

## Existen los fármacos modificadores en la osteoartritis

Rolando Espinosa Morales<sup>a</sup> y María Esther Pérez Bastidas<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Reumatología. Instituto Nacional de Rehabilitación. México DF. México.

<sup>b</sup>Centro de Estudios de Investigación Básica y Clínica, S.C. (CEIBAC S.C.). Guadalajara. Jalisco. México.

La osteoartritis es una enfermedad con gran impacto epidemiológico, social y económico en los sistemas de salud. Su tratamiento se ha centrado en disminuir el dolor y la inflamación articular; en los últimos años ha aparecido en el mercado una serie de medicamentos que, en estudios *in vitro*, muestran mecanismos de acción que podrían tener un efecto modificador de la enfermedad, ya que disminuyen las citocinas proinflamatorias y las metaloproteinasas implicadas en la degradación de la matriz del cartílago y tienen efecto en mecanismos antiapoptóticos del condrocito. Estudios clínicos han mostrado eficacia contra el dolor y en mejoría de la función articular; algunos estudios han demostrado que no hay pérdida del espacio articular evaluado por radiografía convencional con seguimiento longitudinal de los pacientes. Se trata los mecanismos de acción *in vitro* que tienen estos nuevos fármacos y la evidencia clínica de su utilidad tanto en los síntomas como por su potencial efecto modificador de la historia natural de la osteoartritis.

**Palabras clave:** Osteoartritis. Tratamiento. Fármacos.

### Do Disease Modifying Drugs Exist for Osteoarthritis

The osteoarthritis is a disease with high epidemiological, social, and economic impact in health systems. Its treatment has been focused on diminishing pain and inflammation joint; in last years there has appeared on the market a series of drugs that, in studies *in vitro* show mechanisms of action that might have a modifying effect of disease, since they diminish the proinflammatory cytokines and metalloproteinases involved in degradation of cartilage matrix and it have

effect in anti-apoptotic mechanisms in chondrocyte. Clinical studies have showed efficacy against pain and improving joint function; some studies have showed that there is not loss of joint space evaluated by conventional x-ray with longitudinal follow-up of patients. We describe new *in vitro* action mechanisms of these new drugs and the clinical evidence of its efficacy in symptoms and potentially modifying effect of the natural history of osteoarthritis.

**Key words:** Osteoarthritis. Treatment. Drugs.

### Introducción

La osteoartritis (OA) está reconocida como la enfermedad articular más prevalente en todo el mundo. Se calcula que en Estados Unidos cerca de 20 millones de personas están afectadas por este mal y dentro de las siguientes 2 décadas esta cifra se duplicará<sup>1,2</sup>. La prevalencia de OA de rodilla se ha estimado en un 18-25% de los varones de Europa del este, un 24-40% de las mujeres en edades de 60-79 años en Países Bajos<sup>3</sup> y un 28-34% en España<sup>4</sup>. En México, en una encuesta nacional de salud, se estimó que el 26% de la población mexicana presenta algún síntoma de afección reumática; en general, la rodilla es la articulación inferior más afectada (16%) y su prevalencia aumenta hasta al 35% en la octava década de la vida<sup>5</sup>.

Actualmente hay nuevos fármacos que han sido utilizados como fármacos que mejoran los síntomas de la OA, aunque hay datos de algunos estudios clínicos controlados de que podrían tener un papel como fármacos modificadores de la OA (DMOAD).

### Glucosamina

La glucosamina es una glucoproteína que sirve como sustrato para la biosíntesis de cadenas de glucosaminoglucanos y agreanos del cartílago<sup>6</sup>.

Correspondencia: Dr. R. Espinosa Morales.  
Departamento de Reumatología. Secretaría de Salud. Instituto Nacional de Rehabilitación. Torre de Ortopedia. 2.º piso.  
Avda. México-Xochimilco # 289. Colonia Arenal de Guadalupe. CP 14389.  
Delegación Tlalpan. México DF. México.  
Correo electrónico: rolespi@yahoo.com; rolespi@att.net.mx

