

Pregledni prispevek/Review article

NOVEJŠA SPOZNANJA NA PODROČJU ETIOPATOGENEZE IN ZDRAVLJENJA PRIMARNE OSTEOARTROZE

THE LATEST RECOGNITIONS ON THE FIELD OF OSTEOARTHRITIS – ITS ETHIOPATHOGENESIS AND THERAPY

Martina Bregar

Zavod za zdravstveno zavarovanje, OE Novo mesto, Prešernov trg 6, 8000 Novo mesto

Prispelo 2001-08-02, sprejeto 2002-02-11; ZDRAV VESTN 2002; 71: 235–9

Ključne besede: osteoartroza; definicija; prevalenca; simptomatika; etiologija; klasifikacija; etiopatogeneza; terapija

Izvleček – Izhodišča. Nekatera novejša spoznanja o vse bolj aktualni bolezni – primarni osteoartritu, predvsem z etiopatogenetskega in terapevtskega stališča.

Zaključki. Osteoartroza je najpogostejša revmatska bolezen sinovialnih sklepov, za katero je značilno prezgodnje in prehitro propadanje sklepnega hrustanca, s posledično resno klinično sliko, ki lahko vodi v dokajšnjo oviranost zbolelih. Zaskrbljujoče je naraščanje njene prevalence, kar je posledica staranja prebivalstva. Kljub intenzivnim raziskavam etiologija bolezni še vedno ni popolnoma znana in zato še nimamo vzročnega zdravljenja. Začetnemu simptomatskemu zdravljenju sledi včasih neizogiben drag kirurški poseg. Prizadevamo si odkriti mehanizme patogeneze bolezni in posledično vzročno zdravljenje ali vsaj odkriti sredstva za bistvenejšo modifikacijo poteka te bolezni.

Uvod

Osteoartroza (OA) je raznolika in večvzročna bolezen sinovialnih sklepov (1). Osnova bolezni je napredujoča izguba strukture in funkcije sklepnega hrustanca s prestrukturiranjem in sklerozo subhondralne kosti, v mnogih primerih formacijo subhondralnih cist in osteofitov. Sledijo sekundarne spremembe ostalih sklepnih in ob sklepnih struktur – sinovialne membrane in fibrozne ovojnice, subhondralne kosti in mehkih ob sklepnih struktur – kit in mišic (2). Anglosaksonci uporabljajo zelo pogosto namesto OA izraz osteoartritis, označujoč klinični sindrom, ki združuje zanj značilne simptome in znake (3). Ti so sklepna bolečina, omejena gibljivost, kreptacije ob gibanju, prisotnost sklepnega izliva zaradi sekundarnega sinovialnega vnetja in oslabele ob sklepnih mišic, v poznejši fazi kontraktura oz. ankiloza sklepa in deformacija oz. razoblikovanost sklepa.

Bolezen lahko odkrijemo kot rentgensko nenormalnost – radiografska OA, ali po njenih tipičnih simptomih – simptomatska OA (4). Kar 50% radiografskih OA je asimptomatskih (5). OA je najpogostejše sklepna bolezen in tudi najpogostejša revmatska bolezen s prevalenco 17,3%. Je najpogostejša kronična bolezen starostnikov – v 95% nad 75. letom. Pri starost-

Key words: osteoarthritis; definition; symptomatology; etiology; classification; etiopathogenesis; therapy

Abstract – Background. Some new recognitions on the field of osteoarthritis, its etiopathogenesis and therapy are presented.

Conclusions. OA is the most common rheumatic disease of joint which characterize the breakdown of cartilage. It is very painful and disabling disease with an increasing worldwide prevalence. Despite intensive research over past few decades the cause remain unknown and also the treatment remains unsatisfactory, nonspecific, only symptomatic until the expensive joint surgery replacement is necessary. The need for expensive joint surgery grows because of aging of population all over the world. In research there is important to find the mechanisms in the pathogenesis of the disease and on that base the disease – modified agents, which act against cartilage destruction factors or cause cartilage protection.

nikih nad 65 let starosti je prevalenca 68% pri ženskah in 58% pri moških. Simptomi OA se najpogosteje pokažejo po 55. letu starosti. Predilekcijska mesta pojavljanja pri starostnikih so kolena, kolki in distalni interfalangealni (DIP) sklepi. Glede na stopnjo naraščanja starostne populacije in prevalenco bolezni je razvidno, da predstavlja OA pomemben javnozdravstveni problem (5).

Ločimo *primarno ali idiopatsko obliko* od sekundarne. Pri prvi igrajo pomembno vlogo dedni dejavniki, spol, starost, hormonsko stanje, debelost, klimatske razmere in prehrana. *Sekundarna oblika* bolezni se razvije zaradi prirojenih ali razvojnih anomalij (prirojena deformacija sklepa ali ohlapnost ligamentov), po poškodbah in vnetjih sklepov, pri endokrinoloških in metabolnih boleznih, avaskularni nekrozi sklepa, hemoglobinopatijah (6), čezmernih mehaničnih obremenitvah, npr. pri športnikih (7). Prognostično ugodnejša je primarna oblika.

