

노인 무릎 골관절염의 주사 치료

소윤수

경희대학교 의과대학 재활의학교실 및 경희대학교병원 재활의학과

Intra-articular Injection Therapy for Knee Osteoarthritis in Elderly Patient

Yunsoo Soh, M.D., Ph.D.

Department of Physical Medicine and Rehabilitation Medicine, Kyung Hee University Medical Center, Seoul 02447, Korea

Abstract

In an aging society, demographic shift is closely associated with the rising prevalence of knee osteoarthritis (OA), one of the most common chronic degenerative joint disorders among the elderly. Treatment options for knee OA range from conservative management to pharmacological interventions, intra-articular injections, and surgical procedures. Among non-surgical approaches, intra-articular injections are particularly effective for pain relief and functional improvement while minimizing systemic side effects. Corticosteroid (CS) injections offer rapid short-term relief for inflammatory phenotypes but may accelerate cartilage loss with prolonged use. Hyaluronic acid (HA) injections provide longer-lasting symptom relief and are recommended for early degenerative stages. Polynucleotide (PN) enhances cartilage protection and shows promising outcomes when combined with HA. Platelet-rich plasma (PRP) promotes tissue repair through growth factors and demonstrates mid- to long-term efficacy. Mesenchymal stem cells (MSCs) offer regenerative potential but require further research for standardization and optimization. Atelocollagen exhibits high biocompatibility and supports cartilage repair while reducing inflammation. In conclusion, intra-articular injections represent safe and effective therapeutic options for managing knee OA, tailored to individual patient profiles and disease characteristics. Future studies should focus on comparative analyses and long-term safety evaluations of these treatments.

Key Words

Knee, Osteoarthritis, Intra-articular, Hyaluronic acid, Polynucleotide

접수일 : 2025년 4월 7일

게재 승인일 : 2025년 4월 21일

교신저자 : 소윤수

주소 : 서울특별시 동대문구 경희대로 23

경희대학교병원 재활의학과

Tel : 82-2-958-8980

Fax : 82-2-958-8470

e-mail : soyuns@gmail.com

서론

우리나라는 2024년 기준으로 65세 이상 인구가 전체 인구의 20%를 초과하여 공식적으로 초고령사회에 진입하였다.¹ 이러한 인구학적인 변화는 노인성 질환, 특히 무릎 골관절염

(knee osteoarthritis, knee OA)의 유병률 증가와 밀접하게 연관된다. 무릎 골관절염은 노인에게 가장 흔한 만성 재발성 관절 장애 중 하나로, 무릎 관절 반월상 연골의 마모와 변성을 특징으로 하며 주요 증상으로는 체중 부하 시 악화되는 통증, 아침에 뻣뻣해지는 관절 경직, 부종 및 내반슬 혹은 외반슬의 관절 변형, 관절 운동 가동 범위 제한, 마찰음 및 관절 불

안정성이 있다.² 우리나라의 경우 50세 이상 성인의 약 35.1%가 무릎 골관절염을 앓고 있는 것으로 보고되었다.³ 또한, 65세 이상 노인에서는 방사선학적으로 확인된 무릎 골관절염의 유병률이 약 38.1%에 이른다고 보고되었다.³

무릎 골관절염의 치료는 증상의 정도와 질환의 진행 단계에 따라 보존적 치료, 약물치료, 주사 치료, 수술적 치료로 구분한다. 보존적 치료로는 관절 주변 근육을 강화하는 걷기, 수영, 아쿠아 운동과 통증에 대한 열, 전기 물리치료, 체중 감량 및 관절에 무리를 주는 자세를 피하는 생활 습관 관리가 포함된다.^{1,4} 약물치료에는 아세트아미노펜, 트라마돌(tramadol) 등과 같은 진통제 및 소염제(NSAIDs), 통증 조절을 위한 항우울제(duloxetine) 등이 사용된다.² 이와 같은 약물치료로 호전이 안되는 골관절염 환자는 관절강 내 주사 치료를 사용해 볼 수 있다. 관절강 내 주사 치료는 무릎 골관절염 환자들에게 통증 완화와 관절 기능 개선을 제공하는 안전하고 효과적인 비수술적 치료법으로 약물을 직접 관절에 주입함으로써 생체 이용률을 높이고 전신적 부작용을 최소화하며, 경구 약물보다 빠르고 강력한 효과를 발휘한다.² 관절강 내 주사 치료의 장점은 염증 억제, 관절 윤활 개선, 조직 재생 촉진 등 각각의 특성에 따라 단기 및 장기적인 효과를 기대할 수 있으며, 시술이 외래에서 간단하게 시행 가능하고 필요 시 반복적으로 시행 가능해 만성적인 무릎 골관절염 관리에 유용하다.⁴ 특히 고령, 내과적인 문제로 수술적 치료가 불가능하거나 원치 않는 경우 수술을 피하거나 지연시킬 수 있는 훌륭한 대안이다.

