

Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinička bolnica Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split

PATOFIZIOLOGIJA OSTEOARTRITISA PATOPHYSIOLOGY OF OSTEOARTHRITIS

Tonko Vlak

Sažetak

Osteoarthritis (OA) je kronična, polagano progredirajuća bolest zglobne hrskavice i okolozglobnih struktura, koju karakterizira postepen nastanak zglobne boli, ukočenosti zgloba i ograničenost pokreta.

Muskuloskeletne bolesti su jedan od vodećih medicinskih, socijalnih i ekonomskih problema današnjice, a upravo je OA najučestalija među njima, karakteristična po svojoj incidenciji i utjecaju na promjenu kvalitete življenja.

Zbog toga u reumatologiji postoji veliki interes za sve aspekte te bolesti, a poglavito za patofiziologiju OA. Namjera ovog članka je bila da sagleda najvažnije aspekte patofiziološkog događanja u zglobovima, jer poznavanje patofiziologije nam omogućava ispravno promišljanje terapijskih postupaka i farmakoterapije OA, usmjerenih na prevenciju, smanjenje simptoma i liječenje posljedica OA.

Ključne riječi

osteoarthritis, patofiziologija

Summary

Osteoarthritis (OA) is slowly evolving disease of articular cartilage degeneration characterized by the gradual development of joint pain, stiffness and limitation of motion.

Musculoskeletal diseases are growing medical, social and economic problem. OA among them takes leading position with incidence, morbidity and poor quality of life.

In the last few decades there is increasing interest for better knowledge of all aspects of the disease, especially with regard to its pathophysiology. This paper focuses the recent aspects of pathophysiology of OA, because knowledge of pathophysiology means the challenge for the clinician to find a way to best prevent articular cartilage degradation, preserve joint function, treat joint pain and treat concurrent inflammation.

Key words

osteoarthritis, pathophysiology

Uvod

Epidemiološki podaci, kao i oni o socio-ekonomskom značenju osteoartritisa (OA), nametnuli su potrebu za što boljim i preciznijim poznavanjem patofizioloških procesa u nastanku ove najraširenije reumatske bolesti današnjice.

Budući da u patofiziologiji ove bolesti postoji velik broj faktora koji uvjetuju njen nastanak, njihovo poznavanje i spoznaja o mehanizmima nastanka promjena na zglobnim strukturama, pomaže i u promišljanjima terapijskih postupaka za liječenje OA. Pri tome, na neke od rečenih faktora neće biti moguće utjecati, ali će neki od njih sigurno biti bolje kontrolirani, što su spoznaje o patofiziološkim događanjima u zglobovima i okolozglobnim strukturama bolje razjašnjene. Uostalom, na kraju ovog

članka ćemo upravo temeljem spoznaja o patofiziološkim procesima moći reći da su nam one omogućile ispravno usmjerenje u terapijskim postupcima, a farmaceutskoj industriji poslužile kao smjernica za sintezu brojnih lijekova, koji se koriste u farmakoterapiji (liječenju) OA.

Poznavanje patofizioloških događanja u OA objašnjava nam prirodu bolesti te neke nesrazmjere između nastalih promjena u zglobovima, kliničkog (ne)manifestiranja i pojave simptoma bolesti. Evidentno je da u patofiziologiji OA sudjeluje više faktora, koje je nemoguće simultano opisati, pa će učinak mehaničkih, enzimskih i bioloških učinaka na zglobnu hrskavicu i okolozglobne strukture u OA biti opisane pojedinačno.

Zglobna hrskavica

Nakon početnih oštećenja zgloba i degenerativnih promjena na zglobnoj hrskavici, bolest vrlo često asimptomatski napreduje, tako da su promjene na zglobnim strukturama nedvojbeno dokazane (artroskopski uočene uznapredovale degenerativne promjene zglobne hrskavice ili radiološki verificirano suženje zglobnog prostora uz nastanak osteofita) iako kod bolesnika ne postoje kliničke manifestacije.

