

RESEÑA

Osteoporosis y Osteoartritis: incidencia de la inflamación en ambas patologías

Julio César Fernández Travieso

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, La Habana, Cuba.

Recibido: 6 de junio de 2012.

Aceptado: 22 de septiembre de 2012.

Palabras clave: osteoporosis, osteoartritis, inflamación, dolor, fracturas, citoquinas.

Key words: osteoporosis, osteoarthritis, inflammation, pain, fracture, cytokines.

RESUMEN. La osteoporosis y la osteoartritis constituyen enfermedades crónicas, degenerativas, que cursan con dolor y limitación funcional progresiva. La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por el deterioro de la microarquitectura ósea y aumento de la fragilidad ósea y del riesgo a sufrir fracturas por traumas mínimos, mientras que la osteoartritis es considerada una enfermedad multifactorial en la que todos los elementos de la articulación (membrana sinovial, hueso y cartílago) se encuentran involucrados en los mecanismos fisiopatológicos que determinan la degeneración progresiva de la articulación que resultan en inflamación y degradación del cartílago. La frecuencia de osteoporosis y osteoartritis se incrementa con la edad y representan causas de morbilidad importante en los adultos mayores, situación que se espera se acreciente de acuerdo con el aumento de la expectativa de vida. Múltiples estudios han demostrado que la inflamación y sus mediadores están implicados en el desarrollo de ambas enfermedades, por lo que la presente reseña enfatiza la contribución de la inflamación crónica y sus mediadores en la fisiopatología de ambas patologías. Se concluye que diversos mediadores proinflamatorios son importantes en el desarrollo de ambas enfermedades, por lo que la inhibición o atenuación del proceso inflamatorio puede proporcionar alternativas efectivas para el manejo de estas patologías, mediante la mejoría de los síntomas y el retardo del daño a nivel articular y óseo.

ABSTRACT. Osteoporosis and osteoarthritis are chronic and degenerative disease, that course with pain and progressive functional limitation. Osteoporosis, a systemic disease characterized by the impairment of bone tissue microarchitecture augmented bone fragility and risk of fractures due to minimal trauma, meanwhile osteoarthritis is considered a multifactorial disease. Here all the elements of joint (synovial membrane, bone and cartilage) are involved in the pathophysiological mechanisms that determine progressive degeneration lead and to inflammation and cartilage degradation. Since the frequency of osteoporosis and osteoarthritis increases with age, they are a relevant cause of morbidity in elderly, and this situation is expected to rise as life expectancy increases. Multiple studies show that inflammation and its mediators are involved in the development of both diseases. This brief review emphasizes the contribution of chronic inflammation and these mediators in the physiopathology of both pathologies. It is concluded that different proinflammatory mediators were important in the development of both diseases. Inhibition or attenuation of inflammatory processes can give effective alternatives for management of those pathologies by amelioration symptoms and retardation of bone and joint damage.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis y la osteoartritis constituyen enfermedades crónicas, degenerativas, que cursan con dolor y limitación funcional progresiva que dan lugar a discapacidad, hospitalizaciones y desfiguración, deteriorando la calidad de vida de quienes las padecen.¹

Son enfermedades cuya frecuencia se incrementa con la edad y se presentan en ambos sexos, si bien, en la mujer postmenopáusicas el riesgo es mayor por la deficiencia de estrógenos. No obstante, con el envejecimiento la frecuencia de aparición en hombres aumenta y tiende a equipararse con la frecuencia en mujeres.²

La osteoporosis y la osteoartritis son enfermedades osteomioarticulares y representan un motivo habitual de consulta médica en adultos mayores, con los consiguientes costos para su atención y tratamiento. Por tanto, ante el incremento de la expectativa de vida a nivel mundial, estas patologías representan un importante problema de salud.²

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una alteración de la microarquitectura ósea, debido a un desbalance del equilibrio normal entre la destrucción (resorción) del hueso dañado y su reemplazo por hueso nuevo, proceso conocido como remodelado y que permite mantener la integridad del esqueleto cuando la resorción es mayor que la formación, se produce una disminución de la masa ósea, lo que aumenta la fragilidad y el riesgo de fracturas por traumas mínimos.³⁻⁶

