

Artículo original

Citoquinas proinflamatorias en la grasa articular y subcutánea del muslo en pacientes artrósicos

Pro-inflammatory cytokines in the knee fat pad and subcutaneous fat of the thigh in osteoarthritic patients

Bravo B,* Arguello JM,† Rodríguez-De Gortazar A,* Forriol F,* Vaquero J§

Universidad San Pablo-CEU, Boadilla del Monte, Madrid.

RESUMEN. Objetivo: Analizar el nivel de citoquinas proinflamatorias en la grasa articular del paquete adiposo en pacientes con gonartrosis, en relación con la grasa subcutánea del muslo. **Material y métodos:** Efectuamos un estudio de grasa del paquete adiposo articular de la rodilla afectada de artrosis y de la grasa subcutánea del muslo del mismo lado, a la mayor distancia de la articulación en seis pacientes con gonartrosis grave, con una edad media de 68 años (rango: 55-81 años). De las muestras de grasa se obtuvieron las células mesenquimales progenitoras. Los sobrenadantes de células mesenquimales obtenidas se utilizaron para analizar factores inflamatorios (IL-1b, IL6, IL8, IL9, IL1ra, IL12, IL13, IL15) y angiogénicos (VEGF, PDGF bb), así como citoquinas inmunomoduladoras (IP-10 e INF- γ) y se compararon las medias de dos muestras. **Resultados:** El análisis cuantitativo reveló una disminución significativa ($p < 0.05$) de IL-1b, IL6, IL8, IL9, IL1ra, IL12, IL13 y un aumento de IL15 en la grasa de Hoffa frente al tejido adiposo subcutáneo. Del mismo modo, el análisis de factores angiogénicos como VEGF y PDGF bb, al igual que los factores IP-10 e INF- γ presentaron una disminución significativa en la grasa de Hoffa ($p < 0.05$) frente al tejido adiposo subcutáneo. **Discusión:** Las células mesenquimales del paquete adiposo articular de la rodilla artrósica grave muestran una disminución significativa de citoquinas inflamatorias, aun en el estado crónico, y una disminución significativa de factores angiogénicos y citoquinas inmunomoduladoras (IP10 e INF).

Palabras clave: Grasa, citoquinas, inflamación, artrosis, interleuquinas.

ABSTRACT. Objective: To analyze the level of pro-inflammatory cytokines in osteoarthritis knee joint fat pad in relation to the subcutaneous fat of the thigh. **Material and methods:** We performed a study of fat of the knee joint adipose affected of osteoarthritis and subcutaneous fat of the thigh of the same side to the greater distance of the joint in six patients with severe gonarthrosis, with a mean age of 68 years (range: 55-81 years). From the fat samples the progenitor mesenchymal cells were obtained. The supernatants of mesenchymal cells obtained to analyze inflammatory factors (IL-1b, IL6, IL9, IL1ra, IL12, IL13, IL15) and angiogenic (VEGF, PDGF bb) and immunomodulatory cytokines (IP-10 and INF- γ) means of two samples. **Results:** Quantitative analysis revealed a significant ($p < 0.05$) decrease in IL-1b, IL6, IL8, IL9, IL1ra, IL12, IL13 and increase of IL15 in Hoffa fat pad versus subcutaneous adipose tissue. Likewise, the analysis of angiogenic factors such as VEGF and PDGF, as well as factors IP-10 and INF- γ presented a significant decrease ($p < 0.05$) in Hoffa fat pad versus subcutaneous adipose tissue. **Discussion:** Mesenchymal cells from the adipose tissue of the severe osteoarthritic knee show a significant decrease in inflammatory cytokines even in the chronic state and a significant decrease in angiogenic factors and immunomodulatory cytokines (IP10 and INF).

Keywords: Fat, cytokines, inflammation, osteoarthritis, interleukins.

Nivel de evidencia: IV

www.medigraphic.org.mx

* Universidad San Pablo-CEU, Facultad de Medicina, IMMA (Instituto de Medicina Molecular Aplicada), Boadilla del Monte, Madrid.

† Fundación Jiménez Díaz, Servicio de Ortopedia y Traumatología, Madrid.

§ Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Dirección para correspondencia:

Dr. Francisco Forriol

Universidad San Pablo-CEU, Campus de Montepríncipe, 28668, Boadilla del Monte, Madrid. Tel: 619214066.

E-mail: fforriol@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/actaortopedica

Introducción

La artrosis es una patología que afecta de manera y magnitud todavía desconocida a todos los tejidos de una articulación. La mayor parte de los trabajos publicados describe, independientemente de los tejidos implicados en la artrosis, el cartílago o el hueso subcondral, o bien la membrana sinovial, y en mucho menor grado, la grasa articular o de Hoffa.

En ocasiones la causa de la artrosis es mecánica; el sobrepeso o una desalineación del miembro inferior producen una sobrecarga, lo que aumenta la presión en una zona localizada de la articulación. En otras ocasiones, la excesiva utilización de la articulación produce un desgaste generalizado. La sinovitis es un proceso inicial de la enfermedad¹ que está regido por diferentes vías y mediadores, así como por citoquinas proinflamatorias que influyen en el proceso y que dañan al tejido. También una lesión ligamentosa o meniscal aguda o un traumatismo articular puede liberar mediadores proinflamatorios que mantienen el daño articular en el tiempo.² La lesión del ligamento cruzado anterior (LCA) produce una respuesta inflamatoria; en ella se incrementan cuatro citoquinas específicas [IL-6, IFN- γ , MCP1 (*Mono-cyte Chemotactic Protein 1*) y MIP1 β (*Macrophage Inflammatory Protein*)].³ La respuesta inflamatoria está presente entre 24-48 horas, pero en muchos casos permanece en el tiempo,⁴ como se ha visto en rodillas con lesión meniscal o del LCA junto con un aumento de citoquinas proinflamatorias en el líquido sinovial durante más de tres meses después de la lesión.^{2,5}

El exceso de peso se relaciona con la degeneración del cartílago, al aumentar la carga del paciente y uso de sus articulaciones, pero también se ha observado una relación entre la obesidad y la artrosis en articulaciones que no están sometidas a carga, como son las articulaciones interfalángicas,⁶ por lo que hay que pensar en factores metabólicos asociados con el tejido adiposo blanco como responsable de una prevalencia alta de osteoartritis (OA) en personas con sobrepeso.⁷ El tejido adiposo es una fuente de factores inflamatorios que se engloban dentro de las adipocinas. Muchas de estas adipocinas están aumentadas en personas obesas; en el síndrome metabólico se ha observado que median la inflamación del tejido sinovial y sobreexpresan la síntesis de la matriz de cartílago y su degradación.^{8,9}

También la grasa de la médula ósea tiene relación con la fragilidad ósea en pacientes con diabetes. La grasa medular ósea comprende 70% de la médula ósea, aproximadamente un kilogramo en peso u 8% de la grasa total corporal, con un mayor predominio en la extremidad inferior, al ser un depósito inerte de grasa, pero también un órgano endócrino con efectos locales y sistémicos que participa en el almacenaje de lípidos, remodelación ósea, homeostasis metabólica, regulación hematopoyética, función mecánica y termogénesis.^{10,11} La grasa se expande como respuesta a las condiciones metabólicas como la anorexia nerviosa, la edad, la falta de estrógenos, los tratamientos

con glucocorticoides y la falta de hormona de crecimiento.¹² A mayor cantidad de grasa se asocia menor densidad mineral y, por lo tanto, un aumento de la fragilidad ósea (en ambos sexos y también en diferentes etnias).^{12,13,14,15,16} El mecanismo se debe al desequilibrio entre la adipogénesis y la osteoblastogénesis, pues tanto el hueso como la grasa comparten un precursor mesenquimal común en la médula; si se favorece la adipogénesis, va en perjuicio de la osteogénesis y viceversa.¹¹

Consideramos el tejido adiposo como un factor determinante en algunas patologías del sistema músculo-esquelético. El objetivo de nuestro estudio es analizar las citoquinas proinflamatorias de la grasa subcutánea del muslo, el tejido adiposo a distancia de la articulación, que no debe verse alterado por la patología articular, y el tejido adiposo periarticular en la rodilla, muy bien delimitado en lo que es conocido como paquete de Hoffa, en pacientes artrósicos y durante la intervención de una prótesis de rodilla.