Sklepni hrustanec je trdo elastično tkivo z izjemnimi biološkimi in mehanskimi lastnostmi, ki jih omogoča sama struktura tkiva ter interakcija med *hondrociti* in *matriksom*. Hrustanec je sestavljen iz mrežja kolagenih vlaken, ki tvorijo gosto in čvrsto vezivno ogrodje, v katero so vloženi hondrociti, ki sintetizirajo sestavine matriksa. Hondrociti, ki predstavljajo 10%

mase hrustanca, tvorijo kolagen in medceličnino iz *proteoglikanov* (10%). Glavni proteoglikan humanega hrustanca je agregan. Proteoglikani imajo veliko afiniteto do vode in s tem optimalno napnejo kolageno mrežo, kar da hrustancu čvrsto napetost in elastično trdoto (8). Voda predstavlja 80% mase hrustanca (1). Natančno je definirana razporeditev hondrocitov in matriksa v posameznih plasteh hrustanca. Kolagenske molekule sestojijo iz treh spojenih polipeptidnih verig, $\alpha 1$ in $\alpha 2$ – desno usmerjena trojna vijačnica. Taka struktura kolagenskih fibril daje hrustancu tenzijsko moč in nudi oporo drugim hrustančnim sestavinam. Pri odraslem človeku so našli predvsem kolagen tipa 2, pa tudi kolagen tipa 6, 9, 10 in 11. Ti tvorijo fibrilarno mrežasto strukturo, ki daje tkivu tudi obliko (11). Kolagen se težko poškoduje, potem pa se tudi redko nadomesti. Prav zato je preprečevanje poškodbe kolagena glavno vodo pri iskanju učinkovitega zdravljenja OA (10).

Normalni metabolizem matriksa je odvisen od sposobnosti hondrocitov, da zaznavajo spremembe v matriksovi makromolekularni kompoziciji in organizaciji, vključno z detekcijo prisotnih propadlih molekul ter njihovega odziva na te spremembe, to je sinteze ustreznih tipov in ustrezne količine novih molekul (10). Fiziološka obremenitev sklepa oblikuje mehanske, električne in fizikalno-kemijske dražljaje, ki neposredno stimulirajo hondrocite k sintetski in regenerativni aktivnosti oz. k remodeliranju tkivne strukture. Prolongirana neuporaba sklepa vodi v spremenjeno razmerje sestavin matriksa, spremenjeno tkivno strukturo in manjvredne mehanske lastnosti (1). V normalni metabolizem hrustanca so vpleteni encimi – *endoproteaze* oziroma *metaloproteinaze* (odvisno od kemijske skupine na aktivnem mestu, ki je odgovoren za cepitev peptidnih vezi). Znotraj razreda metaloproteinaz obstaja skupina – *matriksne metaloproteinaze* (MMP), ki so sposobne razcepiti vse sestavine matriksa. Sintetizirajo se kot neaktivni pre-pro-peptidi. Aktivirajo se po potrebi, s pomočjo drugih MMP, plazmina ali kalikreina, ki odkrijeta aktivno mesto encima. MMP imajo sicer pomembno vlogo v razvoju in rasti organizma, pri boleznih, kot je OA, pa so *čezmerno producirane ali neustrezno inhibirane*. MMP so razdeljene glede na prekursor v kolagenaze, gelatinaze, stromelizin in membranski tip – MMP (MT-MMP). Razlikujejo se po razporeditvi v tkivu in substratni specifičnosti (10). Vse MMP so inhibirane s strani družine tkivnih inhibitorjev MP (TIMP).

Prvi vidni znak OA je lokalizirana fibrilacija ali disrupcija najpovrhnjših slojev hrustanca. To spremembo spremlja zmanjšana koncentracija proteoglikanov in zmanjšana koncentracija vode. V napredovanju procesa površina razpoka, vse več hrustančne površine postaja nepravilne, hrapave, fibrilacija prodira globlje, dokler poka ne dosežejo subhondralne kosti. Medtem se povrhnji delci razpokanega hrustanca sproščajo kot prosti fragmenti v sklepni prostor. Debelina hrustanca se zmanjšuje, istočasno pa encimska degradacija matriksa zmanjšuje njegov volumen (7). Subhondralna kost reagira tako, da se degenerirani sklepni hrustanec okrepi z močnim subhondralnim koščenim slojem (eburnizacija). V tej zgodnji fazi se lahko scintigrafsko dokaže kostna pregradnja, kar imenujemo *preartroza*. Na robovih sklepnih teles proliferira kostno tkivo, nastanejo osteofiti. Ciste v subhondralni kosti so nekrotični predeli kosti. Zaradi sproščanja delčkov hrustanca v sinovialno tekočino se le-ta nadraža in vname. Ob sinovitisu producirani razgradni encimi, prostaglandini in interleukini znova okvarjajo hrustanec in začarani krog je sklenjen (1).

Dejavniki ogrožanja za nastanek primarne OA

Starost

Hrustanec je izmed vseh tkiv najtesneje povezan s staranjem. S starostjo namreč pojava hondrocitna sposobnost zaznavanja

sprememb v okolici, zmanjšuje se njihova sintetska sposobnost. Sledi zmanjšanje sposobnosti remodeliranja, spremeni se sestava matriksa, hrustanec se stanjša. Zmanjša se odgovor hondrocitov na transformirajoči rastni faktor beta-1 (TGF- β 1), ki je najpomembnejši regulator hondrocitne aktivnosti (5). Zmanjša se tudi število celic, nenormalno se odlagajo kristali kalcijevega pirofosfat dihidrata (CPPD) (11). Dokazana je tudi poškodba kolagena tipa 2 v povrhnjih plasteh pri ostarelih (12).

