

# NOVI KONCEPTI U PATOFIZIOLOGIJI I LIJEČENJU OSTEOARTRITISA

## NEW CONCEPTS IN THE PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Nikola Ljuban<sup>1</sup>, Porin Perić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>2</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,  
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Adresa autora za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Porin Perić, dr. med.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

e-mail: porin.peric@gmail.com

Primljeno/Received: 7. 11. 2016.

Prihvaćeno/Accepted: 6. 6. 2017.

### SAŽETAK

Osteoartritis je kronična bolest obilježena degeneracijom zglobne hrskavice i okolne kosti, što može uzrokovati bol i gubitak funkcije zgloba. Ponajprije zahvaća zglobnu hrskavicu, ali i sve druge zglobne strukture odgovorne za funkciju zgloba. Brojni su rizični čimbenici za razvoj osteoartritisa, a najvažniji su starija životna dob, pretilost i ozljede.

Osteoartritis se dugo smatrao degenerativnom bolešću zglobova koja progredira sa starenjem, no otkriveni su patofiziološki mehanizmi koji nemaju veze sa starenjem. Dolazi do neravnoteže između proupalnih i protuupalnih citokina te upale sinovijske ovojnice. Aktiviraju se različite proteaze kao što su matriksne metaloproteinaze i agrekanaze. Potiče se stvaranje dušikova oksida koji inhibira sintezu izvanstaničnog matriksa i stimulira apoptozu hondrocita. U krvi se mogu naći biomarkeri koji upućuju na promjene u metabolizmu hrskavice i kosti te na prisutnost upale: koštani sijaloprotein (engl. *bone sialoprotein* – BSP), hrskavični oligomerni matriksni protein (engl. *cartilage oligomeric matrix protein* – COMP) i C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein* – CRP). Odumrli hondrociti mogu na sebe vezati kalcij pa dolazi do taloženja kristala bazičnog kalcijeva fosfata (engl. *basic calcium phosphate* – BCP) i kristala kalcijeva pirofosfat dihidrata (engl. *calcium pyrophosphate dihydrate* – CPPD). Oni stimuliraju daljnje izlučivanje upalnih medijatora te nekoliko matriksnih metaloproteinaza. Važnu ulogu imaju adiponektin i leptin koji potiču proizvodnju proupalnih citokina i dušikova oksida (engl. *nitric oxide* – NO) te izlučivanje agrekanaza. Farmakološka terapija osteoartritisa jest simptomatska i uključuje primjenu paracetamola, nesteroidnih antireumatika (NSAR), opioidnih analgetika i intraartikularnih injekcija glukokortikoida. Neki od novih koncepata u liječenju bolesti jesu monoklonska protutijela koja inhibiraju vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), živčani čimbenik rasta (engl. *nerve growth factor* – NGF) i učinak proupalnih citokina. Istražuju se i učinci blokatora inducibilne sinteze dušikova oksida (engl. *inducible nitric oxide synthase* – iNOS) te intraartikularna primjena mezenhimnih matičnih stanica. Sve navedene terapijske modalitete potrebno je potanje istražiti.

**KLJUČNE RIJEČI:** Osteoartritis – metabolizam, patofiziologija, farmakoterapija; Zglobna hrskavica – metabolizam, patologija; Sinovitis – patofiziologija; Sinovijalna tekućina – citologija, metabolizam; Hondrociti – metabolizam, patologija; Apoptoza; Citokini – biosinteza, metabolizam; Endopeptidaze – metabolizam; Upalni medijatori – metabolizam; Matriks metaloproteinaze – metabolizam; Adiponektin – metabolizam; Vaskularni endotelni čimbenik rasta – metabolizam; Dušikov oksid – biosinteza; Analgetici, neopiodni – terapijska primjena; Nesteroidni protuupalni lijekovi – terapijska primjena; Glukokortikoidi – terapijska primjena

**ABSTRACT**

Osteoarthritis is a chronic disease characterized by the degeneration of joint cartilage and surrounding bone tissue, which can cause pain and loss of joint function. It primarily affects the joint cartilage, but also all other joint structures involved in joint function. There are numerous risk factors for developing osteoarthritis, foremost among them old age, obesity, and injury of the joint.

Osteoarthritis was considered an age-progressive degenerative disease of the joints, but new pathophysiological mechanisms have been discovered which are not age-related. Those mechanisms lead to an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and synovial inflammation. Different proteases, such as matrix metalloproteinases and aggrecanases, are activated. Production of nitric oxide inhibits the synthesis of extracellular matrix and stimulates chondrocyte apoptosis. Biomarkers which indicate the presence of inflammation and changes in the cartilage and bone metabolism can be found in the blood: bone sialoprotein (BSP), cartilage oligomeric matrix protein (COMP), and C-reactive protein (CRP). Apoptotic chondrocytes can bind calcium, which leads to basic calcium phosphate (BCP) and calcium pyrophosphate dehydrate (CPPD) crystal deposition. The crystals stimulate further inflammatory mediators and matrix metalloproteinase secretion. Adiponectin and leptin play an important role by stimulating the production of pro-inflammatory cytokines and nitric oxide (NO), as well as aggrecanase secretion. Pharmacological therapy of osteoarthritis is symptomatic and includes the use of paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and opioid analgetics, as well as application of intraarticular corticosteroid injections. Some of the new treatment concepts are monoclonal antibodies which inhibit vascular endothelial growth factor (VEGF), nerve growth factor (NGF), and inflammatory cytokine effects. The effects of inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibitors and intraarticular application of mesenchymal stem cells are being investigated. All of these therapeutic modalities require further research.

**KEYWORDS:** Osteoarthritis – drug therapy, metabolism, physiopathology; Cartilage, articular – metabolism, pathology; Synovitis – physiopathology; Synovial fluid – cytology, metabolism; Chondrocytes – metabolism, pathology; Apoptosis; Cytokines – biosinteza, metabolism; Endopeptidases – metabolism; Inflammation mediators – metabolism; Matrix metalloproteinases – metabolism; Adiponectin – metabolism; Vascular endothelial growth factor a – metabolism; Analgesics, non-narcotic – therapeutic use; Nitric oxide – biosynthesis; Anti-inflammatory agents, non-steroidal – therapeutic use; Glucocorticoids – therapeutic use

**Uvod**

Osteoarthritis je najčešća bolest zglobova. Poznata je još kao artroza, degenerativni artritis ili degenerativna bolest zglobova, no zbog prisutnosti upale u etiopatogenezi danas je prihvaćen naziv osteoarthritis. Redovito zahvaća starije od 45 godina, međutim, može se pojaviti i u mlađih osoba, primjerice, nakon prijeloma, zbog pretilosti ili pozitivne obiteljske anamneze. Osteoarthritis karakteriziraju uništavanje zglobne hrskavice i stvaranje koštanih izraslina, osteofita. Osim hrskavice i kosti, bolest zahvaća i druge dijelove lokomotornog sustava kao što su tetive, ligamenti, mišići i zglobna čahura. Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju simptoma i kliničkih znakova, a potvrđuje se radiološkim pretragama. Nerijetko postoji slaba povezanost između promjena vidljivih na rendgenskoj snimci i simptoma osteoartritis: minimalne promjene vidljive na snimci mogu uzrokovati jaku bol i ukočenost te obrnuto, znatne promjene u strukturi zgloba mogu biti prisutne bez ikakvih simptoma. Američko reumatološko društvo (engl. *American College of Rheumatology* – ACR) definira osteoarthritis kao heterogenu skupinu stanja koja dovode do zglobnih simptoma i znakova povezanih s poremećenim integritetom zglobne hrskavice uz prisutne koštane promjene na rubovima zahva-

ćenih zglobova (1). Na rendgenskim snimkama karakterističan su nalaz suženje zglobne pukotine, skleroza i cistične promjene suphondralne kosti te stvaranje osteofita na rubovima zglobnih površina. Produljenjem životnog vijeka raste i prevalencija osteoartritis, posebice u starijoj populaciji pa bolest ne može biti zanearena ni s javnozdravstvenog aspekta.