Material y métodos

Efectuamos un estudio de las muestras de grasa del paquete adiposo articular de la rodilla afectada de artrosis en el momento de implantar una prótesis de rodilla y al mismo tiempo aprovechando el abordaje obtuvimos grasa subcutánea del muslo del mismo lado a la mayor distancia de la articulación. Las muestras se tomaron en seis pacientes con gonartrosis grave, en el momento de la cirugía de una artroplastía total de rodilla, con una edad media de 68 años (rango de 55-81 años). Todos los donantes fueron informados y firmaron el consentimiento informado de acuerdo con el protocolo clínico, así el estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestra institución.

Los criterios de inclusión fueron: además de ser pacientes intervenidos de una artroplastía de rodilla y, por lo tanto, con gonartrosis grado 3 o 4 en la escala Kellgren-Lawrence, eran mayores de 55 años y tenían diagnóstico de artrosis primaria sin patologías asociadas (como condiciones reumáticas, inmunológicas o inflamatorias). Ninguno de los pacientes había recibido tratamientos con corticoides o del sistema inmunomodulador en los últimos cuatro meses y no habían tomado antiinflamatorios no esteroideos en el último mes. Únicamente se recomendó paracetamol en caso de dolor.

Durante la cirugía, después de efectuar el corte de la porción tibial, se extrajo toda la grasa del paquete adiposo de Hoffa y aprovechando el abordaje con una pinza de biopsia larga, se extrajo la grasa subcutánea del muslo, la cual se guardó de forma independiente en dos botes estériles para efectuar su traslado al laboratorio.

Aislamiento, cultivo primario y estudio funcional de células mesenquimales progenitoras adiposas. De las muestras de grasa se obtuvieron las células mesenquimales progenitoras. Éstas fueron diluidas en 0.075% de solución colagenasa tipo I (Invitrogen, Life Technologies, Nueva York, EUA), durante 30 minutos, a 37 °C, siguiendo

do el protocolo descrito anteriormente.¹⁷ A continuación, las células se sembraron en una superficie plástica (Corning, Nueva York, EUA), durante 24 horas, en medio de crecimiento DMEM con glutamax (Invitrogen, Life Technologies, Nueva York, EUA), con 10% de FBS (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, EUA) y suplementado con los siguientes antibióticos: penicilina (100 IU/ml) y estreptomycin (100 mg/ml) (Sigma-Aldrich; St. Louis, Missouri, EUA).

Las células no adherentes se retiraron y se añadió medio fresco para el cultivo primario de la fracción de células adherentes durante siete días. El medio de cultivo se reemplazó cada tres días. Previamente a su uso experimental, las células fueron caracterizadas mediante citometría de flujo y diferenciación osteogénica y adipogénica (datos no mostrados).

Análisis cuantitativo de factores solubles de células mesenquimales de grasa. Los sobrenadantes de células mesenquimales obtenidas del paquete adiposo articular y del tejido adiposo de los pacientes se obtuvieron tras 20 horas en cultivo y congelados a -80 °C. Un panel de factores inflamatorios (IL-1b, IL6, IL8, IL9, IL1ra, IL12, IL13, IL15) y angiogénicos (VEGF, PDGF bb) y citoquinas inmunomoduladoras (IP-10 e INF- γ) fueron estudiados en los sobrenadantes por Sistema Luminex (Luminex Corp, Austin, TX). El análisis se realizó usando un Panel Bio-Plex de factores (Biorad Laboratories, Inc., CA, EUA) siguiendo las instrucciones de fabricante; las muestras no diluidas se incubaron durante una hora con los anticuerpos primarios, tras ello, 30 minutos con los anticuerpos secundarios y finalmente, 30 minutos más con el complejo estreptavidina-ficoeritrina. Los datos fueron analizados con el software BioPlex Manager v.6.0 y se siguió la curva estándar usando los parámetros logísticos (5PL).

Análisis estadístico. los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar (DE). La comparación no paramétrica entre las medias de dos muestras se realizó por la prueba de Mann-Whitney. Se utilizó ANOVA no paramétrica para comparar varias muestras (Kruskal-Wallis). Todos los valores con $p < 0.05$ fueron considerados significativos.

