IMPORTÂNCIA DO OSSO SUBCONDRAL E DA MEMBRANA SINOVIAL NA PATOGENIA E NO TRATAMENTO DA OSTEOARTROSE

S. Castañeda Sanz
J. Bruges-Armas
G. Herrero-Beaumont

Hospital de la Princesa, Madrid.
Hospital de Santo Espírito de Angra do Heroísmo, Açores.
Fundación Jiménez Díaz, Madrid

RESUMO

A osteoartrose (OA) é uma das doenças músculo-esqueléticas mais prevalentes e é causada por um desequilíbrio na homeostasia do condrócito. Apesar do condrócito ser considerado o elemento chave na manutenção da homeostasia da cartilagem, outras estruturas como o osso subcondral e a membrana sinovial estão também envolvidos no desenvolvimento e progressão da OA. De facto, a OA é considerada um exemplo da falência global das estruturas articulares. Neste artigo, faremos a revisão do papel do osso subcondral e da membrana sinovial na patogénese da OA e de quais as possíveis implicações terapêuticas decorrentes desta relação.

Palavras-Chave: Osteoartrose; Osso subcondral; Membrana sinovial; Condroprotecção.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is one of the most prevalent diseases of the musculoskeletal system, and it is caused by an unbalance in chondrocyte homeostasis. Although the chondrocyte is considered the key element in the maintenance of cartilage homeostasis, other structures like subchondral bone and synovial membrane are also involved in the development and progression of OA. In fact, OA is considered an example of a global failure of joint structures. In this paper, we will review the role of subchondral bone and synovium in the pathogenesis of OA, as well as their possible therapeutic implications.

Keywords: Osteoarthritis; Subchondral bone; Synovial membrane; Chondroprotection.

IMPORTÂNCIA DO OSSO SUBCONDRAL E DA MEMBRANA SINOVIAL NA PATOGENIA E NO TRATAMENTO DA OSTEOARTROSE

S. Castañeda Sanz*, J. Bruges-Armas**, G. Herrero-Beaumont***

A osteoartrose (OA) é um processo de evolução irreversível que resulta de um desequilíbrio na homeostasia condrocitária. Como consequência, existe desigualdade entre degradação e síntese dos distintos componentes da matriz extracelular (MEC), com claro predomínio dos processos catabólicos. Se bem que o condrócito seja o elemento central na manutenção da referida homeostasia, outras estruturas participam também no início e progressão da OA. De facto, fala-se hoje da OA como uma falência ou insuficiência articular global – por comparação com outros órgãos – em que participam todas as estruturas articulares, desde a cartilagem até aos tendões, cápsula e ligamentos, tendo especial importância a interacção entre três elementos: cartilagem hialina, osso subcondral e membrana sinovial, esta última especialmente nas fases mais avançadas.[1-3] Nesta revisão vamo-nos centrar no papel que tanto a membrana sinovial como o osso subcondral desempenham na patogenia da OA, assim como as suas possíveis implicações terapêuticas.

Osso subcondral

O osso subcondral (OS) é o tecido subarticular mineralizado que se estende desde o *tidemark* (frente de mineralização ou união entre a cartilagem calcificada e a não calcificada) até ao início da medula óssea. As suas funções principais consistem em dar suporte à cartilagem articular suprajacente, distribuir a carga mecânica na diáfise cortical subjacente, absorver a tensão contínua dos impactos mecânicos e alimentar as camadas profundas da cartilagem hialina, especialmente no período do crescimento.[4]

