

# MEHANIZMI DESTRUKCIJE ZGLOBA U OSTEARTRITISU

---

Gulan, Leo

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:965935>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Leo Gulan

MEHANIZMI DESTRUKCIJE ZGLOBA U OSTEOARTRITISU

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Leo Gulan

MEHANIZMI DESTRUKCIJE ZGLOBA U OSTEOARTRITISU

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Hari Jurdana, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. dr. sc. Veljko Šantić (predsjednik Povjerenstva)

2. Doc. dr. sc. Dalen Legović

3. Prof. dr. sc. Ivana Marić

Rad sadrži 45 stranica, 1 sliku, i 70 literaturnih navoda.

## **Zahvala**

Prvo se moram zahvaliti svojem mentoru doc. dr. sc. Hariju Jurdani na predloženoj temi i velikoj stručnoj pomoći oko oblikovanja i pisanja ovog diplomskog rada.

Rad posvećujem i posebno se zahvaljujem svojoj obitelji koji su mi bili najveća podrška, oslonac i ohrabrenje, ne samo kroz studij, već kroz cijelo dosadašnje školovanje jer su uvijek vjerovali u mene.

## Sadržaj:

1. Uvod .....	1
2. Svrha rada.....	2
3. Osteoartritis: Etiologija bolesti i rizični čimbenici .....	3
3.1. Genetska predispozicija .....	3
3.2. Spol .....	4
3.3. Dob.....	6
3.4. Debljina.....	9
3.5. Ozljeda zgloba.....	10
3.6. Deformacije normalne biomehaničke osovine zgloba .....	11
4. Patofiziološki mehanizmi u osteoartritisu.....	12
4.1. Zglobna hrskavica .....	12
4.2. Kost .....	16
4.2.1. Promjene mikroarhitekture kosti .....	18
4.2.2. Edem koštane srži .....	19
4.2.3. Koštane ciste .....	20
4.2.4. Osteofiti.....	20
4.3. Menisci i ligamenti.....	20
4.4. Sinovijalna membrana .....	21
5. Citokini.....	23

5.1. Interleukin-1 $\beta$ .....	24
5.2 Tumorski čimbenik nekroze alfa (TNF $\alpha$ ).....	25
5.3. Interleukin-6 (IL-6) .....	26
5.4. Interleukin-15 (IL-15) .....	26
5.5 Interleukin-17 (IL-17) .....	27
5.6. Adipokini .....	27
5.6.1. Leptin .....	28
5.6.2 Adiponektin.....	29
5.6.3. Rezistin .....	29
6. Biološki biljezi (biomarkeri) .....	30
7. Rasprava .....	32
8. Zaključak .....	33
9. Sažetak.....	34
10. Summary .....	35
11. Literatura .....	36
12. Životopis .....	45

## **Popis skraćenica i akronima:**

OA (eng. osteoarthritis) – osteoartritis

DJD (eng. degenerative joint disease) – degenerativna bolest zgloba

ER (eng. estrogen receptors) – estrogenski receptori

ROS (eng. reactive oxygen species) – reaktivni kisikovi radikali

IL (eng. interleukin) – interleukin

MMP (eng. matrix metalloproteinase) – matriks metaloproteinaza

NO (eng. nitrogen oxide) – dušikov oksid

IGF-1 (eng. insulin-like growth factor 1) – čimbenik rasta sličan inzulinu 1

OP-1 /BMP-7 (eng. osteogenic protein 1 or bone morphogenetic protein 7) – osteogenetski protein 1 ili koštani morfogenetski protein 7

MRI (eng. magnetic resonance imaging) – magnetna rezonanca

TGF- $\beta$  (eng. transforming growth factor beta) – transformirajući čimbenik rasta beta

AGE (eng. advanced glycation end-product) – napredni produkti glikacije

CSPCP (eng. cartilage-specific proteoglycan core protein) – agrekan ili proteoglikan specifičan za hrskavicu

AT (eng. adipose tissue) – adipozno tkivo

BMT– bijelo masno tkivo (eng. white adipose tissue)

ACL (eng. anterior cruciate ligament) – prednji križni ligament

ADAMTS-4 (eng: a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4)

– dezintegrin i metaloproteinaza s trombospondinskim motivom 4

ECM (eng. extracellular matrix) – ekstracelularni matriks

DDR-2 (eng. discoidin domain receptor) – receptor s diskoidnom domenom

DAMP (eng. damage-associated molecular pattern) – molekularni obrazac povezan s

oštećenjem

TLR (eng. toll-like receptors) – receptori slični Toll-receptorima

RAGE (eng. receptor for advanced glycation endproducts) – receptor za napredne produkte glikacije

SLRP (eng. small-leucine rich proteoglycans) – proteoglikani bogati leucinom

SBP (eng. subchondral bone plate) – subhondralna ploča

STB (eng. subchondral trabecular bone) – subhondralna trabekularna kost

BMEEL (eng. bone marrow edema-like lesion) – lezije nalik edemu koštane srži

SM (eng. synovial membrane) – sinovijalna membrana

BMI (eng. body mass index) – indeks tjelesne mase

VEGF (eng. vaskular endothelial growth factor) – čimbenik rasta vaskularnih endotelijalnih stanica

CTX-II (eng. C-terminal telopeptide of collagen type II) – C-terminalni telopeptid kolagena tipa II

$\alpha$ -CTX-II (eng. type II collagen  $\alpha$  chain collagenase neoepitope II) – neoepitop II alfa lanca kolageneze kolagena tipa II

PIINP (eng. type II collagen propeptides) – propeptid tipa II kolagena

COMP (eng. cartilage oligomeric matrix proteins) – hrskavični oligomerni proteini matriksa

PGRN (eng. progranulin) – progranulin

## 1. Uvod

Osteoartritis (OA) je najčešći oblik artritisa i jedan od glavnih uzroka boli i smanjene pokretljivosti u starijoj populaciji (1). OA se često definira kao degenerativna bolest zgloba (DJD, od eng. degenerative joint disease), no ta definicija u današnje vrijeme više nije dovoljna jer OA nije bolest koja nastaje samo zbog dugogodišnjeg mehaničkog oštećenja zgloba, već je to složeni proces abnormalnog remodeliranja zglobnih struktura kojoj posreduje i veliki broj upalnih medijatora. Postoji velik broj rizičnih čimbenika koji mogu utjecati na razvoj i progresiju OA: dob, spol, pretilost, prethodna ozljeda zgloba, genetska predispozicija, mehanički čimbenici poput nekongruentnosti zgloba (2).

Bez obzira na velik broj rizičnih čimbenika i mehanizama koji dovode do destrukcije zgloba, svi zglobovi koji su zahvaćeni osteoartritisom pokazuju iste ili slične patološke promjene koje zahvaćaju sve zglobne strukture, a to su: degeneracija hrskavice, zadebljanje subhondralne kosti, formiranje osteofita, upala sinovijalne membrane, degeneracija ligamenata, a u koljenu i degeneracija meniska, hipertrofija zglobne kapsule. Osobe s uznapredovalim OA imaju vrlo narušenu kvalitetu života, prvenstveno zbog postepenog gubitka funkcije i deformiteta zgloba, te jake boli. Danas je etiologija OA još uvijek nejasna i ne zna se što je primarni okidač bolesti: mehaničko oštećenje zgloba ili upala. Iako je OA jedna od najraširenijih bolesti, pogotovo u bogatijim zemljama, još uvijek nema adekvatnog lijeka koji može spriječiti progresiju bolesti. Otkrivanje i razumijevanje svih upalnih mehanizama u razvoju OA danas postaje sve zanimljivija tema istraživanja, jer se smatra da se progresija ove bolesti može zaustaviti na razini stanične komunikacije. Razumijevanje svih mehanizama otvara u budućnosti mogućnost razvoja ciljanog liječenja koje bi moglo prekinuti kaskadu negativnih događaja koji dovode do OA.

## **2. Svrha rada**

Svrha rada je prikazati i opisati dosad poznate mehanizme koji su uključeni u destrukciju zgloba i progresiju osteoartritisa. Poznavanje patogeneze OA igra veliku ulogu u pronalaženju preventivnih mjera, prepoznavanju bioloških biljega važnih za ranu dijagnozu, te mogućem razvoju specifične terapije koja može zaustaviti daljnju progresiju bolesti i time spriječiti deformitete zgloba.

### **3. Osteoartritis: Etiologija bolesti i rizični čimbenici**

Osteoartritis je najčešća kronična bolest zgloba. To je degenerativna ali i upalna bolest, čiji patofiziološki mehanizmi nisu u potpunosti razjašnjeni, međudnosi raznih mehanizama su vrlo složeni, no sve vodi k uništenju i smanjenju funkcije zgloba. Etiologija je raznolika, a veliki broj rizičnih čimbenika povezuje se s nastankom i razvojem OA.

#### **3.1. Genetska predispozicija**

Dosadašnja istraživanja dokazala su da OA ima nasljednu komponentu i smatra se da je poligenska bolest. Istraživanja unutar pojedinih obitelji i blizanaca pokazala su da genetika ima veliku ulogu u razvoju OA, te da je procjenjena vjerojatnost nasljeđivanja od 39 % do 78 % (4). Velik broj nasljednih bolesti može neposredno biti uzrok razvoju OA. Najznačajnije su nasljedne bolesti koje uzrokuju malformaciju zgloba (poput displazije kuka). Ove bolesti značajno mijenjaju biomehaniku zgloba i takvim osobama je značajno povećan rizik za razvoj OA (5).

Različite genomske studije testirale su velik broj genskih polimorfizama za koje se mislilo da su povezani s OA, a rezultati su pokazali postojanje samo 15 zajedničkih varijanti koje su povezane s OA koljena ili kuka u europskoj i azijskoj populaciji (6).

Boljem shvaćanju ove bolesti pridonose i pokusi na miševima. Pokazalo se da u miševa koji posjeduju mutaciju Col2a1 gena, koji je zaslužan za sintezu kolagena tipa 2, postoji pojačana produkcija matriks metaloproteinaza-13 (MMP-13, od eng. matrix metalloproteinases) koji imaju ključnu ulogu u razvoju OA. Također se ustanovilo da ti miševi imaju sklonost pojačanoj i ubrzanoj sklerozaciji subhondralne kosti (7).

Isto tako, pokazalo se da je preuranjen razvoj OA s destrukcijom hrskavice češći u miševa s "deaktiviranim" Col9a1 genom (8).

Utjecaj tih gena zasad je dokazan samo na animalnim modelima i još nema adekvatnih istraživanja koja mogu dokazati njihov utjecaj na razvoj OA u ljudi.

### **3.2. Spol**

Žene češće oboljevaju od OA nego muškarci, a prevalencija se značajno povećava nakon menopauze. Osim što je OA učestaliji u žena i simptomi su u žena više izraženi u usporedbi s muškarcima koji pokazuju identična oštećenja zglobova dokazana radiološkim metodama.

Povećana prevalencija OA u žena u postmenopauzi povezuje se s činjenicom da se u zglobnom tkivu nalaze estrogenski receptori (ER) što bi izravno dovelo u vezu OA sa smanjenjem funkcije ovarija (9).

Žene u postmenopauzi koje uzimaju estrogensku terapiju imaju smanjeni rizik od OA naspram onih koje ne uzimaju terapiju (10).