Resultado

El análisis cuantitativo de factores solubles de células mesenquimales aisladas de grasa de Hoffa y tejido adiposo subcutáneo de pacientes con artrosis grave de rodilla mediante análisis multiplex por sistema Luminex reveló una disminución significativa ($p < 0.05$) de IL-1b, IL6, IL8, IL9, IL1ra, IL12, IL13 y un aumento de IL15 en grasa de Hoffa frente al tejido adiposo subcutáneo (*Figura 1*).

Del mismo modo, el análisis de factores angiogénicos como VEGF y PDGF bb mostró una disminución significativa en los sobrenadantes de células mesenquimales aisladas de grasa de Hoffa frente a las células mesenquimales extraídas del tejido adiposo subcutáneo (*Figura 2 A-B*). El estudio de los factores IP-10 e INF- γ reveló que ambos presentaban

una disminución significativa ($p < 0.05$) en grasa de Hoffa frente al tejido adiposo subcutáneo (*Figura 2 C-D*).

Discusión

En este trabajo se compara la expresión de citoquinas del tejido graso articular con la expresión en el tejido graso subcutáneo del muslo en los mismos pacientes como grupo control. Todos eran pacientes afectados con artrosis en la rodilla y se tomaron muestras durante la intervención.

Las citoquinas proinflamatorias como IL-1b, TNF- α están implicadas en el desarrollo de la OA,^{16,18} y se ha demostrado que estimulan la producción de las MMP,¹⁹ al regular la producción de agreganinas y colagenasas y al suprimir la síntesis de agregano y colágeno-2 por parte de los condrocitos, ambos necesarios para reparar y mantener el cartílago articular.²⁰ Muchos de los mediadores proinflamatorios y proteasas atribuidas a la senectud, IL-1b, IL-6, IL-8, MMP-3 y MMP-13, están aumentadas en el tejido artrósico.^{1,21} Estos mediadores proinflamatorios junto con el óxido nítrico y la prostaglandina E2 promueven un desequilibrio en la síntesis y degradación de la matriz extracelular del cartílago.²² También sabemos que durante el intercambio de la matriz de cartílago, normal y patológico, las moléculas de la matriz extracelular y otros productos de degradación se liberan al líquido sinovial y más tarde en la sangre.

La inflamación es una de las causas de la artrosis^{23,24,25,26} y se han ido incluyendo cada vez más mediadores inflamatorios liberados por el cartílago, hueso y sinovial.^{1,24,27} La determinación del número de células sanguíneas blancas en la sinovial es fundamental para integrar el grado de inflamación.^{28,29}

Se considera que la patomecánica de la artrosis de rodilla producida por el sobrepeso se debe al aumento de la carga mecánica articular.³⁰ Sin embargo, estos factores mecánicos no pueden explicar por sí solos la relación entre obesidad y artrosis,^{31,32} por lo que se ha recurrido a estudiar las vías «endócrinas» que incluyen a los mediadores proinflamatorios secretados por las células adiposas, aunque hay autores que señalan que la obesidad es un factor de riesgo independiente de la inflamación³³ e incluso, al disminuir la carga sobre una articulación, puede aumentar la susceptibilidad de los tejidos articulares a la inflamación.

Las moléculas derivadas de los adipocitos, conocidas como adipoquinas, están relacionadas con la obesidad, y tienen una función en la homeostasis del hueso y del cartílago; además son mediadores de la obesidad y grasa en la inflamación de la OA. La degradación del cartílago es el resultado de un desequilibrio entre los cambios catabólicos y anabólicos en la matriz del cartílago articular.³⁴ Las citoquinas proinflamatorias IL-1b, IL-6 y el TNF- α modulan los intercambios de la matriz extracelular para acelerar la degradación del cartílago e inducir la apoptosis de los condrocitos en el desarrollo de la OA.³⁵ Los niveles de citoquinas proinflamatorias son altos en las articulaciones artrósicas.