이번 종설에서는 노인 무릎 골관절염의 주사 치료 요법에 대해 알아보겠다.

본론

1) 코스테로이드(Corticosteroid, CS)

무릎 관절 내 CS 주입은 골관절염 치료에서 가장 일반적이며 빠르게 효과를 얻을 수 있는 보존적 접근 방법 중 하나이다. 이 치료의 근거는 CS가 관절 내에서 다양한 수준의 염증 연쇄에서 면역 억제 작용을 하는 데 있다. 특히, CS는 염증성 신호 전달 분자인 인터루킨 1 (IL-1), 류코트리엔, 프로스타글란딘 및 카타볼릭 단백질인 메탈로프로테이네이스의 합성을 차단하여 작용한다.⁵ 2021년 American Academy

of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 및 2019년 Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 가이드라인에서는 관절 내 CS 주입에 대해 단기간의 통증 완화를 위하여 무릎 관절강 내 CS 주사를 추천하였으며 특히, CS는 히알루론산보다 더 빠른 단기 통증 완화 효과를 제공한다고 보고하였다.^{6,7} CS 주입의 적응증으로는 활액막염이 단일 예측인자로 나타나며, OA의 염증성 표현형을 가진 환자, 즉 경직, 관절 부종 및 유출이 있는 환자는 HA보다 CS에 더 잘 반응할 가능성이 크다고 보고되었다.⁷ CS 주입은 유익한 효과에도 불구하고 일부 부작용과 관련이 있으며 일시적인 관절 통증, 홍반 및 가려움과 같은 드물고 경미한 부작용이 보고되었으나 관절 감염 사례는 없었다.⁴ 최근의 체계적 논문 고찰과 메타분석 연구에 따르면, CS 주입은 6주 이내의 단기간에는 통증과 기능 개선에서 유의미한 효과를 보였으나, 중기(6주 초과-3개월 이내)에는 최소 임상적으로 중요한 차이를 넘지 못했으며 6개월 이상의 장기 추적 관찰에서는 효과 차이가 관찰되지 않았다.⁸ 장기간의 CS 사용은 산화 스트레스 증가와 연골 세포의 유전자 발현 변화로 이어져 OA 진행을 촉진할 수 있으며, 골다공증, 연골 손실에 영향을 줄 수 있어 주의가 필요하다.⁹ 특히 당뇨 환자에게 혈당 상승과 같은 전신적 영향을 미칠 수 있어 임상 의는 주사 빈도를 1년에 3-4회 이하로 제한하고 대체 치료를 고려해야 한다.⁸ 관절 내 CS 주입은 염증성 표현형을 가진 무릎 골관절염 환자에게 유용한 보존적 접근 방법으로 평가된다.

2) 히알루론산(Hyaluronic acid, HA)

HA은 글리코사미노글리칸으로, 관절의 윤활과 충격 흡수를 제공하며, 세포외 기질의 프로테오글리칸의 골격 역할을 한다.¹⁰ 정상 성인의 무릎에서는 HA 농도는 2.5에서 4.0 mg/ml 범위에 있지만, 골관절염에서는 33-50% 감소한다.¹¹ HA의 작용 기전은 염증 억제, 세포 사멸 억제 및 연골 보호 효과이지만 연골의 재생에는 효과가 없으며 무릎 관절염의 진행을 막지 못하는 것으로 평가된다. 하지만, 연골 두께 변화는 통증, 기능, 기타 방사선학적 특징의 악화와 관련이 적다는 연구가 있어 통증 시에는 관절염의 진행과 관계없이 적극적으로 사용 가능하다.¹² HA 주입은 장기 치료에 추천되며, CS보다 더 지속적인 효과를 제공한다.¹⁰ 특히, 12주 이상의 증상 개선이 관찰되며, 전신 부작용이 적기 때문에 CS와 비교하여 더 안전한 주사제이다.¹¹ HA의 효과는 최대 26주까지 지속될

