

L'ARTICOLAZIONE DELLA TIBIO-TARSICA: ASPETTI ANATOMO-ISTOLOGICI

L. Mangiavini^{1,2}, M.D.M Lombardo³, M. Palmucci⁴, U. Alfieri Montrasio¹

¹ IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

² Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Milano

³ Scuola di Specializzazione in Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi di Milano,
Milano

⁴ Tutor Mater in Biomechanics applied to plantar orthosis therapy, University of Florence

INTRODUZIONE

La cartilagine articolare è un tessuto con caratteristiche biomeccaniche peculiari che permettono alle articolazioni di sostenere stimoli meccanici senza danneggiarla. Questo tessuto riveste le superfici ossee di tutte le articolazioni sinoviali; tuttavia, la sua composizione e le sue proprietà cambiano a seconda dell'articolazione. In particolare, la cartilagine presente nell'articolazione tibio-tarsica possiede caratteristiche uniche, che la rendono meno suscettibile alla degenerazione artrosica primaria.

In questo capitolo descriveremo le principali caratteristiche istologiche e biomeccaniche della cartilagine articolare; successivamente analizzeremo gli aspetti peculiari dell'articolazione tibio-tarsica confrontandola con l'articolazione del ginocchio. Infine, discuteremo delle differenze tra queste due articolazioni nel processo di degenerazione artrosica.

ASPETTI ISTOLOGICI E BIOMECCANICI DELLA CARTILAGINE ARTICOLARE

La cartilagine è costituita da un unico tipo di cellula, il condrocita, che produce la matrice cellulare nella quale le cellule vengono intrappolate. La cartilagine articolare non è né vascolarizzata né innervata: un suo danno, infatti, non suscita dolore. Ad eccezione di quella articolare, la cartilagine è rivestita da pericondrio [1].

La cartilagine è distinguibile in IALINA, FIBROSA o ELASTICA a seconda delle componenti della matrice extracellulare.

Nello strato superficiale della cartilagine ialina, che riveste i capi ossei articolari, sono presenti dei condrociti che presentano un orientamento parallelo alla superficie cartilaginea stessa. Procedendo in profondità troviamo cellule più grosse raggruppate in nidi (o gruppi isogeni) che originano da una cellula precedentemente duplicata.

I condrociti occupano una percentuale bassa del volume del tessuto cartilagineo (nell'adulto meno del 2%), inoltre hanno capacità di rispondere a diversi stimoli e sono responsabili del rinnovamento della matrice extracellulare. A differenza dell'osso, dove si verifica un vero e proprio rimodellamento tissutale, nella cartilagine avviene un rimodellamento molecolare: le cellule producono gli enzimi che degradano la matrice nelle vicinanze e sostituiscono le molecole degradate seccernendone di nuove. Così facendo l'architettura tissutale non cambia in modo sostanziale [2].

Per la trattazione della cartilagine fibrosa ed elastica si rimanda ad altri testi.

La cartilagine IALINA si trova a livello della cartilagine articolare o a livello del piatto di crescita.

La cartilagine articolare permane a livello delle superfici articolari al termine della crescita scheletrica. Durante lo sviluppo osseo, il nucleo di ossificazione secondario (a livello epifisario) divide la cartilagine articolare, che rimarrà all'interno dell'articolazione per tutta la vita di un individuo, dal piatto di crescita, che scompare alla fine della maturazione scheletrica a causa della fusione tra nucleo di ossificazione primario e secondario [3].

Dal punto di vista macroscopico, la cartilagine articolare è un tessuto bianco opalescente che ricopre le superfici delle diartrosi conferendo a quest'ultime capacità meccaniche di scorrimento uniche e particolari (**Figura 1**). È peraltro responsabile dell'assorbimento degli shock meccanici ed è in grado di trasferire il carico da un segmento osseo ad un altro; inoltre aumenta la congruità delle superfici articolari [4].

