

El hueso subcondral y el tejido sinovial como diana terapéutica en la artrosis

S. Castañeda Sanz^a y G. Herrero-Beaumont^b

^aServicio de Reumatología. Hospital de La Princesa. Madrid.

^bServicio de Reumatología. Jefe del Laboratorio de Patología Osteoarticular. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

Introducción

La artrosis, enfermedad articular degenerativa u osteoartritis en terminología anglosajona (OA), es el resultado de un desequilibrio en la homeostasis condrocitaria. Como resultado, se produce un desequilibrio o falta de acoplamiento entre degradación y síntesis de los distintos componentes de la matriz extracelular, con un claro predominio de los procesos catabólicos. Aunque se considera al condrocito como el elemento clave en el mantenimiento de dicha homeostasis, otras estructuras participan también en el inicio y progresión de la enfermedad. De hecho, hoy se habla de OA como de fracaso o insuficiencia global de la articulación, donde participan todas las estructuras articulares, desde el cartílago hasta la cápsula y los ligamentos, teniendo especial importancia la interacción entre estos 3 elementos: cartílago hialino normal, hueso subcondral y membrana sinovial, esta última especialmente en las fases más evolucionadas de la enfermedad¹⁻³. En este artículo, nos centraremos precisamente en el papel que tanto la sinovial como el hueso subcondral juegan en la patogenia de la OA, así como sus posibles implicaciones terapéuticas.

Hueso subcondral

El hueso subcondral (HS) comprende el tejido subarticular mineralizado que se extiende desde el *tidemark* (frente de mineralización o unión entre el cartílago calcificado y no calcificado) hasta el inicio de la médula ósea. Sus funciones principales consisten en dar soporte al cartílago articular suprayacente, distribuir la carga mecánica a la diáfisis cortical subyacente, así como absorber la tensión de los impactos mecánicos continuos y nutrir las capas profundas del cartílago hialino, especialmente en el período de crecimiento⁴.

El HS incluye al menos 3 estructuras mineralizadas bien diferenciadas: el cartílago calcificado, un hueso laminar subcondral corticalizado y el hueso subcondral trabecular. El cartílago calcificado junto con el hueso cortical subcondral son conocidos en la bibliografía como placa subcondral^{4,5}. Algunos autores incluyen también un hueso trabecular subarticular cuyos límites no están bien definidos. El espesor del HS varía en función de la especie animal, edad, masa corporal, localización y tipo de articulación. Así, el grosor del HS en el platillo tibial humano puede llegar hasta 2-3 mm en la zona de más carga. El HS está muy vascularizado, aunque la mayoría de los vasos no alcanzan el cartílago calcificado, y excepto en la enfermedad, ninguno penetra en el cartílago hialino⁴. El cartílago calcificado puede aumentar de espesor mediante la osificación endocondral, contribuyendo a la esclerosis subcondral observada en las radiografías. Asimismo, el HS puede incrementar el grosor por aposición directa de hueso (modelado) y aumentar su densidad a través del remodelado óseo, factores ambos que incrementan la densidad aparente de dicha esclerosis subcondral. En condiciones normales, el crecimiento, modelado y remodelado óseos ocurren constantemente a lo largo de la vida, pero su actividad varía en diferentes grados en los 3 tejidos mineralizados, con diferente resultado sobre la masa y geometría del hueso y diferentes consecuencias en la mecánica articular⁵. El contenido mineral y características densitométricas del HS no están bien definidos en la bibliografía. Nosotros hemos determinado el contenido y densidad mineral ósea (DMO) en esta región en un modelo animal, encontrando valores de DMO intermedios entre el hueso trabecular y el cortical⁶.

El proceso de osificación endocondral ocurre a lo largo de la vida, dando lugar en la OA a un avance del *tidemark* con pérdida de su perfil ondulado, duplicidad del frente de mineralización y engrosamiento del cartílago calcificado hasta en un 25% del espesor total del cartílago (en condiciones normales la relación entre ambos suele ser de 10 a 1)⁷. Estos cambios confieren mayor rigidez al cartílago calcificado, lo que conlleva una mayor sobrecarga

Correspondencia: Dr. S. Castañeda Sanz.
Servicio de Reumatología. Hospital de La Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: scastas@tiscali.es