Učinci estrogena na zglob istražuju se dugi niz godina na animalnim i humanim modelima te je ustanovljeno da se u OA utjecaj manjka estogena odražava na zglobnoj hrskavici, subhondralnoj kosti, sinovijalnoj membrani, periartikularnim mišićima, ligamentima i zglobnoj kapsuli. Na temelju ovih saznanja trebalo bi istražiti mogući protektivni učinak estrogena u razvoju OA (9). Eksperimenti na životinjama na kojima je izvršena ovarijektomija pokazali su da je taj manjak estrogena povezan s povećanim remodeliranjem kostiju. Rezultat tog prekomjernog remodeliranja je oslabljena kost s lošijim biomehaničkim svojstvima, pogotovo u trabekularnoj zoni subhondralne kosti (11) .

Druga istraživanja, također na životinjama s manjkom estrogena, pokazala su da te životinje razvijaju više osteofita koji su ujedno i veći. U istim životinjama se primijetilo da je subhondralna kost tanja (12).

Ustanovljeno je da estrogen izravno djeluje na hondroците stimuliranjem sinteze glikozaminoglikana, što je vrlo bitna komponenta izvanstaničnog matriksa hrskavice.

Pretpostavlja se da time ostvaruje hondroprotektivnu ulogu (13).

Još jedan mehanizam kojim estrogen djeluje protektivno na hrskavicu je inhibicijom ekspresije mRNA za ciklooksigenazu-2 u hondrocitima, što se smatra da ima ključnu ulogu u zaštiti hondrocita od destrukcije putem reaktivnih kisikovih radikala (ROS, od eng. reactive oxygen species) (14).

Raloksifen je lijek koji pripada skupini selektivnih modulatora estrogenskih receptora, odnosno u nekim tkivima metaboličkim procesima djeluje poput estrogenskog agonista (npr. u kostima i u metabolizmu lipida), a u nekim tkivima ima svojstva antagonista estrogena. *In vitro* eksperimentima na hondrocitima dokazano je da raloksifen, čija je najčešća uporaba za prevenciju i liječenje osteoporoze, ima zaštitno djelovanje na hondrocite (15). Tako je dokazano da hrskavica uzgojena u *in vitro* uvjetima u prisustvu interleukina-1beta (IL-1 $\beta$ ) ima izrazito smanjenu količinu proteoglikana a izrazito povećanu razinu matriks metaloproteinaza-3 (MMP-3) i dušikovog oksida (NO), dok se u hrskavici izloženoj raloksifenu, proporcionalno primjenjenoj dozi, smanjuje razina MMP-3 i NO.

Unatoč velikom broju poznatih mehanizama kojim estrogen djeluje protektivno i štiti zglobove od OA, postoje autori koji nastoje dokazati da estrogen također može imati i negativan utjecaj na hondrocite. Naime, radi se o eksperimentima gdje su mladim zečevima injicirane velike količine estrogena intraartikularno. Ti zečevi su pokazali značajnu degeneraciju zgloba i smanjenu pokretljivost (16). Drugim radovima je potvrđena ta pretpostavka i uistinu se pokazalo da visoke doze estrogena pospješuju degeneraciju hrskavice pojačavanjem proizvodnje matriks metaloproteinaza i utjecaj IL-1 $\beta$ , koji uništava proteoglikane (17). Zaključak ovih autora je da razinu estrogena treba održavati na optimalnoj razini, te da preniske ali i previsoke količine estrogena mogu pridonijeti progresiji OA.

Presječna istraživanja na ljudima također su pokazala izrazite pozitivne učinke nadomjesne estrogenske terapije u žena tijekom postmenopauze, u kojih je takva terapija smanjila neželjene posljedice OA i pokazala zaštitne učinke. Bitno je istaknuti da takva terapija najviše štiti zglob kuka, zatim koljeno i interfalangealne zglobove, a učinak nije uočen na karpometakarpalnim zglobovima (18). U kontrastu s ovim saznanjima, estrogen potiče upalu temporomandibularnog zgloba preko NF- $\kappa$ B (od eng. nuclear factor kappa B) puta (19). Sva ova istraživanja ukazuju da je estrogen vrlo bitan čimbenik u mehanizmu razvoja OA, te da je za razumijevanje njegovog dvojnog djelovanja na hrskavicu najbitnija koncentracija estrogena i lokalizacija same hrskavice jer se pokazalo da svaki zglob drukčije reagira (19).

### **3.3. Dob**

Dob, odnosno starenje smatra se primarnim čimbenikom koji doprinosi razvoju OA. Povezanost OA i starenja nije jednostavna i nije rezultat isključivo uništavanja i trošenja hrskavice i zglobova mehaničkim putem tijekom godina, što bi se na prvi pogled moglo zaključiti. Kao što je već navedeno, OA je rezultat složenog procesa abnormalnog remodeliranja zglobnih struktura kojoj posreduje i veliki broj upalnih medijatora. Starenjem mišićno-koštanog sustava stvaraju se uvjeti u kojem je zglob puno podložniji razvoju OA, te starenje samo po sebi nije uzrok OA. Promjene izvan zgloba (poput gubljenja mišićne mase i smanjenja propriocepcije) i unutar zgloba (promjene strukture, te svojstva stanica i izvanstaničnog matriksa) karakteristične za starenje značajno pridonose razvoju OA, pogotovo ako su prisutni dodatni čimbenici rizika koji će dodatno potencirati bolest. Glavna karakteristika starije životne dobi je gubitak sposobnosti tkiva i stanica u održavanju homeostaze, pogotovo onda kada su izloženi stresu. Naprotiv, anatomski normalni zglob može podnijeti veliku količinu stresa, na koju se tkiva lako prilagode i adaptiraju. Mladi ljudi, čak i kod nepravilne distribucije opterećenja ili nekih anatomske abnormalnosti zgloba

(poput varus i valgus deformiteta koljena), pokazuju sposobnost kompenzacije i adaptacije na stres i ne razvijaju odmah OA. Sa starenjem ta sposobnost adaptacije i kompenzacije tkiva postepeno opada. Usporedbom sličnih ozljeda i deformiteta zglobova, starije osobe će puno brže razviti kliničku sliku OA naspram mlađih ljudi (20). Također, kod upalnih bolesti zglobova (poput reumatoidnog artritisa) primijećeno je da u starijih destrukcija zglobova nastupa puno brže i izraženija je nego kod mlađih (21).

Stanice koje su vrlo osjetljive na proces starenja su hondrociti. Hondrociti su posebne stanice koje se vrlo slabo dijele i jednom oštećena hrskavica se načelno ne može u potpunosti obnoviti (22). Tokom godina se anabolička aktivnost hondrocita postepeno smanjuje te počinju prevladavati kataboličke reakcije. Glavni čimbenici rasta koji djeluju na hondrocite su IGF-1 (čimbenik rasta sličan inzulinu, od eng. insulin-like growth factor 1), OP-1 /BMP-7 (osteogenetski protein 1 ili koštani morfogenetski protein 7, od eng. osteogenic protein 1 or bone morphogenetic protein 7), TGF- $\beta$  (transformirajući čimbenik rasta, od eng. transforming growth factor beta) (23), a smanjen odgovor i smanjen broj receptora za te čimbenike predstavljaju glavni mehanizam smanjenja anaboličke aktivnosti hondrocita. U starijoj dobi također dolazi do odumiranja hondrocita, a u osoba s OA je odumiranje još brže. Primijećeno je da osoba od svoje tridesete do sedamdesete godine izgubi do 30 % denziteta svoje hrskavice (24).

Osim na hondrocitima, u starijoj dobi dešavaju se promjene i u ekstracelularnom matriksu. Pomoću magnetne rezonancije (MRI, od eng. magnetic resonance imaging) možemo vidjeti da zglobna hrskavica kroz godine postaje sve tanja i tanja što sugerira da se količina ekstracelularnog matriksa postepeno smanjuje (25). Jedna od najbolje istraženih promjena na proteinima ekstracelularnog matriksa koje su vezane za starenje je formiranje naprednih produkata glikacije (AGE, od eng. advanced glycation end-product) (26). AGE se spontano

formiraju neenzimskom glikacijom proteina, a nastaju kada reducirani šećeri poput fruktoze i glukoze dođu u dodir s aminokiselinama lizinom ili argininom (27). AGE posebno ima tendenciju stvaranja u hrskavicama zbog relativno male zamjene stanica. AGE formacije modificiraju kolagen što rezultira promjenom biomehaničkih svojstava kolagena, koji postane puno krući i fragilniji naspram normalnog kolagena. Smatra se da je upravo to jedan od glavnih mehanizama kojim AGE formacije potenciraju stvaranje OA.

Još jedan protein izvanstaničnog matriksa koji doživljava promjene starenjem je agrekan ili proteoglikan specifičan za hrskavicu (CSPCP, od eng cartilage-specific proteoglycan core protein). Upravo zbog svojstva CSPCP-a da na sebe veže velike količine vode, 70-80 % hrskavice čini voda. Ta velika količina vode daje hrskavici svojstvo otpornosti što je neophodno za normalnu funkciju zgloba. Starenjem se mijenja struktura CSPCP-a (28) i ujedno se smanjuje njegova otpornost i svojstvo vezanja vode što na kraju rezultira manje kvalitetnom hrskavicom.

Još jedan proces za kojeg se smatra da ima centralnu ulogu u starenju svih tkiva, a pogotovo hrskavice, je oksidativni stres prouzročen endogenim slobodnim kisikovim radikalima (ROS, od eng. reactive oxygen species). Oksidativni stres nastaje kada je količina ROS-a veća od anti-okidativnog kapaciteta stanice. Hondrociti mogu aktivno proizvoditi ROS, uključujući: superokside, vodikove radikale, hidrogen peroksid, dušikov oksid (29). Usporedbom unutarstanične koncentracije ROS-a u hrskavici mladih i starijih miševa, zamijećeno je da je kod starijih miševa koncentracija ROS-a viša (30). Drugi način kojim se može mjeriti razina oksidativnog stresa stanice je pomoću glutationa koji je jaki unutarstanični antioksidans. Omjer oksidiranog i reduciranog glutationa se značajno povećava s godinama što također ide u prilog povećanja oksidativnog stresa u starosti (31).

Povećanje ROS-a započinje kaskadu događaja koji dovode do razvoja i progresije OA. Razni

upalni medijatori koji su također povišeni kod OA, poput IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  i drugih citokina mogu potaknuti daljnu produkciju ROS-a. Previsoka količina ROS-a, koje proizvode hondrociti, direktno uništavaju intracelularne proteine i ekstracelularni matriks. ROS isto tako može oštetiti DNA (32) i stimulirati povećanu proizvodnju MMP-a (33). MMP su vrlo bitni za shvaćanje patogeneze OA i kao takvi će biti obrađeni u daljnjem tekstu.

Starenjem se mijenja i mikroarhitektura same kosti. Subhondralne trabekule postaju sve tanje, a razmak između njih sve veći, koštana masa se smanjuje, a prostor koštane srži ekspandira. Sve ove promjene na subhondralnoj kosti mijenjaju biomehaniku zgloba (33).

### **3.4. Debljina**

Debljina značajno povećava rizik oboljevanja od OA i kod takvih osoba najviše je opterećeno koljeno. Pretilost djeluje na zglobove na dva načina: mehanički i metabolički. Mehaničko opterećenje zglobova kod pretilih je vrlo dobro razjašnjeno. Povećana tjelesna masa predstavlja značajno dodatno opterećenje na zglobove što dovodi do postepene degeneracije i uništenja zglobne hrskavice. U pretilih, posebno su podložni razvoju OA nosivi zglobovi kao što su koljena, ali je primijećeno da su često zahvaćeni i zglobovi prstiju, ruke, zapešća i temporomandibularni zglob, što nam sugerira da u patofiziologiji OA prekomjerna tjelesna masa ne ostvaruje svoj učinak *per se*. U zadnje vrijeme veliki su naponi uloženi da se bolje shvate utjecaji metaboličke disfunkcije koja se javlja u pretilih. Pretpostavlja se da je mehaničko opterećenje u pretilih povezano s ranijim pojavljivanjem simptoma OA, dok metabolička komponenta igra značajniju ulogu u kasnijim stadijima OA (34).