O OS inclui pelo menos três estruturas bem diferenciadas: a cartilagem calcificada, o osso lamelar cortical e o osso subcondral trabecular. As duas primeiras são conhecidas na literatura como placa subcondral. Alguns autores consideram também a existência de um osso trabecular subarticular, em continuidade com o OS trabecular, cujos limites não estão bem definidos.[4-5] A espessura do OS varia em função da espécie animal, idade, massa corporal, localização e tipo de articulação. Assim, a espessura do OS ao nível do prato tibial humano pode chegar aos 2-3 mm na zona de maior carga. O OS é muito vascularizado, ainda que a maioria dos vasos não alcancem a cartilagem calcificada e, exceptuando situações de doença, nenhum penetra na cartilagem hialina.[4] A cartilagem calcificada pode aumentar de espessura por ossificação endocondral, contribuindo para a esclerose observada nas radiografias de doentes com OA. Desta forma, o OS pode aumentar a sua espessura por aposição directa de osso (modelação óssea) e/ou aumentar a sua densidade através da remodelação óssea, contribuindo ambos os factores para o aumento da «densidade aparente» desta zona do osso. Em condições fisiológicas, o crescimento, modelação e remodelação óssea ocorrem constantemente ao longo da vida, embora a sua actividade seja diferente nos três tecidos mineralizados mencionados, com diferente resultado sobre a massa, geometria e mecânica articular[5] (Quadro I). O conteúdo mineral e as características densitométricas do OS não estão bem estudados. Recentemente, o nosso grupo identificou o conteúdo e densidade mineral óssea (DMO) nesta região anatómica, num modelo animal, encontrando valores de DMO intermédios entre o osso trabecular e o cortical.[6]

O processo de ossificação endocondral ocorre normalmente ao longo de toda a vida, dando lugar na OA ao avanço e perda de ondulação do *tidemark*, à duplicidade da frente de mineralização e ao aumento de espessura da cartilagem calcificada, que pode atingir até 25% da espessura total da cartilagem (em condições normais a relação entre ambos costuma ser de 10 para 1).[7] Estas alterações

*Staff de Reumatologia. Serviço de Reumatologia. Hospital de la Princesa. Madrid
**Director do Serviço Especializado de Epidemiologia e Biologia Molecular (SEEBMO), Hospital de Santo Espírito de Angra do Heroísmo. Açores
***Serviço de Reumatologia. Chefe da Unidade de Investigação Osteoarticular. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Quadro I. Adaptação biomecânica dos diferentes componentes mineralizados do osso subcondral (modificado da referência 5).

Compartimento ósseo	Tipo de adaptação	Mecanismo predominante	Consequência biomecânica
Cartilagem calcificada	Crescimento	Formação de osso	Aumento da massa óssea
Placa subcondral corticalizada	Modelação óssea	Activação – Formação/ Activação – Reabsorção	Aumento da massa óssea + alteração da forma / geometria
Osso subcondral trabecular	Remodelação óssea	Activação – Reabsorção – Formação	Manutenção da forma e massa ósseas

Enquanto no osso subcondral trabecular, os mecanismos de activação, reabsorção e formação se sucedem de forma coordenada e sequencial, esta sucessão não ocorre a nível da placa subcondral corticalizada, onde a formação e reabsorção ósseas estão habitualmente descoordenadas.

conferem maior rigidez à cartilagem calcificada e maior sobrecarga à cartilagem suprajacente, o que favorece o desenvolvimento da OA.

Contudo, e se bem que a densidade aparente do OS seja significativamente maior nos doentes artrósicos do que nos indivíduos normais ou osteoporóticos, a densidade mineral óssea real é significativamente menor devido a uma deficiente mineralização do referido tecido.[8] É esta densidade aparente a que normalmente vemos nas radiografias dos doentes com artrose e esclerose subcondral.

Existe uma controvérsia não resolvida sobre a relação entre duas entidades de elevada prevalência: OA e osteoporose (OP), e que tem importantes e evidentes implicações terapêuticas.

Hoje em dia, a maior parte dos estudos clínicos sugere uma relação inversa entre OA e OP.[9-11] No estudo Framingham, a DMO da anca foi 5-9% mais elevada em mulheres com OA grau 1-2 do que em controlos sem OA.[12] Esta relação inversa entre OA e OP poderia reflectir uma diferença de qualidade óssea entre ambas as entidades. Existem, porém, algumas variáveis confundentes que podem explicar *per se* esta relação de mútua exclusão.[13] Existem ainda, em alguns destes estudos clínicos, viés de selecção que invalidam ou criam incertezas relativamente aos resultados esperados. Assim, a maioria destes estudos não foram aleatorizados de forma adequada, em alguns faltam inclusivamente os controlos emparelhados adequados, os tamanhos das amostras são por vezes extremamente pequenos e o diagnóstico de OA estabelece-se de forma incorrecta, baseado exclusivamente na clínica e sem confirmação radiológica em alguns deles.[4]