Rasa

OA prizadene vse rase, variira le vzorec bolezni. OA kolka je na primer zelo redka pri Kitajcih in Aziatih v nasprotju z zgodnjaško populacijo. Ta pojav razlagajo z različno prisotnostjo prirojenih in zgodnjih razvojnih nepravilnosti (5).

Genetska predispozicija

Je pomemben dejavnik za nastanek nekaterih oblik OA pri ženskah. Heberdenova artroza je trikrat pogostejša med sestrami v družini kot v splošni populaciji. Tudi generalizirana OA je dvakrat pogostejša pri prvi stopnji sorodnikov kot pri splošni populaciji. Pomembni so izsledki novjših genetskih in biokemijskih raziskav pri študiji družin z generalizirano obliko OA, ki se je pojavila v zgodnjem življenjskem obdobju. Pri njih so namreč našli specifične genske nenormalnosti, in sicer najpogostejše na genu, ki kodira $\alpha 1$ verigo kolagena tip 2 (6). Pri teh bolnikih se razvijejo Heberdenovi in Bouchardovi vozlički že v mladosti, pogosto že pri dvajsetih letih, pa tudi artrotske spremembe v nosilnih sklepih, kolkih in kolenih. Rezultati raziskave, v kateri so kvantificirali izražanje genov, ki kodirajo proteine ekstracelularnega matriksa (ECM) humanega hrustanca pri zdravem in artrotsko spremenjenem sklepu, kažejo na odstopanje pri mRNA, ki kodira osteopontin (protein ECM), ne pa tudi mRNA, ki kodirajo ostale kolagene (13).

Spol, hormonski vpliv

Klinični simptomi OA nastopijo pri ženskah najpogostejše v menopavzi oz. po 55. letu. Bolezen zajame več sklepov, predvsem interfalangalne (IF), prvi metakarpofalangalni sklep (MCP) ter kolenske in kolčne sklepe. Pri moških pa so klinične manifestacije pogosto prisotne že prej, v aktivni življenjski dobi – okrog 45. leta (14). Skupina slovenskih medicinskih strokovnjakov je opozorila na možnost večjega pojava OA kolkov pri ženskah zaradi drugačnih geometričnih parametrov femorjev in medenice pri ženskah. Ženske imajo signifikantno manjši premer glave femorja in večjo razdaljo med notranjima acetabularnima robovoma kot moški. Zaradi tega je obremenitveni stres na sklepno površino večji (15). Insulinu podoben rastni faktor-1 (IGF-1) in vitro zmanjša degradacijo normalnega hrustanca z neposrednim vplivom na proteoglikane. Zboleli hondrociti nanje reagirajo, čeprav imajo zanj več receptorjev na svoji površini kot zdrave celice (5).

Debelost

Je močan dejavnik ogrožanja za OA kolena, DIP in karpometakarpalnih sklepov (CMC). Pri nosilnih sklepih gre za povečan mehanski stres, pri nenosilnih pa za metabolični vpliv. Debelost pa zagotovo vpliva na napredovanje bolezni (6). Dokazana je korelacija med indeksom telesne mase in pojavljanjem OA (16).

Drugi sistemski dejavniki

Številne študije so dokazale povezanost med nastankom ali prisotnostjo OA pri hipertenziji, pri povečanih vrednostih holesterola v krvi, pri povečani koncentraciji urične kisline v krvi, pri povečani koncentraciji C-reaktivnega proteina in pri povečani koncentraciji glukoze v krvi (6).

Mehanični dejavnik

OA se pojavi pri številnih minimalnih anatomskih odstopanjih v sklepu, ki so posledica motenj v razvoju ali po boleznih sklepov. Tu govorimo o sekundarni OA (17). Podatki o vplivu večjih poškodb sklepa, čezmerne uporabe sklepa ali vpliva določenih poklicev na nastanek OA so si nasprotujoči, vsekakor pa je procentualna prizadetost ljudi, ki čezmerno obremenjujejo sklepe, pri razvoju OA višja. Vsaka večja poškodba sklepa pa je gotovo povezana z razvojem zgodnje OA (4). Dokazana je povezava med izvajanjem športnih aktivnosti, ki pomeni čezmerno uporabo sklepov, in razvojem OA kolka (18).

