

# OSTEOARTRITIS – I VJEŽBE DJELUJU KAO LIJEKOVI KOJI MODIFICIRAJU TIJEK BOLESTI?

## OSTEOARTHRITIS – EXERCISE AS A DISEASE-MODIFYING DRUG (DMARD)?

Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić

Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Adresa za dopisivanje:

**Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić**

Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu

Klinički bolnički centar Rijeka, Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka

tel: 051 407 120, fax: 051 407 242

e-mail: fizikalna@kbc-rijeka.hr

Zaprimljeno: 13. 09. 2015.

Prihvaćeno: 20. 09. 2015.

### Sažetak

Cilj ovog preglednog rada jest predstaviti vježbu kao nefarmakološku metodu liječenja osteoartritisa (OA) kroz preporuke i smjernice dobre kliničke prakse o djelovanju vježbe na bol i funkciju zgloba te odgovoriti na pitanje može li se vježba koristiti u modifikaciji procesa OA.

Kroz pregled literature najveći broj smjernica dobre kliničke prakse objavljen je za liječenje OA koljena, kuka i šaka, s obzirom na to da su ove tri zglobne razine s najvećom prevalencijom OA u osoba starije dobi.

Opće preporuke za izbor vježbi kod starijih osoba i osoba s kroničnim bolestima s OA su aerobni trening srednjeg intenziteta i progresivni trening snaženja glavnih mišićnih grupa, s visokom učinkovitosti u smanjenju bolnog podražaja i poboljšanja funkcije.

Kombinacija dijeta i vježbe daje bolje rezultate u učinkovitosti na smanjenje boli i poboljšanje funkcije, nego samo vježba.

S obzirom na to da su brojne studije potvrdile postojanje proupalnih citokina u serumu kod bolesnika s OA, dokazano je da vježba pokazuje antiupalni učinak upravo djelujući na medijatore upale.

Nadalje, kako je debljina rizični čimbenik za razvoj OA, i dio metaboličkog sindroma, također je dokazano da je vježba najučinkovitija nefarmakološka metoda u liječenju metaboličkog sindroma i debljine, a dijetalnim programom i vježbom zajedno postizemo bolje protuupalne, analgetske i funkcijske učinke, nego dijetom i vježbom pojedinačno.

Zaključak. Vježba je ključna metoda nefarmakoloških mjera liječenja OA. I aerobne vježbe i vježbe snaženja su učinkovite u smanjenju bola i poboljšanju funkcije.

S obzirom da je OA kronična bolest niskog intenziteta upale, jedan od efekata vježbe koji se u posljednje vrijeme istražuje jest smanjenje razine serumskih proupalnih citokina i povećanje serumskih protuupalnih citokina. No, nažalost, ne postoji velik broj studija koje evaluiraju protuupalne učinke vježbe u OA, a iako su rezultati obećavajući, još uvijek su nedosljedni zbog raznih ograničavajućih faktora u metodologiji studija.

**Ključne riječi:** bol, citokini, funkcija, osteoartritis, vježba.

### Abstract

The objective of this review is to present evidence-based recommendations and guidelines for exercise as a non-pharmacological management of osteoarthritis (OA), as well as regarding the effects of exercise on pain and function. The review also aims at providing the answer to the question whether exercise might be useful as a disease-modifying anti-rheumatic drug.

A literature survey shows that the majority of recommendations were published for knee, hip, and hand OA, because the estimated prevalence of OA in elderly people is the highest in these three joint levels.

The general recommendations for the selection of exercises in older people and chronically ill persons with knee OA are aerobic moderate-intensity training and progressive strength training involving the major muscle groups, with high-quality research evidence corroborating pain reduction and improved physical function. A combination of diet and exercise results in less knee pain and better function than each of the methods implemented separately.

In view of the fact of multiple studies demonstrating that serum cytokine levels, which are markers of chronic low-grade inflammation, are elevated in OA, it has been proven that regular exercise has an anti-inflammatory effect

on mediators of inflammation. Furthermore, since obesity is known to be a part of metabolic syndrome and a risk factor in the development of OA, it has been established recently that exercise may be considered as the most effective non-pharmacological tool for the treatment of metabolic syndrome and obesity. By introducing a program combining diet and exercise, better anti-inflammatory, analgesic, and functional effects have been achieved than by diet or exercise individually.

Conclusion. Exercise is the cornerstone non-pharmacological method in the management of OA. Both aerobic and strengthening exercises have been found to be effective in terms of decreasing pain and improving function. Considering the fact that OA is a chronic low-grade inflammatory disease, one of the recently investigated exercise effects is a decrease of serum pro-inflammatory cytokine levels and an increase of anti-inflammatory cytokines. Unfortunately, due to the absence of a larger number of studies on the anti-inflammatory effects of exercise, the existing results, although promising, may still be inconsistent because of the various limitations in the research methodologies.