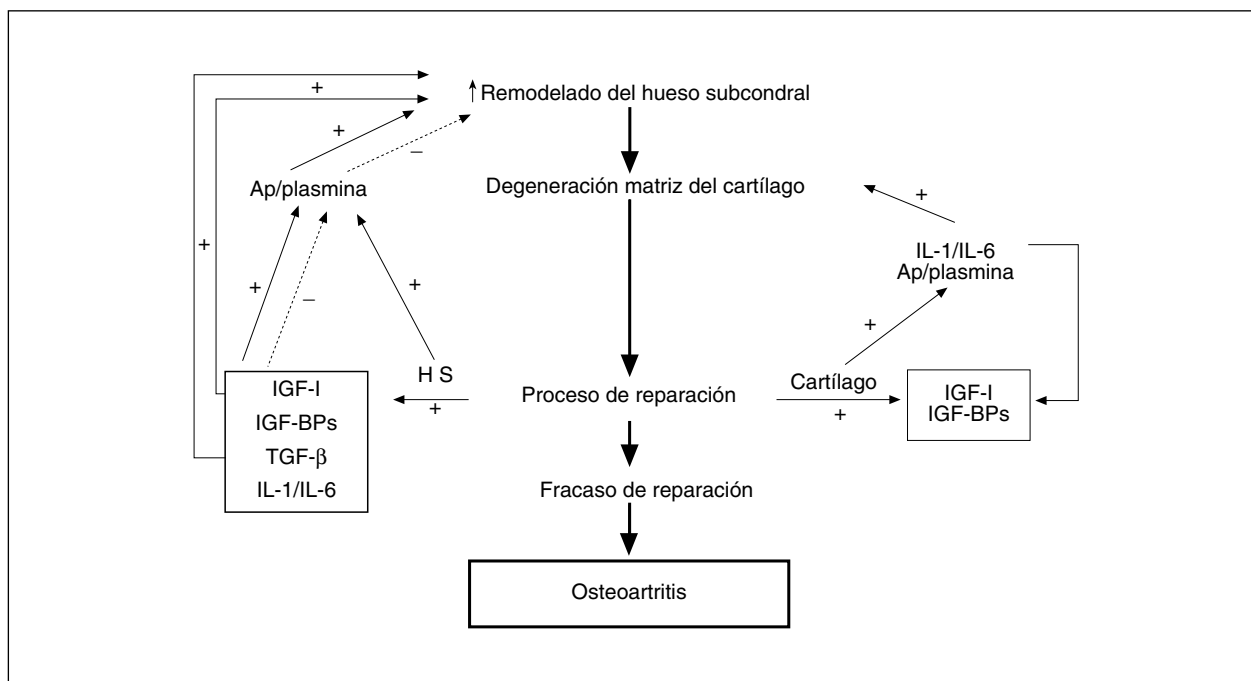


Figura 1. Representación esquemática de los mecanismos involucrados en el remodelado del hueso subcondral OA y posible interacción con el cartílago (reproducida de cita 16). Ap/plasmina: activador del plasminógeno-plasmina; IGF-I: factor de crecimiento insulínico 1; IGF-BP: proteínas de unión al IGF; TGF-β: factor transformador del crecimiento β; IL-1 y 6: interleucinas 1 y 6; HS: hueso subcondral.

del cartílago hialino suprayacente, favoreciendo de esta forma la iniciación y progresión de la OA.

Llegado este punto, conviene matizar que existe una distinción entre densidad ósea aparente, definida como masa ósea/volumen total, y densidad ósea mineral, definida como masa ósea/volumen óseo. Li y Aspden⁸ muestran que, aunque la densidad aparente del HS es significativamente mayor en los pacientes artrósicos que en los individuos normales u osteoporóticos, la densidad mineral es significativamente menor debido a una hipomineralización de dicho tejido. Es esta densidad aparente la que normalmente vemos en las radiografías de los pacientes con artrosis y esclerosis subcondral.

Esto hace plantearnos una cuestión debatida y no resuelta en la literatura acerca de la posible relación existente entre 2 entidades muy prevalentes: artrosis y osteoporosis, y que tendría importantes y evidentes implicaciones terapéuticas.