## Estudios in vitro

En condrocitos y células sinoviales se ha demostrado que el sulfato de glucosamina (SG) reduce la producción de prostaglandina  $E_2$  e interfiere en la unión del factor nuclear  $\kappa B$  con el ADN<sup>7,8</sup>. En condrocitos aislados de cartílago de rata se ha demostrado una inhibición de hasta un 73% de la expresión de las citocinas proinflamatorias secundaria a la administración de interleucina (IL)  $1\beta$ , pero a dosis suprafisiológicas<sup>9</sup>. En un estudio publicado recientemente en el que se evalúa la condrogénesis en células madre mesenquimales (CMM), condrocitos humanos osteoartroticos y normales estimulados con y sin IL- $1\beta$  tratados con diferentes dosis de SG, observaron que a dosis altas se inhibió parcialmente la producción de IL- $1\beta$  regulando la expresión de colágeno tipo II y agreganos e inhibió la producción de enzimas degradantes de cartílago tales como la metaloproteínasa de la matriz (MMP) 13, tanto en los condrocitos como en las CMM que se encontraban en condrogénesis<sup>10</sup>. En condrocitos aislados de áreas de cartílago desfibrilado irregular de cabezas femorales se observó que con la administración de SG (50-500  $\mu\text{mol}$ ) se restauró la adhesión a fibronectina (situación alterada en los condrocitos con OA)<sup>11</sup>. El principal problema de los estudios in vitro son las dosis tan altas (0,50-140  $\mu\text{mol}$ ) de SG utilizadas en la mayoría, que no se alcanzan con la administración recomendada de 1.500 mg de SG en pacientes con OA<sup>12</sup>.

## Estudios clínicos

Pocos estudios clínicos controlados han evaluado la posible acción modificadora de la OA de la glucosamina. En 2001, Reginster et al<sup>13</sup> publicaron un estudio en el que se incluyó a 212 pacientes con OA de rodilla que aleatoriamente recibieron SG a 1.500 mg/día o placebo durante 3 años. Se realizaron radiografías anteroposteriores de rodillas en bipedestación con total extensión. A los 3 años, los pacientes que recibieron placebo tuvieron una disminución del espacio articular (DEA) de -0,31 mm (intervalo de confianza [IC] del 95%, -0,48 a -0,13) contra una DEA no significativa en el grupo con SG de 0,66 mm (-0,22 a -0,09 mm;  $p = 0,043$ ). Los autores señalaron entonces un posible efecto del SG como fármaco modificador de la enfermedad<sup>13</sup>. En 2002, Pavelka et al<sup>14</sup> realizaron un estudio, con similar diseño al de Reginster et al, en el que incluyeron a 202 pacientes con OA de rodilla. El grupo con placebo tuvo una DEA progresiva de -0,19 (IC del 95%, -0,29 a -0,09) mm después de 3 años. Contrariamente, no hubo cambio en el grupo con SG (0,04 mm; IC del 95%, -0,06 a 0,14 mm) con diferencia significativa entre los dos grupos ( $p = 0,001$ ). Menos pacientes tratados con SG tuvieron DEA severa definida como  $> 0,5$  mm: el 5 y el 14% ( $p = 0,05$ )<sup>14</sup>.

En la actualidad nos encontramos en espera de los resultados del subgrupo de estudio a 24 meses del Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT), llevado a cabo por los National Institutes of Health de Estados Unidos, que medirá el volumen del cartílago con resonancia magnética. En el primer análisis del GAIT<sup>15</sup> a 24 semanas, no hubo mejoría en el dolor de OA de rodilla en el grupo de glucosamina respecto al grupo placebo. En un subanálisis que categorizaba el dolor al inicio del estudio, se encontró que la combinación de glucosamina y coindritina puede tener efecto en la disminución del dolor en los pacientes con mayor dolor al inicio del estudio. En esta investigación se utilizó hidrocloreto de glucosamina y no se sabe de momento cuál es la similitud o la diferencia de estas dos preparaciones.

## Condroitinsulfato

El condroitinsulfato (CS) pertenece a la familia de heteropolisacáridos llamados glucosaminoglucanos (GAG).

## Estudios in vitro y en animales

En 1998, Bassleer et al<sup>16</sup> encontraron que el CS incrementa la producción de proteoglucanos, pero en presencia de IL- $1\beta$  inhibe los efectos del CS en los proteoglucanos, el colágeno tipo II y la prostaglandina  $E_2$ . Lo que indica que el CS tiene efectos anabólicos al aumentar la síntesis de proteoglucanos y anticatabólicos al inhibir la IL-1. Uebelhart et al<sup>17</sup>, en un estudio en conejos, encontraron que en los animales que no recibieron CS la síntesis de proteoglucanos se encontraba disminuida.