A livello istologico è costituita da quattro zone:

- la strato tangenziale superficiale, che occupa uno spazio minore, possiede cellule piccole e appiattite, con l'asse maggiore parallelo alla superficie
- una zona intermedia, con le cellule che hanno una maggiore dimensione
- una zona profonda, che occupa il 30 % dello spazio, dove le cellule sono disposte in colonne (ricorda vagamente la cartilagine di accrescimento)

- una zona più profonda, caratterizzata dalla presenza di matrice cartilaginea calcifica che contiene collagene di tipo X

Al confine tra lo strato profondo e quello della cartilagine calcificata è presente una sottile linea ondulata di demarcazione, il *tidemark*, che ha il compito di trasformare le forze di taglio in forze assiali [5].

Il condrocita è quindi una cellula molto attiva, rappresenta solo il 2-10% dell'intero volume cartilagineo. È capace di risposta a diversi stimoli, è responsabile del rinnovo molecolare della matrice e trova nel substrato di quest'ultima la capacità di far diffondere nel tessuto i glicosaminoglicani.

La cartilagine articolare ha la funzione di sopportare carichi applicati staticamente, ciclicamente e ripetitivamente; di conseguenza, le macromolecole che la compongono, ossia principalmente collagene e proteoglicani, devono essere organizzate in una matrice solida in grado di resistere a tali carichi [6].

Il condrocita è il protagonista del tessuto, ma le proprietà biomeccaniche sono date dalla matrice, prodotta dal condrocita stesso. La matrice cartilaginea è prevalentemente costituita da acqua per circa l'80% del volume. La restante parte è principalmente rappresentata da proteoglicani, collagene (prevalentemente collagene di tipo II) e glicoproteine.

I proteoglicani sono macromolecole costituite da una proteina core alla quale sono legati in modo covalente molecole non ramificate di unità disaccaridiche (due zuccheri che si ripetono numerose volte): i glicosaminoglicani per esempio il cheratansolfato o condroitinsolfato. Oltre ai proteoglicani è presente anche l'acido ialuronico, legato attraverso una specifica proteina; non essendo legato covalentemente, non rientra nella classificazione dei proteoglicani. I glicosaminoglicani possiedono delle molecole caricate negativamente (gruppi solfato, gruppi carbossilici).

Durante gli stress in compressione le cariche negative si respingono reciprocamente cercando di mantenere la forma iniziale e dando quindi una prima resistenza alla deformazione. Le cariche negative attraggono inoltre cariche positive (soprattutto ioni calcio e ioni sodio) che si avvicinano ma non si legano neutralizzando così quelle negative. Le cariche positive richiamano inoltre molecole anioniche quali l'acqua, seguendo la legge di Donnan. Le cariche negative sono quindi responsabili delle caratteristiche idrofiliche della cartilagine.

Le fibre di collagene hanno una distribuzione molto simile a quella delle cellule, quindi parallele nella zona superficiale, random in quella centrale e verticali in quella più profonda. Grazie a questa struttura il tessuto cartilagineo è in grado di resistere a due tipi di stimoli biomeccanici: le forze in compressione e le forze di taglio.

Durante la compressione, l'acqua tende a fuoriuscire dalla matrice; la cartilagine però è caratterizzata da una bassissima porosità. Di conseguenza in condizioni fisiologiche è necessaria una pressione costante e duratura nel tempo per avere una fuoriuscita netta di acqua. La resistenza alla compressione è garantita dalla componente acquosa; la cartilagine quindi può essere paragonata ad una spugna: l'aumento della compressione causa una diminuzione della porosità. Quindi all'aumentare della deformazione occorreranno forze sempre maggiori per deformare la cartilagine di un volume percentuale minore.

La cartilagine articolare è soggetta anche forze di taglio. Queste ultime non provocano la fuoriuscita di liquido dalla cartilagine stessa, ma creano una deformazione del tessuto, soprattutto a carico delle fibre di collagene, che si deformano in modo da resistere allo stress biomeccanico. Quando la forza di taglio viene rimossa, il collagene ritorna all'architettura originaria, evitando la degenerazione del tessuto.

