

# Osteoartroza – rola chrząstki, możliwości modyfikacji przebiegu choroby

*Osteoarthritis – the role of cartilage and capability of modification of the course of disease*

Karolina Turżańska, Wojciech Kłapeć, Mirosław Jabłoński

Klinika Ortopedii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**Słowa kluczowe:** osteoartroza, chrząstka, interwencje terapeutyczne.

**Key words:** osteoarthritis, cartilage, therapeutic intervention.

## Streszczenie

Osteoartroza stanowi problem ok. 20% osób dorosłych. Mechanizmy powstawania destrukcji stawowej w chorobie zwyrodnieniowej są zróżnicowane. Kaskadę niekorzystnych zdarzeń prowadzących do rozwoju choroby rozpoczynają zwykle zmiany wsteczne w chrząstce stawowej. Budowa strukturalna chrząstki dostosowuje ją do oddziaływań biomechanicznych w czasie ruchu stawu, absorbowania i rozkładania obciążeń kompresyjnych na kość podchrzęstną oraz przeciwstawiania się siłom ścinającym. Prawidłowa budowa chrząstki stawowej i stan metaboliczny odpowiadają w dużej mierze za prawidłową homeostazę tej tkanki oraz skuteczne przeciwdziałanie fizjologicznym obciążeniom, bez uszkodzeń strukturalnych. Postępująca wraz z wiekiem chondropenia wiąże się zarówno ze zmniejszeniem grubości buforującej warstwy chrząstki szklistej, jak i związanymi z wiekiem zmianami jej składu biochemicznego, co odpowiada za zmiany właściwości biomechanicznych prowadzące do zwiększonej podatności chrząstki na uszkodzenia. Ostatnie lata przyniosły wiele nowych interesujących obserwacji o możliwości modyfikowania przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów.

## Wstęp

Znaczenie społeczne osteoartrozy (choroby zwyrodnieniowej stawów) jest oczywiste. Dotyczy ona ok. 20% populacji osób dorosłych, a statystyki pogarszają się wraz z wiekiem [1]. Spośród ok. 13% 60-latków, u których wykazano kliniczne i radiologiczne objawy artrozy kolan, w następnej dekadzie zaawansowana lub krańcowa artroza rozwinie się u ponad 20% [2]. W przypadku osób otyłych ryzyko rozwoju zmian zwyrodnieniowych zwiększa się

## Summary

The social and economic burden of osteoarthritis constitutes a continuously growing worldwide problem. It is estimated that the disease affects approximately 20% of the world adult population. There is great variation in mechanisms of joint alteration during osteoarthritis but the course of unfavorable events leading to osteoarthritis usually is triggered by cartilage degeneration and chondropenia. Observations in recent years have brought new insight into possibilities of treatment of the disease.

3-krotnie [3]. Biorąc pod uwagę zasięg i powszechność osteoartrozy, niezwykle niepokojące są statystyki odnoszące się do jej następstw. Ryzyko niepełnosprawności ruchowej w następstwie samej choroby zwyrodnieniowej kolan jest w grupie osób po 65. roku życia wyższe niż z jakichkolwiek innych przyczyn medycznych. Według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO*) ograniczenie ruchomości stawów dotyczy 80% chorych na osteoartrozę, z czego 25% osób jest niezdolnych do wykonywania czynności dnia codziennego [4].

---

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Karolina Turżańska, Klinika Ortopedii i Rehabilitacji UM w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48 723 687 778, e-mail: karolina.turzanska@gmail.com

Mechanizmy powstawania destrukcji stawów w chorobie zwyrodnieniowej są zróżnicowane. Ostatnie lata przyniosły wiele nowych interesujących obserwacji, które mają potencjalne znaczenie dla odwracalności bądź modyfikowania przebiegu postępu choroby zwyrodnieniowej stawów.

### Patogeneza zmian w chrząstce stawowej – struktura i biomechanika

Kaskadę niekorzystnych zdarzeń prowadzących do rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów rozpoczynają zwykle zmiany wsteczne w chrząstce stawowej.