## Estudios clínicos

La mayoría de los estudios clínicos con CS evalúan su efecto sintomático en la OA<sup>18-20</sup>. Son pocos los estudios que han evaluado su efecto modificador de la enfermedad. En 2004, en un estudio que evaluó la administración intermitente de CS a 800 mg/día durante dos períodos de 3 meses en 1 año contra placebo, se encontró diferencias significativas a favor del CS en disminuir el dolor y mejorar la función articular de la rodilla y conservar el espacio articular observado en las radiografías, lo que indica un efecto modulador de la enfermedad. Además del efecto prolongado de este fármaco<sup>21</sup>. Sin embargo, a 2 años no hubo diferencias en cuanto a la mejoría del dolor y la función de la rodilla en OA, pero sí hubo diferencia al evaluar la progresión de la enfermedad y se observó menor disminución del EA en las radiografías de rodillas en el grupo de CS<sup>22</sup>. Las propie-

dades modificadoras de la estructura del cartílago del CS fueron evaluadas también en un estudio doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyó a 119 pacientes con OA de interfalángicas de las manos. El CS no previno el desarrollo de OA en las articulaciones sin afección previa, pero redujo el riesgo de empeoramiento en las articulaciones con OA al inicio del estudio. El 29,4% de los sujetos tratados con placebo desarrollaron OA erosiva franca, contra el 8,8% de los pacientes tratados con CS<sup>23</sup>.

### **Aceites no saponificados de aguacate y soya**

Desde los años setenta se ha estudiado los aceites no saponificados de aguacate y soya (ANSAS) en diferentes tipos de enfermedades del tejido conectivo<sup>24,25</sup>.

#### **Estudios in vitro**

Se ha descrito la acción anticatabólica de los ANSAS y la acción anabólica. En cultivo de condrocitos con OA se observa inhibición de la producción de MMP-3, IL-6, IL-8, NO y prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Todos son dependientes de la IL-1. En condrocitos articulares bovinos, los ANSAS estimulan la expresión del factor de crecimiento transformador  $\beta$ 2 y el inhibidor activador del plasminógeno 1<sup>26</sup>.

#### **Estudios clínicos**

Sólo un estudio demostró potencial efecto DMOAD en pacientes con OA de cadera evaluada con radiografías durante 2 años; encontraron que los ANSAS redujeron la progresión de la enfermedad en el subgrupo de pacientes que tenían mayor grado de estrechamiento del EA<sup>27</sup>.

### **Diacereína**

La diacereína es un derivado de la antraquinona. El metabolito activo de la diacereína es la reína, que tiene similitudes en su estructura química con las tetraciclinas. Se ha atribuido a ambas efectos antiinflamatorios por inhibir la IL-1 y efectos anabólicos por promover la producción de TGF $\beta$ .

#### **Estudios in vitro**

La diacereína suprime la expresión de IL-1 en los condrocitos humanos con OA<sup>28</sup> y en células sinoviales<sup>29</sup>. Una de las conclusiones a las que se ha llegado es que la

producción alterada de IL-1 es secundaria a la inhibición de la enzima de conversión de IL-1 (ECI). Al bloquear la cascada de moléculas dependientes de IL-1, se inhibe la producción de NO, estromielisina 1, colagenasa e IL proinflamatorias IL-6, IL-8, IL-18<sup>30</sup>. Además de la inhibición de moléculas catabólicas, se ha observado incremento en la producción de GAG y colágeno secundaria al aumento de la producción de TGF $\beta$  en los condrocitos tratados con diacereína<sup>31</sup>.

#### **Estudios clínicos**

Hay un sólo estudio con diacereína que evalúa su posible efecto modificador de la OA. Es un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, con seguimiento a 3 años. Se incluyó a 507 pacientes con OA de cadera primaria quienes recibieron diacereína (50 mg 2 veces al día) o placebo. Se midió el espacio articular en las radiografías de pelvis cada año. El porcentaje de progresión radiológica, definida por una pérdida del espacio articular  $\geq 0,5$  mm, fue significativamente menor en los pacientes que recibían diacereína que en los pacientes a placebo (el 47,3 y el 62,3%;  $p = 0,007$ )<sup>32</sup>.

