

Cartílago y gonartrosis

Cartilage and knee osteoarthritis

Dr. C. Alejandro Alvarez-López ^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8169-2704>

Lic. Rodrigo Fuentes-Véjar ² <https://orcid.org/0000-0001-7815-3128>

Dr. Sergio Ricardo Soto-Carrasco ² <https://orcid.org/0000-0002-8737-1706>

Dr. Tuan Nguyen-Pham ³ <https://orcid.org/0000-0002-2810-8502>

Dra. Yenima de la Caridad García-Lorenzo ⁴ <https://orcid.org/0000-0002-3327-4548>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Servicio de Ortopedia y Traumatología. Camagüey, Cuba.

² Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. Servicio de Cirugía General. Concepción, Chile.

³ Hospital de Amistad entre Vietnam y Cuba. Servicio de Ortopedia y Traumatología. Dong Hoy, Vietnam.

⁴ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Policlínico Universitario Tula Aguilera. Departamento de Medicina General Integral. Camagüey, Cuba.

* Autor por correspondencia (email): aal.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: el cartílago articular es un tejido avascular, aneural y alinfático que desempeña un importante papel en la articulación, su afección más frecuente es la de tipo degenerativa.

Objetivo: actualizar los conocimientos sobre el cartílago articular normal, envejecido y con cambios degenerativos.

Métodos: la búsqueda y análisis de la información se realizó en un periodo de tres meses (primero de octubre al 31 de diciembre de 2018) y se emplearon las siguientes palabras: *cartilage AND osteoarthritis*, *cartilage AND knee osteoarthritis*, *cartilage* a partir de la información obtenida se realizó una revisión bibliográfica de un total de 164 artículos publicados en las bases de datos PubMed, Hinari, SciELO y Medline mediante el gestor de búsqueda y administrador de referencias EndNote, de ellos se utilizaron 50 citas seleccionadas para realizar la revisión, de ellas 48 de los últimos cinco años.

Resultados: se mencionan los aspectos macro y microscópicos del tejido, así como su organización por zonas y áreas. Se describen los cambios que ocurren en el proceso degenerativo a diferentes niveles y en el envejecimiento.

Conclusiones: el cartílago articular es la estructura anatómica más afectada en la articulación por el proceso degenerativo. Se encuentra organizado por zonas y áreas, las que se afec-

tan a medida que avanza la enfermedad. El origen de la destrucción del cartílago es enzimático y repercute en las demás estructuras como el tejido sinovial y hueso subcondral. Es importante conocer las diferencias entre el envejecimiento y la afección degenerativa de este tejido.

DeCS: CARTÍLAGO ARTICULAR; OSTEOARTRITIS/enzimología; ARTROPATÍAS; OSTEOARTRITIS DE LA RODILLA; MEMBRANA SINOVIOL.

ABSTRACT

Background: articular cartilage is an important avascular, alymphatic and aneural tissue in joints, it is mainly affected by degenerative disease.

Objective: to update knowledge about normal, aging and degenerative articular cartilage.

Methods: a three months research and analysis were conducted from October 1st, 2018 to December 31th, 2018. Our review included 164 articles published in PubMed, Hinari, SciELO and Medline databases by using EndNote. The words used were cartilage AND osteoarthritis, cartilage AND knee osteoarthritis, cartilage. Fifty citations were selected, 48 of all them within the last five years, were used to write the present paper.

Results: macro and microscopic features of articular cartilage were mentioned as well as its organization in zones and areas. Degenerative process was described at different levels, and in aging.

Conclusions: articular cartilage is the most affected tissue in osteoarthritis. Cartilage is organized by zones and areas which are affected as degenerative disease progresses. The start point of osteoarthritis is enzymatic and gradually affects synovial tissue and sub-chondral bone. It is important to know the main differences between aging and degenerative cartilages.

DeCS: CARTILAGE, ARTICULAR; OSTEOARTHRITIS/enzymology; JOINT DISEASES; OSTEOARTHRITIS, KNEE; SYNOVIAL MEMBRANE.