Budowa strukturalna chrząstki dostosowuje ją do oddziaływań biomechanicznych w czasie ruchu stawu, absorbowania i przekazywania obciążeń do kości podchrzęstnej oraz przeciwstawiania się siłom ścinającym. Za funkcje te odpowiada macierz zewnątrzkomórkowa. Dlatego jej prawidłowa budowa i stan metaboliczny są odpowiedzialne przede wszystkim za prawidłową homeostazę chrząstki, a tym samym za skuteczne zapobieganie uszkodzeniom pod wpływem obciążeń, jakim stale podlega staw.

Prawidłowa chrząstka szklista jest zbudowana z produkowanych przez chondrocyty cząsteczek, które gwarantują jej odporność na siły ściskające, a także zapewniają jej właściwości elastyczne oraz nawilżenie powierzchni. Chociaż sama chrząstka nie może zabsorbować całej energii oddziałującej na nią podczas ruchu, to dzięki swojej budowie pod wpływem obciążeń podlega ona odwracalnym deformacjom rozpraszającym energię oraz przekazuje ją dalej – w kierunku bardziej odpornej mechanicznie kości podchrzęstnej. Skuteczność rozpraszania i przekazywania energii przez chrząstkę zależy w dużej mierze od prawidłowej budowy stawu, a wszelkie nieprawidłowości dotyczące tych czynników znacznie przyspieszają się do przyspieszenia rozwoju zmian zwyrodnieniowych [5].

Za sprężystość i odporność na siły ściskające odpowiadają dzięki silnym ładunkom ujemnym przede wszystkim cząstki proteoglikanów mocno wiążących i oddających wodę pod wpływem obciążeń. Wytrzymałość na rozciąganie i siły rozrywające zapewniają chrząstce włókna kolagenu (przede wszystkim typu II). Gładki ruch ślizgowy w stawie zapewnia prawidłowa, równa powierzchnia chrząstki o bardzo niskim współczynniku tarcia, zmniejszanym znacznie dzięki obecności w mazi stawowej lubrycyny i kwasu hialuronowego [6]. Poza zwilżaniem i zapewnianiem powierzchniom stawowym poślizgu zarówno lubrycyna, jak i kwas hialuronowy pełnią w stawie dodatkowe funkcje. Lubrycyna odpowiada za regulację adhezji i proliferacji komórek synowium, a jej niedobory związane są z przerostem błony maziowej i związanymi z tym zaburzeniami

funkcji stawu. Liczne prace dowodzą wielu funkcji biologicznych kwasu hialuronowego, łącznie z działaniem przeciwzapalnym, cytoprotekcyjnym i anabolicznym medionym przez receptor CD44 oraz specyficzny dla hialuronianów receptor RHAMM [7, 8].

### Patogeneza zmian w chrząstce stawowej postępujących wraz z wiekiem

Postępująca z wiekiem chondropenia związana zarówno ze zmniejszeniem grubości buforującej warstwy chrząstki szklistej, jak i zmianami jej składu biochemicznego i idącymi za tym zmianami właściwości biomechanicznych, prowadzi do zwiększonej podatności chrząstki na uszkodzenia. W czasie procesu starzenia, na skutek wzmożonej glikacji kolagenu, dochodzi do jego zmian strukturalnych oraz biomechanicznych, co prowadzi do zwiększenia sztywności chrząstki i zwiększenia jej podatności na urazy [9]. Na skutek działania mechanizmów odpowiedzialnych za glikację kolagenu na drodze pobudzenia receptorów RAGE dochodzi również do wzmożonej ekspresji metaloproteaz degradujących chrząstkę, a także hipertrofii chondrocytów [10]. Na zmianę właściwości biomechanicznych wpływa również odkładanie w chrząstce kryształów pirofosforanów. Wzrost uwapnienia chrząstki koreluje z zaawansowaniem choroby zwyrodnieniowej. Udowodniono też, że może być on czynnikiem pobudzającym produkcję mediatorów zapalenia przez komórki chrzęstne [11].

