

## Patogeneza osteoartritisa

### *Pathogenesis of osteoarthritis*

Stipe Kosor, Simeon Grazio\*

---

#### Sažetak

Osteoarthritis se nekoć smatrao degenerativnom bolešću zgloba. Novije spoznaje opravdavaju sufiks „itis“. Najznačajniji proupalni citokini su IL-1 $\beta$  i TNF $\alpha$ , jer potiču proizvodnju ostalih citokina, kao što su IL-8, IL-6, LIP, ali i vlastitu proizvodnju, što vodi k ubrzanom oštećenju zglobnoga tkiva. Od upalnih medijatora bitnih za patogenezu OA, važni su slobodni radikali kisika i dušika. Genetska predispozicija i starija životna dob čine podlogu, dok debljina putem povećanog opterećenja na zglob i uslijed povećane produkcije adipokina utječe na razvoj OA. Iako je zbog složenosti procesa otežano odrediti koji su od čimbenika najvažniji, sve to pridonosi utiranju puta k razvoju novih terapijskih mogućnosti.

**Ključne riječi:** osteoarthritis, patogeneza, upalni medijatori

---

#### Summary

Osteoarthritis was once commonly called a degenerative joint disease. Recent findings justify the suffix „itis“. The most important proinflammatory cytokines are IL-1 $\beta$  and TNF, as they stimulate the production of other cytokines such as IL-8, IL-6, LIP, and its own production, leading to accelerated damage of articular tissues. Inflammatory mediators such as reactive oxygen and nitrogen species play an important role in pathogenesis of OA. Genetic predisposition and older age make the joint more susceptible, while obesity, with increased load on weight-bearing joints and increased production of adipokines, affects on the development of OA. Although the complexity of the process makes it difficult to determine which factors are most important, it all contributes to paving the way towards developing new therapeutic possibilities.

**Key words:** osteoarthritis, pathogenesis, inflammatory mediators

*Med Jad 2013;43(1-2):33-45*

#### Uvod

Osteoarthritis (OA) je skupina bolesti koje su rezultat mehaničkih i bioloških zbivanja, što rezultira destabilizacijom sinteze i degradacije hondrocita i međustanične tvari, te promjenama subhondralne kosti. Bolest može biti potaknuta nizom čimbenika, uključujući nasljedne, razvojne, metaboličke i traumatske.<sup>1</sup> Etiološki OA se može podijeliti na primarni i sekundarni. Primarni OA je multifaktorijska bolest nepoznata uzroka, a uključuje biokemijske, metaboličke, endokrinološke, kao i čimbenike koji mogu biti modificirani s dobi, spolom, nasljednim i bihevioralnim utjecajima.<sup>2</sup> Sekundarni OA je vezan uz poznati događaj ili bolest, npr. loše srasli ili intraartikularni prijelom, slabost mekih tkiva, kongenitalne ili razvojne anomalije i sl., odnosno nastaje zbog promijenjenih mehaničkih odnosa.<sup>3</sup> Nekoć se OA definirao kao degenerativna bolest uzrokovana prevelikim opterećenjem i trošenjem zgloba. Danas shvaćamo da u OA dolazi do poja-

čanog remodeliranja zglobnoga tkiva kao odgovora na abnormalnu zglobnu mehaniku, ali i sistemske i genetičke čimbenike, te učinak medijatora upale.<sup>4</sup> Iako je destrukcija zglobne hrskavice ključna osobina OA i najviše pridonosi gubitku normalne zglobne funkcije, OA je bolest cijeloga zgloba, odnosno zahvaća sve strukture diartrodijalnog zgloba. Osim hrskavice, druge promijenjene zglobne strukture, od kojih su neke i potencijalni izvor bolnih podražaja, su: kost, meniskusi, ligamenti, zglobna čahura, burze, mišići i tetive. Novije studije uporabom magnetske

---

\* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Stipe Kosor, dr. med.); **Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju**, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice (Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.)

Correspondence address / Adresa za dopisivanje: Stipe Kosor, dr. med., Ulica dr. Franje Tuđmana 46 C, 23000 Zadar; e-mail: [stipe.kosor@gmail.com](mailto:stipe.kosor@gmail.com)

Primljeno / Received 2012-07-13; Ispravljeno / Received 2012-08-21; Prihvaćeno / Accepted 2012-11-30

rezonancije (MR) pokazuju da bi sinovitis i oštećenja koštane srži mogle biti ključne promjene i glavni uzrok boli u OA, a veliki su napretci postignuti u detektiranju biomarkera važnih u nastanku i razvoju OA.<sup>5</sup> Stoga je namjera autora prikazati novosti u patogenezi OA, imajući na umu da te spoznaje mogu koristiti u osmišljavanju metoda i načina prevencije oštećenja zglobne hrskavice i ostalih struktura, te očuvanju zgloba, odnosno razvoju novih modaliteta liječenja.

### Čimbenici rizika

Najvažniji rizični čimbenici za razvoj OA su starija dob, debljina, prethodne ozljede zgloba, te genetski i anatomske činitelji, poput oblika i osi zgloba.<sup>6</sup> Dodatni čimbenici koji se navode u literaturi su spol, rasa i prehrambeni čimbenici, poput deficijencije vitamina D.<sup>7</sup> Čimbenici rizika relevantni za OA kuka i koljena prikazani su u Tablici 1.

### Patogeneza OA

#### Patobiologija osteoartritis

Patohistološke promjene koje se nađu u zglobovima zahvaćenom OA uključuju razgradnju zglobne hrskavice koja počinje na površini zgloba i napreduje do pune debljine, zadebljanje subhondralne kosti s akumulacijom slabo mineraliziranog matriksa, stvaranje osteofita na rubu zglobnih površina, skleroza i stvaranje koštanih cisti, degenerativne promjene ligamenata i meniska (npr. u koljenu), uz eventualne rupturama ligamenata i ekstruziju meniska, kao i različit stupanj sinovijalne upale s ograničenim stvaranjem panusa. Kod pojedinih bolesnika povećana pregradnja subhondralne kosti dovodi do lezija koštane srži (engl. Bone marrow lesions, skr. BML) koje možemo vidjeti na snimkama MR. Najranije promjene na zglobnoj površini nastaju na mjestima najveće mehaničke izloženosti, a napredovanjem bolesti dolazi do sve većeg gubitka hrskavice, što utječe na pokretljivost zgloba. Promjene na ostalim zglobnim strukturama također dovode do gubitka normalne zglobne funkcije.<sup>8</sup>

Iako su patološke promjene zglobova u razvijenom OA istovjetne neovisno o uzroku, vjeruje se da obilježja početne forme OA ovise o čimbenicima koji utječu na razvoj bolesti u pojedinog bolesnika, pa se tako u osobe koja je nakon rupturama prednjeg ukrštenog ligamenta razvila posttraumatski OA, početne promjene očituju kao akutna upala zgloba sa sinovitisom i razgradnjom hrskavičnog matriksa, što je kasnije popraćeno razvojem koštanih promjena.

Tablica 1. Čimbenici rizika za OA kuka i koljena (prilagođeno prema Bierma-Zeinstra & Koes Nature Clin Prac 2007)

Table 1 Risk factors for OA hip and knee (adapted according to Bierma-Zeinstra & Koes Nature Clin Prac 2007)

Rizični čimbenik <i>Risk factor</i>	Kuk <i>Hip</i>	Koljeno <i>Knee</i>
Dob <i>Age</i>	+/-	-
Ženski spol <i>Female gender</i>	+/-	-
Superolateralna migracija <i>Superolateral migration</i>	+++	
Smanjena širina zglobnog prostora <i>Reduced width of joint space</i>	+/-	
Atrofični koštani odgovor <i>Atrophic bone response</i>	+++	
Debljina <i>Corpulence</i>	-	+/-
Displazija kuka <i>Hip displasion</i>	-	
Smanjena koštana gustoća <i>Reduced bone density</i>		+/-
Serumske koncentracije hijaluronske kiseline (HA) <i>Serum concentration of hyaluronic acid (HA)</i>		+++
Generalizirani OA <i>Generalized OA</i>		+++
Poremećaj zglobne osi <i>Joint axis disorder</i>		+
Težina bolesti na početku <i>Initial disease seriousness</i>		+/-

Za razliku od toga, u osobe u koje se razvoj OA vezuje uz debljinu, početne promjene su povećano stvaranje kosti praćeno razgradnjom hrskavičnog matriksa, a dijelovi nastali tom razgradnjom dovode do sekundarne upale sinovije.<sup>8</sup>