Recibido: 20/01/2019

Aprobado: 26/06/2019

Ronda: 1

INTRODUCCIÓN

El cartílago articular hialino es un tejido viscoelástico que proporciona a la articulación resistencia y baja fricción entre las superficies articulares, lo que permite soportar fuerzas de compresión y cizallamiento, que minimizan su efecto en el hueso subcondral. ^(1,2,3,4)

La artrosis de la rodilla también conocida por gonartrosis es una enfermedad articular degenerativa no inflamatoria que se caracteriza por la degeneración del cartílago articular, esclerosis subcondral, formación de osteofitos y alteración de las partes blandas como: membrana sinovial, cápsula articular, ligamentos y músculos. ^(5,6,7,8)

Desde la época de Hipócrates se conoce que las lesiones del cartílago son difíciles de cicatrizar, aunque los traumas producen afección de esta estructura, la enfermedad degenerativa se manifiesta en una mayor cantidad de pacientes. En la actualidad, se conoce que la dificultad para curar esta estructura anatómica es debido a la escasa población celular en específico, los condrocitos. ^(9,10,11)

Las lesiones del cartílago articular en la ausencia de trauma comienzan por una alteración en el orden bioquímico, donde se rompe el equilibrio entre síntesis y degradación. La rapidez y severidad del deterioro de esta estructura está en dependencia de factores como: edad, sexo, peso corporal, hábitos tóxicos, actividad física entre otros. ^(12,13,14)

Aunque el cartílago articular es una estructura aneural, avascular y alinfática su presencia clínica en caso de lesión, se traduce en dolor, distensión, bloqueo e inestabilidad articular. Los métodos imagenológicos, en específico la imagen de resonancia magnética, ofrecen con gran precisión elementos relacionados con la magnitud del daño de la articulación. ^(15,16,17)

El objetivo del trabajo es actualizar los conocimientos sobre los aspectos más significativos del cartílago articular normal, envejecido y con cambios degenerativos, que son importantes para comprender la fisiopatología de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas e imagenológicas, así como el enfrentamiento terapéutico.

MÉTODOS

La búsqueda y análisis de la información se realizó en un periodo de tres meses (primero de octubre al 31 de diciembre de 2018) y se emplearon las siguientes palabras: *cartilage AND osteoarthritis*, *cartilage AND knee osteoarthritis*, *cartilage* a partir de la información obtenida se realizó una revisión bibliográfica de un total de 164 artículos publicados en las bases de datos PubMed, Hinari, SciELO y Medline mediante el gestor de búsqueda y administrador de referencias EndNote, de ellos se utilizaron 50 citas seleccionadas para realizar la revisión, de ellas 48 de los últimos cinco años.

Se consideraron estudios tanto en pacientes sanos como los que presentaron artrosis primaria. Se excluyeron investigaciones en pacientes con artrosis secundarias, así como investigaciones en animales.

DESARROLLO

Desde el punto de vista macroscópico el cartílago articular normal es brillante, lubricado, de aspecto azul blanco perlado y cubre las superficies terminales de los huesos. Su grosor es de seis a ocho milímetros en la rótula y de tres a cuatro en el resto. ^(18,19,20)

El cartílago articular está organizado por zonas: la superficial, también llamada tangencial, que tiene las células aplanadas, en esta región el tejido está más expuesto a las fuerzas de tensión, compresión y cizallamiento, las fibras colágenas son más finas, se encuentran paralelas unas con otras y a la superficie articular. Además, en esta zona las glucoproteínas pequeñas son más abundantes y están

asociadas a las fibras colágenas, mientras que las glucoproteínas largas son menos abundantes (Figura 1).^(21,22,23,24)

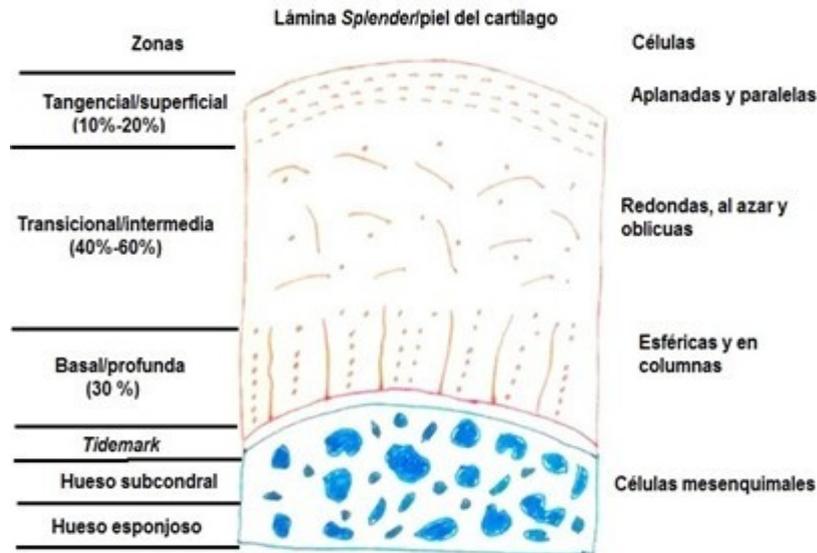


Figura 1. Distribución y organización del cartílago por zonas y tipos de células.

