

ARTROSI: FISIOPATOLOGIA E NUOVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE

**Ombretta Viapiana, Maria Rosaria Povino, Saverio Liuzza, Sonila Troplini,
Silvano Adami**

U.O. di Reumatologia, Università di Verona

L'artrosi è la più comune patologia reumatologica nella popolazione anziana ed è la causa principale di dolore muscolo-scheletrico [1]. La sua prevalenza è destinata ad aumentare negli anni a venire. È stato peraltro stimato che più di 27 milioni di americani è affetto da una forma sintomatica della malattia [2]. La progressione della stessa determina disabilità e peggioramento della qualità di vita [3].

La malattia può coinvolgere praticamente tutte le articolazioni diartrodiali e può presentarsi con caratteristiche cliniche ed evolutive molto variabili.

Leziologia è multifattoriale. Vi concorrono infatti fattori genetici (artrosi primarie), flogistici (artrosi in corso di artriti), dismetabolici (diabete, gotta), stili di vita (obesità, fumo) o meccanici (artrosi da abuso articolare o instabilità) (Figura 1).

Fino a pochi anni fa l'artrosi veniva descritta esclusivamente come una patologia da progressivo consumo della cartilagine articolare che provocava inizialmente una riduzione dello spazio articolare e successivamente alterazioni della sinovia, della capsula articolare e infine del tessuto osseo subcondrale. L'unico evento patogenetico che veniva considerato era il consumo della cartilagine. Di conseguenza, dal punto di vista terapeutico, si è cercato di sviluppare molecole che avessero un'attività "condro-protettrice".

L'articolazione al contrario è un organo complesso costituito da vari tessuti tra cui la cartilagine articolare ma anche l'osso subcondrale, la membrana sinoviale, la capsula articolare e i tessuti molli adiacenti.

In particolare alcuni dati hanno recentemente evidenziato un ruolo patogenetico del tessuto osseo posto al di sotto della cartilagine articolare stessa. Queste ipotesi aprono interessanti prospettive per la gestione della patologia artrosica e per lo sviluppo di farmaci in grado di modificare l'andamento della malattia.

FATTORI GENETICI

I fattori genetici giocano un ruolo importante nella patogenesi dell'artrosi [4]. Studi epidemiologici hanno dimostrato un'ereditarietà che è stata stimata nell'ordine del 40% per il ginocchio, 60% per l'anca e 65% per l'artrosi primaria alle mani.

ARTROSI PRIMARIA	ARTROSI SECONDARIA
<ul style="list-style-type: none"> • Fattori genetici • Stili di vita <ul style="list-style-type: none"> - obesità - fumo - attività lavorativa - attività sportiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Flogistici <ul style="list-style-type: none"> - artriti • Dismetabolismo <ul style="list-style-type: none"> - diabete - gotta - condrocalcinosi - emosiderosi • Incongruità articolare <ul style="list-style-type: none"> - displasia congenita dell'anca - morbo di Paget - acromegalia • Lassità ligamentosa <ul style="list-style-type: none"> - Marfan • Stili di vita <ul style="list-style-type: none"> - obesità - fumo - attività lavorativa - attività sportiva

FIGURA 1.

Fattori di rischio per l'artrosi. Nell'artrosi primaria i fattori genetici svolgono un ruolo fondamentale ma alcuni stili e abitudini di vita possono concorrere alla progressione della malattia. Nelle forme secondarie la patologia di base è la causa principale che scatena il processo patologico. In entrambi i casi, stili di vita e abitudini errate possono aggravare il quadro

Tutti questi studi presentano dei limiti dovuti all'ampia variabilità della patologia artrosica e al gran numero di geni che possono essere coinvolti. In particolare un recente studio [5] su 992 coppie di gemelli ha messo in luce come la predisposizione genetica sia sito-specifica e riguardi singole localizzazioni scheletriche (mani, ginocchia, femore, ecc.) più che costituire un fattore genetico per la malattia in generale.

Con queste precisazioni, molti sono i geni che negli ultimi anni sono stati studiati. In particolare è stata posta molta attenzione ai geni che codificano per i componenti del liquido sinoviale e per alcune citochine che influenzano lo sviluppo cartilagineo embrionale ma che sembrano giocare un ruolo essenziale anche nell'omeostasi post-natale (soprattutto proteine morfogenetiche dell'osso [BMP] e WNT).

Il GDF5 (*Growth differentiation factor 5*), per esempio, è uno dei componenti della superfamiglia del TGF-beta (*Transforming growth factor beta*) ed è associato al sottogruppo delle proteine morfogenetiche dell'osso (BMP). Svolge un ruolo in molti processi di sviluppo tra cui la condrogenesi, la scheletrogenesi e lo sviluppo articolare. È espresso sulle cellule embrionali delle ossa lunghe (ma non dello scheletro assiale) ma anche nel tessuto cartilagineo dell'adulto [6]. Molte sono le mutazioni genetiche di questo gene identificate nei pazienti con artrosi e in particolare quelle a carico del locus GDF5 (20q11.2). Una variante funzionale (rs143383) della regione *promoter* è risultata associata in particolare all'artrosi di ginocchio, di femore e delle mani (tutti siti periferici) ma non all'artrosi assiale [7-8].

Esistono alterazioni geniche che compromettono invece la produzione di altre componenti articolari.

Per esempio esistono soggetti con alterazioni del gene Prg-4 che codifica per la lubrificina che sviluppano precocemente alterazioni articolari in età giovanile [9]. La lubrificina è una glicoproteina del liquido sinoviale secreta dalla superficie della cartilagine articolare che ha proprietà anti-adesive. Il ruolo di questa glicoproteina è emerso anche in altri studi genetici sui topi che ne hanno evidenziato il ruolo protettivo sulla cartilagine [10].

Per quanto riguarda le citochine proinfiammatorie, sono stati identificati dei polimorfismi del gene per l'interleuchina 1 (IL-1) la cui presenza predispone allo sviluppo dei noduli di Heberden, caratteristici delle articolazioni interfalangee distali nell'artrosi primaria alle mani [11].

Negli ultimi anni la ricerca si è concentrata anche sulle alterazioni dei meccanismi di regolazione del *remodelling* dell'osso subcondrale.

Tra questi appare particolarmente rilevante il sistema WNT [12-13].

Le WNT sono un gruppo di 19 glicoproteine con differenti ruoli nello sviluppo, crescita e omeostasi di molti organi tra cui le articolazioni e l'osso [14-19]. Sono state identificate 4 vie di trasduzione del segnale legate alle WNT. La più conosciuta (e quella che avrebbe un ruolo preponderante per il tessuto cartilagineo) è quella classica della beta-catenina. Le proteine WNT si legano a un complesso costituito da un recettore specifico (*frizzled receptor*) e da 2 corecettori (LRP5 e LRP6), attivando un sistema di trasduzione intracellulare del segnale che libera la beta-catenina e ne permette il passaggio a livello intranucleare dove viene attivata la trascrizione genica.

