Novi koncepti u patofiziologiji i liječenju osteoartritisa

Ljuban, Nikola

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:336647

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nikola Ljuban

Novi koncepti u patofiziologiji i liječenju osteoartritisa

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC-a Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

ACR- American College of Rheumatology

ADAMTS- a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs

BCP- basic calcium phosphate

BMP- bone morphogenetic protein

BSP- bone sialoprotein

CCL- CC – chemokine ligand

COMP- cartilage oligomeric matrix protein

COX- cyclooxygenase

CPPD- calcium pyrophosphate dihydrate

CRP- C – reactive protein

ESCEO- European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

EULAR- European League Against Rheumatism

GRP- gla-rich protein

IGF – 1- insulin – like growth factor 1

IL- interleukin

IL-1Ra- interleukin-1 receptor antagonist

iNOS- inducible nitric oxide synthase

JAK/STAT- Janus kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription

LIF- leukemia inhibitory factor

LRP-1- low-density lipoprotein receptor-related protein 1

MAPK- mitogen – activated protein kinase

MMP- matrix metalloproteinase

NGF- nerve growth factor

NK- natural killer

NO- nitric oxide

NSAR- nesteroidni antireumatici

PDGF- platelet – derived growth factor

PGE2- prostaglandin E2

PRP- platelet-rich plasma

Smad 2/3- SMA mothers against decapentaplegic 2/3

SMT- S-methylisothiourea

SySADOAs- symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis

TENS- transcutaneous electrical nerve stimulation

TGF – β- transforming growth factor β

TIMP- tissue inhibitors of metalloproteinases

TNF – α- tumor necrosis factor α

uCTX-II- urinary C-terminal telopeptide II

VEGF- vascular endothelial growth factor

WOMAC- Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

1. SAŽETAK VII
2. SUMMARY VIII
3. UVOD 1
4. EPIDEMIOLOGIJA 2
4.1. PREVALENCIJA 2
4.2. INCIDENCIJA 2
5. ČIMBENICI RIZIKA 4
6. PATOFIZIOLOGIJA 5
6.1. RAZLIKE IZMEĐU HRSKAVICE U STARENJU I HRSKAVICE U OSTEOARTRITISU 6
6.2. CITOKINI I UPALA 7
6.3. PROTEAZE 9
6.4. BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 10
6.5. CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN 11
6.6. DUŠIKOV MONOKSID 12
6.7. APOPTOZA HONDROCITA 12
6.8. ODLAGANJE KRISTALA 13
6.9. ADIPOKINI 14
7. KLINIČKA SLIKA 16
8. DIJAGNOSTIKA OSTEOARTRITISA 18
9. LIJEČENJE 21
9.1. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE 22
9.2. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE 24
9.3. KIRURŠKO LIJEČENJE OSTEOARTRITISA 27
10. ZAKLJUČAK 29
11. LITERATURA 30
12. ZAHVALE 41
13. ŽIVOTOPIS 42

1. SAŽETAK

NOVI KONCEPTI U PATOFIZIOLOGIJI I LIJEČENJU OSTEOARTRITISA

Nikola Ljuban

Osteoartritis je kronična bolest obilježena degeneracijom zglobne hrskavice i okolne kosti, što može uzrokovati bol i gubitak funkcije zgloba. Prvenstveno zahvaća zglobnu hrskavicu, ali i sve druge zglobne strukture odgovorne za funkciju zgloba. Brojni su rizični čimbenici za razvoj osteoartritisa, a najvažniji su starija životna dob, pretilost i ozljede.

Osteoartritis se dugo vremena smatrao degenerativnom bolešću zglobova koja progredira starenjem, no otkriveni su patofiziološki mehanizmi koji nemaju veze sa starenjem. Dolazi do neravnoteže između proupalnih i protuupalnih citokina te upale sinovijalne ovojnice. Aktiviraju se različite proteaze, kao što su matriks metaloproteinaze i agrekanaze. Potiče se stvaranje dušikova monoksida koji inhibira sintezu izvanstaničnog matriksa i stimulira apoptozu hondrocita. U krvi se mogu naći biomarkeri koji ukazuju na promjene u metabolizmu hrskavice i kosti te na prisutnost upale: BSP, COMP i CRP. Odumrli hondrociti mogu na sebe vezati kalcij pa dolazi do odlaganja BCP i CPPD kristala. Oni stimuliraju daljnje izlučivanje upalnih medijatora te nekoliko matriks metaloproteinaza. Važnu ulogu imaju adiponektin i leptin koji potiču proizvodnju proupalnih citokina i NO te izlučivanje agrekanaza. Dijagnoza osteoartritisa postavlja se na temelju subjektivnih tegoba bolesnika i objektivnog kliničkog nalaza, a potvrđuje radiološkom pretragom. Liječenje osteoartritisa može biti farmakološko, nefarmakološko i kirurško. Farmakološka terapija je simptomatska i uključuje primjenu paracetamola, NSAR, opioidnih analgetika i intraartikularnih injekcija kortikosteroida. Neki od novih koncepata u liječenju bolesti su monoklonalna protutijela koja inhibiraju VEGF, NGF i učinak proupalnih citokina. Istražuju se i učinci blokatora iNOS te intraartikularna primjena mezenhimalnih matičnih stanica. Sve navedene terapijske modalitete potrebno je podrobnije istražiti.

KLJUČNE RIJEČI: osteoartritis, patofiziologija, liječenje

2. SUMMARY

NEW CONCEPTS IN THE PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Nikola Ljuban

Osteoarthritis is a chronic disease characterised by degeneration of joint cartilage and surrounding bone tissue, which can cause pain and loss of joint function. It primarily affects joint cartilage, but also all other joint structures involved in joint function. There are numerous risk factors for developing osteoarthritis, with old age, obesity and injury of the joint being the most important.

Osteoarthritis was considered age progressive degenerative disease of the joints, but new patophysiological mechanisms were discovered which are not age-related. Those mechanisms lead to an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and synovial inflammation. Different proteases, such as matrix metalloproteinases and aggrecanases are activated. Production of NO synthesis inhibits the synthesis of extracellular matrix and stimulates chondrocyte apoptosis. Biomarkers which indicate presence of inflammation and changes in cartilage and bone metabolism, can be found in the blood: BSP, COMP and CRP. Apoptotic chondrocytes can bind calcium which leads to BCP and CPPD crystals deposition. The crystals stimulate further inflammatory mediators and matrix metalloproteinases secretion. Adiponectin and leptin play an important role by stimulating production of pro-inflammatory cytokines and NO, and aggrecanase secretion. The diagnosis of OA is made based on subjective complaints of patients and objective clinical findings and confirmed by radiographic examination. The treatment of osteoarthritis can be pharmacological, non-pharmacological and surgical. Pharmacologic therapy is symptomatic and includes using paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioid analgetics and application of intraarticular corticosteroid injections. Some of new concepts in treatment are monoclonal antibodies which inhibit VEGF, NGF and inflammatory cytokines effects. The effects of iNOS inhibitors and intraarticular application of mesenchimal stem cells are being investigated. All of these therapeutic modalities require further research.

KEYWORDS: osteoarthritis, patophysiology, treatment

3. UVOD

Osteoartritis je najčešća bolest zglobova. Poznata je još kao artroza, degenerativni artritis ili degenerativna bolest zglobova, no zbog prisustva upale u etiopatogenezi danas je prihvaćen naziv osteoartritis. U pravilu zahvaća starije od 45. godina, međutim moguća je pojava i u mlađih osoba, primjerice nakon prijeloma, zbog pretilosti ili pozitivne obiteljske anamneze. Bolest je multifaktorski uzrokovana, no glavna uloga pripisuje se mehaničkim čimbenicima. Osteoartritis karakterizira uništavanje zglobne hrskavice i stvaranje koštanih izraslina, osteofita. Osim hrskavice i kosti, bolest zahvaća i druge dijelove lokomotornog sustava kao što su tetive, ligamenti, mišići i zglobna čahura. Dijagnoza bolesti se postavlja na temelju simptoma i kliničkih znakova, a potvrđuje se radiološkim pretragama. Nerijetko, postoji slaba povezanost između promjena vidljivih na rendgenskoj snimci i simptoma osteoartritisa: minimalne promjene vidljive na snimci mogu uzrokovati jaku bol i ukočenost te obrnuto, značajne promjene u strukturi zgloba mogu biti prisutne bez ikakvih simptoma. American College of Rheumatology (ACR) definira osteoartritis kao heterogenu skupinu stanja koje dovode do zglobnih simptoma i znakova koji su povezani sa poremećenim integritetom zglobne hrskavice uz prisutne koštane promjene na rubovima zahvaćenih zglobova (1). Na rendgenskim snimkama karakterističan nalaz je suženje zglobne pukotine, skleroza i cistične promjene subhondralne kosti te stvaranje osteofita na rubovima zglobnih površina. Produljenjem životnog vijeka raste i prevalencija osteoartritisa, posebice u starijoj populaciji pa bolest ne može biti zanemarena ni sa javnozdravstvenog aspekta. Nakon pojave simptoma bolest najčešće sporo napreduje uzrokujući određeni stupanj invalidnosti. Pacijenti oboljeli od osteoartritisa se suočavaju sa smanjenom radnom sposobnošću i gubitkom materijalnih sredstava, a često ovise i o pomoći njegovatelja kod obavljanja svakodnevnih aktivnosti (2). Budući da se u razvijenim zemljama očekuje produljenje trajanja života u budućnosti, a time i porast troškova liječenja, nameće se potreba za pronalaženjem boljih i efikasnijih metoda prevencije i liječenja osteoartritisa.

4. EPIDEMIOLOGIJA

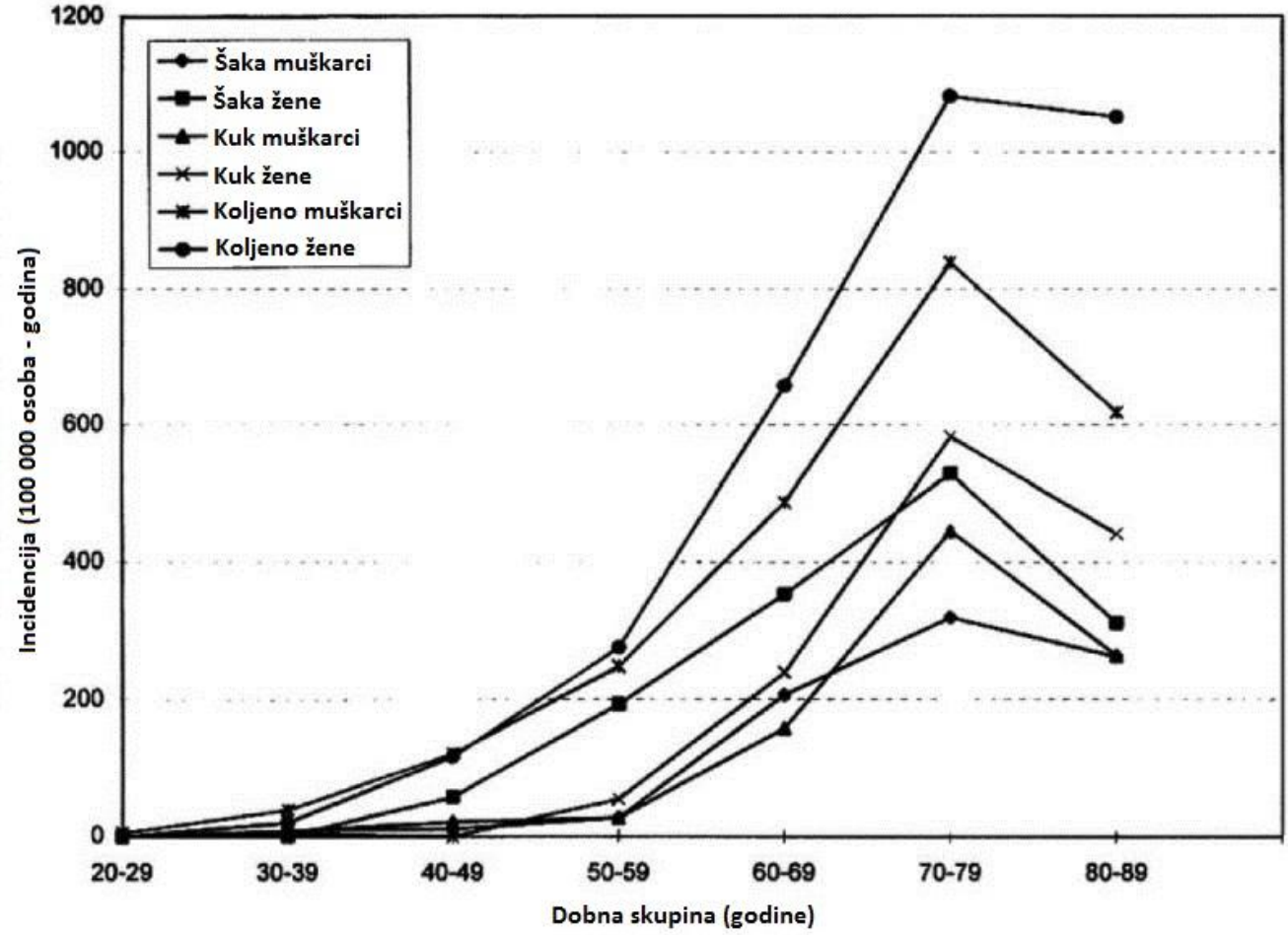
Osteoartritis je najčešća bolest zglobova u svijetu. Radiološki znakovi bolesti nalaze se kod većine osoba starijih od 65. godina, dok kod osoba starijih od 75. godina radiološki znakovi se nalaze u njih čak 80% (3). Treba spomenuti da se statistički podatci znatno razlikuju ovisno o primjeni epidemiološke metode, primjerice uporabe samo radioloških metoda procjene ili uporabe radioloških metoda i kliničkih znakova. Učestalost osteoartritisa se razlikuje i između različitih etničkih skupina. Tako je učestalost osteoartritisa kuka manja u osoba žute rase, nego u osoba bijele rase iste dobi (4). Osteoartritis koljena češći je u pripadnika crne i žute rase (5).