Do związanych z wiekiem zmian komórkowych zalicza się ubytki komórkowe na skutek różnego rodzaju śmierci komórkowej oraz zaburzonej odpowiedzi na bodźce zewnątrzkomórkowe (zwłaszcza działającą anabolicznie cytokinę IGF-1), prowadzącej do nieprawidłowej ekspresji genów i zaburzeń różnicowania komórek. Za molekularną podstawę zmian fenotypowych związanych ze starzeniem się odpowiadają głównie zaburzenia chromatyny i mitochondriów (akumulacja mutacji mitochondrialnego DNA, zmniejszenie zdolności naprawczych oraz zdolności do autofagowania uszkodzonych mitochondriów), wzrost apoptozy na skutek ekspozycji na wolne rodniki, a także zmniejszona aktywność kompleksów oddechowych I, II, III – odpowiadająca za zmniejszenie się mitochondrialnych rezerw energetycznych [12, 13]. Starzejące się chondrocyty tracą aktywność syntetyczną, czego efektem jest produkcja mniejszych i nieregularnych cząsteczek agreganów oraz obniżenie zdolności utrzymania homeostazy chrząstki stawowej. Procesy starzenia chrząstki nie muszą prowadzić nieuchronnie do rozwoju osteoartrozy, jednak zachodzące w niej zmiany związane z wiekiem dają podstawy do rozwoju choroby, szczególnie jeśli występują dodatkowe czynniki ryzyka, zwłaszcza nieprawidłowa budowa stawu [5].

## Wpływ obciążeń mechanicznych na patogenezę zmian degeneracyjnych chrząstki stawowej

Prawidłowo zbudowany i używany staw jest dobrze przygotowany do znoszenia fizjologicznych obciążeń. Co więcej, ruch i obciążanie są warunkami niezbędnymi do prawidłowej funkcji i zdrowia stawu. Chrząstka ściskana w czasie obciążania, a rozprężana w bezruchu wchłania z płynu stawowego, naczyń błony maziowej i szpiku podchrzęstnego materiały odżywcze oraz wydala produkty przemiany materii. Wykazano, że przerywane, pulsacyjne i umiarkowane obciążanie wpływa na chondrocyty w sposób anaboliczny, inicjując ich proliferację, produkcję oraz wydzielanie kolagenu i czynników anabolicznych, takich jak insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor 1* – IGF1), osteoprotegeryna czy transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$*  – TGF- $\beta$ ), oraz działającej przeciwzapalnie interleukiny 10 (IL-10) [14]. W przeciwieństwie do umiarkowanych obciążeń pulsacyjnych obciążenia nadmierne i stałe wpływają na tkankę chrzęstną w sposób destrukcyjny. Nadmierne obciążanie powoduje często nieodwracalne zmiany kształtu chondrocytów, co z czasem prowadzi do ich apoptozy i zmian strukturalnych chrząstki. Zmiany te są bodźcem dla miejscowej reakcji immunologicznej w miejscu uszkodzenia, co przyczynia się do odpowiedzi zapalnej w obrębie błony maziowej i rozwoju zmian zwyrodnieniowych [15]. Chondrocyty otaczające miejsce uszkodzenia odpowiadają na stałe nadmierne obciążenie w sposób identyczny jak na substancje toksyczne czy prozapalne – produkują metaloproteazy rozkładające macierz chrząstki, IL-6, IL-8 i tlenek azotu (NO), a także przyspieszają swoją apoptozę. Obciążenia stałe – poza uszkodzeniem mechanicznym – nie pozwalają chrząstce na rozprężenie niezbędne do prawidłowego odżywiania tej tkanki [16]. Do rozwoju osteoartrozy mogą prowadzić również obciążenia nierównomierne, a nawet fizjologiczne – gdy obciążeniom poddawany jest staw o nieprawidłowej strukturze lub niedoskonałej chrząstce.