Esistono degli antagonisti recettoriali delle WNT: il dickkopf (DKK) e la sclerostina (SOST) che interagiscono con le LRP e con il recettore stesso impedendone il legame con la WNT.

Molti sono i geni del sistema WNT di cui è stata valutata l'associazione con il rischio di sviluppare artrosi.

In particolare nell'uomo vari polimorfismi del FRZB (uno degli antagonisti delle WNT) sono risultati associati al rischio di sviluppare artrosi [20-25]. Topi *knockout* per il gene FRZB sviluppano precocemente artrosi e nell'uomo livelli sierici elevati degli antagonisti della WNT sono risultati associati a un minor rischio e a una minor progressione di coxartrosi [26].

Anche per il gene del corecettore LRP5 sono state riconosciute alterazioni genetiche che possono aumentare di circa una volta e mezza la suscettibilità allo sviluppo di artrosi [27]. Per lo stesso gene nella popolazione giapponese è stato identificato un particolare aplotipo (Q89R SNP) associato a una minor formazione di osteofiti a livello vertebrale [28].

Esistono infine mutazioni genetiche del DKK-1 che possono modulare la trascrizione del gene stesso. In particolare le pazienti con più alti livelli sierici di DKK-1 presentano una minore progressione dell'artrosi di femore e una minore riduzione dello spazio articolare [29].

LO SVILUPPO SCHELETRICO

Sviluppo scheletrico durante l'epoca embrionale

Lo scheletro fetale è inizialmente costituito dal solo tessuto cartilagineo. A partire dal 3° mese di gestazione a livello diafisario si verifica un processo di calcificazione della cartilagine (ossificazione primaria). Questo tessuto calcificato vie-

ne infiltrato e riassorbito dai condroclasti (poco distinguibili dagli osteoclasti) al cui seguito operano nuovi osteoblasti con formazione di osso lamellare maturo. Il processo di ossificazione encondrale si estende a buona parte della diafisi escludendo i capi articolari e la metafisi. A questo livello si verificheranno i processi di allungamento sino alla pubertà. Tra cartilagine articolare e tessuto osseo rimarrà sempre un'area costituita da residui di cartilagine calcificata detta *tide-mark* che mantiene parte delle proprie capacità rigenerative. Anche in epoca adulta questo tessuto di transizione, se sottoposto a particolari sollecitazioni, può estendersi verso il capo articolare riducendone lo spessore cartilagineo oppure trasformarsi in tessuto osseo maturo. Il *tide-mark* per queste sue peculiari caratteristiche potrebbe svolgere un ruolo cruciale nella patogenesi dell'artrosi.

Rimodellamento articolare nel corso dello sviluppo

Nel corso dello sviluppo i capi articolari assumono una conformazione che si adatta ai carichi a cui vengono sottoposti. Questo adattamento segue le regole del *modelling* osseo. Se un capo articolare viene sottoposto a un carico esagerato (per esempio per aumento di peso o per attività fisiche particolari) si verificano dei microdanni a carico sia della cartilagine sia dell'osso subcondrale [30-31]. A seguito dei microdanni ossei vengono attivate nuove *Basic Multicellular Units* (BMU) che riparano il danno (*remodelling*). I microdanni cartilaginei possono essere invece corretti solo con un'accelerata rigenerazione tissutale cartilaginea. Questo processo è differente nei soggetti giovani e nei soggetti adulti-anziani. Infatti nei soggetti in accrescimento si verifica contemporaneamente un allargamento della superficie articolare, un adattamento della superficie stessa secondo le linee di carico e un aumento dello spessore cartilagineo (*modelling*) tesi a mantenere il carico articolare per unità di superficie (kg/cm^2) entro limiti ben definiti [30-32]. Una volta che le metafisi sono saldate, questa capacità di adattamento però viene quasi del tutto perduta e qualsiasi alterazione del carico articolare (nuove attività lavorative, obesità, sopravvento di incongruenza articolare) determina un accumulo di microdanni. Il margine osteocondrale (*tide-mark*), costituito da tessuto che conserva caratteristiche embrionali, è infatti l'unico che mantiene una qualche capacità reattiva che si esprime generalmente con uno stimolo del rimodellamento dell'osso adiacente in senso neoformativo [33]. Il nuovo osso che si forma in reazione ai microtraumi determina un allargamento della diafisi e dà origine agli osteofiti.

A causa di mal allineamenti (ginocchia valghe o vare, alterazioni post-fratturative o dopo intervento) possono svilupparsi forze biomeccaniche aberranti che determinano alterazioni artrosiche asimmetriche [34] (*Figura 2*).

I DUE PUNTI DI VISTA DEL PROCESSO ARTROSICO: CARTILAGINE ARTICOLARE E OSSO SUBCONDRALE

La cartilagine articolare

Il tessuto cartilagineo è costituito da una rete di fibre collagene prevalentemente di tipo II e da aggregati macromolecolari complessi (aggregani, glicoproteine, acido ialuronico) che occupano gli spazi liberi dell'impalcatura collagenica e conferiscono elasticità al tessuto.