4.1. PREVALENCIJA

Prema istraživanju iz 2005. godine, samo u Sjedinjenim Američkim Državama osteoartritis zahvaća 13,9% ljudi starijih od 25 godina te 33,6% ljudi starijih od 65. godina. Na temelju dobivenih podataka, procjenjuje se da približno 27 milijuna ljudi u SAD-u ima kliničke znakove osteoartritisa dok se ta procjena 1995. odnosila na približno 21 milijun ljudi (6). Prevalencija bolesti se razlikuje između razvijenih zemalja poput SAD-a i zemalja EU te zemalja u razvoju. U nekim istraživanjima prevalencija bolesti u zemljama u razvoju je viša, a u nekima niža od prevalencije u razvijenim zemljama.

4.2. INCIDENCIJA

Murphy i suradnici proveli su studiju prema kojoj je rizik za razvoj simptomatskog osteoartritisa koljena bio 40% za muškarce i 47% za žene, s povišenim rizikom za pretile osobe (7). Oliveria i suradnici su 1995. godine objavili rezultate istraživanja provedenog u Massachusettsu u kojem su prikazali incidenciju simptomatskog osteoartritisa šake, kuka i koljena. Kriteriji su bili radiološki potvrđeni osteoartritis (stupanj 2 ili više po Kellgren – Lawrence skali 0 – 4) i klinički znakovi osteoartritisa. Studija je pokazala da se incidencija bolesti povećava sa porastom životne dobi te da žene imaju veću incidenciju od muškaraca, osobito nakon 50.-te godine života. Kod žena u dobnoj skupini od 70.-89. godina incidencija raste za 1% svake godine (8).



Slika 1 Incidencija osteoartritisa šake, kuka i koljena prema dobi i spolu 1991. – 1992. (prema Oliveria i suradnici: Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization (8))

5. ČIMBENICI RIZIKA

Osteoartritis je bolest nepotpuno poznate etiologije, ali postoji mnogo rizičnih faktora koji pridonose nastanku bolesti. Dob je jedan od najvažnijih čimbenika rizika neovisno o kojem zglobu se radi (9). Porast prevalencije i incidencije sa starijom dobi se dovodi u vezu sa kumulativnim oštećenjima koja nastaju tijekom života zbog izloženosti rizičnim faktorima. Neki od njih su stanjenje hrskavice, smanjivanje mišićne mase i snage te slaba propriocepcija. Ženske osobe imaju veću vjerojatnost da obole od osteoartritisa, a često imaju i teži oblik bolesti (10). Postoji teorija da su razlog tome hormonalni čimbenici i nedostatak estrogena zbog ulaska žena u menopauzu, no provedeno je nekoliko studija i one zasad daju oprečne rezultate (11, 12). Jedan od bitnih čimbenika je i pozitivna obiteljska anamneza odnosno nasljedna sklonost razvoju osteoartritisa. Rezultati nekoliko studija su pokazali da genetska sklonost ima veći utjecaj na razvoj osteoartritisa šake i kuka, nego osteoartritisa koljena (13, 14). Na rani nastanak doprinose kongenitalne anomalije kao što su kongenitalne zglobne displazije, kongenitalna dislokacija zgloba kuka, pomak femoralne epifize, Legg-Calvé-Perthesova bolest i osteonekroza glave femoralne kosti (15). Pretilost i prekomjerna tjelesna težina su već dugo vremena poznati kao rizični faktori za razvoj osteoartritisa, posebice koljena. Framinghamska studija pokazala je da žene koje su smanjile tjelesnu težinu za 5 kg su imale 50% manji rizik od razvoja simptomatskog osteoartritisa koljena (16). Ozljede zglobova, intraartikularne frakture, ozljede meniska, meniscektomije te ozljede križnih ligamenata također često rezultiraju osteoartritisom koljena. Određena zanimanja uvelike mogu utjecati na nastanak bolesti. Tako je zahvaćenost šake češća kod radnika na plantažama pamuka, a kod rudara je češća zahvaćenost kuka, koljena i ramena. Varus i valgus deformiteti poremećuju raspodjelu tereta u zglobu koljena i uzrokuju ubrzano propadanje hrskavice u dijelu zgloba koji je najviše opterećen. Varus deformiteti uzrokuju osteoartritis medijalnog dijela, a valgus lateralnog dijela koljenskog zgloba (17, 18).

6. PATOFIZIOLOGIJA

Osteoartritis je dugo vremena bio smatran degenerativnom bolešću koja zahvaća stariju populaciju, stoga nije bio privlačno područje za istraživanje. Istina je da prevalencija osteoartritisa raste sa dobi, ali on nije dio normalnog procesa starenja. Većina znanstvenika se bavi već uznapredovalim slučajevima bolesti pa je rana patofiziologija još uvijek velika nepoznanica iako istraživanja na životinjskim modelima daju obećavajuće rezultate. U nekim obiteljima postoje nasljedne genetske mutacije koje uzrokuju pojavu osteoartritisa u mlađoj dobi, no u većine bolesnika te genetske promjene nisu prisutne. Često je prisutno više čimbenika rizika koji uključuju dob, naslijeđe, debljinu, patološku os i oblik zgloba, metaboličke bolesti i prethodnu traumu. Slaba povezanost između simptoma i radioloških nalaza uz nedovoljno poznatu patofiziologiju, otežava prognoziranje tijeka bolesti, posebice u mlađih bolesnika. Zasad je dostupna većinom simptomatska terapija, međutim napredak u molekularnoj biologiji pobuđuje nadu da će uskoro biti dostupni lijekovi koji utječu izravno na uzroke bolesti. Osteoartritis zahvaća sve dijelove zgloba i periartikularnog tkiva. Stare pretpostavke da su u pitanju prvenstveno degenerativne promjene hrskavice pokazale su se netočnima. Bolest, osim hrskavice, zahvaća i kost, ligamente, meniskuse, zglobnu čahuru, mišiće i tetive. U najranijoj fazi osteoartritisa dolazi do otpuštanja biomarkera koji ukazuju na promjene u metabolizmu hrskavice i kosti te na prisutnost upale. BSP (bone sialoprotein), COMP (cartilage oligomeric matrix protein) i CRP (C – reactive protein) povišeni su u pojedinaca koji se žale na bol, ali nemaju radiološki vidljivih promjena u zglobu (19). Rane promjene u osteoartritisu u ljudi istražene su samo u nekolicini studija. Te promjene uključuju nakupljanje hondrocita u klastere, mitozu hondrocita, fibrilaciju hrskavice, apoptozu hondrocita i gubitak proteoglikana (20). Studije na životinjama su puno brojnije i bolji su izvor podataka o ranim promjenama u osteoartrtisu. Hrskavica se sastoji pretežno od kolagenih vlakana tipa II, XI i IX, dok su tipovi III, VI, X, XII i XIV puno manje zastupljeni. Tome u prilog govori činjenica da mutacije koje zahvaćaju gene za kolagen tipa II, XI i IX uzrokuju hondrodisplaziju i brži razvoj osteoartritisa (21). Drugi važan sastojak hrskavice su proteoglikani, poglavito agrekani. Sastoje se od proteinske jezgre i polisaharidnih lanaca, hondroitin sulfata i keratan sulfata. Kolegena vlakna i proteoglikani zajedno čine izvanstanični matriks. U normalnim uvjetima, razgradnja i sinteza matriksa su u ravnoteži pa ne dolazi do značajnije promjene u strukturi hrskavice. U osteoartritisu ta ravnoteža je narušena

zbog aktivacije proteaza koje uzrokuju razgradnju kolagena i proteoglikana. Hondrociti pokušavaju nadoknaditi taj gubitak povećanom proizvodnjom komponenti izvanstaničnog matriksa pa u početku proizvodnja proteoglikana prati njihovu razgradnju, međutim, na kraju ipak dolazi do pada količine proteoglikana u hrskavici. Budući da su proteoglikani hidrofilne molekule, smanjenje njihovog udjela u izvanstaničnom matriksu dovodi do povećanja udjela vode i edema u hrskavici te povišenja tlaka. Povišeni tlak u hrskavici uzrokuje kidanje veza između kolagenih vlakana pa hrskavica postaje osjetljiva na mehanička opterećenja. Kako bolest napreduje degenerativni procesi nadmašuju proliferaciju hondrocita i njihovu sposobnost pojačane sinteze matriksa. Površina hrskavice postaje gruba i neravna, nastaju fokalne erozije, dolazi do apoptoze hondrocita i stanjenja hrskavice.

6.1. RAZLIKE IZMEĐU HRSKAVICE U STARENJU I HRSKAVICE U OSTEOARTRITISU

Starenje je jedan od najvećih čimbenika rizika za razvoj osteoartritisa, međutim promjene u hrskavici pri starenju i promjene u osteoartritisu se razlikuju. U osteoartritisu nalazimo veći udio vode u matriksu, proliferaciju hondrocita i povećani metabolizam hrskavice. Nasuprot tome, u normalnom starenju broj hondrocita ostaje isti ili se smanjuje, njihov odgovor na čimbenike rasta kao što su PDGF (platelet – derived growth factor), IGF – 1 (insulin – like growth factor 1) i TGF – β (transforming growth factor β) se smanjuje. Starenjem dolazi do smanjenja zaštitnog učinka TGF – β na hrskavicu i do promjene Smad 2/3 signalnog puta kojim TGF – β utječe na hondrocite čime se može objasniti veza između starenja i osteoartritisa (22). Duljina telomera i sposobnost sinteze matriksa u hondrocita je također smanjena, što je potvrđeno u studijama koje su obuhvatile ispitanike starije dobi koji ne boluju od osteoartritisa (23, 24). Aurich i suradnici su proveli istraživanje u kojem su uspoređivali sastav izvanstaničnog matriksa u mladih i starih ispitanika. Nije nađena značajna razlika u udjelu kolagena tipa II i proteoglikana između hrskavice mladih i starih ispitanika što ukazuje na činjenicu da su starenje i osteoartritis dva različita entiteta (25).