**Patofiziologija**

U najranijoj fazi osteoartritis dolazi do otpuštanja biomarkera koji upućuju na promjene u metabolizmu hrskavice i kosti te na prisutnost upale. BSP, COMP i CRP povišeni su u pojedinaca koji se žale na bol, ali nemaju radiološki vidljivih promjena u zglobu (2). Rane promjene u osteoartritisu kod ljudi istražene su u samo nekoliko studija. Te promjene uključuju nakupljanje hondrocita u klastere, mitozu hondrocita, fibrilaciju hrskavice, apoptozu hondrocita i gubitak proteoglikana (3). Studije na životinjama puno su brojnije i bolji su izvor podataka o ranim promjenama u osteoartritisu. Hrskavica se sastoji pretežno od kolagenih vlakana tipa II, XI i IX, dok su tipovi III, VI, X, XII i XIV mnogo manje zastupljeni. Tomu u prilog govori činjenica da mutacije koje zahvaćaju gene za kolagen tipa II, XI i IX uzrokuju hondrodisplaziju i brži razvoj

osteoartritisisa (4). Drugi važan sastojak hrskavice jesu proteoglikani, poglavito agrekani. Sastoje se od proteinske jezgre i polisaharidnih lanaca, hondroitin sulfata i keratan sulfata. Kolagena vlakna i proteoglikani zajedno čine izvanstanični matriks. U normalnim su uvjetima razgradnja i sinteza matriksa u ravnoteži pa ne dolazi do znatnije promjene u strukturi hrskavice. U osteoartritisu ta je ravnoteža narušena zbog aktivacije proteaza koje uzrokuju razgradnju kolagena i proteoglikana. Hondrociti pokušavaju nadoknaditi taj gubitak povećanom proizvodnjom komponenata izvanstaničnog matriksa pa u početku proizvodnja proteoglikana prati njihovu razgradnju, međutim, na kraju ipak dolazi do pada količine proteoglikana u hrskavici. Budući da su proteoglikani hidrofilne molekule, smanjenje njihova udjela u izvanstaničnom matriksu dovodi do povećanja udjela vode i edema u hrskavici te povišenja tlaka. Povišeni tlak u hrskavici uzrokuje kidanje veza između kolagenih vlakana pa hrskavica postaje osjetljiva na mehanička opterećenja. Kako bolest napreduje, degenerativni procesi nadmašuju proliferaciju hondrocita i njihovu sposobnost pojačane sinteze matriksa. Površina hrskavice postaje gruba i neravna, nastaju fokalne erozije, dolazi do apoptoze hondrocita i stanjenja hrskavice.

#### Razlike između hrskavice u starenju i hrskavice u osteoartritisu

Starenje je jedan od najvećih čimbenika rizika za razvoj osteoartritisisa, međutim, promjene u hrskavici pri starenju i promjene u osteoartritisu razlikuju se. U osteoartritisu nalazimo veći udio vode u matriksu, proliferaciju hondrocita i povećani metabolizam hrskavice. Nasuprot tomu, u normalnom starenju broj hondrocita ostaje jednak ili se smanjuje, njihov odgovor na čimbenike rasta kao što su trombocitni čimbenik rasta (engl. *platelet-derived growth factor* – PDGF), čimbenik rasta 1 sličan inzulinu (engl. *insulin-like growth factor 1* – IGF-1) i transformirajući čimbenik rasta- $\beta$  (engl. *transforming growth factor- $\beta$*  – TGF- $\beta$ ) smanjuje se. Starenjem dolazi do smanjenja zaštitnog učinka TGF- $\beta$  na hrskavicu i do promjene signalnog puta Smad 2/3 (engl. *SMA mothers against decapentaplegic 2/3*) kojim TGF- $\beta$  utječe na hondrocite čime se može objasniti veza između starenja i osteoartritisisa (5). Duljina telomera i sposobnost sinteze matriksa u hondrocita također je smanjena, što je potvrđeno u studijama koje su obuhvatile ispitanike starije dobi koji ne boluju od osteoartritisisa (6, 7). Aurich i suradnici proveli su istraživanje u kojem su uspoređivali sastav izvanstaničnog matriksa u mladim i starih ispitanika. Nije nađena znatna razlika u udjelu kolagena tipa II i proteoglikana između hrskavice mladih i starih ispitanika, što upućuje na činjenicu da su starenje i osteoartritis dva različita entiteta (8).

#### Citokini i upala

Upala je glavni faktor povezan s progresijom gubitka hrskavice u osteoartritisu te pojavom simptoma bolesti kao što su bol, oteklina i ukočenost zgloba (9, 10). Sinovitis uz mononuklearnu infiltraciju sinovijske membrane (makrofagi, T-limfociti) i produkciju proupalnih citokina od sinoviocita kao što su IL-1 $\beta$ , čimbenik nekroze tumora- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor- $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), IL-6 i kemokina (IL-8) uobičajen je u ranoj i kasnoj fazi bolesti uz, u određenoj mjeri, prisutnu angiogenezu i zadebljanje sinovije. Zašto dolazi do razvoja sinovitisa u osteoartritisu tema je oko koje nema konsenzusa. Najčešće je prihvaćena pretpostavka da fragmenti degenerativno promijenjene hrskavice dospijevaju u sinovijsku tekućinu i dolaze u kontakt sa sinoviocitima koji onda reagiraju na njih kao na strano tijelo te produciraju proupalne citokine. Ti medijatori upale potiču sinovijsku angiogenezu preko VEGF-a, daljnju produkciju proupalnih citokina i degradacijskih enzima (matriksna metaloproteinaza (engl. *matrix metalloproteinase* – MMP)) od sinoviocita te aktiviraju hondrocite u površinskom sloju hrskavice na produkciju degradacijskih enzima, ali i proupalnih citokina te faktora angiogeneze (VEGF-a) čime se zatvara začarani krug upale i degradacije hrskavice (9, 11). Utvrđena je i direktna povezanost između mehaničkog opterećenja i upale. Bilo koji abnormalni mehanički stres na zglob (rastezanje, kompresija, smik, hidrostatički tlak) može dovesti do aktivacije signalizacije u stanicama zgloba, u prvom redu u hondrocitima i koštanim stanicama u suphondralnoj kosti, koje funkcioniraju kao mehanoreceptori (promjenom u aktivnosti ionskih kanala, preko integrina). Ti signali mogu, u konačnici, dovesti do pretjerane ekspresije solubilnih medijatora upale (prostaglandina, kemokina, citokina) (9, 12).

Histološki pokazatelji upale sinovijske ovojnice nađeni su artroskopski u 55% bolesnika s osteoartritisom koljena koji su imali uredne radiološke nalaze (13). U oboljelih je uočeno povišenje CRP-a u serumu i sinovijskoj tekućini, što se povezuje s brzom progresijom bolesti (14). COMP izlučuju hondrociti i sinovijski fibroblasti. Uočene su povišene razine COMP-a u plazmi oboljelih pa se smatra da su uzrok tomu upala sinovijske ovojnice i erozija hrskavice (15). Prema Atturu i suradnicima, hondrociti u osteoartritisu ponašaju se slično kao aktivirani makrofagi, samo što su nekoliko puta veći od njih. Laboratorijske analize ljudske hrskavice zahvaćene osteoartritisom pokazale su da hondrociti izlučuju brojne proupalne citokine, proteaze i druge molekule (16). Najvažniji proupalni citokini jesu IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  koji potiču proizvodnju drugih citokina kao što su IL-6, IL-8 te vlastitu proizvodnju. Drugi proupalni citokini poput IL-15, IL-17, IL-18, LIF (engl. *leukemia inhibitory factor*) i kemokini kao CCL5 (engl.