Gli stress biomeccanici si trasferiscono dalla superficie all'osso sottostante attraverso il *tidemark*. Osso e cartilagine sono infatti tessuti biologicamente e biomeccanicamente molto differenti, e necessitano di una zona di transizione per distribuire i carichi. Infatti, per le sue caratteristiche, lo

strato profondo della cartilagine trasforma forze di compressione in forze di taglio, tendendo a dissociare la cartilagine dall'osso sottostante. Le fibre di collagene di tipo X presenti nel *tidemark* si oppongono a tale fenomeno, ancorando tenacemente la cartilagine dello strato profondo alla zona calcifica e annullando le forze di taglio.

Un'altra caratteristica peculiare di questo tessuto è la scarsa vascolarizzazione, che determina la scarsità di cellule condroprogenitrici. Di conseguenza, in seguito ad un danno la cartilagine non è in grado di rigenerarsi, e degenera progressivamente.

Le lesioni cartilaginee si possono dividere fondamentalmente in tre grossi gruppi: le lesioni superficiali, le lesioni da impatto (acute o croniche) e le lesioni a tutto spessore.

Le lesioni superficiali sono quindi destinate a rimanere tali o a progredire fino coinvolgere tutti gli strati cartilaginei. Alcuni cluster cellulari tentano infatti di riprodurre un tessuto il quale, però, non è in grado di riprodurre le caratteristiche biologiche e biomeccaniche del tessuto originario.

I traumi da impatto acuti provocano l'apoptosi delle cellule superficiali in circa tre settimane, determinando a lungo termine un deficit meccanico. I traumi da impatto possono anche danneggiare il *tidemark* causando una separazione tra il tessuto cartilagineo e quello osseo.

I microtraumi da impatto cronici determinano un ispessimento del *cortical end-plate*, lo strato di tessuto osseo situato inferiormente alla cartilagine ossificata, che indebolisce il tessuto.

Una lesione a tutto spessore raggiunge l'osso subcondrale: in questo caso le cellule osteo-condroprogenitrici provenienti dal midollo osseo raggiungono l'area di lesione e tentano di ripararla formando un tessuto fibrocartilagineo che tuttavia non possiede le stesse caratteristiche del tessuto originario.

Nel corso degli anni si sono sviluppati diversi metodi per classificare le lesioni; le classificazioni più utilizzate sono quella di Outerbridge e quella dell'International Cartilage Research Society (ICRS).

La classificazione di Outerbridge divide le lesioni cartilaginee in 4 gradi [7]:

- grado 1: rammollimento della cartilagine
- grado 2: lesione/fibrillazione o fissurazione del tessuto cartilagineo che non raggiunge l'osso e che non supera i 2,5 cm di diametro
- grado 3: lesione che non arriva all'osso ma che supera i 2,5 cm di diametro
- grado 4: lesione a tutto spessore, indipendentemente dalle dimensioni

La classificazione ICRS, distingue le lesioni in base allo spessore [8]:

- grado 1: indentazione superficiale della lesione
- grado 2: la lesione non raggiunge il 50% dello spessore complessivo della cartilagine
- grado 3: la lesione supera il 50% dello spessore della cartilagine
- grado 4: lesione a tutto spessore.

LA CARTILAGINE DELL'ARTICOLAZIONE TIBIO-TARSICA

La cartilagine dell'articolazione tibiotarsica è unica per la sua anatomia, il tipo di carico meccanico, la sua composizione biochimica, il metabolismo e la tipologia di patologia riscontrabile. Sebbene questa articolazione sia altamente suscettibile a lesioni fisiche che possono portare allo sviluppo di artrosi post-traumatica, è meno incline a malattie degenerative idiopatiche della cartilagine (cioè artrosi primaria) rispetto ad altre articolazioni, come ad esempio il ginocchio.

La cartilagine della caviglia è più sottile e più uniforme nello spessore rispetto alla cartilagine del ginocchio, con superfici di tibia e astragalo comprese, rispettivamente, tra 1,06 e 1,63 mm e tra 0,94 e 1,62 mm (**Figura 2**) [9].