6.2. CITOKINI I UPALA

Upala je glavni faktor povezan s progresijom gubitka hrskavice u osteoartritisu te pojavom simptoma bolesti kao što su bol, oteklina i ukočenost zgloba (26, 27). Sinovitis uz mnonuklearnu infiltraciju sinovijalne membrane (makofazi, T limfociti) i produkciju proupalnih citokina od strane sinoviocita kao što su IL-1β, TNF-α, IL-6 i kemokina (IL-8) uobičajen je u ranoj i kasnoj fazi bolesti uz, u određenoj mjeri, prisutnu angiogenezu i zadebljanje sinovije. Zašto dolazi do razvoja sinovitisa u OA je tema oko koje nema konsenzusa. Najčešće prihvaćena pretpostavka je da fragmenti degenerativno promijenjene hrskavice koji dospijevaju u sinovijalnu tekućinu dolaze u kontakt sa sinoviocitima koji onda reagiraju kao na strano tijelo te produciraju proupalne citokine. Ti medijatori upale potiču sinovijalnu angiogenezu preko VEGF-a, daljnju produkciju proupalnih citokina i degradacijskih enzima (MMP-a) od strane sinoviocita te aktiviraju hondrocite u površnom sloju hrskavice na produkciju degradacijskih enzima, ali i proupalnih citokina i faktora angiogeneze (VEGF-a) čime se zatvara začarani krug upale i degradacije hrskavice (26, 28). Utvrđena je i direktna povezanost između mehaničkog opterećenja i upale. Bilo koji abnormalni mehanički stres na zglob (rastezanje, kompresija, smik, hidrostatski tlak), može dovesti do aktivacije signalizacije u stanicama zgloba, u prvom redu u hondrocitima i koštanim stanicama u subhondralnoj kosti, koje funkcioniraju kao mehanoreceptori (promjenom u aktivnosti ionskih kanala, preko integrina). Ti signali mogu dovesti u konačnici do pretjerane ekspresije solubilnih medijatora upale (prostaglandina, kemokina, citokina), (26, 29).

Histološki pokazatelji upale sinovijalne ovojnice nađeni su artroskopski u 55% bolesnika s osteoartritisom koljena koji su imali uredne radiološke nalaze (30). U oboljelih je uočeno povišenje CRP u serumu i sinovijalnoj tekućini što se povezuje s brzom progresijom bolesti (31). COMP (cartilage oligomeric matrix protein) izlučuju hondrociti i sinovijalni fibroblasti. Uočene su povišene razine COMP u plazmi oboljelih pa se smatra da su uzrok tome upala sinovijalne ovojnice i erozija hrskavice (32). Prema Attur i suradnicima, hondrociti u osteoartritisu se ponašaju slično kao aktivirani makrofazi, samo što su nekoliko puta veći od makrofaga. Laboratorijske analize ljudske hrskavice zahvaćene osteoartritisom pokazale su da hondrociti izlučuju brojne proupalne citokine, proteaze i druge molekule (33). Najvažniji proupalni citokini su IL-1β i TNF-α (tumor necrosis factor α) koji potiču proizvodnju

drugih citokina kao što su IL-6, IL-8 te vlastitu proizvodnju. Drugi proupalni citokini poput IL-15, IL-17, IL-18, LIF (leukemia inhibitory factor) i kemokini kao CCL5 (CC – chemokine ligand) također su povišeni u osteoartritisu i dovode se u vezu sa povećanom sintezom i otpuštanjem MMP te smanjenjem sinteze proteoglikana (34). Kliničke i epidemiološke studije su potvrdile ulogu citokina u osteoartritisu. Stannus i suradnici su dokazali da veće serumske razine IL-6 i TNF-α su povezane s lošijim radiološkim nalazima i većim gubitkom hrskavice u naredne 3 godine (35) te sa pogoršanjem boli u osteoartritisu koljena u prospektivnoj kohortnoj studiji u trajanju od 5 godina (36). Koncentracije IL-17 u sinovijalnoj tekućini i serumu mogle bi biti dobar pokazatelj ozbiljnosti i progresije osteoartritisa koljena (37). IL-17 izlučuju pomoćnički limfociti Th17, a on potiče infiltraciju hrskavice neutrofilima, stimulira enzime iNOS (inducible nitric oxide synthase) i kolagenazu te otpuštanje IL-1, TNF-α i IL-6 iz upalnih, vezivnih i epitelnih stanica. Novije studije upućuju na to da veća razina citokina i kemokina u sinovijalnoj tekućini korelira sa pogoršanjem boli. Vjeruje se da važnu ulogu imaju TNF-α i IL-1 koji podražuju senzorna Aδ i C-vlakna u zglobnoj čahuri, masnom tkivu, ligamentima, meniscima i prileježećem periostu. Nasuprot tome, dvostruko slijepa, randomizirana studija u kojoj su pacijentima s osteoartritisom koljena intraartikularno injicirali antagonist IL-1, anakinru, nije pokazala značajno poboljšanje tijekom narednih 12 tjedana (38). U osteoartritičnoj hrskavici, osim citokina, prisutan je i VEGF (vascular endothelial growth factor) u većoj mjeri nego u zdravoj hrskavici. VEGF stimulira angiogenezu, ali može i izravno utjecati na hrskavicu i hondrocite. Njegova uloga u patogenezi osteoartritisa je dokazana na nekoliko životinjskih modela, a nedavno je dokazano njegovo prisustvo i u ranom stadiju osteoartritisa. VEGF igra važnu ulogu u patogenezi osteoartrtisa sprječavajući regeneraciju hrskavice odnosno, sprječavajući sintezu agrekana i kolagena tipa II. Pokazalo se da inhibicija VEGF monoklonskim protutijelima poboljšava regeneraciju hrskavice (39). U osteoartritisu, osim proupalnih, luče se i protuupalni citokini kao što su IL-4, IL-10 i IL-13 koji antagoniziraju učinke IL-1β, TNF-α i proteaza. Rezultati studija pokazuju da IL-4 inhibira razgradnju proteoglikana smanjenjem izlučivanja matriks metaloproteinaza. Hondrociti iz osteoartritične hrskavice imaju smanjenu osjetljivost na učinke IL-4 što se dovodi u vezu s bržom razgradnjom hrskavice. IL-4 samostalno ili u kombinaciji sa IL-10 smanjuje apoptozu hondrocita te smanjuje sintezu IL-1β, TNF-α i IL-6. Protuupalni učinak IL-13 se najviše ostvaruje preko sinovijalnih fibroblasta, no on djeluje i na makrofage, limfocite

B, NK stanice i endotelne stanice. Inhibira sintezu IL-1β, TNF-α i MMP-3 te povećava sintezu IL-1Ra (interleukin-1 receptor antagonist). U istraživanjima na sinovijalnim fibroblastima nađena je manja razina mRNA za IL-1β, a povećana razina mRNA za IL-1Ra. Također, dokazano je da IL-13 smanjuje utjecaj TNF-α na fibroblaste te smanjuje sintezu COX-2 i na taj način uzrokuje pad sinteze PGE2 (prostaglandin E2). Opaženi učinci IL-13 mogli bi se iskoristiti za razvoj lijekova koji bi usporili ili zaustavili progresiju osteoartritisa (40).

6.3. PROTEAZE

Mehanizam proteolize glavnih sastojaka izvanstaničnog matriksa, agrekana i kolagena, je velikim dijelom nepoznat pa je zbog toga predmet brojnih istraživanja. Potpuna pregradnja i izmjena agrekana traje nekoliko godina dok kod kolagena tipa II traje nekoliko desetljeća. Razgradnja agrekana se događa rano u osteoartritisu. Različite proteaze razgrađuju agrekane na različitim mjestima u lancu. Tako su otkrivene agrekanaze koje pripadaju obitelji ADAMTS (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs) (41). U istraživanjima in vitro agrekanaza-1 i agrekanaza-2 (ADAMTS-4 i ADAMTS-5) pod utjecajem IL-1 razgrađuju izvanstanični matriks, no njihova uloga u normalnom remodeliranju hrskavice i osteoartritisu još nije posve jasna (42). Trenutno je poznato preko 25 matriks metaloproteinaza, npr. kolagenaze (MMP-1, -8, -13), gelatinaze (MMP-2 i -9), stromelizinske proteaze (MMP-3, -10 i -11) i membranski tipovi matriks metaloproteinaza. Izlučuju se u neaktivnom obliku, kao proenzimi. U osteoartritisu razaranje hrskavice uzrokuju MMP-1, -3, -8, -9 i -13 (43). Različite matriks metaloproteinaze se mogu naći u raznim dijelovima hrskavice što ukazuje na to da svaka ima drukčiju ulogu u metabolizmu. Stanice koje proizvode MMP također proizvode i njihove inhibitore, TIMP (tissue inhibitors of metalloproteinases). U osteoartritisu dolazi do neravnoteže između MMP i TIMP što rezultira ubrzanom razgradnjom hrskavice. In vitro studije na ljudskoj hrskavici su pokazale da propadanje kolagena tipa II nastupa nakon gubitka agrekana iz matriksa odnosno da agrekani štite kolagena vlakna od razaranja. Nadalje, gubitak agrekana je reverzibilan, dok gubitak kolagenih vlakana je ireverzibilan i hrskavica se više ne može regenerirati (44). U jednoj novijoj studiji je istraživana povezanost između serumskih razina ADAMTS-4, ADAMTS-5, MMP-1, MMP-3 i stadija osteoartritisa.

Nađeno je da je razina ADAMTS-4 značajno viša u pacijenata u ranijem stadiju bolesti, dok je razina ADAMTS-5, MMP-1, MMP-3 značajno viša u intermedijarnom i uznapredovalom stadiju bolesti nego u bolesnika u ranijem stadiju i zdrave kontrolne skupine (45). Još jedna novija studija je istraživala povezanost između ADAMTS-4 i osteoartritisa. Mjerene su razine ADAMTS-4 u sinovijalnoj tekućini 170 ortopedskih pacijenata s osteoartritisom koljena te je nađena snažna veza između ADAMTS-4 i zglobnog izljeva i sinovitisa. To se objašnjava činjenicom da mehaničko opterećenje (oteknuće i porast tlaka u zglobu) potiče proizvodnju matriks metaloproteinaza i agrekanaza. Vjeruje se da bi ADAMTS-4 bio koristan biomarker osteoartritisa, ali potrebna su daljnja istraživanja (46). U ljudi postoje 4 tipa TIMP i sva 4 inhibiraju MMP, međutim, razlikuju se u afinitetu za različite proteaze. TIMP-3 ima najširi spektar jer inhibira MMP i ADAMTS, a od ostalih se razlikuje i po tome što se veže za izvanstanični matriks. Nedavno istraživanje je pokazalo da je TIMP-3 važan regulator pregradnje izvanstaničnog matriksa. U tkivu hrskavice, TIMP-3 se vezuje za glikozaminoglikane izvanstaničnog matriksa ili podliježe endocitozi preko LRP-1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1) i posljedičnoj razgradnji. Studija pokazuje da heparan sulfat i hondroitin sulfat E povećavaju razinu i inhibitornu aktivnost TIMP-3 u hrskavici tako što inhibiraju njegovo vezanje s LRP-1. Također povećavaju afinitet TIMP-3 za ADAMTS-5 te sveukupno smanjuju katabolizam izvanstaničnog matriksa. Razvitak sintetskih spojeva koji na ovaj način djeluju na TIMP-3 i štite tkivo od razgradnje mogao bi se iskoristiti za liječenje prvenstveno osteoartritisa, a moguće i raka te ateroskleroze (47).

6.4. BONE MORPHOGENETIC PROTEIN

Svi tipovi BMP pripadaju TGF-β (transforming growth factor-β) superobitelji i važni su čimbenici u embrionalnom razvoju srca, središnjeg živčanog sustava, hrskavice i kostiju. Jedino BMP-1 spada u metaloproteaze i djeluje na prokolagen tipa I, II i III koji su bitni za razvoj hrskavice. Poznato je 30-ak BMP koji sudjeluju u regulaciji stanične proliferacije, diferencijacije, migracije i apoptoze, u embrionalnom razvoju i održavanju tkivne homeostaze. Za patofiziologiju osteoartritisa bitni su BMP-2 i BMP-7. BMP-2 potiče sintezu proteoglikana i enhondralnu osifikaciju, a ima i anabolički učinak na metabolizam hondrocita. BMP-7 pojačava sintezu kolagena tipa II, agrekana i hijaluronske kiseline koji su glavne komponente izvanstaničnog matriksa,

smanjuje učinak IL-1 na hondrocite i pomaže održati homeostazu u tkivu hrskavice. Jedna novija studija ispitivala je učinak BMP-7 na kulture osteoartritičnih hondrocita dobivenih iz kondila femura. Čimbenik rasta davan je na tri načina: u jednoj dozi od 50 ng/ml, u opetovanim dozama ili kontinuiranom infuzijom. Zabilježena je povećana proizvodnja kolagena tipa II i agrekana u skupini hondrocita koji su dobili samo jednu dozu, ali učinak je daleko veći u skupinama koje su dobivale opetovane doze ili kontinuiranu infuziju. Zaključeno je da BMP-7 uzrokuje povećanu proizvodnju izvanstaničnog matriksa koja je najviše izražena kada se daje u kontinuiranoj infuziji (48). Istraživanje o utjecaju BMP-2 i BMP-7 na diferencijaciju progenitorskih stanica pokazalo je da imaju suprotan učinak. BMP-2 inducira hipertrofiju hondrocita, a BMP-7 sprječava hondrocitnu hipertrofiju, dok oba povećavaju sintezu glikozaminoglikana (49). Nedavna studija ispitivala je povezanost između razina BMP-2 u serumu i sinovijalnoj tekućini te radiološkog nalaza i simptoma bolesti. Rezultati su pokazali da postoji jaka veza između razina BMP-2 u serumu i sinovijalnoj tekućini te stupnjeva na Kellgren – Lawrence skali i WOMAC bodova (50).