Radin e Rose propuseram uma teoria biomecânica, segundo a qual um aumento na densidade óssea do OS aumentaria paralelamente a rigidez do referido tecido.[14] Isto provocaria uma diminuição das suas propriedades viscoelásticas e reduziria a sua capacidade de amortizar as cargas com a consequente sobrecarga e deterioração da cartilagem suprajacente.[15] Posteriormente, e à medida que a OA progride, produz-se OP sub-articular multifactorial, que ocasiona o aparecimento de microfracturas no OS e microfissuras na cartilagem calcificada, cuja intenção reparadora potencia a angiogénese, com formação e invasão de novos vasos que penetram ao nível da cartilagem calcificada, contribuindo para o aumento da sua espessura, esclerose subcondral e progressão da OA.[4-5] Este crescimento vascular ocasiona um aumento na produção de factores angiogénicos, que activam metaloproteinases (MMPs), as quais irão causar maior reabsorção da cartilagem e calcificação da placa subcondral. Todos estes fenómenos originam um osso e cartilagem ainda mais rígidos, com perpetuação do processo degenerativo.

Resumidamente, poderíamos concluir dos estudos existentes, que a presença de OP poderia prevenir ou retardar o início da OA, porém, posteriormente, teria o efeito contrário, aumentando de forma evidente a progressão da doença.

Recentemente, o grupo de Pelletier sugeriu uma hipótese interessante que postula o aumento na remodelação óssea do OS como base patogénica da OA.[16] Segundo estes autores, um aumento na remodelação óssea subcondral conduziria à deterioração ou perda da MEC da cartilagem e iniciaria uma tentativa de reparação estrutural, quer por

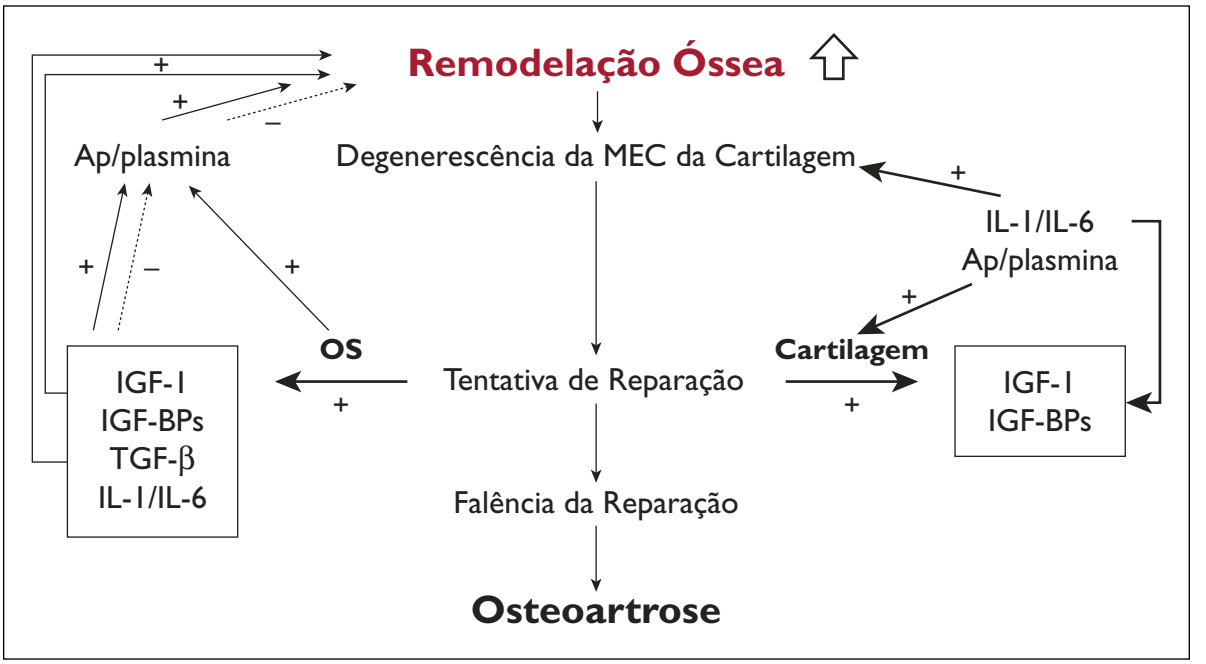

Figura 1. Representação esquemática dos mecanismos envolvidos na remodelação do osso subcondral artrósico e possível interacção com a cartilagem (reproduzido da referência 16).