### **Ácido hialurónico intraarticular**

El ácido hialurónico (AH) es un componente normal del líquido sinovial y una importante glucoproteína en la homeostasis articular<sup>33</sup>. El hecho de que el peso molecular y la viscosidad del AH estén disminuidos en la OA llevó a la hipótesis de que la aplicación intraarticular de AH restauraría la viscoelasticidad del líquido sinovial y promovería su síntesis endógena y, consecuentemente, la rigidez y el dolor en OA mejorarían<sup>34</sup>. Existen presentaciones con bajo (0,5-2 MDa) y alto peso molecular (6-7 MDa).

#### **Estudios in vitro**

Se ha observado que el tratamiento del cartílago articular humano con 800 kDa de hialuronato sódico inhibe la estimulación de IL-1 $\beta$  y de tres enzimas degradantes, MMP-1, MMP-3 y MMP-13, posiblemente a través de la interacción entre el AH y CD44 en los condrocitos<sup>35</sup>. En conejos con lesión cruzada del ligamento, las inyecciones de AH inhibieron la apoptosis y la degradación del cartílago histopatológicamente<sup>36</sup>. En diferentes tipos de modelos experimentales de animales (menisocotomía, lesión cruzada del ligamento) se ha visto inhibición de la degeneración del cartílago<sup>37,38</sup>. El AH sódico intraarticular semanal (5 en total) después de menisocotomía parcial o total mejora la reparación del colágeno en comparación con la solución salina<sup>39</sup>.

## Estudios clínicos

Varios trabajos han estudiado el efecto modificador de la OA del AH, pero sólo 2 tienen como mínimo 1 año de duración. En uno de ellos se evaluaron lesiones condrales por artroscopia. Se incluyó a 36 pacientes que recibieron 3 series de inyecciones intraarticulares en la rodilla. Al año de seguimiento, se obtuvo menor progresión de la lesión articular que en el grupo de placebo<sup>40</sup>. Hay otro estudio en el que se incluyó a 408 pacientes con OA de rodilla a quienes se aplicó AH intraarticular 3 veces por semana cada 4 meses o solución salina. Se evaluaron radiografías digitales de rodilla con carga corporal. Un total de 319 pacientes finalizaron el estudio, pero sólo de 273 se obtuvieron las radiografías tanto al inicio como al final del estudio. Para el análisis estadístico se hicieron dos grupos de pacientes (OA menos severa y OA severa) basados en el promedio del ancho del EA al momento de la inclusión, y se encontró que los que tenían enfermedad más severa basalmente tuvieron menor pérdida del espacio articular que el grupo placebo<sup>41</sup>.

## Conclusiones

En la actualidad hay diferentes tratamientos con alguna evidencia científica de efecto potencial como modificadores de la OA. El que lo ha hecho con mayor constancia hasta el momento es la glucosamina y la coindritina. Cabe mencionar que dichos estudios se han llevado a cabo con fórmulas controladas, es decir, están elaboradas por marcas comerciales reconocidas y están reguladas por los diferentes sistemas de salud correspondientes, y los medicamentos que se venden en diferentes partes del mundo, específicamente en América, como "suplementos alimenticios" no han demostrado dichos efectos. Aún falta mucho para lograr detener la pérdida y la regeneración del cartílago de una forma sostenida y son varios los problemas a los que nos enfrentamos, desde la heterogeneidad de la OA hasta las mediciones utilizadas para evaluar el cartílago. El camino hacia un tratamiento real adecuado de la OA hace poco tiempo que se inició; falta ver si éste es el correcto o habrá que cambiar de rumbo o incluso tomar vereda.