U OA dolazi do razgradnje kolagena i proteoglikana, glavnih komponenti izvanstaničnog matriksa, djelovanjem specifičnih proteinaza. Četiri su tipa proteolitičkih enzima klasificiranih s obzirom na mehanizam katalize: cistinske proteinaze, aspartatne proteinaze i serinske proteinaze, te metaloproteinaze. Potonje su najvažnije. Sadrže metalni ion (pretežito cink), koji je nužan za proteolitičku aktivnost. Izlučuju ih hondrociti potaknuti citokinima i čimbenicima rasta. Najznačajniji predstavnik metaloproteinaza su matriks metaloproteinaze (MMPs) i to MMP-13 (kolagenaza-3) i MMP-1 (intersticijalna

kolagenaza).<sup>9</sup> MMP-13 se navodi kao najvažnija zbog toga što najviše razgrađuje kolagen tip II, a pokazalo se da je u OA ekspresija te molekule izrazito povećana.<sup>10</sup> Karakteristična promjena u zglobnoj hrskavici vezana uz OA jest pojava fenotipa hipertrofičnih hondrocita koji povećano izlučuju MMP-13, kolagen tip X i alkalnu fosfatazu.<sup>11</sup> Nedavno je identificiran transkripcijski čimbenik Runx2 koji inducira pojavu hipertrofičnih hondrocita, što vodi k degradaciji kolagena tip II, enhodralnoj osifikaciji i apoptozi hondrocita.<sup>12</sup> U razgradnji proteoglikana sudjeluju izvanstanične proteaze ADAMTS (engl. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs). Za razvoj OA su bitne ADAMTS-4 i ADAMTS-5. U animalnom modelu ADAMTS-5, „knock-out“ miševi nisu razvili OA.<sup>13</sup>

Uz povećanu razgradnju hrskavice poremećaj metaboličke ravnoteže u OA uključuje i nedovoljni reparatorni i anabolički odgovor tkiva. Među molekulama koje vode k reparaciji tkiva navode se koštani morfogenetski proteini (engl. skr. BMP), inzulinu sličan čimbenik rasta-I (engl. skr. IGF-I), transformirajući čimbenik rasta- $\beta$  (engl.skr. TGF- $\beta$ ) i čimbenik rasta fibroblasta (engl. skr. FGF). Naime, spomenuti čimbenici rasta imaju sposobnost preokrenuti katabolički proces pokrenut prvenstveno djelovanjem interleukina-1 (engl. skr. IL-1).<sup>14</sup> Zanimljivo je da se obrnuti proces zbiva u normalnih, hondrocitima izloženim IL-1 i, kao i u hondrocitima prilikom OA, koji pokazuju smanjeni odgovor na djelovanje čimbenika rasta.<sup>15</sup> Dokazi upućuju da je u ranim stadijima OA povećana sinteza matriksa, te povećana ekspresija fetalnih oblika kolagena tipa II,<sup>16</sup> kolagena tipa III, fibronektina,<sup>17</sup> kao i proteoglikana s promijenjenim obrascem sulfatizacije.

### Upalni proces

Prevladavajuća je teorija o nastanku upale u OA da degradacija zglobne hrskavice vodi k otpuštanju citokina i proupalnih medijatora u zglob.<sup>18</sup> Otpuštanje ovih medijatora aktivira ciklus samopropagacije upale, čime se sve više medijatora otpušta iz sinovijalnih stanica, te iz aktiviranih leukocita i makrofaga pristiglih u zglob.<sup>19</sup> Dakle, integritet zglobne hrskavice ovisi o ravnoteži proupalnih i protuupalnih citokina. Hondrociti izražavaju proupalne citokine i inducibilnu sintezu dušičnog oksida (iNOS), enzim odgovoran za sintezu NO. Proupalni citokini i NO inhibiraju sintezu molekula hrskavičnog matriksa i pojačavaju aktivnost MMP, a poremećaj ravnoteže vodi ka gubitku integriteta.<sup>20</sup> Najznačajniji proupalni citokini su IL-1 $\beta$  i čimbenik nekroze tumora  $\alpha$  (engl. skr. TNF- $\alpha$ ) jer potiču proizvodnju ostalih citokina, kao što su

interleukin-8 (engl. skr. IL-8), interleukin-6 (engl. skr. IL-6), lipopolisaharid inducirani protein (engl.skr. LIP), ali i vlastitu proizvodnju, što vodi k ubrzanom oštećenju zglobnoga tkiva. Katabolički djeluju na metabolizam hondrocita, smanjuju sintezu kolagena, a inducirajući razgradne proteaze djeluju na povećano otpuštanje agrekana.<sup>21</sup> Također, stimuliraju hondrocite na proizvodnju prostaglandina E2, leukotriena i proteaza. Učinak oba hijerarhijski ključna citokina posredovan je aktivacijom transkripcijskog čimbenika NF- $\kappa$ B, koji povećava njihovu ekspresiju, ali i ekspresiju ostalih kataboličkih proteina poput iNOS i ciklooksigenaze-2 (COX-2), a takva autokatalitička kaskada dovodi do razgradnje zglobne hrskavice.<sup>22</sup> IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  nastaju proteolitičkom razgradnjom prekursora pomoću kaspaza: IL-1  $\beta$  konvertirajući enzim (ICE) i TNF- $\alpha$  konvertirajući enzim (TACE). U OA dolazi do povećanog staničnog odgovora na njihovo lučenje (engl. upregulation).<sup>23</sup> Od ostalih citokina važni su i interleukin-17 (IL-17), koji luče pomoćnički limfociti (Th17), a uzrokuje regrutaciju neutrofila, stimulira enzim iNOS i kolagenazu, te IL1, TNF- $\alpha$  i IL-6 od strane imunoloških, vezivnih i epitelnih stanica.<sup>24</sup> Osteoartritična hrskavica mjesto je povećane produkcije C-X-C i C-C kemokina. Među njima se ističu interleukin-8 (IL-8), monocitni kemotaktični protein-1 i RANTES (engl. Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted), te (CCR)-2 i (CCR)-5 (engl. Chemokine /C-C motif/ ligand 5).<sup>25</sup> Monocitni kemotaktični protein-1 i RANTES induciraju: sintezu NO, povećanu ekspresiju MMP-3, inhibiciju sinteze proteoglikana i povećano otpuštanje proteoglikana. In vitro pokusi su pokazali da osteoartritična hrskavica izražava COX-2 i proizvodi prostaglandin E2. Potonji smanjuju sintezu proteoglikana i povećavaju razgradnju agrekana i kolagena. Vezanjem za prostaglandin E receptor 4 (EP4) dovode do silazne regulacije (engl. downregulation) MMP-1 i uzlazne regulacije (engl. upregulation) MMP-3 i ADAMTS-5.<sup>26</sup> Novija istraživanja pokazuju da je učinak prostaglandina E2 na MMP-1 i MMP-13 posredovan vezanjem za NURR1 (engl. nuclear receptor related 1 protein) receptore.<sup>27</sup> Upalni medijatori bitni za patogenezu OA su i reaktivni slobodni radikali poput superoksidnog aniona, vodikova peroksida i hidroksilnih radikala koji potiču apoptozu hondrocita, najvjerojatnije putem djelovanja na mitohondrije.<sup>28</sup> Dokazi upućuju da prevelika proizvodnja NO od strane hondrocita utječe na kontinuitet razgradnje zglobne hrskavice u OA. NO inhibira sintezu kolagena i proteoglikana i aktivira MMP. Povećava prijemljivost na djelovanje ostalih radikala i dovodi do apoptoze stanice. Više studija je pokazalo da je NO važan posrednik

apoptoze hondrocita u OA.<sup>29</sup> Jedan od mogućih mehanizama putem kojih NO dovodi do apoptoze jest formiranje peroksinitrata koji nastaje spajanjem NO i superoksidnog aniona.<sup>30</sup> Novija istraživanja, međutim, pokazuju da djelovanje NO može biti i protektivno. Naime, dokazano je da su aktivnost proteaza i razgradnja proteoglikana povećani kada je sinteza NO blokirana.<sup>31</sup> U animalnim modelima razvoj kirurški inducirano OA se ubrzao u IL-1 $\beta$ , ICE, te iNOS „knock-out“ miševa. Stoga bi potpuna farmakološka supresija ovih molekula mogla biti čak i štetna za zglob.<sup>32</sup>

Kako zglobna hrskavica nema dovoljan broj matičnih ili progenitornih stanica, gubitak hondrocita ne može se nadoknaditi, što se najbolje vidi u površnoj zoni zglobne hrskavice. Iako se hondrociti u zglobnoj hrskavici odrasloga čovjeka rijetko dijele, dokazi govore o staničnoj proliferaciji i formiranju klastera hondrocita tijekom razvoja OA. Promjene u OA uključuju i pokušaj reparacije tkiva od strane hondrocita, kao i povećanu sintezu proteina.<sup>33</sup> Međutim, ove stanice nisu sposobne održati matriks, vjerojatno zbog neadekvatnog odgovora na poticaj čimbenicima rasta.