### Najczęstsze nieprawidłowości strukturalne prowadzące do rozwoju osteoartrozy

Na podstawie badań epidemiologicznych szacuje się, że 25–40% osteoartroz stawu biodrowego jest następstwem jego dysplazji [17]. Do rozwoju osteoartrozy stawu biodrowego w wysokim stopniu predysponuje również konflikt udowo-panewkowy. Termin ten odnosi się do dynamicznego stanu, w którym w czasie ruchu w stawie dochodzi do mechanicznego konfliktu, np. panewki z głową kości udowej [18]. Może za to odpowiadać nieprawidłowe ukształtowanie głowy i szyjki kości udowej,

czego następstwem podczas ruchu jest konflikt mechaniczny z obrąbkami panewki stawu biodrowego lub wada samego obrąbka, który poprzez swoje nadmierne rozbudowanie „zahacza” o głowę kości udowej w czasie ruchu. Do rozwoju zmian zwyrodnieniowych predysponuje zwłaszcza odmiana budowy głowy kości udowej, w której przejście głowy w szyjkę kości udowej spłaszcza się, zamiast osiągać swoją prawidłową wklęsłość, czego efektem jest kształt przypominający uchwyt staromodnego pistoletu (*pistol grip deformity*). Z częstszym niż w populacji ogólnej występowaniem osteoartrozy związane są też takie zmiany, jak: zbyt szeroka szyjka kości udowej, nieprawidłowości kształtu i osi kości udowej, piszczeli, nasad obu tych kości, a także nieprawidłowości stawu rzepekowo-udowego [19–23].

Do nieprawidłowych obciążeń o działaniu wybitnie uszkodzającym staw można zaliczyć także obciążenia niedostateczne, a szczególnie unieruchomienie. Mechanizm patogennego działania unieruchomienia na chrząstkę polega przede wszystkim na niedostatecznym odżywieniu tej tkanki, ale do patogenezy zmian zwyrodnieniowych w wymienionym mechanizmie prowadzić może także niedostatek IL-10 wydzielanej w czasie ruchu [24].

### Możliwości interwencji terapeutycznych

Funkcjonalność stawu jest wypadkową jego budowy, funkcji, aktywności (obciążeń, jakim staw jest poddawany, i czasu ich trwania) oraz wieku pacjenta. Szklista chrząstka stawu o nieprawidłowej budowie ulega zmianom szybciej i pod wpływem obciążeń, które nie zaszkodziłyby chrząstce stawu uformowanego prawidłowo. Dlatego najprostszym sposobem zapobiegania chorobie zwyrodnieniowej i interwencji we wczesnym jej okresie jest dostosowanie obciążeń fizycznych do poziomu, jaki obciążany staw będzie mógł znieść bez szkody, z uwzględnieniem wszystkich jego ewentualnych niedoskonałości morfologicznych i biomechanicznych. Możliwe interwencje w tym zakresie polegają m.in. na zmniejszeniu masy ciała bądź ograniczeniu nadmiernej, wykraczającej poza granice fizjologiczne, aktywności fizycznej chorego (np. sportu wyczynowego).

Osteoartrozie na tle nieprawidłowości strukturalnych stawu można zapobiegać już w okresie rozwojowym, dbając o jego prawidłowy rozwój (np. wychwycone w porę i odpowiednio leczone dysplazje stawów) w przypadkach deformacji rozwojowych lub wrodzonych. Do interwencji w wieku późniejszym należą zabiegi artroskopowe poprawiające niedoskonały kształt końców stawowych, np. w przypadku konfliktu udowo-panewkowego, czy większe, ale oszczędzające staw operacje, np. osteotomie korygujące wadliwą oś kończyny. W przypadku ostrych ubytków chrząstki u osób młodych coraz większe znaczenie przy-

**Tabela I.** Możliwości zachowawczego wpływu na przebieg choroby zwyrodnieniowej  
**Table I.** *Therapeutic interventions in osteoarthritis*

