

OSTEOARTRITIS: MEHANIČKI POREMEĆAJ ILI UPALNA BOLEST?

OSTEOARTHRITIS: A MECHANICAL DISORDER OR AN INFLAMMATORY DISEASE?

Nadica Laktašić-Žerjavić

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:

doc. dr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić, dr. med.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju,

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

E-mail: nadica_laktasic@yahoo.com

Zaprimljeno: 15. rujna 2015.

Prihvaćeno: 20. rujna 2015.

Sažetak

Osteoarthritis je poremećaj na razini organa. Zahvaća sve strukture zgloba. Biomehanički i genetski čimbenici igraju važnu ulogu u nastanku i napredovanju osteoartritisa, dok je upala važna u progresiji bolesti i degradaciji hrskavice uzrokujući bol, oteklinu i zakočenost zgloba. Novije spoznaje upozoravaju na mogućnost da je sinovitis primarni poremećaj u osteoartritisu. Osteoarthritis obilježuje progresivna destrukcija zglobne hrskavice, remodeliranje subhondralne kosti, stvaranje osteofita, suženje zglobnog

prostora i različit stupanj sinovitisa. Nije jasno nastaju li promjene prvo u hrskavici ili subhondralnoj kosti, no poznato je da između hrskavice i subhondralne kosti postoji živa biokemijska i molekularna komunikacija koju potiče mehanički stres jer hondrociti i osteociti u subhondralnoj kosti djeluju kao mehanosenzori.

Cljučne riječi: osteoarthritis, patofiziologija, sinovitis, hrskavica, starenje, mehanički stres

Abstract

Osteoarthritis is an organ-level failure affecting the whole joint. Biomechanical and genetic factors play an important role in the initiation and progression of osteoarthritis, while inflammation has a significant role in the progression of the disease and cartilage loss, causing joint pain, swelling, and stiffness. There is some evidence that synovitis might be involved in the initiation of osteoarthritis as well. Osteoarthritis is characterized by a progressive degeneration of articular cartilage, subchondral bone remodeling, osteophyte formation, and subsequent joint space narrowing

accompanied by different degrees of synovitis. It is unclear whether bone changes occur before or after cartilage changes. There is a close physical relationship between cartilage and subchondral bone, with a biochemical and molecular communication triggered by abnormal mechanical stress, since chondrocytes and subchondral osteocytes act as mechanosensors.

Keywords: osteoarthritis, pathophysiology, synovitis, cartilage, aging, mechanical stress

Uvod

Je li osteoarthritis (OA) lokalni mišićno-koštani poremećaj povezan sa starenjem i trošenjem zgloba ili je sistemska mišićno-koštana bolest koja dovodi do aktivacije imunološkog sustava (urođenoga i stečenoga), povišenog stvaranja proupalnih citokina i razvoja sinovitisa? Kao i obično, istina uključuje obje hipoteze. Epidemiološki i klinički pokazatelji upućuju na to da je OA primarno mehanički uzrokovana bolest uz genetski čimbenik koji dodatno pridonosi težini bolesti (1). Prve teze o upali u OA stare su petnaestak godina i otvorile su vrata istraživanjima o primjeni nove vrste lijekova anticitokina u liječenju OA, što je znatno pridonijelo boljem razumijevanju prirode OA, no do sada ne i odobrenju njihova uvođenja u liječenje OA (2). Promjene u OA zahvaćaju cijeli zglob (zglobnu

hrskavicu, subhondralnu kost, sinoviju zgloba, meniske, ligamente, zglobnu čahuru i okolne mišiće) dovodeći do gubitka hrskavice, remodeliranja subhondralne kosti, formiranja osteofita (promjene geometrije zgloba), sinovijalne hiperplazije, promjena u zglobnoj tekućini, firoze zglobne čahure, promjena u ligamentima i meniscima te do atrofije okolnih mišića. Stoga možemo reći da je OA bolest organa (engl. *an organ failure*). Različiti koncepti upućuju na to da se promjene prvo zbivaju u hrskavici, odnosno u subhondralnoj kosti (SH kosti), no bez obzira na to gdje počinju te promjene, one nastaju prije kliničkih simptoma bolesti. Glavni simptomi su bol i disfunkcija zgloba. Najčešće su zahvaćeni zglobovi šaka, koljeno, kuk i kralješnica. Bolest je najčešće sporo progresivna i glavni

je uzrok boli i kronične nesposobnosti u starijih osoba te time velik zdravstveni i socioekonomski problem (3). Etiologija OA je *višečimbenička*. Tradicionalni čimbenici rizika su dob, spol, genetska predispozicija, ozljeda zgloba, nestabilnost zgloba, preopterećenje zgloba i pretilost. Osteoarthritis se može razviti i sekundarno kao posljedica upalne ili metaboličke bolesti koja dovodi do oštećenja zgloba (npr. upalne reumatske bolesti – reumatoidni artritis, giht, pseudogiht, ohronoza) (1).