수 있으며 현재 우리나라 보험 기준으로 방사선학적으로 중등도 이하 Kellgren-Lawrence (KL) 등급 1-3 등급의 무릎 관절염에서 6개월 간격으로 의료보험 급여치료가 가능하다. 따라서, HA 주입은 OA 치료에서 장기적인 통증 완화와 기능 개선에 효과적이며 특히 초기 관절 퇴행 단계에서 유용할 수 있다.¹³

3) 폴리뉴클레오타이드(Polynucleotide, PN)

PN은 연어의 정소에서 추출된 물질로 다양한 사슬 길이의 폴리머로 구성되어 있으며, 많은 양의 물 분자를 결합하여 연골 표면을 재조직화할 수 있다.¹⁴ PN은 점탄성 특성으로 손상된 연골에 대한 기계적 보호를 제공하며, 세포 생존 촉진, 프로테오글리칸 분해 감소, 세포 성장 유도, 콜라겐 및 세포 이동, 그리고 염증 억제 능력을 가지고 있으며 특히 IL-6, TNF- α , HMGB-1과 같은 염증성 인자의 감소를 유도한다.¹⁵ 일부 연구에서는 PN이 HA와 비교하여 연골 세포 생존을 향상시키고 프로테오글리칸 분해를 줄이는 효과가 있어 HA보다 더 나은 결과를 제공한다고 보고하였다.¹⁶ 하지만 아직까지 연골 세포 재생에 미치는 효과에 대한 연구는 부족하며, 세포 보호 효과는 시험관 내에서 확인된다.¹⁵ 최근 연구에서는 100명의 무릎 관절염 환자를 대상으로 PN과 HA의 효과를 비교했으며, PN과 HA를 함께 사용한 군에서 HA만 사용한 군보다 통증 개선이 더 컸다. 특히, 24개월 후에도 통증 하위 항목에서 PNHA 군이 HA 군보다 16% 더 나은 결과를 보여 복합 요법이 장기적으로 더 나은 효과를 보여 장기적인 유지 요법으로 적합하다.¹⁷ 현재 우리 나라 기준으로 PN 제제는 KL 등급 I-III의 무릎 골관절염 환자를 대상으로 건강보험이 적용되며, 투여는 6개월 내 최대 1주에 1회 5회까지 투여 가능하며 5회 투여 후 6개월이 지나야 건강보험 급여 적용이 가능하다. 또한 HN 주사제와 동일한 관절강에 같은 날 동시 투여는 금지된다.

4) 아텔로콜라겐(Atelocollagen)

콜라겐은 인체의 주요 구조 단백질로, 결합 조직의 주요 성분이며 인대, 힘줄, 연골 건조 중량의 약 45-75%를 차지하는 단백질이다.¹⁸ 콜라겐 섬유는 대부분의 조직을 지지하는 세포 외 기질의 주요 구성 요소로, 세포 구조에 중요한 역할을 한다.¹⁸ 특히, 아텔로콜라겐은 콜라겐 분자 구조에서 텔로펩타이드