MEC: matriz extracelular da cartilagem; Ap/plasmina: activador do plasminogénio-plasmina; IGF-1: factor de crescimento insulínico 1; IGF--BPs: proteínas de união ao IGF-1; TGF-β: factor transformador do crescimento β; IL-1 e 6: interleucinas 1 e 6; OS: osso subcondral.

parte da própria cartilagem (condrócitos), quer do OS subjacente. Neste ponto crítico pode ocorrer uma de duas situações: os processos anabólicos e reparadores corrigem o dano estabelecido ou, se o ponto crítico for ultrapassado, aumentam a destruição articular e a progressão da OA (Figura 1).

A confirmação desta sequência de factos tem importantes implicações terapêuticas, já que se coloca a possibilidade da utilização de fármacos anti- reabsortivos com a intenção de frenar a remodelação óssea. De facto, existem estudos observacionais e em experimentação animal que demonstram a utilidade dos estrogéneos como redutores da velocidade de progressão da OA após a menopausa,[17-20] ainda que tivesse mais interesse a utilização de bifosfonatos e alguns anti-inflamatórios não esteroides com capacidade de inibir a reabsorção óssea, como explicaremos de seguida.

Papel da membrana sinovial na osteoartrose

Até há relativamente pouco tempo considerava--se que a participação da membrana sinovial na OA era mínima, secundária e apenas nas fases tardias.[18] Porém, existe sinovite nos estádios precoces da OA.[19] De facto, a participação da membrana si-

Quadro II. Mediadores de inflamação na artrose

- **Proteases:**
  MMPs: colagenases; gelatinases; estromelisinas
  Outras: agrecanases; activador do plasminogéneo/ /plasmina e catepsinas.
- **Citocinas catabólicas e pró-inflamatórias:**
  IL-1α; IL-1β; TNF-α; IL-6; IL-8; IL-17; IL-18; MCP-1; quimocinas.
- **Citocinas reguladoras:**
  IL-4 ; IL-10 ; IL-13.
- **Factores condrogénicos e de crescimento:**
  IGF-1; TGF-β; FGF; PDGF; EGF; BMPs.
- **Radicais livres:** ON e derivados.
- **Eucosanóides:** PGE2 e leucotrienos: LTB4; LTC4.

MMPs: metaloproteinases; IL: interleucinas; TNF: factor de necrose tumoral; MCP-1: proteína quimiotática para os monócitos; IGF-1: factor de crescimento insulínico 1; TGF-β: factor transformador do crescimento β; FGF: factor de crescimento fibroblástico; PDGF: factor de crescimento plaquetar; EGF: factor de crescimento epidérmico; BMPs: proteínas ósseas morfogénicas; ON: óxido nítrico; PGE2: prostaglandina E2; LTB4 e LTC4: leucotrienos B4 e C4

novial na OA pode ser de extrema importância no processo de cronicidade e na perpetuação da lesão articular, já que a membrana sinovial activada sintetiza e liberta múltiplos mediadores de inflamação, como proteases, citocinas pró-inflamatórias, mediadores lipídicos e radicais livres que modulam o metabolismo condrocitário com claro predomínio dos fenómenos catabólicos[3,21] (Quadro II). Entre os mediadores da inflamação que intervêm no catabolismo articular, cabe destacar o papel de algumas MMPs (colagenases 1 e 3, estromielisinas, etc.), agrecanases, citocinas catabólicas da família da interleucina (IL) -1 (IL-1α, IL-1β) e do factor de necrose tumoral (TNF), radicais livres como o monóxido de azoto (NO) e eicosanoides como a prostaglandina (PG) E2 e leucotrieno (LT) B4. Origina-se, assim, um ciclo vicioso com maior degradação da cartilagem, libertação de mais mediadores pró-inflamatórios e destruição progressiva da MEC.