CC chemokine ligand) također su povišeni u osteoartritisu i dovode se u vezu s povećanom sintezom i otpuštanjem MMP-a te smanjenjem sinteze proteoglikana (17). Kliničke i epidemiološke studije potvrdile su ulogu citokina u osteoartritisu. Stannus i suradnici u prospektivnoj su kohortnoj petogodišnjoj studiji dokazali da su više serumske razine IL-6 i TNF- $\alpha$  povezane s lošijim radiološkim nalazima i većim gubitkom hrskavice u sljedeće 3 godine (18) te s pogoršanjem boli u osteoartritisu koljena (19). Koncentracije IL-17 u sinovijskoj tekućini i serumu mogle bi biti dobar pokazatelj ozbiljnosti i progresije osteoartritisa koljena (20). IL-17 izlučuju pomoćnički limfociti Th17, a on potiče infiltraciju hrskavice neutrofilima, stimulira enzime iNOS-a i kolagenazu te otpuštanje IL-1, TNF- $\alpha$  i IL-6 iz upalnih, vezivnih i epitelnih stanica. Novije studije upućuju na to da viša razina citokina i kemokina u sinovijskoj tekućini korelira s pogoršanjem boli. Vjeruje se da važnu ulogu imaju TNF- $\alpha$  i IL-1 koji podražuju senzorna A $\delta$  i C-vlakna u zglobnoj čahuri, masnom tkivu, ligamentima, meniscima i priležećem periostu. Nasuprot tomu, dvostruko slijepa, randomizirana studija u kojoj su pacijentima s osteoartritisom koljena intraartikularno injicirali antagonist IL-1, anakinru, nije pokazala znatno poboljšanje tijekom idućih 12 tjedana (21). U osteoartritičnoj hrskavici, osim citokina, prisutan je i VEGF u većoj mjeri nego u zdravoj hrskavici. VEGF stimulira angiogenezu, ali može i izravno utjecati na hrskavicu i hondroците. Njegova uloga u patogenezi osteoartritisa dokazana je na nekoliko životinjskih modela, a nedavno je dokazana njegova prisutnost i u ranom stadiju osteoartritisa. VEGF ima važnu ulogu u patogenezi osteoartritisa sprječavajući regeneraciju hrskavice, odnosno sprječavajući sintezu agrekana i kolagena tipa II. Pokazalo se da inhibicija VEGF-a monoklonskim protutijelima poboljšava regeneraciju hrskavice (22). U osteoartritisu, osim proupalnih, luče se i protuupalni citokini kao što su IL-4, IL-10 i IL-13 koji antagoniziraju učinke IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  i proteaza. Rezultati studija pokazuju da IL-4 inhibira razgradnju proteoglikana smanjenjem izlučivanja matriksnih metaloproteinaza. Hondroцитi iz osteoartritične hrskavice imaju smanjenu osjetljivost na učinke IL-4, što se dovodi u vezu s bržom razgradnjom hrskavice. IL-4 samostalno ili u kombinaciji s IL-10 smanjuje apoptozu hondroцita te sintezu IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  i IL-6. Protuupalni učinak IL-13 najviše se ostvaruje preko sinovijskih fibroblasta, no on djeluje i na makrofage, limfocite B, NK-stanice i endotelne stanice. Inhibira sintezu IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  i MMP-3 te povećava sintezu IL-1Ra (engl. *interleukin-1 receptor antagonist*). U istraživanjima na sinovijskim fibroblastima nađena je niža razina mRNK za IL-1 $\beta$ , a povišena razina mRNK za IL-1Ra. Također, dokazano je da IL-13 smanjuje utjecaj TNF- $\alpha$  na fibroblaste te smanjuje sintezu COX-2

(engl. *cyclooxygenase-2*) i na taj način uzrokuje pad sinteze PGE2 (prostaglandin E2). Opaženi učinci IL-13 mogli bi se iskoristiti za razvoj lijekova koji bi usporili ili zaustavili progresiju osteoartritisa (23).

### Proteaze

Mehanizam proteolize glavnih sastojaka izvanstaničnog matriksa, agrekana i kolagena, velikim je dijelom nepoznat pa je zbog toga predmet brojnih istraživanja. Potpuna pregradnja i izmjena agrekana traje nekoliko godina, dok kod kolagena tipa II traje nekoliko desetljeća. Razgradnja agrekana događa se rano u osteoartritisu. Različite proteaze razgrađuju agrekane na različitim mjestima u lancu. Tako su otkrivene agrekanaze koje pripadaju porodici ADAMTS (engl. *a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs*) (24). U istraživanjima *in vitro* agrekanaza-1 i agrekanaza-2 (ADAMTS-4 i ADAMTS-5) pod utjecajem IL-1 razgrađuju izvanstanični matriks, no njihova uloga u normalnom remodeliranju hrskavice i osteoartritisu još nije posve jasna (25). Trenutačno je poznato više od 25 matriksnih metaloproteinaza, npr., kolagenaze (MMP-1, -8, -13), gelatinaze (MMP-2 i -9), stromelizinske proteaze (MMP-3, -10 i -11) i membranski tipovi matriksnih metaloproteinaza. Izlučuju se u neaktivnom obliku, kao proenzimi. U osteoartritisu razaranje hrskavice uzrokuju MMP-1, -3, -8, -9 i -13 (26). Različite matriksne metaloproteinaze mogu se naći u raznim dijelovima hrskavice, što upućuje na to da svaka ima drukčiju ulogu u metabolizmu. Stanice koje proizvode MMP također proizvode njihove inhibitore kao što su tkivni inhibitori metaloproteinaza (engl. *tissue inhibitors of metalloproteinases* – TIMP). U osteoartritisu dolazi do neravnoteže između MMP-a i TIMP-a, što rezultira ubrzanom razgradnjom hrskavice. *In vitro* studije na ljudskoj hrskavici pokazale su da propadanje kolagena tipa II nastupa nakon gubitka agrekana iz matriksa, odnosno da agrekani štite kolagena vlakna od razaranja. Nadalje, gubitak agrekana je reverzibilan, dok je gubitak kolagenih vlakana ireverzibilan i hrskavica se više ne može regenerirati (27). U jednoj novijoj studiji istraživana je povezanost između serumskih razina ADAMTS-4, ADAMTS-5, MMP-1, MMP-3 i stadija osteoartritisa. Nađeno je da je razina ADAMTS-4 znatno viša u pacijenata u ranijem stadiju bolesti, dok je razina ADAMTS-5, MMP-1, MMP-3 znatno viša u intermedijarnom i uznapredovalom stadiju bolesti nego u bolesnika u ranijem stadiju i zdrave kontrolne skupine (28). Još jedna novija studija istraživala je povezanost između ADAMTS-4 i osteoartritisa. Mjerene su razine ADAMTS-4 u sinovijskoj tekućini 170 ortopedskih pacijenata s osteoartritisom koljena te je nađena snažna veza između ADAMTS-4 i zglobnog izljeva te sinovitisa. To se objašnjava činjenicom da mehaničko opterećenje (otek-

nuće i porast tlaka u zglobu) potiče proizvodnju matriksnih metaloproteinaza i agrekanaza. Vjeruje se da bi ADAMTS-4 bio koristan biomarker osteoartritisa, ali potrebna su daljnja istraživanja (29). U ljudi postoje 4 tipa TIMP-a i sva 4 inhibiraju MMP, međutim, razlikuju se u afinitetu za različite proteaze. TIMP-3 ima najširi spektar jer inhibira MMP i ADAMTS, a od ostalih se razlikuje i po tome što se veže za izvanstanični matriks. Nedavno je istraživanje pokazalo da je TIMP-3 važan regulator pregradnje izvanstaničnog matriksa. U tkivu hrskavice TIMP-3 se veže za glikozaminoglikane izvanstaničnog matriksa ili podliježe endocitozi preko LRP-1 (engl. *low-density lipoprotein receptor-related protein 1*) i posljedičnoj razgradnji. Studija pokazuje da heparan sulfat i hondroitin sulfat E povišavaju razinu TIMP-3 i povećavaju njegovu inhibitory aktivnost u hrskavici tako što inhibiraju njegovo vezanje s LRP-1. Također povećavaju afinitet TIMP-3 za ADAMTS-5 te sveukupno smanjuju katabolizam izvanstaničnog matriksa. Razvitak sintetskih spojeva koji ovako djeluju na TIMP-3 i štite tkivo od razgradnje mogao bi se iskoristiti za liječenje prije svega osteoartritisa, a možda i raka te ateroskleroze (30).

### Koštani morfogenetski protein

Svi tipovi koštanih morfogenetskih proteina (engl. *bone morphogenetic protein* – BMP) pripadaju TGF- $\beta$  superporodici i važni su čimbenici u embrionalnom razvoju srca, središnjega živčanog sustava, hrskavice i kostiju. Jedino BMP-1 spada u metaloproteaze i djeluje na prokolagene tipa I, II i III koji su bitni za razvoj hrskavice. Poznato je 30-ak BMP-a koji sudjeluju u regulaciji stanične proliferacije, diferencijacije, migracije i apoptoze, u embrionalnom razvoju i održavanju tkivne homeostaze. Za patofiziologiju osteoartritisa bitni su BMP-2 i BMP-7. BMP-2 potiče sintezu proteoglikana i enhondralnu osifikaciju, a ima i anabolički učinak na metabolizam hondrocita. BMP-7 pojačava sintezu kolagena tipa II, agrekana i hijaluronske kiseline koji su glavne komponente izvanstaničnog matriksa, smanjuje učinak IL-1 na hondrocite i pomaže održati homeostazu u tkivu hrskavice. Jedna novija studija ispitivala je učinak BMP-7 na kulture osteoartritičnih hondrocita dobivenih iz kondila femura. Čimbenik rasta davan je na tri načina: u jednoj dozi od 50 ng/ml, u ponavljanim dozama ili kontinuiranom infuzijom. Zabilježena je povećana proizvodnja kolagena tipa II i agrekana u skupini hondrocita koji su dobili samo jednu dozu, ali učinak je mnogo veći u skupinama koje su dobivale ponavljane doze ili kontinuiranu infuziju. Zaključeno je da BMP-7 uzrokuje povećanu proizvodnju izvanstaničnog matriksa koja je najviše izražena kada se daje u kontinuiranoj infuziji (31). Istraživanje o utjecaju BMP-2 i BMP-7 na diferencijaciju progenitorskih stanica pokazalo je da imaju suprotan učinak. BMP-2

inducira hipertrofiju hondrocita, a BMP-7 sprječava hondrocitnu hipertrofiju, dok oba povećavaju sintezu glikozaminoglikana (32). Nedavna studija ispitivala je povezanost između razina BMP-2 u serumu i sinovij-skoj tekućini te radiološkog nalaza i simptoma bolesti. Rezultati su pokazali da postoji jaka veza između razina BMP-2 u serumu i sinovij-skoj tekućini te stupnjeva na Kellgren-Lawrenceovoj skali i bodova WOMAC (engl. *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*) (33).