La zona superficial también llamada la piel del cartílago articular está compuesta por dos capas. Una más superficial y brillante llamada por Mac Conaill lámina *splenders* o lubricina, que contiene fibras finas con pocos polisacáridos y no existen células. La capa más profunda de esta zona contiene los condrocitos elipsoidales, que se sitúan paralelos a la superficie articular, esta área tiene una alta producción y concentración de colágenos y una baja concentración de glucoproteínas. La presencia de las fibras proporciona a esta zona mayor fortaleza para resistir mayor tensión que en las capas más profundas del cartílago. Esta capa protege al cartílago de la entrada de macromoléculas y por ende del sistema inmune, según se observó en la figura uno.^(21,22)

La zona media, también llamada intermedia o transicional, contiene células redondas, rodeadas de matriz extracelular extensa. La zona profunda, también nombrada radial, contiene la concentración más baja de células, las que se encuentran agrupadas en racimos y se asemejan a los condrocitos hipertróficos de la placa de crecimiento. Sin embargo, esta zona tiene la concentración más alta de glucoproteínas. La densidad celular disminuye desde la zona superficial a la profunda, ya en esta última representa la mitad o un tercio de las células de la capa superficial, como se puede ver en la figura uno.^(22,23)

Adyacente a la zona profunda se encuentra la zona calcificada, que está definida por un borde llamado *tide mark*, que puede ser observado en secciones histológicas con tinción de hematoxilina y eosina. Esta zona calcificada se forma como resultado de la osificación endocondral. Aunque el cartílago calcificado es reabsorbido y reemplazado por hueso maduro, esta zona persiste y actúa como un factor mecánico importante (zona de *buffer*) situada entre la zona no calcificada del cartílago articular y el hueso subcondral, además es la mejor unión entre el cartílago y el hueso subcondral, por poseer propiedades mecánicas intermedias como se mostró en la figura uno.^(18,21)

Composición de la matriz extracelular del cartílago articular

La matriz extracelular está organizada en tres áreas: pericelular, territorial e inter-territorial y tienen como objetivo proteger los condrocitos (Figura 2).

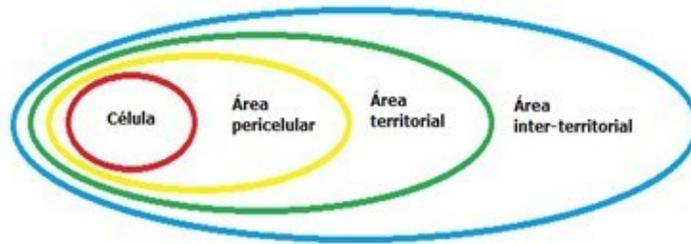


Figura 2. Organización de la matriz extracelular por áreas.

El área pericelular de la matriz es una capa delgada en estrecho contacto célula-célula, es rica en glucoproteínas y proteínas no colágenas, contiene además colágeno no fibrilar a expensas del colágeno tipo VI, según se observó en la figura dos. ^(18,21)

El área territorial rodea la pericelular, en especial los condrocitos aislados o en columnas. Existe una gran cantidad de fibrina que se encuentra entrecruzada y brinda protección a los condrocitos de los impactos mecánicos, como se mostró en la figura dos. ^(18,25,26)

El área inter-territorial es la de mayor volumen, está formada por fibras colágenas largas de mayor diámetro y se orientan en dependencia de las necesidades. Esta área se diferencia de las otras por la formación de moléculas de glucoproteínas, como se puede ver en la figura dos. ^(18,25,26)

El mayor porcentaje de la matriz extracelular está compuesto por colágeno, glucoproteínas, agua y una población esparcida de células. En la matriz del cartílago articular maduro, las fibras de colágeno tipo II constituyen el 50 % del peso seco y los colágenos tipo V, VI, IX, X y XI representan solo pequeñas cantidades. El colágeno tipo II existe en una configuración de triple hélice, que le proporciona fortaleza ténsil e integridad mecánica al cartílago y actúa como una armadura, para inmovilizar y retener las glucoproteínas. ^(26,27,28,29)

