

Nuove prospettive nella patogenesi dell'artrosi

Pathophysiology of osteoarthritis: perspectives

S. Adami, O. Viapiana

Riabilitazione Reumatologica, Ospedale Universitario di Valeggio, Verona

SUMMARY

Osteoarthritis is generally considered a degenerative disorder driven by mechanical alteration of joint cartilage, with the bone changes being reactive to cartilage changes. According to this pathogenetic mechanism the only strategy to prevent osteoarthritis should be based on the so-called "chondro-protective agents". However, a number of recent finding suggests that both the initiation and the progression of the disease is driven by subchondral bone changes reactive to mechanical microdamages. These increase osteoblastic activity at the "tide-mark" with consequent enlargement of the epiphyses and osteophyte formation. The increased bone turnover is secondary to overproduction of cytokines that diffuse to cartilage tissue, where they suppress chondrocyte activity and activate metallo-proteases. Preliminary observational finding and experimental data showed that inhibitors of bone turnover might slow osteoarthritis progression. The pathogenetic hypothesis for osteoarthritis illustrated here provides the rational for a new therapeutic approach to the disease.

Reumatismo, 2001; 53(1):18-25

INTRODUZIONE

L'artrosi è la più importante causa di disabilità tra gli anziani e costituisce in realtà la patologia articolare più frequente (1). L'eziologia dell'artrosi non è stata ben delucidata anche se è universalmente considerata multifattoriale, concorrendovi elementi eredo-familiari (artrosi primarie), flogistici (artrosi in corso di artriti) o meccanici (artrosi da abuso articolare).

L'artrosi viene sempre descritta ed identificata per la perdita di cartilagine articolare e la riduzione dello spazio articolare cui fanno seguito alterazioni a carico della sinovia, della capsula articolare e soprattutto del tessuto osseo periarticolare. Questa descrizione della artrosi sottende anche una visione ben precisa della patogenesi della malattia, per la quale l'unico vero evento patogenetico è rappresentato dal consumo-erosione della cartilagine cui fanno seguito tutti gli altri eventi (Figura 1). Coerentemente a questa visione, lo sforzo per identificare una possibile terapia di fondo della artrosi si è sempre concentrata su sostanze con potenziale attività "condro-protettrice".

Alcuni dati osservazionali sia del passato che più

recenti tendono a mettere in discussione questo modello, attribuendo un ruolo patogenetico anche alla reattività del tessuto osseo sottostante la cartilagine articolare.

In questo lavoro cercheremo di rivedere tutti questi dati sperimentali, formulando quindi un'ipote-

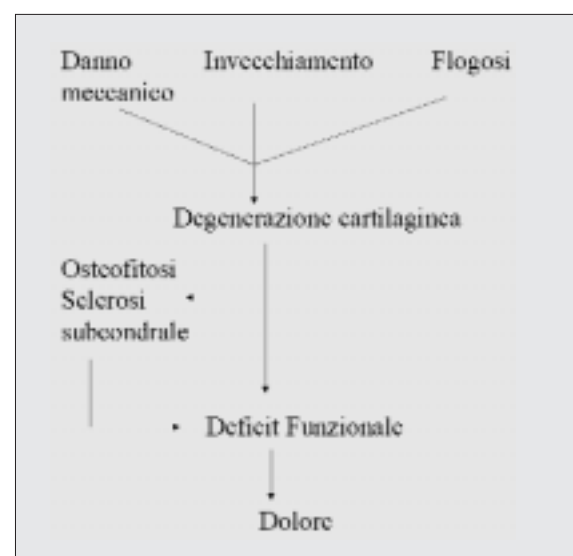


Figura 1 - Schema tradizionale di fisiopatologia dell'artrosi. La degenerazione cartilaginea è responsabile di tutte le alterazioni morfo-funzionali dell'artrosi.

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Silvano Adami, Riabilitazione Reumatologica, Ospedale Universitario di Valeggio, Verona

si patogenetica dell'artrosi più complessa e, per alcuni aspetti inedita.