### Hrskavični oligomerni matriksni protein

Hrskavični oligomerni matriksni protein (engl. *cartilage oligomeric matrix protein* – COMP) esencijalni je strukturni i funkcionalni dio hrskavičnog izvanstaničnog matriksa. Ima veliku ulogu u staničnoj proliferaciji i apoptozi te regulira kretanje i vezanje stanica u hrskavičnom tkivu. Serumske razine COMP-a koristan su biomarker za procjenu degenerativnih i upalnih promjena u zglobu jer upućuju na remodelaciju hrskavice i gubitak izvanstaničnog matriksa. S početkom razaranja hrskavice raste razina COMP-a, prvo u sinovij-skoj tekućini pa u serumu. Taj je porast vidljiv puno prije radioloških znakova osteoartritisa tako da liječenje može započeti u ranijem stadiju, što može zaustaviti napredak bolesti i poboljšati krajnji ishod. Više je studija pokazalo da COMP kao biomarker snažno korelira s radiološkim znakovima osteoartritisa, odnosno sa stupnjevima progresije bolesti prema Kellgren-Lawrenceovoj skali. Studije o povezanosti razine COMP-a u serumu i skale WOMAC daju oprečne rezultate pa je to područje potrebno nadalje istražiti (34). Još nekoliko studija dokazalo je korisnost COMP-a kao biomarkera u osteoartritisu i njegovu povezanost sa strukturnim i radiološkim promjenama, no u velikoj metaanalizi pokazalo se da urinarni C-terminalni telopeptid II (engl. *urinary C-terminal telopeptide II* – uCTX-II) kao biomarker daje više informacija o stanju hrskavice i pouzdaniji je za prognozu bolesti (35 – 37).

### Dušikov oksid

Dušikov oksid u ljudskom tijelu proizvode tri NO sintaze (NOS). Dvije sintaze ovisne o kalciju, endotelna (eNOS) i neuronalna (nNOS) sintetiziraju NO u pikomolarnim i nanomolarnim koncentracijama koje su važne za normalnu cirkulaciju. Inducibilna NO sintaza (iNOS) proizvodi mikromolarne koncentracije NO. Osteoartritični hondrociti iz ljudske hrskavice izražavaju iNOS i proizvode NO 5 – 7 dana u uvjetima *in vitro* (38). Normalni hondrociti u uvjetima *in vitro* trebaju stimulaciju da bi izražavali iNOS. Mehanizmi kojima NO sudjeluje u patogenezi osteoartritisa nisu posve jasni. Smatra se da NO inhibira polimerizaciju aktina i time utječe na adheziju stanica, signaliziranje izvanstaničnog matriksa i fagocitozu. Nadalje, NO

smanjuje sintezu izvanstaničnog matriksa i potiče apoptozu hondrocita (39). Znanstvenici smatraju da osteoartritični hondrociti izloženi NO izražavaju COX-2 i proizvode PGE2 koji pojačava upalnu reakciju. Moguće je, ali nije dokazano, da taj proces uzrokuje iNOS. Studija na psima pokazala je da inhibicija iNOS-a smanjuje razaranje hrskavice pa su naponi usmjereni prema razvoju selektivnih iNOS-inhibitora koji bi se iskoristili u liječenju humanog osteoartritisa (40). U posljednje vrijeme studije pokazuju da postoji više spojeva koji uzrokuju inhibiciju iNOS-a. Tako je u jednoj studiji istraživani učinak pirolokinolin kinona na degeneraciju hrskavice. Pokazalo se da smanjuje sintezu MMP-1 i MMP-13 te da smanjuje izražavanje iNOS-a i snižava koncentraciju NO, što dovodi do smanjene razgradnje izvanstaničnog matriksa (41). Istraženo je u uvjetima *in vitro* i djelovanje SMT-a (engl. *S-methylisothiourea*) koji inhibira iNOS. Nađeno je da SMT smanjuje izlučivanje MMP-13, TNF- $\alpha$ , PGE2, IL-1 $\beta$  i NO. U kulturama su mjerene i razine sulfatiranih glikozaminoglikana i hidrokisprolina koji su služili kao indikator razgradnje izvanstaničnog matriksa. Razine sulfatiranih glikozaminoglikana i hidrokisprolina također su bile snižene, što pokazuje da SMT ima protuupalno i hondroprotektivno djelovanje (42).

### Apoptoza hondrocita

Smanjena celularnost i nemogućnost zacjeljivanja hrskavičnih ozljeda pobuđuju sumnju da stanična smrt ima važnu ulogu u patogenezi osteoartritisa. Poznato je da NO u mikromolarnim koncentracijama potiče apoptozu hondrocita, no potrebna je i izloženost slobodnim radikalima kisika. Budući da je hrskavica avaskularno tkivo, u nju ne mogu dostizati mezenhimne matične stanice pa hondrociti u zdravoj hrskavici moraju biti otporni na apoptozu. U drugim tkivima signalizacija između susjednih stanica štiti od apoptoze, no u hrskavici su stanice u dodiru s izvanstaničnim matriksom. Nedostatak ili razgradnja izvanstaničnog matriksa mogu uzrokovati veću sklonost hondrocita prema apoptozi. Budući da u hrskavici nema fagocita, ostaci hondrocita ostaju u tkivu i mogu na sebe vezati kalcij ili uzrokovati upalu (43). Hondroptozu je poseban oblik stanične smrti prisutan u zglobnoj hrskavici u kojem nalazimo elemente i apoptoze i autofagije. U osteoartritisu hondrociti iskorištavaju različite mehanizme stanične smrti ovisno u kojem sloju hrskavice se nalaze. Hondrociti u površinskom i srednjem sloju u ranom stadiju bolesti odumiru apoptozom; progresijom bolesti u tim istim slojevima stanice odumiru i apoptozom i autofagijom, dok u dubokom sloju hondrociti odumiru jedino apoptotskim mehanizmom (44). Nepobitna je činjenica da u osteoartritisu dolazi do odumiranja hondrocita, ali pitanje je koliko je zna-

čenje odumiranja hondrocita u patogenezi osteoartritisa. Neke studije ističu povezanost apoptoze hondrocita s težinom bolesti, dok druge to demantiraju. Još nije jasno uzrokuje li apoptoza hondrocita razgradnju hrskavice ili je odumiranje hondrocita posljedica razgradnje. Čini se da gubitak izvanstaničnog matriksa i smrt hondrocita čine začarani krug (45). Puno je toga i dalje nepoznato o apoptozi hondrocita i signalnim putovima kojima se to odvija te su potrebna daljnja istraživanja na tom polju.