Por su parte, la osteoartritis, podría definirse como un síndrome que afecta a las articulaciones involucrando todo el tejido periarticular, y que provoca daño del cartílago articular y del hueso subcondral. El cuadro clínico es lento y progresivo y los signos y síntomas más comunes son dolor, tumefacción, rigidez, sinovitis, deformidad y crépitos articulares.⁷⁻⁹

Los conocimientos acerca de la fisiopatología de la osteoporosis y la osteoartritis han experimentado un enorme progreso durante las últimas décadas. Se ha descrito la relevancia del proceso inflamatorio en la fisiopatología inicial y desarrollo de ambas patologías.^{4,10}

Los recientes aportes de diversos aspectos celulares y moleculares han modificado numerosos conceptos fisiopatológicos y han centrado su atención en el papel determinante que desempeñan diferentes mediadores de la inflamación (Tabla 1) implicados de manera directa e indirecta en el desarrollo de ambas enfermedades.^{11,12}

Tabla 1. Mediadores de la inflamación involucrados

Osteoporosis	Osteoartritis
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Citoquinas pro-inflamatorias (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-11, IL-12, IL-18, TNF-α) ▪ PCR ▪ Óxido nítrico ▪ MMP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Citoquinas pro-inflamatorias (IL-1α, IL-1β, IL-8, IL-17, IL-18, TNF-α) ▪ Citoquinas antiinflamatorias y antagonistas (IL-4, IL-10 e IL-13) ▪ Óxido nítrico ▪ Adipoquinas ▪ MMP ▪ Eicosanoides, prostaglandinas y leucotrienos

TNF- α Factor de necrosis tumoral alfa PCR Proteína C reactiva. MMP metaloproteinasas.

Teniendo en cuenta estos antecedentes la presente reseña, aborda la contribución de la inflamación crónica y sus mediadores en la fisiopatología de ambas patologías.

Incidencia de la inflamación en la osteoporosis

Diferentes estudios confirman el incremento en el riesgo de desarrollar osteoporosis en diversas condiciones inflamatorias.^{2,3,13}

Ciertas citoquinas pro-inflamatorias desempeñan una función esencial tanto en el proceso normal de remodelado óseo y en la patogénesis de la osteoporosis. Las citoquinas (polipéptidos sintetizados en células linfocíticas y monocíticas) desempeñan un papel importante en múltiples funciones celulares y específicamente, en la respuesta inmunológica y en la inflamación.¹³

La interleuquina 1 (IL-1) estimula directamente la resorción osteoclástica, incrementan la proliferación y diferenciación de los pre-osteoclastos (OC), así como la actividad osteoclástica, inhibiendo la apoptosis de estas células. La IL-1 es un potente estimulador de la resorción ósea relacionada con la aceleración de la pérdida ósea en la osteoporosis postmenopáusicas.¹⁴

Existen tres moléculas diferentes de IL1: IL-1 α , IL-1 β y la antagonista del receptor de IL-1, esta última, inhibidora del efecto de las dos primeras y su acción sobre la resorción es directa o indirecta a través de la síntesis de prostaglandinas.¹⁴

Otra citoquina que interviene en el proceso inflamatorio en la osteoporosis es la IL-11 producida en la médula ósea, la cual induce la osteoclastogénesis, mientras que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) está implicado en el aumento de la resorción ósea inducida por tumores y tanto este (TNF- α) como la IL-1 inhiben la síntesis de colágeno en los osteoblastos y aumentan la degradación de la matriz extracelular.^{14,15}

El óxido nítrico es un mediador inflamatorio que también está involucrado en la patogénesis de la osteoporosis, ya que la activación de la síntesis de óxido nítrico inducible por vía de las citoquinas (IL-1 y TNF- α) inhibe la función osteoblástica y estimula la apoptosis osteoblástica.¹⁶

Por otro lado, se conoce que el sistema RANK/RANKL/osteoprotegerina (OPG) está implicado en la etiología de la osteoporosis y que determinadas sustancias que estimulan la expresión del ligando RANKL, promueven su unión con el receptor RANK y la activación de los OC, con el consiguiente incremento de la resorción. La IL-6, contribuye a la regulación de este sistema, estimulando la expresión del receptor RANK (receptor activador del ligando NF κ B) en las células osteoblásticas, con lo cual favorece la resorción, mientras que IL-1 y TNF- α no solo promueven la generación de los osteoclastos por los mecanismos antes explicados sino que también, parecen estimular este sistema favoreciendo la resorción.¹⁷