Biomehanički čimbenici u osteoartritisu

Važan su čimbenik koji dovodi do inicijacije i progresije promjena u OA. U fiziološkim uvjetima zglob može podnijeti opterećenja i do deseterostruke tjelesne težine bez oštećenja hrskavice. Pokret je važan za očuvanje zdravlja hrskavice i ostalih struktura zgloba. Nepravilno i prekomjerno opterećenje zgloba velik je rizični čimbenik za razvoj i progresiju OA, a može biti uzrokovano poremećenom biomehanikom (tzv. preartroza, npr. nejednaka duljina nogu, varus/valgus deformacija koljena, inkongruencija zglobnih tijela), pretilošću, preopterećenjem zgloba sportskim ili profesionalnim aktivnostima (engl. *overuse and overload*), nestabilnošću zgloba, traumom i imobilizacijom (1). Zglobna hrskavica i SH kost čine osnovnu hrskavično-koštanu jedinicu. Zglobna se hrskavica sastoji od četiriju slojeva: površnog sloja (prvih 10 – 20 % pune debljine hrskavice), srednjeg sloja (40 – 60 % debljine hrskavice) i dubokoga fibrokartilaginoznog sloja (30 % debljine hrskavice) te prijelaznog, tankog, kalcificiranog sloja koji veže hrskavicu za SH kost. Ekstracelularni matriks sintetiziraju hondrociti, a sastoji se od kolagena ponajprije tipa II, proteoglikana (PG, makromolekula složene strukture sa središnjim proteinskim dijelom na koji se vežu lanci glikozaminoglikana, a najvažniji PG je agrekan), veznih proteina, glikoproteina i hijaluronana. Kolagena mreža osigurava čvrstoću hrskavice, a agrekan, hijaluronan (nesulfatni glikozaminoglikan koji daje viskoznost i štiti od gubitka proteoglikana) i vezni proteini (povezuju agrekan i hijaluronan) uklopljeni su u tu mrežu. Površni sloj (eng. *superficial zone* – SZ) dobro je orijentirana mreža proteina ekstracelularnog matriksa (PG, kolagena, nekolagenih proteina) i sadrži visok udio vode. Srednji sloj sadrži nasumično orijentirana kolagena vlakna s većim hondrocitima. Duboki sloj je ustrojen u okomite stupce (kolumne) odijeljene kolagenim vlaknima. Hondrociti su veći aktivniji u dubljim slojevima hrskavice. Četvrti kalcificirani sloj osim što povezuje hrskavicu i subhondralnu kost čini molekularnu barijeru između ovih dvaju tkiva u zdravom zglobu (4). Hrskavica je najosjetljiviji dio zgloba, a njezin površni sloj je ključan u inicijaciji promjena koje dovode do manifestnog OA. SZ je sučelje između hrskavice i zglobne tekućine (eng. *fluid-tissue interface*) u zglobnom prostoru. Tijekom normalne zglobne aktivnosti SZ je izložen silama kompresije i smika koje podnosi bez oštećenja. Sadrži protein lubricin (tzv. SZ protein), hijaluronsku kiselinu i fosfolipide. Lubricin proizvode samo hondrociti SZ (5). Hrskavica je postmitotičko tkivo s malim kapacitetom obnavljanja. U SZ se nalazi većina mezenhimalnih matičnih stanica odrasle hrskavice koje omogućuju samoobnavljanje hrskavice koja je potrebna za održavanje integriteta hrskavice izložene mehaničkom stresu (6). Prekid integriteta SZ dovodi do aktivacije stanica hrskavice, produkcije degradacijskih enzima matriksa i aktivacije upale, a lezije