6.5. CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN

COMP (cartilage oligomeric matrix protein) je esencijalni strukturni i funkcionalni dio hrskavičnog izvanstaničnog matriksa. Igra veliku ulogu staničnoj proliferaciji i apoptozi te regulira kretanje i vezivanje stanica u hrskavičnom tkivu. Serumske razine COMP su koristan biomarker za procjenu degenerativnih i upalnih promjena u zglobu jer ukazuje na remodelaciju hrskavice i gubitak izvanstaničnog matriksa. S početkom razaranja hrskavice raste razina COMP, prvo u sinovijalnoj tekućini pa u serumu. Taj porast je vidljiv puno prije radioloških znakova osteoartritisa tako da liječenje može započeti u ranijem stadiju što može zaustaviti napredak bolesti i poboljšati krajnji ishod. Više studija je pokazalo da COMP kao biomarker snažno korelira sa radiološkim znakovima osteoartritisa odnosno sa stupnjevima progresije bolesti po Kellgren – Lawrence skali. Studije o povezanosti razine COMP u serumu i WOMAC skale daju oprečne rezultate pa je to područje potrebno daljnje istražiti (51). Još nekoliko studija je dokazalo korisnost COMP kao biomarkera u osteoartritisu i njegovu povezanost sa strukturnim i radiološkim promjenama, no u velikoj metaanalizi pokazalo se da uCTX-II (urinary C-terminal telopeptide) kao biomarker daje više informacija o stanju hrskavice i pouzdaniji je za prognozu bolesti (52 - 54).

6.6. DUŠIKOV MONOKSID

Dušikov monoksid u ljudskom tijelu proizvode tri NO sintaze (NOS). Dvije o kalciju ovisne sintaze, endotelna (eNOS) i i neuronalna (nNOS) sintetiziraju NO u piko- i nanomolarnim koncentracijama koje su važne za normalnu cirkulaciju. Inducibilna NO sintaza (iNOS) proizvodi mikromolarne koncentracije NO. Osteoartritični hondrociti iz ljudske hrskavice izražavaju iNOS i proizvode NO 5 – 7 dana u uvjetima in vitro (55). Normalni hondrociti u uvjetima in vitro trebaju stimulaciju da bi izražavali iNOS. Mehanizmi kojima NO sudjeluje u patogenezi osteoartritisa nisu posve jasni. Smatra se da NO inhibira polimerizaciju aktina i time utječe na adheziju stanica, signaliziranje izvanstaničnog matriksa i fagocitozu. Nadalje, NO smanjuje sintezu izvanstaničnog matriksa i potiče apoptozu hondrocita (56). Znanstvenici smatraju da osteoartritični hondrociti izloženi NO, izražavaju COX-2 i proizvode PGE2 koji pojačava upalnu reakciju. Moguće je, ali nije dokazano, da taj proces uzrokuje iNOS. Studija na psima pokazala je da inhibicija iNOS smanjuje razaranje hrskavice pa su napori usmjereni prema razvoju selektivnih iNOS inhibitora koji bi se koristili u liječenju humanog osteoartritisa (57). U zadnje vrijeme studije pokazuju da postoji više spojeva koji uzrokuju inhibiciju iNOS. Tako je u jednoj studiji istraživan učinak pirolokinolin kinona na degeneraciju hrskavice. Pokazalo se da smanjuje sintezu MMP-1 i MMP-13 te da smanjuje izražavanje iNOS i koncentraciju NO što dovodi do smanjene razgradnje izvanstaničnog matriksa (58). Istraženo je u uvjetima in vitro i djelovanje SMT (S-methylisothiourea) koji inhibira iNOS. Nađeno je da SMT smanjuje izlučivanje MMP-13, TNF-α, PGE2, IL-1β i NO. U kulturama su mjerene i razine sulfatiranih glikozaminoglikana i hidroksiprolina koji su služili kao indikator razgradnje izvanstaničnog matriksa. Razine sulfatiranih glikozaminoglikana i hidroksiprolina su također bile snižene što pokazuje da SMT ima protuupalno i hondroprotektivno djelovanje (59).

6.7. APOPTOZA HONDROCITA

Smanjena celularnost i nemogućnost zacjelivanja hrskavičnih ozljeda pobuđuju sumnju da stanična smrt ima važnu ulogu u patogenezi osteoartritisa. Poznato je da NO u mikromolarnim koncentracijama potiče apoptozu hondrocita, no potrebna je i izloženost slobodnim radikalima kisika. Budući da je hrskavica avaskularno tkivo, u nju ne mogu dostizati mezenhimalne matične stanice pa hondrociti u zdravoj

hrskavici moraju biti otporni na apoptozu. U drugim tkivima signalizacija između susjednih stanica štiti od apoptoze, no u hrskavici su stanice u dodiru s izvanstaničnim matriksom. Nedostatak ili razgradnja izvanstaničnog matriksa mogu uzrokovati veću sklonost hondrocita prema apoptozi. Budući da u hrskavici nema fagocita, ostatci hondrocita ostaju u tkivu i mogu na sebe vezati kalcij ili uzrokovati upalu (60). Hondroptoza je poseban oblik stanične smrti prisutan u zglobnoj hrskavici u kojem nalazimo elemente i apoptoze i autofagije. U osteoartritisu hondrociti koriste različite mehanizme stanične smrti ovisno u kojem sloju hrskavice se nalaze. Hondrociti u površinskom i srednjem sloju u ranom stadiju bolesti odumiru apoptozom, progresijom bolesti u tim istim slojevima stanice odumiru i apoptozom i autofagijom, dok u dubokom sloju hondrociti odumiru isključivo apoptotskim mehanizmom (61). Nepobitna je činjenica da u osteoartritisu dolazi do odumiranja hondrocita, ali pitanje je koliki značaj ima odumiranje hondrocita u patogenezi osteoartritisa. Neke studije ističu povezanost apoptoze hondrocita sa težinom bolesti, dok druge to demantiraju. Još uvijek nije jasno da li apoptoza hondrocita uzrokuje razgradnju hrskavice ili je odumiranje hondrocita posljedica razgradnje. Čini se da gubitak izvanstaničnog matriksa i smrt hondrocita čine začarani krug (62). Puno toga je još uvijek nepoznato o apoptozi hondrocita i signalnim putevima kojima se to odvija te su potrebna daljnja istraživanja na tom polju.

6.8. ODLAGANJE KRISTALA

Odlaganje kristala u hrskavici je uobičajen nalaz u osteoartritisu, ali nepoznato je da li je to posljedica ili uzrok bolesti. BCP (basic calcium phosphate) i CPPD (calcium pyrophosphate dihydrate) se često pojavljuju u uznapredovalom osteoartritisu. Poznato je da odlaganje CPPD uzrokuje hondrokalcinoza koja povećava rizik za razvoj osteoartritisa koljena ili šake (63). Druge studije su također potvrdile da je CPPD prisutan u zglobovima starijih i da povećava rizik od razvoja osteoartritisa. Nije nađena poveznica između odlaganja kristala i upale sinovijalne ovojnice. Primijećeno je da se kristali odlažu u zglobove koje osteoartritis rijetko zahvaća, poput ramena, zapešća i lakta. Postoji više teorija o učinku kristala na hrskavicu, jedna je da mehanički oštećuju hrskavicu, no druga, vjerojatnija je da utječu na stanično signaliziranje i metabolizam. Dokazano je da BCP kristali in vitro djeluju kao čimbenici rasta na fibroblaste, sinovijalne stanice i hondrocite. Potiču sintezu i

izlučivanje prostaglandina, protoonkogena c-fos i c-myc, MMP-1, -3, -8 i -13 (64). Nedavno istraživanje je pokazalo da BCP i IL-6 međusobno djeluju tako da jedan povećava izlučivanje i učinke onog drugog, tvoreći tako začarani krug pozitivne povratne sprege. Rezultati pokazuju da BCP u hondrocitima povećava izlučivanje IL-6, a egzogeni IL-6 pojačava formiranje kristala BCP. Primjenom inhibitora IL-6 smanjilo se formiranje kristala BCP i gubitak proteoglikana (65, 66). Jedna novija studija je ispitivala moguće djelovanje GRP (gla-rich protein) kao inhibitora mineralizacije i odlaganja kristala BCP. Dokazi govore da GRP inhibira kalcifikaciju izvanstaničnog matriksa te da djeluje i protuupalno što bi se moglo iskoristiti u budućem razvoju terapije za liječenje osteoartritisa (67).

6.9. ADIPOKINI

Postoje dvije teorije koje objašnjavaju utjecaj debljine na pojavu osteoartritisa, biomehanička i metabolička. Prema biomehaničkoj teoriji, povećano opterećenje zglobova uzrokuje osteoartritis te su studije pokazale da postoji poveznica između pretilosti i osteoartritisa koljena, međutim, nije nađena veza između pretilosti i osteoartritisa kuka. S druge strane, dokazana je povezanost između pretilosti i osteoartritisa šake što govori u prilog tome da postoji i metabolički utjecaj debljine na pojavu bolesti. Pretilost je povezana sa inzulinskom rezistencijom, dijabetesom tipa 2 i kardiovaskularnim bolestima, a sva ta stanja uzrokuju kronični upalni odgovor u kojem dolazi do abnormalne proizvodnje citokina, povećanja proteina akutne faze i aktivacije upalnih signalnih puteva. Poznato je da je kronična sistemska upala povezana s razvojem osteoartritisa. Postoji teorija da i inzulinska rezistencija utječe na metabolizam hondrocita koji su inače osjetljivi na inzulin i IGF. Pretpostavlja se da leptin koji proizvode visceralni adipociti također utječe na metabolizam hondrocita preko leptinskih receptora i JAK/STAT puteva. Smanjenje tjelesne težine smanjuje biomehanički i metabolički utjecaj debljine na osteoartritis. Jedna studija je pokazala da smanjenje tjelesne težine značajno smanjuje simptome bolesti i biomarkere sistemske kronične upale kao što su CRP, IL-6 i TNF-α (68). Nedavne studije pokazuju da leptin potiče sintezu ADAMTS-4, ADAMTS-5 i ADAMTS-9 preko MAPK signalnih puteva u hondrocitima i tako pojačava upalni proces. Također je uočeno da pojačava sintezu i izlučivanje NO, PGE2, IL-6 i IL-8 te smanjuje sintezu izvanstaničnog matriksa (69). U novijoj metaanalizi je zaključeno da su povišene

razine leptina povezane sa stupnjem uznapredovalosti bolesti, posebice u žena. Prema tome, zaključeno je da bi leptin mogao biti koristan biomarker za procjenu kliničkog statusa oboljelih (70). Nedavno istraživanje je pokazalo da plazmatske razine adiponektina pozitivno koreliraju sa kliničkim i radiološkim stadijem u oboljelih od osteoartritisa koljena te da bi i on mogao biti koristan biomarker (71). Studija o povezanosti koncentracija IL-6, leptina, adiponektina, resistina i visfatina u serumu i sinovijalnoj tekućini sa boli u koljenu i kuku dokazala je da u različitim zglobovima dominiraju različiti adipokini. Tako je bol u kuku povezana sa većim koncentracijama IL-6 i visfatina, a bol u koljenu sa većom koncentracijom adiponektina, dok je leptin prisutan i u kuku i u koljenu (72). Još jedno kliničko istraživanje je pokazalo da su više serumske koncentracije adipsina i leptina povezane sa većom razgradnjom i gubitkom hrskavice u koljenu te da su više koncentracije adipsina ili leptina odgovorne za povećanu potrebu za ugradnjom totalnih endoproteza koljena (73).