Kao i kod ostalih reumatskih bolesti, tako i kod OA su vodeći simptomi bol i ispad funkcije. Često ostajemo iznenađeni, kada kod evidentno nastalih promjena na zglobu, bolesnik ipak ne trpi bol. To se javlja zbog toga što zglobna hrskavica nema svoju inervaciju već bolovi nastupe tek kada dođe do potpunog gubitka pokrovne hrskavice u nekim arealima zgloba ili kod difuznih oštećenja. Tada dolazi do involviranosti koštanih ili okolozglobnih struktura u patološko događanje, a kako i pokosnica i okolozglobne meke česti imaju bogatu mrežu osjetljivih vlakana, tek tada se pojavi bolnost u zglobu. Dakle, ne čudi da se značajno, pa i ireverzibilno oštećenje zglobne hrskavice, može dogoditi prije nego se pojavio klinički prepoznatljiv sinovitis i bol u zglobu.

Bolest nedvojbeno najčešće započinje na zglobnoj hrskavici, a njene strukturne i biokemijske promjene su upravo proporcionalne veličini i jakosti simptoma bolesti, ali nikada nije isključena ni mogućnost da bolest počne zbog promjena i u priležećoj kosti, sinoviji ili drugim okolozglobnim mekim tkivima. Posljedica toga i jesu promjene koje se vide na radiološkim prikazima, kada još nema kliničkih simptoma: subhondralna sklerozacija kosti te subhondralne cistične formacije u kosti (prate stupanj oštećenosti i nestajanja zglobne hrskavice). Dok sklerozacija priležeće kosti nastaje sukladno Wolfovom zakonu o remodeliranju kosti, dotle su cistične promjene posljedica prenošenja unutar zglobnog pritiska na subhondralnu kost, koji i određuje njihovu veličinu. Najčešće, upravo aktivni enzimski i biokemijski produkti ovih događanja na zglobnoj hrskavici i priležećoj kosti, dovode do (prvo akutnog, a potom i kroničnog) upalnog odgovora sinovije. Prepoznavanje tih elemenata i slijed biokemijskih događanja u zglobnim strukturama znači dobru podlogu za sprječavanje istih i dobar terapijski učinak.

Promjene koje zahvaćaju zglobove kod OA, bez obzira na to o kojem se zglobu radi, vrlo su slične. Ovisno o lokalizaciji zgloba, inicijalna događanja mogu biti različita (npr. statička opterećenja nosivih zglobova, traumatska događanja na zglobovima ruku i sl.), a i biokemijske promjene u svakom zglobu su vrlo slične i uvijek zahvaćaju dvije najvažnije komponente: proteoglikan i kolagen tip II. Kod zdrave i očuvane hrskavice, njene stanice proizvode veliki i proteoglikanima bogati matriks (osnovu), koji zajedno s vlaknastom

mrežom čini čvrsto, ali elastično tkivo, što je u stanju odoljeti ponavljanim mehaničkim opterećenjima i pritisku.

Kod patoloških događanja, bez obzira na njihove uzroke, postoji progresivna prorijeđenost hrskavičnog proteoglikana, koja prati stupanj patološke promjene na zglobu, a kompenzatorno djelovanje hondrocita, kao aktivnih sudionika u popravljaju nastale štete, je moguće samo do određene razine oštećenja-razrijeđenosti proteoglikanske strukture. Kada ta razina nadiđe njihovu kompenzatornu mogućnost, dolazi do značajnog gubitka postojećeg hrskavičnog matriksa. Mehanizam fluktuacije, uključujući i biosintezu u hondrocitima te razgradnju u ekstracelularnom matriksu, moraju zato biti jako dobro koordinirani, tako da se sadržaj proteoglikana u ciljnim tkivima održava u stalnoj ravnoteži. Hondrociti su odgovorni za kontroliranje ovih događanja, a pokazuju veliku osjetljivost za sadržaj proteoglikana matriksa koji ih okružuje (13). Normalna fluktuacija u zdravoj hrskavici uključuje proteoglikanski rascjep u regiji blizu zone označene kao G1 i ona predstavlja najvažnije mjesto na kojem se oslobađa veliki fragment, koji sadrži glukozaminoglikan - noseći fragment, odvajajući ga od njegovog mjesta za agregaciju. O ovom segmentu će biti više govora kod objašnjenja enzimskih mehanizama oštećenja zglobne hrskavice.