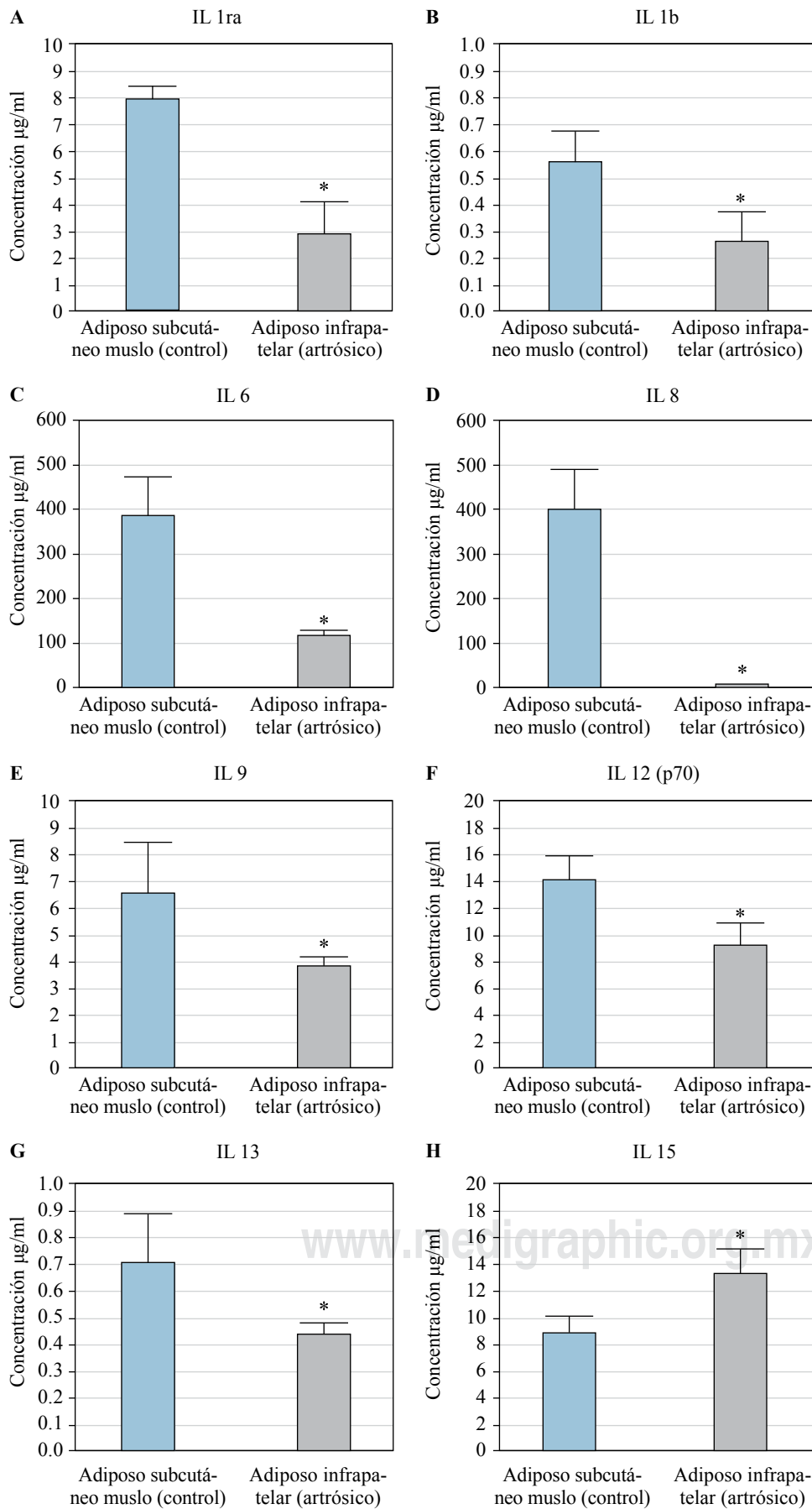


Figura 1:

Análisis cuantitativo de factores solubles de células mesenquimales aisladas de grasa de Hoffa y tejido adiposo subcutáneo de pacientes con artrosis grave de rodilla ($p < 0.05$).