La zona superficiale è costituita da condrociti allineati orizzontalmente, e accoppiati tra di loro, solo il 25% di condrociti si trova in configurazioni monocellulari [10]. Questa architettura è peculiare

dell'articolazione tibiotarsica, mentre nel ginocchio metà dei condrociti dei condili femorali e del solco rotuleo sono disposti rispettivamente in archi e grappoli.

Inoltre, la distanza tra i condrociti è significativamente maggiore nell'astragalo rispetto ai condili femorali.

Si ritiene che la cartilagine della caviglia abbia una maggiore capacità di riparazione rispetto al ginocchio [11]. La cartilagine della caviglia ha una maggiore rigidità e una minore permeabilità grazie a una maggiore quantità di proteoglicani e di acqua. Di conseguenza, la matrice extracellulare è più densa e fornisce una maggiore resistenza al carico e una minore suscettibilità ai danni meccanici [12].

Nella cartilagine articolare, i condrociti rappresentano l'unico tipo di cellula e mantengono la matrice extracellulare attraverso l'equilibrio delle attività anaboliche e cataboliche. I condrociti presenti nella cartilagine della caviglia sintetizzano i proteoglicani ad una velocità maggiore, portando a una maggiore capacità di riparazione [11]. In confronto ai condrociti del ginocchio, i condrociti della caviglia sono più sensibili ai fattori anabolici, come la l' osteogenic protein-1 (OP-1) [12]. Le lesioni della caviglia hanno mostrato una sovraregolazione di C-peptide procollagene terminale di tipo II e maggior turnover di aggregano (epitopo 836), marker di sintesi, rispetto ai corrispettivi del ginocchio [13]. Inoltre, i condrociti della caviglia sono meno sensibili ai mediatori catabolici, inclusi i frammenti di fibronectina e l'interleuchina-1 β (IL-1): entrambi hanno dimostrato di inibire la sintesi dei proteoglicani [14]. Anche i livelli delle metalloproteinasi della matrice (MMP), enzimi responsabili della degradazione delle proteine della matrice extracellulare, differiscono tra le articolazioni della caviglia e del ginocchio. Nella cartilagine normale della caviglia, l'espressione dell'mRNA della metalloproteina della matrice-ase-8 (MMP-8) è risultata non rilevabile, mentre la cartilagine normale del ginocchio ha mostrato la presenza di questa MMP [15].

ARTROSI TIBIO-TARSICA E ARTROSI DI GINOCCHIO A CONFRONTO

L'osteoartrosi è una patologia degenerativa che prevede come *primum movens* la degenerazione cartilaginea, successivamente evolve andando a coinvolgere anche altre componenti delle articolazioni quali la sinovia, la capsula articolare e l'osso subcondrale. L'artrosi, però, non colpisce in modo equivalente le articolazioni del nostro corpo, anche nei soggetti che soffrono di artrosi generalizzata e poli-distrettuale [16].

La caviglia, il polso, il gomito e la spalla sono generalmente risparmiati dall'osteoartrosi sintomatica. In queste articolazioni si verifica comunque una degenerazione della cartilagine articolare, seppur spesso non sintomatica, suggerendo che questa degenerazione può essere non progressiva, mentre nelle articolazioni sensibili la degenerazione progredisce fino allo stato di malattia conclamata.

Due articolazioni che spesso vengono comparate per lo studio dell'artrosi sono il ginocchio e la caviglia, non solo per la loro disponibilità dei tessuti ma anche per le importanti differenze nella prevalenza di osteoartrosi e degenerazione tra le due articolazioni. Mentre l'artrosi sintomatica è estremamente rara nell'articolazione della caviglia (< 0,1%), quasi il 10% della popolazione sviluppa questa malattia al livello del ginocchio [17].

Sebbene la degenerazione della cartilagine non sia l'unica caratteristica dell'artrosi sintomatica, essa precede comunque la malattia conclamata. Ci sono stati diversi studi, che hanno dimostrato che i difetti a tutto spessore della cartilagine sono più frequenti nel ginocchio rispetto alla caviglia [18, 19].