Za razliku od zglobne hrskavice, promjene u subhondralnoj kosti očituju se povećanom proizvodnjom matriksa, što dovodi do zadebljanja kosti. Novije studije su pokazale negativni utjecaj upalnih medijatora stvorenih od strane subhondralne kosti na zglobnu hrskavicu.<sup>34</sup> Zamijećeno je da su područja povećane koštane pregradnje (vidljivo na MR) povezana s pojavom boli u OA, a upravo na tim se područjima događa razgradnja zglobne hrskavice.<sup>35</sup> Područja koštane pregradnje su u korelaciji s mjestom povećanog opterećenja, pa tako kod valgus deformacije koljena dolazi do lezija lateralne strane kosti, a kod varus deformacije medijalne strane kosti.<sup>36</sup>

U OA stupanj sinovitisa varira. Tako, u pacijenata u kojih je zbog ozbiljnosti OA potrebna artroplastika koljena trećina bolesnika ima izražen sinovitis, trećina ima umjeren sinovitis, a trećina ima malo ili nimalo promjena u smislu sinovitisa.<sup>37</sup> Na temelju toga može se zaključiti da sinovitis nije nužan da bi bolest progradirala sve do završnoga stupnja OA. Međutim, u artroskopskoj studiji ispitanika s ranim OA nađena je povezanost između sinovitisa i progresije oštećenja hrskavice nakon jedne godine praćenja.<sup>38</sup> Recentno istraživanje je pokazalo da koncentracija citokina u sinovijalnoj tekućini koljena korelira sa stupnjem OA koljena.<sup>39</sup> U istraživanje su bili uključeni pacijenti podvrgnuti artroskopiji zbog ruptura meniskusa. Prije artroskopije, stupanj artritisa je radiološki evaluiran koristeći Kellgren-Lawrenceovu (engl. skr. K&L)

ljestvicu, te su uzeti uzorci sinovijalne tekućine. Tijekom artroskopije tibijalna, femoralna i patelarna površina zglobne hrskavice je gradirana koristeći ICRS (engl. International Cartilage Repair Society / Međunarodno društvo za popravak hrskavice) kriterije. Učinjena je i histološka analiza sinovijalnog tkiva. Uzorci sinovijalne tekućine testirani su na prisutnost 21 citokina i nađena je značajna razlika u koncentracijama interleukina-2 (engl. skr. IL-2), interleukina-5 (engl. skr. IL-5), kemotaktičnog proteina makrofaga-1 (engl. skr. MCP-1) i upalnoga proteina makrofaga-1 (engl. skr. MIP-1) kod ispitanika s uznapredovalim artritisom, u usporedbi s ispitanicima bez izraženih promjena u smislu artritisa na ICRS skali.

### *Značenje genetike u patogenezi OA*

Geni koji kodiraju proteine ekstracelularnog matriksa zglobne hrskavice povezani su s ranijim razvojem OA. Nasljedne forme OA u korelaciji su s mutacijama gena koji kodiraju kolagen tipa II,<sup>40</sup> kolagen tip IV, V i VI i hrskavični oligomerni matriks protein (engl. skr. COMP).<sup>41</sup> U razvoju OA sudjeluju i geni koji kodiraju proteine koji ne sudjeluju u strukturi hrskavice, kao što su frizzled-related protein-3, asporin (ASPN) i von Willebrandov čimbenik.<sup>42,43</sup> Genetske abnormalnosti koje uzrokuju poremećaj arhitekture subhondralne kosti povezane s razvojem OA nađene su u mišjim modelima. Miševi s „null mutacijom“ TGF- $\beta$ -vezujućeg proteina-3, koji regulira aktivnost TGF- $\beta$ , razvijaju osteosklerozu i OA.<sup>44</sup> Kod njih genetski defekt kolagena tipa I rezultira ubrzanim razvojem OA.<sup>45</sup> U istraživanjima genoma nađeno je više specifičnih gena povezanih s rizikom razvoja bolesti.<sup>46</sup> Među njima se ističe dugi krak kromosoma 2. Naime, geni koji kodiraju IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$  i IL-1 receptor antagonist (engl. skr. IL1RN), locirani na 13 lokusu tog kromosoma (2q13), povezani su s razvojem primarnog OA koljena, ali ne i OA kuka.<sup>47</sup> IL1RN haplotipovi su u korelaciji s težinom radiografskih promjena u smislu OA.<sup>48</sup> Genetska studija koja je istražila povezanost IL-1 obitelji gena s predispozicijom za nastanak OA koljena u kineskoj Han populaciji je pokazala da pojedinačni točkasti polimorfizmi unutar gena koji kodiraju IL-1 $\beta$  i IL-1RN nisu udruženi s povećanim rizikom za nastanak OA koljena. Međutim, u tom istraživanju nisu analizirani haplotipovi.<sup>49</sup> Meta-analiza, nastala prikupljanjem podataka svih genetskih studija slučajeva i kontrola europskoga podrijetla, pokazala je da povezanost IL1 lokusa s OA koljena postaje statistički značajna ako se ignoriraju etničke razlike za predispoziciju nastanka bolesti.<sup>50</sup> Druga meta-analiza

je pokazala da zajedničke genetske varijacije u IL-1 regiji nisu povezane s pojavnošću OA kuka ili koljena, ali da IL1RN može imati ulogu u stupnju uznapredovalosti OA koljena.<sup>51</sup> U studiji Frazera i sur. autori su zamijetili kako je udruženost točkastih polimorfizama pojedinih gena nađena u jednoj populaciji, rijetko prenosiva na pripadnike neke druge populacije ako je rizik podijeljen podjednako na alele kompletnoga seta alela u jednoj vrsti ili populaciji.<sup>52</sup> Još jedan lokus koji bi mogao predisponirati nastanku primarnoga OA je nađen u obiteljima bolesnika s OA kuka u Velikoj Britaniji. Taj se lokus nalazi na 6. kromosomu (6p12,3–q13), a gen za IL-17 se nalazi u blizini toga lokusa. Zbog toga što IL-17 ima proupalni učinak bio je zanimljiv za proučavanje, a to je učinjeno analizirajući nekoliko IL-17 SNP-ova (polimorfizam pojedinog nukleotida-single-nucleotide polymorphism) u studiji bolesnika s OA kuka u Velikoj Britaniji. Međutim, nije nađena povezanost s bolešću.<sup>53</sup>

Nedavno je identificirana COX-2 varijanta gena uključena u rizik razvoja OA.<sup>54</sup> Rezultati i tih istraživanja naglašavaju ulogu upalnih zbivanja u patogenezi OA. Kako je OA očito poligenetska bolest, važna su istraživanja o kombiniranom djelovanju suspektih gena, kao i interakciji između gena i okoliša. U istraživanju takvih gena za OA kuka, nađena je povezanost u djelovanju kalmodulin 1 gen (engl. skr. CALM) i ASPN 1 alela, ali zbog premalog uzorka nije bilo moguće donijeti definitivni zaključak.<sup>55</sup> U Japanu je provedeno istraživanje o prediktivnom modelu OA baziranom na genotipu. Genotipizirani su rizični aleli tri suspektna gena: ASPN, diferencijacijski čimbenik rasta 5 (GDF5) i DVWA (engl. double von Willebrand factor A domains) na 2158 ispitanika. Rezultati istraživanja su pokazali da prediktivni model koji koristi isključivo podatke iz genotipa, nije statistički dovoljno značajan za predviđanje razvoja OA. Ipak, inkorporirajući kliničke podatke, i uzevši u obzir dobnu raspodjelu, stvoren je dobar prediktivni model.<sup>56</sup>

GWAS (engl. genome-wide association study) studije su donijele pravu revoluciju u otkrivanju kandidatnih gena povezanih s OA, kao npr. GDF5.<sup>57</sup> Jedna slična studija pokazala je povezanost između radiološki definiranog OA koljena i/ili šake s 22 lokusom 7 kromosoma 7q22 (rs3815148 u COG5 gene).<sup>58</sup> Znanstvenici iz Velike Britanije su oformili „arcOGEN Consortium” kako bi kroz dvije faze istraživanja pretražili genom i našli suspektne gene za OA u preko 7500 slučajeva. Prva faza istraživanja provedena je na 3177 bolesnika s OA koljena i/ili kuka, te je identificirano više gena suspektih za OA, ali bez statističke značajnosti, što ukazuje na potrebu

za većim uzorkom i dobro definiranim fenotipom.<sup>59</sup> GWAS u Azijata su pokazala značajnu ulogu komponenti ekstracelularnog matriksa (DWVA) i molekula uključenih u upalni odgovor (HLA tip II DQB1 i BTNL2). Međutim, ovi geni se ne mogu usporediti s onima u pacijenata bijele rase, a važno je istaknuti da u pripadnika bijele rase 300 kilobaza velika regija 7 kromosoma (7q22), sadrži nekoliko gena povezanih s OA. Nedavna europska GWAS studija je otkrila varijantu MCF2L gena značajno povezanu s OA velikih zglobova. Taj gen je uključen u neurotrofin ovisnu regulaciju staničnog motiliteta u perifernom živčanom sustavu. Stoga može biti uključen u nocicepciju u OA.<sup>60</sup>