영역을 제거하여 면역원성을 낮춘 형태로, 생체 적합성이 높고 효소 분해 저항성이 뛰어나며 조직 재생을 촉진하는 역할을 한다. 동물 실험에서는 아텔로콜라겐이 염증을 감소시키고 손상된 조직 주변에서 재생 반응을 유도하며, 관절 연골 재생에 효과적임이 확인되었다.¹⁸ 토끼 실험 모델에서 관절강 내 아텔로콜라겐 주사 후 3주와 12주에 연골층이 회복되고 정상 관절과 유사한 재생 연골이 관찰되었는데 연골세포 증식과 연골 세포외기질 단백질 생산이 증가하고, 히알루론산 생산이 촉진되며, 염증 매개체 방출이 감소하는 것으로 나타났다.¹⁹ 인간 대상 임상 연구에서도 박 등²¹은 무릎 골관절염(KL 등급 I-III) 환자 91명을 대상으로 7개월 동안 반복적으로 아텔로콜라겐 주사를 투여한 결과, 환자의 96.7%가 통증 완화 효과를 경험했다고 보고하였다.²⁰ 아텔로콜라겐 주사는 손상된 관절 연골의 콜라겐 수치를 보충하고 연골세포의 부착 및 분화를 촉진하여 연골 재생과 통증 완화에 기여한다.¹⁸ 또한, 반복적인 투여에도 부작용이 적고 안전성이 높아 초기 및 중등도 골관절염 환자들에게 효과적인 치료 옵션으로 평가된다.²⁰ 하지만 아텔로콜라겐은 텔로펩타이드가 제거되어 면역원성이 감소한 형태이지만, 여전히 알레르기 반응이 발생할 가능성이 있어 무릎 관절강 내 주사 이후 발적, 부종, 통증 등의 알레르기 반응에 주의해야 한다.²¹

5) 혈소판 풍부 혈장(Platelet-Rich Plasma, PRP)

PRP는 환자의 말초 혈액에서 추출된 고농도 혈소판과 관련 성장 인자를 포함하는 자가 혈액 유래 물질이다.²² 혈소판에서 방출되는 생물학적으로 활성화된 단백질을 통해 염증과 혈관 신생 과정을 조절하며, 조직 회복을 촉진하는 능력을 가지고 있으며, 인슐린 유사 성장 인자(insulin-like growth factor, IGF), 조직 성장 인자(transforming growth factor, TGF), 상피 성장 인자(epidermal growth factor, EGF), 혈소판 유래 성장 인자(platelet-derived growth factor, PDGF), 혈관 내피 성장 인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), 섬유아세포 성장 인자(fibroblast growth factor, FGF)와 같은 성장 인자를 포함하고 있어, 특히 연골과 같은 회복 능력이 낮은 조직에서 유용하다고 보고되었다.^{22,23} PRP의 효과는 골관절염 발병에 중요한 Wnt/ β -catenin 경로의 억제 관련이 있으며 Wnt신호는 메탈로프로테이네이스와 같은 분해적 분자의 방출을 촉진하며, 이는 연골 분해와 관절 조직의 진행성 퇴행을 초래하는 것으로 알려져 있다.^{22,23} 최근의

체계적 문헌 검토와 메타분석에서는 40개의 무작위 대조 시험(randomized controlled trial, RCT)을 포함하여 3,035명의 참가자를 대상으로 PRP와 HA, CS 등과 비교를 하였을 때 PRP는 HA, CS와 비교하여 6개월 이상의 중기 및 장기 통증과 기능 개선에서 효과적임이 확인되었다.²⁴ PRP는 골관절염 관리에 유망한 치료 옵션으로 평가되며, 2024년 우리나라에서도 신의료기술 인정을 받아 환자에게 적용 가능하다. 그러나 제조 과정의 표준화와 임상적 적용의 최적화, 추가적인 대규모 연구가 필요하다.

6) 중간엽 줄기세포 치료(Mesenchymal stem cells, MSCs)

무릎 관절염 치료에서 전통적인 접근법의 대안으로, 중간엽 줄기세포를 무릎에 주입하는 방법이 유망한 치료 옵션으로 평가된다. 줄기세포는 다수의 세포 분열 주기를 거치면서도 미분화 상태를 유지할 수 있는 능력과 특정한 기능과 특성을 가진 전문 세포로 분화할 수 있는 능력을 가진 미분화된 세포로 정의된다.²⁵ 성인 줄기세포(adult stem cells, ASCs)는 조직 유지 및 수리에 중요한 역할을 하며, 골수, 지방 조직, 피부 등 다양한 조직에 존재하며, 주로 그 조직의 기원에 따라 분화할 수 있는 세포 유형이 제한된다.²⁵ 중간엽 줄기세포는 주로 골수나 지방 조직에서 수확하며, MSC를 분리하고 농축하는 과정을 포함된다. 이는 줄기세포 제품의 안전성과 효능을 보장하기 위해 필수적이며 중심 분리 및 밀도 경사 분리를 통해 분리되며, 지방 조직의 경우 효소 분해 후 중심 분리 또는 여과를 통해 농축된다.²⁶

