts E, et al. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis* 2001;60:545–8.
- Bettica P, Cline G, Hart DJ, et al. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study. *Arthritis Rheum* 2002;46:3178–84.
- Rovetta G, Monteforte P, Grignolo MC, et al. Hematic levels of type I collagen C-telopeptide in erosive versus nonerosive osteoarthritis of the hands. *Int J Tissue React* 2003;25:25–8.
- Garnero P, Landewe R, Boers M, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2847–56.
- Kawabata TT. The potential of NE-58098, NE-10216, and EHDP to alter or prevent osteoarthritis (osteoarthrosis) in the Hartley guinea pig. Project number 995.80.00-BL. Final Report 1996, Accession No.45317.
- Lehmann HJ, Mouritzen U, Christgau S, et al. Effect of bisphosphonates on cartilage turnover assessed with a newly developed assay for collagen type II degradation products. *Ann Rheum Dis* 2002;61:530–3.
- Otterness IG, Swindell AC, Zimmerer RO, et al. An analysis of 14 molecular markers for monitoring osteoarthritis: segregation of the markers into clusters and distinguishing osteoarthritis at baseline. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:180–5.

47. Otterness IG, Weiner E, Swindell AC, et al. An analysis of 14 molecular markers for monitoring osteoarthritis. Relationship of the markers to clinical end-points. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:224–31.
48. Bruyere O, Collette JH, Ethgen O, et al. Biochemical markers of bone and cartilage remodeling in prediction of longterm progression of knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1043–50.
49. Bruyere O, Collette JH, Ethgen O, et al. Biochemical markers of bone and cartilage remodeling in prediction of longterm progression of knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2003;30:910–2.
50. Šenolt L, Braun M, Pavelka K. Konečné produkty pokročilé glykace u pacientů s osteoartrózou a revmatoidní artritidou a jejich potenciální úloha v patogenezi těchto onemocnění. *Čes Revmatol* 2003;3:146–56.
51. Verzijl N, Bank RA, TeKoppele JM, DeGroot J. AGEing and osteoarthritis: a different perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:616–22.
52. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 2002;31:1–7.
53. Paul RG, Bailey AJ. The effect of advanced glycation end-product formation upon cell-matrix interactions. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:653–60.
54. Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, et al. Advanced glycation endproducts stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res* 1997;12:439–46.
55. Newberry WN, Zukosky DK, Haut RC. Subfracture insult to a knee joint causes alterations in the bone and in the functional stiffness of overlying cartilage. *J Orthop Res* 1997;15:450–5.
56. Huebner JL, Hanes MA, Beekman B, et al. A comparative analysis of bone and cartilage metabolism in two strains of guinea-pig with varying degrees of naturally occurring osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10:758–67.
57. Gannon FH, Sokoloff L. Histomorphometry of the aging human patella: histologic criteria and controls. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:173–81.