### Taloženje kristala

Taloženje kristala u hrskavici uobičajen je nalaz u osteoartritisu, ali ne zna se je li to posljedica ili uzrok bolesti. BCP i CPPD često se pojavljuju u uznapredovalom osteoartritisu. Poznato je da taloženje CPPD-a uzrokuje hondrokalcinoza koja povisuje rizik od razvoja osteoartritisa koljena ili šake (46). Druge su studije također potvrdile da je CPPD prisutan u zglobovima starijih i da povisuje rizik od razvoja osteoartritisa. Nije nađena poveznica između taloženja kristala i upale sinovijske ovojnice. Primijećeno je da se kristali talože u zglobovima koje osteoartritis rijetko zahvaća poput ramena, zapešća i lakta. Postoji više teorija o učinku kristala na hrskavicu; jedna je da mehanički oštećuju hrskavicu, no druga, vjerojatnija, jest da utječu na stanično signaliziranje i metabolizam. Dokazano je da kristali BCP-a *in vitro* djeluju kao čimbenici rasta na fibroblaste, sinovijske stanice i hondrocite. Potiču sintezu i izlučivanje prostaglandina, protoonkogena c-fos i c-myc, MMP-1, -3, -8 i -13 (47). Nedavno je istraživanje pokazalo da BCP i IL-6 međusobno djeluju tako da jedan povećava izlučivanje i učinke onoga drugog, tvoreći tako začarani krug pozitivne povratne sprege. Rezultati pokazuju da BCP u hondrocitima povećava izlučivanje IL-6, a egzogeni IL-6 pojačava formiranje kristala BCP-a. Primjenom inhibitora IL-6 smanjili su se formiranje kristala BCP-a i gubitak proteoglikana (48, 49). Jedna je novija studija ispitala moguće djelovanje GRP-a (engl. *glu-rich protein*) kao inhibitora mineralizacije i taloženja kristala BCP-a. Dokazi govore da GRP inhibira kalcifikaciju izvanstaničnog matriksa te da djeluje i protuupalno, a to bi se moglo iskoristiti u budućem razvoju terapije za liječenje osteoartritisa (50).

### Adipokini

Postoje dvije teorije koje objašnjavaju utjecaj debljine na pojavu osteoartritisa, biomehanička i metabolička. Prema biomehaničkoj teoriji, povećano opterećenje zglobova uzrokuje osteoartritis te su studije pokazale da postoji poveznica između pretilosti i osteoartritisa koljena, međutim, nije nađena veza između pretilosti i osteoartritisa kuka. S druge strane, dokazana je povezanost između pretilosti i osteoartritisa šake, što govori

u prilog tomu da postoji i metabolički utjecaj debljine na pojavu bolesti. Pretilost je povezana s inzulinskom rezistencijom, dijabetesom tipa 2 i kardiovaskularnim bolestima, a sva ta stanja uzrokuju kronični upalni odgovor u kojem dolazi do abnormalne proizvodnje citokina, povećanja proteina akutne faze i aktivacije upalnih signalnih putova. Poznato je da je kronična sistem-ska upala povezana s razvojem osteoartritisa. Postoji teorija da i inzulinska rezistencija utječe na metabolizam hondrocita koji su inače osjetljivi na inzulin i IGF. Pretpostavlja se da leptin koji proizvode visceralni adipociti također utječe na metabolizam hondrocita preko leptinskih receptora i putova JAK/STAT (engl. *Janus kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription*). Smanjenje tjelesne težine smanjuje biomehanički i metabolički utjecaj debljine na osteoartritis. Jedna je studija pokazala da smanjenje tjelesne težine znatno smanjuje simptome bolesti i biomarkere sistemske kronične upale kao što su CRP, IL-6 i TNF- $\alpha$  (51). Nedavne studije pokazuju da leptin potiče sintezu ADAMTS-4, ADAMTS-5 i ADAMTS-9 preko signalnih putova MAPK (engl. *mitogen-activated protein kinase*) u hondrocitima i tako pojačava upalni proces. Također je uočeno da pojačava sintezu i izlučivanje NO, PGE2, IL-6 i IL-8 te smanjuje sintezu izvanstaničnog matriksa (52). U novijoj metaanalizi zaključeno je da su povišene razine leptina povezane sa stupnjem uznapredovalosti bolesti, posebice u žena. Prema tomu, zaključeno je da bi leptin mogao biti koristan biomarker za procjenu kliničkog statusa oboljelih (53). Nedavno istraživanje pokazalo je da plazmatske razine adiponektina pozitivno koreliraju s kliničkim i radiološkim stadijem u oboljelih od osteoartritisa koljena te da bi i on mogao biti koristan biomarker (54). Studija o povezanosti koncentracija IL-6, leptina, adiponektina, resistina i visfatina u serumu i sinovijalnoj tekućini s boli u koljenu i kuku dokazala je da u različitim zglobovima dominiraju različiti adipokini. Tako je bol u kuku povezana s višim koncentracijama IL-6 i visfatina, a bol u koljenu s višom koncentracijom adiponektina, dok je leptin prisutan i u kuku i u koljenu (55). Još je jedno kliničko istraživanje pokazalo da su više serumske koncentracije adipsina i leptina povezane s većom razgradnjom i gubitkom hrskavice u koljenu te da su više koncentracije adipsina ili leptina odgovorne za povećanu potrebu ugradnje totalnih endoproteza koljena (56).

### Liječenje

Prva linija simptomatske terapije u osteoartritisu jest paracetamol ili acetaminofen. Paracetamol ublažava blagu i umjerenu bol bez prisutnosti upale, no ako ne pokaže uspješno djelovanje ili su prisutni znakovi upale, preporučuje se upotreba NSAR. Preispitana je i sigurnost paracetamola, pogotovo u dozi od 4 g na dan.

Rezultati epidemiološke studije pokazali su da visoke doze paracetamola imaju jednak rizik od gastrointestinalnih nuspojava kao i NSAR. To se pripisuje djelovanju paracetamola kao slabog inhibitora COX-1 (57). NSAR se široko upotrebljavaju u liječenju osteoartritisa. Zbog gastrointestinalnih nuspojava mogu se uzimati zajedno s inhibitorom protonske pumpe ili se mogu upotrebljavati selektivni COX-2 inhibitori. Studije su pokazale da su NSAR djelotvorniji od paracetamola, no budući da imaju viši rizik od nastanka nuspojava, paracetamol se preporučuje kao prva linija terapije (58). Selektivni COX-2 inhibitori jednako su djelotvorni kao neselektivni NSAR te postoji niži rizik od gastrointestinalnog krvarenja, no povišen je rizik od kardiovaskularnih bolesti kao što je infarkt miokarda. Kada postoje ozbiljni rizici od nastanka probavnih i kardiovaskularnih nuspojava, preporučuje se izbjegavanje upotrebe svih NSAR ako je moguće (59). Postoji nekoliko NSAR za topičku upotrebu. Nedavna je studija pokazala kako postoje pouzdani dokazi da topička primjena diklofenaka i ketoprofena smanjuje bol u osoba s osteoartritisom koljena (60). Diacerein je u mnogim zemljama registriran kao simptomatska terapija za osteoartritis. Mehanizam djelovanja još nije potpuno jasan, no nekoliko životinjskih i *in vitro* studija pokazalo je da diacerein inhibira stvaranje IL-1, smanjuje razgradnju hrskavice i sprječava stvaranje hrskavičnih lezija (61, 62). Iako studije pokazuju poboljšanje stanja u grupama koje primaju diacerein nasuprot onima koje primaju placebo, to je poboljšanje u najboljem slučaju umjereno. Jedno kliničko istraživanje na temelju je različitih analiza pokazalo da je optimalna doza diacereina 90,1 mg/dan (63). Na temelju kliničkih istraživanja i metaanaliza ESCEO (engl. *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*) je potvrdio da je učinkovitost diacereina slična učinkovitosti NSAR nakon prvog mjeseca terapije te veća od učinkovitosti paracetamola. Pokazalo se da učinak diacereina na simptome osteoartritisa traje i nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (64). Risedronat je bisfosfonat koji se rabi u liječenju osteoporoze, no u istraživanjima na životinjama pokazao je korisne učinke na suphondralnu kost te je postojala mogućnost da se iskoristi kao terapija u osteoartritisu. Međutim, velika dvogodišnja multinacionalna studija provedena na oboljelima od osteoartritisa koljena, pokazala je da nema znatnog poboljšanja strukturnih promjena na radiološkim snimkama niti poboljšanja simptoma bolesti u usporedbi s placebom. Jedinu znatni učinak risedronata jest niža razina biomarkera u krvi koji upućuju na razgradnju hrskavice (65). Novija studija, također provedena na oboljelima od osteoartritisa koljena, pokazala je da intravenska primjena neridronata, podijeljena u 4 infuzije tijekom 10 dana, znatno smanjuje bol u takvih pa-