Zdravljenje

Zaenkrat žal ne moremo reči, da poznamo zdravilo za zdravljenje OA. Individualno prilagojeni postopki zdravljenja lahko omilijo simptome bolezni in zmanjšajo bolnikovo oviranost (19). Ameriška priporočila za obravnavo bolnikov z OA kolka in kolena, od katerih naša ne odstopajo, opredeljujejo *nefarmakološko zdravljenje in farmakološko zdravljenje*. Cilj kombinirane obravnave bolnika je nadzor bolečine, izboljšanje funkcije, čim boljša kakovost življenja ter izogibanje toksičnim učinkom medikamentne terapije. Nefarmakološko zdravljenje obsega izobraževanje pacienta (če je nujno, tudi njegove družine in okolice) o pomenu ustreznega obnašanja, razbremenitve zbolelih sklepov, pravilnem razmerju med počitkom in aktivnostjo. Ob dobri edukaciji bolnikov se bolečina zmanjša za 20%, obisk pri splošnem zdravniku pa celo za 40% (6). Priporočajo vključevanje bolnikov v programe za samopomoč ter izvajanje fizikalne in okupacijske terapije. Cilj fizikalne terapije, predvsem kineziterapije, je vzdrževanje mišične moči, sklepne stabilnosti in gibljivosti oz. izboljšanje sklepne funkcije, kar pogojuje predvsem redna in ustrezna aerobna vadba ter izvajanje vaj za sklepno gibljivost. Fizikalno-terapevtske in kineziterapevtske postopke je nujno vključevati kot simptomatsko terapijo že zaradi učenja pravilnih vaj za posamezne sklepe in hrbtenico, ki imajo tudi preventivno vlogo. V poštevek pridejo praktično vse oblike protibolečinske, protivnetne elektro-, termo- in mehanoterapije, ki delujejo pozitivno na simptome. V okviru delavne terapije se bolniki usmerjajo k ustrezni zaščiti sklepov, k ohranjanju in racionalizaciji energije z nameščanjem opornic ali uporabo pripomočkov za hojo in za opravljanje dnevnih aktivnosti (oblačenje, umivanje). Pomembna terapevtska ukrepa sta še zmanjšanje telesne teže pri čezmerno prehranjenih bolnikih in uporaba ustrezne obutve.

Farmakološko zdravljenje

obsega medikamentno terapijo v obliki mazil, tablet, supozitorijev ali injekcijskih raztopin. Ob množici razpoložljivih protibolečinskih in protivnetnih zdravil, ki pridejo v poštevek, zaenkrat le kot simptomatsko zdravljenje, se odločamo v odvisnosti od klinične slike, velikosti bolečine in njene lokalizacije. Pri majhni do zmerni bolečini priporočajo paracetamol. Če se bolečina ne umiri in je prisoten tudi sekundarni sinovitis, izberemo metilsalicilat oz. enega od ostalih številnih nesteroidnih antirevmatikov. Slednji zavirajo prostaglandine, ki so povzročitelji vazodilatacije, nastanka vnetja in bolečine. Razlikujejo se po moči delovanja, stranskih učinkih (SU) in trajanju učinkovanja. Zaradi SU na sluznico gastrointestinalnega trakta (GIT) jih ne moremo uporabljati kot dolgotrajno terapijo, predvsem ne brez zdravniškega nadzora. Novejši zdravili, celecoxib in rofecoxib, sta specifična zaviralca metilciklooksigenaze 2 (COX-2), to je encima, ki proizvaja prostaglandine. Navedeni zdravili zavirata encim COX 2, ne pa COX 1, ki stimulira specifične prostaglandine, ki celo ščitijo želodčno sluznico, zato nista tako toksična. Pri bolnikih z OA kolenskega

sklepa je protibolečinski učinek prvega primerljiv z naproxenom, rofecoxib pa z ibuprofenom in diklofenakom (18). Nadaljnje možnosti predstavljajo sintetski opiatni in opiatni analgetiki, npr. oksikodon (19). Mnenja o njihovi uporabi pri OA so deljena.

Pri nas neregistrirano zdravilo diacerein, iz skupine antrakinonov (Artrodar, Diadal), se kaže kot uspešna učinkovina za zdravljenje OA zaradi zaviralnega vpliva na mehanizme degeneracije hrustanca – inhibitornega učinka na interleukin-1, ki inducira kolagenolizo. Zdravilo zavira nastajanja prostih radikalov (zaradi inhibicije kemotakse lavkocitov na vneti predel in posledične aktivacije fagocitoze) in stimulira kolagensko in glikozaminsko sintezo (20, 21).

Pri OA je pogosto prisotno sekundarno, aseptično sinovialno vnetje z izlivom v sklep. Tedaj injiciramo v sklep glukokortikoide (GK). Zaradi možnih resnih stranskih učinkov je poseg dovoljen le do 3-krat v isti sklep v vsem življenju (1). GK zavrejo mediatorje vnetja, kot so citokini in prostaglandini.

Čedalje več se aplicira intraartikularno tudi hialuronska kislina, ki zavira propadanje hrustanca. Injicira se v tedenskih intervalih, navadno 3–5-krat. Glukokortikoidi zmanjšajo bolečino hitreje kot hialuronska kislina, slednja pa ima upoštevanja vredno daljši analgetski učinek (18). Naši revmatologi priporočajo v posameznih izjemnih primerih (generalizirana oblika OA) tudi kolhicin, pri erozivni obliki pa antimalarike (22). *Hialuronska kislina* (HK) spada med glikozaminoglikane. Sama HK in njeni derivati se kažejo kot reološko koristno in učinkovito sredstvo za zdravljenje OA zaradi svojih elastoviskoznih značilnosti. Pri OA je namreč zmanjšana elastoviskoznost sinovialne tekočine zaradi zmanjšane velikosti molekul in zmanjšane koncentracije hialuronske kisline zaradi sklepnega izliva ob vnetju. Zaradi tega je zaščita hondrocitov zmanjšana (23). Pozitivne rezultate terapije opisujejo najhitreje po treh tednih od aplikacije v sklep in najkasneje po treh mesecih. Najdlje trajajoči učinek je šest mesecev. Preparata Synvisic in Hyalgan se že nekaj let redno uporabljata tudi v naši klinični praksi.