Hoy día, y aunque existen opiniones contrapuestas, la mayoría de estudios clínicos sugieren una relación inversa entre osteoporosis y OA⁹⁻¹¹. En el estudio Framingham, la DMO de cadera fue el 5-9% mayor en mujeres con OA grado 1-2 que en controles sin OA¹². Esta relación inversa entre artrosis y osteoporosis podría reflejar una diferencia cualitativa en cuanto a la calidad ósea entre ambas. No obstante, existen algunas variables de confusión que podrían explicar *per se* esta misma relación

mutuamente excluyente, como la raza, el sobrepeso y la actividad física¹³. Así, las personas obesas o con excesiva actividad física tendrían mayor riesgo de artrosis a la vez que un incremento de la masa ósea. Existen, además, determinados sesgos de selección en estos estudios clínicos que invalidan o crean cierta incertidumbre respecto a los resultados obtenidos. Así, la mayoría de estos estudios no son aleatorios, en algunos incluso faltan controles pareados apropiados, los tamaños muestrales fueron a veces extremadamente pequeños y el diagnóstico de OA se basaba exclusivamente en la clínica, sin confirmación radiológica en algunos de ellos⁴.

Radín y Rose¹⁴ ya propusieron, hace años, que el incremento en la densidad del HS aumentaría paralelamente la rigidez de dicho tejido. Esto produciría una disminución o pérdida de sus propiedades viscoelásticas, reduciendo su capacidad de amortiguación con la consiguiente sobrecarga del cartílago suprayacente, e iniciándose así un deterioro progresivo del cartílago, como ya hemos comentado¹⁵. Es la base de la teoría biomecánica. Posteriormente y según progresa la artrosis, se iría produciendo una desmineralización y osteoporosis multifactorial que ocasionarían la aparición de microfracturas en el HS y *microcracks* en el cartílago calcificado, cuyo intento reparador potenciaría la angiogénesis con formación e invasión de nuevos vasos que irían penetrando en el cartílago calcificado con au-

mento de su espesor, esclerosis subcondral y progresión de la OA^{4,5}. Esto daría lugar a un hueso y cartílago aún más rígidos, con perpetuación del proceso degenerativo. Este crecimiento vascular iría asociado con la producción de distintos factores angiogénicos que a su vez activarían metaloproteasas (MMP) inactivas que ocasionarán mayor resorción del cartílago y calcificación de la placa subcondral.

De una forma resumida, de los estudios existentes, podríamos concluir que la existencia de osteoporosis podría prevenir o retardar el inicio de la artrosis, pero posteriormente haría empeorar y progresar la enfermedad de manera más evidente.

Recientemente, el grupo de Pelletier¹⁶ ha sugerido una hipótesis interesante que postula un incremento en el remodelado óseo del HS como base patogénica de la artrosis¹⁶. Siguiendo el esquema propuesto por estos autores, un aumento del remodelado óseo subcondral conduciría a un deterioro o pérdida de la matriz extracelular cartilaginosa e iniciaría un intento de reparación estructural por parte tanto del propio cartílago (condrocitos) como del HS subyacente. En este punto crítico, puede ocurrir que los procesos anabólicos y restauradores controlen/reparen el daño establecido, o se vean sobrepasados, dando lugar al desarrollo y progresión de la OA (fig. 1).

La confirmación de esta secuencia de hechos podría tener importantes implicaciones terapéuticas, en un intento de frenar dicho remodelado con fármacos antirresortivos. De hecho, existen estudios observacionales que demuestran la utilidad de los estrógenos para ralentizar la progresión de la OA tras la menopausia, aunque más interés tendrían los bisfosfonatos y algunos antiinflamatorios no esteroideos con capacidad de inhibir la resorción ósea, como luego comentaremos.

Papel de la membrana sinovial en la artrosis

Hasta hace poco se consideraba la afectación del tejido sinovial en la artrosis como mínima y secundaria al daño originado en el cartílago articular. Ahora se sabe que en las fases finales de la OA, la membrana sinovial desarrolla una respuesta inflamatoria que contribuye de manera decisiva en la patogenia y grado de expresividad clínica de la enfermedad^{3,17}. Los cambios morfológicos observados en la sinovial artrósica en las fases avanzadas de la enfermedad muestran proliferación de células mononucleares, incluyendo linfocitos T y en menor grado B activados, hiperplasia sinovial, aumento de la angiogénesis, junto a un incremento de la osteoclastogénesis en las zonas de erosión ósea, muy similares a los encontrados en las artropatías inflamatorias y, en particular, en la artritis reumatoide (AR). También se han descrito diversos grados de sinovitis en los estadios tempranos de la OA¹⁸. De