Las glucoproteínas constituyen el 12 % del peso total del cartílago articular y son las mayores macromoléculas que ocupan los intersticios entre las fibras colágenas. Existen dos tipos de glucoproteínas en el cartílago articular: las largas, llamadas polímeros o glucosaminoglicanos y las pequeñas que incluyen la decorina, biglicano y fibromodulina, todas son producidas por los condrocitos y secretadas en la matriz. Una de las subunidades de las glucoproteínas se conoce como glucosaminoglicanos, que son moléculas disacáridas de dos tipos: ácido hialurónico y sulfato de condroitina. A su vez, el sulfato de condroitina se subdivide en dos tipos el cuatro y el seis; el tipo seis mantiene constante su presencia a lo largo de la vida, mientras que el tipo cuatro disminuye con la edad.

Los glucosaminoglicanos en su composición química contienen grupos carboxilo o grupos sulfatos, que le confieren carga negativa a esta molécula. La carga negativa de los glucosaminoglicanos es la responsable de la alta afinidad del cartílago articular por el agua, que ayuda a resistir las cargas compresivas, también estas cargas negativas hacen que se repelan unos a otros, por lo que favorece que

ocupen una posición más amplia en el tejido, lo que incrementa las concentraciones de iones inorgánicos como el sodio y aumenta la osmolaridad, y se produce el efecto Donnan. ^(30,31,32,33)

El agua ocupa del 65 al 80 % del peso total del cartílago articular, en dependencia del estado de las cargas y la presencia o ausencia de cambios degenerativos. La resistencia a las cargas depende de la presión del agua y el tamaño de la matriz, que a su vez se debe a la concentración de glucoproteínas, las cuales determinan la permeabilidad de este tejido y su resistencia a la fricción. Además, el agua contribuye a la lubricación y el transporte de nutrientes. En la artrosis, el agua aumenta su concentración en más del 90 %, lo que disminuye la elasticidad y por ende la capacidad de distribución de carga del cartílago articular. ^(34,35)

Los condrocitos representan solo el 2 % del volumen total del cartílago articular normal y son las únicas células en el mismo. Su metabolismo se afecta por factores mecánicos y químicos como son: mediadores solubles (factor de crecimiento e interleucinas), composición de la matriz, cargas mecánicas, presiones hidrostáticas y campos eléctricos.

Debido a la baja concentración de oxígeno en los condrocitos, su metabolismo es de predominio anaerobio. Los condrocitos sintetizan todas las macromoléculas (fibras colágenas, proteínas no colágenas y glucoproteínas) y además las enzimas degradativas en el cartílago articular normal, esta es la razón por la que tienen un papel importante en la remodelación y regeneración del cartílago articular. ^(36,37,38)

Cambios en la artrosis

En el cartílago normal, existe un equilibrio entre la síntesis y la degradación de las moléculas de la matriz. En condiciones patológicas, como la artrosis, el proceso dominante es el catabolismo o degradación, con destrucción progresiva e irreversible. La primera evidencia en la degradación es la fibrilación de la superficie articular y la pérdida de glucoproteínas. El daño en la estructura del colágeno provoca que aumente el contenido de agua (edema) del tejido. En fases posteriores, el proceso de fibrilación provoca fisuras y roturas en el cartílago que se pueden extender hasta el hueso subcondral. En los pacientes con larga evolución, se asocian cambios patológicos en los tejidos de la articulación como quistes subcondrales, osteofitos y el reemplazo de cartílago hialino por fibrocartílago. ^(39,40,41)

El cartílago de pacientes con artrosis desde el punto de vista histológico es heterogéneo, con áreas de proliferación celular y elevada actividad sintética (indicativo de actividad reparadora), con zonas de degradación, necrosis e inflamación. ^(42,43)

En el cartílago de pacientes con artrosis se han detectado altos niveles de proteinasas (enzimas) que degradan la matriz, conocidas como: metaloproteinasas (MMP), dos de ellas en particular son la estromelisinina (MMP-3) y la colagenasa (MMP-1), que son capaces de degradar los glucosaminoglicanos, el colágeno y otras proteínas de la matriz. La presencia en el líquido sinovial de fragmentos de la matriz extracelular, enzimas proteolíticas y citoquinas representan marcadores biológicos de la enfermedad. ^(44,45,46)