È ben noto che esistano numerose differenze anatomiche e biomeccaniche tra le articolazioni del ginocchio e della caviglia che potrebbero, in parte, spiegare cambiamenti degenerativi più frequenti nel ginocchio rispetto alla caviglia. L'articolazione del ginocchio è un'articolazione relativamente instabile composta dal femore distale, dalla tibia prossimale e dalla rotula; non è congruente ed è parzialmente stabilizzata dai menischi e dai legamenti oltre che dai muscoli. Il movimento nell'articolazione del ginocchio è un misto di flessione-estensione e rotazione. L'articolazione tibio-tarsica (caviglia) collega il piede e la gamba e, come il ginocchio, è composta da tre ossa: la tibia distale, il perone distale e il dorso dell'astragalo. I legamenti e la membrana interossea tra la tibia e il

perone contribuiscono a rendere questa articolazione estremamente stabile, per cui il movimento risulta limitato alla flessione-estensione. Sotto carichi elevati le superfici articolari diventano altamente congruenti, trasmettendo il peso del corpo dalla tibia a tutte le altre ossa portanti del piede. Il fatto che la superficie della caviglia sia esposta a carichi più elevati per unità di superficie rispetto al ginocchio durante la normale deambulazione suggerirebbe che esistano proprietà intrinseche della cartilagine della caviglia che la proteggono dai carichi di compressione [20].

Nell'arto inferiore, i fattori di rischio per l'artrosi includono alterazione della biomeccanica e pregressi traumi, obesità, età, predisposizione genetica e maggiore densità minerale ossea, nonché disturbi congeniti e dello sviluppo di ossa e articolazioni. La gonartrosi è più comune nelle donne che negli uomini ed è associata ad occupazioni in cui vi è un elevato stress ripetitivo sull'articolazione. L'artrosi si può sviluppare anche a causa di una meccanica articolare alterata che risulta a seguito di una meniscectomia o a un danno al legamento crociato anteriore. Nella caviglia, i principali fattori di rischio sono una biomeccanica anormale o un trauma e le uniche occupazioni associate all'artrosi risultano essere il balletto e il calcio [21, 22].

Le differenze anatomiche e biomeccaniche tra le due articolazioni da sole non sembrerebbero, però, spiegare perché l'articolazione del ginocchio sia più suscettibile all'artrosi rispetto all'articolazione della caviglia.

Alcuni studi di confronto tra queste due articolazioni hanno dimostrato che ci sono differenze non solo nella cartilagine e osso subcondrale ma anche nei condrociti stessi, che possono contribuire alla degenerazione del ginocchio e viceversa alla riparazione della caviglia [11].

I dati più convincenti sono stati ottenuti da colture di espianti di cartilagine dove i condrociti rimanevano nella loro matrice nativa. Il contenuto di proteoglicani della matrice extracellulare è risultato significativamente maggiore nella cartilagine della caviglia rispetto alla cartilagine del ginocchio. Il contenuto più elevato di proteoglicani, insieme a un contenuto di acqua inferiore, fornisce una maggiore rigidità e una minore permeabilità idraulica alla cartilagine della caviglia. Il risultato è una maggiore rigidità e resistenza alla compressione che potrebbe proteggere la cartilagine

della caviglia da continui microtraumi. La mancanza di una risposta sinergica dei condrociti della caviglia alla compressione dannosa e all'Interleuchina-1 (IL-1) suggerisce che, anche con lesioni traumatiche, la cartilagine della caviglia è più resistente alla progressione della degenerazione. Questi dati dimostrano quindi che la matrice extracellulare svolge un ruolo significativo nella protezione della cartilagine della caviglia.

La matrice extracellulare svolge anche un ruolo nel mantenere le differenze tra la cartilagine del ginocchio e della caviglia. In molti dei studi, i condrociti sono stati prima isolati dalla loro matrice nativa e sono in seguito lasciati liberi di riformare una nuova matrice in alginato o agarosio. Nella matrice appena formata, non vi erano più differenze significative nella risposta alla compressione, né sono state rilevate differenze nel contenuto o nella sintesi di proteoglicani tra i condrociti di derivazione della caviglia o del ginocchio. Tuttavia, le cellule mantenevano una diversa risposta a IL-1, suggerendo che questa differenza è intrinseca nei condrociti stessi indipendentemente dalla loro matrice extracellulare, come è stato precedentemente mostrato per i condrociti superficiali e profondi. Le differenze nella risposta a IL-1 possono essere causate dal numero o dalla tipologia di recettori IL-1 che vengono mantenuti nei condrociti sia superficiali che profondi prelevati dal ginocchio e dalla caviglia.