**Keywords:** cytokines, exercise, function, osteoarthritis, pain.

## Uvod

Osteoarthritis (OA) je jedna od najčešćih kroničnih bolesti, sa prevalencijom u općoj odrasloj populaciji od 11 % i prevalenciji od 24 % za OA kuka i koljena. OA je najčešći uzrok onesposobljenosti jer bolni zglob postaje znatno ograničen u aktivnostima dnevnog života i participaciji u društvu. S očekivanim produljenjem životnog vijeka, očekuje se sve veći broj ljudi s teškim oblikom OA (1).

S obzirom na to da OA ima snažno djelovanje na osobni i socijalni život pojedinca, javila se potreba za preporukama o postupcima liječenja baziranim na konsenzusu multidisciplinarnih grupa stručnjaka. Posljednjih godina objavljeno je mnogo kliničkih smjernica i preporuka za liječenje i postupanje s bolesnicima s OA.

Međunarodne preporuke za liječenje OA dijele se u tri glavne kategorije: nefarmakološko liječenje, farmakološko liječenje i operacijsko liječenje (1). Brojni čimbenici utječu na izbor pojedinih metoda liječenja OA te se preporučuje primjena nefarmakoloških i farmakoloških metoda zajedno, a ne princip monoterapije. Među metodama liječenja ključni elementi ne-farmakološkog liječenja uz vježbu su edukacija bolesnika te smanjenje utjecaja mehaničkih faktora (npr. gubitak težine kod adipoznih ljudi). Navedeno je usko povezano i uz uspješnost vježbe kao nefarmakološke metode liječenja (2).

## Vježba kao nefarmakološka metoda liječenja u OA

U ovome preglednom radu bit će sažeti principi kliničkih smjernica i preporuka za vježbe kao jedne od nefarmakoloških metoda liječenja u OA, s prikazom rezultata baziranim na dobroj kliničkoj praksi. S obzirom na to da se OA najčešće manifestira kao OA koljena, kuka i šaka, u ovom radu bit će obuhvaćene smjernice liječenja OA za ove navedene tri zglobne razine. Još jedan razlog zašto su odabrane ove tri zglobne razine jest i u činjenici da pregledavajući literaturu najveći broj smjernica OA odnosi se upravo na koljeno i kuk te vrlo malo na zglobove šake. Nisu pronađene smjernice liječenja za bolni vrat i križa.

Osnovna filozofija dobre kliničke prakse bazirane na dokazima jest odrediti kliničke postupke uzevši u obzir rezultate vodećih istraživanja, najčešće randomiziranih kliničkih studija i sistematičnih revija, no ne zanemarišći iskustvo i mišljenje stručnjaka i bolesnika o pojedinoj opciji liječenja. Sve tri komponente kliničke prakse jednako su vrijedne i zajedno čine dobru kliničku praksu (2).

Sve kliničke smjernice u OA bazirane su na dokazima koji se mjere biomarkerom veličine učinka (effect size - ES) i 95 % intervalu pouzdanosti (confidence interval - CI) u usporedbi s placebom ili kontrolnom skupinom. ES kao vrijednost nema mjernu jedinicu i usporediva je s ostalim intervencijama. Klinički učinak ES od 0,2 je mali, ES od 0,5 je srednji i ES od 0,8 veliki (2).

Skupine multidisciplinarnih međunarodnih stručnjaka (reumatologa, ortopeda, fizijatara, obiteljskih liječnika) iz raznih međunarodnih društva (European League Against Rheumatism - EULAR, American College of Rheumatology - ACR, Osteoarthritis Research Society International - OARSI, National Institute for Health and Care Excellence - NICE, American Academy of Orthopaedic Surgeons - AAOS) objavili su svoje smjernice u liječenju OA, neki posebno za OA koljena, kuka i šaka, a neki objedinjeno za sve tri zglobne etaže. Također su u Cochranovoj biblioteci objavljene Cochranove revije o vježbama u OA kuka i

koljena. Iako postoje neke razlike između smjernica, postoji dobra zajednička suglasnost oko principa liječenja i selekcije glavnih oblika liječenja.

Glavni ciljevi liječenja vježbom su: bolesnikova edukacija, smanjenje boli, optimizacija funkcije i korisna modifikacija procesa OA (2).

Opće preporuke za doziranje vježbi i progresiju intenziteta vježbi kod starijih osoba i kod osoba s kroničnim bolestima su aerobni trening srednjeg intenziteta koji traje barem 30 minuta dnevno i progresivni trening snaženja glavnih mišićnih grupa najmanje dva puta tjedno srednjeg do jakog intenziteta (60 do 80 % maksimuma jednog ponavljanja) u seriji od 8 do 12 ponavljanja (1).