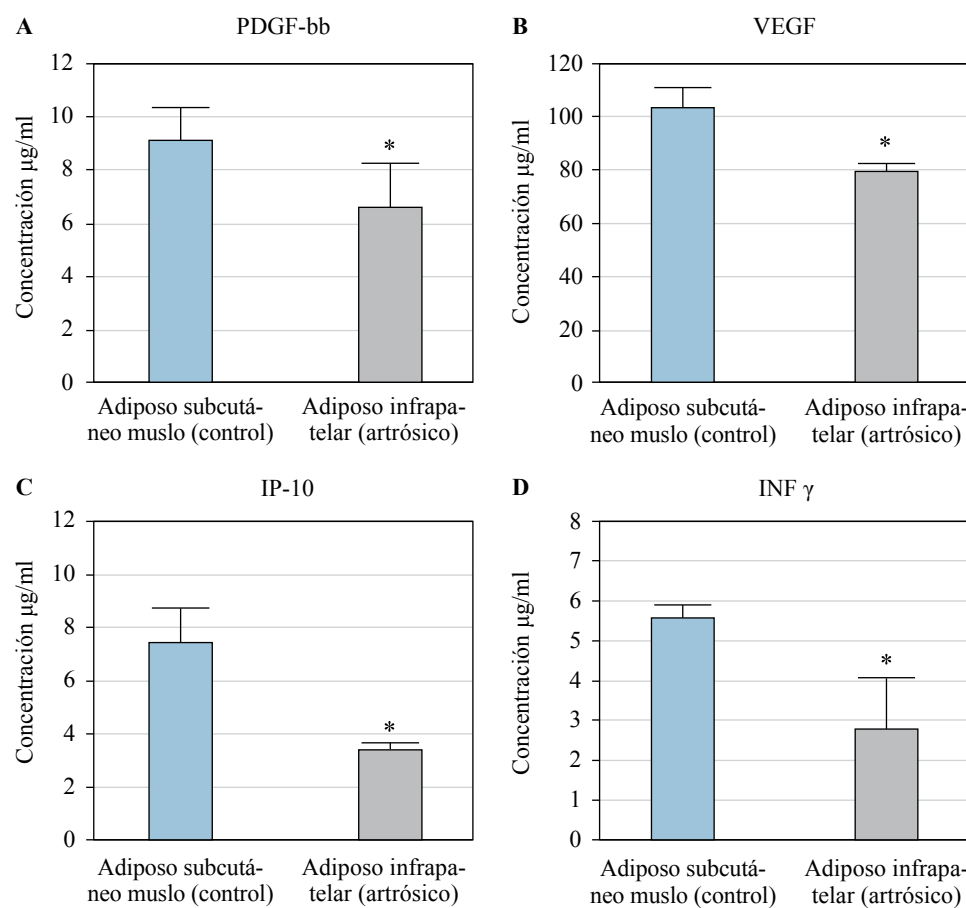


Figura 2:

La expresión en las células mesenquimales disminuyó los factores angiogénicos. **A)** PDGF bb y **B)** VEGF disminuyeron en la grasa de Hoffa ($p < 0.05$), también disminuyeron **C)** factor IP-10 y **D)** INF- γ ($p < 0.05$).

La investigación de la OA se ha centrado en encontrar agentes destinados a reducir los factores catabólicos de la OA para frenar o revertir el proceso degenerativo.

En nuestro estudio la expresión de interleuquinas ha sido significativamente menor en el tejido adiposo del paquete de Hoffa, al ser comparado con el tejido adiposo subcutáneo del muslo. Así mismo los factores angiogénicos y citoquinas inmunomoduladoras estaban significativamente disminuidos, lo cual nos indica que el tejido adiposo articular está afectado a nivel inflamatorio, a pesar de que son rodillas con una artrosis crónica. Con el tiempo la inflamación persiste, y disminuye la capacidad angiogénica así como las citoquinas inmunomoduladoras de este tejido. Las citoquinas inflamatorias del líquido sinovial y el suero, IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α , están elevadas en la artrosis, lo cual sugiere que la inflamación sistémica puede ser el desencadenante de la OA.⁸ Cuando se comparan adultos mayores con y sin artrosis, los controles no artroscópicos muestran una producción reducida de IL-1b e IL-6 en las muestras de sangre, estimulada con lipopolisacáridos.³⁶ Esto se ha querido ver como una resistencia a la inflamación sistémica y una protección contra la OA. La importancia de lo anterior es que el tejido adiposo articular debe ser una fuente de recambio celular y de secreción de factores anabólicos capaces de reparar lesiones articulares.