Ispostavilo se da je adipozno tkivo (AT) vrlo dinamički aktivno tkivo, gotovo kao organ s raznim endokrinim, metaboličkim i imunološkim svojstvima. AT također otpušta velik broj proteina, imunoloških molekula i upalnih medijatora koji se nazivaju adipokini. Do danas je otkriveno stotinjak različitih adipokina koji su porijeklom iz bijelog masnog tkiva (BMT).

Danas se zna da adipokini nemaju samo metaboličku ulogu, već predstavljaju skupinu solubilnih medijatora koji posreduju u vaskularnoj homeostazi i imunološki su aktivni. Adipokini igraju ulogu u patofiziologiji metaboličkog sindroma i u patofiziologiji reumatskih bolesti uključujući i OA, te pokazuju ogroman potencijal modulacije svojstva specifičnih stanica kao što su stanice hrskavice, sinovije, kosti i imunoloških stanica (35). Kod pretilih osoba, AT mijenja svoja svojstva naspram ljudi s optimalnom tjelesnom masom, adipociti su veći, odnosno dolazi do hiperplazije i hipertrofije, te kod takvog AT dolazi i do infiltracije makrofazima, a prisutna je i fibrozacija. Veličina adipocita je u proporcionalnom odnosu s produkcijom adipokina i kemokina. Zreli adipociti čine 50-85 % sveukupne stanične komponente BMT-a, a u pretilih AT sačinjavaju još i preadipociti, fibroblasti, endotelne stanice, CD8 stanice, NKT stanice, mastociti i limfociti B, što govori u prilog povećane imunološke aktivnosti AT u pretilih (35).

### **3.5. Ozljeda zgloba**

Svaka ozljeda zgloba, bilo da je to intraartikularna ozljeda, ozljeda hrskavice, oštećenje meniska, ruptura ligamenata, povećava rizik degeneracije zgloba i neposredno utječe na razvoj OA. Navedeni primjeri ozljeda su najčešće povezani s razvojem posttraumatskog osteoartrisa (PTOA). Ove ozljede rezultiraju hemartrozom, odumiranjem hondrocita, sklerozom subhondralne kosti i na kraju, akutnim otpuštanjem velikog broja upalnih medijatora u periodu nakon ozljede (36).

Aspiracijom sinovijalne tekućine nakon akutne ozljede prednjeg križnog ligamenta (ACL, od eng. anterior cruciate ligament) utvrđeno je da je razina upalnih citokina povišena i to specifično IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$  (37). Osim upalnih medijatora, primijećeno je da se nakon ozljede povećava koncentracija i nekih protuupalnih molekula, u prvom redu IL-10 (36). U *in vitro* istaživanjima uočeno je da IL-10, zajedno s IL-4 ima hondroprotektivna svojstva, tj. da

štiti hrskavicu od djelovanja upalnih medijatora nakon ozljede (38). Također je uočeno da se razina IL-10 u sinovijalnoj tekućini povećava nakon vježbanja što nam sugerira da su učinci IL-10 još jedan razlog više zašto pravilno vježbanje dobro djeluje na zglobove. Nakon akutnog stadija ozljede koncentracija citokina načelno opada ali i dalje ostaju povišeni čak do 6 mjeseci nakon ozljede (36).

Pretpostavlja se da kod ozljede zgloba više tkiva može biti pokretač upale i izvor upalnih medijatora koje nalazimo u sinovijalnoj tekućini. Hondrociti, fibrociti i sinovijalni makrofazi su izvor različitih citokina, kemokina i velikog broja drugih proupalnih molekula (39).

Infrapatelarni masni jastučići nakon traume imaju povećan broj makrofaga, granulocita i limfocita.

Novija istraživanja se primarno fokusiraju na istraživanje izvora upalnih medijatora i enzima koji izravno oštećuju hrskavicu i poznati su kao glavni činitelji u patogenezi OA, kao npr. MMP i ADAMTS (dezintegrin i metaloproteinaza s trombospondinskim motivom 4, od eng. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4). Na animalnim modelima, nakon ozljede ACL-a, uočeno je da su sinovija, ligamenti i ožiljkasto tkivo primarni izvori MMP-13 i ADAMTS-4, a njihovo povišenje u sinovijalnoj tekućini se moglo izmjeriti i do 2 tjedna nakon ozljede. MMP-13 je bilo povišen 350 puta, a ADAMTS-4 čak do 1000 puta 14 dana nakon ozljede (40). Nakon ozljede dolazi i do stanične infiltracije sinovije, a to su u najvećem dijelu makrofazi koji se mogu naći i u sinoviji osobe s OA (40).

### **3.6. Deformacije normalne biomehaničke osovine zgloba**

Osobe s poremećenom biomehaničkom osovinom zgloba imaju značajno veći rizik za razvoj OA. Najbolji primjer poremećene osovine su varus i valgus deformacije koljena bilo koje etiologije. Deformacijom osovine dolazi do poremećene raspodjele sila u zglobu te iz toga proizlazi da je jedna manja površina zgloba pod većim stresom nego ostatak. Zbog izrazitog

povećanog stresa dolazi do oštećenja, u prvom redu zglobne hrskavice i subhondralne kosti, zbog nemogućnosti fizioloških mehanizama da poprave nastalu štetu. U subhondralnoj kosti se javljaju i mikrooštećenja koja uzrokuju pojačano remodeliranje kosti.

#### **4. Patofiziološki mehanizmi u osteoartritisu**

Iako je točan patogenetski mehanizam OA još uvijek nepoznat i predmet velikog broja istraživanja, svi otkriveni patogenetski mehanizmi pokazuju neke zajedničke karakteristike i rezultat njihovog zajedničkog djelovanja je uvijek destrukcija i promjena svih struktura zgloba. Zglob kao takav može se zbog svih svojih funkcija smatrati organom za sebe, a OA predstavlja bolest koja će na kraju dovesti do zatajenja tog organa. Kao što je već navedeno, OA je degenerativna ali i upalna bolest, a odnosi različitih patogenetskih mehanizama su vrlo kompleksni. U daljnjem tekstu pokušat ću opisati što se sve zbiva u pojedinom dijelu zgloba i koji sve mehanizmi vode u destrukciju zgloba.

##### **4.1. Zglobna hrskavica**

Normalna zglobna hrskavica oblaže zglobne površine koje su u međusobnom kontaktu, a zbog njene glatkoće trenje između zglobnih površina je svedeno na minimum te su time osigurane glatke kretnje zgloba. Zglobna hrskavica se sastoji od hondrocita i međustanične tvari. Međustanična tvar poglavito je sačinjena od kolagena tipa 2 koji hrskavici daje svojstvo elastičnosti. Proteoglikani sadrže hondroitin-4-sulfat, hondroitin-6-sulfat i keratan-sulfat koji su kovalentno vezani za središnji proteinski lanac. Veliki broj proteoglikana nekovalentno se veže za hijaluronsku kiselinu tvoreći proteoglikanske agregate koji se vežu na kolagen, a iz te veze proizlazi čvrstoća hrskavice. Bitnu ulogu igra i voda koja se veže na glikozaminoglikane te služi za amortiziranje udaraca, što je jedno od glavnih svojstava zglobne hrskavice.

Hondrociti stvaraju i izlučuju kolagen i sve ostale elemente izvanstaničnog matriksa.

Karakteristika svih zglobnih hrskavica je njeno slabo obnavljanje nakon oštećenja zbog nedostatka perihondrija koji je u drugim hrskavicama glavni izvor novih hondrocita. Zglobna hrskavica je jedan od glavnih aktera u patogenezi i progresiji OA i u svim stadijima bolesti dolazi do njenog oštećenja. Prva oštećenja hrskavice se primjećuju u predjelima gdje su mehaničke sile najviše koncentrirane, što može biti povezano s poremećajem osovine, deformacijom zgloba, povećanom tjelesnom težinom ili nekim drugim čimbenikom. U odraslih osoba koje ne boluju od OA i kad hrskavica nije pod prevelikim mehaničkim stresom, hondrociti miruju i ne dolazi do velikog remodeliranja izvanstaničnog matriksa. Nasuprot tome, u OA se aktivnost hondrocita izrazito pojačava i dolazi do njihove proliferacije, formiraju se tzv. "clusteri", te se pojačava produkcija komponenata izvanstaničnog matriksa i enzima koji će uzrokovati destrukciju tog matriksa. Najbitniji enzimi koji razgrađuju ekstracelularni matriks u OA pripadaju porodici MMP. Toj porodici pripadaju agrekanaze, koje razgrađuju agrekan (hondroitin sulfat proteoglikan 1) i kolagenaze koje razgrađuju kolagen. Pretpostavlja se da MMP-3 i ADAMTS-5 uzrokuju uništenje matriksa u najranijim počecima OA, a za njima slijede kolagenaze i to naročito MMP-13, koja izrazito jako uništava kolagen tipa II. Nažalost, kada dođe do uništenja kolagena, nastalo oštećenje je ireverzibilno. Taj slijed događaja proizlazi iz činjenice da su kolagena vlakna tipa 2, koje se nalaze u interteritorijalnim regijama hrskavice, prožeti proteoglikanima. Zaštitna važnost proteoglikana pokazala se u eksperimentima na miševima koji nisu mogli producirati ADAMTS-5 te je hrskavica bila zaštićena od progresije induciranog OA (41).

Hondrociti na sebi nose veliki broj receptora koji reagiraju na razne komponente ekstracelularnog matriksa (ECM). Ti isti receptori također mogu reagirati na mehaničke podražaje, a aktivacijom receptora pokreće se kaskada događaja koji će na kraju rezultirati

pojačanom produkcijom ili novom sintezom proteinaza koje će degenerirati ECM, raznih upalnih citokina i kemokina.

Mehanički stres, osim izravne ozljede hrskavice, ima i neizravni učinak kojeg ostvaruje preko serinskih proteaza. Serinske proteaze uništavaju pericelularni matriks i time se dodatno izlažu receptori hondrocita vanjskim utjecajima. Jedan od tih receptora je DDR2 (receptor s diskoidnom domenom, od eng. discoidin domain receptor 2) čiji je ligand kolagan tipa II i njegovom aktivacijom inducira se sinteza MMP-13.

Transmembranski proteoglikan, sindekan-4, koji inače održava homeostazu hondrocita, kada dođe u kontakt s ADAMTS-5, potiče hondrocite na sintezu MMP-3.

Također je povećan i broj receptora za citokine i kemokine, čija će aktivacija također pridonijeti destrukciji ECM-a.

Kod zglobova zahvaćenih s OA također je upaljena i sinovijalna membrana. Zbog upale secerniraju se razni produkti u zglob koji dolaze u interakciju sa zglobnom hrskavicom. Jedan od tih produkata su alarmini, odnosno DAMP (molekularni obrazac povezan s oštećenjem, od eng. damage-associated molecular pattern). DAMP molekule se vežu za TLR (receptori slični Toll-receptorima, od eng. Toll-like receptors) ili za RAGE receptore (receptori za napredne produkte glikacije, od eng. receptor for advanced glycation endproducts) (42).