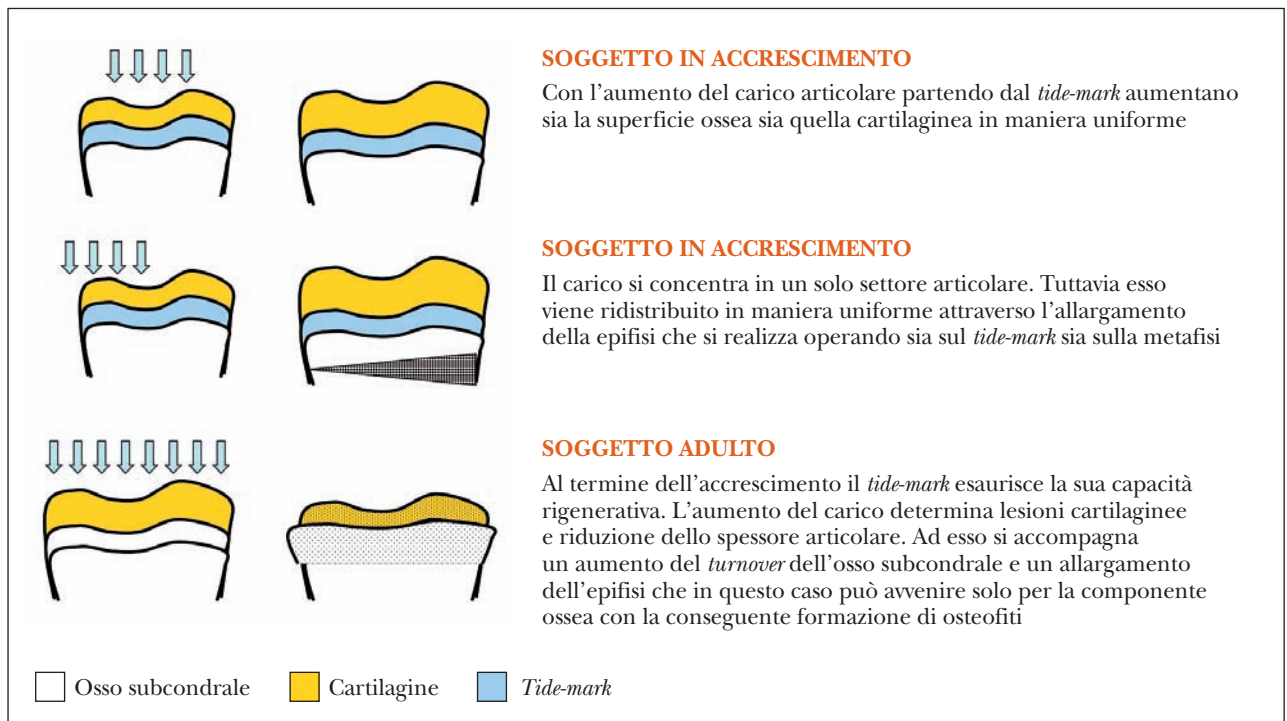


FIGURA 2.
Risposta al carico in soggetti in accrescimento e adulti

Va incontro a un processo di rimodellamento che è un bilancio tra processi anabolici e catabolici.

Le uniche cellule che, in condizioni fisiologiche, sono presenti nel tessuto cartilagineo sono i condrociti, che sintetizzano tutti i componenti extracellulari della cartilagine e scambiano i substrati nutrizionali per diffusione dal tessuto osseo sottostante e dal liquido sinoviale.

I condrociti presenti negli strati più profondi della cartilagine sono metabolicamente più attivi e sono in grado di proliferare e differenziarsi. Al contrario quelli degli strati più superficiali assumono una configurazione appiattita e riducono considerevolmente la loro capacità di sintesi [35].

In condizioni fisiologiche il nuovo tessuto cartilagineo viene prodotto dai condrociti con uno specifico rapporto tra fibre di collagene e matrice di riempimento. Con l'età e nelle artrosi primarie viene alterata sia la quantità che la qualità delle fibre collagene (iperproduzione compensatoria di collagene tipo I, III e X in sostituzione del collagene tipo II) e della matrice cartilaginea (insufficiente produzione di aggregati) [36-37].

I processi catabolici invece sono opera di particolari enzimi denominati metalloproteasi (MMP). Questi enzimi sono caratterizzati dalla presenza di atomi di zinco e si attivano solo in presenza di ioni calcio. Degradano specificatamente il collagene (MMP1 e 2) o i proteoglicani (MMP3) e sono secrete dai condrociti in forma inattiva. L'attivazione delle MMP è inibita da alcune proteine chiamate TIMP [38].

Sia i processi anabolici sia catabolici possono essere regolati da citochine. Tra queste l'IL-1, l'IL-6 e il TNF-alfa (le stesse citochine prodotte seppur in quanti-

tà nettamente superiori nell'artrite reumatoide) riducono l'attività di sintesi dei condrociti e contemporaneamente aumentano la secrezione e l'attivazione delle MMP [39-41]. L'IGF-1 e soprattutto il TGF-beta stimolano invece l'attività di sintesi, la proliferazione e differenziazione dei condrociti [42-43].

Le citochine che regolano il metabolismo della cartilagine sono le stesse che operano nel tessuto osseo. È stato osservato che gli osteoblasti isolati da ossa subcondrali artrosiche rilasciano fattori che aumentano la degradazione del tessuto cartilagineo [44]. Non si può quindi escludere che le citochine attive sulle cellule ossee e cartilaginee possano diffondere dall'osso subcondrale alla cartilagine con conseguente mutua influenza dei processi di regolazione del metabolismo tissutale.

È interessante inoltre osservare come la leptina (una delle adipochine più importanti che regolano il bilancio energetico) sia in grado di stimolare la produzione da parte dei condrociti di varie citochine proinfiammatorie come IL-6 e IL-8 [45]. Questo potrebbe rappresentare il *trait d'union* tra obesità e artrosi. L'obesità infatti è uno dei fattori di rischio più importanti per artrosi nelle articolazioni sottoposte a carico ma anche per esempio per le articolazioni delle mani. Questo indica che l'obesità potrebbe essere non solo un fattore di rischio meccanico ma che potrebbe contribuire alla patogenesi dell'artrosi con il suo effetto metabolico.

L'osso subcondrale

Una delle caratteristiche tipiche dell'artrosi è l'ispessimento dell'osso subcondrale. Si è cercato di comprendere da modelli sperimentali se il danno cartilagineo preceda, segua o sia contemporaneo all'addensamento dell'osso subcondrale. In particolare, in alcuni modelli animali di artrosi è stato osservato che l'eburnizzazione subcondrale, la formazione di osteofiti e l'allargamento della diafisi non sono conseguenze tardive della degenerazione cartilaginea. Questo ha portato a dei dubbi sul fatto che la cartilagine sia l'unico attore del processo fisiopatologico dell'artrosi.

Nei cani, dopo la sezione del legamento anteriore dell'arto, si assiste alla comparsa di un'iniziale osteopenia [46] seguita dalla comparsa di lesioni cartilaginee e contemporaneamente da addensamento osseo con allargamento dell'epifisi e formazione precoce di osteofiti [47].

Nei cavalli invece sono stati osservati importanti fenomeni regressivi dell'osso subcondrale (microfratture, necrosi osteocitaria, neovascolarizzazione, aumentata attività osteoclastica, ispessimento trabecolare) con fissurazioni ossee che favoriscono l'incuneamento di tessuto cartilagineo, con una configurazione simile a quella delle ernie di Schmorl o dei geodi subcondrali [48]. Le alterazioni ossee compaiono in questo caso prima di quelle cartilaginee.

È possibile che tra osso subcondrale e cartilagine esista uno stretto sistema di comunicazione. A livello dello strato calcificato della cartilagine sono state osservate delle microfratture attraverso le quali possono essere scambiati segnali bioumorali tra osso e strato basale della cartilagine. I microtraumi provocano l'attivazione del *turnover* osseo a livello subcondrale con rilascio di citochine come la IL-1, IL-6, TNF-alfa. Queste sostanze (proinfiammatorie) possono filtrare per contiguità o attraverso specifici microtubuli nella cartilagine articolare [49] e favorirne la fissurazione. Anche il TGF-beta svolge un ruolo rilevante. È pre-