hrskavice progrediraju u širinu i dubinu što sve u konačnici dovodi do manifestnog OA. Starenjem u SZ dolazi do gubitka stanica (uglavnom apoptozom) tako da se broj hondrocita u površnom sloju smanjuje za 50 % od dvadesete do devedesete godine života. Starenjem se smanjuje i aktivnost produkcije hrskavičnog matriksa zbog smanjenja broja i aktivnosti hondrocita. Oba procesa dovode do promjene biomehaničkih svojstava hrskavice (7). Početak promjena koje nastaju s dobi je u petom desetljeću života i može samostalno s vremenom dovesti do manifestnog OA, a u kombinaciji s drugim rizičnim čimbenicima pridonosi ranijem i težem obliku bolesti (8). Morfološke promjene hrskavice su razdor, fragmentacija, fibrilacija, pojava ulceracija i ragada. Već je dugo poznato da je subhondralna kost uključena u promjene koje se zbivaju u OA. Ispod hrskavice nalazi se prvo tanak sloj kortikalne kosti na koji priliježe kalcificirani sloj hrskavice, koji pak slijedi sloj trabekularne kosti. Recentno, s pomoću magnetske rezonancije (MR) i trodimenzionalnog modela mogu se pratiti i kvantificirati promjene u obliku SH kosti koje su danas jedan od mogućih biomarkera u OA. Kod OA koljena dolazi do povećanja površne SH kosti u svim odjeljcima zgloba i ta je promjena izraženija nego promjena u debljini hrskavice te bi mogla biti bolja metoda procjene napredovanja OA od mjerenja debljine hrskavice, odnosno širine zglobnog prostora (9). Mehanizam koji dovodi do promjene oblika kosti u OA nije do kraja razjašnjen. Poznato je da dolazi do zadebljanja kortikalne kosti i do promjena u strukturi trabekularne kosti, tj. ona gubi na svojoj poroznosti postajući rigidna. U zdravom zglobu spužvasta kost djeluje kao jastučić koji pomaže hrskavici podnijeti mehanička opterećenja. Tradicionalan koncept je da u OA SH kost postaje rigidna, sklerotična posljedično promjeni biomehaničkih svojstava hrskavice i prekomjernom opterećenju SH kosti (mijenja se raspored i intenzitet opterećenja SH kosti). Novije spoznaje upućuju na to da je i obrnuti mehanizam važan u patogenezi OA, tj. promjene u SH kosti koje dovode do njezine rigidnosti pogoduju razvoju ragada i fibrilacije hrskavice. Promjene u SH kosti nastaju vrlo rano u razvoju OA, prije nego vidljive promjene u hrskavici. Istraživanja pokazuju da su edem u SH kosti (BME), detektibilan MR-om, površina SH kosti mjerena MR-om, osteofiti, promjene u arhitekturi trabekularne kosti mjerene MR-om ili kvantitativnom kompjutoriziranom tomografijom (qCT) u obliku porasta gustoće SH kosti (porast broja trabekula i debljine trabekula te smanjenje prostora između trabekula) i s time povezan porast mineralne gustoće (BMD) SH kosti mjerene denzitometrijom kosti (DXA) ili qCT neovisni čimbenici rizika daljnje progresije strukturnih promjena u OA koljena i potrebe ugradnje potpune endoproteze (TEP) (10). Navedene promjene u SH kosti važne su u patogenezi i progresiji OA. Zaravnjenje ili depresija zglobnih tijela, tj. površine SH kosti (engl. *bone attrition*), također je povezana s napredovanjem strukturnih promjena u AO, no ne neovisno, a može nastupiti u blažem OA, tj. u ranijoj fazi bolesti prije veće promjene u debljini hrskavice (11). Nije dokazana povezanost između subhondralnih cista i daljnje progresije OA. Zaravnjenje zglobnih tijela i subhondralne ciste čine samo epifenomen patološkog procesa u SH kosti, a ne primarni uzrok važan u patogenezi OA. BME histološki je ubrzana pregradnja kosti, odnosno SH kost je u području BME sklerotična (povećane gustoće trabekula), no istodobno i

smanjeno mineralizirana, tj. smanjenje čvrstoće (12). Pregradnja u SH kosti kod OA povećana je i do 20 puta uz znatnu anaboličku aktivnost. Količinu stvorenog osteoida ne prati primjerena mineralizacija što može promijeniti biomehanička svojstva kosti. Mikrofrakture u trabekularnoj kosti mogu dovesti do zaravnjenja ili depresije zglobnih tijela. Osteofiti čine hipertrofiju SH kosti tipičnu za OA, odnosno novoformiranu ektopičnu hrskavicu i kost, a nastaju kao posljedica enhondralne osifikacije pri čemu se inicijalno hrskavično tkivo mijenja u koštano. Čini se da poticaj na stvaranje osteofita daju sinovijalni makrofazi (13). Oni su pokušaj reparacije i stabilizacije zgloba, no uzrokuju ograničenje pokretljivosti i bol. Radi ograničenja pokretljivosti i boli koja uzrokuje poštedu i refleksnu inhibiciju aktivnosti okolnih mišića razvija se hipotrofija okolnih mišića koji su dinamički stabilizatori zgloba. Radi promjene oblika zglobnih tijela, sužavanja zglobnog prostora te izljeva u zglob posredovanog sinovitisom zglobna čahura i ligamenti kao dinamički stabilizatori zgloba mogu postati insuficijentni. Oba procesa uzrokujući mikro ili makronestabilnost zgloba dodatno biomehanički nepovoljno djeluju i uzrokuju progresiju OA.