LA CARTILAGINE ARTICOLARE

I componenti

Il tessuto cartilagineo è costituito da fibre collagene (per il 90% di tipo II) che forniscono l'impalcatura di sostegno e da aggregati macromolecolari complessi (aggregani + link proteine + acido ialuronico) che occupano gli spazi liberi conferendo una straordinaria elasticità al tessuto. I condrociti sono le uniche cellule normalmente presenti nel tessuto cartilagineo: sono metabolicamente più attive negli strati profondi dove possono ancora proliferare e differenziarsi, mentre negli strati più superficiali riducono l'attività di sintesi ed assumono una configurazione appiattita. I condrociti sintetizzano tutti i componenti extracellulari della cartilagine e scambiano i substrati nutrizionali per diffusione dal tessuto osseo sottostante e dal liquido sinoviale. *È ragionevole ritenere che da questi tessuti limitrofi possano diffondere fattori (ad esempio citochine o attivatori delle metalloproteasi) che possono condizionare il metabolismo del tessuto cartilagineo.*

L'embriogenesi

Lo scheletro fetale è inizialmente costituito dal solo tessuto cartilagineo. Intorno al 3° mese di gestazione le diafisi vanno incontro ad un processo di rimodellamento che condurrà alla "ossificazione encondrale". Il primo passo è rappresentato dalla calcificazione della cartilagine (ossificazione primaria). Questo tessuto calcificato viene infiltrato e riassorbito dal condroclasti (poco distinguibili dagli osteoclasti) al cui seguito operano nuovi osteoblasti con formazione di osso lamellare maturo. Questo processo di ossificazione encondrale si estende a buona parte della diafisi escludendo i capi articolari e la metafisi, ove si verificheranno i processi di allungamento sino alla pubertà. Il confine tra cartilagine articolare e tessuto osseo sarà sempre rappresentato da residui di cartilagine calcificata (ossificazione primaria). Questo tessuto di legame detto "tide-mark" potrebbe svolgere un ruolo cruciale nella patogenesi della artrosi. Infatti, quando sottoposto a particolari sollecitazioni può estendersi verso il capo articolare riducendone lo spessore o, sul fronte opposto trasformarsi in tessuto osseo maturo (vedi sotto "Modellamento articolare").

Metabolismo della cartilagine

Il tessuto cartilagineo ha una discreta capacità di rimodellamento che consente sia il ricambio di parti deteriorate della matrice, sia, perlomeno nei soggetti più giovani, un certo grado di adattamento del suo spessore. L'omeostasi cartilaginea si concretizza nel contesto di un sincronizzato bilancio tra processi anabolici e catabolici. La formazione di nuovo tessuto è esclusiva competenza dei condrociti. In condizioni normali queste cellule sono in grado di produrre nuovo tessuto con un normale rapporto tra fibre di collagene e matrice di riempimento. Questa capacità tende a diminuire con l'età e nelle artrosi primarie (2-3) sia in termini quantitativi che qualitativi (insufficiente produzione di aggregati, iperproduzione compensatoria di collagene tipo I, III e X in sostituzione del collagene tipo II).

I processi catabolici del tessuto cartilagineo si verificano ad opera di particolari enzimi caratterizzati dalla presenza di atomi di zinco e dal fatto che sono attivati solo in presenza di ioni calcio e, per queste ragioni denominati *metalloproteasi* (MMP). Questi enzimi possono specificamente degradare il collagene (MMP1 e 2) o i proteoglicani (MMP3) e sono secreti dai condrociti in forma inattiva, divenendo quindi parte integrante della matrice. La loro attivazione è impedita da particolari proteine (TIMPs) (4) e favorita da altri enzimi come la plasmina o altre MMP. Non è escluso che alcuni di questi attivatori possano filtrare dal tessuto osseo sottostante.

Sia i processi anabolici che catabolici possono essere regolati da citochine. La IL1, la IL6 ed il TNF α riducono l'attività di sintesi dei condrociti favorendo nel contempo la secrezione ed attivazione delle MMPs (5-7). La IGF1 e soprattutto il TGF β stimolano invece la attività di sintesi e la proliferazione-differenziazione dei condrociti (8-9). Le citochine che regolano il metabolismo della cartilagine sono le stesse operanti nel tessuto osseo, dove, a livello midollare sono espresse in maniera molto elevata. È stato recentemente osservato che gli osteoblasti isolati da ossa subcondrali artrosiche rilasciano fattori che aumentano la degradazione del tessuto cartilagineo (10). Non si può quindi escludere che le citochine attive sulle cellule ossee e cartilaginee possano diffondere dall'osso subcondrale alla cartilagine con conseguente mutua influenza dei processi di regolazione del metabolismo tissutale. Una abnorme produzione di queste citochine tipica di un segmento osseo con elevato turnover tissutale, potrebbe condurre ad alterazioni strutturali della cartilagine molto simili a quelle

che si osservano nelle fasi più iniziali dell'artrosi con abnorme proliferazione condrocitaria (effetto del TGF β) e scarsa sintesi di matrice (effetto della IL1 e del TNF α).