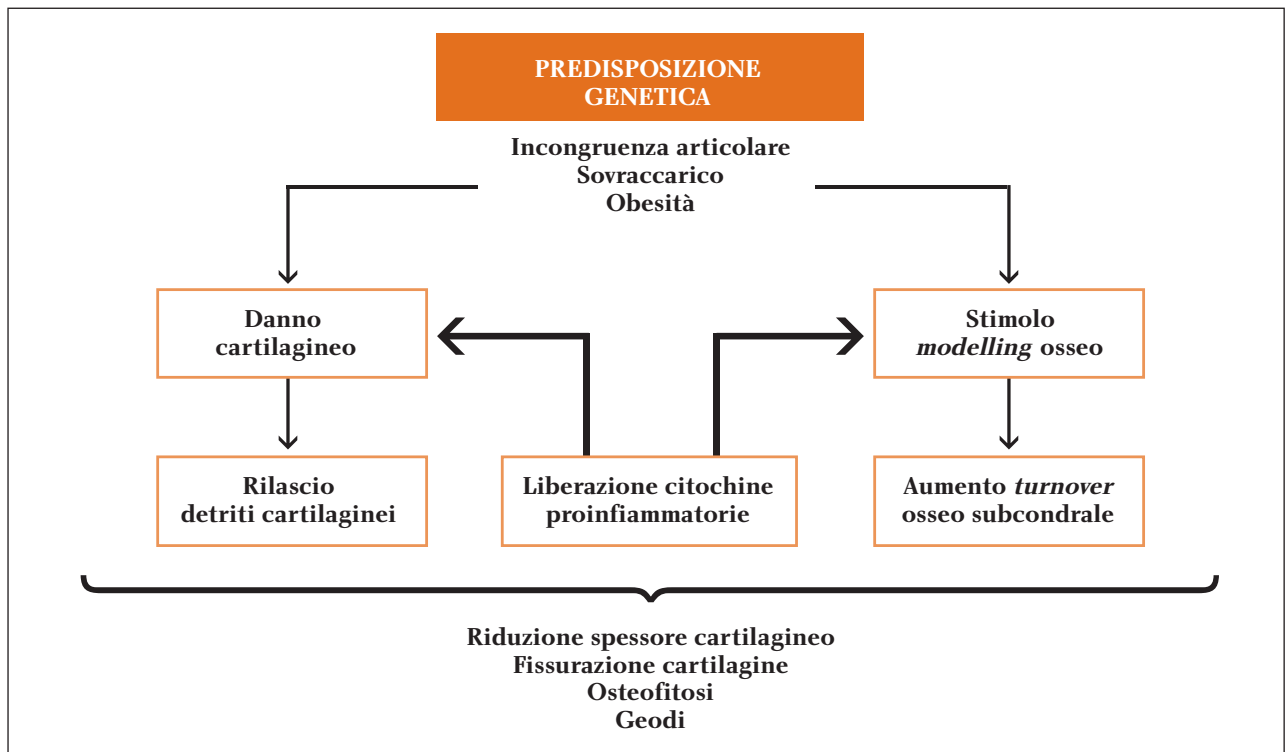


FIGURA 3.

Nuovo modello fisiopatologico dell'artrosi. Dalle nuove evidenze sperimentali emerge il ruolo dell'osso subcondrale come protagonista al pari della cartilagine articolare del processo artrosico

sente in elevate concentrazioni a livello dell'osso subcondrale dei pazienti artrosici e induce la sintesi della metalloproteasi MMP-13 da parte dei condrociti con conseguente degradazione della cartilagine stessa [50]. Un'ipotesi plausibile è che le citochine, i fattori di crescita e gli eicosanoidi, prodotti localmente dall'osso subcondrale, attraversino l'interfaccia osso-cartilagine percorrendo specifici canalicoli di comunicazione tra la parte calcificata e gli strati superficiali dello strato cartilagineo e qui influenzino il metabolismo della cartilagine stessa.

INTERESSAMENTO DELL'OSSO SUBCONDRALE IN CORSO D'ARTROSI

Nell'uomo il ruolo dell'osso subcondrale è stato evidenziato dall'aumento della captazione del Tc-bisfosfonato a livello delle articolazioni colpite. Questa ipercaptazione è espressione dell'aumento del *turnover* osseo a tale livello, come documentato anche da studi istomorfometrici da cui è emersa una prevalenza dei processi neoformativi [51-53].

I soggetti artrosici (esami istomorfometrici su teste femorali in corso di protesi per artrosi o per fratture osteoporotiche) presentano una maggior quota e un maggior spessore di cartilagine calcificata rispetto ai pazienti con osteoporosi (e cartilagine normale) [54].

Nelle forme più severe (osso subcondrale prelevato in corso di interventi di artroprotesi dell'anca) è stato evidenziato uno spiccato aumento del riassorbimento osteoclastico [55].

D'altro lato alcuni Autori [56] hanno dimostrato un aumento della produzione di collagene di tipo I, della fosfatasi alcalina, della MMP2 e del TGF-beta nei soggetti artrosici rispetto ai soggetti normali. Questi rilievi indicano che nell'artrosi l'osso subcondrale è sottoposto a un intenso e abnorme rimodellamento a cui si associa un calo secondario della cosiddetta mineralizzazione secondaria [57].

ARTROSI E TURNOVER OSSEO

Sono stati pubblicati negli ultimi anni numerosi dati sul ruolo esercitato dal *turnover* osseo nella progressione dell'artrosi [58-59]. È stata osservata una relazione inversa tra artrosi e osteoporosi: soggetti con una massa ossea maggiore tendono a sviluppare artrosi più frequentemente degli altri. I pazienti artrosici hanno tendenzialmente una massa ossea superiore alla norma ma presentano altresì una velocità di perdita superiore ai controlli normali [60-61].

Questi dati tendono a porre come protagonista del processo fisiopatologico artrosico l'osso subcondrale [62].

I pazienti artrosici possono presentare un aumentato *turnover* osseo sistemico. In particolare i *marker* di *turnover* osseo (NTX e CTX) sono risultati più elevati nei pazienti con forme progressive di artrosi, a livelli pari a quelli di soggetti affetti da osteoporosi post-menopausale [63]. Questo aumento era, secondo alcuni Autori, del tutto indipendente dalla regolazione da parte di calcio e vitamina D [64].

Tuttavia altri studi e in particolare il *Rotterdam Study* (studio prospettico di popolazione) ha evidenziato come la vitamina D possa giocare un ruolo nella progressione della malattia. Specificatamente, nei soggetti con bassa massa ossea la carenza di vitamina D favoriva il peggioramento del danno radiologico [65].

Per quanto riguarda il *turnover* osseo locale, questo è aumentato a livello dell'osso subcondrale delle articolazioni affette. L'aumento del *turnover* è dimostrato dalla presenza di ipercaptazione alla scintigrafia ossea condotta con bisfosfonati marcati. L'ipercaptazione (segno di aumento del rimodellamento osseo) si correla tra l'altro con la progressione dell'artrosi [58].

A ulteriore dimostrazione, le aree ipercaptanti in scintigrafia sono caratterizzate dalla presenza di edema midollare (segno anch'esso di aumentato rimodellamento osseo) alla risonanza magnetica nucleare [66]. Queste aree corrispondono a zone con densità minerale ossea maggiore e predicono lo sviluppo di sclerosi sottostante [67]. È stato dimostrato che i pazienti con artrosi di ginocchio sintomatica presentano aree di edema osseo alla risonanza in numero e dimensioni superiori ai soggetti con artrosi radiologica di pari stadio ma senza dolore [66]. All'esame istologico le alterazioni in RMN corrispondono a microfratture [68-70]. Queste lesioni sono correlate, oltre che con la sintomatologia dolorosa, anche con la progressione della malattia: tanto maggiore è l'edema presente, tanto maggiore la progressione [70-71].