7. KLINIČKA SLIKA

Glavni simptomi osteoartritisa su bol i funkcionalno ograničenje zahvaćenog zgloba. Pacijenti se često žale na oštru probadajuću bol ili na osjećaj pečenja. Bol se može javljati intermitentno, karakteristična je njena pojava ujutro nakon ustajanja, potom smanjenje jakosti boli tijekom dana te ponovno jačanje tijekom večeri. Pojava boli tijekom noći često ukazuje na pogoršanje bolesti. Kod osteoartritisa koljena bol nastaje zbog povećanog pritiska na subhondralnu kost, nategnuća zglobne čahure ili sinovitisa. Tijek bolesti je progresivan i dovodi do pogoršanja boli i još veće nesposobnosti (74). Ukočenost se javlja ujutro nakon ustajanja ili nakon dužeg mirovanja i obično prolazi pola sata nakon početka gibanja, mogu se čuti krepitacije i škripanje. Često dolazi do atrofije i slabljenja prileţećih mišića, primjerice kvadricepsa kod osteoartritisa koljena. Može doći i do burzitisa ili sekundarnih ligamentarnih i tetivnih entezopatija nastalih zbog patološke mehaničke funkcije zgloba. Težina simptoma ovisi o kliničkom nalazu, radiološki vidljivim promjenama i lokalizaciji zgloba. Najopterećeniji zglobovi su kuk i koljeno pa su i simptomi najizraženiji dok kod zglobova prstiju bol nije toliko prisutna, ali je značajno smanjen opseg pokreta u zglobu zbog nastanka Heberdenovih i Bouchardovih čvorića. Važno je napomenuti da radiološki uznapredovali osteartritis može biti prisutan bez ikakvih simptoma i kliničkih znakova, a isto tako značajni simptomi mogu postojati uz minimalne radiološki vidljive promjene u strukturi zgloba. Simptomi i klinički znakovi karakteristični za osteoartritis prikazani su u tablici 1.

Tablica 1 - Obilježja boli, ukočenosti i najčešći klinički nalaz u osteoartritisu (prema Colledge NR, Walker BR, Ralston SH editors. Davidson's Principles and Practice of Medicine (75))

BOL
• Dob >40 godina (često veća od 60) • Podmukli nastanak kroz mjesece ili godine • Varijabilna i intermitentna (dobri i loši dani) • Većinom povezana sa kretanjem i opterećenjem, popušta nakon odmora • Jedan ili nekoliko zglobova (multipla regionalna bol je rijetka)
UKOČENOST
• Kratka jutarnja ukočenost (kraća od 15 minuta) • Vrlo kratka bolna ukočenosti nakon odmora (kraća od 1 minute)
KLINIČKI ZNAKOVI
• Ograničeno kretanje zbog zadebljanja zglobne čahure ili blokade pokreta od strane osteofita • Palpabilne, ponekad čujne, grube krepitacije zbog grubih zglobnih površina • Osteofiti oko zglobnih rubova • Deformitet, obično bez nestabilnosti zgloba

8. DIJAGNOSTIKA OSTEOARTRITISA

Dijagnoza osteoartritisa temelji se na anamnezi, kliničkom pregledu i radiološkim nalazima. Anamnezom je potrebno odrediti karakter boli, trajanje i lokalizaciju, kada se javlja ukočenost i koliko traje. Treba ispitati i prisutnost drugih simptoma kako bi se isključile i druge vrste bolesti. Kliničkim pregledom nalazimo bol kod manipulacije zglobom, krepitacije te smanjen opseg pokreta. Pri progresiji bolesti vidljive su deformacije zgloba. Zglobovi mogu biti otečeni zbog izljeva tekućine, mišići oko oboljelog zgloba su često atrofirani, a ponekad je moguće palpirati osteofite ili Heberdenove čvoriće. Radiološki znakovi karakteristični za osteoartritis su suženje zglobne pukotine, subhondralna skleroza kosti, subhondralne ciste i stvaranje osteofita. Za procjenu težine bolesti koristi se skala koju su 1957. osmislili Kellgren i Lawrence (76). Skala ima 5 stupnjeva, a stupanj bolesti se određuje usporedbom rendgenskih snimaka zahvaćenog zgloba i snimaka zdravog zgloba. Tablica 2 prikazuje skalu za procjenu uznapredovalosti osteoartritisa koljena.

Tablica 2 – Kellgren – Lawrence stupnjevi osteoartritisa koljena (prema Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis (76))

Stupanj	Opis promjena
0	Nema radioloških znakova osteoartritisa
1	Moguće suženje zglobnog prostora i naznake osteofita
2	Sigurno postojanje osteofita i moguće suženje zglobnog prostora
3	Multipli osteofiti, sigurno suženje zglobnog prostora, koštana skleroza i mogući deformiteti krajeva kosti
4	Veliki osteofiti, značajno suženje zglobnog prostora, značajna skleroza i sigurni deformiteti krajeva kosti

Također za procjenu uznapredovalosti osteoartritisa donjih udova može se koristiti WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) skala (77). To je standardizirani upitnik koji se upotrebljava za evaluaciju osteoartritisa kuka i koljena. Sastoji se od 24 pitanja podijeljenih u tri dijela u kojima se ispituje razina boli,

ukočenosti i funkcionalnih ograničenja zglobova. WOMAC skala je razvijena za pacijente koji boluju od osteoartritisa, ali upotrebljava se i za procjenu stanja u pacijenata koji boluju od reumatoidnog artritisa, juvenilnog reumatoidnog artritisa, sistemskog eritematoznog lupusa i fibromialgije. Većinom se koristi za epidemiološka i klinička istraživanja u bolesnika s osteoartritisom. Budući da nerijetko dolazi do nepodudarnosti radioloških nalaza s jedne strane te simptoma i kliničkih nalaza s druge, postojala je potreba za uvođenjem pouzdanijih kriterija za klasifikaciju bolesti. Klasifikacija koju je uveo ACR (American College of Rheumatology) temelji se na kombinaciji radioloških nalaza, simptoma i kliničkih nalaza. ACR 1986. godine uvodi klasifikaciju za osteoartritis koljena (1), 1990. za osteoartritis šake (78) i 1991. za osteoartritis kuka (79). Bol u zglobu je obavezan nalaz za postavljanje dijagnoze osteoartritisa.

Tablica 3 – ACR dijagnostički kriteriji za osteoartritis koljena (prema Altman R, Asch E, Bloch D i suradnici. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis (1))

Kriteriji
Bol u koljenu + ≥ 1 znakova: • Dob > 50 godina • Ukočenost < 30 minuta • Krepitacije + osteofiti

Tablica 4 – ACR dijagnostički kriteriji za osteoartritis šake (prema Altman R, Alarcón G, Appelrouth D i suradnici. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand (78))

Kriteriji
Bol ili ukočenost šake + ≥ 3 znakova: • Povećanje tvrdog tkiva u ≥ 2 od 10 odabranih zglobova • Povećanje tvrdog tkiva u ≥ 2 distalnih interfalangealnih zglobova • < 3 otečena metakarpofalangealna zgloba • Deformiteti ≥ 1 od 10 odabranih zglobova *10 odabranih zglobova su proksimalni i distalni interfalangealni zglobovi drugog i trećeg prsta te prvi karpometakarpalni zglob na obje ruke

Tablica 5 – ACR dijagnostički kriteriji za osteoartritis kuka (prema Altman R, Alarcón G, Appelrouth D i suradnici. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip (79))

Kriteriji
Bol u kuku + ≥ 2 znakova: • Sedimentacija eritrocita < 20 mm/h • Radiološki vidljivi osteofiti femura ili acetabuluma • Radiološki vidljivo suženje zglobnog prostora

9. LIJEČENJE

Glavni ciljevi u liječenju osteoartritisa su edukacija pacijenta o bolesti, smanjenje boli i sprječavanje progresije bolesti te poboljšanje funkcije i kvalitete života. Važno je liječenje bolesnika i njegovih simptoma, a ne liječenje radiološkog nalaza jer klinička slika i radiološki nalaz mogu biti nepovezani. Edukacija i uključenje pacijenta u proces liječenja mogu povećati njegovu suradljivost s liječnikom i poboljšati ishod liječenja. Trenutne mogućnosti liječenja osteoartritisa su farmakološke, nefarmakološke i kirurške. Specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije sudjeluje u liječenju bolesnika osmišljavanjem nefarmakološkog i farmakološkog dijela terapije, a nutricionist može pomoći pacijentu da izgubi na težini promjenom prehrane. Ukoliko, ovaj način liječenja ne pokaže rezultate, bolesnika se može uputiti ortopedu na daljnju obradu i kirurško liječenje. Terapija je zasad, nažalost, samo simptomatska budući da patofiziologija osteoartritisa nije u potpunosti poznata. Većina bolesnika liječi se kombiniranom nefarmakološkom i farmakološkom terapijom što uključuje gubitak tjelesne težine i vježbanje te uzimanje paracetamola ili NSAR.

9.1. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Edukacija bolesnika je naglašena i u EULAR i ACR smjernicama te je važan čimbenik u liječenju osteoartritisa. Poželjno je bolesniku objasniti patofiziologiju, tijek bolesti, terapijske modalitete te uz njih vezane ishode čime se poboljšava njegova suradljivost s liječnikom. Drugi važan čimbenik je fizikalna terapija kojoj je cilj povećati opseg pokreta u zglobu, ojačati prileže će mišiće, povećati stabilnost zgloba te smanjiti bol. Fizioterapija obuhvaća mehanoterapiju, termoterapiju, elektroterapiju, fototerapiju i terapiju prirodnim činiteljima. Redukcija tjelesne težine smanjuje opterećenje kukova i koljena što je vrlo korisno ako postoji poremećaj osovine zgloba, npr. varus ili valgus koljeno. Smanjenje tjelesne težine ima i sistemski utjecaj jer se smanjuje izlučivanje proupalnih citokina i adipokina koji razgrađuju hrskavicu (80). Nošenje ortoze ublažava simptome osteoartritisa, ali sprječava i poremećaj osovine zgloba. Simptomi se također mogu ublažiti nošenjem uložaka za cipele, medijalno usmjerenim bandažiranjem patele kod patelofemoralnog osteoartritisa ili upotrebom štapa za hodanje u bolesnika s osteoartritisom kuka. Štap se nosi na zdravoj strani i treba dosezati do velikog trohantera. Za liječenje osteoartritisa može se upotrebljavati i TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation), no studije daju oprečne rezultate o njegovom učinku. Za bolesnike sa umjerenom ili jakom boli koji su kandidati za totalnu endoprotezu koljena, ali je ne žele ili imaju neku kontraindikaciju, ACR preporučuje tradicionalnu kinesku akupunkturu kao metodu za olakšanje boli (81).

Tablica 6 – Preporuke za nefarmakološko liječenje osteoartritisa koljena (prema Hochberg MC, Altman RD, April KT i suradnici. American College of Rheumatology 2012: Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. (81))

Čvrste preporuke:
• izvođenje kardiovaskularnih vježbi (aerobik) i/ili vježbi s opterećenjem • hidroterapija • smanjenje tjelesne težine
Uvjetne preporuke:
• sudjelovanje u radionicama samopomoći • manualna terapija u kombinaciji sa nadziranim vježbama • psihosocijalne intervencije • medijalno usmjereno bandažiranje patele • korištenje uložaka za cipele s medijalnim uzdignućem u osteoartritisu lateralnog dijela koljena • korištenje uložaka za cipele s lateralnim uzdignućem i subtalarnim povezivanjem u osteoartritisu medijalnog dijela koljena • termoterapija • korštenje pomagala za hodanje • pohađanje Tai Chi programa • tradicionalna kineska akupunktura* • transkutana električna stimulacija živaca*
Ne preporučuje se:
• izvođenje vježbi ravnoteže, niti samih niti u kombinaciji sa vježbama snaženja • korištenje uložaka za cipele s lateralnim uzdignućem • samo manualna terapija • nošenje koljenskih ortoza • lateralno usmjereno bandažiranje patele
*Ovi modaliteti se uvjetno preporučuju samo ako bolesnik s koljenskim osteoartritisom trpi umjerenu ili jaku bol i kandidat je za totalnu endoprotezu koljena, ali ne želi operaciju, ima komorbiditete ili uzima lijekove koji su kontraindikacija za operaciju ili kirurg ne preporučuje operativni zahvat.