As mudanças morfológicas observadas na membrana sinovial artrósica nas fases avançadas da doença mostram proliferação de células mononucleares, incluindo linfócitos activados (T, e em menor grau, B), hiperplasia sinovial, aumento da angiogénese e da osteoclastogénese nas zonas de erosão óssea, muito semelhantes aos encontrados nas artropatias inflamatórias, e em particular na artrite reumatóide. Nestas fases avançadas, libertam-se pequenos fragmentos de colagéneo na cavidade articular, assim como microcristais provenientes da degradação da cartilagem, sendo identificados mais frequentemente os de pirofosfato de cálcio e os de hidroxiapatite de cálcio.[23] Todos estes fenómenos induzem maior síntese de citocinas inflamatórias pelos fibroblastos e macrófagos, que perpetuam e conduzem a um processo irreversível de degenerescência da cartilagem. O tecido sinovial é também capaz de sintetizar IL-6, um factor relevante na inflamação e consequente destruição óssea. Por outro lado, a membrana sinovial da OA aumenta também a síntese de citocinas reguladoras e anti-inflamatórias como IL-4, IL-10 e IL-13. Estas citocinas diminuem a produção de IL-1β, TNF-α e MMPs, inibem a PGE2, e aumentam os níveis de TIMP-1 e de IL-1Ra.[24-25] Nas fases finais da OA, a membrana sinovial desenvolve uma resposta inflamatória que contribui de forma decisiva para a patogenia e expressão clínica da doença.

Osso subcondral e membrana sinovial como alvos terapêuticos na OA

Se tivermos em conta a hipótese anteriormente exposta em relação ao possível papel patogénico que a remodelação óssea poderia desempenhar nas fases precoces da OA, parece razoável pensar que os fármacos anti-reabsortivos poderiam ser de grande utilidade. Contudo, se a rigidez óssea subcondral fosse o factor patogénico predominante, estes fármacos seriam provavelmente prejudiciais. Como efeito adicional, e porque quer a modelação como a remodelação óssea são responsáveis pela adaptação geométrica da articulação às novas condições mecânicas, os agentes anti-reabsortivos poderiam ter um efeito deletério adicional. Não obstante, e apesar destas consequências teóricas adversas, existem estudos em diversos modelos animais e em humanos que confirmam a utilidade dos fármacos anti-reabsortivos como alternativa eficaz no tratamento da OA.

Assim, demonstrou-se que o ácido zoledrónico previne a lesão na cartilagem num modelo de OA do joelho induzida por quimiopapaína em coelhos.[26] O risedronato parece desempenhar um efeito protector sobre as propriedades biomecânicas num modelo de OA do joelho induzido pela ressecção do ligamento cruzado anterior (LCA) em coelhos;[27] porém o estudo mais consistente é o que demonstra a utilidade do alendronato de sódio para prevenir a osteofitose e progressão da lesão cartilagínea em ratos (Hayami et al.).[28] Nos humanos, o etidronato mostrou também um efeito analgésico na espondilartrose e na gonartrose.[29] Finalmente, o clodronato, administrado por via intra-articular, demonstrou eficácia na redução da sinovite secundária à OA avançada, ao diminuir os níveis de PGE2 intra-articular.[30]

Outros fármacos que demonstraram eficácia como anti-reabsortivos e «condroprotectores» são alguns anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como o carprofeno e os inibidores do sistema ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase (COX/LOX). Concretamente, o carprofeno reduz a deterioração da cartilagem ao longo do tempo, bem como diminui a reabsorção óssea e o número de unidades de remodelação de forma significativa. A nível bioquímico, observa-se uma redução nos níveis de IGF-1, do factor activador do plasminogénio e uma diminuição na produção de TGF-β pelos osteoblastos.[31]

Hoje em dia estão a ser desenvolvidos novos AINEs, entre os quais se destacam os inibidores dos leucotrienos e os inibidores do sistema COX/LOX, de que é exemplo a licofelona.[32] Num modelo experimental de artrose provocada pela secção do

LCA em cães, a licofelona demonstrou um evidente efeito anti-reabsortivo no OS, reduzindo também os níveis da MMP 13 e da catepsina κ, o que poderia interpretar-se como «efeito condroprotector», se bem que façam falta mais estudos que confirmem estes dados preliminares.[33]

Na membrana sinovial, os resultados de um grande número de estudos indicam que o objectivo mais interessante e imediato seria bloquear o efeito das citocinas catabólicas mais relevantes na patogenia da OA e aumentar ou potenciar os antagonistas dos receptores das ditas citocinas (Quadro III). De seguida detalharemos algumas das estratégias mais prometedoras no tratamento da OA a nível da membrana sinovial:

1. **Inflamação e citocinas:** Porque a IL-1β tem um papel patogénico relevante na progressão da OA, parece razoável utilizar agentes que inactivem a sua actividade biológica.[34-36] Assim, pode-se reduzir a sua actividade a nível celular mediante a utilização de antagonistas do receptor da IL-1 ou através da utilização dos seus receptores solúveis.[37] As acções da IL-1 podem também bloquear-se interferindo com os seus mecanismos de sinalização intracelular.[38-39] Vários estudos *in vitro* demonstraram que o IL-1Ra reduz vários processos catabólicos dependentes da IL-1. A administração intra-articular de IL-1Ra parece diminuir a progressão da OA em modelos animais.[40] Recentemente, comprovou-se que a transfecção do gene do IL-1Ra em joelhos artrósicos de cães e coelhos, reduz a progressão das lesões artrósicas.[41-42] Outra forma de inactivar o sistema IL-1 é através da inibição da enzima de conversão da IL-1β ou caspase-1 (ECI). Como é sabido, a ECI transforma a pró-forma inactiva de IL-1 na sua forma activa madura, admitindo-se, por isso, a possibilidade da utilização dos inibidores da ECI no tratamento da OA.[43] Por esse motivo, foram utilizados inibidores da ECI por via oral com resultados preliminares promissores em doentes com artrite reumatóide (resultados não publicados). Existem também trabalhos que mostram a utilidade dos receptores solúveis da IL-1 e do TNF-α. Outra alternativa terapêutica seria a utilização de citocinas reguladoras anti-inflamatórias como as IL-4, IL-10 e IL-13.
2. **Mecanismos de sinalização intracelular:** Outra forma de contrariar os efeitos catabólicos das citocinas pró-inflamatórias inclui a inibição dos seus mecanismos de sinalização intracelular ao nível das cinases proteicas ou dos factores de transcrição celular. Assim, o inibidor selectivo do P38 reduz a progressão estrutural num modelo de artrite em ratos.[44] A inibição selectiva do ERK 1/2 por via oral poderia reduzir a progressão da OA num modelo experimental de coelhos, ao diminuir a síntese de MMPs.[45] Existem também trabalhos nos quais o bloqueio foi efectuado ao nível da união nuclear dos factores de transcrição como nos casos do NF-κ B e do AP-1.[46]
3. **Metaloproteinases:** Constituem uma via final comum implicada directamente na deterioração e destruição da cartilagem, pelo que a sua inibição se poderia considerar essencial no tratamento da OA. Alguns autores consideram os

Quadro III. Mediadores de inflamação como alvo terapêutico na artrose

- **Antagonistas / inibidores das citocinas pró-inflamatórias:**
  IL-1Ra intra-articular.
  Inibidores da ECI ou caspase 1.
  Receptores solúveis da IL-1 e do TNF.
  Anticorpos anti-TNF e anti-IL-1.
- **Citocinas reguladoras e anti-inflamatórias:**
  IL-4; IL-10; IL-13.
- **Factores condrogénicos e de crescimento:**
  IGF-1 e TGF-β.
- **Inibidores de sinalização intracelular:**
  Inibidores das quinases e dos factores de transcrição nuclear.
- **Inibidores das metaloproteinases:**
  Quelantes de metais pesados; minociclina e doxiciclina; TIMPs.
- **Inibidores da apoptose:**
  Inibidores das caspases.
- **Radicais livres e COX-2:**
  Inibidores da ON sintetase.
- **Eucosanóides:**
  Inibidores da PGE2 e dos leucotrienos.

IL: interleucina; TNF: factor de necrose tumoral; IL-1Ra: antagonista do receptor da IL-1; ECI: enzima conversora da IL-1; IGF-1: factor de crescimento insulínico 1; TGF-β: factor transformador do crescimento β; TIMPs: inibidores tecidulares das metaloproteinases; ON: óxido nítrico; PGE2: prostaglandina E2.

fármacos que actuam a este nível como fármacos realmente modificadores da doença. Neste grupo incluem-se determinados inibidores químicos, como os quelantes de metais pesados, por exemplo o zinco e o cálcio, ou as tetraciclinas (minociclina e doxiciclina). Contudo, estes fármacos causam frequentemente efeitos colaterais, motivo pelo qual se investigam neste momento inibidores selectivos de algumas MMPs.