Poznavajući činjenicu da se tijekom života isti geni izražavaju u raznim stanicama, mutacija DNK ima učinak na razne biološke sustave. Ta se pojava zove pleiotropija. Tako su Shi i suradnici u kineskoj Han populaciji ukazali na povezanost D-ponavljajućeg polimorfizma asporinskog gena s razvojnom displazijom kuka.<sup>61</sup> U prethodnim kohortnim istraživanjima u Azijata, polimorfizam istoga gena bio je povezan s OA koljena<sup>62</sup> i degeneracijom lumbalnoga diska.<sup>63</sup> Kako to da jedan D-ponavljajući alel ASPN gena pridonosi razvoju bolesti tako različitog fenotipa? Funkcionalne studije ukazuju da asporin atenuira TGF- $\beta$ , te na činjenicu da je stupanj atenuacije u ovisnosti o broju D-ponavljajućih polimorfizama.<sup>64</sup> Pretpostavlja se da njihovo djelovanje u kombinaciji s razlikom u ekspresiji raznih članova TGF- $\beta$  superobitelji tijekom sazrijevanja tkiva određuje mjesto razvoja bolesti, tj. očekivani fenotip. Međutim, iako se djelovanje tih genetskih čimbenika jasno vidi u Azijata, ono ne pridonosi razvoju OA koljena u Europljana.<sup>65</sup> Ova saznanja nam, također, govore da razni genetski i okolišni čimbenici djeluju na etničke razlike. Još jedan primjer pleiotropije jest polimorfizam rs143383 lokusa na GDF5 genu koji također ima učinak na OA koljena, degeneraciju lumbalnoga diska i razvojnu displaziju kuka signalnim TGF- $\beta$  putem.<sup>66</sup>

Kada bismo identificirali gene koji sudjeluju u razvoju i patogenezi OA, mogli bismo predvidjeti razvoj i fenotip bolesti u pojedinca koristeći se informacijama dobivenim iz njegova genotipa. Takvo predviđanje bi nam omogućilo terapiju prilagođenu pojedincu i mogućnost sprječavanja razvoja bolesti.

#### *Starija životna dob*

Ozljeda zgloba tijekom života predisponira pojavi OA istoga zgloba u starijoj životnoj dobi.<sup>67</sup> Dokazi upućuju da će pojedinac starije životne dobi brže razviti OA od onoga mlađe dobi nakon ozljede

prednjega ukrštenog ligamenta.<sup>68</sup> Ostali čimbenici koji pridonose razvoju OA, a vezani su uz stariju dob, uključuju: smanjenje mišićne mase, gubitak propriocepcije, degenerativne promjene meniskusa i ligamenata, povećanu koštanu pregradnju i kalcifikaciju zglobnih tkiva. Nedavna istraživanja uporabom MR pokazala su važnu ulogu meniskusa u OA koljena. Prevalencija oštećenja meniska nađena na MR je 19% u žena dobi 50-59 godina, a 56% u muškaraca dobi 70-90 godina, dok je prevalencija oštećenja meniska u simptomatskih ispitanika s barem umjerenim radiografskim promjenama u smislu OA 63%.<sup>69</sup> Jedno longitudinalno istraživanje pokazalo je da su ispitanici sa simptomima i značajnim oštećenjem meniska imali omjer šansi (OŠ) od 7,4 za razvoj radiografskih promjena u smislu OA.<sup>70</sup> MR istraživanja su pokazala da je razdor prednje ukršene sveze česta pojava u starijih bolesnika s OA koljena, čak i bez traume u anamnezi.<sup>71</sup>

Sve je više saznanja koja povezuju starenje s procesom remodeliranja subhondralne kosti i stvaranja abnormalnog matriksa. BML detektirane na MR su povezane s boli i progresijom bolesti, te predstavljaju lokalizirano remodeliranje tkiva.<sup>72</sup> Starija dob je rizični čimbenik za razvoj BML u asimptomatskih pojedinaca.<sup>73</sup> Kalcifikacija i formiranje kristala unutar zglobnoga tkiva su česti nalazi u starijoj populaciji i to potencijalno ima ulogu u progresiji OA. Naime, poznato je da je bolest odlaganja kalcijeva pirofosfata (engl. skr. CPPD) povezana s radiografskim promjenama u smislu OA.<sup>74</sup> Međutim, nije posve jasno koja je točna uloga kalcijevih kristala u progresiji OA.<sup>75</sup> Kako su OA i kalcijev pirofosfat podjednako zastupljeni u formiranju osteofita, pretpostavlja se da mehanički stres djeluje na otpuštanje citokina koji potiču formiranje proliferativnih koštanih promjena i kristala kalcijeva pirofosfata.<sup>76</sup> Znanstvenici vjeruju da kristali unutar zglobne hrskavice ili u sinoviji stimuliraju „toll-like“ receptore na hondrocitima i sinovijalnim stanicama, dovodeći do stvaranja upalnih medijatora.<sup>77</sup> Kristali bi mogli igrati ulogu u erozivnom OA, u kojem je upala istaknuta sastavnica.<sup>78</sup>

Starenjem dolazi do smanjenja broja hondrocita, a u OA dolazi do daljnjeg gubitka stanica, ali nije jasno koliko je taj proces doista opsežan.<sup>79</sup> O dobi ovisno opadanje HMGB (engl. high-mobility group box) proteina-2, koji je eksprimiran u površnoj zoni hrskavice, vjerojatno pridonosi povećanoj smrti hondrocita.<sup>80</sup> Delecija HMGB2 u transgeničnih miševa, dovela je do ranih promjena sličnih OA u površnoj zoni hrskavice, a hondrociti su pokazali fenomen skraćivanja telomera, klasično obilježje starenja stanice.<sup>81,82</sup> Dokazi govore da stanično

starenje rezultira fenotipskom alteracijom stanica.<sup>83</sup> Ovaj fenotip je karakteriziran povećanom produkcijom citokina, uključujući IL-1, IL6 i IL-8, MMP i čimbenika rasta kao što je epidermalni čimbenik rasta (engl. skr. EGF), a akumulacija stanica koje ekspiriraju ovaj fenotip može pridonijeti starenju tkiva i uzevši u obzir povećanu produkciju citokina i MMP-a u hrskavici, može se povezati starenje s razvojem OA. Starenje stanica u hrskavici povezano je sa smanjenom sposobnosti hondrocita da reagiraju na čimbenike rasta što bi moglo biti važno u promjenama ravnoteže anaboličkih i kataboličkih aktivnosti u OA. Među čimbenicima rasta, koji stimuliraju matriks navode se IGF-I, osteogenični protein 1 (engl. skr. OP-1) i TGF- $\beta$ . Dokazi pokazuju da starenjem dolazi do smanjenog odgovora hondrocita na IGF-I.<sup>84</sup> Slične promjene nađene su i u hondrocitima izoliranim iz OA hrskavice.<sup>85</sup> Čini se da do smanjenja odgovora na IGF-I dolazi zbog promjena u staničnoj signalizaciji. Kako je IGF-I važan autokrini čimbenik preživljenja hrskavice, smanjenje njegove aktivnosti uslijed promjena u signalizaciji može igrati važnu ulogu u staničnoj smrti.<sup>86</sup> Dokazano je, također, da starenjem dolazi do pada u ekspresiji OP-1 i TGF- $\beta$  u hrskavici.<sup>87</sup>

Promjene u hrskavičnom matriksu do kojih dolazi starenjem, također bi mogle imati ulogu u razvoju OA. Iz MR studija jasno se vidi da se hrskavica na koljenskom zglobu, poglavito na femoralnoj strani zgloba i na pateli starenjem stanjuje, sugerirajući da postoji postupni gubitak hrskavičnog matriksa do kojega dolazi starenjem.<sup>88</sup> Razlog tome bi mogle biti promjene u strukturi i sulfatizaciji agrekana koje nastaju starenjem, čime hrskavica gubi hidraciju i elastičnost.<sup>89</sup>

Hondrociti aktivno produciraju nekoliko različitih formi slobodnih radikala kisika (engl. skr. ROS), uključujući superoksid, hidroksid radikal, hidrogen peroksid i dušikov oksid.<sup>90,91</sup> Količina ROS je kontrolirana pomoću ravnoteže između produkcije ROS i aktivnosti antioksidansa. Glutation je važan intracelularni antioksidans i kada je količina ROS povećana dolazi do promjene u omjeru oksidiranog i reduciranog glutaciona. Dokazano je da starenjem dolazi do povećanja oksidiranog glutaciona,<sup>92</sup> kao i da je kod OA količina antioksidativnih enzima u hrskavici smanjena.<sup>93</sup> Čini se da se oštećenja nastala povećanim stvaranjem ROS akumuliraju starenjem. Povećanje nitrotirozina (mjera oksidativnog oštećenja proteina) je dokazano u OA hrskavici.<sup>94</sup> Povećane količine ROS mogu rezultirati oštećenjem DNK, što je nađeno u hrskavici kod OA.<sup>95</sup> To može utjecati na staničnu viabilnost i produkciju matriksa, a oksidativni stres može pridonijeti ostarjelom fenotipu

hondrocita.<sup>96</sup> Čini se da ROS utječu i na signalizaciju IGF-I, što dovodi do rezistencije na IGF-I i do reducirane produkcije matriksa.<sup>97</sup>