Strukturalne promjene koje nastaju na proteoglikanskim makromolekulama dovode do opadanja sadržaja hijaluronske kiseline, dolazi do smanjenja veličine samih proteoglikanskih monomera i redukcije njihove agregacije u oštećenom dijelu zglobne hrskavice. Zajedno s oštećenom strukturom kolagena tipa II, promjene u proteoglikanskom sadržaju matriksa dovode do pogoršanja funkcionalnog statusa zglobne hrskavice. Iako sadržaj kolagena tipa II kod nastalog OA ostaje jednak, povišena hidracija hrskavice i nastale ultrastrukturalne kolagenskih vlakana dovode do značajnih promjena u strukturi kolagena. Pri tome se uočava i porast sadržaja kolagena tipa I u pericelularnom području, što sugerira i nastalu promjenu u metabolizmu samih hondrocita. Početne promjene strukture zglobne hrskavice kod ranog OA - bubrenje i hidracija zglobne hrskavice mogu se pripisati razgradnji kolagenskog okvira, koji onda dopušta daljnju hidraciju hrskavičnog matriksa. Sinteza proteoglikana, naročito onih bogatijih hondroitin sulfatom, raste na početku bolesti, jer su zaštitni mehanizmi obnove hrskavice uništeni te nastaje sveukupna proteoglikanska razgradnja gomilanja na monomerima. Daljnjom razgradnjom kolagenskog okvira i prorijeđenjem proteina matriksa, pojavljuju se daljnje strukturalne promjene, što se onda očituje kao ljuštenje pokrova zglobne hrskavice, fibrilacija zglobne hrskavice i konačno - nastanak pukotina (fisura).

Mehanički faktori u patofiziologiji

Sve ove navedene promjene čine oštećenu zglobnu hrskavicu manje otpornom na pritisak ili mehanički stres te na zahvaćenom području vrlo brzo dolazi do gubitka hrskavičnog pokrova. Taj gubitak se kod OA događa ne samo zbog mehaničkih razloga, nego je jako bitno spoznati i onaj enzimima uvjetovan dio nastanka bolesti, budući da postoji uzajamno djelovanje u smjeru nastanka OA.

S biomehaničkog aspekta, hrskavica je nosivi materijal, podlozan i otporan ponavljajućim impulzivnim opterećenjima i pokretima. Ona ima ograničenu regenerativnu sposobnost, koja omogućava da usprkos mikro-oštećenjima nema ispada funkcije. Kada se to gleda s praktičnog gledišta, ljudski organizam napravi oko 3 milijuna koraka godišnje, što znači da ljudska zglobna hrskavica na nosivim zglobovima izdrži više od 100 milijuna ciklusa opterećenja tijekom života. Kod tako velikih i opetovanih opterećenja, jasno je da i vrlo mala promjena u biomehaničkim odnosima u zglobu može imati veliki učinak na trajanje hrskavične strukture. Mišićno-koštana tkiva se i inače pridržavaju Wolfvogovog zakona, tako da njihov oblik i struktura bivaju prilagođeni izdržavanju velikih mehaničkih zahtjeva. Iako je ovaj zakon izvorno bio usmjeren samo na kost, prihvaćeno je da ga se pridržavaju i zglobne hrskavice. Snaga i struktura zglobnih ploština mijenjaju se s povećanim lokalnim mehaničkim stresom. Pri tome postoji visoko značajna korelacija između gubitka čvrstoće hrskavice i sadržaja glukozaminoglikana s oštećenjem na kolagenskom okviru (Kempson 1979.). Brojne su studije koje su pokazale da značaj mehaničkog opterećenja (tjelesna masa) i starenja dovode do ubrzanog oštećenja zglobne hrskavice (Kempson 1979., Weightman 1976.), a i porast mehaničkog stresa rezultira promjenama u priležećoj kosti, što se manifestira kao lokalizirana promjena konture ili veće oštećenje subhondralne kosti, sukladno Wolfvogovom zakonu. Zanimljivi su kompenzatorni mehanizmi koštanog tkiva kod postojećeg oštećenja zglobne hrskavice, kada dolazi do rasta perifernih osteofita (znak prilagodbe kosti promijenjenom mehaničkom opterećenju) te lokalizirana trabe-