Las alteraciones biomecánicas del tejido enfermo provocan reducción significativa de la propiedad elástica del cartílago. Por otro lado, el elevado contenido de agua hace que el tejido sea más compresible y permeable. Aunque las capas superficiales desempeñan un papel importante en el soporte de las

cargas en el cartílago sano e intacto, la fibrilación en la zona superficial genera tensiones y deformidades mayores en la matriz sólida y una disminución de la capacidad para soportar cargas de peso. ^(47,48,49)

En el transcurso de la enfermedad se producen alteraciones sobre el tejido sinovial, cartílago articular y hueso subcondral (Figura 3). ^(18,50)

Existen diferencias significativas entre el proceso de envejecimiento y el degenerativo desde el punto de vista macro, microscópico y bioquímico, que son importantes para identificar la presencia de gonartrosis (Cuadro 1). ⁽¹⁸⁾

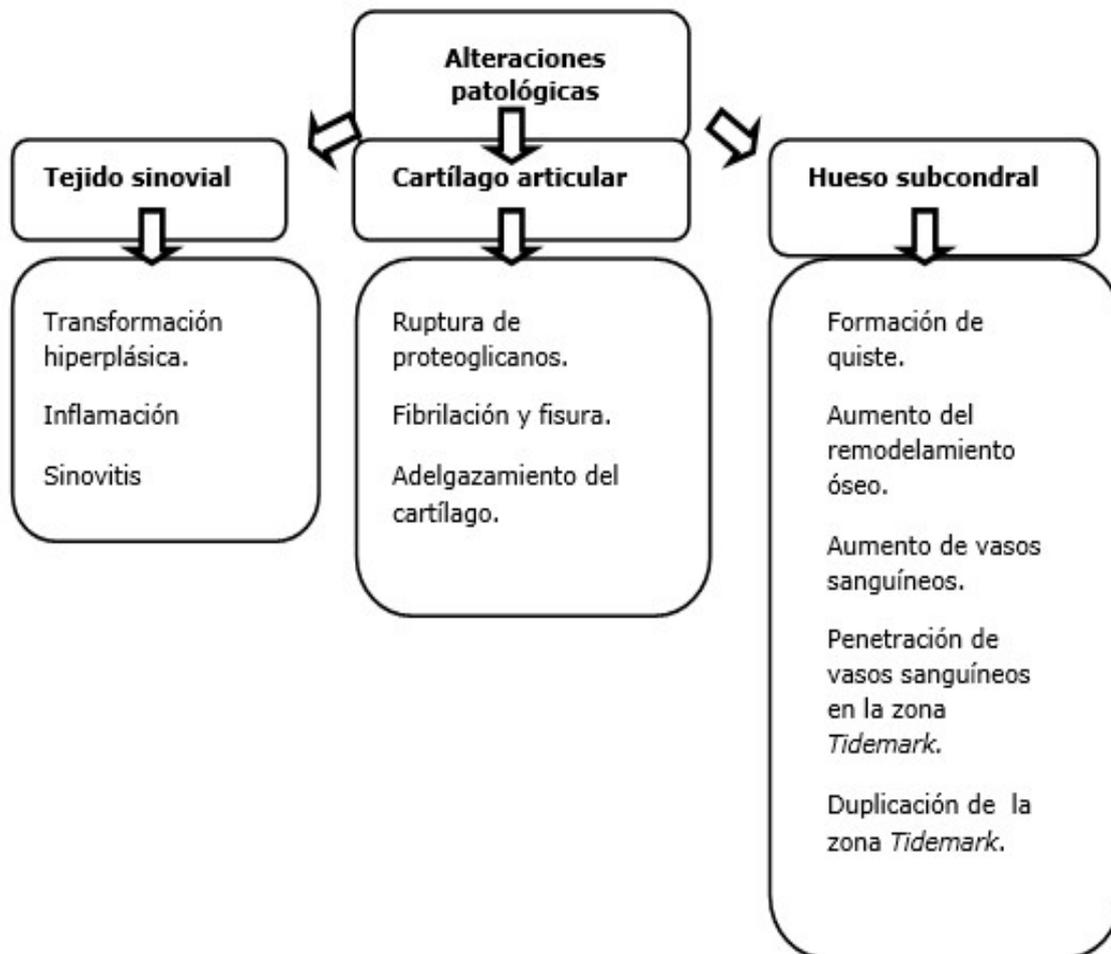


Figura 3. Alteraciones patológicas que ocurren en el tejido sinovial, cartílago articular y hueso subcondral.