cijenata (66). U istraživanjima *in vitro* uočeno je da doksiciklin inhibira razgradnju kolagena tipa XI i smanjuje sintezu iNOS-a te time smanjuje izlučivanje matriksnih metaloproteinaza iz hondrocita (67). Unatoč obećavajućim rezultatima dokazanim u istraživanjima na životinjama i kliničkim istraživanjima, nedavna je studija pokazala da je učinak doksiciklina na poboljšanje simptoma minimalan te da postoji slabo poboljšanje radioloških nalaza, ali je prijeporne kliničke važnosti zbog rizika od nastanka nuspojava (68). Intraartikularna primjena glukokortikoida preporučena je u nekoliko smjernica kod pacijenata s osteoartritisom. Više kliničkih studija i metaanaliza dokazalo je efikasnost intraartikularne primjene glukokortikoida u osteoartritisu koljena. Djelovanje nastupa vrlo brzo, maksimalan učinak dostiže se u jednom tjednu i traje do 4 tjedna (69). Obično se primjenjuju u bolesnika s umjerenom do jakom boli, koji imaju zglobni izljev i druge znakove izražene lokalne upale. Iako nema općeprihvaćenog stajališta, većina stručnjaka preporučuje oprez od prečeste intraartikularne primjene glukokortikoida zbog nepovoljnog učinka na hrskavicu i vezivno tkivo zgloba (kasnija nestabilnost zgloba) te opasnosti od infekcije pa se sugerira da ih se ne primjenjuje više od tri puta na godinu. U jednoj studiji ispitivana je učestalost lokalnih i sistemskih nuspojava ponavljane primjene intraartikularnih glukokortikoida. Nađeno je da ponavljane injekcije glukokortikoida svaka 3 mjeseca tijekom dvije godine nisu uzrokovale znatne nuspojave u usporedbi s grupom koja je primala placebo (70). Metotreksat se često rabi za liječenje reumatoidnog artritisa, no provode se i studije o njegovoj učinkovitosti u liječenju osteoartritisa. Dva su istraživanja pokazala da primjena metotreksata smanjuje bol i poboljšava funkciju u bolesnika s osteoartritisom koljena, ali zbog malog broja sudionika i kratkog trajanja potrebna su daljnja ispitivanja (71, 72). Osim sintetske temeljne terapije, pokušava se primijeniti i biološka temeljna terapija koja inače pomaže u liječenju reumatoidnog artritisa. U jednoj studiji oboljeli od osteoartritisa šake supkutano su dobivali protutijelo anti-TNF- $\alpha$ , adalimumab, što je smanjilo razaranje hrskavice u odnosu prema skupini koja je primala placebo (73). U drugom istraživanju oboljeli od osteoartritisa koljena dobivali su intraartikularne injekcije etanercepta, što je rezultiralo smanjenjem boli (74). Nasuprot tomu, postoje studije koje negiraju dobrobiti biološke terapije u bolesnika s osteoartritisom jer se nije pokazala korisnom u odnosu prema placebo (75, 76). Kao novi potencijalni lijek istraživana je zolendronska kiselina koja je u studijama na životinjama pokazala svoj hondroprotektivni učinak. Životinje koje su primale zolendronsku kiselinu imale su manja oštećenja hrskavice i slabiju upalu nego kontrolna skupina (77, 78). U posljednje vrijeme ispitivane su dobrobiti kalcitonina u liječenju osteoartritisa, no studije daju

oprečne rezultate. Neke sugeriraju da kalcitonin smanjuje bol i poboljšava kvalitetu života u bolesnika, dok druge ne nalaze nikakve koristi u usporedbi s placebo (79, 80). Duloksetin sprječava ponovno pohranjivanje serotonina i noradrenalina u središnjem živčanom sustavu te djeluje centralno analgetički. Studije pokazuju da duloksetin smanjuje bol i posljedično poboljšava funkciju zglobova u oboljelih od osteoartritisa (81, 82). Tapentadol je još jedan analgetik koji se može rabiti u liječenju boli povezane s osteoartritisom. Pokazuje bolji analgetski učinak nego drugi opioidni analgetici, a ima i manje gastrointestinalnih nuspojava (83). Icatibant je antagonist bradikininjskih B2-receptora. Smatra se da bi blokada B2-receptora mogla smanjiti upalne učinke bradikinina u osteoartritisu, no potrebna su daljnja *in vitro*, životinjska i klinička istraživanja (84). Hijaluronska je kiselina polisaharid koji se normalno nalazi u tkivu hrskavice. Vjeruje se da intraartikularna primjena hijaluronske kiseline u oboljelih od osteoartritisa smanjuje bol i poboljšava funkciju zgloba. Više je studija uspoređivalo učinak hijaluronske kiseline s placebo, uglavnom u bolesnika s osteoartritisom koljena. Glavni je zaključak da hijaluronska kiselina slabo, ali statistički značajno ublažava simptome bolesti te da djelovanje nastupa nakon 2 – 5 tjedana, maksimalan učinak postiže se za 3 – 4 mjeseca i traje 6 – 12 mjeseci (85). Neki radovi ne upućuju na znatnu dobrobit primjene preparata hijaluronske kiseline u odnosu prema placebo (86–88). Stoga mjesto ovih lijekova u liječenju osteoartritisa kuka i koljena nije do kraja utvrđeno ni općeprihvaćeno. Neke od važnijih recentnih smjernica ne preporučuju primjenu hijaluronske kiseline i njezinih derivata u bolesnika s osteoartritisom (89, 90). Tanezumab je monoklonsko protutijelo koje se veže na NGF. Provedena je studija na 621 bolesniku s osteoartritisom kuka koja je dokazala da tanezumab znatno smanjuje bol i poboljšava funkciju zgloba bez bitnih nuspojava nasuprot placebo (91). Još dvije studije procjenjivale su učinkovitost intravenski primijenjenog tanezumaba nasuprot naproksenu u pacijenata s osteoartritisom kuka i koljena. Zaključeno je da tanezumab učinkovito ublažava bol u pacijenata kojima naproksen ne pruža adekvatnu analgeziju (92). Novija istraživanja upućuju na važnu ulogu VEGF-a u patogenezi osteoartritisa time što inhibira sintezu agrekana i kolagena tipa II. Provedena je studija na životinjama koja upućuje na to da bevacizumab, monoklonsko protutijelo koje inhibira VEGF-A, smanjuje razgradnju hrskavice, no potrebna su daljnja istraživanja na tom polju (93). Nedavno istraživanje na štakorima pokazalo je da atorvastatin smanjuje bol i degradaciju hrskavice tako što inhibira nastanak slobodnih radikala (94). Noviji koncept u liječenju osteoartritisa jest upotreba mezenhimnih matičnih stanica zbog njihova regeneracijskog potencijala i protuupalnog djelovanja. Normalno se nalaze u različitim tkivi-



ma i mogu se diferencirati u kardiomiocite, endotelne stanice, adipocite, hondroците i osteocite. Mezenhimne matične stanice luče parakrine čimbenike kao što su citokini, čimbenici rasta i angiogeneze. Diferencijacija matičnih stanica posredovana je čimbenicima rasta, signalnim molekulama i genetskim manipulacijama. Njihova uloga u liječenju osteoartritisa bila bi u tome da se diferenciraju u hondroците i povećaju sintezu izvanstaničnog matriksa te regeneriraju hrskavicu. Prijepona je duljina preživljenja matičnih stanica u zglobovu, kao i kolika je učinkovitost tog zahvata. Rezultati istraživanja na životinjama obećavaju, međutim, ovo je područje potrebno nadalje istražiti (95). Još jedan noviji pristup terapiji osteoartritisa obrađen je u nedavnoj studiji: monoklonska protutijela koja se vežu za agrekanazu ADAMTS-5 i tako je inhibiraju. Naime, poznato je da ADAMTS-5 razgrađuje agrekane koji su važan dio hrskavičnog izvanstaničnog matriksa te bi se ovim protutijelima selektivno inhibiralo agrekanazu i tako smanjilo oštećenje hrskavice (96). U posljednje vrijeme predmet različitih studija jest plazma obogaćena trombocitima (engl. *platelet-rich plasma* – PRP). PRP je krvna plazma obogaćena trombocitima, faktorima rasta i citokinima te se smatra da potiče cijeljenje tkiva. Dva istraživanja *in vitro* na humanim hondroцитima pokazuju da primjena PRP-a znatno smanjuje izraženost TIMP-1, ADAMTS-5, VEGF i NO u hrskavici te potiče sintezu agrekana. Također, smanjuje katabolizam hrskavice i djeluje protuupalno (97, 98). Svi navedeni učinci još trebaju biti potvrđeni u velikim kontroliranim kliničkim istraživanjima.