ASPETTI DI FISIOPATOLOGIA DELL'ARTROSI

Osso subcondrale ed artrosi

L'ispessimento dell'osso subcondrale rappresenta una delle caratteristiche più tipiche e precoci dell'artrosi. Il danno cartilagineo e l'eburnizzazione subcondrale sembrano procedere in parallelo anche se la sequenza temporale non è mai stata studiata in dettaglio. Nel modello sperimentale in cani sottoposti alla sezione del legamento anteriore dell'arto, le lesioni cartilaginee sembrano comparire contemporaneamente all'addensamento osseo (11) che è peraltro preceduto da una iniziale osteopenia (12). In questo stesso modello di artrosi si assiste ad un precoce allargamento della intera epifisi ed alla precoce formazione di osteofiti (11).

In un modello di artrosi del cavallo sono stati osservati importanti fenomeni regressivi dell'osso subcondrale ben prima della comparsa di alterazioni significative della cartilagine ialina. Le lesioni ossee includevano microfratture, necrosi osteocitaria, neovascolarizzazione, aumentata attività osteoclastica, ispessimento trabecolare. Le fissurazioni ossee favoriscono l'incuneamento di tessuto cartilagineo, con una configurazione simile a quella delle ernie di Schmorl o dei geodi subcondrali (13).

Questi rilievi sperimentali sembrerebbero quindi negare il frequente assunto che l'eburnizzazione subcondrale, la formazione di osteofiti e l'allargamento della diafisi sono conseguenze tardive della degenerazione cartilaginea (Figura 1). Studi istomorfometrici dell'osso subcondrale nell'artrosi sono concordi nel rilevare un abnorme rimodellamento con un lieve prevalere dei processi neofornativi (14-16). È stato ipotizzato che queste alterazioni del turnover osseo siano da ascrivere ai processi riparativi di microfratture, anche se nessuno è riuscito a documentarne la presenza (17-18). Dieppe et al (19) hanno osservato che in artrosici l'aumento della captazione del Tc-bisfosfonato dell'osso subcondrale si correlava con la progressione dell'artrosi.

È noto che è l'osso subcondrale e non la cartilagine ad assorbire la maggior parte dell'impatto da carico (20) e le microfratture trabecolari sono state associate al primo comparire dell'artrosi (21) con una prevalenza crescente con l'età (22). Uno spiccato

aumento del riassorbimento osteoclastico è stato osservato nell'osso subcondrale asportato per artroprotesi dell'anca (23). Analoghi aumenti del turnover osseo nell'artrosi sono stati osservati anche da altri (24-26).

Più recentemente Mansell e Bailey (27) hanno osservato che nell'osso subcondrale ed in particolar modo in quello più prossimo al margine cartilagineo di soggetti con grave coxartrosi la produzione di collagene tipo 1° e l'attività alcalinofosfatase sono aumentate di 10-50 volte rispetto al normale. La concentrazione tissutale della MMP2 sia inattiva che attiva e quella di TGF β erano 5-10 volte più elevate nell'artrosi, mentre il grado di mineralizzazione della matrice collagena era inferiore del 20%. Questi rilievi indicano che nella artrosi l'osso subcondrale è sottoposto ad un intenso ed abnorme rimodellamento con secondario calo della cosiddetta mineralizzazione secondaria (28), ma con il netto prevalere dei processi neofornativi. Questo tipo di alterazione ossea fa in realtà ricordare più i processi di "modelling" piuttosto che il tipico aumento del rimodellamento secondario ad esempio ad alterazioni ormonali (deficit di estrogeni, eccesso di PTH ed ormoni tiroidei).

Modellamento articolare

I capi articolari assumono con lo sviluppo una conformazione funzionalmente ideale. Questa conformazione è il frutto di un adattamento graduale al variare dei carichi e non di una programmazione genetica, come dimostra il fatto che in soggetti con paralisi infantile monolaterale le articolazioni affette sono nettamente ipoplasiche (29). L'adattamento strutturale articolare si verifica in maniera analoga al "modelling" osseo. Un carico articolare esagerato provoca microdanni a carico sia della cartilagine che dell'osso subcondrale (30-31). I danni a carico dell'osso subcondrale sono riparati con processi di "remodelling" basato su nuove "Basic Multicellular Units" (BMU). I microdanni cartilaginei possono essere invece corretti solo con una accelerata rigenerazione tissutale cartilaginea. Nei soggetti in accrescimento le microlesioni da carico scatenano anche un processo di "modelling" con allargamento del piatto epifisario, allineamento del piatto tibiale alle linee di carico ed aumento proporzionato dello spessore cartilagineo (Figura 2) (30-32).