Cuadro 1. Comparación entre los cambios del cartílago por envejecimiento y artrosis

Criterios	Envejecimiento	Artrosis
	Macroscópico	
Color	Amarillento	Ausencia de cambios en la pigmentación.
	Microscópico	
Fibrilación	En las zonas que no soportan carga de peso. Cambios físicos y químicos mínimos.	En las zonas que soportan carga de peso. Cambios físicos y químicos significativos.
Eburnación	No	Si, formación de osteofitos con cambios en el cartílago y hueso subcondral.
Volumen de tejido	No existe incremento	Incremento intrarticular marcado
	Bioquímico	
Contenido de agua	Disminuido	Aumentado
	Glucosaminoglicanos	
Sulfato de condroitina	Normal o ligeramente disminuido	Disminuido
Sulfato de condroitina razón 4/6	Disminuido	Aumentado
Sulfato de keratan	Aumentado	Disminuido
Ácido hialurónico	Aumentado	Disminuido
	Proteoglucanos	
Agregación	Normal	Disminuida
Tamaño del monómero	Disminuido	Disminuido
Proteasas	Normales	Incrementadas
Colágenos	Incremento y variabilidad en el diámetro de las fibras.	Disrupción de la organización de las fibras de colágeno.

CONCLUSIONES

El cartílago articular es la estructura anatómica más afectada en la articulación por el proceso degenerativo. Se encuentra organizado por zonas y áreas, las que se afectan a medida que avanza la enfermedad. El origen de la destrucción del cartílago es enzimático y repercute en las demás estructuras como el tejido sinovial y hueso subcondral. Es importante conocer las diferencias entre el envejecimiento y la afección degenerativa de este tejido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaleem B, Maier F, Drissi H, Pierce DM. Low-energy impact of human cartilage: predictors for microcracking the network of collagen. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Apr; 25(4):544-53.
2. Karim A, Amin AK, Hall AC. The clustering and morphology of chondrocytes in normal and mildly degenerate human femoral head cartilage studied by confocal laser scanning microscopy. *J Anat*. 2018 Apr; 232(4):686-8.
3. Pountos I, Giannoudis PV. Modulation of cartilage's response to injury: can chondrocyte apoptosis be reversed? *Injury*. 2017 Dec; 48(12):2657-69.

4. Shaktivesh, Malekipour F, Lee PVS. Shock absorbing ability in healthy and damaged cartilage-bone under high-rate compression. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018 Oct;90: 388-94.
5. Eitner A, Hofmann GO, Schaible HG. Mechanisms of osteoarthritic pain. *Studies in humans and experimental models*. *Front Mol Neurosci*. 2017 Nov; 10: 349.
6. Hammerman D. The biology of osteoarthritis. *N Engl Med*. 1989 May; 320(20):1322-30.
7. Klets O, Mononen ME, Liukkonen MK, Nevalainen MT, Nieminen MT, Saarakkala S, et al. Estimation of the effect of body weight on the development of osteoarthritis based on cumulative stresses in cartilage: data from the osteoarthritis initiative. *Ann Biomed Eng*. 2018 Feb; 46(2): 334-44.
8. Nelson AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Mar;26 (3):319-25.
9. Abe S, Nochi H, Ito H. Human articular chondrocytes induce interleukin-2 nonresponsiveness to allogeneic lymphocytes. *Cartilage*. 2017 Jul;8(3):300-6.
10. Calce SE, Kurki HK, Weston DA, Gould L. Principal component analysis in the evaluation of osteoarthritis. *Am J Phys Anthropol*. 2017 Mar;162(3):476-90.
11. Altman RD, Dasa V, Takeuchi J. Review of the mechanism of action for Supartz FX in knee osteoarthritis. *Cartilage*. 2018 Jan;9(1):11-20.
12. Keng A, Sayre EC, Guermazi A, Nicolaou S, Esdaile JM, Thorne A, et al. Association of body mass index with knee cartilage damage in an asymptomatic population-based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Dec;18(1):517.
13. Kong L, Wang L, Meng F, Cao J, Shen Y. Association between smoking and risk of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Jun;25(6):809-16.
14. McCulloch RS, Mente PL, O'Nan AT, Ashwell MS. Articular cartilage gene expression patterns in the tissue surrounding the impact site following applications of shear and axial loads. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Dec;19(1):449.
15. Boesen M, Ellegaard K, Henriksen M, Gudbergesen H, Hansen P, Bliddal H, et al. Osteoarthritis year in review 2016: imaging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Feb;25(2):216-26.
16. Liu C, Liu C, Ren X, Si L, Shen H, Wang Q, et al. Quantitative evaluation of subchondral bone microarchitecture in knee osteoarthritis using 3T MRI. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Nov;18(1):496.
17. MacKay JW, Murray PJ, Kasmai B, Johnson G, Donell ST, Toms AP. Subchondral bone in osteoarthritis: association between MRI texture analysis and histomorphometry. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 May;25(5):700-7.
18. Vigorita VJ. *Orthopaedic Pathology*. 3 rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
19. Wang D, Jayakar RG, Leong NL, Leathers MP, Williams RJ, Jones KJ. Evaluation of the quality, accuracy, and readability of online patient resources for the management of articular cartilage defects. *Cartilage*. 2017 Apr;8(2):112-8.
20. Georgiev T, Ivanova M, Kopchev A, Velikova T, Miloshev A, Kurteva E, et al. Cartilage oligomeric protein, matrix metalloproteinase-3, and Coll2-1 as serum biomarkers in knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2018 May;38(5):821-30.