Prije nego što se započne s osvrtnom na preporučene vrste vježbi kod OA koljena i kuka, svakako treba napomenuti da, iako vježbe smanjuju bol kod OA kuka, postoji sveukupni manjak informacija dobre kliničke prakse koje podupiru učinak vježbe u OA kuka. Stoga razina dokaza za različite vježbe kod OA kuka ne može biti prikazana (1,3,4).

Međutim, preporuke za određene vrste vježbi kod OA koljena imaju visoku razinu znanstvene potvrde i u više smjernica one imaju snažnu snagu preporuke za smanjenje boli i poboljšanje funkcije (EULAR, 2015.; OARSI, 2014.; AAOS, 2014.; NICE, 2014.; ACR, 2012.) (1,5-8). Također, u Cochranovoj reviji koja govori o vježbama kod OA koljena, vježbe imaju visoku razinu učinkovitosti u smanjenju boli i srednju razinu učinkovitosti u poboljšanju funkcije kratkoročno nakon vježbanja, ali malu razinu učinkovitosti dugoročno dva do šest mjeseci nakon prestanka vježbanja. U istoj reviji od nuspojava registrirani su bolovi u koljenu i križima, no nisu registrirane ozbiljne nuspojave (9). Rezultati za učinak vježbe na kvalitetu života su nedosljedni (1).

Glavne vrste vježbi koje se preporučuju kod OA koljena jesu specifične vježbe snaženja natkoljenog mišića, te vježbe snaženja mišića donjeg ekstremiteta i dokazano je da one učinkovito smanjuju bol (m.q. ES za bol 0,29; 95 % CI 0,06 do 0,51; mišići donjeg ekstremiteta ES za bol 0,53; 95 % CI 0,27 do 0,79) te da također učinkovito poboljšavaju funkciju (m.q. ES za funkciju 0,24; 95 % CI 0,06 do 0,42; mišići donjeg ekstremiteta ES za funkciju 0,58; 95 % CI 0,27 do 0,88) (1). U literaturi, vježbe snaženja kod bolesnika s OA koljena opisane su kao izotonične vježbe, dok su istraživanja na izometričnim vježbama rijetka. Vježbe snaženja mišića kuka su također loše evaluirane kod bolesnika s OA kuka. Međutim, kod bolesnika sa medijalnim tibiofemoralnim OA koljena, vježbe snaženja mišića kuka smanjuju bol i poboljšavaju funkciju (1).

Aerobni trening (hodanje) je učinkovit u smanjenju boli (ES za bol 0,48; 95 % CI 0,13 do 0,43) i u poboljšanju funkcije (ES za funkciju 0,35; 95 % CI 0,11 do 0,58) kod bolesnika s OA koljena (1).

Klinički dokazi za miješane programe vježbanja, uključujući vježbe snaženja, aerobne vježbe i vježbe istezanja u bolesnika s OA koljena su proturječni. Nijedan tip vježbanja nije dokazano bolji od drugog (1). Grupa EULAR-ovih stručnjaka konsenzusom je zaključila da se miješani programi ipak preporučuju. Međutim, posebno je naznačeno da se kod miješanih programa mogu očekivati slabiji rezultati što se tiče snage, aerobnog kapaciteta i opsega pokreta, te da oni mogu biti manje učinkoviti nego fokusirani programi (1).

Sljedeća preporuka jest da se u početku preporučuju programi koji su individualno nadgledani, ali dugoročno je preporuka da se programi integriraju u aktivnosti svakodnevnog života. Dvanaest i više direktno superviziranih posjeta imaju bolji krajnji učinak nego manji broj sastanaka osvrćući se na smanjenje boli (ES 0,46; 95 % CI 0,32 do 0,60 vs. ES 0,28; 95 % CI 0,16 do 0,40,  $p=0.03$ ) i poboljšanje funkcije (ES 0,45; 95 % CI 0,29 do 0,62 vs. ES 0,23; 95 % CI 0,09 do 0,37,  $p=0.02$ ) (1).

Također treba uzeti u obzir da su istraživanja o učinkovitosti tai chi vježbi i joge u porastu. Iako razina dokaza nije na razini kontroliranih studija i sistematičnih revija, tai chi je učinkovit u smanjenju boli u bolesnika s OA koljena i kuka, s ES od 0,28-1,67 u smjernicama EULAR-a iz 2013. godine (1), dok iste vježbe u smjernicama ACR-a iz 2012. imaju uvjetnu preporuku (7). Isto tako, u radu Waynea i suradnika dokazuje se učinkovitost tai chi vježbanja na ravnotežu i na smanjenje rizika od pada (10). Nadalje, jedna randomizirana kontrolirana studija proučavala je sigurnost vježbanja tai chi gdje se zaključuje da nisu prijavljene ozbiljne nuspojave vježbanja osim prijavljene blage mišićno-koštane boli. No zbog lošeg i nedosljednog prijavljivanja nuspojava postoje ograničenja u zaključku da je navedena metoda potpuno sigurna (11).