Povećanje u količini ROS bi moglo igrati značajnu ulogu u razvoju OA.<sup>98</sup> Različiti upalni medijatori, čija je koncentracija povišena u OA (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) mogu stimulirati daljnju produkciju ROS, ali i ROS mogu povećavati produkciju MMP.<sup>99</sup> U prilog tome da ROS vode k razvoju OA, pokazuju i istraživanja na mišjim i štakorskim modelima. Primjena nekoliko antioksidativnih vitamina zajedno sa selenom je reducirala razvoj OA u mišjih modela,<sup>100</sup> dok je primjena N-acetilcistina reducirala destrukciju hrskavice i apoptozu hondrocita u štakora.<sup>101</sup> Nađeno je da je smanjeni unos antioksidativnih vitamina kod ljudi povezan s progresijom OA.<sup>102</sup>

### Pretilost

Pretilost je važan rizični čimbenik za razvoj OA i to prvenstveno putem povećanja opterećenja na zglobove koji nose težinu što utječe na degeneraciju zgloba. U istraživanju Gelbera i sur. na uzorku od 1180 studenata medicine muškoga spola, prosječne dobi  $23 \pm 2$  godine, koji su praćeni prosječno 36 godina, nađeno je 62 ispitanika s OA koljena i 27 ispitanika s OA kuka. Za BMI (engl. Body mass index) u dobi od 20-29 godina incidencija OA koljena u dobi od 65 godina u najvišoj težinskoj grupi bila je 12,8% ( $24,7-37,6 \text{ kg/m}^2$ ), dok je u najnižoj težinskoj grupi (BMI  $15,6-22,8 \text{ kg/m}^2$ ) svega 4,0% ( $p = 0,0001$ ). Razlike su bile evidentne već nakon 50. godine života i imaju uzorak ovisan o dozi (odnosno o kumulativnoj veličini opterećenja težinom). Rizik je bio povišen i za ostale dobne grupe, ali ne kao u dobnoj skupini 20-29 godina ( $p < 0,001$ ). Rezultati su, dakle, pokazali da je kumulativno izlaganje većoj težini tijekom mladosti vjerojatno važno u nastupu OA.<sup>103</sup> Podaci iz literature govore o različitom utjecaju BMI na OA koljena kod žena i muškaraca. U slučaj-kontrola istraživanju pokazano je da je kod muškaraca rizik razvoja OA koljena statistički značajnije viši kod vrijednosti BMI 23 do  $< 25 \text{ kg/m}^2$  u odnosu na one s BMI  $< 23 \text{ kg/m}^2$  (OR = 4,0; 95%CI = 1,7-9,5), dok kod žena to nije slučaj (OR = 1,6; 95%CI = 0,9-3,1).<sup>104</sup> To je u skladu s rezultatima NHANES I studije,<sup>105</sup> ali je suprotno rezultatima radova Felsona i sur.<sup>106</sup> Moguće objašnjenje razlike prema spolu je razlika u prethodnim traumama, koja je češća u muškaraca. U 11-godišnjem prospektivnom istraživanju bazično su bili izmjereni BMI, opseg struka, omjer opsega struka i bokova, tjelesna težina i postotak masti u tijelu. Svaka od tih mjera je bila

povezana s incidentnim OA koljena, a najviše s BMI (RR = 8,1; 95% CI 5,3-12,4). Povezanost između OA kuka i debljine je bila manja, ali statistički značajna. Istraživanje na 142 asimptomatske u žene dobi 30-49 godina pokazalo je da je povećanje BMI kroz 10 godina povezano sa strukturalnim promjenama zglobne hrskavice koljena i BML promjenama uočenim na MR.<sup>107</sup> Drugo istraživanje je, međutim, pokazalo da progresivno povećanje BMI nije popraćeno s progresivnim suženjem zglobnoga prostora.<sup>108</sup>

Većina dosadašnjih istraživanja govori da je pretilost više povezana s obostranim nego jednostranim OA koljena i/ili kuka. Ispitanici s jednostranim OA, a s tjelesnom težinom u najvišoj tercili BMI su u 46% slučajeva razvili OA i na drugom koljenu u odnosu na samo 10% ispitanika s BMI u najdonjoj tercili.<sup>109</sup> Novije istraživanje pokazuje da je kod obostranog OA koljena BMI viši ( $30,3 \pm 5,7$ ) nego u onih s jednostranim OA koljena ( $28,8 \pm 5,4$ ) ( $p = 0,000$ ), nakon 70. godine života. Ispitanici su imali češće obostrani nego jednostrani OA koljena u usporedbi s ispitanicima dobne skupine 50-59 godina.<sup>110</sup> Novije istraživanje pokazalo je povezanosti između BMI i boli u OA.<sup>111</sup> Ispitanici s bolnim OA koljena su imali statistički značajnije veći BMI ( $30,4 \text{ kg/m}^2$ ) od onih bez prisutnih simptoma, ali uz radiografske promjene u smislu OA ( $27,5 \text{ kg/m}^2$ ) ( $p < 0,0001$ ).

Bijelo masno tkivo vjerojatni je izvor pro- i anti-inflamatornih citokina, kao što su IL-Ra i IL-10.<sup>112</sup> Zbog svoje povezanosti s pretilošću, ali i zbog svojih inflamatornih učinaka na zglobno tkivo, adipokini bi mogli poslužiti kao spona između neuroendokrinog i imunskog sustava.<sup>113</sup> Brojni noviji radovi ukazuju na važnu ulogu adipokina u patogenezi OA. Drži se da su adipokini važni medijatori razgradnje zglobne hrskavice u OA.<sup>114</sup> U prilog tome govori činjenica da leptin i adiponektin induciraju proizvodnju NO, pro-upalnih citokina i MMPs.<sup>115</sup> Leptin je 16 kDa protein kodiran Ob genom. Drži se pro-upalnim adipocitokinom koji strukturalno pripada IL-6 obitelji citokina.<sup>116</sup> Regulira unos hrane i utrošak energije. Miševi s mutiranim genom za leptin su pretili. Leptin suprimira specifične biokemijske procese koji vode k akumulaciji lipida i diferencijaciji adipocita. Djeluje putem leptinskih receptora, a korelira s BMI i ženskim spolom.<sup>117</sup> Koncentracije u sinovijalnoj tekućini koreliraju s BMI. Zato je leptin mogući metabolički čimbenik u patogenezi OA.<sup>118</sup> Nađena je njegova povećana ekspresija u hrskavici i osteofitima kod OA. Stimulira hondrocite na sintezu IGF-1 i TGF- $\beta$ 1.<sup>119</sup> Niske koncentracije leptina facilitiraju sintezu hrskavice, dok su izrazito povećane koncentracije povezane s upalnim i degenerativnim promjenama zglobne hrskavice.<sup>120</sup> Novija studija povezuje leptin s

radiološkim promjenama u smislu OA kuka.<sup>121</sup> Kao što je ranije navedeno subhondralna kost ima bitnu ulogu u patofiziologiji OA. U njoj dolazi do abnormalne diferencijacije osteoblasta. U OA osteoblasti izražavaju i otpuštaju mnogo više leptina nego što je to normalno. Ovakva povećana produkcija se drži odgovornom za povećanje: koncentracije alkalne fosfataze, otpuštanja osteokalcina, produkcije kolagena tipa I i TGF- $\beta$ 1. Navedeno ukazuje da bi leptin mogao biti odgovoran za abnormalnu funkciju osteoblasta u OA.<sup>122</sup>

Povišene koncentracije rezistina i adiponektina nađene su u krvi i sinovijalnoj tekućini pacijenata s OA koljena.<sup>123</sup> Rezistin igra bitnu ulogu u ranim stadijima posttraumatskog OA.<sup>124</sup> Adiponektin djeluje pozitivno na inzulinsku osjetljivost, te ima antiaterogeno djelovanje. Također je prepoznat kao regulatorni čimbenik u upali i artritisu.<sup>125</sup> Nalazimo ga u sinovijalnoj tekućini pacijenata s OA. Tkiva u zglobovima, uključujući sinoviju, meniskuse, osteofite, hrskavicu, kost i masno tkivo, produciraju adiponektin.<sup>126</sup> Biološki učinci adiponektina se postižu putem dva podtipa adiponektinskih receptora – AdipoR1 i AdipoR2, koji su prisutni u zglobnoj hrskavici, kosti i sinovijalnom tkivu.<sup>127</sup> Istraživanje o ulozi adiponektina u OA je pokazalo da on povećava proizvodnju NO, IL-6, MMP-1 i MMP-3 u OA hrskavici i u primarnim hondrocitima *in vitro*, putem mitogen aktiviranom protein kinazom (englskr. MAPK). Razine adiponektina su značajno više u pacijenata s težim radiografskim oblicima OA koljena, a njegove plazmatske koncentracije su pozitivno korelirale s biomarkerima OA: COMP i MMP-3.<sup>128</sup>