<p><b>1. Strategie prowadzące do poprawy warunków biomechanicznych zajętego stawu</b></p>	<p>– zmniejszenie masy ciała          – zaopatrzenie ortotyczne korygujące oś stawu (np. wkładki supinujące – zmieniające strefy obciążenia w stawie kolanowym, stabilizatory stawu kolanowego) [26]</p>
<p><b>2. Strategie prowadzące do jak najdłuższego zachowania mobilności pacjenta</b>          Liczne badania wykazują korzystny wpływ odpowiednio dawkowanych obciążeń mechanicznych nie tylko na zapobieganie następstwom unieruchomienia stawu, lecz także na modulację metabolizmu chrząstki (wzrost produkcji IL-10, stymulacja produkcji proteoglikanów)</p>	<p>– ćwiczenia oraz interwencje terapeutyczne mające za zadanie utrzymanie pełnego lub możliwego do osiągnięcia przez pacjenta zakresu ruchu w chorym stawie, a także zapobieganie zanikom współpracujących z nim mięśni, przykurczom torebki stawowej i otaczających go tkanek (np. relaksacje izometryczne, ruch w odciążeniu, przede wszystkim cykliczny – optymalnie w środowisku wodnym)          – zabiegi fizykalne o działaniu wspomagającym metabolizm tkanek i przeciwbólowym (np. krioterapia ogólnoustrojowa, pole magnetyczne)</p>
<p><b>3. Próby działań modyfikujących metabolizm chrząstki</b>          Wyniki badań dotyczących możliwości wpływu siarczanu chondroityny na metabolizm chrząstki i spowolnienie rozwoju choroby zwyrodnieniowej pozostają kontrowersyjne, jednak wiele badań wskazuje na to, że glukozaminy mogą wpływać na zmniejszenie objawów i modyfikację strukturalną w chorobie zwyrodnieniowej kolan, a ich działanie zostało też potwierdzone w osteoartrozie małych stawów rąk [27]</p>	<p>– siarczan glukozaminy          – siarczan chondroityny</p>
<p><b>4. Wiskosuplementacje</b>          Miejscowe podawanie preparatów kwasu hialuronowego poprawiające smarowanie w stawie, a być może także przestrajające metabolizm chrząstki stawowej [28, 29]</p>	<p>– preparaty kwasu hialuronowego</p>
<p><b>5. Eksperymentalne próby wpływu na rozwój choroby poprzez szlaki sygnałowe wspólne dla metabolizmu kostnego i metabolizmu chrząstki</b></p>	<p>– kalcytonina          – bisfosfoniany          – sole strontu</p>

pisuje się operacyjnym możliwościom naprawczym, np. przeszczepy chrząstki połączone z zastosowaniem różnorodnych czynników wzrostowych i komórek macierzystych [25]. Możliwości interwencji zachowawczych w chorobie zwyrodnieniowej przedstawiono w tabeli I.

## Perspektywy leczenia farmakologicznego choroby zwyrodnieniowej

Stale trwają badania nad możliwością zastosowania nowych substancji – zarówno w leczeniu objawowym, jak i w modyfikowaniu przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów. Szczególnie ciekawie zapowiadają się badania nad lekami mającymi w przyszłości zablokować działanie metaloproteaz macierzy komórkowej oraz aktywnych w prze-

biegu osteoartrozy ADAMTS (*a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*), odpowiedzialnych za degradację macierzy i glikozoaminoglikanów chrząstki. Badane są również możliwości blokowania działania NO i jego toksycznych metabolitów, a także substancje o potencjalnie korzystnym wpływie na możliwości naprawcze chrząstki. Dwie substancje z ostatniej grupy (BMP-7 i FGF-18) pozostają jednak jeszcze w fazie badań klinicznych. Jako możliwy punkt uchwytu w leczeniu choroby zwyrodnieniowej rozważane jest też hamowanie reakcji zapalnej błony maziowej, hamowanie produkcji IL-6, IL-1 $\beta$ , a także prozapalnych ścieżek cytokinowych indukowanych przez cytokiny. Badane są też możliwości nowych form leczenia przeciwbólowego, m.in. z zastosowaniem monoklonalnego przeciwciała przeciwko czynnikowi

wzrostu nerwu (*nerve growth factor* – NGF), kannabinoidów czy antagonistów receptora kanałowy [30].