Glukozamin (aminomonosaharid) in *hondroitin sulfat* (mukopolisaharid) sta sestavini hrustanca večine sesalcev. Sulfatna sol glukozamina tvori polovico disaharidne podenote keratan sulfata, katerega količina je pri artrozi zmanjšana. Ti sestavini oziroma njuna nizka molekulska masa imata izrazit tropizem do hrustanca, kjer sta na voljo kot substrata v biosintezi sestavin hrustanca. S strani mednarodne lige proti revmatizmu sta glukozamin in hondroitin sulfat klasificirana kot simptomatsko, počasi delujoče zdravilo za OA (24, 25). Zaenkrat sta na voljo le kot dietetična preparata. V zadnjih izsledkih tri leta trajajoče študije so belgijski znanstveniki pokazali pozitiven učinek jemanja glukozamin sulfata na napredovanje OA, na strukturne spremembe in na simptome (26).

Kirurško zdravljenje artroze

Hrustanec je neprekrvljeno in neoživčeno tkivo in ima le malo regenerativnih sposobnosti, ki z leti še slabijo. To pojasnjuje dejstvo, da do sedaj ne beležimo uspešne tehnike za stimulacijo regeneracije hrustanca. Nekateri kirurški postopki, ustrezni pri začetni OA (abrazija hrustanca ali mikrofrakture subhondralne kosti) (27, 28), povzročijo nastanek vezivno-hrustančne mase, revne s kolagenom tipa 2 in normalnimi proteoglikani, ki prekrije razgaljeno kost, vendar nima trajne mehanske obstojnosti. Ortopedi izvajajo še izpiranje sklepov, sinovektomijo in korektivno osteotomijo. Pri slednji s prerazporeditvijo obremenitve na zboleli sklepni površini po korekciji mehanične osi v sklepu upočasnijo propadanje hrustanca oz. napredovanje bolezni. Od klasičnih kirurških metod je pri dekompenziranem artrotsko spremenjenem sklepu možna še artroplastika – vgradnja umetnega sklepa ali pa v skrajnem primeru zatrditev sklepa. Pospešeno pa se razvijajo

metode transplantacije hrustanca (18, 20, 29). Hrustanec se lahko presadi na tri načine: 1. *prekrivanje hrustančne okvare s kostno-hrustančnim vstavkom, vzetim iz zdrave hrustančne površine istega sklepa ali sklepa kompatibilnega donorja*; 2. *prekrivanje (lepljenje) z intaktnim hrustančnim vstavkom, vzetim iz hrustančne površine istega sklepa*; 3. *avtologna hondrocitna transplantacija (AHT). Mozaična plastika* je tehnika prve navedene metode, pri kateri odvajamo kostno-hrustančne stolpce oz. čepke iz neobremenjenih interkondilarnih ali obrobni površin sklepa in jih transplantiramo neposredno v okvaro hrustančne površine v obliki mozaika (reversed osteal grafts). Rezultati so primerljivi z avtologno hondrocitno transplantacijo (pri posegih na kolenskem sklepu) (30). Slednji metodi se izvajata v Sloveniji dokaj uspešno že nekaj let. V zadnjih treh letih so ljubljanski ortopedi uspešno uporabljali mozaikplastiko – avtologno osteohondralno in transplantacijo s periostalnim vstavkom pri OA in postravmatskih osteohondralnih poškodbah na kolkah, kolenih, gležnjih, komolcih in prvem MTF sklepu. Tretirane so poškodbe, velike od 1,5–8 kvadratnih cm in globoke do 2,5 cm (31). Pet let izvajajo že AHT na kolenskem sklepu (32). Enako dolgo izvajajo MP tudi celjski ortopedi in travmatologi (33, 34). Petletne izkušnje s kombiniranjem obeh metod (najprej MP, kasneje standardna AHT) pri tretiranju fokalnih okvar hrustanca femoralnega kondila opisujejo ljubljanski ortopedi kot možnost razširitve indikacij za zdravljenje preartroz in OA (35). V Ljubljani imamo lasten laboratorij za gojenje hrustanca iz biopsijske odvzeta hrustančnega vzorca (EDUCCELL d.o.o.), ki pri svojem delu sodeluje s Centrom za tipizacijo celic pri Centru za transfuzijo krvi in Ortopedsko kliniko.

Hrustančna okvara se lahko pokrije tudi s subhondralno kostjo, v katero se zagozdi mreža, sestavljena iz ogljikovih vlaken. Rezultati te tehnike so tudi primerljivi z zgoraj navedenima transplantacijama hrustanca (30). V zadnjem času razvijajo in raziskujejo hondrogenske stimulirajoče dejavnike in umetne matrikse. Rastni dejavniki stimulirajo hondrocitno diferenciacijo in produkcijo ekstracelularnega matriksa, vendar do sedaj ni ustrezne klinične tehnike, ki bi omogočila praktično aplikacijo oz. uporabo tega znanja in možnosti (20). Avtologni hondrocitni transplantatni sistem in avtologna hondrocitna implantacija sta obetavni metodi, žal tehnično zahtevni in dragi, dolgoročni funkcionalni rezultat pa je še vprašljiv (27). Transplantacija hondrocitov je lahko uspešna pri zdravljenju fokalnih okvar pri izbranih, predvsem mlajših bolnikih (29).