Osnovna biokemijska jedinica kost – hrskavica i međusobna komunikacija hondrocita i osteoblasta subhondralne kosti

Danas znamo da hrskavica i SH kost komuniciraju međusobno kontrolirajući funkciju osnovne biokemijske jedinice kost – hrskavica (engl. *the cartilage-bone biochemical unit*). Ta biokemijska molekularna komunikacija važna je u kontroli funkcije hondrocita i osteoblasta u fiziološkim uvjetima, ali i u patogenezi OA (4,14). Hondrociti su jedina stanica u zdravoj hrskavici, male metaboličke aktivnosti, mogu preživjeti u uvjetima hipoksije te su sposobni reagirati na biomehaničke promjene matriksa. Hondrociti imaju funkciju mehanosenzora u zglobu. U *in vitro* studijama uočeno je da dinamičko mehaničko opterećenje hrskavice potiče sintezu proteoglikana dok statičko mehaničko opterećenje koči sintezu proteoglikana, potiče sintezu proupalnih citokina i degradacijskih enzima i dovodi do oštećenja kolagene mreže (15-17). U zdravom zglobu kalcificirani, najdublji sloj hrskavice, svojevrsna je barijera u komunikaciji između hondrocita i koštanih stanica. U OA komunikacija između hondrocita i stanica u SH kosti ostvaruje se preko mikropukotina u subhondralnoj kosti koje povećavaju permeabilnost unutar osnovne hrskavično-koštane jedinice te preko sinovijalne tekućine. U OA granica između hrskavice i SH kosti pomiče se prema gore uz stanjenje zglobne hrskavice (4). Hondrociti u OA (posebno oni u kolumnama) stvaraju degradacijske enzime (matriksmetaloproteinaze – MMP, ekstracelularne proteinaze iz obitelji ADAMTS agrekanaza – engl. *A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs ADAMTS*), citokine (IL-1, tip 1 receptor za IL-1, IL-6, TNF- α receptor), prostaglandin E2 (PG E2), faktore rasta (faktor angiogeneze; vaskularni endotelijalni faktor rasta – VEGF), faktor aktivacije osteoklasta (receptor aktivator nuklearnog faktora kapa beta ligand – RANK-L) i osteopotegerin (OPG) prirodni inhibitor RANK-L-a (18). Stvaranje kataboličkih enzima dovodi do promjene strukture i gubitka ekstracelularnog matriksa hrskavice te do hipertrofije hondrocita. IL-1 i TNF- α povećavaju aktivnost COX-2 enzima i time potiču sintezu PGE2. Potiču

i stvaranje IL-8 koji je kemokin i djeluje kemotaksijski na polimorfonuklearne leukocite. PGE2 u OA inhibira sintezu proteoglikana i potiče degradaciju kolagena preko indukcije aktivnosti MMP-13 enzima (tzv. kolageneze 3, glavnog enzima koji dovodi do degradacije hrskavice i usmjeren je prema kolagenu tipa II i prema PG hrskavice), (19). IL-1 β i TNF- α mogu potaknuti produkciju drugih proupalnih citokina kao što je IL-17. Lučenje faktora angiogeneze povećava vaskularnost dubokog sloja hrskavice olakšavajući molekularni transport difuzijom između hrskavice i SH kosti. Stvaranje faktora aktivacije osteoklasta dovodi do remodeliranja SH kosti. Osteoblasti SH kosti u OA također stvaraju IL-6, MMP-e i faktore angiogeneze (20). Na molekularnoj razini u OA hondrociti i subhondralni osteoblasti komuniciraju preko MAPK signalizacije (engl. *mitogen-activated protein kinase* – MAPK), (18). RANK-RANKL-OPG signalizacija smatra se esencijalnom u osteoklastogenezi. RANK-L, vežući se na receptor RANK na preosteoklastima, dovodi do stimulacije diferencijacije i aktivnosti osteoklasta. OPG je lažni receptor za RANK-L te time koči osteoklastogenezu. Strukturne promjene hrskavice induciraju promjene u SH kosti, a komunikacija se ostvaruje hondrocitnim lučenjem RANKL-a i OPG-a. Napredovanjem OA raste ekspresija RANK-L-a oko hondrocita u srednjoj i dubokoj zoni hrskavice i u ekstracelularnom matriksu SZ te pada omjer OPG/RANK-L posebno u početnom i srednjem stadiju OA. Time se može objasniti pojačana pregradnja subhondralne kosti u OA. U završnom stadiju OA pojačava se ekspresija OPG-a. Kako je ekspresija RANK-L-a uglavnom u dubokim slojevima hrskavice, to upućuje na to da bi se ta komunikacija ponajprije ostvarivala izravno kroz pukotine u kalcificiranom sloju hrskavice, a ne preko sinovijalne tekućine (21). Osteociti su ipak glavni izvor RANK-L-a te oni pridonose ubrzanju osteoklastogenezi u OA zbog pojačanoga i promijenjenoga mehaničkog opterećenja SH kosti u OA (22). Kanonska Wnt β -katenin signalizacija (engl. *The wingless type – Wnt signaling pathway*) izražena je u osteocitima i esencijalna je u diferencijaciji i proliferaciji osteoblasta te sintezi koštanog matriksa predstavljajući anaboličku koštanu signalizaciju (23). Osteociti su mehanoreceptori koji na mehaničko opterećenje smanjuju stvaranje inhibitora Wnt β -katenin signalizacije (sklerostina) čime se inducira diferencijacija i proliferacija osteoblasta te sinteza koštanog matriksa (24). Kanonska Wnt signalizacija važna je i za preživljavanje hondrocita (sprečava njihovu apoptozu, odnosno djeluje kao signal preživljavanja hondrocita) te za sprečavanje njihove hipertrofije, a inhibicija ove signalizacije na animalnom modelu uzrokuje destrukciju hrskavice (25-27). S obzirom na važnost Wnt signalnog puta u životu osteocita i hondrocita, vjeruje se da postoji komunikacija na ovoj razini između stanica subhondralne kosti i hrskavice.