골수에서 추출한 줄기세포는 주로 골수 흡인 농축물(Bone Marrow Aspiration Concentration, BMAC) 형태로 사용되며, 이는 엉덩이뼈 능선(iliac crest)에서 바늘을 통해 채취 후 원심 분리하여 얻은 세포를 환자의 관절강 내에 주입한다. BMAC는 기능과 통증 개선에 긍정적인 효과가 있지만, HA, PN과 비교하여 우월한 재생 효과가 입증되지 않았다.²⁷ 간질 혈관 분획(Stromal Vascular Fraction, SVF)은 복부의 지방 흡입을 통해 수확되며, 이는 비교적 비침습적이고 빠른 회복 시간을 제공한다. MSCs를 포함하며, 전구 지방 세포, 혈관 내피 세포, 평활근 세포 등 이질적인 세포들로 구성되어 이는 기질 세포 지지 구조의 유지와 면역 세포 간 상호작용을 통해 상처 치유와 같은 긍정적인 효과를 기대할 수 있다.²⁸ 현재 우리나라에서는 BMAC와 SVF가 신의료기술로 인정을 받아 환

자에게 적용 가능하다.

결론

본 논문에서는 초고령사회로 진입한 우리나라에서 증가하는 무릎 골관절염의 치료 옵션으로 관절강 내 주사 치료의 효과와 안전성에 대해 종합적으로 검토하였다. 관절강 내 주사 치료는 비수술적 접근법으로, 통증 완화와 관절 기능 개선을 제공하며, 특히 고령 환자나 수술이 어려운 환자들에게 유용한 대안으로 평가된다.

CS 주사는 급성 염증성 표현형을 가진 환자에게 단기적인 통증 완화에 효과적이며, 빠른 작용과 경미한 부작용을 보인다. 그러나 장기 사용 시 연골 손실 및 OA 진행 위험이 있어 주사 빈도 제한과 대체 치료의 고려가 필요하다. HA 주사는 장기적인 통증 완화와 기능 개선에 효과적이며, 초기 OA 단계에서 추천된다. PN은 염증 억제와 세포 생성 촉진 효과를 통하여 무릎 통증을 개선하며 HA와 복합 요법으로 장기적인 효과를 기대할 수 있다. 아텔로콜라겐은 면역원성이 낮고 생체 적합성이 높아 염증 감소와 연골 결합의 복구에 기여한다. PRP는 자가 유래 혈액에서 추출한 혈장에서 성장 인자를 통해 연골 재생과 조직 회복을 촉진한다. MSCs는 재생 효과를 통해 무릎 골관절염 치료의 가능성을 제시하지만, 제조 과정의 표준화와 추가 연구가 필요하다.

결론적으로, 관절강 내 주사 치료는 무릎 골관절염 관리에 있어 통증 완화와 기능 개선을 위한 안전하고 효과적인 방법으로, 각 치료법의 특성과 환자의 상태에 따라 적절히 선택하여 적용할 수 있다. 앞으로 다양한 치료 옵션의 장단점을 비교하는 대규모 연구와 장기적 안전성 평가가 이루어져야 할 것이다.