Questi processi di "modelling" articolare consentono in ultima analisi di contenere il carico articolare per unità di superficie (kg/cm^2) entro limiti ben definiti, la cui varianza è probabilmente condizionata

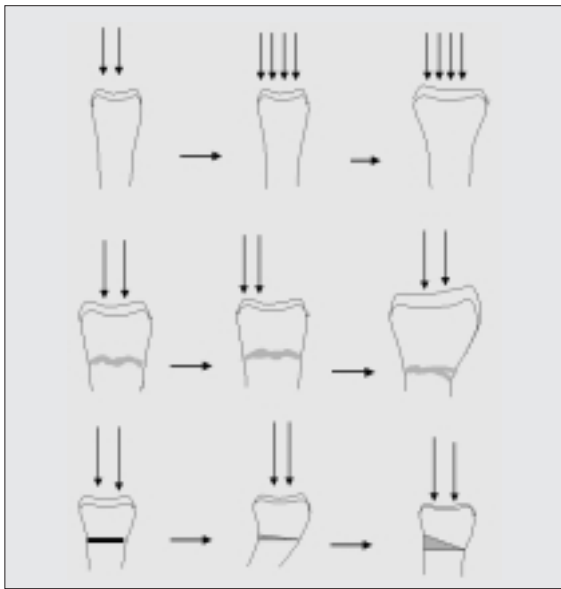


Figura 2 - Esempi di adattamenti morfologici delle articolazioni in soggetti in accrescimento (metafisi ancora non saldata).

Nel pannello superiore un aumento del carico comporta l'allargamento (operando prevalentemente sul "tide-mark" della epifisi in toto). Questo allargamento riporta il carico (g/cm^2) ai livelli iniziali. Nel pannello medio il carico si concentra in un solo settore articolare. L'allargamento della epifisi (operando sia sul "tide-mark" che sulla metafisi) e l'incremento dello spessore della cartilagine articolare ridistribuisce il carico in maniera uniforme.

Nel pannello inferiore un "errore di allineamento" viene corretto dalla asimmetrica crescita longitudinale a livello metafisario. Questo meccanismo garantisce il continuo allineamento articolare.

solo da fattori genetici. La capacità di carico globale (kg/articolazione) dipende invece prevalentemente dai processi di "modelling" sopra-descritti. Così, i soggetti sottoposti durante l'accrescimento a carichi maggiori (peso elevato, attività fisica e lavorativa, ecc.) potranno disporre di apparati articolari più ampi. Alla maturità quindi le articolazioni sono conformate in maniera perfettamente consona e con un certo margine di sicurezza ai carichi meccanici abituali per ciascun soggetto. Il modificarsi quantitativo e qualitativo successivo di questi carichi non può più essere seguito da riadattamenti strutturali per il completamento della saldatura delle metafisi e forse anche per la perdita capacità di sincronizzare l'espansione del piatto epifisario alla crescita della cartilagine articolare. La perdita di capacità di adattamento strutturale delle articolazioni di adulti a nuovi carichi ha una serie di implicazioni. Si spieghi ad esempio la scarsa propensione a sviluppare artrosi anche per carichi elevati da parte di soggetti

esposti a questi carichi in età giovanile. Si può, per altro verso, prefigurare un aumento della incidenza di artrosi nelle future generazioni per la tendenza ad avviare tardivamente i giovani alle attività lavorative della loro vita futura.

L'alterazione nella vita adulta del carico articolare (es.: nuove attività lavorative, obesità, sopravvenuto di incongruenza articolare, ecc) provoca microdanni che possono superare la capacità riparativa sia del tessuto osseo che di quello cartilagineo. L'accumulo di questi microdanni ossei e cartilaginei provoca alterazioni strutturali come la riduzione della spessore cartilagineo ed aumento del turnover osseo e cartilagineo responsabili a loro volta della formazione di osteofiti, allargamento delle epifisi, proliferazione condrocitaria, ecc..

In realtà un numero crescente di dati sul ruolo esercitato dal turnover osseo nella progressione dell'artrosi si è venuto accumulando negli ultimi anni (19, 33). Questi dati tendono a far ritenere che la cartilagine sia un innocente vittima-testimone di un processo patologico incentrato sull'osso subcondrale (34).