9.2. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Prva linija simptomatske terapije u osteoartritisu je paracetamol ili acetaminofen. Preporučuju ga EULAR i ACR zbog njegove djelotvornosti, sigurnosti i cijene. Paracetamol ublažava blagu i umjerenu bol bez prisutnosti upale, no ako ne pokaže uspješno djelovanje ili su prisutni znakovi upale, preporučuje se upotreba NSAR. Preispitana je i sigurnost paracetamola, pogotovo u dozi od 4 g dnevno. Konzumacija alkohola uz terapiju visokim dozama (>4 g) dovodi do oštećenja jetre. Rezultati epidemiološke studije su pokazali da visoke doze paracetamola imaju jednak rizik od gastrointestinalnih nuspojava kao i NSAR. To se pripisuje djelovanju paracetamola kao slabog inhibitora COX-1 (82). Međutim, paracetamol i dalje ostaje preporučena prva linija terapije jer drugi lijekovi imaju veći rizik od nastanka nuspojava. Od opioidnih analgetika najčešće se koriste kodein ili tramadol, sami ili u kombinaciji s paracetamolom. NSAR se široko upotrebljavaju u liječenju osteoartritisa. Zbog gastrointestinalnih nuspojava mogu se uzimati zajedno s inhibitorom protonske pumpe ili se mogu upotrebljavati selektivni COX-2 inhibitori. Studije su pokazale da su NSAR djelotvorniji od paracetamola, no budući da imaju veći rizik od nastanka nuspojava, paracetamol se preporučuje kao prva linija terapije (83). Selektivni COX-2 inhibitori su jednako djelotvorni kao neselektivni NSAR te postoji manji rizik od gastrointestinalnog krvarenja, no povećan je rizik za kardiovaskularne bolesti kao što je infarkt miokarda. Kada postoje ozbiljni rizici od nastanka probavnih i kardiovaskularnih nuspojava, preporučuje se izbjegavanje upotrebe svih NSAR ako je moguće (84). Postoji nekoliko NSAR za topičku upotrebu. Nedavna studija je pokazala da postoje pouzdani dokazi da topička primjena diklofenaka i ketoprofena smanjuje bol u osoba sa osteoartritisom koljena (85). Diacerein je u mnogim zemljama registriran kao simptomatska terapija za osteoartritis. Mehanizam djelovanja još nije u potpunosti jasan, no nekoliko životinjskih i in vitro studija pokazalo je da diacerein inhibira stvaranje IL-1, smanjuje razgradnju hrskavice i sprječava stvaranje hrskavičnih lezija (86, 87). Iako studije pokazuju poboljšanje stanja u grupama koje primaju diacerein nasusprot grupa koje primaju placebo, to poboljšanje je u najboljem slučaju umjereno. Jedno kliničko istraživanje je na temelju različitih analiza pokazalo da je optimalna doza diacereina 90.1 mg/dnevno (88). ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) je na temelj kliničkih istraživanja i metaanaliza potvrdio da je učinkovitost diacereina slična učinkovitosti NSAR nakon prvog mjeseca terapije te

veća od učinkovitosti paracetamola. Pokazalo se da učinak diacereina na simptome osteoartritisa traje i nekoliko mjeseci po završetku terapije (89). Glukozamin sulfat i hondroitin sulfat su prirodni spojevi, glikozaminoglikani i njihove sastavnice, a kao farmakološki pripravci su također poznati kao simptomatski sporodjelujući lijekovi za osteoartritis (SySADOAs - symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis). Nema pouzdanog dokaza da modificiraju tijek bolesti. Djeluju prvenstveno analgetski. Preparati glukozamina i hondroitina su u Hrvatskoj registrirani kao dodaci prehrani. Velika dvogodišnja studija je istraživala učinkovitost i sigurnost primjene glukozamina, hondroitin sulfata, kombinacije glukozamina i hondroitin sulfata, celekoksiba i placeba u bolesnika s osteoartritisom koljena. Zaključeno je da nijedan od navedenih modaliteta terapije nije pokazao klinički važno poboljšanje boli i funkcije mjereno po WOMAC skali u usporedbi s placebom. Učestalost nuspojava je bila slična među terapijskim grupama, a ozbiljne nuspojave su bile rijetke u svim grupama (90). Risedronat je bisfosfonat koji se koristi u liječenju osteoporoze, no u istraživanjima na životinjama je pokazao korisne učinke na subhondralnu kost te je postojala mogućnost da ga se iskoristi kao terapiju u osteoartritisu. Međutim, velika dvogodišnja multinacionalna studija provedena na oboljelima od osteoartritisa koljena, pokazala je da nema značajnog poboljšanja strukturnih promjena na radiološkim snimkama niti poboljšanja simptoma bolesti u usporedbi s placebom. Jedini značajni učinak risedronata je smanjenje razine biomarkera u krvi koji upućuju na razgradnju hrskavice (91). Novija studija, također provedena na oboljelima od osteoartritisa koljena, pokazala je da intravenska primjena neridronata, podijeljena u 4 infuzije tijekom 10 dana, značajno smanjuje bol u takvih pacijenata (92). U istraživanjima in vitro uočeno je da doksiciklin inhibira razgradnju kolagena tipa XI i smanjuje sintezu iNOS te time smanjuje izlučivanje matriks metaloproteinaza iz hondrocita (93). Unatoč obećavajućim rezultatima dokazanim u istraživanjima na životinjama i kliničkim istraživanjima, nedavna studija je pokazala da je učinak doksiciklina na poboljšanje simptoma minimalan te da postoji slabo poboljšanje radioloških nalaza, ali je upitne kliničke važnosti zbog rizika od nastanka nuspojava (94). Intraartikularna primjena kortikosteroida je preporučena u nekoliko smjernica u pacijenata s osteoartritisom. Više kliničkih studija i metaanaliza dokazalo je efikasnost intraartikularne primjene kortikosteroida u osteoartritisu koljena. Djelovanje nastupa vrlo brzo, maksimalan učinak se dostiže unutar jednog tjedna i traje do 4 tjedna (95). Obično se primjenjuju u bolesnika s umjerenom do jakom boli,

koji imaju zglobni izljev i druge znakove izražene lokalne upale. Iako nema općeprihvaćenog stanovišta, većina stručnjaka preporuča oprez od prečeste intraartikularne primjene glukokortikoida radi nepovoljnog učinka na hrskavicu i vezivno tkivo zgloba (kasnija nestabilnost zgloba) te opasnosti od infekcije, pa se sugerira primjenjivati ih ne više od tri puta godišnje. U jednoj studiji ispitivana je učestalost lokalnih i sistemskih nuspojava opetovane primjene intraartikularnih kortikosteroida. Nađeno je da ponavljane injekcije kortikosteroida svaka 3 mjeseca tijekom dvije godine nisu uzrokovale značajne nuspojave u usporedbi s grupom koja je primala placebo (96). Hijaluronska kiselina je polisaharid koji se normalno nalazi u tkivu hrskavice. Vjeruje se da intraartikularna primjena hijaluronske kiseline u oboljelih od osteoartritisa smanjuje bol i poboljšava funkciju zgloba. Više studija je uspoređivalo učinak hijaluronske kiseline s placebom, uglavnom u bolesnika s osteoartitisom koljena. Glavni zaključak je da hijaluronska kiselina slabo, ali statistički značajno ublažava simptome bolesti te da djelovanje nastupa nakon 2-5 tjedana, maksimalan učinak se postiže za 3-4 mjeseca i traje 6-12 mjeseci (97). Neki radovi ne ukazuju na značajnu dobrobit primjene preparata hijaluronske kiseline u odnosu na placebo (98-100). Stoga mjesto ovih lijekova u liječenju osteoartritisa kuka i koljena nije do kraja utvrđeno, niti općeprihvaćeno. Neke od važnijih recentnih smjernica ne preporučuju primjenu hijaluronske kiseline i njezinih derivata u bolesnika s osteoartritisom (101, 102). Tanezumab je monoklonalno protutijelo koje se veže na NGF (nerve growth factor). Provedena je studija na 621 bolesniku s osteoartritisom kuka koja je dokazala da Tanezumab znatno smanjuje bol i poboljšava funkciju zgloba bez značajnih nuspojava nasuprot placebu (103). Još dvije studije su procjenjivale učinkovitost intravenski primijenjenog Tanezumaba nasuprot naproksenu u pacijenata s osteoartritisom kuka i koljena. Zaključeno je da Tanezumab učinkovito ublažava bol u pacijenata kojima naproksen ne pruža adekvatnu analgeziju (104). Novija istraživanja ukazuju na značajnu ulogu VEGF u patogenezi osteoartritisa time što inhibira sintezu agrekana i kolagena tipa II. Provedena je studija na životinjama koja upućuje na to da bevacizumab, monoklonalno protutijelo koje inhibira VEGF-A, smanjuje razgradnju hrskavice, no potrebna su daljnja istraživanja na tom polju (105). Nedavno istraživanje na štakorima pokazalo je da atorvastatin smanjuje bol i degradaciju hrskavice tako što inhibira nastanak slobodnih radikala (106). Noviji koncept u liječenju osteoartritisa je upotreba mezenhimalnih matičnih stanica zbog njihovog regeneracijskog potencijala i

protuupalnog djelovanja. Normalno se nalaze u različitim tkivima i mogu se diferencirati u kardiomiocite, endotelne stanice, adipocite, hondrocite i osteocite. Mezenhimalne matične stanice luče parakrine čimbenike kao što su citokini, čimbenici rasta i angiogeneze. Diferencijacija matičnih stanica je posredovana čimbenicima rasta, signalnim molekulama i genetskim manipulacijama. Njihova uloga u liječenju osteoartritisa bila bi u tome da se diferenciraju u hondrocite i povećaju sintezu izvanstaničnog matriksa te regeneriraju hrskavicu. Upitna je duljina preživljenja matičnih stanica u zglobu kao i kolika je učinkovitost tog zahvata. Istraživanja na životinjama daju obećavajuće rezultate, međutim ovo područje je potrebno daljnje istražiti (107). Još jedan noviji pristup terapiji osteoartritisa obrađen je u nedavnoj studiji, monoklonalna protutijela koja se vežu za agrekanazu ADAMTS-5 i tako je inhibiraju. Naime, poznato je da ADAMTS-5 razgrađuju agrekane koji su važan dio hrskavičnog izvanstaničnog matriksa te bi se ovim protutijelima selektivno inhibiralo agrekanazu i tako smanjilo oštećenje hrskavice (108). U zadnje vrijeme predmet različitih studija je PRP (platelet-rich plasma). PRP je krvna plazma obogaćena trombocitima, faktorima rasta i citokinima te se smatra da potiče cijeljenje tkiva. Dva novija istraživanja na humanim hondrocitima in vitro pokazuju da primjena PRP značajno smanjuje izraženost TIMP-1, ADAMTS-5, VEGF i NO u hrskavici te potiče sintezu agrekana. Također, smanjuje katabolizam hrskavice i djeluje protuupalno (109, 110). Svi navedeni učinci još trebaju biti potvrđeni u velikim kontroliranim kliničkim istraživanjima.

9.3. KIRURŠKO LIJEČENJE OSTEOARTRITISA

Kirurškim metodama liječenja osteoartritisa pristupa se ukoliko dotadašnje liječenje konzervativnim metodama nije dalo rezultate ili ukoliko je zglob ozbiljno oštećen. Postoji nekoliko vrsta operativnih zahvata, a tip operacije odabire se s obzirom na vrstu i ozbiljnost osteoartritisa i pacijentovo fizičko stanje. Dvije su osnovne vrste kirurških zahvata za osteoartritis - konzervativni i radikalni. U konzervativnim zahvatima oštećena hrskavica se kirurški ne uklanja, a u radikalnim zahvatima se hrskavica uklanja i zamjenjuje umjetnim materijalima. Konzervativni zahvati obično se rade u ranijim stadijima osteoartritisa i na pacijentima mlađe životne dobi, kako bi se izbjegla ili odgodila potreba za aloartroplastikom.

Artroskopska toaleta zahvaćenog zgloba je palijativni zahvat kojim se ublažava bol i poboljšava funkcija zgloba, međutim ne uklanja se uzrok nastanka osteoartritisa. Artroskopskim ispiranjem zgloba se uklanjaju mikroskopski i makroskopski fragmenti hrskavice i kristala kalcijevog fosfata, a artroskopski debridman obuhvaća ravnanje i izglađivanje neravnina zglobnih tijela i meniskusa, otklesavanje osteofita i uklanjanje upaljenih sinovijalnih ovojnica. Ovi zahvati nisu jednako učinkoviti u svih bolesnika s osteoartritisom i predstavljaju samo privremeno, a ne trajno rješenje.

Korektivnom osteotomijom moguće je promijeniti poremećene statičko-dinamičke odnose u zglobu i smanjiti opterećenje. Osteotomija se radi u blažim i srednje teškim oblicima osteoartritisa kako bi se usporila progresija bolesti. Preporučuje se pacijentima s bolovima, umjereno teškim gubitkom hrskavice i specifičnom lokalizacijom oštećenja. Posebne indikacije za korektivnu osteotomiju su osteoartritis koljena uzrokovan konstitucijskom varusnom angularnom deformacijom i osteoartritis kuka s displazijom.