U bolesnika s OA koljena vježbanje u grupi, kod kuće ili individualno ima jednaku učinkovitost na smanjenje boli (individualno ES 0,55 95 % CI 0,29-0,81; grupne vježbe ES 0,37 95 % CI 0,24-0,51; kućne vježbe ES 0,28 95 % CI 0,16-0,39) kao i na poboljšanje funkcije (individualno ES 0,52 95 % CI 0,19-0,86; grupne vježbe ES 0,35 95 % CI 0,19-0,50; kućne vježbe ES 0,28 95 % CI 0,17-0,38) u usporedbi s edukacijom, telefonskim pozivima, relaksacijom, terapijskim ultrazvukom, toplim oblozima ili bez ikakvog tretmana (1).

U bolesnika s OA kuka i koljena vježbe u vodi znatno smanjuju bol (ES 0,19 95 % CI 0,04-0,35) i poboljšavaju funkciju (ES 0,26 95 % CI 0,11-0,42) u usporedbi s edukacijom, telefonskim pozivima ili bez ikakvog tretmana (1). Navedeno ima jaku snagu preporuke u smjernicama ACR-a iz 2012. godine (7). Također je pronađeno da su vježbe u kući jednako učinkovite kao i vježbe u vodi (plivanje ili program vježbi u vodi) u maloj randomiziranoj kontroliranoj studiji u bolesnika s OA kuka (1,7).

S obzirom na to da su svi načini vježbanja (individualno, grupna vježba, vježba u kući, vježba u vodi) podjednako učinkoviti, izbor načina vježbanja ovisi o željama i mogućnostima bolesnika (1). Nadalje, u literaturi se preferira promjena tempa vježbanja ili intermitentna promjena u intenzitetu i brzini pojedinih serija vježbanja (1).

Također, rezultati pokazuju da s vremenom treba povećavati intenzitet i/ili trajanje vježbanja. Navedeno se bazira na rezultatima iz literature, gdje većina programa vježbi snaženja (izotonične vježbe), evaluiranih u bolesnika s OA koljena zahtijevaju progresiju opterećenja tijekom vremena. Povrh toga u jednoj studiji uspoređivali su se progresivni i neprogresivni programi vježbanja u bolesnika s OA koljena te je pronađeno da prvi učinkovitije smanjuju bol nego drugi (1).

Nadalje, bolesnicima koji imaju OA patelofemoralnog zgloba također se preporučuju vježbe. U radu Koli i suradnika dokazan je pozitivan učinak vježbe na hrskavicu patele. Naime, u istraživanju se pratio učinak vježbe na hrskavicu patele koristeći se nuklearnom magnetnom

rezonancijom (NMR) kao mjernim instrumentom u 80 postmenopausalnih žena s blagim OA patelofemoralnog zgloba. Glavni zaključak rada jest da intenzivna vježba proizvodi dovoljno stimulusa i ima dobar učinak na kvalitetu hrskavice patele i poboljšava funkciju koljena (12). Unatoč navedenom, uočena je niska ukupna znanstvena razina dokaza da vježbe koje se inače propisuju u OA patelofemoralnog zgloba smanjuju bol, poboljšavaju funkciju i pospješuju dugoročni oporavak. Također ne postoji dovoljna znanstvena razina dokaza da su pojedine vrste vježbi koje su uobičajeno propisivane kod patelofemoralnog sindroma bolje i učinkovitije od drugih. Uspoređivale su se vježbe zatvorenog kinetičkog lanca u odnosu na vježbe otvorenog kinetičkog lanca, te miješane vježbe za kuk i koljeno u usporedbi s vježbama samo za koljeno. Postoji samo jako niska razina dokaza da su miješane vježbe za kuk i koljeno bolje u smanjenju boli od izoliranih vježbi samo za koljeno (13).

OARSI kliničke smjernice jedine su smjernice kod kojih se vježbe propisuju ovisno o tome jesu li kod bolesnika zahvaćena samo koljena ili su zahvaćene i ostale zglobne etaže te ovisno o tome postoji li kod bolesnika komorbiditet (šećerna bolest, debljina) ili ne. Za sve podtipove OA koljena koje su obuhvatile OARSI smjernice, ključni oblici liječenja su aerobne vježbe, vježbe snaženja i vježbe u vodi, dok je za OA što zahvaća više zglobnih etaža s komorbiditetima preporuka balneoterapija (razina dokaza su sistematične revije i randomizirane kontrolirane studije; kvaliteta dokaza je slaba; ES za bol i funkciju – nije dostupan). Trajanje i tip programa vježbanja kroz metaanalize široko variraju, a intervencije koje kombiniraju vježbe opsega pokreta, vježbe snaženja i aerobne aktivnosti daju dobre rezultate iako se ne favorizira nijedan posebni program (razina dokaza su sistematične revije i randomizirane kontrolirane studije; kvaliteta dokaza je dobra; ES za bol je 0,34-0,63 a za funkciju 0,25) (5).