Otras citoquinas, como IL-12 e IL-18, son capaces de interferir en el sistema RANK/RANKL/OPG con lo que estimulan la osteoclastogénesis.¹⁸

En las enfermedades inflamatorias, las citoquinas pro-osteoclásticas, como el TNF- α e IL-6, se encuentran elevadas y el perfil de citoquinas se corresponde con las que modulan la resorción ósea.¹⁹

Por otra parte, la producción de proteína C-reactiva (PCR) es regulada por IL-1, IL-6 y TNF- α , y se considera un marcador sensible de inflamación sistémica. Una asociación entre contracciones circulantes de PCR de gran sensibilidad y la densidad mineral ósea se ha observado en varias enfermedades inflamatorias, lo que sugiere una relación entre la inflamación y la osteoporosis.¹⁹

La inflamación en el envejecimiento puede contribuir, al menos en parte, al deterioro de la masa ósea, ya que muchas citoquinas estimuladoras de la actividad de los osteoclastos, incluyendo IL-1, IL-6, TNF- α , se elevan con el paso de los años.¹⁸

La pérdida ósea durante la vejez varía ampliamente entre las personas, lo que puede estar relacionado con las diferencias individuales en la actividad de las citoquinas. En apoyo a esta hipótesis, se ha demostrado que algunos polimorfismos de IL-6 son capaces de influir en el riesgo de la osteoporosis.²⁰

También la declinación hormonal sexual que acompaña al envejecimiento contribuye a la patogénesis de la osteoporosis y la disminución de la función ovárica se asocia con un

aumento de citoquinas pro-inflamatorias y pro-osteoclasticas como IL-6, TNF- α e IL-1.²¹

Por otra parte, la osteoporosis puede revelar un estado de desequilibrio estructural entre la demanda biológica de calcio y fosfato durante estados metabólicamente activos como la inflamación.²¹

Ademas, en el proceso de remodelación ósea intervienen también enzimas degradadoras como son las metaloproteinasas (MMP). Estas enzimas desempeñan un papel clave en la degradación irreversible de la arquitectura ósea, e intervienen en el procesamiento o secreción de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)²²

Las MMP se clasifican según el sustrato en el que actúan: a) colagenasas, que escinden la triple hélice de fibras de colágeno (MMP-1, MMP-8, MMP-13); b) gelatinasas, que degradan gelatina y colágeno tipo IV (MMP-2, MMP-9); c) estromelinas, que degradan proteoglicanos, fibronectina y laminina (MMP-3, MMP-10); d) estromelinas de membrana (MMP-14, MMP-15), entre otras. La actividad enzimática de estos mediadores está regulada por sus inhibidores específicos y cuando se produce un desequilibrio entre las cantidades de MMP y sus inhibidores, son varias las MMP de las que se ha señalado intervienen en el desarrollo de la osteoporosis.²²

La inflamación y específicamente el estado inflamatorio característico del envejecimiento, representa un factor de riesgo de osteoporosis, así como de otras enfermedades relacionadas con la edad como la osteoartritis.²³

Incidencia de la inflamación en la osteoartritis

Múltiples estudios demuestran que diversos mediadores de la inflamación desempeñan un papel importante en el desarrollo de la osteoartritis.²⁴

El condrocito es el único elemento celular presente en el cartílago articular normal y desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad de la matriz extracelular y la reparación del tejido dañado.²⁵

La estimulación de condrocitos por citoquinas pro-inflamatorias, como sucede en pacientes con osteoartritis, incrementa la producción de metaloproteinasas (MPP) que degradan el cartílago, inhibe la síntesis de proteoglicanos y colágeno tipo II, estimula la producción de especies reactivas del oxígeno e incrementa la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂).²⁴⁻²⁷

Por lo tanto, los efectos de la inflamación sinovial en la osteoartritis contribuyen a la desregulación en la función del condrocito, lo que favorece el desequilibrio entre sus actividades anabólicas y catabólicas, lo que afecta al cartílago y a toda la estructura articular.^{28,29}

La IL-1 es una citoquina pro-inflamatoria implicada en la patogenia de la degradación de la matriz extracelular del cartílago. Tiene diferentes efectos biológicos a través de su unión a receptores específicos (IL-1R tipo I y tipo II). IL-1R tipo I se encuentra incrementado tanto en condrocitos como en sinoviocitos en osteoartritis, lo cual hace a estas células más sensibles a IL-1 β . La IL-1 tiene un papel preponderante en mantener la inflamación y la erosión del cartílago.²⁹