Aloartroplastika je operacija izbora u uznapredovalim stadijima artroze i kod starijih bolesnika kojima druge kirurške metode nisu pomogle u suzbijanju tegoba. Najčešće se ugrađuju endoproteze koljena i kuka, a mogu biti totalne ili parcijalne. Aloartroplastika olakšava bol i vraća izgubljenu funkciju zgloba u mnogih bolesnika s osteoartritisom. To je metoda koja postiže odlične rezultate na dulji vremenski period. Ključno pitanje je odabir pravog trenutka za ugradnju endoproteze, a svakom se pacijentu pristupa individualno uzimajući u obzir dob pacijenta, stupanj oštećenja zgloba, komorbiditete, ali i ograničeni vijek trajanja endoproteze.

Artrodeza je kirurški zahvat kojim se fuzioniraju zglobna tijela u trajnu poziciju, što učvršćuje zglob i smanjuje bol vezanu uz pokret, ali zglob gubi svoju funkciju. Obično se radi na malim zglobovima zahvaćenim osteoartritisom, kao što su ručni zglob i gležanj. Može se učiniti i na većim zglobovima poput koljena i kuka, ali vrlo rijetko, obično u teškim slučajevima osteoartritisa kad ugradnja endoproteze nije moguća ili nakon neuspješne ugradnje endoproteze (111).

10. ZAKLJUČAK

Osteoartritis je kronična bolest zglobova obilježena degeneracijom zglobne hrskavice i okolne kosti što može uzrokovati bol i ukočenost. To je najčešća bolest zglobova i zahvaća sve više ljudi, osobito u starijoj populaciji. Patofiziološki mehanizmi nisu posve jasni. Smatra se da je to multifaktorska bolest nepoznatog uzroka, a dovodi se u vezu s biokemijskim, endokrinološkim, metaboličkim i drugim čimbenicima. Studije pokazuju da veliku ulogu u patogenezi osteoartritisa ima neravnoteža između proupalnih i protuupalnih citokina, upala sinovijalne ovojnice, aktivacija matriks metaloproteinaza i agrekanaza, manjak BMP u tkivu hrskavice, pojačano lučenje NO, apoptoza hondrocita, odlaganje kristala te poticanje upalnog procesa adipokinima i leptinom. Zbog postojanja više potencijalnih terapijskih meta i nedovoljno poznate patofiziologije, do danas je moguće samo simptomatsko liječenje bolesti. Monoklonalna protutijela koja inhibiraju VEGF, NGF i učinak proupalnih citokina čine se kao korak u pravom smjeru prema razvoju etiološke terapije. Također, studije na inhibitorima proteaza i iNOS daju obećavajuće rezultate kao i injiciranje mezenhimalnih matičnih stanica u zglob. Sve navedene agense je potrebno ispitati u velikim kontroliranim kliničkim istraživanjima. Vjeruje se da će navedene nove spoznaje iz patofiziologije osteoartritisa, kao i saznanja o potencijalnim terapeuticima, omogućiti razvoj lijekova koji će služiti za kauzalno liječenje ili makar za zaustavljanje progresije bolesti.

11. LITERATURA

1. Altman R, Asch E, Bloch D i suradnici. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum 1986; 29(8):1039-49.
2. Arokoski JP. Physical therapy and rehabilitation programs in the management of hip osteoarthritis. Eura Medicophys. 2005 Jun;41(2):155-61.
3. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006 Feb;20(1):3-25.
4. Hoaglund FT, Yau AC, Wong WL. Osteoarthritis of the hip and other joints in southern Chinese in Hong Kong. J Bone Joint Surg Am. 1973 Apr;55(3):545-57.
5. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the First National Health and Nutrition Examination Survey: evidence for an association with overweight, race and physical demands of work. Am J Epidemiol. 1988;128:179-89.
6. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II*. Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26-35.
7. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, Dragomir A,Kalsbeek WD, Luta G, Jordan JM. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2008 Sep 15;59(9):1207-13.
8. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. Arthritis Rheum. 1995 Aug;38(8):1134-41.
9. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. Ann Intern Med. 2000;133(8):635–46.
10. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2005;13(9):769–81.
11. Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD. Menopause, oestrogens and arthritis. Maturitas. 2000;35(3):183–99.

12. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel WB. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. The Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis Rheum. 1990;33(4):525–32.
13. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. Bmj. 1996;312(7036):940–3.
14. Palotie A, Vaisanen P, Ott J, et al. Predisposition to familial osteoarthrosis linked to type II collagen gene. Lancet. 1989;1(8644):924–7.
15. Stulberg SD, Cooperman DR, Wallensten R. The natural history of Legg-Calve-Perthes disease. J Bone Joint Surg Am. 1981;63(7):1095–108.
16. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. Ann Intern Med. 1992;116(7):535–9.
17. Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, Dunlop DD. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. Jama. 2001;286(2):188–95.
18. Cerejo R, Dunlop DD, Cahue S, Channin D, Song J, Sharma L. The influence of alignment on risk of knee osteoarthritis progression according to baseline stage of disease. Arthritis Rheum. 2002;46(10):2632–6.
19. Petersson IF, Boegård T, Dahlström J, Svensson B, Heinegård D, Saxne T. Bone scan and serum markers of bone and cartilage in patients with knee pain and osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 1998 Jan;6(1):33-9.
20. Sofat N. Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of osteoarthritis. Int J Exp Pathol. 2009 Oct;90(5):463-79.
21. Price JS, Till SH, Bickerstaff DR, Bayliss MT, Hollander AP. Degradation of cartilage type II collagen precedes the onset of osteoarthritis following anterior cruciate ligament rupture. Arthritis Rheum. 1999 Nov;42(11):2390-8.
22. van der Kraan PM. Age-related alterations in TGF beta signaling as a causal factor of cartilage degeneration in osteoarthritis. Biomed Mater Eng. 2014;24(1 Suppl):75-80. doi: 10.3233/BME-140976.
23. Martin JA, Buckwalter JA. Telomere erosion and senescence in human articular cartilage chondrocytes. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Apr;56(4):B172-9.

24. Kuszel L, Trzeciak T, Richter M, Czarny-Ratajczak M. Osteoarthritis and telomere shortening. J Appl Genet. 2015 May;56(2):169-76. doi: 10.1007/s13353-014-0251-8. Epub 2014 Nov 4. Review.
25. Aurich M, Poole AR, Reiner A, Mollenhauer C, Margulis A, Kuettner KE, Cole AA. Matrix homeostasis in aging normal human ankle cartilage. Arthritis Rheum. 2002 Nov;46(11):2903-10.
26. Laktasic-Zerjavic N. Osteoartritis – a mechanical or inflammatory disease. Reumatizam 2015;62:18-23
27. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2010; 6:625-35.
28. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). Osteoarthritis Cartilage 2013;21:16-21.
29. Sanchez C, Pesesse L, Gabay O, Delcour J-P, Msika P, Baudouin C, et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. Arthritis Rheum 2012;64:1193-203.
30. Sukenik S, Henkin J, Zimlichman S, Skibin A, Neuman L, Pras M, Horowitz J,Shainkin-Kestenbaum R. Serum and synovial fluid levels of serum amyloid A protein and C-reactive protein in inflammatory and noninflammatory arthritis. J Rheumatol. 1988 Jun;15(6):942-5.
31. Conrozier T, Chappuis-Cellier C, Richard M, Mathieu P, Richard S, Vignon E. Increased serum C-reactive protein levels by immunonephelometry in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. Rev Rhum Engl Ed. 1998 Dec;65(12):759-65.
32. Recklies AD, Baillargeon L, White C. Regulation of cartilage oligomeric matrix protein synthesis in human synovial cells and articular chondrocytes. Arthritis Rheum. 1998 Jun;41(6):997-1006.
33. Attur MG, Dave M, Akamatsu M, Katoh M, Amin AR. Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. Osteoarthritis Cartilage. 2002 Jan;10(1):1-4.
34. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015 Jan;23(1):22-30.
35. Stannus O, Jones G, Cicuttini F, Parameswaran V, Quinn S, Burgess J, Ding C. Circulating levels of IL-6 and TNF-α are associated with knee radiographic

osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Nov;18(11):1441-7.

36. Stannus OP, Jones G, Blizzard L, Cicuttini FM, Ding C. Associations between serum levels of inflammatory markers and change in knee pain over 5 years in older adults: a prospective cohort study. Ann Rheum Dis. 2013 Apr;72(4):535-40.
37. Chen B, Deng Y, Tan Y, Qin J, Chen LB. Association between severity of knee osteoarthritis and serum and synovial fluid interleukin 17 concentrations. J Int Med Res. 2014 Feb;42(1):138-44.
38. Miller RE, Miller RJ, Malfait AM. Osteoarthritis joint pain: the cytokine connection. Cytokine. 2014 Dec;70(2):185-93.
39. Tsuchida AI, Beekhuizen M, 't Hart MC, Radstake TR, Dhert WJ, Saris DB, van Osch GJ, Creemers LB. Cytokine profiles in the joint depend on pathology, but are different between synovial fluid, cartilage tissue and cultured chondrocytes. Arthritis Res Ther. 2014 Sep 26;16(5):441.
40. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. Mediators Inflamm. 2014;2014:561459.
41. Tortorella MD, Burn TC, Pratta MA, Abbaszade I, Hollis JM, Liu R, Rosenfeld SA, Copeland RA, Decicco CP, Wynn R, Rockwell A, Yang F, Duke JL, Solomon K, George H, Bruckner R, Nagase H, Itoh Y, Ellis DM, Ross H, Wiswall BH, Murphy K, Hillman MC Jr, Hollis GF, Newton RC, Magolda RL, Trzaskos JM, Arner EC. Purification and cloning of aggrecanase-1: a member of the ADAMTS family of proteins. Science. 1999 Jun 4;284(5420):1664-6.
42. Sztrolovics R, White RJ, Roughley PJ, Mort JS. The mechanism of aggrecan release from cartilage differs with tissue origin and the agent used to stimulate catabolism. Biochem J. 2002 Mar 1;362(Pt 2):465-72.
43. Mengshol JA, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in arthritic diseases: bull's-eye or missing the mark? Arthritis Rheum. 2002 Jan;46(1):13-20.
44. Troeberg L, Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis. Biochim Biophys Acta. 2012 Jan;1824(1):133-45.

45. Li W, Du C, Wang H, Zhang C. Increased serum ADAMTS-4 in knee osteoarthritis: a potential indicator for the diagnosis of osteoarthritis in early stages. Genet Mol Res. 2014 Nov 14;13(4):9642-9.
46. Roberts S, Evans H, Wright K, van Niekerk L, Caterson B, Richardson JB, Kumar KH, Kuiper JH. ADAMTS-4 activity in synovial fluid as a biomarker of inflammation and effusion. Osteoarthritis Cartilage. 2015 Sep;23(9):1622-6.
47. Troeberg L, Lazenbatt C, Anower-E-Khuda MF, Freeman C, Federov O, Habuchi H, Habuchi O, Kimata K, Nagase H. Sulfated glycosaminoglycans control the extracellular trafficking and the activity of the metalloprotease inhibitor TIMP-3. Chem Biol. 2014 Oct 23;21(10):1300-9.
48. Gavenis K, Heussen N, Schmidt-Rohlfing B. Effects of low concentration BMP-7 on human osteoarthritic chondrocytes: comparison of different applications. J Biomater Appl. 2012 Mar;26(7):845-59.
49. Caron MM, Emans PJ, Cremers A, Surtel DA, Coolsen MM, van Rhijn LW, Welting TJ. Hypertrophic differentiation during chondrogenic differentiation of progenitor cells is stimulated by BMP-2 but suppressed by BMP-7. Osteoarthritis Cartilage. 2013 Apr;21(4):604-13.
50. Liu Y, Hou R, Yin R, Yin W. Correlation of bone morphogenetic protein-2 levels in serum and synovial fluid with disease severity of knee osteoarthritis. Med Sci Monit. 2015 Jan 30;21:363-70.
51. Das BR, Roy A, Khan FR. Cartilage oligomeric matrix protein in monitoring and prognostication of osteoarthritis and its utility in drug development. Perspect Clin Res. 2015 Jan-Mar;6(1):4-9.
52. Verma P, Dalal K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker. J Orthop Res. 2013 Jul;31(7):999-1006.
53. Kluzek S, Bay-Jensen AC, Judge A, Karsdal MA, Shorthose M, Spector T, Hart D, Newton JL, Arden NK. Serum cartilage oligomeric matrix protein and development of radiographic and painful knee osteoarthritis. A community-based cohort of middle-aged women. Biomarkers. 2015 Dec;20(8):557-64.
54. Valdes AM, Meulenbelt I, Chassaing E, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Hart D, Hofman A, Karsdal M, Kloppenburg M, Kroon HM, Slagboom EP, Spector TD, Uitterlinden AG, van Meurs JB, Bay-Jensen AC. Large scale meta-analysis of urinary C-terminal telopeptide, serum cartilage oligomeric protein and matrix

metalloprotease degraded type II collagen and their role in prevalence, incidence and progression of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014 May;22(5):683-9.