AAOS kliničke smjernice, bolesnicima s OA koljena, uz vježbe snaženja i aerobne vježbe niske snage, preporučuju i neuromišićnu edukaciju. Sve navedene vježbe imaju snažnu snagu preporuke. Neuromišićna edukacija u 3 od 4 studije statistički je znatno dokazala učinkovitost propriocepcije, vježbi balansa i vježbi snaženja u usporedbi samo s vježbama snaženja. Čak 5 od 5 rezultata u studijama pokazuje statističku važnost vježbi propriocepcije. Fitzgerald i autori istraživali su učinkovitost vježbi kod ozljede prednjeg križnog ligamenta u bolesnika s OA koljena i dobili rezultate da standardne vježbe zajedno s vježbama agilnosti i promjenom brzine i smjera trčanja nisu učinkovitije nego samo standardne vježbe. Lin i autori randomizirali su 108 bolesnika s proprioceptivnim treningom i vježbama snaženja bez opterećenja tjelesnom težinom u usporedbi s grupom bez vježbi. I propriocepcija i vježbe snaženja statistički znatno smanjuju bol i poboljšavaju funkciju. U AAOS smjernicama još je jedna preporuka srednje snage. Naime, kod bolesnika s OA koljena koji imaju indeks tjelesne mase viši od 25, preporučuje se dijeta i gubitak tjelesne mase. Kombinacija dijete i vježbi daje bolje rezultate nego svaka intervencija pojedinačno (6).

Nakon brojnih preporuka u liječenju OA koljena i kuka, samo smjernice ACR-a iz 2012. spominju preporuke u OA šaka. Naime, OA šaka najčešće se javlja kao dio generaliziranog OA i može dovesti do znatne onesposobljenosti. Glavna preporuka jest da bolesnik s OA šaka treba

biti testiran s obzirom na samostalno izvođenje aktivnosti svakodnevnog života, a ako to nije moguće, uključuju se pomagala i ortoze, uče se tehnike zaštite zglobova te se koriste toplinske fizikalne metode za smanjenje boli i s ciljem poboljšanja funkcije. Nema znanstvenih dokaza o dobiti pojedinih oblika vježbi koje bi smanjile bol i poboljšale funkciju u bolesnika s OA šaka (7).

### Može li vježba biti korisna u modifikaciji procesa OA?

S obzirom na to da je jedan od glavnih ciljeva liječenja vježbom i korisna modifikacija procesa OA postavlja se pitanje može li vježba zaista djelovati na modificiranje OA. Poznato je da postojeće dijagnostičke metode koje se koriste u rutinskoj evaluaciji OA nisu dovoljno osjetljive da bi se mogle pratiti minimalne promjene u razvoju i progresiji bolesti, odnosno nisu dovoljno osjetljive u praćenju učinkovitosti pojedinih modaliteta liječenja. Zna se da ne postoji dobra korelacija kliničke slike, rutinskih laboratorijskih parametara upale i radioloških promjena OA na zglobovima. Simptomatskom terapijom akutni simptomi OA se mogu smiriti, dok promjene u smislu poboljšanja radiološke slike nisu uobičajene.

Zbog navedenog znanstvenici pokušavaju koristiti osjetljivije dijagnostičke metode za praćenje i evaluaciju procesa OA. Već ranije je spomenuto da su Koli i suradnici istraživali učinak vježbe na hrskavicu patele koristeći se NMR pretragom kao mjernim instrumentom, uz zaključak da vježba ima dobar učinak na kvalitetu hrskavice patele (12). U radu Iijima i sur. hod na traci ima tendenciju supresije rasta subhondralnih koštanih cista u OA. Navedeno je potvrđeno mikro-CT pretragom. Evidentirane promjene preveniraju daljnje propadanje hrskavice te je u studiji zaključeno da hod na traci ima hondroprotektivni učinak (14).

Nadalje, iako se OA uobičajeno klasificira kao neupalna bolest zgloba, katkada klinički simptomi OA govore u prilog razvoju blage upale, iako je upala manjeg intenziteta nego što je to slučaj kod reumatoidnog artritisa (1). Brojne studije potvrdile su prisutnost proupalnih citokina koji su medijatori upale u razvoju OA zgloba. Mjerenja serumskih razina medijatora upale mogla bi u budućnosti biti korisni dijagnostički i terapijski markeri kojima bismo mjerili modifikaciju procesa OA.