Aktivacijom ovih receptora dolazi do pojačavanja ekspresije proupalnih gena, a TLR-2 i 4, koji se u većem broju nalaze na već prethodno oštećenoj hrskavici, aktiviraju gene za MMP-2 i MMP-13. Aktivacija gena vrši se preko NF- $\kappa$ B signalnog puta. Alarmini, proteini S100A4, A8, A9, A11 i HMGB1 (od eng. high mobility group box) također djeluju preko TLR i RAGE, te preko citokina i kemokina povećavaju upalu u hrskavici i povećavaju razinu ROS-a (43).

Povećana razina slobodnih kisikovih radikala, zajedno s proupalnim citokinima, prostaglandinima i dušikovim oksidom, zbog oksidativnog stresa uništavaju hrskavicu. Zbog

oksidativnog stresa mijenja se funkcija mitohondrija hondrocita što će na kraju rezultirati apoptozom stanice (44).

S vremenom, zbog svih navedenih mehanizama, dolazi do postepene degeneracije i propadanja ekstracelularnog matriksa, a ostaci tog procesa, fragmenti proteina matriksa, dodatno stimuliraju daljnju destrukciju hrskavice. Fragmenti proteina matriksa koje nalazimo u hrskavici OA-om zahvaćenog zgloba su: fibronektin, proteoglikani bogati leucinom ili SLRP (proteoglikani bogati leucinom, od eng. small-leucine rich proteoglycans) i kolagen. Ovi fragmenti potiču dodatni razvoj upale preko par mehanizama. Jedan od načina je izazivanje autoimune reakcije; fibronektin i kolagen stimuliraju hondrocite na produkciju kemokina, citokina i MMP-a, a familija SLRP-a djeluje izravno na klasični put aktivacije komplementa. Kao što je već prije navedeno, jedan od glavnih rizičnih čimbenika za razvoj OA je dob. S godinama se dešavaju razne promjene unutar hrskavice koje će pridonijeti povećanom remodeliranju hrskavice. Matriks hrskavice postaje sve osjetljiviji, lomljiv i nagrižen što je rezultat nakupljanja krajnjih produkata glikacije. Stariji hondrociti sami po sebi sve više stvaraju citokine, kemokine i MMP-e.

Starenjem dolazi i do povećane stanične smrti što je povezano sa smanjenom količinom HMGB2 proteina u starijih osoba. Stare stanice gube svoje obrambene mehanizme i sve su podložnije utjecajima slobodnih kisikovih radikala, mehaničkom stresu, citokinima ili fragmentima proteina matriksa. Također, stanice gube sposobnost autofagije što u normalnim uvjetima služi kao obrambeni mehanizam.

U starijih osoba koje boluju od OA često dolazi i do kalcifikacije zglobne hrskavice i meniskusa, te je čest nalaz i kristala od kalcijevog fosfata ili hidroksiapatita u zglobu.

Kalcifikacija hrskavice je česta pojava, čak 18 % osoba iznad 65 godina ima kalcifikacije u hrskavici i ujedno boluje od OA, dok 6,9 % iste populacije ima samo OA bez kalcifikacija (45).

Pretpostavlja se da formirani kristali unutar zgloba pridonose razvoju OA a predloženi mehanizam kojim ostvaruju tu ulogu je djelovanjem preko TLR na hondrocitima ili sinovijalnim stanicama, a njihovom stimulacijom sintetiziraju se upalni medijatori (46).

## 4.2 Kost

Promjene koje se dešavaju na kosti predstavljaju rezultat dinamičke adaptacije kosti na biomehaničke sile i učinke solubilnih čimbenika koji se nalaze unutar zgloba. Glavna karakteristika kosti je sposobnost prilagođavanja i razvijanja na temelju raspodjele, smjera i veličine sile koja ga opterećuje. Zbog prije navedenih rizičnih čimbenika može doći do promjena normalnih odnosa mehaničkih sila što s vremenom rezultira promjenom denziteta i volumena kosti. Oštećenje hrskavice se do sada smatralo primarnim događajem u OA, ali sve više se važnosti pripisuje i subhondralnoj kosti. Subhondralna kost je kost koja se nalazi distalno od zglobne hrskavice i možemo je podijeliti na subhondralnu ploču (SBP, od eng. subhondral bone plate) i subhondralnu trabekularnu kost (STB, od eng. subhondral trabecular bone). SBP je tanka kortikalna koštana lamela koja se nalazi neposredno ispod sloja kalcificirane hrskavice. Karakteristično je da kroz nju prolazi veliki broj kanala koji stvaraju komunikaciju između STB i hrskavice, i koji provode velik broj živčanih nastavaka i malih krvnih žila. Distribucija, izgled i količina tih kanala ovisi prije svega o godinama starosti ali i o raspodjeli mehaničkog opterećenja na zglob. Veća koncentracija kanala nalazi se u područjima koja su pod većim opterećenjem, širi su na područjima gdje je kost tanja, a uža i razgranatiji na mjestima gdje je kost deblja (47).

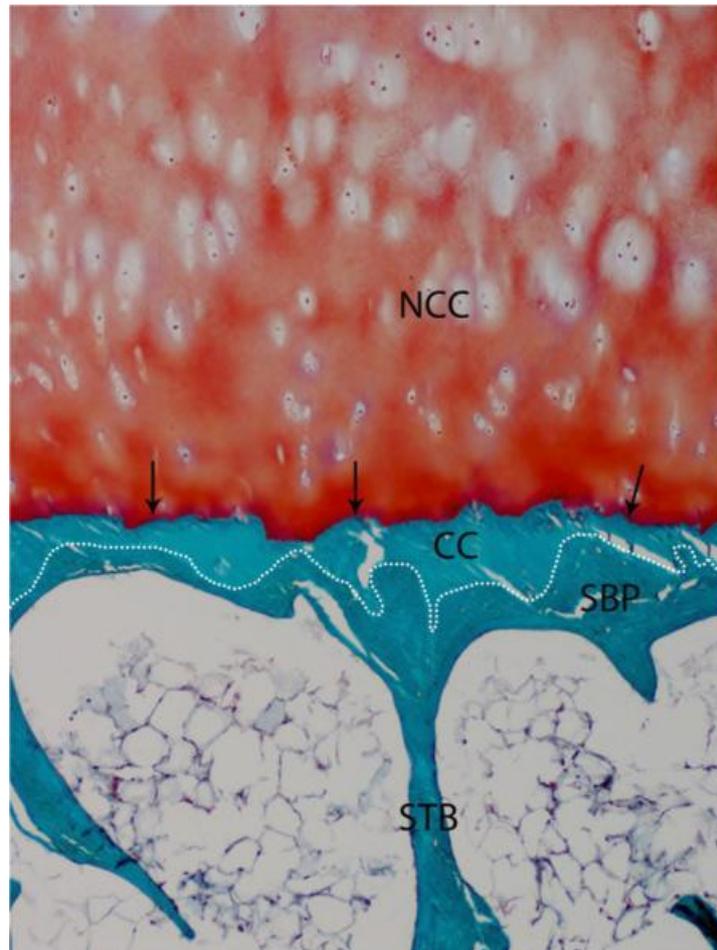
STB se nastavlja na SBP, prodire u dubinu kosti, a glavna joj je funkcija absorbiranje šokova i potpora zgloba. Naspram SBP-u, trabekule u STB-u su više porozne, metabolički aktivnije, bogatije su opskrbljene krvnim žilama, živčanim završecima i sadrže koštanu srž. Trabekule pokazuju veliku međusobnu različitost u veličini, obliku i orijentaciji. Općenito je

subhondralna kost jedna vrlo dinamična struktura koja zbog konstantnog modeliranja i remodeliranja mijenja svoja svojstva kako bi se prilagodila dugotrajnom mehaničkom opterećenju.

Za shvaćanje interakcije između kosti i hrskavice bitno je poznavati njihovu histologiju (slika 1). Zglobna hrskavica, koja obavija subhondralnu kost, može se podijeliti na površinsku ne-kalcificiranu hrskavicu i neposredno ispod nje, u dubini, nalazi se sloj kalcificirane hrskavice. Kalcificirana hrskavica je ključna za komunikaciju i biološku interakciju između subhondralne kosti i ne-kalcificirane hrskavice jer kroz nju mogu prolaziti male molekule. U *in vitro* istraživanjima pokazalo se da produkti osteoblasta, koji se stvaraju tokom remodeliranja, poput prostaglandina, leukotrijena i čimbenika rasta, mogu bez ikakvih poteškoća doprijeti do hrskavice (47).

Granica između te dvije vrste hrskavica pokazuje dinamične promjene i predstavlja postupni prijelaz iz jedne vrste hrskavice u drugu, a na histološkom preparatu izgleda kao linija koje se zove „granična zona“. Kroz tu granicu prolaze kolagena vlakana što je dokaz čvrste veze između dvije vrste hrskavica. Oštri prijelaz iz kalcificirane hrskavice i subhondrane kosti naziva se cementna linija. Sve dosad nabrojene strukture zajedno tvore funkcionalnu cjelinu koja se naziva koštano-hrskavična jedinica ili osteohondralna jedinica (od eng. osteochondral junction), a sačinjavaju je: duboki sloj nekalcificirane hrskavice, granična zona, kalcificirana hrskavica, cementna linija i subhondralna kost. Bilo kakvi poremećaji raspodjele opterećenja, stres ili upala koja može prouzročiti strukturne deformacije, rezultirat će promjenom odnosa dijelova osteohondralne jedinice.

Uloga subhondralne kosti je da tvori bazu za hrskavicu i da raspodijeli mehaničko opterećenje u zglobu. Bilo kakva promjena kosti rezultirat će lošom distribucijom sila i sekundarnim oštećenjem hrskavice (47).



Slika 1: Struktura zglobne hrskavice i subhondralne kosti: CC – kalcificirana hrskavica, NCC – nekalcificirana hrskavica, SBP – subhondralna ploča, STB – subhondralna trabekularna kost. Strelice pokazuju graničnu zonu, iscrtkana linija označava cementnu liniju. (Preuzeto iz reference 47)

#### 4.2.1. Promjene mikroarhitekture kosti

S vremenom se sve više pridaje važnost subhondralnoj kosti u patogenezi OA, ali i dalje postoje nesuglasice je li oštećenje kosti rezultat prethodno oštećene hrskavice ili su koštane promjene uzrok oštećenja hrskavice. Unatoč tome, zna se da kost doživljava razne promjene svoje arhitekture u raznim stadijima OA, a skleroza subhondralne kosti je patognomonični

znak kasne faze OA.

U ranim stadijima bolesti prevladava pojačano remodeliranje kostiju. Konačni uzrok povećanog remodeliranja još se ne može sa sigurnošću odrediti ali postoji nekoliko predloženih modela poput popravljanja mnogobrojnih oštećenja mikroarhitekture, povećane vaskularizacije ili zbog povećanog protoka tvari kroz povećane pore u kosti (48).

Produkti povećanog remodeliranja uočljivi su tek u kasnijim fazama OA. Volumen kosti je povećan, SBP je zadebljan, povišen je denzitet kosti, trabekule su deblje i poprimaju izgled ploče, razmaci između njih su sve manji i potiskuju koštanu srž. Kost koja doživi sve ove promjene nazivamo skleroziranom. Unatoč navedenim promjenama, u prvom redu povećanju volumena i denziteta, sklerotski promjenjena kost je manje vrijedna od normalne zbog smanjene mineralizacije. Razlog slabije mineralizacije je ubrzano i povećano remodeliranje kosti. Sklerozirana kost je čak slabija od kosti zahvaćene osteoporozom. Promjene se također očituju i na kalcificiranom sloju hrskavice u vidu njenog zadebljanja na uštrb nekalcificirane hrskavice i pojavljuje se jasno vidljiva duplikatura „granične zone“ (47).