Sinovitis i proupalni citokini u ostoartritisu

Upala je glavni čimbenik povezan s progresijom gubitka hrskavice u OA te pojavom simptoma bolesti kao što su bol, oteklina i zakočenost zgloba (28). Sinovitis uz mononuklearnu infiltraciju sinovijalne membrane (makrofazi, T limfociti) i stvaranjem proupalnih citokina od sinoviocita kao što su IL-1 β , TNF- α , IL-6 i kemokina (IL-8) uobičajen je u ranoj i kasnoj fazi bolesti uz u određenoj mjeri prisutnu angiogenezu i zadebljanje sinovije (28). Zašto dolazi do

razvoja sinovitisa u OA tema je o kojoj nema konsenzusa. Najčešće prihvaćena pretpostavka jest da fragmenti degenerativno promijenjene hrskavice (engl. *synovial debris*), koji dospijevaju u sinovijalnu tekućinu, dolaze u kontakt sa sinoviocitima koji onda reagiraju kao na strano tijelo te stvaraju proupalne citokine. Ti medijatori upale potiču sinovijalnu angiogenezu preko VEGF-a, daljnje stvaranje proupalnih citokina i degradacijskih enzima (MMP-a) od sinoviocita te aktiviraju hondroците u površnom sloju hrskavice na stvaranje degradacijskih enzima (MMP-a), ali i proupalnih citokina (IL-1) i čimbenika angiogeneze (VEGF-a) čime se zatvara začarani krug upale i degradacije hrskavice (29). Radovi na animalnim modelima upozoravaju na to da sinovijalni makrofazi imaju važnu ulogu u stvaranju MMP-a, kao i u nastanku osteofita preko lučenja čimbenika angiogeneze (13). Angiogeneza u području osteohondralnog spoja potiče enhondralnu osifikaciju i stvaranje osteofita. Utvrđena je i izravna povezanost između mehaničkog opterećenja i upale. Bilo koji abnormalni mehanički stres na zglobovima (rastezanje, kompresija, smik, hidrostatski tlak) može dovesti do aktivacije signalizacije u stanicama zgloba (u prvom redu u hondroцитima i koštanim stanicama u SH kosti) koje djeluju kao mehanoreceptori (promjenom aktivnosti ionskih kanala, preko integrina). Ti signali mogu dovesti u konačnici do pretjerane ekspresije solubilnih medijatora upale (prostaglandina, kemokina, citokina), (30-33). Suprotno tomu cikličko opterećenje koje ne uzrokuje oštećenje zgloba, a dostatne je jačine, može inhibirati stvaranje IL-1 i njime induciranu degradaciju hrskavičnog matriksa (34). Novije teorije postavljaju sinovitis kao primarni okidač OA, no tu je još puno nepoznanica. Proteini iz sinovijalne tekućine mogu preko aktivacije TLR-a (engl. *Toll-like receptors – TLRs*) osnovnih signalnih receptora urođene, nespecifične imunosti dovesti do poticanja kataboličke aktivnosti hondroцитa te aktivnosti makrofaga i upalne aktivnosti sinoviocita. Taj proces aktivacije TLR-a nastaje rano u razvoju OA (35). Također čini se da je aktivnost komplementa u zglobovima povišena pri OA (36). Osim navedenih citokina kod OA u sinoviji utvrđena je povećana ekspresija važnoga