Mehanizam djelovanja medijatora upale je dobro poznat. Oni stimuliraju hondrocyte u otpuštanju enzima koji prouzrokuju njihovu degradaciju i apoptozu. Proizvodnju proupalnih citokina također stimuliraju mehanički i oksidativni stres, stanice sinovijalnog tkiva te subhondralni osteoblasti. Mnoge studije dokazale su da je razina serumskih citokina povišena u OA, pogotovo razina interleukina-6 (IL-6), faktora tumorske nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i C-reaktivnog proteina (CRP), tako da bi modaliteti koji smanjuju upalu mogli imati obećavajući učinak na liječenje OA i modifikaciju bolesti. Poznato je da vježba kao jedan od nefarmakoloških oblika liječenja u OA smanjuje bol, povećava mišićnu snagu i poboljšava funkciju. Međutim, jedan od manje naglašenih efekata vježbe je smanjenje serumskih proupalnih citokina i povećanje serumskih protuupalnih citokina. Ne postoji veliki broj dobro kontroliranih studija koje evaluiraju protuupalne učinke vježbe u OA (15).

Još jedan od mehanizama protuupalnog djelovanja vježbi objašnjava se preko normalne aktivacije poprečnoprugastog mišića. Naime, IL-6 se normalno proizvodi u mišiću

tijekom aerobnog treninga. Ako je trening izuzetno jakog intenziteta, dolazi do neželjene upale u mišiću (16). No, kod aerobnog treninga niskog do srednjeg intenziteta IL-6 u mišićima se (nasuprot upalnom djelovanju IL-6 iz masnog tkiva) izaziva lučenje protuupalnih citokina IL-10 i IL-1ra s istodobnom inhibicijom proizvodnje TNF- $\alpha$ . Navedeni učinak traje satima nakon vježbanja. Vježba također povećava angiogenezu i prokrvljenost tkiva, smanjujući tako hipoksiju i pridruženu upalu u masnom tkivu (17). Dakle, kontinuirano provođena vježba niskog i srednjeg intenziteta pokazuje antiinflamatorni učinak preko smanjenja serumskih razina CRP-a, TNF- $\alpha$  i IL-6, a povećavajući razine interleukina-10 (IL-10) i interleukina-1 receptor antagonista (IL-1aR) (15).

Arikawa i suradnici (18) dokazali su znatno smanjenje razina serumskog TNF- $\alpha$  i IL-6 nakon 16 tjedana aerobnog treninga provedenog tri puta tjedno u žena u dobi od 18-30 godina. Ogawa i suradnici (19) uključili su 21 ispitanika u dobi od 85 +/- 4.5 godina, u program vježbi snažnja za gornje i donje ekstremitete, najmanje jednom tjedno tijekom 12 tjedana, te su usporedili razinu citokina prije i poslije trenažnog perioda. Na kraju su našli značajno smanjenje serumskog CRP-a i TNF- $\alpha$ . Među prvim studijama koje su istraživale razine proupalnih citokina u OA koljena je studija Millera i autora (20). U njihovoj studiji uključeno je 134 bolesnika u dobi od 60 godina s postavljenom dijagnozom OA koljena. Bolesnici su randomizirani u dvije grupe: grupu koja je imala program vježbi uz dijetu te kontrolnu skupinu bez tretmana. Uspoređivali su vrijednosti serumskog IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP-a, TNF- $\alpha$  receptora1 (TNF- $\alpha$  r1) i TNF- $\alpha$  receptora2 (TNF- $\alpha$  r2) na početku istraživanja i po završetku 6-mjesečnog trenažnog programa. Rezultati su pokazali da je razina TNF- $\alpha$  r2 važan prediktor poboljšanja penjanja po stubama i hodne pruge, a promjena u razini TNF- $\alpha$  r1 je znatno korelirala s tjelesnom težinom. Ograničenje ove studije jest da se smanjenje TNF- $\alpha$  r1 i r2 ne može povezati s pojedinačnim parametrima (dijeta, gubitak tjelesne težine, vježba) nego s njihovim skupnim učinkom. Drugi nedostatak studije jest da stupanj OA nije evidentiran kroz Kellgren-Lawrence ljestvicu. Od tada je odnos između K-L stupnjevanja i upalnih markera dobro dokumentiran u raznim studijama, tako da o stupnju OA mogu ovisiti i razine serumskih proupalnih citokina i to može utjecati na krajnji antiinflamatorni učinak ako se ne uzima u obzir K-L stupnjevanje (15). Također, u navedenoj studiji vrste vježbi nisu precizirane. Još jedna studija Gomesa i autora dobila je slične rezultate. Autori nisu dokazali promjenu u serumskoj razini IL-6 i TNF- $\alpha$ , ali su našli smanjenje TNF- $\alpha$  r1 i r2 kod aerobnog treninga. Nažalost, njihova studija je uključivala jako mali broj bolesnika bez kontrolne grupe. Također razine fizičke aktivnosti nisu precizno određene i nije postojalo stupnjevanje razine OA po K-L skali, što je moglo utjecati na krajnji rezultat serumskih proupalnih citokina (21). Sve nedostatke studije Gomesa i autora, Samut i sur. su pokušali ukloniti (15). Oni su također istraživali učinak serumskih vrijednosti IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a i njihovu korelaciju s boli i funkcijom, tijekom 6-tjednog perioda vježbanja. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije grupe, jedna grupa je provodila aerobni trening, a druga izokinetički trening snage s ciljem evidentiranja eventualne razlike u serumskim citokinima, ovisno o primijenjenoj vrsti vježbanja. S obzirom na to da nije bilo statistički znatne razlike u grupama što se tiče indeksa