#### **4.2.2. Edem koštane srži**

Lezije nalik edemu koštane srži (BMELs, od eng. bone marrow edema-like lesions) su čest nalaz u osoba koje boluju od OA, a nekad čak mogu služiti kao prediktivni nalaz u osoba koje još nisu oboljele od OA. Radi se o lezijama koje su vidljive na MRI-u kao pojačani signal u T2 prozoru. BMEL-i su najčešće prisutni u područjima gdje je kost već sklerozirala i zadebljala. BMEL se smatra bitnim rizičnim čimbenikom za razvoj OA i smatra se da ima ulogu u razvoju bolesti. Primjećeno je da su lezije hrskavice često lokalizirane uz BMEL i intenzitet signala je proporcionalan s degeneracijom hrskavice (49).

#### **4.2.3. Koštane ciste**

Čest nalaz u osoba koje boluju od OA su i koštane ciste. To su kavitacije unutar kosti koje se nalaze u osoba u kasnijim stadijima bolesti. Njihov nastanak nije u potpunosti objašnjen, ali jedna od prihvaćenih teorija je da dolazi do invazije sinovijalne tekućine unutar kosti i da ona kompresijom okolne kosti formira te kavitacije. Ciste se uglavnom formiraju na područjima koja su više opterećena i gdje je hrskavica opsežnije oštećena. Osobe kod kojih se nađu ciste imaju veći intenzitet boli i veća je vjerojatnost da će morati ugraditi umjetni zglob (47).

#### **4.2.4. Osteofiti**

Osteofiti su egzostoze, odnosno koštane formacije koje su česte kod osoba s OA. Radi se o još jednom mehanizmu kojom se kost prilagođava promjenama u OA. Najčešće nastaju na rubovima zgloba i na entezama (pripojima ligamenata za kost). Nova kost se formira procesom enhondralne osifikacije a njihov rast potenciraju još i lokalni hormoni rasta poput TGF- $\beta$  i i morfogenog proteina 2 (50).

Kod OA karakteristična je pojava osteofita na distalnim interfalangealnim zglobovima, poznatim pod nazivom Heberdenovi čvorići. Sama uloga osteofita nije jasna, ali se pretpostavlja da povećavaju kontaktnu površinu zgloba i time pridonose stabilnosti zgloba (50).

#### **4.3. Menisci i ligamenti**

Dobro je poznata činjenica da su ozljede meniska i ligamenata vrlo bitan rizični čimbenik za razvoj OA. Osobe s prethodnom ozljedom meniskusa imaju 7.4 puta veću sklonost razvoju OA u razdoblju od 30 mjeseci (51). Ozljede meniska i ligamenata pojavljuju se i kod osoba s OA bez prethodne ozljede ili traume, 66,3 % odraslih osoba sa simptomatskim OA koljena ima oštećen menisk (52). Promjene na menisku analogne su promjenama na zglobnoj

hrskavici; dolazi do degeneracije matriksa, kalcifikacije i stanične smrti. Oštećenje meniska je obično u proporcionalnom odnosu s oštećenjima hrskavice istog koljena, a zbog dobre prožetosti meniska živčanim završecima, oni mogu predstavljati jedan od izvora boli u zglobu zahvaćenom OA. Također dolazi i do oštećenja prednjeg križnog ligamenta koji je uništen u 22 % osoba sa simptomatskim OA (53). Promjene na ligamentima opet su slične promjenama na hrskavici: kalcifikacija, stanična smrt i propadanje matriksa. Karakteristično je da se degenerativne promjene češće dešavaju na prednjem križnom ligamentu u usporedbi sa stražnjim križnim ligamentom i to pogotovo na posterolateralnom snopu. Promjene na ligamentima također su proporcionalne s destrukcijom hrskavice (53).

#### **4.4. Sinovijalna membrana**

Sinovijalna membrana (SM) također nije pošteđena od promjena u OA. Iako su manjeg intenziteta nego kod reumatoidnog artritisa, upala sinovijalne membrane je karakteristična za OA. Inače, SM tvori tanki sloj specijaliziranog vezivnog tkiva koji prekriva unutarnju površinu zgloba, uključujući unutrašnjost kapsule i kost, sve do hijaline hrskavice. SM je građena od fibroblasta, te makrofagima sličnim stanicama koje su u direktnom kontaktu sa sinovijalnom tekućinom i imaju ulogu fagocitiranja staničnog debrisa koji se može u njoj naći. SM leži na tankom sloju vezivnog tkiva u kojem se nalazi kompleks krvnih žila, a svi slojevi zajedno predstavljaju izvor sinovijalne tekućine. Sinovijalne stanice također luče lubricin i hijaluronsku kiselinu koji daju sinovijalnoj tekućini njena specifična svojstva. Te dvije molekule su, između ostalog, zaslužne za smanjenje trenja unutar zgloba, održavaju zglob adekvatno podmazanim, a uz to, lubricin sprječava patološko nakupljanje proteinskih depozita na zglobnoj površini. Uočeno je da se nakon ozljede ili kod OA koncentracija hijaluronske kiseline i lubricina u sinovijalnoj tekućini smanjuje (54). Te promjene će pridonijeti stvaranju manje kvalitetne sinovijalne tekućine i time se stvaraju sve lošiji uvjeti

koji će također pridonijeti uništenju hrskavice.

Još jedna funkcija SM je njena slaba propusnost za velike molekule. U normalnim uvjetima kroz SM mogu difundirati samo male molekule poput citokina i hormona rasta, a velike molekule poput hijaluronske kiseline i lubricina ne mogu prolaziti i ostaju unutar sinovijalne tekućine. Kod upalno promijenjene SM mijenjaju se njena svojstva permeabilnosti te se tako lubricin i hijaluronska kiselina gube iz sinovijalne tekućine a u nju ulaze velike molekule poput proteina plazme, koji mijenjaju sastav i svojstva sinovijalne tekućine, te stvaraju taloge na zglobnim površinama.

U OA, čak i u najranijim stadijima bolesti, primijećene su histološke promjene u SM.

Uglavnom se radi o infiltraciji limfocitima i makrofagima koji mogu biti difuzno infiltrirati membranu ili mogu biti lokalizirani perivaskularno. Slične promjene se mogu naći i u zglobu nakon traume što može pridonijeti stvaranju OA. Ostale promjene koje se mogu primjetiti na SM u zglobu koji je zahvaćen s OA su vilozne hiperplazije, fibroze, taloženje staničnog debrisa i povećana vaskularizacija (54).

Postoji više mehanizama koji mogu pridonijeti razvoju sinovitisa, a time i neposredno razvoju OA. U ranim stadijima OA ili nakon traume u zglobu se nalazi velika količina solubilnih upalnih medijatora, uključujući citokine i kemokine, koji pridonose razvoju upale. Od perivaskularnog infiltrata u SM najveći udio imaju limfociti i makrofagi koji svojom aktivnošću uništavaju SM. U ranim počecima OA, nalaz sinovijalnih kemokina govori nam u prilog sinovitisa u tih osoba, a ekspresija CCL19 i njegovog receptora stavlja se u vezu s jačim simptomima (55). Unatoč svim dosadašnjim saznanjima, središnji događaj u razvoju sinovitisa još nije sa sigurnošću određen. Zbog činjenice da je jedna od glavnih karakteristika OA destrukcija matriksa i okolnih struktura, smatra se da oni igraju glavnu ulogu. Molekule uništenog matriksa potenciraju upalu na dva načina, jedan se odvija preko TLR-a, a drugi

preko aktivacije kaskade komponenata komplementa. Za stanice SM karakteristični su TLR 1-7 i 9, a aktivacijom bilo kojeg od njih, preko NF $\kappa$ B signaliranja, dolazi do produkcije velikog broja kemokina i citokina. Istraživanja su pokazala da manjak TLR-4 smanjuje težinu OA (56). Fragmenti matriksa također aktiviraju i komponente komplementa, bilo alternativni ili klasični put, no primjećeno je da neki fragmenti mogu čak i inhibirati njegovu aktivaciju. Komponente komplementa možemo naći i u sinovijalnoj tekućini ili kao depozite u SM-i (57).

## 5. Citokini

Već je dobro utvrđeno da je upala glavna karakteristika OA i velik broj istraživanja je danas fokusirano na otkrivanje i opisivanje svih čimbenika koji pridonose razvoju upale u OA. Kao što je u prethodnom tekstu već spomenuto, citokini su jedan od bitnih čimbenika u patogenezi OA. Kako OA napreduje, tako se producira sve veći i veći broj citokina koji tvore jednu kompleksnu mrežu između različitih stanica. Njihova koncentracija, sinteza i raznovrsnost ovisi o trajanju i težini bolesti. U normalnim uvjetima stanice, metabolička aktivnost pokazuje ravnotežu kataboličkih i anaboličkih procesa, a glavni učinak citokina je narušavanje te ravnoteže u smislu pojačanja kataboličke aktivnosti što će dovesti do uništenja stanica. Narušen stanični metabolizam je još jedna od glavnih značajki OA kojem citokini svojim djelovanjem jako doprinose. Jednom narušena ravnoteža pokreće kaskadu događaja koji vode u progresiju bolesti obilježenu upalom, destrukcijom zglobnih elemenata. Razumijevanje ove kompleksne mreže predstavlja bitnu kariku koju moramo pokušati što bolje shvatiti jer se tu krije jedan od načina na koji ćemo jednog dana moći modulirati i zaustaviti bolest. Već postoje istraživanja koja koriste protutijela ili neke druge biološke čimbenike kojim se pokušava prekinuti ovaj začarani krug koji vodi u destrukciju zgloba. Iako postoji mali broj protuupalnih citokina, najveća i najbolje proučena je skupina proupalnih

citokina. Upravo su oni zaslužni za narušavanje homeostaze stanica koje formiraju zglob. Citokini djeluju na stanice preko raznih signalnih puteva te također mogu stimulirati iste na dodatnu produkciju citokina, kemokina ili drugih enzima i molekula koji pridonose razvoju upale. Samo neki od značajnijih su: IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-15, IL-17 i IL-18 (57).