Quest'ultimo aspetto è di particolare rilevanza clinica. Infatti, contrariamente a quanto precedentemente riportato [72-73], un recente studio [74] che ha coinvolto 2 vaste coorti di pazienti (*Multicenter Osteoarthritis study* e *Framingham Osteoarthritis Study*) ha evidenziato come anche nelle forme moderate di artrosi la sintomatologia dolorosa sia strettamente correlata con il danno radiologico successivo valutato in questo caso con la scala Kellgren-Lawrence.

USO DEGLI INIBITORI DEL RIASSORBIMENTO OSSEO NELL'ARTROSI

I trattamenti finora proposti nei pazienti artrosici si sono basati su un effetto condroprotettivo. Tuttavia tali terapie hanno determinato un effetto sintomatico ma non sono state in grado di bloccare (o far regredire) il processo patologico. L'osservazione dell'aumento del *turnover* osseo sistemico e locale nei pazienti affetti da artrosi (soprattutto nelle sue forme progressive) ha suggerito l'uso di medicinali in grado di inibire il riassorbimento osseo come farmaci di fondo della malattia [75-76].

Questa ipotesi di lavoro è stata supportata inoltre da alcune evidenze epidemiologiche.

È noto infatti che la prevalenza di artrosi nella donna aumenta con l'età e soprattutto in maniera preponderante dopo la menopausa. Anche la progressione dell'artrosi sembrerebbe maggiore in questo periodo [77-79] e questo fa ipotizzare un ruolo della carenza estrogenica nel processo artrosico. Tuttavia l'associazione tra gli aspetti ormonali, l'aumento del *turnover* osseo e la progressione dell'artrosi rimangono ancora controversi, soprattutto perché negli studi epidemiologici spesso la raccolta dei dati relativi alle condizioni ormonali è spesso incompleta o non uniformemente valutata [80]. In alcuni studi *cross-sectional* tuttavia è stato osservato come le donne in terapia ormonale sostitutiva avessero una più bassa incidenza di artrosi a carico delle ginocchia e delle anche e, se l'artrosi era presente, le lesioni avevano una minore gravità [81-83]. Nello studio SOF, che ha arruolato circa 10.000 donne, è stato osservato che il rischio relativo di artrosi severa nelle donne in terapia ormonale sostitutiva era significativamente ridotto rispetto a quelle non trattate. L'effetto protettivo era dipendente dalla durata del trattamento e si attenuava alla sua sospensione [84].

L'effetto della terapia ormonale sostitutiva sull'artrosi potrebbe dipendere da un'attività diretta degli estrogeni sul tessuto cartilagineo ma si può ipotizzare che l'effetto positivo sia mediato anche dalla capacità degli estrogeni di inibire il *turnover* osseo. Anche altre molecole in grado di inibire il *turnover* osseo avrebbero infatti dimostrato un effetto simile. È stata recentemente condotta un'analisi sull'effetto di vari inibitori del riassorbimento osseo (estrogeni, raloxifene e alendronato) sulle lesioni artrosiche valutate sia con radiografia standard sia in risonanza magnetica. Lo studio ha evidenziato come i pazienti trattati con agenti antiassorbitivi presentassero minor sclerosi dell'osso subcondrale e minor edema rispetto a chi non assumeva tali farmaci [85].

Per rispondere però al quesito se esista una relazione tra *turnover* osseo e trofismo della cartilagine articolare e se gli antiassorbitivi siano in grado di rallentare la progressione della malattia sarà necessario disporre di studi longitudinali a lungo termine.

Al momento attuale esistono alcune esperienze preliminari che avrebbero dimostrato un rallentamento della progressione di alcuni modelli di artrosi sperimentale con inibitori del *turnover* osseo.

Per esempio, la terapia con calcitonina a dosi elevate ha avuto significativi effetti nell'artrosi da sezione del legamento crociato [86].

Anche il risedronato si è dimostrato ugualmente efficace in vari modelli sperimentali di artrosi [87]. In un modello animale di osteoartrosi (maiali) il risedronato ha inibito le lesioni dell'osso subcondrale con una riduzione del danno cartilagineo del 30-40% [88-90].

Anche altri bisfosfonati (alendronato e zoledronato) hanno dimostrato di essere in grado di rallentare la progressione della malattia in altri modelli animali di artrosi [91-94].

Nell'uomo è stata recentemente documentata la riduzione del telopeptide C-terminale del collagene cartilagineo di tipo II (CTX-II) dopo trattamento con calcitonina [95]. Anche in corso di terapia con bisfosfonati è stata osservata una riduzione dose dipendente dei *marker* di *turnover* osseo e cartilagineo e un numero minore di lesioni evidenziabili alla risonanza magnetica [85,96-97].

La riduzione del CTX II ottenuta dopo 6 mesi di terapia con risedronato è risultata associata alla progressione radiologica registrata dopo 24 mesi [98].

L'effetto positivo dei bisfosfonati sarebbe dovuto a vari meccanismi. Da un lato sarebbero in grado di ridurre l'aumento del *turnover* osseo locale a livello dell'osso subcondrale e quindi il conseguente rilascio delle citochine prima descritte, dannose per il tessuto cartilagineo. Dall'altro è stata riportata un'azione diretta di alcuni bisfosfonati in favore della proliferazione dei condrociti e della sintesi di collagene e proteoglicani nonché un effetto inibitorio sulla secrezione di metalloproteasi e di citochine proinfiammatorie [99-102].

Dal punto di vista clinico, è stato condotto uno studio su 284 pazienti affetti da artrosi di ginocchio lieve-moderata per valutare l'effetto del risedronato (5 o 15 mg/die) rispetto al placebo nel ridurre la sintomatologia dolorosa e nel rallentare la progressione della malattia (misurata con la riduzione dello spazio articolare). In questo studio i pazienti trattati con risedronato (soprattutto alle dosi più elevate) hanno avuto, dopo un anno, un miglioramento delle condizioni cliniche (minor dolore, maggiore autonomia nelle attività quotidiane) e una minore riduzione dello spazio articolare [103]. Tuttavia un successivo studio randomizzato e controllato che ha coinvolto una popolazione di maggiori dimensioni (2.483 pazienti) [97] non ha dimostrato un sicuro beneficio radiografico sulla riduzione dello spazio articolare pur avendo garantito una riduzione del CTX II.

Dati interessanti sono emersi anche dall'analisi di un sottogruppo dello studio FIT (studio registrativo dell'alendronato nella prevenzione delle fratture). In questa popolazione l'analisi seriata delle radiografie della colonna ha mostrato una minore progressione degli osteofiti e una minore riduzione dello spazio intervertebrale nelle pazienti trattate con alendronato rispetto a quelle trattate con placebo, soprattutto per quanto riguarda il tratto lombare [104].