Metode in zdravila za zdravljenje OA v preizkušanjih

Razvoj tehnik zdravljenja OA je v natančnejši določitvi vloge omenjenih različnih postopkov pri različnih patologijah hrustanca, zgodnjem neinvazivnem odkrivanju obolelega hrustanca z magnetno resonanco ali genetskim skriningom in v evidentiranju rizičnih skupin, s tem pa preventivi OA, tudi s pomočjo rastnih dejavnikov. Prihodnost je v množičnem proizvodnji humanih hondrocitov v bioreaktorjih in vzgajanje celic v biomatriksih, kar omogoča hitrejšo razraščanje celic in omogoča tudi boljšo penetracijo celic v matrikse in tvorbi posamezniku ustreznih implantov. Pri teh postopkih dosežejo še bolj učinkovito rast celic z uporabo rastnih dejavnikov (TGF- β ali FGF-2) (36). Alternativa je tudi v vzgoji hrustančnih celic in matriksa iz prekursorjev iz kostnega mozga (36).

Številni centri zelo aktivno preučujejo zdravila, ki bi preprečevala poškodbo hrustančne strukture. Aktualno je raziskovanje vloge *inhibitorjev matriksnih metaloproteinaz (IMMP)*. MMP so družina encimov, pomembna pri formiranju, vzdrževanju in obnavljanju hrustančnega matriksa (37). Razcepijo lahko vse proteinske sestavine matriksa, tudi fibrilarni kolagen in elastin. V normalnih razmerah je aktivnost MMP nadzirana tako s strogo gensko ekspresijo oz. s sintezo proteinov (latentne proencimske oblike) kot tudi z naravnimi tkivnimi

inhibitorji MMP. Sintetizirani so inhibitorji MMP, ki kažejo hondroprotektivni učinek (10, 38). V strategiji terapevtske uporabe MMPI se postavlja vprašanje varnosti uporabe širokospektralnih MMPI. Najboljše bi bilo uporabljati takega, ki zmanjšuje aktivnost MMP, kar omogoča podobno aminokislinsko zaporedje na katalitičnih enotah obeh. IMMP, ki se trenutno raziskujejo, so strukturirani skladno z odkrito tridimenzionalno strukturo aktivnega mesta MMP. Od teh sta se MMP-2 in -14 pokazala kot hondroprotektivna pri poskusih na živalih.

Na razpad kolagenskega matriksa vplivajo tudi *citokini*. Citokini so proteini, ki nosijo sporočila od celice do celice in regulirajo imunost in vnetje. Dva citokina, tumor nekrotizirajoči faktor-alfa (TNF- α) in interleukin 1-beta (IL-1 β) igrata pomembno vlogo v destrukciji hrustanca in vnetnem procesu. V povečanih količinah sta prisotna v sinovialni membrani, sinovialni tekočini in hrustancu bolnikov z OA. Omenjena citokina nadzirata MMP, kot so kolagenaze in stromelizini (3). Identifikacija metaloproteinaze iz metzincin superdružine, ki je odgovorna za nastajanje topne oblike tega citokina, je pokazala na inhibitorje metaloproteinaze kot na močne zaviralce vnetja. Zanimiv potencialni cilj inhibicije bo mogoče *TNF- α konvertaza (TACE)*, saj bi se s tem znižal serumski nivo TNF- α in s tem zmanjšalo vnetje.

Rastni dejavnik fibroblastov – FGF-2 povzroči reparacijo okvare, ki se zaradi svoje velikosti spontano ne bi zacelila (36).

Nekatere oblike fizikalne terapije naj bi imele še dodatne, specifične učinke na proces OA. Na primer *ultrazvok*, ki stimulira reparacijo hrustanca v zgodnji fazi OA, pa tudi zavre progresivno poškodbo v kasnejši fazi bolezni (39, 40). Reparativno delovanje *laserja* so dokazali na študijah strganega meniska (41). Zaradi biostimulativnega učinka laserja na tkiva bi pričakovali ugoden vpliv tudi na zboleli hrustanec, vendar metaanaliza dosedanjega raziskovanja tega žal ni pokazala (42). Pri nas so izvedli študijo z aplikacijo kombinirane fizikalne terapije – laser, fango in kineziterapija, ki je povzročila po 14 dneh terapije značilno izboljšanje simptomov z OA zbolelega kolena (43). *Pulzno elektro-magnetno polje* kot fizikalno-terapevtska metoda povzroča ugoden analgetski učinek pri OA, spodbuja rast kosti in hrustanca (44). *Akupunktura* je težko objektivno ocenjena alternativna metoda zaradi velikega placebo učinka. Njen pozitivni simptomatski učinek je dokazan, sicer je metoda v fazi prave znanstvene raziskave pod pokroviteljstvom NIH (National Institute of Health) (45, 46).