Erozivni OA je podtip generaliziranog OA koji primarno zahvaća male zglobove šake s izraženom upalom i radiološkim obilježjima erozije kosti. Primijećeno je da pretili ljudi imaju veću šansu dobiti OA šaka. Kako tu nema stalnog povećanog mehaničkog opterećenja na zglob, očigledno postoje neki sistemski čimbenici povezani s debljinom koji utječu na razvoj OA. Serumske koncentracije adiponektina u pacijentica s erozivnom formom OA bile su statistički značajno veće od onih bez erozivne forme OA.<sup>129</sup> Novija studija, međutim, pokazala je da visoke koncentracije adiponektina smanjuju rizik progresije OA šaka (RR = 0,3; 95% CI 0,2 to 0,7).<sup>130</sup> Ako se rezultati zadnjepomenutoga istraživanja potvrde u daljnjim istraživanjima, adiponektin bi mogao postati važan cilj u prevenciji progresije OA šake, budući da bi se farmakološkim i nefarmakološkim mjerama moglo utjecati na njegovu koncentraciju.<sup>131</sup> Nedavno objavljena studija je pokazala da leptin i adiponektin induciraju sekreciju IL-8 na kulturi humanih

hondrocita.<sup>132</sup> Znanstvenici su pretpostavili kako je infrapatelarna masna vreća intraartikularni izvor adipocita. Pretpostavka je, dakle, da povećana sekrecija adipokina iz masne vreće u pretilih pacijenata s OA pridonosi destruktiji okolne hrskavice.

Prehrana bogata mastima (englskr. *high fat diet*) ubrzava progresiju OA u dijabetesa tipa 2, mišjih modela (presijecanjem medijalnog kolateralnog ligamenta) bez korelacije s dobivenom težinom, ukazujući da je metabolička disregulacija komorbidni čimbenik u degeneracije hrskavice.<sup>133</sup> Još jedno istraživanje na mišjim modelima proveli su Griffin i suradnici.<sup>134</sup> Nakon što su do 54 tjedna hranili mišve hranom bogatom ili siromašnom mastima, uočena je dihotomija u skupini onih hranjenih hranom bogatom mastima. Naime, u skupini hranjenih hranom bogatom mastima, mišve smo mogli podijeliti na one koje su dobili malo i na one koju su dobili puno na tjelesnoj težini. Podatak začuđuje ako znamo da su svi miševi bili iz jednog „inbred” soja. Moguće objašnjenje ponuđeno za ovaj rezultat je različit socijalni status i razina stresa kod pojedinih miševa.<sup>135</sup> Kod miševa koji su zadobili puno na težini nađena je povećana incidencija OA koljena. Griffin i suradnici, također, pokazali da prehrana bogata mastima negativno korelira sa snagom stiska, a mišićna koordinacija je bila smanjena u miševa na prehrani bogatoj mastima. Dok spontana motorika nije bila promijenjena, vršna okomita sila na ploči za mjerenje sila je bila negativno vezana uz težinu OA koljena. Elektromiografski nalazi mišića koljena ukazali su na promjenu u funkciji motorne jedinice vezane uz rani OA, a opseg tih promjena ovisio je o težini OA.<sup>136</sup> Prehrana bogata mastima je također povezana s hiperalgezijom, odgovarajući simptomatskim nalazima u OA u ljudi, ali bez jasne poveznice sa strukturalnim promjenama u smislu OA kod mišjih modela. Čini se da prehrana bogata mastima, kao i OA, djeluju na senzitivaciju kod bolnih podražaja, kako u mišjih modela, tako i u čovjeka. Anksioznosti i slična ponašanja, također su povezana s prehranom bogatom mastima i postotkom tjelesne masti u mišjih modela, ali jasno je da su povećan BMI i udio masnoga tkiva i u ljudi povezani s depresijom i anksioznosti.<sup>137</sup>

## Zaključak

Dok se nekoć OA smatrao degenerativnom zglobnom bolešću uzrokovanom pretjeranim trošenjem i opterećenjem zgloba, danas shvaćamo da su u njegovom nastanku i razvoju važni poremećaji ravnoteže proupalnih i protoupalnih citokina, što vodi ka gubitku integriteta zglobne hrskavice. Naime, bolest je karakterizirana povećanom produkcijom



upalnih medijatora unutar zahvaćenih zglobova, što upućuje na to da je upala važan čimbenik u patogenezi OA. Citokini, kemokini, upalni lipidni medijatori i drugi činitelji, putem aktivacije degradacijskih enzima dovode do razaranja zglobnog tkiva. Osim toga, proces starenja, uloga masnoga tkiva, otkriće i dinamika promjena koštane srži i druge novije spoznaje, uvelike rasvijetljaju patogenezu OA. Vjeruje se da će novije spoznaje iz patogeneze osteoartritisa omogućiti razvoj bolest-modificirajućih lijekova koji će usporiti ili zaustaviti progresiju osteoartritisa, a vjerojatni ciljevi terapije će biti enzimi odgovorni za destrukciju hrskavičnog matriksa i/ili upalni medijatori koji potiču njihovu produkciju.

### Literatura

- Sharma L, Kapoor D. Epidemiology of osteoarthritis. u: Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM, ur. Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management. Philadelphia: PA Saunders; 2007, str. 3.
- D'Ambrosia RD. Epidemiology of osteoarthritis. *Orthopedics* 2005;28(Suppl 2):s201 s205.
- Beary JF, Luggen ME. Osteoarthritis. U: Paget SA, Gibofsky A, Beary JF, Sculco TP. Manual of rheumatology and outpatient disorders. Philadelphia: LWW; 2006, str. 381-93.
- Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:227.
- Yusuf E, Kortekaas MC, Watt I, Huizinga TW, Kloppenburg M. Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:60-7.
- Felson DT. Risk factors for osteoarthritis: understanding joint vulnerability. *Clinical orthopaedics and related research* 2004;(427 Suppl):S16-21.
- Chaganti RK, Parimi N, Cawthon P, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:511-4.
- Loeser RF: Age-related Changes in the Musculoskeletal System and the Development of Osteoarthritis. *Clin Geriatr Med.* 2010;26(3):371-86.
- Vincenti MP, Brinckerhoff CE. Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: intergration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors. *Arthritis Res.* 2002;4:157-64.
- Tetlow LC, Adlam DJ, Woolley. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes. *Arthritis Rheum.* 2001;44:585-94.
- Sandell LJ, Aigner T. Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: cell biology of osteoarthritis. *Arthritis Res.* 2001;3:107-13.
- Kawaguchi H. Mechanism underlying osteoarthritis induced by mechanical stress on joint cartilage. *Clin Calcium.* 2008;18:1278-86.
- Arner EC. Aggrecanase-mediated cartilage degradation. *Curr Opin Pharmacol.* 2002;2:322-9.
- Majumdar MK, Wang E, Morris EA. BMP-2 and BMP-9 promotes chondrogenic differentiation of human multipotential mesenchymal cells and overcomes the inhibitory effect of IL-1. *J Cell Physiol.* 2001;189:275-84.
- Kaiser M, Haag J, Söder S, Bau B, Aigner T. Bone morphogenetic protein and transforming growth factor beta inhibitory Smads 6 and 7 are expressed in human adult normal and osteoarthritic cartilage in vivo and are differentially regulated in vitro by interleukin-1beta. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3535-40.
- Aigner T, Zhu Y, Chansky HH, et al. Reexpression of type IIA procollagen by adult articular chondrocytes in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1443-50.
- Fukui N, Ikeda Y, Ohnuki T, et al. Regional differences in chondrocyte metabolism in osteoarthritis: A detailed analysis by laser capture microdissection. *Arthritis Rheum.* 2008;58:154-63.
- Im HJ, Kim JS, Li X, et al. Alteration of sensory neurons and spinal response to an experimental osteoarthritis pain model. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2995-3005.
- Rosenthal AK. Crystals, inflammation, and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;23:170-3.
- Martel-Pelletier J, Alaeddine N, Pelletier JP. Cytokines and their role in pathophysiology of osteoarthritis. *Front Biosci.* 1999;4:694-703.
- Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1237-47.
- Lianxu C, Hongti J, Changlong Y. NF-kappaBp65-specific siRNA inhibits expression of genes of COX-2, NOS-2 and MMP-9 in rat IL-1beta-induced and TNF-alpha-induced chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:367-76.
- Patel IR, Attur MG, Patel RN, et al. TNF-alpha convertase enzyme from human arthritis-affected cartilage: isolation of cDNA by differential display, expression of the active enzyme, and regulation of TNF-alpha. *J Immunol.* 1998 1;160:4570-9.
- Southam L, Heath O, Chapman K, Loughlin J. Association analysis of the interleukin 17 genes IL17A and IL17F as potential osteoarthritis susceptibility loci. *Ann Rheum.* 2006;65:556-7.
- Alaeddine N, Olee T, Hashimoto S, Creighton-Achermann L, Lotz M. Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1633-43.
- Attur M, Al-Mussawir HE, Patel J, et al. Prostaglandin E2 exerts catabolic effects in osteoarthritis cartilage: evidence for signaling via the EP4 receptor. *J Immunol* 2008;181:5082-8.