### **5.1. Interleukin-1 $\beta$**

IL-1 $\beta$  je ključan faktor u patogenezi OA. Njegova sposobnost induciranja upale i katabolička svojstva djeluju zasebno ili kombinirano na ciljne stanice unutar zgloba, a najviše se to očituje na hrskavici. U stanicama koje miruju nalazimo pro-IL-1 $\beta$  što je neaktivna forma istog citokina. On se u stanicama aktivira pomoću enzima kaspaze-1 i zatim u aktivnom obliku izlazi iz stanice u ekstracelularni prostor. U zglobu, stanice koje imaju sposobnost sinteze i otpuštanja IL-1 $\beta$  su hondrociti, osteoblasti, stanice koje formiraju SM i mononukleari koji infiltriraju tkivo u sklopu već postojeće upale. Povišene vrijednosti IL-1 $\beta$  mogu se naći u hrskavici, priležećoj kosti, sinovijalnoj tekućini i sinovijalnoj membrani (57) kod pacijenata koji boluju od OA. Svoj učinak IL-1 $\beta$  ostvaruje preko interakcije s receptorima koji se nalaze na staničnim membranama ciljnih stanica. Jedan od tih receptora je IL-1R1 (CD121 $\alpha$ ) koji osim IL-1 $\beta$  ima sposobnost vezanja i IL-1 $\alpha$ . Još jedan receptor je IL-1R2 (CD121 $\beta$ ), ali se pokazalo da vezanjem IL-1 $\beta$  stvara kompleks koji nema daljnu aktivnost. Aktivnost ovih receptora može se blokirati vezanjem antagonista IL-1Ra kojeg produciraju neke stanice unutar zgloba. Vezanjem IL-1Ra na receptore onemogućuje se aktivnost IL-1 $\beta$  te je to jedan od predloženih metoda terapije OA. Uspoređivanjem zdravih zglobova i onih s OA primjećeno je da je na stanicama poput hondrocita i stanica sinovijalne membrane povećana ekspresija receptora koji vežu IL-1 $\beta$ . Aktivacijom receptora koji vežu IL-1 $\beta$  dolazi do aktivacije kompleksnih signalnih puteva koji će na kraju rezultirati snažnom ekspresijom velikog broja

gena koji su zaduženi za citokine, kemokine, upalne medijatore, enzime i ostalo. Učinci IL-1 $\beta$  se najbolje uočavaju na hondrocitima gdje oni koče sintezu glavnih strukturalnih proteina ECM-a, poput komponenata za kolagen tip 2 i agrekana. S druge strane, IL-1 $\beta$  potiče hondrocite na sintezu destruktivnih MMP-a, ponajviše MMP-1 i MMP-3 (58) te ADAMTS-a koji uništavaju molekule agrekana. Primjećeno je da hondrociti koji su pod utjecajem IL-1 $\beta$  ili TNF $\alpha$  imaju kraći život i lakše ulaze u apoptozu naspram zdravih stanica i stimulirana je produkcija ROS-a što predstavlja dodatno opterećenje za zglob. Uz sve već navedene štetne utjecaje na zglob, IL-1 $\beta$  ima sposobnost stimulacije autokrinog izlučivanja i stimulacije štetnih citokina poput TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8 (58).

## **5.2 Tumorski čimbenik nekroze alfa (TNF $\alpha$ )**

Zajedno sa prethodno opisanim IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  je najznačajniji citokin u patogenezi OA. TNF $\alpha$  otpuštaju iste stanice kao i IL-1 $\beta$ , a možemo ga naći u povećanim koncentracijama na istim mjestima: SM, subhondralna kost, sinovijalna tekućina, hrskavica. Dva su glavna stanična receptora koja vežu TNF $\alpha$ , TNF-R1 (CD120 $\alpha$ ) i TNF-R2 (CD120 $\beta$ ). Od ova dva poznata receptora, TNF-R1 ima veću ulogu u patogenezi OA, što ne znači da se TNF-R2 treba zanemariti. TNF-R1 svoj učinak može postići preko dva različita signalna puta. Rezultat jednog puta bit će stimulacija upalnog odgovora, odnosno sinteza i izlučivanje velikog broja citokina, dok će drugi signalni put voditi u preuranjenu staničnu smrt. Novijim istraživanjima se otkrilo da postoji još jedan ligand koji se može vezati na receptore za TNF $\alpha$ , radi se progranulinu (PGRN) (59). PGRN ima protuupalna i imunomodulacijska svojstva, te je zbog toga prirodni antagonist TNF $\alpha$ . Promijenjen omjer TNF $\alpha$  i PGRN može značajno ubrzati, odnosno usporiti brzinu progresije bolesti. Kao što je već opisano, TNF $\alpha$  ima puno sličnih karakteristika kao i IL-1 $\beta$ , te zbog tog sinergističkog djelovanja, dodatno blokiraju

metabolizam hondrocita i povećavaju proizvodnju MMP-a i ADAMTS-a koji uništavaju tkiva zgloba (57).

### **5.3. Interleukin-6 (IL-6)**

IL-6 je vrlo svestran citokin i dolazi u interakciju s puno drugih stanica. Iako je njegovo djelovanje pretežito proupalno, ima i protuupalna svojstva. U zglobu koji je zahvaćen osteoartritičkim promjenama, IL-6 produciraju stanice koje su stimulirane posredstvom IL-1 $\beta$  i TNF $\alpha$ , a radi se o hondrocitima, osteoblastima, makrofazima i adipocitima. IL-6 se u povišenim koncentracijama može naći u sinovijalnoj tekućini i u serumu, a njegova koncentracija je proporcionalna s težinom OA. IL-6 svoj učinak postiže preko svojeg receptora IL-6R koji ima dvije inačice, mIL-6R koji se nalazi na membrani ciljnih stanica i sIL-6R koji je solubilni receptor. Utjecaj IL-6 na sveukupnu patogenezu OA se ne razlikuje previše od ostalih citokina, prvenstveno TNF $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , znači pod njegovim utjecajem smanjuje se produkcija kolagena tipa 2 i pojačava se produkcija MMP-a i ADAMTS-a. Uočeno je da se utjecaj IL-6 dodatno pojačava s akutnom ozljedom (60). Karakteristično je za IL-6 da je on najviše zaslužan za promjene u subhondralnoj kosti. On snažno promovira razvoj osteoklasta što će nagnuti ravnotežu koštane pregradnje na stranu resorpcije kosti. U eksperimentima na miševima kojima su ugašeni geni za IL-6 primjećena je paradoksnu brža i teža progresija bolesti naspram zdravih miševa. Na drugim je pak eksperimentima na miševima, koji također nemaju sposobnost stvaranja IL-6, ubrizgana intraartikularno injekcija sa IL-6 i uočeno je da se smanjio gubitak proteoglikana i da je akutni stadij upale zgloba brže završio (61).

### **5.4. Interleukin-15 (IL-15)**

IL-15 je citokin čija je glavna funkcija stimuliranje diferencijacije i proliferacije T limfocita i NK stanica. Inače je to bitniji citokin u patogenezi reumatoidnog artritisa, ali su njegove

povećane vrijednosti nađene i u sinovijalnoj tekućini osobe s OA, pogotovo u ranijim stadijima bolesti. Također je uočeno da koncentracija IL-15 u serumu korelira s osjećajem boli u zglobovima kao i s promjenama na zglobu koje se mogu uočiti preko radiograma (62). Kao i kod svih citokina objašnjenih do sada, jedan važniji učinak IL-15 je stimulacija sekrecije raznih MMP-ova (57).

### **5.5 Interleukin-17 (IL-17)**

IL-17 čini familiju citokina koji u zadnje vrijeme sve više pobuđuju interes zbog njegove uloge u patogenezi OA. U ovu skupinu svrstavamo šest citokina (IL-17A-F) koji mogu stupiti u interakciju s pet različitih staničnih receptora (IL-17RA-E). Stimulirane CD4+ T stanice i mastociti koje nalazimo kao infiltrate u čitavom zglobu, a ponajviše u SM-i, predstavljaju glavni izvor IL-17. Ciljne stanice za IL-17 su uglavnom hondrociti koji najviše prezentiraju ciljne receptore. Razina IL-17 u serumu također korelira s radiološkim nalazima i težinom kliničke slike. IL-17 u hondrocitima inhibira sintezu proteoglikana i inducira sintezu MMP-ova. Također inducira produkciju drugih citokina i molekula koje imaju štetan utjecaj na hrskavicu poput: IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 i NO. Primjećeno je da polimorfizam gena za IL-17A G-197A može korelirati s predispozicijom za razvoj OA (63).

### **5.6. Adipokini**

Kao što je već opisano, tjelesna masa značajno povećava rizik od obolijevanja od OA, ne samo zbog dodatnog opterećenja na zglobove nego i zbog toga što AT ima i endokrinu i imunološku funkciju kojom može utjecati na OA. Postoji velik broj adipokina poput leptina, adiponektina, rezistina i drugih koji su upleteni u patofiziologiju nastanka upale kod OA. Primjećeno je da čak i neke stanice poput hondrocita, stanica sinovijalne membrane, upalnih

stanica, osteoblasta i stanica masnog tkiva u okolici zgloba imaju sposobnost lučenja adipokina (64).

### 5.6.1. Leptin

Leptin je jedan od prvih adipocita koji je opisan i dobro istražen. Njegova normalna funkcija u metabolizmu čovjeka je smanjenje osjećaja gladi. U pretilih je koncentracija leptina u krvi izrazito povećana, te se često razvije rezistencija na leptin. Uloga leptina u patogenezi OA istraživana je u pokusima na miševima u koji nisu imali sposobnost stvaranja leptina. Takvi miševi imali su do deset puta više adipoznog tkiva nego normalno ali se incidencija OA nije pokazala većom, što nam govori da težina sama po sebi nije dovoljna za razvoj OA već je bitna metabolička komponenta leptina (64). S druge strane, kod pokusa gdje se leptin direktno ubrizgavao u koljeno primjećena je jaka degeneracija hrskavice i povišenje koncentracije MMP-a i citokina. Po funkciji leptin pokazuje slična svojstva kao i prethodni citokini; stimulira ciljne stanice na produkciju upalnih citokina (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) i MMP-a, te skraćuje životni vijek hondrocita i povećava produkciju NO-a. Zanimljivo je otkriće da u koljenu postoji različita količina receptora za leptin u medijalnom i lateralnom odjeljku, što može biti jedan od uzroka asimetrične slike bolesti u tom zglobu (65). Osim stanica SM i hondrocita, leptin svoj utjecaj vrši i preko osteoblasta. U OA, osteoblasti sami proizvode duplo veće količine leptina nego zdrava stanica, a pretpostavlja se da je ta prekomjerna proizvodnja dijelom zaslužna za sazrijevanje osteoblasta i povećanje broja osteoklasta. Dokazano je da količina leptina u plazmi i serumu korelira s BMI-om (indeksom tjelesne mase, od eng. body mass index), točnije, abdominalnim tipom pretilosti u onih koji boluju od OA. Koncentracija leptina u sinovijalnoj tekućini može biti povišena čak do jedanaest puta naspram zdravih zglobova, a ta količina je usko povezana s težinom slike OA i razinom

citokina i MMP-a. Zbog ovih saznanja leptin bi mogao poslužiti kao biološki biljeg (biomarker) za kvantitativnu detekciju OA u nesimptomatskih bolesnika (66).

### **5.6.2 Adiponektin**

Adiponektin isto ima mogućnost potenciranja upale poticanjem lučenja molekula poput IL-6, IL-8, MMP-e, VEGF-a (čimbenik rasta vaskularnih endotelijalnih stanica, od eng. vaskular endothelial growth factor), kemokine itd. U OA zahvaćenoj hrskavici povećane su vrijednosti dvije vrste receptora na koje se veže adiponektin. Unatoč ovim saznanjima, novija istraživanja se više koncentriraju na protuupalna svojstva adiponektina. On također potiče otpuštanje protuupalnih medijatora poput IL-10 i IL-1Ra u hondrocitima i makrofagima koji su infiltrirali tkivo. Adiponektin također ima sposobnost mijenjanja svojstava makrofaga, tako da njihov fenotip iz upalnog prelazi u protuupalni. Eksperimentima na miševima koji ne mogu sintetizirati adiponektin i boluju od OA, pokazalo se da je infiltracija tkiva makrofagima koji luče upalne citokine značajno veća nego u normalnih miševa koji boluju od OA (67). Važnost adiponektina također se proučava i na kliničkim istraživanjima gdje je utvrđeno da je razina adipokina u plazmi oboljelih od OA u negativno proporcionalnom odnosu s BMI-om, te su općenito niže kod osoba s OA naspram zdravih. Smanjena količina adiponektina u serumu se također stavlja u vezu s težinom kliničke slike bolesnika. Omjer leptin:adiponektin u sinovijalnoj tekućini razmatra se kao moguća prediktivna vrijednost za razinu boli u zglobu, što je vrijednost tog omjera niža, to je bol manja (68).