4. **Radicais livres e COX-2**: O NO e os seus subprodutos são capazes de provocar lesão e destruição tecidular através de múltiplos mecanismos.[47] Em primeiro lugar, o NO induz a morte dos condrócitos por apoptose.[48] Também estimula a síntese e a actividade de várias MMPs e inibe a síntese do colagéneo e dos proteoglicanos.[36-37] O NO aumenta a actividade da COX-2 e secundariamente a resposta inflamatória.[49] A inibição da síntese do NO converteu-se portanto num dos principais objectivos do tratamento sintomático e modificador da OA. Um estudo recente mostra a utilidade de um inibidor específico da sintetase do NO administrado oralmente num modelo de artrose em cães.[47] A inibição selectiva da COX-2 bloqueia a apoptose induzida pelo NO.[50] Já comentámos também a utilidade dos inibidores dos leucotrienos para frenar a progressão da OA.

Em resumo, poderíamos dizer que a OA constitui um campo apaixonante em expansão para a investigação e desenvolvimento de novos fármacos. O osso subcondral e a membrana sinovial representam duas estruturas fundamentais na patogenia da doença, pelo que também constituem alvos interessantes a explorar com novos fármacos capazes de modificar a evolução desta doença.

Referências

1. Brandt K, Lohmander LS, Doherty M. Pahogenesis of osteoarthritis: the concept of osteoarthritis as failure of the diarthrodial joint. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. Oxford, UK: Oxford University Press, 1998: 70-74.
2. Blanco-García FJ, Fernández López JC, Galdo Fernández F. Artrosis. Medicine (ed. española) 2005; 9: 2098-2107.
3. López Armada, Carames B, Cillero-Pastor B, Blanco García FJ. Fisiopatología de la artrosis: ¿cuál es la actualidad?. Rev Esp Reumatol 2004; 31: 379-393.
4. Burr DB. Subchondral bone. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. Oxford, UK: Oxford University Press, 1998: 144-156.
5. Burr DB. Anatomy and physiology of the mineralized tissues: Role in the pathogenesis of osteoarthrosis. Osteoarthritis Cartilage 2004; 12: S20-S30.
6. Castañeda S, Largo R, Calvo E et al. Bone mineral measurements of subchondral and trabecular bone in healthy and osteoporotic rabbits. Skeletal Radiol 2006; 35: 34-41
7. Burr DB, Schaffler MB. The involvement of subchondral mineralized tissues in osteoarthrosis: Quantitative microscopic evidence. Microsc Res Tech 1997; 37: 343-357.
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: 614-651.
9. Dequeker J. The relationship between osteoporosis and osteoarthrosis. Clin Rheum Dis 1985; 11: 271-296.
10. Pogrund 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: 130-135.
11. Verstraeten A, van Ermen H, Haghebaert G, Nijs J, Geusens P, Dequeker J. Osteoarthrosis retards the development of osteoporosis. Clin Orthop Rel Res 1991; 264: 169-177.
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: 1671-1680.
13. Felson DT. Epidemiology of osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. Oxford, UK: Oxford University Press, 1998: 13-22.
14. Radin EL, Paul IL, Rose RM. Mechanical factors in osteoarthritis. Lancet 1972; 519-522.
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: Sprinter-Verlag, 1999: 156-187.
17. Spector TD, Nandra D, Hart DJ, Doyle DV. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women?: The Chingford study. Ann Rheum Dis 1997; 56: 432-434.
18. Reginster JY, Kvasz A, Bruyere O, Henrontin Y. Is there any rationale for prescribing hormone replacement therapy (HRT) to prevent or to treat osteoarthritis? Osteoarthritis Cart 2003; 11: 87-91.
19. Richette P, Corvol M, Bardin T. Estrogens, cartilage, and osteoarthritis. Joint Bone Spine 2003; 70: 257-262.
20. Ham KD, Loeser RF, Lindgren BR, Carlson CS. Effects of long-term estrogen replacement therapy on osteoarthritis severity in Cynomolgus monkeys. Arthritis Rheum 2002; 46: 1956-1964.
21. van den Berg WB, van der Kraan PM, van Beuningen HM. Synovial mediators of cartilage damage and repair in OA. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. Oxford, UK: Oxford University Press, 1998:157-167.
22. Smith MD, Triantafillou S, Parker A, Youssef PP, Coleman P. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. J Rheumatol 1997; 24: 365-371.
23. Schumacher HR Jr. Synovial inflammation, crystals and osteoarthritis. J Rheumatol Suppl 1995; 43: 101-103.
24. Alaaeddine N, Di Battista JA, Pelletier JP, Kiansa K, Clou-