Los tejidos adiposos secretan mediadores inflamatorios que son capaces de influir sobre el cartílago y la sinovial, aunque desconocemos lo que ocurre y cómo actúa la grasa del paquete adiposa de Hoffa en rodillas artroscópicas.^{37,38} La manera cómo influyen los factores inflamatorios sobre la patología artroscópica resultan desconocidos.³⁹ Los factores de crecimiento y citoquinas circulantes en la sangre periférica pueden llegar al cartílago a través del líquido sinovial que es secretado por la sinovial y está en relación con la grasa articular. Tanto la sinovial como la grasa están alterados en la artrosis y, por lo tanto, podrían estar incapacitadas para influir en el cartílago por quimiotaxis, incluyendo los factores FGF, PDGF, VEGF, IGF, IL8, BMP7, TGF- β y SDF (*stromal-derived factor*).^{40,41,42,43,44} El cartílago traumático libera factores quimioattractivos para atraer progenitores de condrocitos, PDGF e IGF1, los cuales inducen una respuesta migratoria.⁴² Sin embargo, al mismo tiempo, IL1 β y TNF- α son liberados e inhiben la migración, influyendo en la baja capacidad regenerativa del cartílago.⁴⁰

Como limitación del estudio cabe destacar el número de pacientes, pero también queremos resaltar el número adecuado de citoquinas analizadas, todas ellas proinflamatorias. Otra limitación es no haber analizado otras citoquinas o factores de crecimiento que permitan visualizar el comportamiento global de los mediadores de la grasa. Haría falta un

grupo similar de pacientes sin artrosis para poder valorar el comportamiento de las mismas citoquinas en el tejido adiposo articular no afectado por la artrosis.

En este estudio observamos que hay diferencias significativas en la expresión de citoquinas proinflamatorias en el tejido graso articular y que es menor en éste que en el tejido graso subcutáneo. Un comportamiento similar se observó en los factores angiogénicos y las citoquinas inmunomoduladoras. Estos resultados preliminares podrían ser un punto de partida para el estudio de biomarcadores que puedan predecir la progresión de la enfermedad.