### **5.6.3. Rezistin**

Rezistin uglavnom stvara masno thivo u blizini zgloba te u manjoj razini osteoblasti i osteoklasti te stanice SM. Primarno djelovanje rezistina vidi se na hondrocitima gdje on inducira stvaranje MMP-a, ADAMTS-a, TNF- $\alpha$ , IL-8 i raznih prostaglandina. Primijećeno je u

eksperimentima da miševi koji ne mogu sintetizirati leptin imaju povišene vrijednosti rezistina iz čega proizlazi zaključak da je rezistin reguliran koncentracijom leptina. Također ga možemo naći u sinovijalnoj tekućini, a njegova koncentracija je povezana s BMI-om i koncentracijom drugih citokina (69).

## **6. Biološki biljezi (biomarkeri)**

Do sada glavni kriteriji za postavljanje dijagnoze OA su radiološka i klinička slika. Na radiološkoj slici možemo vidjeti suženje zglobnog prostora, sklerozaciju subhondralne kosti te u njoj ciste i osteofite. U kliničkoj slici prevladava bol i postepen gubitak funkcije zahvaćenog zgloba. Nažalost, rendgenska slika ima svojih mana i nedostataka i zbog toga su se u novije vrijeme počele razvijati nove alternativne metode kojima bi se bolje moglo dijagnosticirati i pratiti progresija bolesti. Riječ je o biološkim biljezima (biomarkerima) čije mjerenje nam može indicirati ili normalne biološke procese ili patološka zbivanja ili pomoći u evaluaciji terapije. Do sada se pouzdanim slikovnim biljegom pokazala magnetna rezonanca. Ovom slikovnom metodom možemo procijeniti volumen i debljinu zahvaćene hrskavice. No, MRI nije toliko široko rasprostranjen u cijelom svijetu, pretraga puno košta i čitanje slike ovisi u velikoj mjeri o iskustvu liječnika. Danas se pokušavaju otkriti biomakeri koji bi nam mogli vjerno dati uvid u dinamiku OA, a da ih možemo dobiti iz krvi, urina ili sinovijalne tekućine. Biomarkeri mogu biti molekule koje oštećuju zglob ili su rezultat oštećenja zgloba ili oboje (70). Slikovnim metodama možemo dijagnosticirati bolest kada dođe do ireverzibilnih oštećenja, a biomarkerima se bolest želi prepoznati prije destrukcije zgloba. Da bi neki biomarker ušao u široku uporabu on mora biti pouzdan, metoda uzimanja uzorka mora biti jednostavna i reproducibilna, te mora imati kliničko značenje. Unatoč velikom broju istraživanja, za OA nijedan biomarker nije zadovoljio kriterije te se nije počeo koristiti u

dijagnozi. Zasada su najbolji kandidati strukturne molekule ili fragmenti hrskavice, kosti ili sinovijalne membrane . To mogu biti molekule koje nastaju zbog degeneracije tkiva ili sinteze novog tkiva. Biomarkeri koji su povezani s metabolizmom kolagena su: CTX-II (od eng. C-terminal telopeptide of collagen type II),  $\alpha$ -CTX-II (od eng. type II collagen  $\alpha$  chain collagenase neoepitope II), PIINP (od eng. type II collagen propeptides). Biomarkeri koji nastaju kao produkt agregata su: fragmenti staničnog matriksa, keratin sulfat. Ne-kolageni proteini koji mogu poslužiti kao biomarkeri su: COMP (od eng. cartilage oligomeric matrix proteins), fibulin, MMP itd. Biomarkeri koji sudjeluju u drugim procesima: IL-1 $\beta$ , IL-16, COX-2, adipokini (leptin, adiponektin, visafatin), urična kiselina itd. Do sada poznati biomarkeri za OA mogu se klasificirati u pet skupina: dijagnostički, prognostički, oni koji prate učinkovitost terapije, istraživački i biomarkeri opterećenja (70). S dijagnostičkim biomarkerima možemo razlikovati zdravu populaciju od oboljele, te možemo predvidjeti nastanak bolesti u asimptomatskih osoba. Biomarkeri opterećenja nam govore u kojem stadiju je bolest i koja je težina bolesti u simptomatskih bolesnika. Biomarkeri prognoze nagovještaju pojavu bolesti u zdravih osoba i iz njih možemo saznati stanje trenutne bolesti i progresiju kod oboljelih. Biomarkeri koji opisuju učinkovitost terapije koriste se u istraživanjima kod ispitivanja kratkoročnih i dugoročnih učinaka farmakološke terapije. U zadnju skupinu, istraživačkih biomarkera, ubrajamo sve one biomarkere koje ne možemo svrstati niti u jednu drugu skupinu ili nema dovoljno podataka o njima. Ovo područje još uvijek nije dovoljno istraženo i postoji potreba za novim informacijama. Trenutno se biomarkeri najviše koriste u farmakološkim istraživanjima, ali nijedan nije još ušao u kliničku uporabu (70).

## 7. Rasprava

OA je bolest koja sve više opterećuje današnje stanovništvo i znatno smanjuje razinu kvalitete života oboljelih. Otkrivanje i razumijevanje točne patogeneze i svih mehanizama destrukcije zgloba je od ključne važnosti, ne samo zbog liječenja bolesti i smanjenja simptoma već zbog otkrivanja novih mogućnosti terapije. Također je pažnja istraživanja sve više usmjerena na upalnu komponentu OA te je upravo tu prepoznat veliki potencijal za zaustavljanje bolesti. Današnja moderna terapija zasniva se na smanjenju učinaka nekih od upalnih čimbenika. Glavni čimbenici koji se žele suprimirati su IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , no zbog velike mreže međustaničnih interakcija moguće je da će u budućnosti neki drugi element upale biti glavna meta u pokušaju izliječenja. Iako su ovi moderni lijekovi još u razvoju i nisu u širokoj primjeni, njihov cilj je samo zaustaviti daljnu progresiju bolesti, no nažalost jednom kad se zglobne strukture unište, šteta je ireverzibilna.

Uz potpuno poznavanje patofizioloških mehanizama nastanka OA bit će moguće otkrivanje OA prije trajnog oštećenja zgloba, što je zapravo glavni cilj svih istraživanja u ovom području. Iako današnji biomarkeri još nisu dovoljno pouzdani, poticanje istraživanja bi moglo dovesti do otkrića koje omogućiti ranu dijagnozu.

Iako postoji puno čimbenika koji utječu na bolest, jedan koji je ponajviše pod našim utjecajem je tjelesna masa. Kao što je već opisano, njen utjecaj nije samo u vidu mehaničkog opterećenja zglobova već potiče i upalnu komponentu OA. Smanjenje tjelesne mase i promjene životnih navika, osim što općenito ima povoljne utjecaje na zdravlje, smanjuje rizik od oboljenja od OA.

## **8. Zaključak**

OA je jedna vrlo kompleksna bolest čiji patofiziološki mehanizam nastanka još nije u potpunosti otkriven. Velik pomak je napravljen u vidu shvaćanja upalne komponente bolesti, što donedavno nije bio slučaj. Iako se vode rasprave oko toga što je glavni okidač bolesti, mehaničko opterećenje, ozljede, starenje, upalne promjene ili nešto drugo, OA je prihvaćena kao skup svih navedenih uzroka koji na kraju rezultiraju degeneracijom zgloba. Svakim danom se otkrivaju novi rizični čimbenici i novi mehanizmi koji doprinose shvaćanju ove bolesti, a glavni cilj je s tim znanjem, ne samo zaustaviti daljnu progresiju, već i predvidjeti nastanak bolesti i omogućiti izliječenje u najranijim fazama bolesti.

## 9. Sažetak

OA je najčešći oblik artritisa i jedan od glavnih uzroka boli i smanjene pokretljivosti pogotovo u starijoj populaciji. OA je rezultat složenog procesa abnormalnog remodeliranja zglobnih struktura kojoj posreduje i veliki broj upalnih medijatora. Velik je broj rizičnih čimbenika, poput dobi, spola, pretilosti, prethodne ozljede zgloba, genetske predispozicije, mehaničkih čimbenika kao što je nekongruentnost zgloba.

Svi zglobovi koji su zahvaćeni s OA, neovisno o mehanizmu, pokazuju slične promjene poput degeneracije hrskavice, zadebljanja subhondralne kosti, formiranja osteofita, upale sinovijalne membrane, degeneracije ligamenata, a u koljenu i degeneracije meniska, hipertrofije zglobne kapsule.

Zglobna hrskavica igra ključnu ulogu u patogenezi i progresiji OA, a na njoj se prvo uočavaju oštećenja. Promjene koje se javljaju na kostima rezultat su njene dinamičke adaptacije na biomehaničke sile i učinke solubilnih čimbenika koji se nalaze unutar zgloba zahvaćenog s OA. Sinovijalna membrana i sinovijalna tekućina prožete su upalnim stanicama i zbog toga gube svoju sposobnost zaštite zgloba. Citokini su ključni u patogenezi OA, a najviše je istražena uloga IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-15, IL-17 i adipokina.

## 10. Summary

OA is the most common form of arthritis and one of the main causes of pain in elder population. OA is the result of a complex process of abnormal remodelling of the articular structures. There are many risk factors such as: age, gender, obesity, injury, genetics, joint malalignment.

All joints that are affected with OA, regardless of the mechanism, show similar pathological changes: cartilage degeneration, thickening of the subchondral bone, osteophytes formation, synovial membrane inflammation, degeneration of the ligaments and menisci in the knee and joint capsule hypertrophy.

The articular cartilage plays a major role in the pathogenesis and progression of OA and it is the first structure in which changes can be detected. Changes on the bone are the result of its dynamic adaptation to biomechanical forces and effects of soluble inflammatory mediators induced in OA affected joints. Synovial membrane and the synovial fluid are also infiltrated with inflammatory cells which results in the loss of its protective properties.

Cytokines that are crucial in the pathogenesis of OA are IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-15, IL-17 and adipokines.

## 11. Literatura

1. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185-99.
2. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: New Insights. Part 1: The Disease and Its Risk Factors. *Ann Intern Med*. 2000; 133:635-46.
3. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1697-707.
4. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Louglin J, Hart D: Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ* 1997; 312:940-43.
5. Sandell LJ: Etiology of osteoarthritis: genetics and synovial joint development. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8:77-89
6. Tsezou A. Osteoarthritis year in review 2014: genetics and genomics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:2017-24.
7. Kannu P, Bateman JF, Belluoccio D, Fosang AJ, Savarirayan R. Employing molecular genetics of chondrodysplasias to inform the study of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009, 60:325-334.
8. Allen KD, Griffin TM, Rodriguez RM, Wetsel WC, Kraus VB, Huebner JL, Boyd LM, Setton LA: Decreased physical function and increased pain sensitivity in mice deficient for type IX collagen. *Arthritis Rheum*. 2009, 60:2684-93.
9. Martín-Millán M, Castañeda S. Estrogens, osteoarthritis and inflammation. *Joint Bone Spine*. 2013;80:368-73.