Artrosi e turnover osseo

È stato da tempo osservato che i pazienti con osteoporosi sono meno a rischio di artrosi e viceversa. È verosimile che questa relazione sia da imputare a fattori genetici connessi alla acquisizione del picco di massa ossea piuttosto che ad una diversa velocità di perdita ossea. È stato in realtà osservato che i pazienti artrosici hanno sì una massa ossea superiore alla norma, ma la velocità di perdita con l'età è pure superiore al normale (35). Per altro verso è stato in vari studi osservato che l'aumento del turnover osseo si associa ad una più rapida progressione dell'artrosi.

La prevalenza di artrosi aumenta nelle donne dopo la menopausa e peggiora con l'età di più tra le donne che tra i maschi (36-38). La stessa artrosi primaria alle mani (noduli di Heberdeen e Bouchard) peggiora nettamente dopo la menopausa (39). La connessione tra deplezione estrogenica ed artrosi non sembra essere legata, né può essere confusa con la slatentizzazione in alcune donne di sindromi fibromialgiche latenti. In alcuni studi cross-sectional è stato osservato che le donne in terapia ormonale sostitutiva avevano una minor incidenza e gravità di lesioni artrosiche a carico di ginocchia ed anche (40-42). Da una analisi ancillare dello studio SOF che include 10000 donne è stato anche osservato che il rischio relativo di artrosi severa nelle donne in terapia ormonale sostitutiva era significativamente ridotto a 0.54 rispet-

to a quelle non trattate. L'effetto protettivo era dipendente dalla durata della terapia e si attenuava alla sua sospensione (43). Va tuttavia ricordato che dosi francamente sopraffisiologiche di estrogeni peggiorano l'artrosi sperimentale nel ratto (44-45) laddove dosi sostitutive avevano un effetto benefico nello stesso modello sperimentale di artrosi (46-47).

La terapia estrogenica previene la perdita di osso postmenopausale e senile e le donne che hanno seguito terapia ormonale sostitutiva per almeno 10 anni hanno valori di BMD del 10% superiori a donne di controllo (48). Queste donne pur avendo una massa ossea superiore a quelle non trattate sono, come abbiamo visto, protette per il rischio di artrosi. Sembra quindi essere messa in discussione l'ipotesi che la elevata densità ossea faciliterebbe l'insorgenza della artrosi. L'effetto benefico della terapia ormonale sostitutiva su osteoporosi ed artrosi potrebbero essere indipendenti ed espressione di una attività diretta degli estrogeni sia sul tessuto osseo che su quello cartilagineo. È ipotizzabile anche che gli estrogeni proteggano la cartilagine indirettamente attraverso la loro capacità di sopprimere il turnover osseo. Studi longitudinali sulla evoluzione dell'artrosi dopo terapia con inibitori non estrogenici del turnover osseo potrà consentirci di confermare o meno l'ipotesi di una relazione tra turnover osseo e trofismo della cartilagine articolare. Alcuni studi preliminari hanno in realtà dimostrato che inibitori del turnover osseo possono rallentare la progressione di artrosi sperimentali. La terapia con calcitonina a dosi elevate ha avuto significativi effetti nella artrosi da sezione del legamento crociato (49). L'amino-bisfosfonato risedronato, un potente inibitore dell'attività osteoclastica si è dimostrato ugualmente efficace in vari modelli sperimentali di artrosi (50). Il potenziale utilizzo dei bisfosfonati nelle affezioni reumatiche trova un suo razionale anche da una serie di osservazioni. Il Clodronato inibisce la produzione di ROS (Reactive O₂ species) da parte dei polimorfonucleati (PMNs), riduce il numero dei sinoviociti B ed il danno cartilagineo nella RA sperimentale (CIA) del ratto inibisce l'attività collagenasica interstiziale (MMP1). L'artrite reattiva del ratto (iniezione lisati di micobatteri) risponde meglio al clodronato (50 mg/kg s.c.) che alla indometacina (3 mg/kg os). Questo effetto del clodronato è stato confermato in un altro modello di artrite del ratto (CIA). Infine i bisfosfonati incapsulati in liposomi attenuano la vitalità dei fagociti peritoneali e l'accumulo di LDL.