Un antagonista natural de IL-1 es el denominado antagonista del receptor de IL-1 (IL-1R α), que neutraliza su acción y cuya expresión está elevada en el daño articular y su síntesis está incrementada por los condrocitos artrósicos. Además, el propio condrocito es capaz de expresar IL-1 β e inhibir la síntesis de proteoglicanos y colágeno tipo II, estimular la expresión de proteasas y otros genes pro-inflamatorios.³⁰

El TNF- α se produce como un precursor inactivo unido a la membrana y para que se active es necesaria la presencia de la enzima de conversión del TNF- α , la cual se encuentra elevada en el cartílago de pacientes con osteoartritis.³¹

Habitualmente, se acepta que el TNF- α afecta de forma similar que IL-1 al condrocito, incluida la estimulación de MMP y la disminución de la síntesis de proteoglicanos.²⁴

Otras citoquinas con importantes efectos catabólicos sobre el condrocito son IL-17 e IL-18, las cuales incrementan la expresión de IL-1 en condrocitos humanos y estimulan la producción de la forma inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS), ciclooxigenasa 2 (COX-2) y MMP.³¹

Sin embargo, la membrana sinovial de un paciente con osteoartritis no produce solamente mediadores pro-inflamatorios. Así, la membrana sinovial en la osteoartritis es capaz de sintetizar IL-4, IL-10 e IL-13. Estas citoquinas se encuentran incrementadas en el líquido sinovial de pacientes con osteoartritis y el resultado de sus efectos anti-inflamatorios se traduce en una disminución de la producción de IL-1 β , TNF- α , MMP y PGE₂ y un incremento de IL-1R α .^{12,32}

Por otra parte, el tejido adiposo expresa y secreta una gran variedad de proteínas que a menudo comparten propiedades estructurales y funcionales con las citoquinas y se clasifican como adipoquinas (leptina, resistina y adiponectina).³³

La leptina tiene un papel clave en el desarrollo de la osteoartritis, ya que al actuar en sinergia con otras citoquinas pro-inflamatorias, tiene un efecto destructivo en las células del cartílago articular al promover la síntesis de óxido nítrico. La predisposición de las mujeres a desarrollar osteoartritis puede deberse a que hay más leptina circulante en mujeres que en hombres.^{33,34}

Por otra parte, el condrocito tiene la capacidad de producir diferentes tipos de eicosanoides, como PGE₂, prostaglandina D₂, prostaciclina, tromboxano y leucotrieno B₄ (LTB₄).³⁵

La PGE₂ puede tener efectos opuestos a los de IL-1 en la síntesis de la matriz extracelular del cartílago al estimular la síntesis de colágeno tipo II, lo que se puede considerar una regulación positiva en la función del condrocito.³⁶

El cartílago con osteoartritis, a diferencia de lo que sucede con el cartílago normal, produce espontáneamente cantidades significativas de PGE₂ y la producción de este por condrocitos normales puede ser estimulada en respuesta a IL-1 y TNF- α .²⁵

En el líquido sinovial de pacientes con osteoartritis se ha demostrado una elevada actividad LTB₄, el cual contribuye al incremento de importantes factores catabólicos involucrados en la patofisiología de la osteoartritis como las MMP.³⁷ Existen evidencias tanto experimentales como clínicas sobre la participación crucial de las MMP en el deterioro del cartílago con osteoartritis.³⁷

Estas enzimas desempeñan un papel clave en la degradación irreversible de la arquitectura articular normal y las pueden sintetizar los distintos tipos celulares que se encuentran en la articulación con osteoartritis. Además, todos ellos son capaces de sintetizar mediadores como las citoquinas IL-1 y TNF- α que, a su vez, inducen estas MMP de forma autocrina y paracrina.^{12,27}

Por otro lado, el líquido sinovial procedente de las articulaciones sanas contiene muy poco óxido nítrico, a diferencia del procedente de pacientes con osteoartritis que tiene elevadas concentraciones de este, así, la cantidad de él producido por el tejido artrósico está en relación directa con el grado de lesión que experimente el cartílago.³⁸