### Zaključak

Osteoarthritis je kronična bolest zglobova obilježena degeneracijom zglobne hrskavice i okolne kosti, što može uzrokovati bol i ukočenost. To je najčešća bolest zglobova i zahvaća sve više ljudi, osobito stariju populaciju. Patofiziološki mehanizmi nisu posve jasni. Smatra se da je to multifaktorska bolest nepoznatog uzroka, a dovodi se u vezu s biokemijskim, endokrinološkim, metaboličkim i drugim čimbenicima. Studije pokazuju da veliku ulogu u patogenezi osteoartritisa ima neravnoteža između proupalnih i protuupalnih citokina, upala sinovijske ovojnice, aktivacija matriksnih metaloproteinaza i agrekanaza, manjak BMP-a u tkivu hrskavice, pojačano lučenje NO, apoptoza hondroцita, taloženje kristala te poticanje upalnog procesa adipokinima i leptinom. Zbog postojanja više potencijalnih terapijskih meta i nedovoljno poznate patofiziologije do danas se bolest može samo simptomatski liječiti. Monoklonska protutijela koja inhibiraju VEGF, NGF i učinak proupalnih citokina čine se kao korak u pravom smjeru prema razvoju etiološke terapije. Također, rezultati studija na inhibitorima proteaza i iNOS-a obećavaju, kao i injiciranje mezenhimnih matičnih

stanica u zglob. Sve navedene agense potrebno je ispitati u velikim kontroliranim kliničkim istraživanjima. Vjeruje se da će navedene nove spoznaje iz patofiziologije osteoartritisa, kao i saznanja o potencijalnim terapijama omogućiti razvoj lijekova koji će služiti za kauzalno liječenje ili makar za zaustavljanje progresije bolesti.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

### LITERATURA

- Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986; 29(8):1039–49.
- Petersson IF, Boegård T, Dahlström J, Svensson B, Heinegård D, Saxne T. Bone scan and serum markers of bone and cartilage in patients with knee pain and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998 Jan;6(1):33–9.
- Sofat N. Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of osteoarthritis. *Int J Exp Pathol.* 2009 Oct; 90(5):463–79.
- Price JS, Till SH, Bickerstaff DR, Bayliss MT, Hollander AP. Degradation of cartilage type II collagen precedes the onset of osteoarthritis following anterior cruciate ligament rupture. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2390–8.
- van der Kraan PM. Age-related alterations in TGF beta signaling as a causal factor of cartilage degeneration in osteoarthritis. *Biomed Mater Eng.* 2014;24(1 Suppl):75–80. doi: 10.3233/BME-140976.
- Martin JA, Buckwalter JA. Telomere erosion and senescence in human articular cartilage chondrocytes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Apr;56(4):B172–9.
- Kuszel L, Trzeciak T, Richter M, Czarny-Ratajczak M. Osteoarthritis and telomere shortening. *J Appl Genet.* 2015 May;56(2):169–76. doi: 10.1007/s13353-014-0251-8. Epub 2014 Nov 4. Review.
- Aurich M, Poole AR, Reiner A, et al. Matrix homeostasis in aging normal human ankle cartilage. *Arthritis Rheum.* 2002 Nov;46(11):2903–10.
- Laktasic-Zerjavic N. Osteoarthritis – a mechanical or inflammatory disease. *Reumatizam.* 2015;62:18–23.
- Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6:625–35.
- Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21:16–21.
- Sanchez C, Pesesse L, Gabay O, et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1193–203.
- Sukenik S, Henkin J, Zimlichman S, et al. Serum and synovial fluid levels of serum amyloid A protein and C-reactive protein in inflammatory and noninflammatory arthritis. *J Rheumatol.* 1988 Jun;15(6):942–5.

14. Conrozier T, Chappuis-Cellier C, Richard M, Mathieu P, Richard S, Vignon E. Increased serum C-reactive protein levels by immunonephelometry in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998 Dec;65(12):759–65.
15. Recklies AD, Baillargeon L, White C. Regulation of cartilage oligomeric matrix protein synthesis in human synovial cells and articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 1998 Jun;41(6):997–1006.
16. Attur MG, Dave M, Akamatsu M, Katoh M, Amin AR. Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Jan;10(1):1–4.
17. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jan;23(1):22–30.
18. Stannus O, Jones G, Cicuttini F, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Nov;18(11):1441–7.
19. Stannus OP, Jones G, Blizzard L, Cicuttini FM, Ding C. Associations between serum levels of inflammatory markers and change in knee pain over 5 years in older adults: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):535–40.
20. Chen B, Deng Y, Tan Y, Qin J, Chen LB. Association between severity of knee osteoarthritis and serum and synovial fluid interleukin 17 concentrations. *J Int Med Res*. 2014 Feb;42(1):138–44.
21. Miller RE, Miller RJ, Malfait AM. Osteoarthritis joint pain: the cytokine connection. *Cytokine*. 2014 Dec;70(2):185–93.
22. Tsuchida AI, Beekhuizen M, 't Hart MC, et al. Cytokine profiles in the joint depend on pathology, but are different between synovial fluid, cartilage tissue and cultured chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2014 Sep 26;16(5):441.
23. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:561459.
24. Tortorella MD, Burn TC, Pratta MA, et al. Purification and cloning of aggrecanase-1: a member of the ADAMTS family of proteins. *Science*. 1999 Jun 4;284(5420):1664–6.
25. Sztrolovics R, White RJ, Roughley PJ, Mort JS. The mechanism of aggrecan release from cartilage differs with tissue origin and the agent used to stimulate catabolism. *Biochem J*. 2002 Mar 1;362(Pt 2):465–72.
26. Mengshol JA, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in arthritic diseases: bull's-eye or missing the mark? *Arthritis Rheum*. 2002 Jan;46(1):13–20.
27. Troeberg L, Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Jan;1824(1):133–45.
28. Li W, Du C, Wang H, Zhang C. Increased serum ADAMTS-4 in knee osteoarthritis: a potential indicator for the diagnosis of osteoarthritis in early stages. *Genet Mol Res*. 2014 Nov 14;13(4):9642–9.
29. Roberts S, Evans H, Wright K, et al. ADAMTS-4 activity in synovial fluid as a biomarker of inflammation and effusion. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Sep;23(9):1622–6.
30. Troeberg L, Lazenbatt C, Anower-E-Khuda MF, et al. Sulfated glycosaminoglycans control the extracellular trafficking and the activity of the metalloprotease inhibitor TIMP-3. *Chem Biol*. 2014 Oct 23;21(10):1300–9.
31. Gavenis K, Heussen N, Schmidt-Rohlfing B. Effects of low concentration BMP-7 on human osteoarthritic chondrocytes: comparison of different applications. *J Biomater Appl*. 2012 Mar;26(7):845–59.
32. Caron MM, Emans PJ, Cremers A, et al. Hypertrophic differentiation during chondrogenic differentiation of progenitor cells is stimulated by BMP-2 but suppressed by BMP-7. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Apr;21(4):604–13.
33. Liu Y, Hou R, Yin R, Yin W. Correlation of bone morphogenetic protein-2 levels in serum and synovial fluid with disease severity of knee osteoarthritis. *Med Sci Monit*. 2015 Jan 30;21:363–70.
34. Das BR, Roy A, Khan FR. Cartilage oligomeric matrix protein in monitoring and prognostication of osteoarthritis and its utility in drug development. *Perspect Clin Res*. 2015 Jan–Mar;6(1):4–9.
35. Radic M, Martinovic KD. The role of biomarkers in osteoarthritis. *Reumatizam*. 2015;62:24–9.
36. Kluzek S, Bay-Jensen AC, Judge A, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein and development of radiographic and painful knee osteoarthritis. A community-based cohort of middle-aged women. *Biomarkers*. 2015 Dec;20(8):557–64.
37. Valdes AM, Meulenbelt I, Chassaing E, et al. Large scale meta-analysis of urinary C-terminal telopeptide, serum cartilage oligomeric protein and matrix metalloprotease degraded type II collagen and their role in prevalence, incidence and progression of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 May;22(5):683–9.
38. Amin AR, Di Cesare PE, Vyas P, et al. The expression and regulation of nitric oxide synthase in human osteoarthritis-affected chondrocytes: evidence for up-regulated neuronal nitric oxide synthase. *J Exp Med*. 1995 Dec 1;182(6):2097–102.
39. Kobayashi K, Mishima H, Hashimoto S, et al. Chondrocyte apoptosis and regional differential expression of nitric oxide in the medial meniscus following partial meniscectomy. *J Orthop Res*. 2001 Sep;19(5):802–8.
40. Pelletier JP, Jovanovic DV, Lascau-Coman V, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces progression of experimental osteoarthritis in vivo: possible link with the reduction in chondrocyte apoptosis and caspase 3 level. *Arthritis Rheum*. 2000 Jun;43(6):1290–9.
41. Tao R, Wang S, Xia X, et al. Pyrroloquinoline Quinone Slows Down the Progression of Osteoarthritis by Inhibiting Nitric Oxide Production and Metalloproteinase Synthesis. *Inflammation*. 2015 Aug;38(4):1546–55.
42. Balaganur V, Pathak NN, Lingaraju MC, et al. Chondroprotective and anti-inflammatory effects of S-methylisothiourea, an inducible nitric oxide synthase inhibitor in cartilage and synovial explants model of osteoarthritis. *J Pharm Pharmacol*. 2014 Jul;66(7):1021–31.
43. Kühn K, D'Lima DD, Hashimoto S, Lotz M. Cell death in cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Jan;12(1):1–16.
44. Almonte-Becerril M, Navarro-Garcia F, Gonzalez-Robles A, Vega-Lopez MA, Lavalle C, Kouri JB. Cell death of chondrocytes is a combination between apoptosis and autophagy during the pathogenesis of Osteoarthritis within an experimental model. *Apoptosis*. 2010 May;15(5):631–8.
45. Hwang HS, Kim HA. Chondrocyte Apoptosis in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2015 Oct 30;16(11):26035–54.
46. Sanmarti R, Kanterewicz E, Pladevall M, Pañella D, Tarradellas JB, Gomez JM. Analysis of the association between chondrocalcinosis and osteoarthritis: a community based study. *Ann Rheum Dis*. 1996 Jan;55(1):30–3.