Gli studi di fase II con bisfosfonati *per os* hanno quindi al momento fornito risultati in parte contrastanti. Considerato il possibile effetto diretto dei bisfosfonati sui condrociti è stato condotto anche un approccio con clodronato per via intrarticolare. 150 pazienti con artrosi di ginocchio sono stati trattati con vari dosaggi di clodronato (da 0,5 mg a 2 mg) vs acido ialuronico per un periodo di 4 settimane. Il clodronato ha determinato un miglioramento sintomatologico e funzionale dose-dipendente pari a quello ottenuto con acido ialuronico [105].

DISCUSSIONE

Le nuove evidenze sperimentali mettono in luce un più complesso processo fisiopatologico alla base della malattia artrosica che non riconosce più come punto cardine il mero consumo della cartilagine articolare. Sta infatti emergendo un ruolo preponderante anche dell'osso subcondrale e della reciproca in-

terazione tra cartilagine e osso (Figura 3). In quest'ottica i farmaci antiriassorbitivi potrebbero trovare un nuovo spazio.

L'uso dei bisfosfonati per trattare l'artrosi e prevenire la progressione radiologica ha bisogno di essere ulteriormente approfondito. Il razionale all'uso di questi agenti è sicuramente forte sia per i presupposti fisiopatologici sia per la tollerabilità nel lungo termine, già nota per il loro uso cronico nei pazienti con osteoporosi.

Studi sperimentali e osservazioni epidemiologiche sembrano indicare che terapie con calcitonina, estrogeni e bisfosfonati possano realmente rallentare la progressione dell'artrosi. Gli studi randomizzati e controllati contro placebo finora pubblicati mostrano come i bisfosfonati siano in grado di rallentare il *turnover* osseo dell'osso subcondrale e di ridurre i *marker* di *turnover* cartilagineo (CTX II). Anche alcune lesioni associate ad artrosi (edema midollare alla risonanza) sono risultate inferiori nei soggetti trattati con antiriassorbitivi rispetto ai non trattati. Sono necessari però studi ulteriori per verificare il reale effetto di questi farmaci sulla progressione dell'artrosi.

Gli studi disponibili infatti presentano dei limiti. Molto spesso il periodo di trattamento è ridotto (2-3 anni) rispetto, per contro, a una malattia ad andamento cronico ma con una progressione lenta pluriennale.

Non sono stati ancora identificati i criteri attraverso i quali riconoscere quei pazienti a evoluzione rapida nei quali focalizzare gli interventi farmacologici.

Inoltre il *bias* maggiore è costituito dal fatto che non è ancora stata stabilita un'uniformità nella valutazione della progressione radiologica nell'artrosi. Prendendo per esempio l'artrosi di ginocchio, in alcuni studi viene misurato lo spazio articolare come variazione in mm, in altri la riduzione dello stesso come variabile dicotomica (superiore o inferiore a 0,6 mm), in altri ancora la dimensione degli osteofiti. Oltre a questo la progressione radiologica valutata con metodica standard necessita di tempi lunghi di osservazione clinica. Lo sviluppo di metodiche più sensibili come la risonanza magnetica nucleare consente di evidenziare alterazioni precoci ma necessita a sua volta di una standardizzazione. In tale ottica sono in corso di validazione *score* specifici che tengano conto del numero e delle dimensioni delle aree di edema osseo ma anche delle alterazioni della cartilagine, della presenza di osteofiti, sinovite e danni legamentosi [106].

CONCLUSIONI RIASSUNTIVE

Il danno della cartilagine articolare è sempre stato considerato il *primum movens* nella patogenesi dell'artrosi. Tuttavia le più recenti conoscenze sui meccanismi di *modelling* articolare e sulla regolazione locale del metabolismo osseo e cartilagineo hanno posto progressivamente in primo piano il ruolo dell'osso subcondrale.

Questo nuovo modello patogenetico che vede come protagonista l'alterazione dell'osso subcondrale probabilmente affianca, più che sostituire, quello tradizionale che identificava nella degenerazione cartilaginea l'unico elemento patogenetico e induce a ritenere che l'inibizione farmacologica del *turnover* osseo possa contribuire a rallentare i processi degenerativi osteoartrosici.