proupalnog citokina IL-17, i to uglavnom u mastocitima (37). U sinovijalnoj tekućini kod OA može se detektirati i IL-6, no u znatno manjoj koncentraciji nego kod reumatoidnog artritisa (38). Bolesnici s OA mogu imati kliničke simptome i znakove kroničnog sinovitisa ili češće epizode akutnog sinovitisa. U OA najčešće je prisutna supklinička kronična upala. Sustavna, kronična upala niskog stupnja povezana je s razvojem OA, tzv. metabolički uzrokovana upala, a ona je prisutna u pretilih osoba. Pretilost uzrokuje OA na nosećim zglobovima neposredno dovodeći do nepovoljnoga biomehaničkog opterećenja zgloba, dok na nenosivim zglobovima uzrokuje OA posredno sustavnom upalom i djelovanjem adipokina (leptin, rezistin, adiponektin). Time se može objasniti dvostruko veći rizik od OA šaka u pretilih osoba. Da je kronična sustavna upala niskog stupnja važna i za nosive zglobove, upozorava na to i činjenica da gubitak od oko 5 kg na tjelesnoj težini može nakon deset godina umanjiti rizik od OA koljena za čak 50 % (39). U pretilih osoba koncentracija serumskih adipokina je povezana s težinom OA. Leptin potiče ekspresiju inducibilne COX-2, PG E2, IL-6 i IL-8 u hrskavici, a adiponektin je izravno involviran u metabolizam hrskavice pa je u pretilih poremećen balans između MMP-a i njihovih tkivnih inhibitora (TIMP) (40-43).

Zaključak

OA je bolest cijelog zgloba kao organa i primarno je mehanički uzrokovan poremećaj u kojem važnu ulogu ima komunikacija između hondroцитa zglobne hrskavice i osteocita u SH kosti pri čemu obje vrste stanica djeluju kao mehanosenzori. U toj komunikaciji važnu ulogu imaju osnovni signalni putevi aktivacije osteoklasta i osteoblasta te proupalni citokini dovodeći do remodeliranja SH kosti, stvaranja degradacijskih enzima hrskavice uzrokujući sinovitis. Sinovitis je nedvojbeno važan u napredovanju OA, posebno u degradaciji hrskavice, no još se istražuje njegova moguća uloga kao primarnog poremećaja u OA. Novija istraživanja upućuju na to da upala, posebice kronična sustavna upala niske aktivnosti, može biti inicijalni okidač patofiziološkog procesa u OA.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

Literatura

1. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA i sur. Osteoarthritis: new insights. *Ann Intern Med.* 2000;133:635-46.
2. Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implications for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:1237-47.
3. Ethgen O, Reginster JY. Degenerative musculoskeletal disease. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1-3.
4. Sharma AR, Jagga S, Lee SS, Nam JS. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2013;14:19805-30.
5. Lotz M, Carames B. Autophagy and cartilage homeostasis mechanisms in joint health, aging and osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:579-87.
6. Alsalameh S, Amin R, Gemba T, Lotz M. Identification of mesenchymal progenitor cells in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1522-32.
7. Bae WC, Temple MM, Arniel D, Coutts RD, Niederauer GG, Sah RL. Indentation testing of human cartilage: sensitivity to articular surface degeneration. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3382-94.
8. Temple MM, Bae WC, Chen MQ i sur. Age- and site-associated biomechanical weakening of human articular cartilage of the femoral condyle. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15:1042-52.
9. Bowes MA, Vincen GR, Wolstenholme CB, Conaghan PG. A novel method for bone area measurement provides new insights into osteoarthritis and its progression. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:519-25.
10. Barr AJ, Campbell TM, Hopkinson D, Kingsbury SR, Bowes MA, Conaghan PG. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:228.
11. Reichenbach S, Guermazi A, Niu J i sur. Prevalence of bone attrition on knee radiographs and MRI in a community-based cohort. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:1005-10.