TABLA 1. Mediadores de inflamación en la artrosis

Proteasas
MMP: collagenasas, gelatinasas, estromelinas
Otras: agreganasas, activador del plasminógeno/plasmina y catepsinas
Citocinas catabólicas y proinflamatorias
IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, MCP-1, quimiocinas
Citocinas reguladoras y antiinflamatorias
IL-4, IL-10, IL-13
Factores condrogénicos y de crecimiento
IGF-1, TGF- β , FGF, PDGF, EGF, BMP
Radicales libres: ON y derivados
Eicosanoides: PGE ₂ y leucotrienos: LTB ₄ , LTC ₄

MMP: metaloproteasas; MCP-1: proteína quimiotáctica para monocitos; IGF-1: factor de crecimiento insulínico 1; TGF- β : factor transformador del crecimiento β ; FGF: factor de crecimiento fibroblástico; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; EGF: factor de crecimiento epidérmico; BMP: proteínas morfogenéticas óseas; ON: óxido nítrico; PGE₂: prostaglandina E₂; LTB₄ y LTC₄: leucotrienos B₄ y C₄.

hecho, la presencia de inflamación sinovial en la OA puede ser de suma importancia en el proceso de cronicidad y autoperpetuación en el deterioro del cartílago articular, dado que la sinovial activada sintetiza y libera al medio múltiples mediadores de inflamación, como proteasas, citocinas catabólicas proinflamatorias, mediadores lipídicos y radicales libres, que intervienen y modulan el metabolismo condrocitario, con un claro predominio de los fenómenos catabólicos^{3,17} (tabla 1). Entre todos los mediadores de inflamación que intervienen en el catabolismo del cartílago articular, cabe destacar el papel de algunas MMP (colagenasas 1 y 3, estromelinas, etc.) y agreganasas, citocinas catabólicas de la familia de la IL-1 (IL-1 α , IL-1 β y IL-1Ra) y el factor de necrosis tumoral (TNF), radicales libres como el óxido nítrico (ON) y eicosanoides como PGE₂ y LTB₄. Posteriormente, se origina un círculo vicioso cerrado que conduce a un mayor deterioro del cartílago, liberación de más mediadores proinflamatorios y destrucción progresiva de la matriz extracelular. En las fases avanzadas de la artrosis, se liberan pequeños fragmentos de colágeno a la cavidad articular, así como microcristales provenientes de la degradación del cartílago, y los que se encuentran más a menudo son los de pirofosfato cálcico y los de hidroxipatita¹⁹. Todos estos fenómenos inducen la síntesis de más citocinas proinflamatorias por parte de fibroblastos y macrófagos, que perpetuarán y abocarán a un proceso irreversible de degeneración del cartílago articular. Por otra parte, la membrana sinovial OA aumentaría también la síntesis de citocinas reguladoras y antiinflamatorias como IL-4, IL-10 e IL-13. Estas citocinas disminuirían la producción de IL-1 β , TNF- α y MMP, inhibirían PGE₂, e incrementarían los valores de TIMP-1 y de IL-1Ra^{20,21}. El tejido sinovial es capaz también de sintetizar IL-6, el importante factor responsable de la destrucción ósea.

Hueso subcondral y membrana sinovial como diana terapéutica en la artrosis

Si tenemos en cuenta la hipótesis expuesta con anterioridad respecto al incremento del remodelado óseo como factor patogénico previo al deterioro inicial del cartílago, parece razonable pensar que los fármacos antirresortivos óseos podrían ser de utilidad. Sin embargo, si la rigidez ósea subcondral fuera el factor patogénico predominante para el desarrollo de OA, probablemente estos fármacos serían perjudiciales, en tanto que aumentan la masa ósea al disminuir el remodelado. Como efecto adicional, y dado que tanto el modelado como el remodelado óseos son responsables de la adaptación geométrica de la articulación a las nuevas condiciones laborales, estos agentes antirresortivos podrían evitar esta nueva adaptación articular con el consecuente efecto deletéreo sobreañadido. No obstante, y a pesar de las consecuencias teóricas adversas, lo cierto es que existen estudios en diversos modelos animales y en humanos que apoyan justo lo contrario, apuntando a los antirresortivos como alternativa de utilidad para el tratamiento de la OA.