Bibliografia

1. Power JD, Perruccio AV, Desmeules M et al (2006) Ambulatory physician care for musculoskeletal disorders in Canada. *J Rheumatol* 33:133-139
2. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 58:26-35
3. Kirwan JR, Silman AJ (1987) Epidemiological, sociological and environmental aspects of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1:467-489
4. Valdes AM, Doherty M, Spector TD (2008) The additive effect of individual genes in predicting risk of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 67:124-127
5. MacGregor AJ, Li Q, Spector TD et al (2009) The genetic influence on radiographic osteoarthritis is site specific at the hand, hip and knee. *Rheumatology* 48:277-280
6. Rountree RB, Schoor M, Chen H et al (2004) BMP receptor signalling is required for postnatal maintenance of articular cartilage. *PLoS Biol* 2 (11):e355
7. Miyamoto Y, Mabuchi A, Shi D et al (2007) A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet* 39:529-533
8. Vaes RBA, Rivadeneira F, Kerkhof JM et al (2008) Genetic variation in the GDF5 region is associated with osteoarthritis, height, hip axis length and fracture risk: the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis* 68:1754-1760
9. Marcelino J, Carpten JD, Suwairi WM et al (1999) CACP, encoding a secreted proteoglycan, is mutated in camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome. *Nat Genet* 23:319-322
10. Rhee DK, Marcelino J, Baker M et al (2005) The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth. *J Clin Invest* 115:622-631
11. Solovieva S, Kamarainen OP, Hirvonen A et al (2009) Association between interleukin1 gene cluster polymorphisms and bilateral distal interphalangeal osteoarthritis. *J Rheumatol* 36:1977-986
12. Luyten FP, Tylzanowski P, Lories RJ (2009) Wnt signalling and osteoarthritis. *Bone*, 44:522-527
13. Lodewyckx L, Lories RJ (2009) WNT signaling in osteoarthritis and osteoporosis: what is the biological significance for the clinician? *Curr Rheum Rep* 11:23-30
14. Guo X, Day TF, Jiang X et al (2004). Wnt/beta-catenin signalling is sufficient and necessary for synovial joint formation. *Genes Dev* 19:2404-2417
15. Akiyama H, Lyons JP, Mori-Akiyama Y et al (2004) Interactions between Sox9 and beta-catenin control chondrocyte differentiation. *Genes Dev* 9:1072-1087
16. Day TF, Guo X, Garrett-Beal L et al (2005) Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Dev Cell* 5:739-750
17. Hill TP, Spater D, Taketo MM et al (2005) Canonical Wnt/betacatenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes. *Dev Cell* 5:727-738
18. Koyama E, Shibukawa Y, Nagayama M et al (2008) A distinct cohort of progenitor cells participates in synovial joint and articular cartilage formation during mouse limb skeletogenesis. *Dev Biol* 1:62-73
19. Church V, Nohno T, Linker C et al (2002) Wnt regulation of chondrocyte differentiation. *J Cell Sci* 24:4809-4818
20. Loughlin J, Dowling B, Chapman K et al (2004) Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:9757-9762
21. Min JL, Meulenbelt I, Riyazi N et al (2005) Association of the Frizzled-related protein gene with symptomatic osteoarthritis at multiple sites. *Arthritis Rheum* 52:1077-1080
22. Lories RJ, Boonen S, Peeters J et al (2006) Evidence for a differential association of the Arg200Trp single-nucleotide polymorphism in FRZB with hip osteoarthritis and osteoporosis. *Rheumatology* 45:113-114
23. Lane NE, Lian K, Nevitt MC et al (2006) Frizzled-related protein variants are risk factors for hip osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 54:1246-1254
24. Valdes AM, Loughlin J, Oene MV et al (2007) Sex and ethnic differences in the association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB with genetic susceptibility to osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 56:137-146
25. Kerkhof JM, Uitterlinden AG, Valdes AM et al (2008) Radiographic osteoarthritis at three joint sites and FRZB, LRP5, and LRP6 polymorphisms in two population-based cohorts. *Osteoarthritis Cartilage* 16:1141-1149
26. Lories RJ, Peeters J, Bakker A et al (2007) Articular cartilage and biomechanical properties of the long bones in Frzb-knockout mice. *Arthritis Rheum* 12:4095-4103
27. Smith AJ, Gidley J, Sandy JR et al (2005) Haplotypes of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene: are they a risk factor in osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage* 13:608-613
28. Urano T, Shiraki M, Narusawa K et al (2007) Q89R polymorphism in the LDL receptor-related protein 5 gene is associated with spinal osteoarthritis in postmenopausal Japanese women. *Spine* 32:25-29
29. Lane NE, Nevitt MC, Lui LY et al (2007) Wnt signalling antagonists are potential prognostic biomarkers for the progression of radiographic hip osteoarthritis in elderly Caucasian women. *Arth Rheum* 56: 3319-3325
30. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA (1998) Skeletal tissue mechanism. New York: Springer-Verlag 1998
31. Pattin CA, Caler WE, Carter DR (1996) Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone. *J Biomech* 29:69-79
32. Currey JD (1984) The mechanical adaptations of bone. Princeton NJ: Princeton University Press
33. Milz S, Putz R (1994) Luckenbildung der subchondralen mineralisierungszone des tibiaplateaus. *Osteology* 3:110-118
34. Block JA, Shakoor N (2009) The biomechanics of osteoarthritis: implications for therapy. *Curr Rheum Rep* 11:15-22
35. Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier JP (2008) Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheum* 22:351-384
36. Handley CJ, McQuillan DJ, Campbell MA et al (1986) Steadystate metabolism in cartilage explants. In: Kuettner K, Scleyerbach R, Hascall VC, eds. Articular cartilage biochemistry. New York: Raven Press 163-179
37. Gray ML, Pizzanelli AM, Grodzinsky AJ et al (1988) Mechanical and physiological determinants of the chondrocyte biosynthetic response. *J Orthop Res* 6:777-792
38. Werb Z (1992) The biologic role of metalloproteinases and their inhibitors. In: Kuettner K, Scleyerbach R, Hascall VC, eds. Articular cartilage and osteoarthritis. New York: Raven Press 295-304

39. Morales TI, Hascall VC (1989) Factors involved in the regulation of proteoglycan metabolism in articular cartilage. *Arthritis Rheum* 32:1197-1201
40. Tyler JA, Bolis S, Dingle JT et al (1992) Mediators of matrix metabolism. In: Kuettner KE, Scleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC, eds. *Articular cartilage and osteoarthritis*. New York: Raven Press 251-264
41. Oyajobi BA, Russell RGG (1992) Bone remodeling, cytokines and joint diseases. In: Kuettner K, Scleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC, eds. *Articular cartilage and osteoarthritis*. New York: Raven Press 333-349
42. Murphy G, Hembry RM, Heghes CE et al (1990) Role and regulation of metalloproteinases in connective tissue turnover. *Biochem Soc Trans* 18: 812-815
43. Schalkwijk J, Joosten LAB, van der Berg WB et al (1989) Insulin-like growth factor stimulation of chondrocyte proteoglycan synthesis by human synovial fluid. *Arthritis Rheum* 32: 66-71
44. Westacott CI, Webb GR, Warnock MG et al (1997) Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone. *Arthritis Rheum* 40:1282-1291
45. Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M et al (2009) Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage - mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL6, and IL8 production. *Med Inflamm* 2009:345838
46. Dedrick DK, Brandt K, Goulet RW et al (1990) Subchondral plate and trabecular bone in experimentally-induced osteoarthritis (abstract). *Arthritis Rheum* 33 (suppl 9): S91
47. Brandt KD, Myers SL, Burr D et al (1991) Osteoarthritic changes in canine articular cartilage, subchondral bone, and synovium fifty-four months after transection of the anterior cruciate ligament. *Arthritis Rheum* 34: 1560-1570
48. Norrdin RW, Kawcak CE, Capwell BA et al (1998) Subchondral bone failure in an equine model of overload arthrosis. *Bone* 22:133-139
49. Sokoloff L (1993) Microcracks in the calcified layer of articular cartilage. *Arch Pathol Lab Med* 117:191-195
50. Blaney Davidson EN, Remst DF, Vitters EL et al (2009) Increase in ALK1/ALK5 ratio as a cause for elevated MMP-13 expression in osteoarthritis in humans and mice. *J Immunol* 182:7937-7945
51. Batra HC, Charnley J (1969) Existence and incidence of osteoid in osteoarthritis femoral heads. *J Bone Jt Surg Br* 51:366-371
52. Reinmann I, Mankin HJ, Trahan C (1977) Quantitative histologic analyses of articular cartilage and subchondral bone from osteoarthritis and normal human hips. *Acta Orthop Scand* 48: 63-73
53. Jeffery AK (1973) Osteogenesis in the osteoarthritis femoral head. *J Bone Jt Surg Br* 55: 262-272
54. Zhang ZM, Jiang LS, Jiang SD et al (2009) Differential articular calcified cartilage and subchondral bone in postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis: two-dimensional analysis. *Joint Bone Spine* doi:10.1016/j.jbspin.2009.03.011
55. Li B, Aspden RM (1997) Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. *J Bone Min Res* 12:641-651
56. Mansell JP, Balley AJ (1998) Abnormal cancellous bone collagen metabolism in osteoarthritis. *J Clin Invest* 101:1596-1603
57. Parfitt AM (1996) Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodelling. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Academic Press, San Diego, CA, USA Chapter 12: 315-329
58. Dieppe P, Cushnaghan J, Young P et al (1993) Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. *Ann Rheum Dis* 52: 557-563
59. Peterson IF, Boegard T, Dahlstrom J et al (1998) Bone scan and serum markers of bone and cartilage in patients with knee pain and osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 6:33-39
60. Burger H, PLA van Daele, Odding E et al (1996) Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age. *Arthritis Rheum* 39: 81-86
61. Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP (2003) Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. *Aging Clin Exp Res* 15:426-439
62. Dieppe P (1999) Osteoarthritis: time to shift the paradigm. *BMJ* 318:1299-1300
63. Bettica P, Cline G, Hart DJ et al (2002) Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study. *Arthritis Rheum* 46: 3178-3184
64. Hunter DJ, Hart D, Snieder H et al (2003) Evidence of altered bone turnover, vitamin D and calcium regulation with knee osteoarthritis in female twins. *Rheumatology* 42: 1311-1316
65. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP et al (2009) Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: the Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol* 15: 230-237
66. Felson DT, Chaisson CE, Hill C et al (2001) The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 134:541-549
67. Lo GH, Hunter DJ, Zhang Y et al (2005) Bone marrow lesions in the knee are associated with increased local bone density. *Arthritis Rheum* 52:2814-2821
68. Conaghan PG, Felson DT (2004) Structural associations of osteoarthritis pain: lessons from magnetic resonance imaging [review]. *Novartis Found Symp* 260:191-205, 277-279
69. Bergman AG, Willen HK, Lindstrand AL et al (1994) Osteoarthritis of the knee: correlation of subchondral MR signal abnormalities with histopathologic and radiographic features. *Skeletal Radiol* 23:445-448
70. Zanetti M, Brunder E, Romero J et al (2000) Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings. *Radiology* 215:835-840
71. Dieppe PA (2004) Relationship between symptoms and structural change in osteoarthritis: what are the important targets for osteoarthritis therapy? *J Rheum Suppl* 70: 50-53
72. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J et al (2003) Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 139:330-336
73. Hadler NM (1992) Knee pain is the malady - not osteoarthritis. *Ann Intern Med* 116:598-599
74. Neogi T, Felson D, Niu J et al (2009) Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *BMJ* 339:b2844
75. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Raynaud JP (2006) Most recent developments in strategies to reduce the progression of structural changes in osteoarthritis: today and tomorrow. *Arthritis Res Ther* 8: 206
76. Pelletier J (2007) DMOAD developments: present and future. *Bull N Y U Hosp Jt Dis* 3:242-248
77. Spector T, Campion GC (1989) Generalized osteoarthritis is a hormonally mediated disease. *Ann Rheum Dis* 48:256-261
78. Van Saase JLCM, Van Romunde LKJ, Cats A et al (1989) Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey:

- comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 48:271-280
79. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI et al (1995) Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 38:1134-1141
 80. De Klerk BM, Schipof D, Groeneveld FPMJ et al (2009) No clear association between female hormonal aspects and osteoarthritis of the hand, hip and knee: a systematic review. *Rheumatology* 48: 1160-1165
 81. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ et al (1990) Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. *Arthritis Rheum* 33:525-532
 82. Samanta A, Jones A, Regan M et al (1993) Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking? *Br J Rheumatol* 32: 366-370
 83. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD (1999) Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women. *Arthritis Rheum* 42: 17-24
 84. Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE et al for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. (1996) Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. *Arch Intern Med* 156:2073-2080
 85. Carbone LD, Nevitt MC, Wildy K et al (2004) The relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 50: 3516-3525
 86. Manicourt DH, Altman RD, Williams JM et al (1999) Treatment with calcitonin suppresses the responses of bone, cartilage, and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of cartilage lesions. *Arthritis Rheum* 42:1159-1167
 87. Bendele AM, Hulman JF (1988) Spontaneous cartilage degeneration in guinea pigs. *Arthritis Rheum* 31:561-565
 88. Spector TD (2003) Bisphosphonates: potential therapeutic agents for disease modification in osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 15:413-418
 89. Meyer J, Farmer R, Prenger MC (2001) Risedronate but not alendronate slows disease progression in the guinea pig model of primary osteoarthritis [abstract]. *J Bone Miner Res* 16 Suppl 1:SA472
 90. Meyer JM, Dansereau SM, Farmer RW et al (2001) Bisphosphonates structurally similar to risedronate (acetonel) slow disease progression in the guinea pig model of primary osteoarthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 44 Suppl 9:S307
 91. Muehleman C, Green J, Williams JM et al (2002) The effect of bone remodeling inhibition by zoledronic acid in an animal model of cartilage matrix damage. *Osteoarthritis Cartilage* 10:226-233
 92. Herrak P, Görtz B, Hayer S et al (2004) Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Arthritis Rheum* 50:2327-2337
 93. Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA et al (2004) 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* 50:1193-1206
 94. Podworny NV, Kandel RA, Renlund RC et al (1999) Partial chondroprotective effect of zoledronate in a rabbit model of inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 26:1972-1982
 95. Bagger YZ et al (2005) Oral salmon calcitonin induced suppression of urinary collagen type II degradation in postmenopausal women: a new potential treatment of osteoarthritis. *Bone* 37:425-430
 96. Bingham CO 3rd, Buckland-Wright JC, Garnero P et al (2006) Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum* 54:3494-3507
 97. Spector TD, Conaghan PG, Buckland-Wright JC et al (2005) Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial [ISRCTN01928173]. *Arthritis Res Ther* 7:R625-633
 98. Garnero P, Aronstein WS, Cohen SB et al (2008) Relationships between biochemical markers of bone and cartilage degradation with radiological progression in patients with knee osteoarthritis receiving risedronate: the Knee Osteoarthritis Structural Arthritis randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage* 16:660-666
 99. Frith JC, Monkkinen J, Auriola S et al (2001) The molecular mechanism of action of the antiresorptive and anti-inflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum* 44:2201-2210
 100. Evans CH, Mears DC (1980) Binding of the bone-seeking agent ^{99m}Tc-1-hydroxyethylene 1,1-diphosphonic acid to cartilage and collagen in vitro and its stimulation by Er³⁺ and low pH. *Calcif Tissue Int* 32:91-94
 101. Edmonds-Alt X, Breliere JC, Roncucci R (1985) Effects of 1-hydroxyethylene 1,1-diphosphonate and (chloro-4-phenyl)-thiomethylene bisphosphonic acid (SR 41319) on the mononuclear cell factor-mediated release of neutral proteinases by articular chondrocytes and synovial cells. *Biochem Pharmacol* 34:4043-4049
 102. Corrado A, Cantatore FP, Grano M et al (2005) Neridronate and human osteoblasts in normal, osteoporotic and osteoarthritic subjects. *Clin Rheum* 24: 527-534
 103. Buckland-Wright JC, Messent EA, Bingham CO 3rd et al (2007) A 2 year longitudinal radiographic study examining the effect of a bisphosphonate (risedronate) upon subchondral bone loss in osteoarthritic knee patients. *Rheumatology* 46:257-264
 104. Neogi T, Nevitt MC, Ensrud KE et al (2008) The effect of alendronate on progression of spinal osteophytes and disc-space narrowing. *Ann Rheum Dis* 67:1427-1430
 105. Rossini M, Viapiana O, Ramonda R et al (2009) Intra-articular clodronate for the treatment of knee osteoarthritis: dose ranging study vs hyaluronic acid. *Rheumatology* 48:773-778
 106. Hunter DJ, Lo GH, Gale D et al (2008) The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston – Leeds Osteoarthritis Knee Score). *Ann Rheum Dis* 67:206-211