En este sentido, el óxido nítrico inhibe la síntesis de agregano y aumenta la actividad de las MMP e incrementa la susceptibilidad del condrocito a oxidantes como el H₂O₂ y contribuye a la resistencia a los efectos anabólicos del factor análogo a la insulina I (IGF-I).³⁸

El concepto general de osteoartritis otorgaba mayor énfasis a la activación directa del cartílago y el hueso subcondral y daba menor importancia al tejido sinovial. Sin embargo, estudios artroscópicos longitudinales señalan que la sinovitis tiene relación con el progreso del daño en el cartílago en la osteoartritis.³⁹

Así, diversos trabajos demuestran la expresión de citoquinas proinflamatorias, MMP y moléculas de adhesión celular, incluso en estadios tempranos de la enfermedad. Los cambios patológicos que se producen en la membrana sinovial de un paciente con un grado severo de osteoartritis son próximos a los cambios observados en la membrana sinovial de un paciente con artritis reumatoide. En ambos casos, se puede observar proliferación de las células sinoviales residentes y la acumulación de una variada población de células inflamatorias, como células B y T activadas, en la membrana y el líquido sinovial.^{24, 40}

En este sentido, se ha demostrado que en el tejido sinovial de pacientes con osteoartritis hay elevadas concentraciones de estromelisina y colagenasa y que esto influye directamente en la intensidad de la inflamación y tiene relación directa con la cantidad de IL-1 β en el líquido sinovial.⁴⁰

CONCLUSIONES

La osteoporosis y la osteoartritis son enfermedades crónicas degenerativas que constituyen importantes problemas de salud a nivel mundial, lo cual aumentará a medida que envejece la población con un impacto económico sustancial.

Por otra parte, son múltiples los estudios que demuestran que diversos mediadores proinflamatorios son importantes en el desarrollo de la ambas enfermedades, por lo que la inhibición o atenuación del proceso inflamatorio puede proporcionar alternativas efectivas para el manejo de estas patologías, mediante la mejoría de los síntomas y el retardo del daño a nivel articular y óseo.

No obstante, quedan muchas interrogantes por investigar, así como trabajar en la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas con vistas no solo a mejorar los síntomas y retardar el deterioro progresivo, sino también a mejorar la calidad de vida de estos pacientes, sobre todo, en la tercera edad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bove SE, Flatters SJ, Inglis JJ, Mantyh PW. New advances in musculoskeletal pain. *Brain Res Rev.* 2009; 60:187-201.
2. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Cohort profile: research on Osteoarthritis / Osteoporosis Against Disability study. *Int J Epidemiol.* 2010; 39:988-995.
3. National Osteoporosis Foundation. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington D.C. National Osteoporosis Foundation; 2008. Accessed January 6; 2012. Available at: http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf.
4. Nochowicz B, Siegert S, Wasik M. An update on osteoporosis. *Am J Ther.* 2009; 16:437-445.
5. Lash RW, Nicholson JM, Velez L, Van Harrison R, McCort J. Diagnosis and management of osteoporosis. *Prim Care.* 2009; 36:181-198.
6. Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician.* 2009, 79:193-200.