55. Amin AR, Di Cesare PE, Vyas P, Attur M, Tzeng E, Billiar TR, Stuchin SA, Abramson SB. The expression and regulation of nitric oxide synthase in human osteoarthritis-affected chondrocytes: evidence for up-regulated neuronal nitric oxide synthase. J Exp Med. 1995 Dec 1;182(6):2097-102.
56. Kobayashi K, Mishima H, Hashimoto S, Goomer RS, Harwood FL, Lotz M, Moriya H, Amiel D. Chondrocyte apoptosis and regional differential expression of nitric oxide in the medial meniscus following partial meniscectomy. J Orthop Res. 2001 Sep;19(5):802-8.
57. Pelletier JP, Jovanovic DV, Lascau-Coman V, Fernandes JC, Manning PT, Connor JR, Currie MG, Martel-Pelletier J. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces progression of experimental osteoarthritis in vivo: possible link with the reduction in chondrocyte apoptosis and caspase 3 level. Arthritis Rheum. 2000 Jun;43(6):1290-9.
58. Tao R, Wang S, Xia X, Wang Y, Cao Y, Huang Y, Xu X, Liu Z, Liu P, Tang X, Liu C, Shen G, Zhang D. Pyrroloquinoline Quinone Slows Down the Progression of Osteoarthritis by Inhibiting Nitric Oxide Production and Metalloproteinase Synthesis. Inflammation. 2015 Aug;38(4):1546-55.
59. Balaganur V, Pathak NN, Lingaraju MC, More AS, Latief N, Kumari RR, Kumar D, Tandan SK. Chondroprotective and anti-inflammatory effects of S-methylisothiourea, an inducible nitric oxide synthase inhibitor in cartilage and synovial explants model of osteoarthritis. J Pharm Pharmacol. 2014 Jul;66(7):1021-31.
60. Kühn K, D'Lima DD, Hashimoto S, Lotz M. Cell death in cartilage. Osteoarthritis Cartilage. 2004 Jan;12(1):1-16.
61. Almonte-Becerril M, Navarro-Garcia F, Gonzalez-Robles A, Vega-Lopez MA, Lavalle C, Kouri JB. Cell death of chondrocytes is a combination between apoptosis and autophagy during the pathogenesis of Osteoarthritis within an experimental model. Apoptosis. 2010 May;15(5):631-8.
62. Hwang HS, Kim HA. Chondrocyte Apoptosis in the Pathogenesis of Osteoarthritis. Int J Mol Sci. 2015 Oct 30;16(11):26035-54.

63. Sanmarti R, Kanterewicz E, Pladevall M, Pañella D, Tarradellas JB, Gomez JM. Analysis of the association between chondrocalcinosis and osteoarthritis: a community based study.Ann Rheum Dis. 1996 Jan;55(1):30-3.
64. Reuben PM, Sun Y, Cheung HS. Basic calcium phosphate crystals activate p44/42 MAPK signal transduction pathway via protein kinase Cmicro in human fibroblasts. J Biol Chem. 2004 Aug 20;279(34):35719-25.
65. Nasi S, So A, Combes C, Daudon M, Busso N. Interleukin-6 and chondrocyte mineralisation act in tandem to promote experimental osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2015 Aug 7. pii: annrheumdis-2015-207487.
66. Stack J, McCarthy G. Basic calcium phosphate crystals and osteoarthritis pathogenesis: novel pathways and potential targets. Curr Opin Rheumatol. 2016 Mar;28(2):122-6.
67. Cavaco S, Viegas CS, Rafael MS, Ramos A, Magalhães J, Blanco FJ, Vermeer C, Simes DC. Gla-rich protein is involved in the cross-talk between calcification and inflammation in osteoarthritis. Cell Mol Life Sci. 2016 Mar;73(5):1051-65.
68. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, Miller GD, Penninx BW, Loeser RF, Palla S, Bleecker E, Pahor M. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. Am J Clin Nutr. 2004 Apr;79(4):544-51.
69. Richter M, Trzeciak T, Owecki M, Pucher A, Kaczmarczyk J. The role of adipocytokines in the pathogenesis of knee joint osteoarthritis. Int Orthop. 2015 Jun;39(6):1211-7.
70. Zhang P, Zhong ZH, Yu HT, Liu B. Significance of increased leptin expression in osteoarthritis patients. PLoS One. 2015 Apr 20;10(4)
71. Cuzdan Coskun N, Ay S, Evcik FD, Oztuna D. Adiponectin: is it a biomarker for assessing the disease severity in knee osteoarthritis patients? Int J Rheum Dis. 2015 Nov 6.
72. Bas S, Finckh A, Puskas GJ, Suva D, Hoffmeyer P, Gabay C, Lübbeke A. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. Int Orthop. 2014 Dec;38(12):2577-83.
73. Martel-Pelletier J, Raynauld JP, Dorais M, Abram F, Pelletier JP. The levels of the adipokines adipsin and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in

symptomatic osteoarthritis patients: a post hoc analysis. Rheumatology (Oxford). 2016 Apr;55(4):680-8.

74. Massardo L, Watt I, Cushnaghan J, Dieppe P. Osteoarthritis of the knee joint: an eight year prospective study. Ann Rheum Dis 1989;(48):893-7.
75. Colledge NR, Walker BR, Ralston SH editors. Davidson's Principles and Practice of Medicine, 21st Edition, London: Churchill Livingstone, Elsevier, 2010.
76. KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Ann Rheum Dis. 1957 Dec;16(4):494-502.
77. WOMAC Osteoarthritis Index
http://www.womac.org/womac/index.htm
Pristupano: 12. svibnja 2016.
78. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. Arthritis Rheum 1990;33:1601---10.
79. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 1991;34:505--514.
80. Messier SP. Obesity and osteoarthritis: disease genesis and nonpharmacologic weight management. Rheum Dis Clin North Am. 2008 Aug. 34(3):713-29.
81. Hochberg MC, Altman RD, April KT i suradnici. American College of Rheumatology 2012: Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(4):465-74.
82. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Jun 22;96(13):7563-8.
83. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD004257. Review.
84. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-

inflammatory drugs in patients with osteoarthritis--an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. BMCMed. 2015 Mar 19;13:55.

85. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 22;4:
86. Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerhein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. J Rheumatol. 1998 Apr;25(4):753-62.
87. Boittin M, Rédini F, Loyau G, Pujol JP. [Effect of diacerhein (ART 50) on the matrix synthesis and collagenase secretion by cultured joint chondrocytes in rabbits]. Rev Rhum Ed Fr. 1993 Jul;60(6 Pt 2):68S-76S.
88. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, Wigler I, Rosner IA, Beaulieu AD. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. Arthritis Rheum. 2000 Oct;43(10):2339-48.
89. Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Leeb BF, Maheu E, Martel-Pelletier J, Monfort J, Pelletier JP, Rizzoli R, Reginster JY. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. Drugs Aging. 2016 Feb;33(2):75-85.
90. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, Bradley JD, Silver D, Jackson CG, Lane NE, Oddis CV, Wolfe F, Lisse J, Furst DE, Bingham CO, Reda DJ, Moskowitz RW, Williams HJ, Clegg DO. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. Ann Rheum Dis. 2010 Aug;69(8):1459-64.
91. Bingham CO 3rd, Buckland-Wright JC, Garnero P, Cohen SB, Dougados M, Adami S, Clauw DJ, Spector TD, Pelletier JP, Raynauld JP, Strand V, Simon LS, Meyer JM, Cline GA, Beary JF. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. Arthritis Rheum. 2006 Nov;54(11):3494-507.

92. Varenna M, Zucchi F, Failoni S, Becciolini A, Berruto M. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study. Rheumatology (Oxford). 2015 Oct;54(10):1826-32.
93. Lotz M. The role of nitric oxide in articular cartilage damage. Rheum Dis Clin North Am. 1999 May;25(2):269-82.
94. da Costa BR, Nüesch E, Reichenbach S, Jüni P, Rutjes AW. Doxycycline for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD007323.
95. Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. Ann Rheum Dis. 2004 May;63(5):478-82.
96. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, Uthman I, Khy V, Tremblay JL, Bertrand C, Pelletier JP. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2003 Feb;48(2):370-7.
97. Brandt KD, Smith GN Jr, Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? Arthritis Rheum. 2000 Jun;43(6):1192-203.
98. van der Weegen W, Wullems JA, Bos E, Noten H, van Drumpt RA. No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial. J Arthroplasty. 2015 May;30(5):754-7.
99. Arrich J, Piribauer F, Mad P i sur. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. CMAJ 2005;172:1039-43.
100. Medina JM, Thomas A, Denegar CR. Knee osteoarthritis: should your patient opt for hyaluronic acid injection? J Fam Pract 2006;55:669-75.
101. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC i sur. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014;22:363–88.
102. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: National clinical guidelines for care and management in adults. London: Royal College of Physicians (UK);2008.

103. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Arthritis Rheum. 2013 Jul;65(7):1795-803.
104. Ekman EF, Gimbel JS, Bello AE, Smith MD, Keller DS, Annis KM, Brown MT, West CR, Verburg KM. Efficacy and safety of intravenous tanezumab for the symptomatic treatment of osteoarthritis: 2 randomized controlled trials versus naproxen. J Rheumatol. 2014 Nov;41(11):2249-59.
105. Nagai T, Sato M, Kobayashi M, Yokoyama M, Tani Y, Mochida J. Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, inhibits osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2014 Sep 18;16(5):427.
106. Pathak NN, Balaganur V, Lingaraju MC, Kant V, Kumar D, Kumar D, Sharma AK, Tandan SK. Effect of atorvastatin, a HMG-CoA reductase inhibitor in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritic pain: implication for osteoarthritis therapy. Pharmacol Rep. 2015 Jun;67(3):513-9.
107. Ham O, Lee CY, Kim R, Lee J, Oh S, Lee MY, Kim J, Hwang KC, Maeng LS, Chang W. Therapeutic Potential of Differentiated Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Osteoarthritis. Int J Mol Sci. 2015 Jul 2;16(7):14961-78.
108. Apte SS. Anti-ADAMTS5 monoclonal antibodies: implications for aggrecanase inhibition in osteoarthritis. Biochem J. 2016 Jan 1;473(1):e1-4.
109. Osterman C, McCarthy MB, Cote MP, Beitzel K, Bradley J, Polkowski G, Mazzocca AD. Platelet-Rich Plasma Increases Anti-inflammatory Markers in a Human Coculture Model for Osteoarthritis. Am J Sports Med. 2015 Jun;43(6):1474-84.
110. Sundman EA, Cole BJ, Karas V, Della Valle C, Tetreault MW, Mohammed HO,Fortier LA. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. Am J Sports Med. 2014 Jan;42(1):35-41.
111. Pećina M i sur. Ortopedija, Zagreb: Naklada Ljevak, 2004.

12. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Porinu Periću na pomoći i razumijevanju pri izradi ovog diplomskog rada.
Hvala mojim kolegama i prijateljima koji su mi postali druga obitelj u Zagrebu i uljepšali studentske dane.
Najveće hvala mojim roditeljima i najmilijima, na bezuvjetnoj ljubavi i potpori.

13. ŽIVOTOPIS

Zovem se Nikola Ljuban. Rođen sam 09. rujna 1991. godine u Dubrovniku.
Pohađao sam osnovnu školu „Lapad“, a srednjoškolsko obrazovanje sam stekao u gimnaziji „Dubrovnik“ – prirodoslovno – matematički smjer. Kao učenik sudjelovao sam na brojnim natjecanjima iz povijesti, zemljopisa i biologije te sam trenirao rukomet.
Nakon mature, 2010. godine sam upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sam bio član rukometne sekcije.
Aktivno se služim engleskim i španjolskim jezikom.