12. Hunter DJ, Gerstenfeld L, Bishop G i sur. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R11.
13. Blom AB, van Lent PL, Holthuysen AE i sur. Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12:627-35.
14. Lories RJ, Luyten FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatol.* 2011;7:43-49.
15. Fermor B, Weinberg JB, Pisetsky DS, Misukonis MA, Banes AJ, Guilak F. The effects of static and intermittent compression on nitric oxide production in articular cartilage explants. *J Orthop Res.* 2001;19:729-37.
16. Guilak F, Fermor B, Keefe FJ i sur. The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;423:17-26.
17. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:665-73.
18. Parasadam I, Crawford R, Xia Y. Aggravation of ADAMTS and matrix metalloproteinase production and role of ERK1/2 pathway in the interaction of osteoarthritic subchondral bone osteoblasts and articular cartilage chondrocytes -- possible pathogenic role in osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2012;39:621-34.
19. Attur M, Al-Mussawir HE, Patel J i sur. Prostaglandin E2 exerts catabolic effects in osteoarthritis cartilage: evidence for signaling via the EP4 receptor. *J Immunol.* 2008; 181:5082-8
20. Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192:230-7.
21. Upton AR, Holding CA, Dharmapatni AA, Haynes DR. The expression of RANKL and OPG in the various grades of osteoarthritic cartilage. *Rheumatol Int.* 2012; 32:535-40.
22. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423: 337-42.
23. Corr M. Wnt signaling in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2014;33:759-62.
24. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: From human mutations to treatments. *Nat Med.* 2013;19:179-92.
25. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone.* 2008;42:606-15.
26. Zhu M, Tang D, Wu Q i sur. Activation of β -catenin signaling in articular chondrocytes leads to osteoarthritis-like phenotype in adult β -catenin conditional activation mice. *J Bone Miner Res.* 2009;24:12-21.
27. Zhu M, Chen M, Zuscik M i sur. Inhibition of β -catenin signaling in articular chondrocytes results in articular cartilage destruction. *Arthritis Rheum.* 2008;58: 2053-64.
28. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6:625-35.
29. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21:16-21.
30. Stevens AL, Wishnok JS, White FM, Grodzinsky AJ, Tannenbaum SR. Mechanical injury and cytokines cause loss of cartilage integrity and upregulate proteins associated with catabolism, immunity, inflammation, and repair. *Mol Cell Proteomics.* 2009;8:1475-89.
31. Chauffier K, Laiguillon M-C, Bougault C i sur. Induction of the chemokine IL-8/Kc by the articular cartilage: possible influence on osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2012; 79:604-9.
32. Gosset M, Berenbaum F, Levy A i sur. Prostaglandin E2 synthesis in cartilage explants under compression: mPGES-1 is a mechanosensitive gene. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R135.
33. Sanchez C, Pesesse L, Gabay O i sur. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1193-203.
34. Torzilli PA, Bhargava M, Park S, Chen CT. Mechanical load inhibits IL-1 induced matrix degradation in articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18:97-105.
35. Nair A, Kanda V, Bush-Joseph C i sur. Synovial fluid from patients with early osteoarthritis modulates fibroblast-like synovocyte responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 2 ligands via soluble CD14. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2268-77.
36. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM. i sur. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med.* 2011;17:1674-9.
37. Suurmond J, Dorjée AL, Boon MR i sur. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R150.
38. Pozgan U, Caglic D, Rozman B, Nagase H, Turk V. Expression and activity profiling of selected cysteine cathepsins and matrix metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol Chem.* 2010; 391:571-9.
39. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1992;116:535-9.
40. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A i sur. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:761-5.
41. Filková M, Lisková M, Hulejová H i sur. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:295-6.
42. de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM i sur. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20:846-53.
43. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23:22-30.
44. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. *Ann Intern Med* 2000;133:635-46.
45. Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implications for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1237-47.
46. Ethgen O, Reginster JY. Degenerative musculoskeletal disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1-3.
47. Sharma AR, Supriya Jagga S, Lee SS, Nam JS. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2013;14:19805-30.
48. Lotz M, Carames B. Autophagy and cartilage homeostasis mechanisms in joint health, aging and osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:579-87.
49. Alsalameh S, Amin R, Gemba T, Lotz M. Identification of mesenchymal progenitor cells in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 2004;50:1522-32.
50. Bae WC, Temple MM, Arniel D, Coutts RD, Niederauer GG, Sah RL. Indentation testing of human cartilage: sensitivity to articular surface degeneration. *Arthritis Rheum* 2003;48:3382-94.
51. Temple MM, Bae WC, Chen MQ, Lotz M, Amiel D, Coutts RD, Sah RL. Age- and site-associated biomechanical weakening of human articular cartilage of the femoral condyle. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:1042-52.
52. Bowes MA, Vincen GR, Wolstenholme CB, Conaghan PG. A novel method for bone area measurement provides new insights into osteoarthritis and its progression. *Ann Rheum Dis* 2015;74:519-25.