7. Arthritis Foundation. Osteoarthritis Fact Sheet 2008. Accessed January 6; 2012. Available at: http://www.arthritis.org/media/newsroom/mediakits/Osteoarthritis_fact_sheet.pdf.
8. Fellet AJ, 9. Lozada C, Steigelfest E. Osteoarthritis. *Medicine Rheumatology*. 2010; 15:12-23.
9. Lozada C, Steigelfest E. Osteoarthritis. *Medicine Rheumatology*. 2010; 15:12-23.
10. Bonnet SC, Walsh AD. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology*. 2005;44:7-16.
11. Unden AL, Andreasson A, Elofsson S, Brisman K, Mathsson L, Ronnclid J, Lekander M. Inflammatory cytokines, behaviour, and age as determinants of self-rated health in women. *Clin Sci*. 2007; 112:363-373.
12. López MJ, Vaamonde C, Caramés B, Lires M, Cillero B, Blanco FJ. Evidence of inflammatory mechanisms in osteoarthritis. *Reum Clín*. 2007; 3:S23-S27.
13. Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev*. 2007; 65:S147-S151.
14. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest*. 2005; 115:282-290.
15. Shoback D. Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2007; 92:747-753.
16. Wimalawansa SJ. Nitric oxide and bone. *Ann NY Acad Sci*. 2010; 1192:391-403.
17. Giner M, Rios MA, Montoya MA, Vázquez MA, Naji L, Pérez-Cano R. RANKL/OPG in primary cultures of osteoblasts from post-menopausal women. Differences between osteoporotic hip fractures and osteoarthritis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009; 113:46-51.
18. Locativa PG, Farias ML. Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010; 54:123-132.
19. D'Amelio P, Roato I, D'Amico L, Veneziano L, Suman E, Sassi F, Bisignano G, Ferracini R, Gargiulo G, Castoldi F, Pescarmona GP, Isaia GC. Bone and bone marrow pro-osteoclastogenic cytokines are up-regulated in osteoporosis fragility fractures. *Osteoporos Int*. 2010; Nov 30. PubMed PMID: 21116815.
20. Chao TH, Yo HN, Huang CC, Liu WS, Tsai YW, Wu WT. Association of interleukin-1 beta polymorphisms with osteoporosis in postmenopausal women. *Ann Saudi Med*. 2010; 30:437-441.
21. Yasui T, Maegaea M, Tomita J. Changes in serum cytokine concentration during the menopausal transition. *Maturitas*. 2007; 56:396-403.
22. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem*. 2010; 285:25103-25108.
23. Braun T, Schett G. Pathways for bone loss in inflammatory disease. *Curr Osteopor Rep*. 2012; 10:101-108.
24. Samuels J, Krasnokutsky S, Abramson SB. Osteoarthritis: a tale of three tissues. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008; 66:244-250.
25. Li X, Afif H, Cheng S, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Ranger P. Expression and regulation of microsomal prostaglandin E synthase-1 in human osteoarthritic cartilage and chondrocytes. *J Rheumatol*. 2005; 32:887-895.
26. Dong J, Jim E, Zeiss C, Hayden M, Ghosh S. Constitutively active NF KappaB triggers systemic TNF (alpha)-dependent inflammation and localized TNF (alpha)-independent inflammatory disease. *Genes Dev*. 2010; 16:1709-1717.
27. Tilg H, Moshen AR, Kaser A, Pines A, Doton I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical aspects. *Gut*. 2008; 57:684-694.

28. Goldring SR, Goldring MB. Clinical aspects, pathology and pathophysiology of osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* .2006; 6:376-378.
29. Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, Rudolphi KA. Osteoarthritis -an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov*. 2005; 4:331-344.
30. Goldring MB, Berenbaum F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: Prostaglandins and nitric oxide. *Clin Orthop*. 2007; 427:S37-S46.
31. Goldring MB, Otero M, Tsuchimochi K, Ijiri K, Li Y. Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:75-82.
32. Amos N, Lauder S, Evans A, Feldmann M, Bondeson J. Adenoviral gene transfer into osteoarthritis synovial cells using the endogenous inhibitor kappaB alpha reveals that most, but not all, inflammatory and destructive mediators are NFkappaB dependent. *Rheumatology*. 2006; 45:1201-1209.
33. Presle N, Pottie P, Dumond H. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart*. 2006; 14:690-695.
34. Otero M, Lago R, Gomez R, Dieguez C, Lago F, Gómez-Reino JJ. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology*. 2006; 45:944-950.
35. Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Fahmi H. Cyclooxygenase-2 and prostaglandins in articular tissues. *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 33:155-167.
36. Fushimi K, Nakashima S, You F, Takigawa M, Shimizu K. Prostaglandin E2 downregulates TNF-alpha-induced production of matrix metalloproteinase-1 in HCS-2/8 chondrocytes by inhibiting Raf-1/MEK/ERK cascade through EP4 prostanoid receptor activation. *J Cell Biochem*. 2007; 100:783-793.
37. Blom AB, Van Lent PL, Libregts S, Holthuysen AE, Van der Kraan PM, Van Rooijen N. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:147-157.
38. Abramson SB, Attur M, Amin AR, Clancy R. Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2007; 3:535-541.
39. Monfort J, Garcia-Giralt N, López-Armada MJ, Monllau JC, Bonilla A, Benito P. Decreased metalloproteinase production as a response to mechanical pressure in human cartilage: a mechanism for homeostatic regulation. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8:R149-R153.
40. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23:471-478.