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznej finansowania.*

### Piśmiennictwo

- Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 2010; 3: 355-369.
- Cibere J, Zhang H, Thorne A, et al. Association of clinical findings with pre-radiographic and radiographic knee osteoarthritis in a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1691-1698.
- Gibson K, Sayers SP, Minor MA. Measurement of varus/valgus alignment in obese individuals with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 690-696.
- Buckwalter JA, Martin JA. Osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 150-167.
- Baker-LePain JC, Lane NE. Relationship between joint shape and the development of osteoarthritis. *Bone* 2012; 51: 197-203.
- Greene GW, Banquy X, Lee DW, et al. Adaptive mechanically controlled lubrication mechanism found in articular joints. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 5255-5259.
- Knudson CB, Knudson W. Hyaluronan and CD44: modulators of chondrocyte metabolism. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 427 Suppl: S152-S162.
- Bastow ER, Byers S, Golub SB et al. Hyaluronan synthesis and degradation in cartilage and bone. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 395-413.
- Chen AC, Temple MM, Ng DM, et al. Induction of advanced glycation end products and alterations of the tensile properties of articular cartilage. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3212-3217.
- Yammani RR, Carlson CS, Bresnick AR, Loeser RF. Increase in production of matrix metalloproteinase 13 by human articular chondrocytes due to stimulation with S100A4: Role of the receptor for advanced glycation end products. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2901-2911.
- Fuerst M, Bertrand J, Lammers L, et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2694-2703.
- Blanco FJ, Rego I, Ruiz-Romero C. The role of mitochondria in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 161-169.
- Kim J, Xu M, Xo R, et al. Mitochondrial DNA damage is involved in apoptosis caused by pro-inflammatory cytokines in human OA chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 424-432.
- Schulze-Tanzil G, Zreiqat H, Sabat R, et al. Interleukin-10 and articular cartilage: experimental therapeutic approaches in cartilage disorders. *Curr Gene Ther* 2009; 9: 306-315.
- Lotz MK, Kraus VB. New developments in osteoarthritis. Post-traumatic osteoarthritis: pathogenesis and pharmacological treatment options. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 211.
- Goldring MB, Otero M, Plumb DA, et al. Roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism: signals and multiple effectors converge upon MMP-13 regulation in osteoarthritis. *Eur Cell Mater* 2011; 21: 202-220.
- MacGregor AJ, Antoniadou L, Matson M, et al. The genetic contribution to radiographic hip osteoarthritis in women: results of a classic twin study. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2410-2416.
- Macfarlane RJ, Haddad FS. The diagnosis and management of femoro-acetabular impingement. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92: 363-367.
- Javaid MK, Lane NE, Mackey DC, et al. Changes in proximal femoral mineral geometry precede the onset of radiographic hip osteoarthritis: the study of osteoporotic fractures. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2028-2036.
- Matsuda S, Miura H, Nagamine R, et al. Posterior tibial slope in the normal and varus knee. *Am J Knee Surg* 1999; 12: 165-168.
- Bredbenner TL, Eliason TD, Potter RS, et al. Statistical shape modeling describes variation in tibia and femur surface geometry between Control and Incidence groups from the osteoarthritis initiative database. *J Biomech* 2010; 43: 1780-1786.
- Haverkamp DJ, Schiphof D, Bierma-Zeinstra SM, et al. Variation in joint shape of osteoarthritic knees. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3401-3407.
- Stefanik JJ, Roemer FW, Zumwalt AC, et al. Association between measures of trochlear morphology and structural features of patellofemoral joint osteoarthritis on MRI: the MOST study. *J Orthop Res* 2012; 30: 1-8.
- Helmark IC, Mikkelsen UR, Børglum J, et al. Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R126.
- Rapp SM. Cartilage repair methods advance – now yield up to 90% improvement. *Orthopedics Today* 2006; 26: 14.
- Bennell KL, Bowles KA, Payne C, et al. Lateral wedge insoles for medial knee osteoarthritis: 12 month randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 342: d2912.
- Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 476-499.
- Conrozier T, Balblanc JC, Richette P, et al. Early effect of hyaluronic acid intra-articular injections on serum and urine biomarkers in patients with knee osteoarthritis: an open-label observational prospective study. *J Orthop Res* 2012; 30: 679-685.
- Henrotin YCT, Deberg M, Walliser-Lohse A, et al. Early decrease of serum biomarkers of type II collagen degradation (Coll2-1) and joint inflammation (Coll2-1 NO2) by hyaluronic acid intra-articular injections in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 395.
- Martel-Pelletier J, Wildi LM, Pelletier JP. Future therapeutics for osteoarthritis *Bone* 2012; 51: 297-311.