53. Barr AJ, Campbell TM, Hopkinson D, Kingsbury SR, Bowes MA, Conaghan PG. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:228.
54. Reichenbach S, Guermazi A, Niu J, Neogi T, Hunter DJ, Roemer FW, et al. Prevalence of bone attrition on knee radiographs and MRI in a community-based cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:1005-10.
55. Hunter DJ, Gerstenfeld L, Bishop G, David AD, Mason ZD, Einhorn TA, et al. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R11.
56. Blom AB, van Lent PL, Holthuisen AE, van der Kraan PM, Roth J van Rooijen N, et al. Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:627-35.
57. Lories RJ, Luyten FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatol* 2011;7:43-49.
58. Sharma AR, Jagga S, Lee SS, Nam JS. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2013;14:19805-30.
59. Fermor B, Weinberg JB, Pisetsky DS, Misukonis MA, Banes AJ, Guilak F. The effects of static and intermittent compression on nitric oxide production in articular cartilage explants. *J Orthop Res* 2001;19:729-37.
60. Guilak F, Fermor B, Keefe FJ, Kraus VB, Olson SA, Pisetsky DS, et al. The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair. *Clin Orthop Relat Res* 2004;423:17-26.
61. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:665-73.
62. Parasadam I, Crawford R, Xia Y. Aggravation of ADAMTS and matrix metalloproteinase production and role of ERK1/2 pathway in the interaction of osteoarthritic subchondral bone osteoblasts and articular cartilage chondrocytes -- possible pathogenic role in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2012;39:621-34.
63. Attur M, Al-Mussawir HE, Patel J, Kitay A, Dave M, Palmer G, et al. Prostaglandin E2 exerts catabolic effects in osteoarthritis cartilage: evidence for signaling via the EP4 receptor. *J Immunol* 2008; 181:5082-8.
64. Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1192:230-7.
65. Upton AR, Holding CA, Dharmapatni AA, Haynes DR. The expression of RANKL and OPG in the various grades of osteoarthritic cartilage. *Rheumatol Int* 2012; 32:535-40.
66. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423, 337-42.
67. Corr M. Wnt signaling in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2014;33:759-62.
68. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: From human mutations to treatments. *Nat Med* 2013;19:179-92.
69. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008;42:606-15.
70. Zhu M, Tang D, Wu Q, Hao S, Chen M, Xie C. et al. Activation of β -catenin signaling in articular chondrocytes leads to osteoarthritis-like phenotype in adult β -catenin conditional activation mice. *J Bone Miner Res* 2009;24:12-21.
71. Zhu M, Chen M, Zuscik M, Wu Q, Wang YJ, Rosier RN, et al. Inhibition of β -catenin signaling in articular chondrocytes results in articular cartilage destruction. *Arthritis Rheum* 2008;58: 2053-64.
72. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:625-35.
73. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:16-21.
74. Stevens AL, Wishnok JS, White FM, Grodzinsky AJ, Tannenbaum SR. Mechanical injury and cytokines cause loss of cartilage integrity and upregulate proteins associated with catabolism, immunity, inflammation, and repair. *Mol Cell Proteomics* 2009;8:1475-89.
75. Chauffier K, Liguillon M-C, Bougault C, Gosset M, Priam S, Salvat C, et al. Induction of the chemokine IL-8/Kc by the articular cartilage: possible influence on osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2012; 79:604-9.
76. Gosset M, Berenbaum F, Levy A, Pigenet A, Thirion S, Saffar J-L, et al. Prostaglandin E2 synthesis in cartilage explants under compression: mPGES-1 is a mechanosensitive gene. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R135.
77. Sanchez C, Pesesse L, Gabay O, Delcour J-P, Msika P, Baudouin C, et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis Rheum* 2012;64:1193-203.
78. Torzilli PA, Bhargava M, Park S, Chen CT. Mechanical load inhibits IL-1 induced matrix degradation in articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18:97-105.
79. Nair A, Kanda V, Bush-Joseph C, Verma N, Chubinskaya S, Micek K, et al. Synovial fluid from patients with early osteoarthritis modulates fibroblast-like synoviocyte responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 2 ligands via soluble CD14. *Arthritis Rheum* 2012;64:2268-77.
80. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, Scanzello CR, Song JJ, Larsen DM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med* 2011;17:1674-9.
81. Suurmond J, Dorjée AL, Boon MR, Knol EF, Huizinga TWJ, Toes REM, et al. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R150.
82. Pozgan U, Caglic D, Rozman B, Nagase H, Turk V. Expression and activity profiling of selected cysteine cathepsins and matrix metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol Chem* 2010; 391:571-9.
83. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1992;116:535-9.
84. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:761-5.
85. Filková M, Lišková M, Hulejová H, Haluzík M, Gatterová J, Pavelková A, et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:295-6.
86. de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG, et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:846-53.
87. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23:22-30.