27. Mix KS, Attur MG, Al-Mussawir H, Abramson SB, Brinckerhoff CE, Murphy EP. Transcriptional repression of matrix metalloproteinase gene expression by the orphan nuclear receptor NURR1 in cartilage. *J Biol Chem.* 2007;282:9492-504.
28. Kim HA, Blanco FJ. Cell death and apoptosis in osteoarthritic cartilage. *Curr Drug Targets.* 2007;8:333-45.
29. Abramson BS, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2009;11:227
30. Loeser RF, Carlson CS, Del Carlo M, Cole A. Detection of nitrotyrosine in aging and osteoarthritic cartilage: correlation of oxidative damage with the presence of interleukin-1beta and with chondrocyte resistance to insulin-like growth factor 1. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2349-57.
31. Clements KM, Burton-Wurster N, Lust G. The spread of cell death from impact damaged cartilage: lack of evidence for the role of nitric oxide and caspases. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12:577-85.
32. Clements KM, Price JS, Chambers MG, Visco DM, Poole AR, Mason RM. Gene deletion of either interleukin-1beta, interleukin-1 beta-converting enzyme, inducible nitric oxide synthase, or stromelysin 1 accelerates the development of knee osteoarthritis in mice after surgical transection of the medial collateral ligament and partial medial meniscectomy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3452-63.
33. Sofat N. Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of osteoarthritis. *Int J Exp Pathol.* 2009;90:463-79.
34. Sanchez C, Deberg MA, Bellahcene A, et al. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone. *Arthritis Rheum.* 2008;58:442-55.
35. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2001;134:541-9.
36. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, et al. Bone marrow oedema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2003;139:Pt1:330-6.
37. Haywood L, McWilliams DF, Pearson CI, et al. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2173-7.
38. Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, et al. Synovitis: a potential predictive factor of structural-progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1-year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13:361-7.
39. Vangness CT, Burke WS, Narvy SJ, MacPhee RD, Fedenko AN. Human knee synovial fluid cytokines correlated with grade of knee osteoarthritis: a pilot study. *Bull NYU Hosp Jt.* 2011;69:122-7.
40. Mier RJ, Holderbaum D, Ferguson R, Moskowitz R. Osteoarthritis in children associated with a mutation in the type II procollagen gene (COL2A1). *Mol Genet Metab.* 2001;74:338-41.
41. Reginato AM, Olsen BR. The role of structural genes in the pathogenesis of osteoarthritic disorders. *Arthritis Res.* 2002;4:337-45.
42. Ikegawa S. New gene associations in osteoarthritis: what do they provide, and where are we going? *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:429-34.
43. Miyamoto Y, Shi D, Nakajima M et al. Common variants in DVWA on chromosome 3p24.3 are associated with susceptibility to knee osteoarthritis. *Nat Genet.* 2008;40:994-8.
44. Dabovic B, Chen Y, Colarossi C, Zambuto L, Obata H, Rifkin DB. Bone defects in latent TGF-beta binding protein (Ltbp)-3 null mice; a role for Ltbp in TGF-beta presentation. *J Endocrinol.* 2002;175:129-41.
45. Blair-Levy JM, Watts CE, Fiorentino NM, Dimitriadis EK, Marini JC, Lipsky PE. A type I collagen defect leads to rapidly progressive osteoarthritis in a mouse model. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1096-106.
46. Valdes AM, Spector TD. The contribution of genes to osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:581-603.
47. Loughlin J, Dowling B, Mustafa Z, Chapman K. Association of the interleukin-1 gene cluster on chromosome 2q13 with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1519-27.
48. Bukowski J, Wang H, Aziz N, et al. IL-1 RN Polymorphisms are associated with radiographic severity in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(suppl 4):S34.
49. Ni H, Shi D, Dai J et al. Genetic polymorphisms of interleukin-1β (-511C/T) and interleukin-1 receptor antagonist (86-bpVNTR) in susceptibility to knee osteoarthritis in a Chinese Han population. *Rheumatol Int.* 2009;29:1301-5.
50. Moxley G, Meulenbelt I, Chapman K et al. Interleukin-1 region meta-analysis with osteoarthritis phenotypes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18:200-7.
51. Kerkhof HJ, Doherty M, Arden NK et al. Large-scale meta-analysis of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms on risk of radiographic hip and knee osteoarthritis and severity of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19:265-71.
52. Frazer KA, Murray SS, Schork NJ et al. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet.* 2009;10:241-51.
53. Southam L, Heath O, Chapman K, Loughlin J. Association analysis of the interleukin 17 genes IL17A and IL17F as potential osteoarthritis susceptibility loci. *Ann Rheum.* 2006;65:556-7.
54. Valdes AM, Loughlin J, Timms KM, et al. Genome-wide association scan identifies a prostaglandin-endoperoxide synthase 2 variant involved in risk of knee osteoarthritis. *Am J Hum Genet.* 2008;82:1231-40.
55. Mototani H, Mabuchi A, Saito S, et al. A functional single nucleotide polymorphism in the core promoter region of CALM1 is associated with hip osteoarthritis in Japanese. *Hum Mol Genet.* 2005;14:1009-17.

56. Takahashi H, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Kamatani N, Ikegawa S. Prediction model for knee osteoarthritis based on genetic and clinical information. *Arthritis Research. & Therapy* 2010;12:R187
57. Evangelou E, Chapman K, Meulenbelt I, et al. Large-scale analysis of association between GDF5 and FRZB variants and osteoarthritis of the hip, knee, and hand. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1710-21.
58. Kerkhof H J, Lories RJ, Meulenbelt I, et al. A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22. *Arthritis Rheum.* 2010;62:499–510.
59. Panoutsopoulou K, Southam L, Elliott K S, et al. Insights into the genetic architecture of osteo-arthritis from stage 1 of the arcOGEN study. *Ann Rheum Dis* published online. 2010 doi:10.1136/ard.2010.14147.
60. Chapman K, Valdes AM. Genetic factors in OA pathogenesis. *Bone.* 2011. PMID: 22178404.
61. Shi D, Dai J, Zhu P, et al. Association of the D repeat polymorphism in the ASPN gene with developmental dysplasia of the hip: a case-control study in Han Chinese. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R27.
62. Kizawa H, Kou I, Iida A, et al. An aspartic acid repeat polymorphism in asporin inhibits chondrogenesis and increases susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet.* 2005;37:138-44.
63. Song YQ, Cheung KM, Ho DW, et al. Association of the asporin D14 allele with lumbar-disc degeneration in Asians. *Am J Hum Genet.* 2008;82:744-7.
64. Kou I, Nakajima M, Ikegawa S. Binding characteristics of the osteoarthritis-associated protein asporin. *J Bone Miner Metab.* 2010;28:395-402.
65. Nakamura T, Shi D, Tzetis M, et al. Meta-analysis of association between the ASPN D-repeat and osteoarthritis. *Hum Mol Genet.* 2007;16:1676-81.
66. Chapman K, Takahashi A, Meulenbelt I, et al. A meta-analysis of European and Asian cohorts reveals a global role of a functional SNP in the 5'UTR of GDF5 with osteoarthritis susceptibility. *Hum Mol Genet.* 2008;17:1497-504.
67. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, et al. Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2000;133:321-8.
68. Roos H, Adalberth T, Dahlberg L, et al. Osteoarthritis of the knee after injury to the anteriorcruciate ligament or meniscus: the influence of time and age. *Osteoarth Cartilage.* 1995;3:261-7.
69. Englund M, Guermazi A, Roemer FW, et al. Meniscal pathology on MRI increases the risk for both incident and enlarging subchondral bone marrow lesions of the knee: the MOST study. *Ann Rheum.* 2010;69:1796-802.
70. Felson DT, Neogi T. Osteoarthritis: is it a disease of cartilage or of bone? *Arthritis Rheum.* 2004;50:341-4.
71. Hill CL, Gale DR, Chaisson CE, et al. Periarticular lesions detected on magnetic resonance imaging: prevalence in knees with and without symptoms. *Arthritis and Rheumatism.* 2003;48:2836-44.
72. Hunter DJ, Gerstenfeld L, Bishop G, et al. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R11.
73. Baranyay FJ, Wang Y, Wluka AE, et al. Association of bone marrow lesions with knee structures and risk factors for bone marrow lesions in the knees of clinically healthy, community-based adults. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:112-8.
74. Rosenthal AK. Calcium crystal deposition and osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32:401-12.
75. Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphatedihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology (Oxford).* 2009.
76. Neame RL, Carr AJ, Muir K, et al. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:513–8.
77. Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS, et al. TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation. *J Immunol.* 2005;174:5016–23.
78. Vlychou M, Koutroumpas A, Malizos K, et al. Ultrasonographic evidence of inflammation is frequent in hands of patients with erosive osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009.
79. Kuhn K, D'Lima DD, Hashimoto S, et al. Cell death in cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12:1–16.
80. Taniguchi N, Caramés B, Ronfani L, et al. Aging-related loss of the chromatin protein HMGB2 in articular cartilage is linked to reduced cellularity and osteoarthritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:1181-6.
81. Martin JA, Buckwalter JA. Roles of articular cartilage aging and chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis. *Iowa Orthop J.* 2001;21:1-7.
82. Dai SM, Shan ZZ, Nakamura H, et al. Catabolic stress induces features of chondrocyte senescence through overexpression of caveolin 1: possible involvement of caveolin 1-induced downregulation of articular chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:818-31.
83. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:729–40.
84. Martin JA, Ellerbroek SM, Buckwalter JA. Age-related decline in chondrocyte response to insulin like growth factor-I: the role of growth factor binding proteins. *J Orthop Res.* 1997;15:491-8.
85. Loeser RF, Shanker G, Carlson CS, et al. Reduction in the chondrocyte response to insulin-like growth factor 1 in aging and osteoarthritis: studies in a non-human primate model of naturally occurring disease. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2110-20.
86. Loeser RF, Shanker G. Autocrine stimulation by insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor 2 mediates chondrocyte survival in vitro. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1552-9.