Así, el ácido zoledrónico se ha mostrado eficaz para prevenir el daño cartilaginoso en un modelo de OA de rodilla inducida por quimiopapaína en conejos²². Asimismo, se ha visto que el risedronato puede conservar las propiedades biomecánicas ligamentarias en un modelo de OA de rodilla inducida por resección del ligamento cruzado anterior en conejos (XLCA)²³; pero el estudio más consistente es el de Hayami et al²⁴, que demuestra la utilidad del alendronato para prevenir la osteofitosis, evitando la progresión del daño cartilaginoso en ratas. En humanos, el etidronato ha mostrado también un efecto analgésico beneficioso en espondilo y gonartrosis, y el clodronato administrado en inyección intraarticular ha demostrado eficacia para reducir la sinovitis secundaria a OA avanzada al disminuir los valores de PGE₂ dentro de la articulación^{25,26}.

Otro grupo de fármacos que ha mostrado cierta utilidad como antirresortivos y «condroprotectores» son algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como carprofen y los inhibidores duales del sistema COX/LOX. En concreto, y en estudios preliminares, carprofen parece modificar la progresión de la OA experimental²⁷. En un estudio de OA inducida en perros, carprofen reducía el deterioro del cartílago a lo largo del tiempo, a la vez que disminuía la resorción ósea y el número de unidades de remodelado de forma significativa. A nivel bioquímico, se apreciaba una reducción en los valores de IGF-1, factor activador del plasminógeno y una disminución en la producción de TGF-β por los osteoblastos de los animales tratados con carprofen²⁷.

Hoy día se están desarrollando nuevos AINE, entre los que destacan los inhibidores de leucotrienos y

TABLA 2. Mediadores de inflamación como diana terapéutica

Antagonistas/inhibidores citocinas proinflamatorias
IL-1Ra intraarticular
Inhibidores de la ECI o caspasa 1
Receptores solubles de IL-1 y del TNF
Anticuerpos anti-TNF y anti-IL-1
Fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas
Citocinas reguladoras y antiinflamatorias
IL-4, IL-10, IL-13
Factores condrogénicos y de crecimiento
IGF-1, TGF-β
Inhibidores señales intracelulares
Inhibidores de proteincinasas y factores de transcripción
Inhibidores de metaloproteasas
Quelantes de metales pesados, mino y doxiciclina, TIMP
Inhibidores de la apoptosis
Inhibidores de caspasas
Radicales libres y COX-2
Inhibidores de la síntesis de ON
Eicosanoides
Inhibidores de PGE ₂ y leucotrienos

IL-1Ra: antagonista del receptor de IL-1; ECI: enzima de conversión de IL-1; IGF-I: factor de crecimiento insulínico 1; TGF-β: factor transformador del crecimiento β; TIMP: inhibidores tisulares de las metaloproteasas; ON: óxido nítrico.

los inhibidores duales del sistema COX/LOX, entre los que licofelona ocupa un lugar destacado²⁸. En el HS de modelos caninos de artrosis provocada por sección del LCA, licofelona ha mostrado un claro efecto antirresortivo, reduciendo además los valores de metaloproteasa 13 y catépsina K, lo que podría interpretarse como «efecto condroprotector antiartrosico», aunque harían falta más estudios que confirmen estos datos preliminares²⁹.

Teniendo en cuenta los hallazgos comentados en la membrana sinovial, no vamos a insistir en la importancia de ésta como diana terapéutica en la artrosis. En la sinovial, los hallazgos de un gran número de estudios indican que el objetivo más interesante e inmediato sería bloquear el efecto de las citocinas catabólicas más relevantes en la patogenia de la OA e incrementar o potenciar los antagonistas de los receptores de dichas citocinas. A continuación, detallaremos algunas de las estrategias más prometedoras en el tratamiento de la OA en la sinovial (tabla 2):