tier 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: 1020-1030.
25. Jovanovic D, Pelletier JP, Alaaeddine N et al. Effect of IL-13 on cytokines, cytokine receptors and inhibitors on human osteoarthritic synovium and synovial fibroblasts. Osteoarthritis Cartilage 1998; 6: 40-49.
26. 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: 226-233.
27. 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: 942-948.
28. Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA 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: 1193-1206.
29. Fujita T, Fujii Y, Okada SF, Miyauchi A, Takagi Y. Analgesic effect of etidronate on degenerative joint disease. J Bone Miner Metab 2001; 19: 251-256.
30. Cocco R, Tofi C, Fioravanti 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 osteoathritis. Boll Soc Ital Biol Sper 1999; 75: 71-76.
31. Pelletier JP, Lajeunesse D, Jovanovic DV et al. Carprofen simultaneously reduces progression of morphological changes in cartilage and subchondral bone in experimental dog osteoarthritis. J Rheumatol 2000; 27: 2893-2902.
32. Arboleya L. Inhibidores de los leucotrienos: los nuevos antiinflamatorios en el tratamiento de la artrosis. Rev Esp Reumatol 2004; 31: 451-452.
33. Pelletier JP, Boileau C, Brunet J et al. The inhibition of subchondral bone resorption in the early phase of experimental dog osteoarthritis by licofelone is associated with a reduction in the synthesis of MMP-13 and cathepsin K. Bone 2004; 34: 27-38.
34. 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: 164-172.
35. 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: 51-54.
36. Amin AR, Abramson SB. The role of nitric oxide in articular cartilage breakdown in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 1998; 10:263-268.
37. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. Arthritis Rheum 2001; 44: 1237-1247.
38. Firestein GS, Manning AM. Signal transduction and transcription factors in rheumatic disease. Arthritis Rheum 1999; 42: 609-621.
39. Dhillon AS, Kolch W. Untying the regulation of the Raf-1 kinase. Arch Biochem Biophys 2002; 404: 3-9.
40. Caron JP, Fernandes JC, Martel-Pelletier J et al. Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis: suppression of collagenase-1 expression. Arthritis Rheum 1996; 39: 1535-1544.
41. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Gene therapy for osteoarthritis: new perspectives for the twenty-first century. Clin Orthop 2000; 379 (Suppl): S262-272.
42. Pelletier JP, Caron JP, Evans CH et al. In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by IL-1Ra using gene therapy. Arthritis Rheum 1997; 40: 1012-1019.
43. Saha N, Moldovan F, Tardif G, Pelletier JP, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Interleukin-1 -converting enzyme/ /Caspase-1 in human osteoarthritis tissues: Localization and role in the maturation of IL-1 and IL-18. Arthritis Rheum 1999; 42: 1577-1587.
44. Badger AM, Griswold DE, Kapadia R 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: 175-183.
45. 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 pogression of articular tissue structural changes and metalloprotease inhibition. Arthritis Rheum 2001; 44: S305.
46. 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.
47. Pelletier JP, Jovanovic D, Fernandes JC et al. Reduced progression of experimental osteoarthritis in vivo by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase. Arthritis Rheum 1998; 41: 1275-1286.
48. Blanco FJ, Ochs RL, SchwarzH, Lotz M. Chondrocyte apoptosis induced by nitric oxide. Am J Pathol 1995; 146: 75-85
49. Pelletier JP, Lascau-Coman V, Jovanovic D 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: 2002-2014.
50. Notoya K, Jovanovic DV, Reboul P, Martel-PelletierJ, Mineau F, Pelletier JP. The induction of cell death in human osteorthritis chondrocytes by nitric oxide is related to the production of prostaglandin E2 via the induction of cyclooxygenase-2. J Immunol 2000; 165: 3402-3410.

Endereço para correspondência
G. Herrero-Beaumont. Serviço de Reumatologia.
Fundación Jimenez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2. Madrid – 28040.
E-mail: gherrero@fjd.es