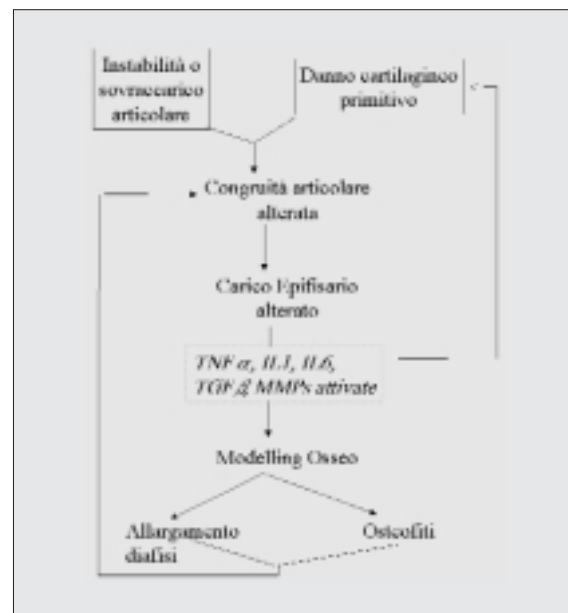


Figura 3 - Nuovo schema di fisiopatologia dell'artrosi. Un abnorme carico produce microlesioni sia della cartilaginee → ← dell'osso subcondrale. L'osso subcondrale reagisce con l'espansione della epifisi, la formazione di osteofiti e con produzione di citochine. Queste ultime influenzano per contiguità il metabolismo della cartilagine: minor attività condrocitaria ed attivazione delle metalloproteasi (MMPs).

CONCLUSIONI RIASSUNTIVE

Le più recenti conoscenze sui meccanismi di "modelling" articolare, sulla regolazione locale del metabolismo osseo e cartilagineo da parte di medesime citochine ed alcune osservazioni cliniche e sperimentali consentono di formulare una nuova ipotesi patogenetica dell'artrosi. Questo nuovo mo-

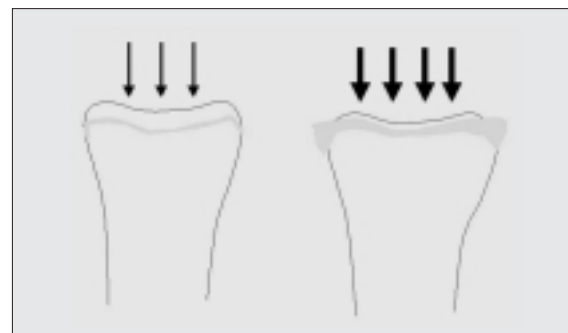


Figura 4 - Un carico abnorme articolare sollecita l'osso "primordiale" del "tide-mark" che inizia a proliferare a scapito della cartilagine articolare e con formazione di osteofiti.

dello si affianca più che sostituire quello tradizionale che vede nella degenerazione cartilaginea l'unico elemento patogenetico.

È stato dimostrato che una noxa articolare di qualsiasi natura provoca microdanni sia alla cartilagine sia al tessuto osseo sottostante. In soggetti in accrescimento questi microdanni determinano l'allargamento del piatto epifisario ed il suo riallineamento rispetto ai carichi prevalenti, con conseguente miglioramento omeostatico della resistenza agli stress meccanici.

Dopo la saldatura delle metafisi ed il completamento dell'accrescimento queste capacità omeostatiche meccaniche vengono quasi interamente perse. Permane tuttavia una qualche capacità reattiva da parte del margine osteo-condrale (tide-mark) costituito da tessuto che conserva caratteristiche embrionali. Questo tessuto è particolarmente soggetto a microlesioni traumatiche (51-52) che sti-

molano il rimodellamento anche dell'osso adiacente (53) con il prevalere quasi sempre (unica eccezione probabile è la spondilosi erosiva) delle attività neofornative. Il nuovo osso formatosi in reazione alle lesioni da microtraumi darà origine all'allargamento della diafisi ed agli osteofiti. I microtraumi provocano inoltre una attivazione del turnover osseo con iperproduzione di citochine come la IL1, IL6, TNF α che filtrano per contiguità o attraverso specifici microtubuli (52) nella cartilagine articolare determinando l'attivazione di enzimi litici (le MMPs) e l'inibizione della attività condrocitaria. Secondo questo meccanismo patogenetico dell'artrosi l'inibizione del turnover osseo può contribuire a rallentare i processi degenerativi articolari. Studi sperimentali ed osservazioni epidemiologiche sembrano indicare che terapie con calcitonina, estrogeni e bisfosfonati possono realmente rallentare la progressione dell'artrosi.