Zaključki

Glede na statistične in epidemiološke podatke o razširjenosti OA predvsem pri starostni populaciji, ki številčno silno narašča, je jasno, da je bolezen postala pomemben javnozdravstveni problem. Poteka intenzivno raziskovanje bolezni v etipatogenetskem, terapevtskem in preventivnem smislu ter epidemiološko spremljanje. To je razumljivo glede na posledice, ki jih bolezen povzroča v smislu oviranosti pri življenju in delu, pri opravljanju osnovnih dnevnih aktivnosti, posledične odvisnosti in glede na stroške, ki jih celotna obravnava teh bolnikov povzroči. Ekonomski stroški za bolezen so veliki. V ZDA je bila predvidena poraba sredstev za leto 2000 v višini 1% BDP (47).

Ne nazadnje gre za omogočanje kakovosti življenja starostne populacije, kjer je osnovnega pomena preprečevanje nastanka bolezni, pri že nastali bolezni pa preprečevanja napredovanja. Predvsem pri slednjem je potrebna sprememba načina življenja v smislu zmanjševanja stresa na prizadete sklepe. Nujne so spremembe neustreznih fizičnih aktivnosti, ki so del našega dela in rekreativnega življenja. Nujna je vključitev ustrezne redne telesne vadbe v naše aktivnosti. Doseči slednje je glede na izkušnje največji in najresnejši problem v

celostnem procesu zdravljenja bolnikov z artrozo. Rešitev vidim v ustrezni vzgoji že v otroštvu in mladosti v smislu telesne kulture in redne telesne vadbe v smislu vsakodnevne telesne aktivnosti.