## Bibliografía

- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41:778-99.
- United States Senate Committee on Health, Education, Labor and Pensions, Subcommittee on Aging. Center for Disease Control's role in combating the burden of arthritis. Washington: Department of Health and Human Services; 2004.
- Van Saase JL, Van TRomunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:271-80.
- Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1040-5.
- Espinosa R, Hernández L, Arroyo C. Prevalencia de manifestaciones musculoesqueléticas en México. *Rev Mex Reumatol.* 2005;20:5.
- Setnikar I, Cereda R, Pacine MA, Revel L. Antireactive properties of glucosamine sulfate. *Arzneim Forsch/Drug Res.* 1991;41:157-61.
- Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, Calvo E, Sanchez-Pernaute O, Egido J, et al. Glucosamine inhibits IL-1 beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11:290-8.
- Alvarez-Soria MA, Largo R, Calvo E, Egido J, Herrero-Beaumont G. Differential anticatabolic profile of glucosamine sulfate versus other antiosteoarthritic drug on human osteoarthritic chondrocytes and synovial fibroblasts in culture. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13:S153.
- Gouze JN, Gouze E, Popp MP, Bush ML, Dacanay EA, Kay JD, et al. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1beta. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R173.
- Derfoul A, Miyoshi AD, Freeman DE, Tuan RS. Glucosamine promotes chondrogenic phenotype in both chondrocytes and mesenchymal stem cells and inhibits MMP-13 expression and matrix degradation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15:646-55.
- Piperno M, Reboul P, Helliou le Graverand MP, Peschard MJ, Anfield M, Richard M. Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000; 8:207-12.
- Persiani S, Roda E, Rovati LC, Locatelli M, Giacovelli G, Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamina sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13:1041-9.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2001;357:251-6.
- Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med.* 2002;162:2113-23.
- Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006;354:795-808.
- Bassleer CT, Combal JP, Bougaret S, Malaise M. Effects of chondroitin sulfate and interleukin-1 beta on human articular chondrocytes cultivated in clusters. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6:196-204.
- Uebelhart D, Thonar EJ, Zhang J, Williams JM. Protective effect of exogenous chondroitin 4,6-sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6 Suppl A:6-13.
- Bourgeois P, Chales G, Dehais J, Delcambre B, Kuntz JL, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6 Suppl A:25-30.
- Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1996;23:1385-91.
- Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol.* 2001;28:173-81.
- Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, DeVathaire F, Piperno M, Mailleux E. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12:269-76.
- Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:779-86.
- Rovetta G, Monteforte P, Molfetta G, Balestra V. Chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands. *Int J Tissue React.* 2002;24: 29-32.
- Mauviel A, Daireaux M, Hartmann DJ, Galera P, Loyau G, Pujol JP. [Effects of unsaponifiable extracts of avocado/soy beans (PIAS) on the production of collagen by cultures of synovocytes, articular chondrocytes and skin fibroblasts]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1989;56:207-11.
- Jarzb G. [Piascledine in the treatment of parodontopathies]. *Czas Stomatol.* 1975;28:443-5.
- Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, Galera P, Guillou GB, Pujol JP. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta1 and beta2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 1999;42:148-56.

27. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 2002;47:50-8.
28. Yaron M, Shirazi I, Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999;7:272-80.
29. Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicœur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerein and rhein on Interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *J Rheum.* 1998;25:753-62.
30. Moldovan F, Pelletier JP, Jolicœur FC, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Diacerein and rhein reduce the ICE-induced IL-1 beta and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8:186-96.
31. Felisaz N, Boumediene K, Ghayor C, Herroun JF, Bogdanowick P, Gallera P, et al. Stimulating effect of diacerein on TGF-beta1 and beta2 expression in articular chondrocytes cultured with or without interleukin-1. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999;7:255-64.
32. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2539-47.
33. Peyron JG. Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: state-of-art review. *J Rheumatol.* 1993;20 Suppl 39:10-5.
34. Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:478-82.
35. Julovi SM, Yasuda T, Snimizu M, Hiramitsu I, Nakamura T. Inhibition of interleukin-1 beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum.* 2004;50:516-25.
36. Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, Hirasawa Y, Lotz M, Amiel D. Effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:1713-20.
37. Kikuchi T, Yamada H, Shimmei M. Effect of high molecular weight hyaluronan on cartilage degradation in a rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1996;4:99-110.
38. Armstrong S, Read R, Ghosh P. The effects of intraarticular hyaluronan on cartilage and subchondral bone changes in an ovine model of early osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1994;21:680-8.
39. Sonoda M, Harwood FL, Wada Y, Moriya H, Amiel D. The effects of hyaluronan on the meniscus and on the articular cartilage after partial meniscectomy. *Am J Sports Med.* 1997;25:755-62.
40. Listrat V, Ayrat X, Patarnello F, Bonvarlet J-P, Simonnet J, Amor B, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan™) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 1997;5:153-60.
41. Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. A randomised, placebo (saline)-controlled clinical trial of the structure modifying effect of 500e730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract.* 2003;57:467-74.