– *Inflamación y citocinas.* Dado que la IL-1β, amén de otras citocinas y mediadores inflamatorios (TNF, óxido nítrico, etc.), tiene un papel patogénico relevante o central en la progresión de la OA, parece razonable utilizar agentes que inactiven su actividad biológica³⁰⁻³². Así, uno puede reducir su actividad celular mediante la utilización de antagonistas del receptor de IL-1 o mediante el empleo de sus receptores solubles³³. Las acciones de esta familia de citocinas pueden también reducirse bloqueando algunos de los mecanismos de señalización intracelular^{34,35}. Varios estudios *in vitro* han demostrado que IL-1Ra es capaz de reducir

varios de los procesos catabólicos dependientes de IL-1. Asimismo, la inyección intraarticular de IL-1Ra parece reducir la progresión de la OA en modelos animales³⁶. Recientemente, existen datos que muestran que la transfección del gen de IL-1Ra a rodillas artrósicas de perros y conejos, reduce la progresión de las lesiones artrósicas^{37,38}. Otra interesante diana para inactivar el sistema de IL-1 es mediante la inhibición de la ECI, enzima de conversión de IL-1 β o caspasa-1. Como es sabido, la ECI transforma la proforma inactiva de IL-1 en su forma activa madura. Esto aportaría una base racional para la utilización de inhibidores de la ECI en el tratamiento de la OA³⁹. Hoy día existen estudios que emplean este tipo de inhibidores por vía oral en pacientes con AR, con resultados esperanzadores. Existen también estudios que prueban la utilización de los distintos receptores solubles de IL-1 y TNF- α . Otra alternativa terapéutica sería la utilización de citocinas reguladoras antiinflamatorias, como IL-4, IL-10 e IL-13.

– *Mecanismos de señalización intracelular*. Otra forma de actuación para contrarrestar los efectos catabólicos de las citocinas proinflamatorias incluye la inhibición de los mecanismos de señalización intracelular en la cascada de las proteincinasas o de los factores de transcripción nuclear. Así, el inhibidor selectivo de P38 ha mostrado reducir la progresión estructural en un modelo de artritis inflamatoria en ratas⁴⁰. Del mismo modo, la inhibición selectiva de ERK 1/2 por vía oral podría reducir la progresión de OA en un modelo experimental en conejos, al disminuir la síntesis de MMP⁴¹. Asimismo, existen interesantes estudios que intentan bloquear la unión nuclear de los factores de transcripción como NF- κ B y AP-1⁴².

– *Metaloproteasas*. La inhibición de las MMP podría considerarse el punto central en el tratamiento de la OA, incluso hasta poder considerar como verdaderos fármacos modificadores de OA a los fármacos que actúan a este nivel. En este sentido, habría que incluir determinados inhibidores químicos, como los quelantes de metales pesados v.gr.: cinc y calcio, o las tetraciclinas (mino y doxiciclina). Sin embargo, este modo de actuación no está exento de frecuentes efectos adversos, que obligan a investigar inhibidores selectivos de MMP específicas.

– *Radicales libres y COX-2*. El ON y sus subproductos son capaces de inducir no sólo inflamación local, sino también daño y destrucción tisular a través de múltiples mecanismos⁴³. En primer lugar, el ON induce muerte condrocitaria por apoptosis⁴⁴. También pueden estimular la síntesis y actividad de diversas MMP e inhibe la síntesis de colágeno y proteoglicanos^{32,33}. El ON es, además, capaz de incrementar la actividad de la COX-2 y secundariamente la respuesta inflamatoria⁴⁵. Inhibir la producción y exceso del ON se ha convertido, por tanto, en uno de los principales objetivos en el tratamien-

to sintomático y modificador de la OA. Un estudio reciente muestra la utilidad como modificador de enfermedad de un inhibidor específico de la ON sintetasa administrado oralmente en un modelo de artrosis en perros⁴⁵. Asimismo, la inhibición selectiva de COX-2 bloquea la apoptosis inducida por ON⁴⁶. Ya hemos comentado también la utilidad de los inhibidores de los leucotrienos para frenar la progresión de la enfermedad OA.