Bibliografía

- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(6): 1697-707.
- Martínez AT, Forriol F. Modificación del líquido sinovial en diferentes afecciones articulares de la rodilla. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2012; 56(2): 140-8.
- Marks PH, Donaldson ML. Inflammatory cytokine profiles associated with chondral damage in the anterior cruciate ligament-deficient knee. *Arthroscopy.* 2005; 21(11): 1342-7.
- Cuellar VG, Cuellar JM, Golish SR, Yeomans DC, Scuderi GJ. Cytokine profiling in acute anterior cruciate ligament injury. *Arthroscopy.* 2010; 26: 1296-301.
- Bigoni M, Sacerdote P, Turati M, Franchi S, Gandolla M, Gaddi D, et al. Acute and late changes in intraarticular cytokine levels following anterior cruciate ligament injury. *J Orthop Res.* 2013; 31: 315-21.
- Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(4): 761-5.
- Pottie P, Presle N, Terlain B, Netter P, Mainard D, Berenbaum F. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(11): 1403-5.
- Gómez R, Conde J, Scotecce M, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Whats new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7(9): 528-36.
- Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007; 18(3-4): 313-25.
- Scheller EL, Cawthorn WP, Burr AA, Horowitz MC, MacDougald OA. Marrow adipose tissue: trimming the fat. *Trends Endocrinol Metab.* 2016; 27(6): 392-403.
- Kim TY, Schafer AL. Diabetes and bone marrow adiposity. *Curr Osteoporos Rep.* 2016; 14(6): 337-44.
- Fazeli PK, Horowitz MC, MacDougald OA, Scheller EL, Rodeheffer MS, Rosen CJ, et al. Marrow fat and bone--new perspectives. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(3): 935-45.
- Schwartz AV. Marrow fat and bone: review of clinical findings. *Front Endocrinol(Lausanne).* 2015; 6: 40.
- Devlin MJ, Rosen CJ. The bone-fat interface: basic and clinical implications of marrow adiposity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(2): 141-7.
- Paccou J, Hardouin P, Cotten A, Penel G, Cortet B. The role of bone marrow fat in skeletal health: usefulness and perspectives for clinicians. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(10): 3613-21.
- Verma S, Rajaratnam JH, Denton J, Hoyland JA, Byers RJ. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 693-8.
- Gimble J, Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy.* 2003; 5(5): 362-9.
- Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; 427(Suppl): 27-36.
- Brinckerhoff CE, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: a tale of a frog that became a prince. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002; 3(3): 207-14.
- Goldring MB, Birkhead J, Sandell LJ, Kimura T, Krane SM. Interleukin 1 suppresses expression of cartilage-specific types II and IX collagens and increases types I and III collagens in human chondrocytes. *J Clin Invest.* 1988; 82(6): 2026-37.
- Rahmati M, Mobasheri A, Mozafari M. Inflammatory mediators in osteoarthritis: A critical review of the state-of-the-art, current prospects, and future challenges. *Bone.* 2016; 85: 81-90.
- Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone.* 2012; 51(2): 249-57.
- Bellucci F, Meini S, Cucchi P, Catalani C, Nizzardo A, Riva A, et al. Synovial fluid levels of bradykinin correlate with biochemical markers for cartilage degradation and inflammation in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21(11): 1774-80.
- Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23(5): 471-8.
- Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21(1): 16-21.
- Nam J, Perera P, Liu J, Rath B, Deschner J, Gassner R. Sequential alterations in catabolic and anabolic gene expression parallel pathological changes during progression of monoiodoacetate-induced arthritis. *PLoS One.* 2011; 6(9): e24320.
- Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7(1): 33-42.
- Waldstein W, Perino G, Jawetz ST, Gilbert SL, Boettner F. Does intraarticular inflammation predict biomechanical cartilage properties? *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 2177-84.
- Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(6): 493-8.
- Felson DT, Goggins J, Niu J, Zhang Y, Hunter DJ. The effect of body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent on alignment. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(12): 3904-9.
- Aspden RM. Obesity punches above its weight in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7(1): 65-8.
- Griffin TM, Guilak F. Why is obesity associated with osteoarthritis? Insights from mouse models of obesity. *Biorheology.* 2008; 45(3-4): 387-98.
- Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008; 454(7203): 463-9.
- Chang CH, Hsu YM, Chen YC, Lin FH, Sadhasivam S, Loo ST, et al. Anti-inflammatory effects of hydrophilic and lipophilic statins with hyaluronic acid against LPS-induced inflammation in porcine articular chondrocytes. *J Orthop Res.* 2014; 32(4): 557-65.
- Krasnokutsky S, Attur M, Palmer G, Samuels J, Abramson SB. Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008; 16(Suppl): S1-3.
- Goekoop RJ, Kloppenburg M, Kroon HM, Frolich M, Huizinga TW, Westendorp RG, et al. Low innate production of interleukin-1beta and interleukin-6 is associated with the absence of osteoarthritis in old age. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18(7): 942-7.
- Gallagher J, Tierney P, Murray P, O'Brien M. The infrapatellar fat pad: anatomy and clinical correlations. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2005; 13(4): 268-72.
- Toussiot E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr Med Chem.* 2007; 14(10): 1095-100.
- Issa RI, Griffin TM. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age Relat Dis.* 2012; 2(2012): pii: 17470.
- Hopper N, Henson F, Brooks R, Ali E, Rushton N, Wardale J. Peripheral blood derived mononuclear cells enhance osteoarthritic human chondrocyte migration. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 199.
- Maniwa S, Ochi M, Motomura T, Nishikori T, Chen J, Naora H. Effects of hyaluronic acid and basic fibroblast growth factor on

- motility of chondrocytes and synovial cells in culture. *Acta Orthop Scand.* 2001; 72(3): 299-303.
42. Joos H, Wildner A, Hogrefe C, Reichel H, Brenner RE. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha inhibit migration activity of chondrogenic progenitor cells from non-fibrillated osteoarthritic cartilage. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15(5): R119.
43. Mishima Y, Lotz M. Chemotaxis of human articular chondrocytes and mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 2008; 26: 1407-12.
44. Ohnishi H, Yamaguchi K, Shimada S, Sato M, Funata H, Katsuki Y, et al. Evidence for «response to injury» hypothesis. *Life Sci.* 1982; 31(23): 2595-602.

Conflicto de intereses: Este trabajo es original, no ha sido financiado o patrocinado por ninguna institución ni firma comercial. Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.