tjelesne mase te razine stupnja OA koljena po K-L skali, smatralo se da su rezultati dobiveni u dobro kontroliranim uvjetima. No, nije pronađeno statistički znatno smanjenje serumske razine TNF- $\alpha$  ni u jednoj skupini tijekom razdoblja od 6 tjedana, a serumske razine CRP-a su pokazale trend smanjenja iako ne na razini statističke važnosti. Glavna ograničenja ove studije su u maloj grupi ispitanika te kratkom trajanju studije. Pretpostavka je da bi se postigao statistički važan rezultat kada bi veći broj ispitanika bio uključen kroz dulje razdoblje vježbanja.

Dakle, evidentan je protuupalni učinak vježbe i one se preporučuju u bolestima kod kojih je karakteristika kronična upala niskog intenziteta, a jedna od tih bolesti je i OA.

S obzirom na to da je debljina veliki rizični čimbenik u razvoju OA koljena, aktivni proces destrukcije zgloba u OA koljena je pokrenut biomehaničkim i proupalnim čimbenicima. Uzevši u obzir nuspojave lijekova, ograničenu učinkovitost operacijskih intervencija u blagom i srednje jakom OA te dugoročnu dobrobit na zdravlje učinkovitog liječenja OA i komplikacija koje su pridružene uz debljinu, testirala se hipoteza da postignuće znatnog gubitka težine dijetalnim programom uz vježbanje smanjuje opterećenje zgloba, smanjuje upalu i poboljšava klinički ishod bolje nego samo izolirano vježbanje. Navedenu hipotezu testirali su Messier i suradnici u istraživanju u koje su uključili 454 ispitanika povećane tjelesne težine s radiološki dokazanim OA koljena (22). Bolesnike su randomizirali u tri grupe. Prva grupa je provodila dijetu i vježbanje, druga grupa je provodila samo dijetu i treća grupa je provodila samo vježbanje te su tijekom 18 mjeseci pratili serumske koncentracije IL-6, pratili su razinu boli, funkciju i smanjenje tjelesne težine. Najbolje rezultate u svim parametrima postigla je grupa koja je provodila dijetu i vježbanje. Među navedenim grupama nije bilo statistički važne razlike u stupnju strukturalnih promjena mjereno na radiogramima i na NMR-u (23).

S obzirom na to da je debljina dio šireg metaboličkog sindroma, dva su mehanizma djelovanja na razvoj OA. Prvi mehanizam jest da povećana tjelesna težina povećava mehanički stres na zglobovima koji su pod opterećenjem tjelesne težine te se zbog većeg indeksa tjelesne mase

povećava čvrstoća subhondralne kosti, što prouzročuje probleme u prehrani hrskavice i dovodi do njene degeneracije. Drugi mehanizam jest da pojedini citokini koji se povećano izlučuju u debljini izazivaju OA i u zglobovima koji ne nose tjelesnu težinu (OA šaka). Još 1994. Carman i suradnici su opisali moguću povezanost debljine i OA šaka objašnjavajući vezu metaboličkim i upalnim sistemskim efektom (24). Nadalje, metabolički sindrom, uključujući hiperglikemiju, povezan je s promjenama u matriksu makromolekula hrskavice pa je šećerna bolest rizični faktor za razvoj obostranog OA, a hiperkolesterolemija za razvoj generaliziranog OA (17). Farinha i suradnici dokazali su da aerobni trening može biti najučinkovitija nefarmakološka metoda u liječenju metaboličkog sindroma i debljine (17). U studiji je praćeno 30 žena u srednjoj dobi, a aerobni trening se sastojao od brzog hoda na pokretnoj traci ili laganog trčanja 30 do 60 min (50 do 65 % maksimalnog srčanog otkucaja za dob), tri puta tjedno, tijekom 12 tjedana. Rezultati su pokazali smanjenje serumske razine IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$ , dok je razina protuupalnog serumskog citokina IL-10 povećana.