Como conclusión, podríamos decir que la OA constituye un apasionante campo en expansión para la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos. El hueso subcondral y la sinovial representan 2 estructuras fundamentales en la patogenia de la enfermedad, por lo que también constituyen interesantes dianas a la hora de explorar y diseñar nuevos agentes eficaces como modificadores de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Brandt K, Lohmander LS, Doherty M. Pathogenesis of osteoarthritis: the concept of osteoarthritis as failure of the diarthrodial joint. En: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editores. Osteoarthritis. Oxford, UK: Oxford University Press; 1998. p. 70-4.
2. López Armada MJ, Blanco García FJ. Fisiopatología de la artrosis. En: Batlle-Gualda E, Benito P, Blanco FJ, Martín E, editores. Manual SER de la artrosis. Madrid: IM&C; 2002. p. 77-100.
3. López Armada MJ, Carames B, Cillero-Pastor B, Blanco García FJ. Fisiopatología de la artrosis: ¿cuál es la actualidad? Rev Esp Reumatol. 2004;31:379-93.
4. Burr DB. Subchondral bone. En: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editores. Osteoarthritis. Oxford, UK: Oxford University Press; 1998. p. 144-56.
5. Burr DB. Anatomy and physiology of the mineralized tissues: role in the pathogenesis of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12:S20-S30.
6. Castañeda S, Largo R, Calvo E, Rodríguez F, Marcos ME, Díaz Curiel, et al. Bone mineral measurements of subchondral and trabecular bone in healthy and osteoporotic rabbits. Skeletal Radiol. En prensa 2005.
7. Burr DB, Schaffler MB. The involvement of subchondral mineralized tissues in osteoarthritis: quantitative microscopic evidence. Microsc Res Tech. 1997;37:343-57.
8. Li B, Aspden RM. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. J Bone Miner Res. 1997;12:614-51.
9. Dequeker J. The relationship between osteoporosis and osteoarthritis. Clin Rheum Dis. 1985;11:271-96.
10. Pogrand H, Rutenberg M, Makin M, Robin G, Menczel J, Steinberg R. Osteoarthritis of the hip joint and osteoporosis: a radiological study in a random population sample in Jerusalem. Clin Orthop Rel Res. 1982;164:130-5.
11. Verstraeten A, Van Ermen H, Haghebaert G, Nijs J, Geusens P, Dequeker J. Osteoarthritis retards the development of osteoporosis. Clin Orthop Rel Res. 1991;264:169-77.
12. Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, Levy D, Felson DT. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study. Arthritis Rheum. 1993; 36:1671-80.
13. Felson DT. Epidemiology of osteoarthritis. En: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editores. Osteoarthritis. Oxford, UK: Oxford University Press; 1998. p. 13-22.