21. Schiller AL. Pathology of osteoarthritis. En: Kuettner KE, Goldberg VM. Osteoarthritic Disorders. Rosemont: Am Acad Orthop Surg; 1995.p.95-101
22. Bowes MA, Maciewicz RA, Waterton JC, Hunter DJ, Conaghan PG. Bone area provides a responsive outcome measure for bone changes in short-term knee osteoarthritis studies. *J Rheumatol*. 2016 Dec;43(12):2179-82.
23. Mika J, Clanton TO, Ambrose CG, Kinne RW. Surgical preparation for articular cartilage regeneration in the osteoarthritic knee joint. *Cartilage*. 2017 Oct;8(4):365-8.
24. Slattery CA, Kweon CY, Hagen MS, Gee AO, Williamson RV. Comparison of medial and lateral posterior femoral condyle articular cartilage wear patterns. *Knee*. 2018 Dec;25(6):1165-70.
25. Brittberg M, Gomoll AH, Canseco JA, Far J, Lind M, Hui J. Cartilage repair in the degenerative ageing knee. *Acta Orthop*. 2016 Dec;87(sup363):26-38.
26. Mantripragada VP, Bova WA, Boehm C, Piuze NS, Obuchowski NA, Midura RJ, et al. Progenitor cells from different zones of human cartilage and their correlation with histopathological osteoarthritis progression. *J Orthop Res*. 2018 Jun;36(6):1728-38.
27. Gatenholm B, Lindahl C, Brittberg M, Stadelmann VA. Spatially matching morphometric assessment of cartilage and subchondral bone in osteoarthritic human knee joint with micro-computed tomography. *Bone*. 2018 Dec;120:393-402.
28. Igarashi M, Sakamoto K, Nagaoka I. Effect of glucosamine on expression of type II collagen, matrix metalloproteinase and sirtuin genes in a human chondrocyte cell line. *Int J Mol Med*. 2017 Feb;39(2):472-8.
29. Jeyakumar V, Halbwirth F, Niculescu-Morzsza E, Bauer C, Zwickl H, Kern D, et al. Chondrogenic gene expression differences between chondrocytes from osteoarthritic and non-OA trauma joints in a 3D collagen type I hydrogel. *Cartilage*. 2017 Apr;8(2):191-8.
30. Bhutia SC, Sherpa ML, Dewan SK, Singh TA. Correlation of cartilage metabolic markers & antioxidants with the severity of knee osteoarthritis. *Indian J Med Res*. 2016 Dec;144(6):932-4.
31. Zhou X, Haudenschild AK, Sherlock BE, Hu JC, Leach JK, Athanasiou KA, et al. Detection of glycosaminoglycan loss in articular cartilage by fluorescence lifetime imaging. *J Biomed Opt*. 2018 Dec;23(12):1-8.
32. Varela-Eirin M, Loureiro J, Fonseca E, Corrochano S, Caeiro JR, Collado M, et al. Cartilage regeneration and ageing: targeting cellular plasticity in osteoarthritis. *Ageing Res Rev*. 2018 Mar;42:56-71.
33. Minten MJM, Blom A, Snijders GF, Kloppenburg M, van den Hoogen FHJ, den Broeder AA, et al. Exploring longitudinal associations of histologically assessed inflammation with symptoms and radiographic damage in knee osteoarthritis: combined results of three prospective cohort studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Jan;27(1):71-9.
34. Beals TR, Harris R, Auston DA. Articular incongruity in the lower extremity: how much is too much? *Orthop Clin North Am*. 2018 Apr;49(2):167-80.
35. McAlindon T, Bartnik E, S Ried J, Teichert L, Herrmann M, Flechsenhar K. Determination of serum biomarkers in osteoarthritis patients: a previous interventional imaging study revisited. *J Biomed Res*. 2016 Oct;31(1):25-30.