Dakle, vježba pridonosi unapređenju i očuvanju zdravlja, predstavljajući se kao najučinkovitija nefarmakološka metoda u liječenju OA, ali i debljine i metaboličkog sindroma. Dakle, čini se da vježba djelujući preko više navedenih mehanizama može modificirati proces OA.

### Zaključak

Međunarodne multidisciplinarne grupe stručnjaka ispred raznih međunarodnih društava (EULAR, ACR, OARSI, NICE, AAOS) objavile su smjernice u liječenju OA. Iako postoje minimalne razlike između smjernica, postoji dobra zajednička suglasnost oko principa liječenja i selekcije glavnih oblika liječenja. U svim smjernicama vježba kao ključna nefarmakološka metoda liječenja OA ima veliku snagu u smanjenju boli i poboljšanju funkcije mišićno-koštanog sustava. U odgovoru na pitanje može li se vježba koristiti kao modifikator procesa OA, ne postoji velik broj studija i iako su rezultati obećavajući, razina dokaza nije dovoljna da se ovaj učinak stavi u službene smjernice nefarmakološkog liječenja OA vježbom.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## Literatura

1. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW i sur. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1125-35.
2. Doherty M, Abhishek A, Leeb B. Osteoarthritis: Treatment. U: Bijlsma JWJ, urednik. EULAR textbook on rheumatic diseases. London: BMJ Group; 2012. Str. 749-67.
3. Zhang W, Doherty M, Arden N i sur. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):669-81.
4. Fransen M, McConnel S, Hernandez G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library. 2014;4:1-52.
5. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC i sur. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363-88.
6. Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21(9):577-9.
7. Hochberg MC, Altman RD, April KT i sur. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):465-74.
8. Conaghan PG, Dickson J, Grant RL. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008;1;502-3.
9. Fransen M, McConnel S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library. 2015;4:1-146.
10. Wayne PM, Gow BJ, Costa MD i sur. Complexity-Based Measures Inform Effects of Tai Chi Training on Standing Postural Control: Cross-Sectional and Randomized Trial Studies. *PLoS One.* 2014;9(12):e114731.
11. Wayne PM, Berkowitz DL, Litrownik DE, Buring JE, Yeh GY. What do we really know about the safety of tai chi?: A systematic review of adverse event reports in randomized trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(12):2470-83.
12. Koli J, Multanen J, Kujala UM i sur. Effects of Exercise on Patellar Cartilage in Women with Mild Knee Osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(9):1767-74.
13. van der Heijden RA, Lankhorst NE, van Linschoten R, Bierma-Zeinstra SMA, van Middelkoop M. Exercise for treating patellofemoral pain syndrome. The Cochrane collaboration, The Cochrane Library. 2015;4:1-203.
14. Iijima H, Aoyama T, Ito A i sur. Effects of short-term gentle treadmill walking on subchondral bone in a rat model of instability-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(9):1563-74.
15. Samut G, Dinçer F, Özdemir O. The effect of isokinetic and aerobic exercises on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels, pain, and functional activity in patients with knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol.* 2015;7:1-6.
16. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev.* 2002;8:6-48.
17. Farinha JB, Steckling FM, Stefanello ST i sur. Response of oxidative stress and inflammatory biomarkers to a 12-week aerobic exercise training in women with metabolic syndrome. *Sports Med Open.* 2015;1(1):3.
18. Arikawa AY, Thomas W, Schmitz KH, Kurzer MS. Sixteen weeks of exercise reduces C-reactive protein levels in young women. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(6):1002-9.
19. Ogawa K, Sanada K, Machida S, Okutsu M, Suzuki K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:171023.
20. Miller GD, Nicklas BJ, Loeser RF. Inflammatory biomarkers and physical function in older, obese adults with knee pain and self-reported osteoarthritis after intensive weight-loss therapy. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(4):644-51.
21. Gomes WF, Lacerda AC, Mendonça VA i sur. Effect of aerobic training on plasma cytokines and soluble receptors in elderly women with knee osteoarthritis, in response to acute exercise. *Clin Rheumatol.* 2012;31(5):759-66.
22. Messier SP, Mihalko SL, Legault C i sur. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(12):1263-73.
23. Hunter DJ, Beavers DP, Eckstein F i sur. The Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) trial: 18-month radiographic and MRI outcomes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23(7):1090-8.
24. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 1994;139(2):119-29.