I condrociti della caviglia mostrano una risposta ridotta non solo a IL-1 ma anche ad altri fattori catabolici, come fibronectina. Inoltre, i condrociti della caviglia hanno una maggiore risposta agli agenti anabolizzanti, come l'osteogenic protein-1 (OP-1). Questi dati sono supportati dalle analisi di marcatori di degradazione e sintesi in vivo. L'analisi di un espianto di cartilagine degenerata di caviglia ha dimostrato livelli più elevati di C-propeptide II (CPII), marker di sintesi collagenica, e di 846-epitopo, indicativo della sintesi dei proteoglicani, e livelli più bassi di neo-epitopi di degradazione. Quindi, la progressione del danno cartilagineo nella caviglia è più lenta rispetto al ginocchio, e i tentativi di riparazione sono maggiori nell'articolazione tibio-tarsica [11].

La caviglia rappresenta quindi un modello in vivo per lo studio dei meccanismi di risposta riparativa che non sono presenti nel ginocchio. I dati attuali suggeriscono che non esiste una singola proprietà,

ma numerose sottili differenze tra le cartilagini, così come l'osso, dalle due articolazioni, che potrebbero aiutare a proteggere la cartilagine della caviglia dalla degenerazione progressiva. La comprensione delle differenze tra le due articolazioni ci permetterebbe quindi di identificare i fattori attivi nelle prime fasi del danno cartilagineo che precedono la fase di artrosi conclamata. Un metodo per invertire gli effetti dei processi patologici precoci è diminuire la risposta dei condrociti ai fattori catabolici e stimolare i condrociti a ricostruire la loro matrice. La simulazione delle caratteristiche dei condrociti della caviglia in diverse articolazioni potrebbe facilitare lo sviluppo di strategie terapeutiche per la diagnosi precoce e la prevenzione dell'artrosi.

CONCLUSIONI

Le differenze istologiche tra la cartilagine del ginocchio e della caviglia riflettono la profonda diversità biomeccanica tra queste due articolazioni: il mortaio tibiotarsico è intrinsecamente molto più stabile rispetto al ginocchio ed è caratterizzato da un'uniforme distribuzione dei carichi biomeccanici. Il ginocchio invece, è meno stabile ed è caratterizzato da una distribuzione asimmetrica dei carichi, di conseguenza la cartilagine ha uno spessore maggiore e una architettura diversa per potersi adattare a queste condizioni.

La cartilagine tibio-tarsica è quindi più sottile, è caratterizzata da una matrice cartilaginea più densa ed è meno soggetta al processo di degenerazione primaria.

La cartilagine della caviglia rappresenta quindi un modello da studiare per comprendere meglio i processi iniziali di degenerazione cartilaginea e per identificare i meccanismi intrinseci di riparazione di tale tessuto.