Literatura

- Kos-Golja M. Degenerativne bolezni sklepov in hrbtenice. In: Kocijančič A, Mrevlje F eds. *Interna medicina. 2., dopolnjena izd.* Ljubljana: EWO, DZS, 1998; 1003–8.
- Nicholas JJ. Rehabilitation of patients with rheumatological disorders. In: Braddom RL. *Physical medicine and rehabilitation. 2nd ed.* Philadelphia: Saunders, 2000; 743–61.
- Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration and transplantation. *Instr Course Lect* 1998; 47: 487–504.
- Ling SM, Bathon JM. Osteoarthritis in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 216–25.
- Cicutini FM, Spector TD. Osteoarthritis in the aged. *Drugs & Aging* 1995; 6: 409–20.
- Belilos E, Carsons S. Osteoarthritis. In: *Rheumatologic disorders in women. Med Clinics of North America* 1998; 82: 91–3.
- Buckwalter JA, Lane NE. Athletics and osteoarthritis. *Am J Sports Med* 1997; 25: 873–81.
- Srakar F. Sklepní hrstanec in njegov metabolizem. In: Herman S ed. *Bolezni kolčnega sklepa pri odraslem. 13. ortopedski dnevi*, Ljubljana, 10.–11. november 1995. Ljubljana: Ortopedska klinika, 1995: 27–32.
- Arnoczky SP, Skyhar MJ, Wickiewicz TL. Basic science of the knee. In: McGinty IB et al. *Basic science of the knee. Vol. 12.* New York: Raven Press, 1991: 155–73.
- Elliott S, Cawston T. The clinical potential of matrix metalloproteinase inhibitors in the rheumatic disorders. *Drugs and Aging* 2001; 18: 87–99.
- Rosen F, McCabe G, Quach J, Solan J, Terkeltaub R, Seegmiller JE, Lotz M. Differential effects of aging on human chondrocyte responses to transforming growth factor β . *Arthritis & Rheum* 1997; 40: 1275–81.
- Hollander AP, Pidoux I, Reiner A, Rorabeck C, Bourne R, Poole R. Damage to type II collagen in aging and osteoarthritis starts at the articular surface, originates around chondrocytes and extends into the cartilage with progressive degeneration. *J Clin Invest* 1995; 96: 2859–69.
- Martin I, Jakob M, Schafer D, Dick W, Spagnoli G, Heberer M. Quantitative analysis of gene expression in human articular cartilage from normal and osteoarthritic joints. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 112–8.
- Kersnič B, Irglić A, Kralj-Irglić V, Srakar F, Antolić V. Increased incidence of arthrosis in women could be related to femoral and pelvic shape. *Arch Orthop Trauma Surg* 1997; 116: 345–7.
- Stuermer T, Guenther KP, Brenner H. Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 307–13.
- Srakar F. Motnje v razvoju kolka in bolezni, ki pogosto razvije sekundarne artroze. In: Herman S ed. *Bolezni kolčnega sklepa pri odraslem. 13. ortopedski dnevi*, Ljubljana, 10.–11. november 1995.
- Vingard E, Alfredsson L, Malchau H. Osteoarthritis of the hip in woman and its relationship to physical load from sports activities. *Am J Sports Med* 1998; 26: 78–82.
- American College of Rheumatology. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis & Rheum* 2000; 43: 1905–15.
- Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapoport RJ, Rutstein J, Lacoutere PG. Around the clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis related pain. *Arch Intern Med* 2000; 160: 853–60.
- Pelletier JP, Lajeunesse D, Reboul P, Mineau F, Fernandes JC, Sabouret P, Pelletier JM. Diacerein reduces the excess synthesis of bone remodeling factors by human osteoblast cells from osteoarthrotic subchondral bone. *J Rheumatol* 2001; 28: 814–24.
- Hwa SY, Burkhard D, Little C, Ghosh P. The effects of orally administered diacerein on cartilage and subchondral bone in an ovine model of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 825–34.
- Plešivčnik-Novljan M. Osteoartroza. In: Mrevlje F, Možina H, Kocijančič A eds. *Zbornik predavanj in povzetkov posterjev. 40. Tavčarjevi dnevi*, Ljubljana 1998. Ljubljana: Interna klinika, 1998: 79–85.
- Goorman SD, Watanabe TK, Miller EH, Perry C. Hialuronic acid in use by knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 479–83.
- McAlindon TM, LaValley MP, Gulin JP, Felson DM. Glucosamine and chondroitin sulfate for treatment of osteoarthritis: A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 1469–75.
- Towheed TE, Tassos PA. Glucosamine and chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis: Evidence is widely touted but incomplete. *JAMA* 2000; 283: 1483–4.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251–6.
- Gilbert JE. Current treatment option for the restoration of articular cartilage. *Am J Knee Surg* 1998; 11: 42–6.
- Newman AP. Articular cartilage repair. *Am J Sports Med* 1998; 26: 309–24.
- Minas T, Nehrer S. Current concepts in the treatment of articular cartilage defects. *Orthopedics* 1997; 20: 525–38.
- Bentley G, Minas T. Treating joint damage in young people. *BMJ* 2000; 320: 1585–8.
- Koritnik B, Radosavljević D, Gorenšek M, Drobnič M. Different applications of mosaicplasty. In: *Cartilage weekend: Second symposium of recent advances in cartilage repair and tissue engineering. May 5 and 6, 2001. Abstract book.* Ljubljana: Ortopedska klinika, 2001: 32–2.
- Drobnič M, Radosavljević D, Koritnik B, Gorenšek M, Kregar-Velikona N, Jeras M, Knežević M. Five years of autologous chondrocyte transplantation (ATC) for the knee cartilage lesions. In: *Cartilage weekend: Second symposium of recent advances in cartilage repair and tissue engineering. May 5 and 6, 2001. Abstract book.* Ljubljana: Ortopedska klinika, 2001: 48–8.
- Sajovic M. Autologous osteochondral transplantation of large femoral condylar defect. In: *Cartilage weekend: Second symposium of recent advances in cartilage repair and tissue engineering. May 5 and 6, 2001. Abstract book.* Ljubljana: Ortopedska klinika, 2001: 50–0.
- Pilih IA, Kosanović M, Mihaljević S, Vindišar F, Lavrič M, Vlaović M. Mosaicplasty for treatment of femoral condylar and patellar chondral defect – presentation of four cases. In: *Cartilage weekend: Second symposium of recent advances in cartilage repair and tissue engineering. May 5 and 6, 2001. Abstract book.* Ljubljana: Ortopedska klinika, 2001: 52–2.
- Radosavljević D, Gorenšek M, Koritnik B, Drobnič M, Jeras M, Maličev E, Knežević M. Autologous chondrocyte transplantation (ACT) with reversed osteal grafts (ROG). In: *Cartilage weekend: Second symposium of recent advances in cartilage repair and tissue engineering. May 5 and 6, 2001. Abstract book.* Ljubljana: Ortopedska klinika, 2001: 26–6.
- Otsuka Y, Mizuta H, Takagi K, Iyama K, Yoshitake Y, Nishikawa K, Suzuki F, Hiraki Y. Requirement of fibroblast growth factor signaling for regeneration of epiphyseal morphology in rabbit full-thickness defects of articular cartilage. *Dev Growth Differ* 1997; 39: 143–56.
- Brown PD. Ongoing trials with matrix metalloproteinase inhibitors. *Expert Opin Invest Drugs* 2000; 9: 2167–77.
- Shaw T, Nixon JS, Bottomley KM. Metalloproteinase inhibitors; new opportunities for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Invest Drugs* 2000; 9: 1469–78.
- Huang MH, Ding HJ, Chai CY, Huang YF, Yang RC. Effects of sonication on articular cartilage in experimental osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1978–84.
- Huang MH, Tsau JC, Ding HJ, Chai CY, Yang RC. The role of mucopolysaccharide induction in treatment of experimental osteoarthritis in rats by ultrasound. *Kao-Hsiung-I-Hsueh-Ko-Hsueh-Tsa-Chin* 1997; 13: 661–70.
- Tsai CL, Huang LL, Kao MC. Effect of laser on healing of cultured meniscus. *Lasers Surg Med* 1997; 20: 172–8.
- Brosseau L, Welch W, Vells G, Tugwell P et al. Low laser therapy for OA and rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1961–9.
- Türk Z, Čelan D. Mud application and laser therapy in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: Suppl 1: 308–8.
- Trock DH. Electromagnetic fields and magnets. Investigational treatment for musculoskeletal disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 51–62.
- Berman BM, Sweyers JP, Ezzo J. The evidence for acupuncture as a treatment for rheumatologic conditions. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 103–15.
- Ernst E. Acupuncture as a symptomatic treatment of osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 444–7.
- Verbruggen G et al. Chondroitin sulphate (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarth Cartil* 1998; 6: 37–8.