Biokemijski (enzimski) faktori u patofiziologiji

Kao i u većini biokemijskih događanja u živom organizmu, tako i kod OA postoji karakteristični kaskadni mehanizam događanja, koji dovodi do vrlo pravilnog aktiviranja pojedinih enzimskih skupina u novonastalim prilikama u zglobu. I dok je sinovija najvažniji izvor za bolest karakterističnih enzima kod reumatoidnog artritisa, u patofiziološkom slijedu događaja kod OA, hondrociti su ti koji se pojavljuju u ulozi najznačajnijeg faktora produkcije aktivnih enzimskih komponenti, odgovornih za bolest. Pri tome svi aktivirani enzimski faktori postaju, na specifičan način, odgovorni u kataboličkom procesu oštećenja hrskavičnog matriksa.

kularna hipertrofija na mjestima pojačanog opterećenja (Radin i sur 1984.). Poznavajući gornje patofiziološke mehanizme, očekivalo se da će do naprednijih degenerativnih promjena dolaziti na mjestu nastanka fisura zglobne hrskavice, ali se pokazalo da i kod mlađih, OA-om neoštećenih zglobova postoje fibrilacije i na neopterećenim područjima zgloba (Goodfellow i Bullough 1967., Waugh 1980.).

Zglobna hrskavica pokazuje još jednu osobinu u svezi mehaničkog opterećenja i patofizioloških promjena: pokazalo se da su mehanička opterećenja manje izražena kod linearnih nego kod miješanja klizajućih i rotirajućih pokreta. Naime, pokazalo se da postoji sposobnost prilagođavanja hrskavične strukture odolijevanju dominantnim opterećenjima, tako da se kolagenska vlakna svojom orijentacijom u hrskavici lakše prilagođavaju pokretima u kliznom i kutnom zglobu, nego u kliznom i rotirajućem zglobu, kada sile smicanja mogu djelovati preko njihove orijentacije i razdvojiti snopove kolagenih vlakana. Zbog toga manje oštećenja tijekom višegodišnje upotrebe nastaje na gležnju nego na zglobu kuka (Goodfellow i Bullough 1967.).

Ovakve karakteristike biomehaničkih promjena su vrlo bitne za nastanak OA. Prilikom nastanka oštećenja zglobne hrskavice, mjesto lokalnog omekšavanja i fibrilacije zglobne hrskavice ne nosi svoj uobičajeni udio zglobne snage kod pokrivanja drugim zglobnim tijelom - dodirnim područjem. To je razlog što dolazi do povećanja opterećenja susjednih područja zglobne hrskavice, a pri velikim pokretima zglobova, koji nose opterećeno dodirno područje, preko omekšanih zona mogu dovesti do širenja takvog omekšanog dijela hrskavice, dovodeći do razgradnje kataboličkim djelovanjem brojnih enzima, aktiviranih na mjestu najvećeg opterećenja i oštećenja. Sličnu hipotezu (Swann i Seedhom 1985.), da se oštećenje odnosi na povremenu preopterećenost hrskavice, koja više nije prilagođena visokom riziku mehaničkog stresa i može biti uzrokom uznapredovalog OA, eksperimentalno su potvrdili na patelo-femoralnom zglobu.