10. Nevitt MC, Felson DT. Sex hormones and the risk of osteoarthritis in women: epidemiological evidence. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55:673-76.
11. Sniekers YH, Weinans H, Bierma-Zeinstra SM, van Leeuwen JP, van Osch GJ. Animal models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment - a systematic approach. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:533-41.
12. Ma HL, Blanchet TJ, Peluso D, et al. Osteoarthritis severity is sex dependent in a surgical mouse model. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:695-700.
13. Oestergaard S, Sondergaard BC, Hoegh-Andersen P, et al. Effects of ovariectomy and estrogen therapy on type II collagen degradation and structural integrity of articular cartilage in rats: implications of the time of initiation. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2441-51.
14. Morisset S, Patry C, Lora M, et al. Regulation of cyclooxygenase-2 expression in bovine chondrocytes in culture by interleukin 1alpha, tumor necrosis factor alpha, glucocorticoids, and 17beta-estradiol. *J Rheumatol.* 1998;25: 1146-53.
15. Tinti L, Niccolini S, Lamboglia A, et al. Raloxifene protects cultured human chondrocytes from IL-1beta-induced damage: a biochemical and morphological study. *Eur J Pharmacol.* 2011;670:67-73.
16. Tsai CL, Liu TK. Estradiol-induced knee osteoarthrosis in ovariectomized rabbits. *Clin Orthop Relat Res.* 1993:295-302.
17. Richette P, Dumontier MF, Francois M, et al. Dual effects of 17beta-oestradiol on interleukin 1beta-induced proteoglycan degradation in chondrocytes. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:191-9.

18. Spector TD, Nandra D, Hart DJ, et al. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women?: the Chingford Study. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:432-4.
19. Kou XX, Wu YW, Ding Y, et al. 17beta-estradiol aggravates temporo-mandibular joint inflammation through the NF-kappaB pathway in ovariectomized rats. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1888-97.
20. Roos H, Adalberth T, Dahlberg L, et al. Osteoarthritis of the knee after injury to the anterior cruciate ligament or meniscus: the influence of time and age. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3:261-67.
21. Bukhari M, Lunt M, Barton A, et al. Increasing age at symptom onset is associated with worse radiological damage at presentation in patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:389-93.
22. Aigner T, Hemmel M, Neureiter D, et al. Apoptotic cell death is not a widespread phenomenon in normal aging and osteoarthritis human articular knee cartilage: a study of proliferation, programmed cell death (apoptosis), and viability of chondrocytes in normal and osteoarthritic human knee cartilage. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1304-12.
23. Martin JA, Ellerbroek SM, Buckwalter JA. Age-related decline in chondrocyte response to insulinlike growth factor-I: the role of growth factor binding proteins. *J Orthop Res.* 1997;15:491-98.
24. Vignon E, Arlot M, Patricot LM, et al. The cell density of human femoral head cartilage. *Clin Orthop.* 1976;121:303-8.
25. Hudelmaier M, Glaser C, Hohe J, et al. Age-related changes in the morphology and deformational behavior of knee joint cartilage. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2556-61.

26. Shane Anderson A, Loeser RF: Why is osteoarthritis an age-related disease? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010, 24:15-26.
27. Verzijl N, Bank RA, TeKoppele JM, et al. AGEing and osteoarthritis: a different perspective. Curr Opin Rheumatol. 2003;15:616–22.
28. Buckwalter JA, Roughley PJ, Rosenberg LC. Age-related changes in cartilage proteoglycans: quantitative electron microscopic studies. Microsc Res Tech. 1994;28:398-408.
29. Studer R, Jaffurs D, Stefanovic-Racic M, et al. Nitric oxide in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 1999;7:377-79.
30. Jallali N, Ridha H, Thrasivoulou C, et al. Vulnerability to ROS-induced cell death in ageing articular cartilage: the role of antioxidant enzyme activity. Osteoarthritis Cartilage. 2005;13:614-22.
31. Del Carlo M Jr, Loeser RF. Increased oxidative stress with aging reduces chondrocyte survival: Correlation with intracellular glutathione levels. Arthritis Rheum. 2003;48:3419-30.
32. Davies CM, Guilak F, Weinberg JB, et al. Reactive nitrogen and oxygen species in interleukin-1- mediated DNA damage associated with osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16:624-30.
33. Nelson KK, Melendez JA. Mitochondrial redox control of matrix metalloproteinases. Free Radic Biol Med. 2004;37:768–84.
34. Mooney RA, Sampson ER, Lerea J, Rosier RN, Zuscik MJ. High-fat diet accelerates progression of osteoarthritis after meniscal/ligamentous injury. Arthritis Res Ther 2011,13:R198.

35. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford study. *The Journal of Rheumatology*. 1995;22:1118-23.
36. Lieberthal J, Sambamurthy N, Scanzello CR. Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23:1825-34.
37. Sward P, Frobell R, Englund M, Roos H, Struglics A. Cartilage and bone markers and inflammatory cytokines are increased in synovial fluid in the acute phase of knee injury (hemarthrosis)--a cross-sectional analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20:1302-8.
38. van Meegeren ME, Roosendaal G, Jansen NW, Wenting MJ, van Wesel AC, van Roon JA, et al. IL-4 alone and in combination with IL-10 protects against blood-induced cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20:764-72.
39. Bondeson J, Blom AB, Wainwright S, Hughes C, Caterson B, van den Berg WB. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:647-57.
40. Haslauer CM, Elsaid KA, Fleming BC, Proffen BL, Johnson VM, Murray MM. Loss of extracellular matrix from articular cartilage is mediated by the synovium and ligament after anterior cruciate ligament injury. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21:1950-7.
41. Glasson SS, Askew R, Sheppard B, Carito B, Blanchet T, Ma HL, et al. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature*. 2005;434:644-8.

42. Geurts J, van den Brand BT, Wolf A, Abdollahi-Roodsaz S, Arntz OJ, Kracht M, et al. Toll-like receptor 4 signalling is specifically TGF-beta-activated kinase 1 independent in synovial fibroblasts. *Rheumatology (Oxford)*. 2011
43. Yammani RR, Carlson CS, Bresnick AR, Loeser RF. Increase in production of matrix metalloproteinase 13 by human articular chondrocytes due to stimulation with S100A4: Role of the receptor for advanced glycation end products. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:2901-11.
44. Blanco FJ, Rego I, Ruiz-Romero C. The role of mitochondria in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7:161–9.
45. Musacchio E, Ramonda R, Perissinotto E, Sartori L, Hirsch R, Punzi L, et al. The impact of knee and hip chondrocalcinosis on disability in older people: the ProVA Study from northeastern Italy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1937-43
46. Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS, Terkeltaub R. TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation. *J Immunol*. 2005;174:5016-23.
47. Li G, Yin J, Gao J, Cheng TS, Pavlos NJ, Zhang C, Zheng MH. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:223.
48. Pan J, Zhou X, Li W, Novotny JE, Doty SB, Wang L: In situ measurement of transport between subchondral bone and articular cartilage. *J Orthop Res* 2009;27:1347-52.
49. Zhao J, Li X, Bolbos RI, Link TM, Majumdar S: Longitudinal assessment of bone marrow edema-like lesions and cartilage degeneration in osteoarthritis using 3 T MR T1rho quantification. *Skeletal Radiol* 2010;39:523-31.

50. Mooney RA, Sampson ER, Lerea J, Rosier RN, Zuscik MJ: High-fat diet accelerates progression of osteoarthritis after meniscal/ligamentous injury. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R198.
51. Englund M, Guermazi A, Gale D, Hunter DJ, Aliabadi P, Clancy M, et al. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons. *N Engl J Med*. 2008;359:1108-15.
52. Englund M, Guermazi A, Roemer FW, Aliabadi P, Yang M, Lewis CE, et al. Meniscal tear in knees without surgery and the development of radiographic osteoarthritis among middle-aged and elderly persons: The Multicenter Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 2009;60:831-9.
53. Hill CL, Seo GS, Gale D, Totterman S, Gale ME, Felson DT. Cruciate ligament integrity in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:794-9.
54. Barker SA, Bayyuk SH, Brimacombe JS, Hawkins CF, Stacey M. Fingerprinting the Hyaluronic Acid Component of Normal and Pathological Synovial Fluids. *Clin Chim Acta*. 1963;8:902-9.
55. Scanzello CR, McKeon B, Swaim BH, DiCarlo E, Asomugha EU, Kanda V, et al. Synovial inflammation in patients undergoing arthroscopic meniscectomy: molecular characterization and relationship to symptoms. *Arthritis Rheum*. 2011;63:391-400.
56. Abdollahi-Roodsaz S, Joosten LA, Koenders MI, Devesa I, Roelofs MF, Radstake TR, et al. Stimulation of TLR2 and TLR4 differentially skews the balance of T cells in a mouse model of arthritis. *J Clin Invest*. 2008;118:205-16.
57. Wojdasiewicz P, Poniatowski LA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:561459.

58. Mengshol JA, Vincenti MP, Coon CI, Barchowsky A, Brinckerhoff CE. Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expression in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor kappaB: differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3. *Arthritis Rheum.* 2000;43:801–811.
59. Tang W, Lu Y, Tian QY, et al. The growth factor progranulin binds to tnf receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice. *Science.* 2011;332:478–84.
60. Sui Y, Lee JH, DiMicco MA et al. Mechanical injury potentiates proteoglycan catabolism induced by interleukin-6 with soluble interleukin-6 receptor and tumor necrosis factor  $\alpha$  in immature bovine and adult human articular cartilage. *Arthritis Rheum.* 2009;6:2985–96.
61. deHooge ASK, van de Loo FA, Bennink MB, Arntz OJ, de Hooge P, van den Berg WB. Male IL-6 gene knock out mice developed more advanced osteoarthritis upon aging. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13:66-73.
62. Sun JM, Sun LZ, Liu J, Su BH, Shi L. Serum interleukin-15 levels are associated with severity of pain in patients with knee osteoarthritis. *Dis Markers.* 2013;35:203-6.
63. Han L, Lee HS, Yoon JH et al. Association of IL-17A and IL-17F single nucleotide polymorphisms with susceptibility to osteoarthritis in a Korean population. *Gene.* 2014;533:119-22.
64. TGriffin TM, Hebner JL, Kraus VB, Guilak F. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2935-44.
65. Zhao X, Dong Y, Zhang J, et al. Leptin changes differentiation fate and induces senescence in chondrogenic progenitor cells. *Cell Death Dis.* 2016;7:e2188.

66. Ku JH, Lee CK, Joo BS, et al. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:1431-35.
67. Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *J Biol Chem*. 2010;285:6153-6160.
68. Huebner JL, Landerman LR, Somers TJ, et al. Exploratory secondary analyses of a cognitive-behavioral intervention for knee osteoarthritis demonstrate reduction in biomarkers of adipocyte inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:1528-34.
69. Poonpet T, Honsawek S. Adipokines: biomarkers for osteoarthritis?. *World J Orthop*. 2014;5:319-27.
70. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1756-63.

## **12. Životopis**

Leo Gulan rođen je u Rijeci 20. lipnja 1993.godine. Pohađao je Osnovnu školu „Fran Franković“, te po njenom završetku 2008. godine upisuje opći smjer Gimnazije „Andrija Mohorovičić“ u Rijeci. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje 2012. godine. Tijekom studija bio je demonstrator na Katedri za anatomiju, a aktivno je sudjelovao na više znanstvenih skupova u zemlji i inozemstvu.