47. Reuben PM, Sun Y, Cheung HS. Basic calcium phosphate crystals activate p44/42 MAPK signal transduction pathway via protein kinase Cmicro in human fibroblasts. *J Biol Chem*. 2004 Aug 20;279(34):35719–25.
48. Nasi S, So A, Combes C, Daudon M, Busso N. Interleukin-6 and chondrocyte mineralisation act in tandem to promote experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;76(7):1372–9.
49. Stack J, McCarthy G. Basic calcium phosphate crystals and osteoarthritis pathogenesis: novel pathways and potential targets. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Mar;28(2):122–6.
50. Cavaco S, Viegas CS, Rafael MS, et al. Gla-rich protein is involved in the cross-talk between calcification and inflammation in osteoarthritis. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Mar;73(5):1051–65.
51. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2004 Apr;79(4):544–51.
52. Richter M, Trzeciak T, Owecki M, Pucher A, Kaczmarczyk J. The role of adipocytokines in the pathogenesis of knee joint osteoarthritis. *Int Orthop*. 2015 Jun;39(6):1211–7.
53. Zhang P, Zhong ZH, Yu HT, Liu B. Significance of increased leptin expression in osteoarthritis patients. *PLoS One*. 2015 Apr 20;10(4):e0123224.
54. Cuzdan Coskun N, Ay S, Evcik FD, Oztuna D. Adiponectin: is it a biomarker for assessing the disease severity in knee osteoarthritis patients? *Int J Rheum Dis*. 2015 Nov 6. doi: 10.1111/1756-185X.12790.
55. Bas S, Finckh A, Puskas GJ, et al. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int Orthop*. 2014 Dec;38(12):2577–83.
56. Martel-Pelletier J, Raynauld JP, Dorais M, Abram F, Pelletier JP. The levels of the adipokines adiponin and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in symptomatic osteoarthritis patients: a post hoc analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):680–8.
57. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jun 22;96(13):7563–8.
58. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004257. Review.
59. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55.
60. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 22;4:CD007400.
61. Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *J Rheumatol*. 1998 Apr; 25(4):753–62.
62. Boittin M, Rédini F, Loyau G, Pujol JP. [Effect of diacerein (ART 50) on the matrix synthesis and collagenase secretion by cultured joint chondrocytes in rabbits]. *Rev Rhum Ed Fr*. 1993 Jul;60(6 Pt 2):68S–76S.
63. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum*. 2000 Oct;43(10):2339–48.
64. Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75–85.
65. Bingham CO 3rd, Buckland-Wright JC, Garnero P, et al. Rise-dronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov; 54(11):3494–507.
66. Varenna M, Zucchi F, Failoni S, Becciolini A, Berruto M. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Oct;54(10):1826–32.
67. Lotz M. The role of nitric oxide in articular cartilage damage. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999 May;25(2):269–82.
68. da Costa BR, Nüesch E, Reichenbach S, Jüni P, Rutjes AW. Doxycycline for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD007323.
69. Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis*. 2004 May;63(5):478–82.
70. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):370–7.
71. Wenham CY, Grainger AJ, Hensor EM, et al. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:888–92.
72. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Arden NK, et al. Pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis, a pragmatic phase iii trial of treatment effectiveness (PROMOTE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:77. doi: 10.1186/s13063-015-0602-8.
73. Verbruggen G, Wittoek R, Vander Cruyssen B, Elewaut D. Tumor necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):891–8.
74. Ohtori S, Orita S, Yamauchi K, et al. Efficacy of Direct Injection of Etanercept into Knee Joints for Pain in Moderate and Severe Knee Osteoarthritis. *Yonsei Med J*. 2015 Sep;56(5):1379–83.
75. Dimitroulas T, Lambe T, Klocke R, Kitas GD, Duarte RV. Biologic drugs as analgesics for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Jun;46(6):687–91.
76. Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, et al. French section of osteoarthritis. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1697–705.
77. Dearmin MG, Trumble TN, García A, Chambers JN, Budsberg SC. Chondroprotective effects of zoledronic acid on articular cartilage in dogs with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res*. 2014 Apr;75(4):329–37.
78. Lampropoulou-Adamidou K, Dontas I, Stathopoulos IP, et al. Chondroprotective effect of high-dose zoledronic acid: An ex-

- perimental study in a rabbit model of osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2014 Dec;32(12):1646–51.
79. Esenyel M, İçağasıoğlu A, Esenyel CZ. Effects of calcitonin on knee osteoarthritis and quality of life. *Rheumatol Int.* 2013 Feb;33(2):423–7.
  80. Karsdal MA, Byrjalsen I, Alexandersen P, et al; CSMC021C2301/2 investigators. Treatment of symptomatic knee osteoarthritis with oral salmon calcitonin: results from two phase 3 trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Apr;23(4):532–43.
  81. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmii M. Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo controlled trial. *Age Ageing.* 2012 Sep;41(5):646–52.
  82. Wang G, Bi L, Li X, et al. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Jun;25(6):832–8.
  83. Lange B, von Zabern D, Elling C, Dubois C. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo- and oxycodone controlled release-controlled studies. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(8):1413–22.
  84. Tenti S, Pascarelli NA, Cheleschi S, Guidelli GM, Fioravanti A. The Emerging Role of Bradykinin in the Pathogenesis of Osteoarthritis and its Possible Clinical Implications. *Curr Rheumatol Rev.* 2016;12(3):177–84.
  85. Brandt KD, Smith GN Jr, Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum.* 2000 Jun;43(6):1192–203.
  86. van der Weegen W, Wullems JA, Bos E, Noten H, van Drumpt RA. No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial. *J Arthroplasty.* 2015 May;30(5):754–7.
  87. Arrich J, Piribauer F, Mad P, et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2005;172:1039–43.
  88. Medina JM, Thomas A, Denegar CR. Knee osteoarthritis: should your patient opt for hyaluronic acid injection? *J Fam Pract.* 2006;55:669–75.
  89. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22:363–88.
  90. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: National clinical guidelines for care and management in adults. London: Royal College of Physicians (UK); 2008.
  91. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2013 Jul;65(7):1795–803.
  92. Ekman EF, Gimbel JS, Bello AE, et al. Efficacy and safety of intravenous tanezumab for the symptomatic treatment of osteoarthritis: 2 randomized controlled trials versus naproxen. *J Rheumatol.* 2014 Nov;41(11):2249–59.
  93. Nagai T, Sato M, Kobayashi M, Yokoyama M, Tani Y, Mochida J. Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, inhibits osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014 Sep 18;16(5):427.
  94. Pathak NN, Balaganur V, Lingaraju MC, et al. Effect of atorvastatin, a HMG-CoA reductase inhibitor in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritic pain: implication for osteoarthritis therapy. *Pharmacol Rep.* 2015 Jun;67(3):513–9.
  95. Ham O, Lee CY, Kim R, et al. Therapeutic Potential of Differentiated Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2015 Jul 2;16(7):14961–78.
  96. Apte SS. Anti-ADAMTS5 monoclonal antibodies: implications for aggrecanase inhibition in osteoarthritis. *Biochem J.* 2016 Jan 1;473(1):e1–4.
  97. Osterman C, McCarthy MB, Cote MP, et al. Platelet-Rich Plasma Increases Anti-inflammatory Markers in a Human Coculture Model for Osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2015 Jun;43(6):1474–84.
  98. Sundman EA, Cole BJ, Karas V, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2014 Jan;42(1):35–41.