Matriks metaloproteinaze (MMPs) pri tome imaju jednu od vodećih uloga u oštećenju hrskavične osnove zgloba, a jedna od njih - kolagenaza (MMP-1) se smatra odgovornom za razgradnju kolagenske mreže u osteoartrotski izmijenjenoj hrskavici. Utvrđeno je da se razina kolagenaze može smatrati proporcionalnom stupnju oštećenja zglobne hrskavice kod OA, kako u eksperimentalnim modelima, tako i kod ljudi. Neutralne metaloproteinaze matriksa (MMPs) su vjerojatno uključene u mnoge aspekte ekstracelularne razgradnje matriksa, a glavne MMPs se izlučuju stanicama u neaktiviranom, latentnom obliku. To zahtjeva njihovo aktiviranje u ekstracelular-

nom matriksu, što uključuje strukturalne preinake i proteolitski rascjep s redukcijom molekularne težine. Tako nastaje aktivni enzim, a aktiviranje se *in vitro* postiže tripsinom ili s aminofenil živinm acetatom (APMA). Oni pretvaraju proenzim u aktivni enzim ili kataliziraju proteinsku preraspodjelu, koja dovodi do autokatalitičkog rascjepa i samo-aktiviranja. Fiziološki mehanizam aktiviranja, nije u cijelosti utvrđen, ali se pretpostavlja da uključuje jednu metaloproteinazu, koja onda aktivira ostale, slično kao što je gelatinaza glavni aktivator pokolagenaze. Ostali tipovi proteinaze, kao što su plazminogen aktivator, mogu također katalizirati aktiviranje metaloproteinaze.

Osim aktiviranja, kontrola enzimskih aktivnosti se postiže i inhibiranjem metaloproteinaze, prirodnim enzimskim inhibitorima u tkivu (TIMP), kao što su TIMP 1-4, koji se vezuju za aktivne enzime i ireverzibilno ih onesposobljavaju. Uobičajeno je da postoji višak TIMPs-a u ekstracelularnom matriksu, tako da se aktivirani enzimi brzo inhibiraju. Njih proizvode stanice koje izlučuju proenzime i oni imaju selektivno djelovanje. Tako TIMP-3 inhibira agrekanaze (ADAM-TS4 i 5), koje nisu inhibirane od drugih TIMPs-a.

Na taj način je veličina lokalne aktivnosti proteinaza u matriksu pod čvrstom kontrolom, a može se regulirati na nekoliko načina: proizvodnja latentnih proenzima je raznolika, ovisno o okolnostima u tkivu; proizvodnja i raspoloživost raznih aktivatora proenzima može biti raznolika; proizvodnja specifičnih inhibitora može varirati.

Uloga citokina

Izuzetno važnu ulogu u patofiziološkim događanjima u OA imaju citokini, koje poznajemo iz sličnih aktivnosti kod upalnih reumatskih bolesti. Tu prvenstveno mislimo na interleukin (IL) -1 i tumor nekroza faktor (TNF) α , za koje se zna da oni ne samo da stimuliraju hondrocyte u procesu razgradnje matriksa, nego uzrokuju i inhibiciju proteinske sinteze. Tako imaju dvostruko djelovanje u razrjeđivanju sadržaja agrekana zglobne hrskavice. Ovi citokini induciraju i nastanak proteinaza (agrekanaza) ADAM-TS4 i ADAM-TS5 u hondrocytima. U nazočnosti IL-1 i TNF α , fragmenti agrekana oslobođeni iz hrskavice se još opsežnije razrađuju od onih, oslobođenih u prirodnoj fluktuaciji, a sveukupna količina razgrađenih agrekana se povećava i dovodi do povećanja proteolitičkih procesa u matriksu s rascjepom na nekoliko dodatnih mjesta unutar područja agrekana s pripojenim hondroitin sulfatom. Ovakav gubitak strukture prethodi oštećenju i gubitku fibrilarnog kolagenog matriksa. Sinergetičko djelovanje s IL-1 i TNF α imaju i ostali inflamatorni citokini, ako što su onkostatini M i IL-17, što dodatno pojačava proces oštećenja zglobne hrskavice u OA. Tu postoji i povratna sprega, jer su učinci IL-1 i TNF α stimulirani i pojačani upravo s IL-17 i onkostatinom M (IL-6) te fragmenima fibronektina, usprkos nasto-