BIBLIOGRAFIA

1. Camarero-Espinosa, S., et al. (2016) *Articular cartilage: from formation to tissue engineering*. Biomater Sci. 4(5): p. 734-67. DOI: 10.1039/c6bm00068a.
2. Carballo, C.B., et al. (2017) *Basic Science of Articular Cartilage*. Clin Sports Med. 36(3): p. 413-425. DOI: 10.1016/j.csm.2017.02.001.
3. Decker, R.S. (2017) *Articular cartilage and joint development from embryogenesis to adulthood*. Semin Cell Dev Biol. 62: p. 50-56. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.10.005.
4. Hunziker, E.B. (2002) *Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects*. Osteoarthritis Cartilage. 10(6): p. 432-63. DOI: 10.1053/joca.2002.0801.
5. Madry, H., C.N. van Dijk, and M. Mueller-Gerbl (2010) *The basic science of the subchondral bone*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 18(4): p. 419-33. DOI: 10.1007/s00167-010-1054-z.
6. Chen, Z., F. Yan, and Y. Lu (2016) *The function of mechanical loading on chondrogenesis*. Front Biosci (Landmark Ed). 21: p. 1222-32. DOI: 10.2741/4452.
7. Slattery, C. and C.Y. Kweon (2018) *Classifications in Brief: Outerbridge Classification of Chondral Lesions*. Clin Orthop Relat Res. 476(10): p. 2101-2104. DOI: 10.1007/s11999.0000000000000255.
8. Curl, W.W., et al. (1997) *Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies*. Arthroscopy. 13(4): p. 456-60. DOI: 10.1016/s0749-8063(97)90124-9.
9. Shepherd, D.E. and B.B. Seedhom (1999) *Thickness of human articular cartilage in joints of the lower limb*. Ann Rheum Dis. 58(1): p. 27-34. DOI: 10.1136/ard.58.1.27.
10. Rolaufts, B., et al. (2008) *Distinct horizontal patterns in the spatial organization of superficial zone chondrocytes of human joints*. J Struct Biol. 162(2): p. 335-44. DOI: 10.1016/j.jsb.2008.01.010.
11. Kuettner, K.E. and A.A. Cole (2005) *Cartilage degeneration in different human joints*. Osteoarthritis Cartilage. 13(2): p. 93-103. DOI: 10.1016/j.joca.2004.11.006.
12. Treppo, S., et al. (2000) *Comparison of biomechanical and biochemical properties of cartilage from human knee and ankle pairs*. J Orthop Res. 18(5): p. 739-48. DOI: 10.1002/jor.1100180510.
13. Cole, A.A. and K.E. Kuettner (2002) *Molecular basis for differences between human joints*. Cell Mol Life Sci. 59(1): p. 19-26. DOI: 10.1007/s00018-002-8401-2.

14. Aurich, M., et al. (2005) *Differential matrix degradation and turnover in early cartilage lesions of human knee and ankle joints*. Arthritis Rheum. 52(1): p. 112-9. DOI: 10.1002/art.20740.
15. Chubinskaya, S., et al. (1996) *Chondrocyte matrix metalloproteinase-8: up-regulation of neutrophil collagenase by interleukin-1 beta in human cartilage from knee and ankle joints*. Lab Invest. 74(1): p. 232-40.
16. Corti, M.C. and C. Rigon (2003) *Epidemiology of osteoarthritis: prevalence, risk factors and functional impact*. Aging Clin Exp Res. 15(5): p. 359-63. DOI: 10.1007/BF03327356.
17. Felson, D.T., et al. (1987) *The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study*. Arthritis Rheum. 30(8): p. 914-8. DOI: 10.1002/art.1780300811.
18. Meachim, G. (1975) *Cartilage fibrillation at the ankle joint in Liverpool necropsies*. J Anat. 119(Pt 3): p. 601-10.
19. Meachim, G. and I.H. Emery (1974) *Quantitative aspects of patello-femoral cartilage fibrillation in Liverpool necropsies*. Ann Rheum Dis. 33(1): p. 39-47. DOI: 10.1136/ard.33.1.39.
20. Kempson, G.E. (1991) *Age-related changes in the tensile properties of human articular cartilage: a comparative study between the femoral head of the hip joint and the talus of the ankle joint*. Biochim Biophys Acta. 1075(3): p. 223-30. DOI: 10.1016/0304-4165(91)90270-q.
21. Drawer, S. and C.W. Fuller (2001) *Propensity for osteoarthritis and lower limb joint pain in retired professional soccer players*. Br J Sports Med. 35(6): p. 402-8. DOI: 10.1136/bjsm.35.6.402.
22. Hannan, M.T. (1996) *Epidemiologic perspectives on women and arthritis: an overview*. Arthritis Care Res. 9(6): p. 424-34. DOI: 10.1002/art.1790090603.