87. Blaney Davidson EN, Scharstuhl A, Vitters EL, et al. Reduced transforming growth factor-beta signaling in cartilage of old mice: role in impaired repair capacity. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R1338-47.
88. Ding C, Cicuttini F, Scott F, et al. Association between age and knee structural change: a cross sectional MRI based study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:549-55.
89. Wells T, Davidson C, Morgelin M, et al. Age-related changes in the composition, the molecular stoichiometry and the stability of proteoglycan aggregates extracted from human articular cartilage. *Biochem J.* 2003;370:69-79.
90. Hiran TS, Moulton PJ, Hancock JT. Detection of superoxide and NADPH oxidase in porcine articular chondrocytes. *Free Radic Biol Med.* 1997;23:736-43.
91. Tiku ML, Shah R, Allison GT. Evidence linking chondrocyte lipid peroxidation to cartilage matrix protein degradation: Possible role in cartilage aging and the pathogenesis of osteoarthritis. *J Biol Chem.* 2000;275:20069-76.
92. Del Carlo M Jr, Loeser RF. Increased oxidative stress with aging reduces chondrocyte survival: Correlation with intracellular glutathione levels. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3419-30.
93. Aigner T, Fundel K, Saas J, et al. Large-scale gene expression profiling reveals major pathogenetic pathways of cartilage degeneration in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3533-44.
94. Loeser RF, Carlson CS, Carlo MD, et al. Detection of nitrotyrosine in aging and osteoarthritic cartilage: Correlation of oxidative damage with the presence of interleukin-1beta and with chondrocyte resistance to insulin-like growth factor 1. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:2349-57.
95. Davies CM, Guilak F, Weinberg JB, et al. Reactive nitrogen and oxygen species in interleukin-1-mediated DNA damage associated with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:624-30.
96. Yudoh K, Nguyen T, Nakamura H, et al. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R380-91.
97. Yin W, Park JI, Loeser RF. Oxidative stress inhibits insulin-like growth factor-I induction of chondrocyte proteoglycan synthesis through differential regulation of phosphatidylinositol 3- Kinase-Akt and MEK-ERK MAPK signaling pathways. *J Biol Chem.* 2009; 284:31972-81.
98. Henrotin YE, Bruckner P, Pujol JP. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11: 747-55.
99. Nelson KK, Melendez JA. Mitochondrial redox control of matrix metalloproteinases. *Free Radic Biol Med.* 2004;37:768-84.
100. Kurz B, Jost B, Schunke M. Dietary vitamins and selenium diminish the development of mechanically induced osteoarthritis and increase the expression of antioxidant enzymes in the knee joint of STR/1N mice. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10:119-26.
101. Nakagawa S, Arai Y, Mazda O, et al. N-acetylcysteine prevents nitric oxide-induced chondrocyte apoptosis and cartilage degeneration in an experimental model of osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2010; 28:156-63.
102. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 1996;39:648-56.
103. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, et al. Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. *Ann J Med.* 1999;107- 542-8.
104. Holmberg S, Thelin A, Thelin N. Knee osteoarthritis and body mass index: a population-based case – control study. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:59-64.
105. Davis MA, Ettinger WA, Neuhaus JM, et al. The association of knee injury and obesity with unilateral and bilateral osteoarthritis of the knee. *Am J Epidemiol.* 130:278-88,1989.
106. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, et al. Obesity and knee osteoarthritis: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1988;109:18-24.
107. Brennan LS, Cicuttini MF, Pasco AJ, et al. Does an increase in body mass index over 10 years affect knee structure in a population-based cohort study of adult women? *Arthritis Research & Therapy.* 2010; 12:R139
108. Le Graverand MP, Brandt K, Mazzuca SA, et al. Among obese women with knee osteoarthritis progressive increase in body mass index is not associated with progressive increase in joint space narrowing. *Ann Rheum* 2009;68:1734-8.
109. Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:565-8.
110. Marks R. Obesity profiles with knee osteoarthritis: correlation with pain, disability, disease progression. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15:1867-74.
111. Rogers MW, Wilder FV. The association of BMI and knee pain among persons with radiographic knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 200;9:163.
112. Dayer JM, Chicheportiche R, Juge-Aubry C, Meier C. Adipose tissue has anti-inflammatory properties: focus on IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:444-53.
113. Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:944-50.
114. Gomez R, Lago F, Gomez-Reino J, et al. Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases. *J Mol Endocrinol.* 2009;43:11-8.
115. Lago R, Gomez R, Otero M, et al. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthr Cartil.* 2008; 16:1101-9.

116. Harle P, Straub RH. Leptin is a link between adipose tissue and inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:454-62.
117. Ding C, Parameswaran V, Cicuttini F, et al. Association between leptin, body composition, sex and knee cartilage morphology in older adults: The Tasmanian older adult cohort (TASOAC) study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1256-61.
118. Loeser RF. Systemic and local regulation of articular cartilage metabolism: Where does leptin fit in the puzzle? *Arthritis Rheum.* 2003;48:3009-12.
119. Dumond H, Presle N, Terlain B, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3118-29.
120. Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, et al. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007; 15:872-83.
121. Stannus OP, Jones G, Quinn SJ, et al. The association between leptin, interleukin-6, and hip radiographic osteoarthritis in older people: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R95.
122. Mutabaruka MS, Aissa MA, Delalandre A, Lavigne M, Lajeunesse D. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression *Arthritis Research & Therapy.* 2010;12:R20
123. Presle N, Pottier P, Dumond H, Guillaume C, Lapique F, Pallu S, et al. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:690-5.
124. Lee JH, Ort T, Ma K, et al. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17:613-620
125. Gomez R, Conde J, Scotece M, Gomez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:528-36.
126. Tan W, Wang F, Zhang M, Guo D, Zhang Q, He S. High adiponectin and adiponectin receptor 1 expression in synovial fluids and synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38:420-7.
127. Kang EH, Lee YJ, Kim TK, et al. Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R231.
128. Koskinen A, Juslin S, Nieminen R et. al. Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen activated protein kinase pathways. *Arthritis Research & Therapy.* 2011;13:r184
129. Filková M, Lisková M, Hulejová H, et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:295-6.
130. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch A et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1282-4.
131. Li S , Shin HJ, Ding EL, et al. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;302:179-88.
132. Gomez R, Scotece M, Conde J, et al. Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2052-3.
133. Mooney RA, Sampson ER, Lerea J, et al. High fat diet accelerates progression of osteoarthritis following meniscal/ligamentous injury. *Arthritis Research & Therapy.* 2011;13:R198
134. Griffin TM, Fermor B, Huebner JL, et al. Diet-induced obesity differentially regulates behavioral, biomechanical, and molecular risk factors for osteoarthritis in mice. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R130.
135. Kuo LE, Czarnecka M, Kitlinska JB, Tilan JU, Kvetnansky R, Zukowska Z. Chronic stress, combined with a high-fat/high-sugar diet, shifts sympathetic signaling toward neuropeptide Y and leads to obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1148:232-37.
136. Ling SM, Conwit RA, Talbot L, et al. Electromyographic patterns suggest changes in motor unit physiology associated with early osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15:1134-40.
137. Hillman JB, Dorn LD, Huang B. Association of anxiety and depressive symptoms and adiposity among adolescent females using dual energy X-ray absorptiometry. *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49:671-7.