Osim lokalnih, postoje i mehanizmi s općim djelovanjem, tako da su različiti oblici metaloproteinaza inhibirani i općim inhibitorima proteinaze u serumu, kao što je α -2 makroglobulin. Tako postoje mehanizmi sprječavanja proteinaza da uzrokuju raširenija oštećenja tkiva, kada izmaknu lokalnoj kontroli, što se može dogoditi u sklopu OA.

I čitav niz ostalih aktivnih enzima, koji sudjeluju u razgradnji oštećene zglobne hrskavice u OA, kao stromelizin (MMP-2) i gelatinaze (MMP-7 i MMP-9), koji su nedvojbeno identificirani kao važni proteolitički čimbenici (enzimi), u oštećenoj hrskavici kod OA pokazuju da su njihove razine uvijek u pozitivnoj korelaciji sa stupnjem oštećenja ljudske zglobne hrskavice.

Iako fiziološki mehanizmi, putem uravnoteženja inhibicije i aktivacije, kontroliraju biološku aktivnost MMPs, nije svaki put moguće tu ravnotežu uspostaviti. Koji su to endogeni i egzogeni faktori koji tu ravnotežu poremete možemo predmnijevati, poznavajući sve rizične faktore u patofiziologiji OA. Naime, u ljudskom organizmu postoje barem dva tkivna inhibitora MMP (TIMP-1 i TIMP-2) odgovornih za sprječavanje kataboličkog djelovanja na hrskavični matriks. U osteoartrotski izmijenjenoj hrskavici nedvojbeno postoji neuravnoteženost između sinteze TIMP i MMPs, pa relativna manjkavost učinka inhibitora pogoduje kataboličkom učinku MMP na razgradnju hrskavične osnove.

janju antiinflamatornim citokinima IL-4 i IL-13 da svojim inhibitornim djelovanjem spriječe nastali proces (Cleaver 2001.).

Pretpostavlja se da učinci citokina na ljudsku zglobnu hrskavicu u OA, čiji je tijek tipično polagan i progresivan, mogu nastati primarno iz opstrukcije sinteze agrekana, čak i prije nego zbog povećanja razgradnje matriksa.

Dakle, pokazalo se da IL-1 i TNF α imaju važne učinke na zglobnu hrskavicu, iako osjetljivost ljudske hrskavice na ove citokine opada s godinama. Njihov učinak na inhibiciju sinteze proteoglikana i stimulaciju razgradnje proteoglikanskog matriksa u tijeku OA je od velikog značaja za patofiziologiju bolesti, kada postoji sinergetičko djelovanje sa svim ostalim faktorima nastanka OA, uz nastanak jednog zatvorenog kruga, kada aktivacija jednih mehanizama dovodi do pojačanja aktivnosti drugih, a sve sa zajedničkim lošim učinkom na zglobnu hrskavicu i okolozglobne meke česti, karakteristične za OA.

I faktor rasta, IGF-1, ima značajnu ulogu u sintezi i katabolizmu zglobne hrskavice, odnosno u nastanku patoloških promjena kod poremećene homeostaze. On je jedan od glavnih medijatora rasta hrskavice, ali kao što može stimulirati sintezu proteoglikana, može i reduci-

rati omjer katabolizma proteoglikana. Iako ljudski zglobni hondrociti pokazuju pad u osjetljivosti na IGF-1 sa starenjem, njegova uloga u nastanku OA je nedvojbeno, poglavito u suradnji poremećenim djelovanjem ostalih

Životna dob kao faktor patofiziologije OA

Kada se gledaju izolirano, promjene koje nastaju sa starenjem na zglobnoj hrskavici, bitno su različite od onih karakterističnih za OA. One su različite od tipičnih promjena za OA, ali pružaju opravdanu sumnju da njihovo postojanje povećava i osjetljivost starije hrskavice na oštećenje koje izazivaju naprijed spominjani mehanički i enzimski faktori. Dob određuje i sastav ekstracelularnog matriksa, kao i distribuciju hondrocita te njihovu reakciju na vanjske faktore (citokini).