RIASSUNTO

L'artrosi viene generalmente considerata una affezione degenerativa primitiva della cartilagine ialina articolare, cui fanno seguito alterazioni ossee periarticolari (osteofiti, eburnizzazione subcondrale) ritenute secondarie alle alterazioni cartilaginee. Sulla base di questa ipotesi patogenetica l'unica possibilità di prevenzione dell'artrosi dovrebbe basarsi sull'impiego di farmaci "condro-protettori". Tuttavia una serie di recenti osservazioni suggerirebbe che l'avvio e la progressione dell'artrosi siano legati a modificazioni a carico dell'osso subcondrale secondarie all'accumulo di microdanni meccanici. Queste microlesioni traumatiche provocano una reazione osteoblastica a livello del tessuto di congiunzione dell'osso subcondrale con quello lamellare (tide-mark) responsabili in soggetti in accrescimento dell'allargamento omeostatico delle epifisi e in adulti della formazione di osteofiti. Questo modellamento osseo è legato ad aumento del turnover osseo secondario alla iperproduzione di citochine che diffondono dal tessuto cartilagineo attiguo. Queste citochine sopprimono l'attività condrocitaria e attivano le metallo-proteasi. Questa ipotesi patogenetica dell'artrosi fornisce il razionale per un approccio terapeutico del tutto nuovo della malattia. In realtà alcune osservazioni sperimentali suggeriscono la possibilità di poter rallentare la progressione dell'artrosi sopprimendo il turnover osseo.

Parole chiave. Artrosi, turnover osseo, osso subcondrale.

Key words: Osteoarthritis, bone turnover, subchondral bone.

BIBLIOGRAFIA

1. Kirwan JR and Silman AJ. Epidemiological, sociological and environmental aspects of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1987;1: 467-89.
2. Handley CJ, McQuillan DJ, Campbell MA et al. Steady-state metabolism in cartilage explants. In: Kuettner K, Scleyerbach R, Hascall VC, eds. *Articular cartilage biochemistry*. New York: Raven Press 1986; 163-79.
3. Gray ML, Pizzanelli AM, Grodzinsky AJ et al. Mechanical and physiological determinants of the chondrocyte biosynthetic response. *J Orthop Res* 1988;6: 777-92.
4. Werb Z. The biologic role of metalloproteinases and their inhibitors. In: Kuettner K, Scleyerbach R, Hascall VC, eds. *Articular cartilage and osteoarthritis*. New York: Raven Press 1992; 295-304.
5. Morales TI and Hascall VC. Factors involved in the regulation of proteoglycan metabolism in articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1197-201.
6. Tyler JA, Bolis S, Dingle JT et al. Mediators of matrix metabolism. In: Kuettner KE, Scleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC, eds. *Articular cartilage and osteoarthritis*. New York: Raven Press 1992; 251-64.
7. Oyajobi BA and Russell RGG. Bone remodeling, cytokines and joint diseases. In: Kuettner K, Scleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC, eds. *Articular cartilage and osteoarthritis*. New York: Raven Press 1992; 333-49.
8. Murphy G, Hembry RM, Heghes CE et al. Role and regulation of metalloproteinases in connective tissue tur-