36. Calvet J, Orellana C, Albiñana Giménez N, Berenguer-Llargo A, Caixàs A, García-Manrique M, et al. Differential involvement of synovial adipokines in pain and physical function in female patients with knee osteoarthritis. A cross-sectional study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Feb;26(2):276-84.
37. Cheng C, Shan W, Huang W, Ding Z, Cui G, Liu F, et al. ACY-1215 exhibits anti-inflammatory and chondroprotective effects in human osteoarthritis chondrocytes via inhibition of STAT3 and NF- κ B signaling pathways. *Biomed Pharmacother*. 2019 Jan;109:2464-71.
38. Ni Z, Shang X, Tang G, Niu L. Expression of miR-206 in human knee articular chondrocytes and effects of miR-206 on proliferation and apoptosis of articular chondrocytes. *Am J Med Sci*. 2018 Mar;355(3):240-6.
39. Cucchiaroni M, Madry H. Biomaterial-guided delivery of gene vectors for targeted articular cartilage repair. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Jan;15(1):18-29.
40. Hong L, Shanjiang Y, Qian W, Chunguo L, Fei Z, Jinming Y, et al. Expression of the deubiquitinase cylindromatosis in articular cartilage and subchondral bone is associated with the severity of knee osteoarthritis. *Exp Ther Med*. 2017 Dec;14(6):5990-6.
41. Papalia R, Vadalà G, Torre G, Perna M, Saccone L, Cannata F, et al. The cytokinome in osteoarthritis, a new paradigm in diagnosis and prognosis of cartilage disease. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016 Oct-Dec;30(4 Suppl 1):77-83.
42. Taylor AM, Hsueh MF, Ranganath LR, Gallagher JA, Dillon JP, Huebner JL, et al. Cartilage biomarkers in the osteoarthropathy of alkaptonuria reveal low turnover and accelerated ageing. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jan;56(1):156-64.
43. Mononen ME, Tanska P, Isaksson H, Korhonen RK. New algorithm for simulation of proteoglycan loss and collagen degeneration in the knee joint: data from the osteoarthritis initiative. *J Orthop Res*. 2018 Jun;36(6):1673-83.
44. Sun HY, Hu KZ, Yin ZS. Inhibition of the p38-MAPK signaling pathway suppresses the apoptosis and expression of proinflammatory cytokines in human osteoarthritis chondrocytes. *Cytokine*. 2017 Feb;90:135-43.
45. Tang LP, Ding JB, Liu ZH, Zhou GJ. LncRNA TUG1 promotes osteoarthritis-induced degradation of chondrocyte extracellular matrix via miR-195/MMP-13 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Dec;22(24):8574-81.
46. Xiang X, Zhou Y, Sun H, Tan S, Lu Z, Huang L, et al. Ivabradine abrogates TNF- α -induced degradation of articular cartilage matrix. *Int Immunopharmacol*. 2019 Jan;66:347-53.
47. Cattano NM, Driban JB, Cameron KL, Sitler MR. Impact of physical activity and mechanical loading on biomarkers typically used in osteoarthritis assessment: current concepts and knowledge gaps. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Jan;9(1):11-21.
48. Nebelung S, Sondern B, Jahr H, Tingart M, Knobe M, Thüning J, et al. Non-invasive T1 ρ mapping of the human cartilage response to loading and unloading. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Feb;26(2):236-44.
49. Wang X, Hunter DJ, Jin X, Ding C. The importance of synovial inflammation in osteoarthritis:

current evidence from imaging assessments and clinical trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Feb;26(2):165-74.

50. Zhang RK, Li GW, Zeng C, Lin CX, Huang LS, Huang GX, et al. Mechanical stress contributes to osteoarthritis development through the activation of transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1). *Bone Joint Res*. 2018 Dec;7(11):587-94.