REFERENCES

1. Lee HW, Kim JS, Kim JE, Park YJ. Characteristics and trends of tuberculosis deaths in 2023: An analysis of cause-of-death statistics from Statistics Korea Public Health Weekly Report 2025;18:137-154
2. Sharma L. Osteoarthritis of the knee. N Eng J Med 2021;384:51-59

3. Han S. Epidemiology and pathogenesis of osteoarthritis. *J Korean Med Assoc* 2024;67:620-628
4. Fusco G, Gambaro FM, Di Matteo B, Kon E. Injections in the osteoarthritic knee: a review of current treatment options. *EFORT Open Reviews* 2021;6:501-509
5. Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *J Pain Res* 2018;2189-2196
6. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS clinical practice guideline summary: management of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty). *J Am Acad Orthop Surg* 2022;30:e721-e729
7. Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot E, Arden N, Bennell K, Bierma-Zeinstra S, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27:1578-1589
8. Bensa A, Albanese J, Boffa A, Previtali D, Filardo G. Intra-articular corticosteroid injections provide a clinically relevant benefit compared to placebo only at short-term follow-up in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2024;32:311-322
9. Bucci J, Chen X, LaValley M, Nevitt M, Torner J, Lewis CE, et al. Progression of knee osteoarthritis with use of intraarticular glucocorticoids versus hyaluronic acid. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:223-226
10. Suh JT. Clinical importance and application of hyaluronic acid. *J Korean Acad Fam Med* 2002;23:1071-1079
11. Webner D, Huang Y, Hummer III CD. Intraarticular hyaluronic acid preparations for knee osteoarthritis: are some better than others? *Cartilage* 2021;13:1619S-1636S
12. Bacon K, LaValley MP, Jafarzadeh SR, Felson D. Does cartilage loss cause pain in osteoarthritis and if so, how much? *Ann Rheum Dis* 2020;79:1105-1110
13. Yoo KJ. Intra-articular injection for knee osteoarthritis, center for New Health Technology Assessment (NECA) reports 2024
14. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:180-191
15. Vanelli R, Costa P, Rossi SMP, Benazzo F. Efficacy of intra-articular polynucleotides in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18:901-907
16. Gennero L, Denysenko T, Calisti GF, Vercelli A, Vercelli CM, Amedeo S, et al. Protective effects of polydeoxyribonucleotides on cartilage degradation in experimental cultures. *Cell Biochem Funct* 2013;31:214-227
17. Stagni C, Rocchi M, Mazzotta A, Del Piccolo N, Rani N, Govoni M, et al. Randomised, double-blind comparison of a fixed co-formulation of intra-articular polynucleotides and hyaluronic acid versus hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis: Two-year follow-up. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22:1-12
18. Ouyang Z, Dong L, Yao F, Wang K, Chen Y, Li S, et al. Cartilage-related collagens in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: from pathogenesis to therapeutics. *Int J Mol Sci* 2023;24:9841
19. Zhang Z, Liu X, Duan L, Li X, Zhang Y, Zhou Q. The effects of velvet antler polypeptides on the phenotype and related biological indicators of osteoarthritic rabbit chondrocytes. *Acta Biochim Pol* 2011;58:297-302
20. Park MJ, Ko SW, Cho JI, Lee SH, Shin HK. Effect of intra-articular atelocollagen injections for patients with knee osteoarthritis: A retrospective chart review. *Cureus* 2024;16:e68954
21. Hanai K, Kurokawa T, Minakuchi Y, Maeda M, Nagahara S, Miyata T, et al. Potential of atelocollagen-mediated systemic antisense therapeutics for inflammatory disease. *Hum Gene Ther* 2004;15:263-272
22. Sun Y, Feng Y, Zhang C, Chen S, Cheng X. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *Int Orthop* 2010;34:589-597
23. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: a systematic review. *Arthroscopy* 2016;32:495-505
24. Costa LAV, Lenza M, Irrgang JJ, Fu FH, Ferretti M.

- How does platelet-rich plasma compare clinically to other therapies in the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med* 2023;51:1074-1086
25. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol* 2007;213:341-347
26. Di Matteo B, Vandenbulcke F, Vitale N, Iacono F, Ashmore K, Marcacci M, et al. Minimally manipulated mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review of clinical evidence. *Stem Cells Int* 2019;2019:1735242
27. Kim GB, Seo MS, Park WT, Lee GW. Bone marrow aspirate concentrate: its uses in osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2020;21:3224
28. Hudetz D, Borić I, Rod E, Jeleč Ž, Radić A, Vrdoljak T, et al. The effect of intra-articular injection of autologous microfragmented fat tissue on proteoglycan synthesis in patients with knee osteoarthritis. *Genes* 2017;8:270
-