- nover. *Biochem Soc Trans* 1990; 18: 812-5.
9. Schalkwijk J, Joosten LAB, van der Berg WB et al. Insulin-like growth factor stimulation of chondrocyte proteoglycan synthesis by human synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 66-71.
 10. Westacott CI, Webb GR, Warnock MG et al. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1282-91.
 11. Brandt KD, Myers SL, Burr D et al. Osteoarthritic changes in canine articular cartilage, subchondral bone, and synovium fifty-four months after transection of the anterior cruciate ligament. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1560-70.
 12. Dedrick DK, Brandt K, Goulet RW et al. Subchondral plate and trabecular bone in experimentally-induced osteoarthritis (abstract). *Arthritis Rheum* 1990; 33 (suppl 9): S91.
 13. Norrdin RW, Kawcak CE, Capwell BA et al. Subchondral bone failure in an equine model of overload arthrosis. *Bone* 1998; 22: 133-9.
 14. Batra HC and Charnley J. Existence and incidence of osteoid in osteoarthritis femoral heads. *J Bone Jt Surg Br* 1969; 51: 366-71.
 15. Reinmann I, Mankin HJ, Trahan C. Quantitative histologic analyses of articular cartilage and subchondral bone from osteoarthritis and normal human hips. *Acta Orthop Scand* 1977; 48: 63-73.
 16. Jeffery AK. Osteogenesis in the osteoarthritis femoral head. *J Bone Jt Surg Br* 1973; 55: 262-72.
 17. Radin EL and Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 213: 34-40.
 18. Radin EL, Abernethy PJ, Townsend PM et al. The role of bone changes in the degeneration of articular cartilage in osteoarthritis. *Acta Orthop Belg* 1978; 44: 55-63.
 19. Dieppe P, Cushnaghan J, Young P et al. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 557-63.
 20. Radin EL and Paul IL. Does cartilage compliance reduce skeletal impact loads? The relative force attenuating properties of articular cartilage, synovial fluid, periarticular soft tissue and bone. *Arthritis Rheum* 1970; 13:139-44.
 21. Fazzalari NL. Trabecular microfractures. *Calcif Tissue Int* 1993; 53(Suppl. 1): S143-S147.
 22. Mori S, Isa S, Kanaya F et al. Microcrack distribution in human femoral heads. In: *Proceedings of the Sixth International Congress on Bone Morphometry*, Lexington, KY 1992; A24.
 23. Li B and Aspden RM. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. *J Bone Min Res* 1997; 12(4): 641-51.
 24. Champion GV, Delmas PD and Dieppe PA. Serum and synovial fluid osteocalcin (bone Gla protein) levels in joint disease. *Br J Rheum* 1989; 28: 393-8.
 25. Lohmander S. Concentrations of bone sialoprotein in joint fluid after knee injury. Combined ORS meeting 1995.
 26. Hellio P and Vignon E. Pyridinoline and deoxypyridinoline increases in arthritis. ORS abstract 1995.
 27. Mansell JP and Bailey AJ. Abnormal cancellous bone collagen metabolism in osteoarthritis. *J Clin Invest* 1998; 101: 1596-603.
 28. Parfitt AM. Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodelling. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Academic Press, San Diego, CA, USA. 1996; Chapter 12 pp 315-29.
 29. Harold M. Frost. Joint anatomy, design, and arthroses: insights of the Utah paradigm. *Anat Rec* 1999; 255:162-74.
 30. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA. *Skeletal tissue mechanism*. New York: Springer-Verlag 1998.
 31. Pattin CA, Caler WE, Carter DR. Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone. *J Biomech* 1996;29:69-79.
 32. Currey JD. *The mechanical adaptations of bone*. Princeton NJ: Princeton University Press 1984.
 33. Peterson IF, Boegard T, Dahlstrom J et al. Bone scan and serum markers of bone and cartilage in patients with knee pain and osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 1998; 6:33-9.
 34. Dieppe P. Osteoarthritis: time to shift the paradigm. *BMJ* 1999; 318:1299-300.
 35. Burger H, PLA van Daele, Odding E, et al. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 81-86.
 36. Spector T and Campion GC. Generalized osteoarthritis is a hormonally mediated disease. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:256-61.
 37. Van Saase JLCM, Van Romunde LKJ, Cats A et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey: comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:271-80.
 38. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI et al. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1134-41.
 39. Kellgren JH and Moore R. Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. *BMJ* 1952; 1:181-7.
 40. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ et al. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. *Arthritis Rheum* 1990; 33:525-32.
 41. Samanta A, Jones A, Regan M et al. Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking? *Br J Rheumatol* 1993; 32: 366-70.
 42. Hart DJ, Doyle DV and Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 17-24.
 43. Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE et al for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2073-80.
 44. Rosner I, Goldberg VM, Moskowitz RW. Estrogens and osteoarthritis. *Clin Orthop* 1986; 213: 77-83.
 45. Tsai CL and Liu TK. Estradiol-induced osteoarthritis in ovariectomized rabbits. *Clin Orthop* 1993; 291:295-302.

46. Silberberg M and SliberbergRH. Modifying action of estrogen on the evolution of osteoarthritis in mice of different ages. *Endocrinology* 1963; 72:449-51.
47. Turner AS, Athanasiou KA, Zhu C et al. Biomechanical effects of estrogen on articular cartilage of ovariectomized sheep. *J Orthop Res* In press
48. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone mineral density in elderly women. *NEJM* 1993; 329: 1141-6.
49. Manicourt DH, Altman RD, Williams JM et al. Treatment with calcitonin suppresses the responses of bone, cartilage, and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of cartilage lesions. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1159-67.
50. Bendele AM and Hulman JF. Spontaneous cartilage degeneration in guinea pigs. *Arthritis Rheum* 1988; 31:561-5.
51. Mori S, Haruff R and Burr DB. Microcracks in articular calcified cartilage of human femoral heads. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:196-8.
52. Sokoloff L. Microcracks in the calcified layer of articular cartilage. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:191-5.
53. Milz S and Putz R. Luckenbildung der subchondralen mineralisierungszone des tibiaplateaus. *Osteology* 1994; 3: 110-8.