14. Radin EL, Paul IL, Rose RM. Mechanical factors in osteoarthritis. *Lancet*. 1972;519-22.
15. Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop Rel Res*. 1986;213:34-40.
16. Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y, editors. *Osteoarthritis: clinical and experimental aspects*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 1999. p. 156-87.
17. Van den Berg WB, Van der Kraan PM, Van Beuningen HM. Synovial mediators of cartilage damage and repair in OA. En: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. *Osteoarthritis*. Oxford, UK: Oxford University Press; 1998. p. 157-67.
18. Smith MD, Triantafyllou S, Parker A, Youssef PP, Coleman P. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1997;24:365-71.
19. Schumacher HR Jr. Synovial inflammation, crystals and osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1995;43:101-3.
20. Alaaeddine N, Di Battista JA, Pelletier JP, Kiansa K, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Differential effects of IL-8, LIF (pro-inflammatory) and IL-11 (anti-inflammatory) on tnf-alpha-induced PGE(2) release and on signalling pathways in human OA synovial fibroblasts. *Cytokine*. 1999;11:1020-30.
21. Jovanovic D, Pelletier JP, Alaaeddine N, Mineau F, Geng C, Ranger P, et al. Effect of IL-13 on cytokines, cytokine receptors and inhibitors on human osteoarthritic synovium and synovial fibroblasts. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6:40-9.
22. Muehleman C, Green J, Williams JM, Kuettner KE, Thonar EJ, Sumner DR. The effect of bone remodeling inhibition by zoledronic acid in an animal model of cartilage matrix damage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10:226-33.
23. Doschak MR, Wohl GR, Hanley DA, Bray RC, Zernicke RF. Antiresorptive therapy conserves some periarticular bone and ligament mechanical properties after anterior cruciate ligament disruption in the rabbit knee. *J Orthop Res*. 2004;22:942-8.
24. Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA, McLane J, Bone A, Destefano J, et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1193-206.
25. Fujita T, Fujii Y, Okada SF, Miyauchi A, Takagi Y. Analgesic effect of etidronate on degenerative joint disease. *J Bone Miner Metab*. 2001;19:251-6.
26. Cocco R, Tofi C, Fioravanti A, Nerucci F, Nannipieri F, Zampieri A, et al. Effects of clodronate on synovial fluid levels of some inflammatory mediators, after intra-articular administration to patients with synovitis secondary to knee osteoarthritis. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1999;75:71-6.
27. Pelletier JP, Lajeunesse D, Jovanovic DV, Lascau-Coman V, Jolicoeur FC, Hilal G, et al. Carprofen simultaneously reduces progression of morphological changes in cartilage and subchondral bone in experimental dog osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:2893-902.
28. Arboleya L. Inhibidores de los leucotrienos: los nuevos antiinflamatorios en el tratamiento de la artrosis. *Rev Esp Reumatol*. 2004;31:451-2.
29. Pelletier JP, Boileau C, Brunet J, Boily M, Lajeunesse D, Reboul P, et al. The inhibition of subchondral bone resorption in the early phase of experimental dog osteoarthritis by lico-felone is associated with a reduction in the synthesis of MMP-13 and cathepsin K. *Bone*. 2004;34:27-38.
30. Van de Loo FAJ, Joosten LA, Van Lent PL, Arntz OJ, Van den Berg WB. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction. Effect of in situ blocking in murine antigen and zymosan induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:164-72.
31. Plows D, Probert L, Georgopoulos S, Alexopoulou L, Kollias G. The role of tumor necrosis factor (TNF) in arthritis: studies in transgenic mice. *Rheumatol Eur*. 1995; Suppl 2:51-4.
32. Amin AR, Abramson SB. The role of nitric oxide in articular cartilage breakdown in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10:263-8.
33. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1237-47.
34. Firestein GS, Manning AM. Signal transduction and transcription factors in rheumatic disease. *Arthritis Rheum*. 1999;42:609-21.
35. Dhillon AS, Kolch W. Untying the regulation of the Raf-1 kinase. *Arch Biochem Biophys*. 2002;404:3-9.
36. Caron JP, Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Tardif G, Mineau F, Geng C, et al. Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis: suppression of collagenase-1 expression. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1535-44.
37. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Gene therapy for osteoarthritis: new perspectives for the twenty-first century. *Clin Orthop*. 2000;379 Suppl:S262-72.
38. Pelletier JP, Caron JP, Evans CH, Robbins PD, Georgescu HI, Jovanovic D, et al. *In vivo* suppression of early experimental osteoarthritis by IL-1Ra using gene therapy. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1012-9.
39. Saha N, Moldovan F, Tardif G, Pelletier JP, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Interleukin-1 β -converting enzyme/Caspase-1 in human osteoarthritis tissues: localization and role in the maturation of IL-1 β and IL-18. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1577-87.
40. Badger AM, Griswold DE, Kapadia R, Blake S, Swift BA, Hoffman SJ, et al. Disease-modifying activity of SB-242235, a selective inhibitor of p38 mitogen-activated protein kinase, in rat adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:175-83.
41. Pelletier JP, Moldovan F, Fernandes JC, Schrier D, Flory C, Martel-Pelletier J. *In vivo* selective inhibition of ERK 1/2 in rabbit experimental osteoarthritis is associated with a reduction in the progression of articular tissue structural changes and metalloproteinase inhibition. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: S305.
42. Fahmi H, Di Battista JA, Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, Martel-Pelletier J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit interleukin-1beta-induced nitric oxide and matrix metalloproteinase 13 production in human chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 2001;44:595-607.
43. Pelletier JP, Jovanovic D, Fernandes JC, Manning PT, Connor JR, Currie MG, et al. Reduced progression of experimental osteoarthritis *in vivo* by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1275-86.
44. Blanco FJ, Ochs RL, SchwarzH, Lotz M. Chondrocyte apoptosis induced by nitric oxide. *Am J Pathol*. 1995;146:75-85.
45. Pelletier JP, Lascau-Coman V, Jovanovic D, Fernández JC, Mannig P, Curie MG, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental osteoarthritis is associated with reduction in tissue levels of catabolic factors. *J Rheumatol*. 1999;26:2002-14.
46. Notoya K, Jovanovic DV, Reboul P, Martel-Pelletier J, Mineau F, Pelletier JP. The induction of cell death in human osteoarthritis chondrocytes by nitric oxide is related to the production of prostaglandin E2 via the induction of cyclooxygenase-2. *J Immunol*. 2000;165:3402-10.