Hondrociti

Zonske promjene u distribuciji hondrocita, karakteristične za starenje, uočljivije su od samog smanjenja broja hondrocita, tako da se njihov broj u površinskim slojevima smanjuje, u odnosu na porast u celularnom sadržaju dubljih slojeva.

Ekstracelularni matriks

Sa starenjem nastaje i pad u hidraciji matriksa s odgovarajućim porastom u kompresivnoj ukočenosti

Zaključak

Nedvojbeno je da u patofiziologiji OA postoji velik broj faktora koji uvjetuju njen nastanak. Njihovo poznavanje i spoznaja o mehanizmima nastanka promjena na zglobnim strukturama, pomaže i u promišljanjima terapijskih postupaka za liječenje OA. Pri tome, na neke od rečenih faktora neće biti moguće utjecati, ali će neki od njih sigurno biti bolje kontrolirani, što su već pokazale spoznaje o patofiziološkim događanjima u zglobu i oko zglobnim strukturama kod kroničnog artritisa i OA. Kontrolirani učinak na neke od njih, ponajprije na IL-1 i TNF α , humanim monoklonalnim antitijelima protiv TNF α , značajno ublažava kliničku manifestaciju bolesti i popravljiva laboratorijske nalaze, kao i učinkom rekombinirajućeg IL-1 receptor agonista. Djelovanje IL-1 i TNF α , aktivnih citokina u nastanku OA, na zglobne hondrocite će pri tome biti kontrolirano takvim mehanizmima učinka lijeka, ali i mrežom interakcija, uključujući i konkurentne učinke lokalnih antiinflamatornih citokina, lokalnih i cirkulirajućih faktora rasta. Neki drugi ljekoviti pripravci, za koje se zna da kočenjem sinteze nekroza faktora $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$), npr. od strane glukozamin sulfata, objašnjavaju i njegov učinak na OA, jer se upravo NF

faktora rasta, kao što su epidermni faktor rasta, fibroblast faktor rasta i TGF - β , poglavito što se zna da u fiziološkim prilikama on inhibira i učinke inflamatornih citokina, IL-1 i TNF α , na hondrocite.

matriksa hrskavice, što doprinosi činjenici da hrskavica trpi reverzibilne deformacije nakon opterećenja i može se dogoditi da nastane povišena transmisija sila na subhondralne koštane strukture. Postoji i porast stabilnih kolagenskih unakrsnih veza u ekstracelularnom matriksu.

Proteoglikani

Gomilanje proteoglikana pod štetnim utjecajem proteolitskog oštećenja vezivnog proteina dovodi do pada broja raspoloživih spojnih mjesta za hijaluronan. Dolazi i do povećanja sadržaja zone slobodnog hijalurona na u veznoj regiji (G1).

Starenjem dolazi i do porasta heterogenosti proteoglikana, opće redukcije u veličini proteoglikana, povećanog omjera keraten sulfata prema hondroitin sulfatu. Promjene vezane uz dob su evidentne i u reakciji ljudske hrskavice na citokine, naročito na IL-1, ali su manje izražene nego kod mlađih osoba.

$\kappa\beta$ smatra jednim od bitnih faktora odgovornog za upalu i degradaciju hrskavične strukture u OA. Hipotetskim inhibiranjem sinteze NF $\kappa\beta$, od strane glukozamin sulfata, inhibira se loš učinak superoksida, učinak IL-1 i djelovanje na MMPs na zglobnu hrskavicu i nastanak OA, budući da se sve to aktivira baš učinkom NF $\kappa\beta$.

Dakle, upravo temeljem spoznaja o patofiziološkim procesima može se reći da su nam oni omogućili ispravno usmjerenje u terapijskim postupcima i farmakoterapiji (liječenju) OA.

Poznavanje patofizioloških događanja u OA objašnjava nam prirodu bolesti te neke nesrazmjere između nastalih promjena u zglobu, kliničkog (ne)manifestiranja i pojave simptoma bolesti. Evidentno je da u patofiziologiji OA sudjeluje više faktora (mehanički, enzimski i biološki) čiji je učinak simultan na zglobnu hrskavicu i oko zglobne strukture u nastanku OA.

U kliničkom smislu, manifestacija otekline, boli, topline, crvenila i ispada funkcije, pet karakterističnih obilježja patološkog događanja koje zovemo upalom, kod degenerativno promijenjenih struktura zgloba, daje nam za pravo da ovu bolest zovemo osteoartritisom.

Literatura

1. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van de Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1263-1267.
2. Boyce AT, Placey JE, Sohn P, Serra R. TGF- β

signaling affects protein trafficking in articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(Suppl A):2.

3. Bruyere O, Compere S, Rovati LC, Deroisy R, Reginster JY. Five year follow up of patients from previ-

ous 3 year randomised, controlled trial of glucosamine sulfate in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(Suppl A):10.

4. Buckwalter JA. Osteoarthritis and articular cartilage use, disuse and abuse: experimental studies. *J Rheumatol* 1995;22(Suppl. 43):13-15.

5. Cancedda R., Cancedda FD, Castagnola P. Chondrocyte differentiation. *Int Rev Cytol* 1995;159:265-359.

6. Ćurković B. Osteoarthritis. *Reumatizam* 1999;46(2):12-14.

7. Eyre DR, Wu JJ, Woods PE, Weis MA. The cartilage collagens and joint degeneration. *Br J Rheumatol* 1991;30(Suppl. 1):10-15.

8. Eyre DR, Wu JJ. Collagen structure and cartilage matrix integrity. *J Rheumatol* 1995;22(Suppl. 43):82-5.

9. Hardingham TE, Bayliss MT, Rayan V, Noble DP. Effects of growth factors and cytokines on proteoglycan turnover in articular cartilage. *Br Journal Rheumatol* 1992;31(Suppl. 1):1-6.

10. Lewthwaite J. The role of TNF α in the induction of antigen-induced arthritis in the rabbit and the antiarthritic effect of species-specific TNF α neutralising monoclonal antibodies. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:366-74.

11. Liacini A, Sylvester J, Zafarullah M. Inhibition of proinflammatory cytokine-induced matrix metallopro-

teinase and ADAM-TS4 gene induction by triptolide. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(Suppl A):121.

12. Lohmander LS, Neame PJ, Sandy JD. The structure of aggrecan fragments in human synovial fluid: evidence that aggrecanase mediates cartilage degradation in inflammatory joint disease, joint injury and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:1214-22.

13. Morales TI, Hascall VC. Factors involved in the regulation of proteoglycan metabolism in articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1989;32:1197-201.

14. Murphy G. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Acta Orthoped Scand* 1995;66 (Suppl. 26):55-60.

15. Ratiner B, Gramas DA, Lane NE. Osteoarthritis. In: Weisman Mh, Weinblatt ME, Louie JS. eds. *Treatment of the rheumatic disease*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001:461-486.

16. Struglics A, Larsson S, Pratta MA, Kumar S, Lohmander S. Characterization of aggrecan fragments in synovial fluid in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(Suppl A):91.

17. Wluka AE, Wang Y, Davis SR, Cicuttini FM. Tibial plateau size is related to grade of joint space narrowing and osteophytes in healthy women and in women with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1033-1037.

18. Wolf J. *The law of bone remodeling*. Springer Verlag. 1986.