

RANI OSTEOARTRITIS (OA) – BIOLOŠKA STRATEGIJA OD DIJAGNOZE DO LIJEČENJA

Prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, dr. med.

Zavod za FRM, KBC Rijeka

Uvod

Osteoarthritis (OA) najčešća je kronična bolest zglobova i glavni uzrok dugotrajne boli te funkcionalnog ograničenja u odrasloj populaciji. Globalni teret bolesti kontinuirano raste zbog starenja stanovništva i epidemije pretilosti; procjenjuje se da OA zahvaća stotine milijuna osoba širom svijeta, znatno smanjujući kvalitetu života i produktivnost te generirajući velike zdravstvene i ekonomske troškove [1]. Povijesno, dijagnoza se oslanjala na radiografiju (osteofiti, suženje zglobnog prostora), koja detektira kasne, strukturno uznapredovale faze bolesti. Međutim, sve je jasnije da rani simptomi i MRI-biomarkeri prednjače nad rendgenskim promjenama te otvaraju tzv. „prozor prilike“ za intervenciju [2,3]. Suvremene smjernice naglašavaju bolest cijelog zgloba – zahvaćene su hrskavica, subhondralna kost, sinovija, menisk, ligamenti i periartikularna miškulatura – što zahtijeva integrirani, multidisciplinarni pristup koji započinje čim se pojave prvi simptomi [1,4]. Najviše navoda iz literature, uključujući smjernice, odnosi se na rani OA koljena te se u daljnjem tekstu referiram upravo na patologiju u području koljenog zgloba.

Definicije i klasifikacija ranog OA

Unatoč nedostatku univerzalno prihvaćenih klasifikacijskih kriterija, nekoliko međunarodnih inicijativa ponudilo je operativne definicije ranog OA koljena. Konsenzus OARSI i inicijativa EsSKOA usmjeravaju se na kombinaciju karakterističnih simptoma (bol pri opterećenju, kratkotrajna jutarnja ukočenost), rizičnih čimbenika (traumatske ozljede poput rupturiranog ACL-a ili meniska, poremećaja biomehaničke osi, pretilosti) te ranih slikovnih i/ili biokemijskih biomarkera (sinovitis, lezije koštane srži – BML, suptilne promjene hrskavice na MRI) [2–5]. Radiogrami su u ovoj fazi često uredni ili pokazuju minimalne promjene (Kellgren–Lawrence 0–2), pa izolirana radiografija nije dovoljna za detekciju ranog OA. EULAR u svojim dokumentima dodatno naglašava da je rani OA kliničko-slikovna patologija, a ne samo radiografska dijagnoza, te preporučuje individualiziran pristup koji uzima u obzir fenotip pacijenta [1,3]. Dinamika simptoma (npr. bol pri dugotrajnijem hodu/penjanju stepenicama,

oporavak u mirovanju) te provokacijski testovi (npr. testovi inhibicije funkcije kvadricepsa) mogu pomoći u identifikaciji najranijih stadija, osobito u osoba s poznatim rizičnim čimbenicima.

Patofiziologija

Rani OA proizlazi iz međudjelovanja biomehaničkih i metaboličko-upalnih čimbenika. Biomehanički, povećano ili nepravilno raspoređeno opterećenje u tibiofemoralnim i patelofemoralnim jedinicama dovodi do mikrotrauma matriksa, oštećenja hondrocita i promjena u subhondralnoj kosti. Varus/valgus poremećaj biomehaničke osi donjeg uda pojačava obostrano opterećenje medijalnog/lateralnog kompartmenta; slabost natkoljениčnog mišića, promjene u obrascu aktivacije mišića i proprioceptivni deficiti dodatno pogoršavaju mehanički stres. Dinamički pokazatelji, poput medijalnog adukcijskog momenta koljena pri hodu, povezani su s progresijom strukturnih lezija i boli [4,5].

Metabolički čimbenici, pretilost i inzulinska rezistencija doprinose patogenezi izvan samog povećanja sile opterećenja. Adipozno tkivo djeluje kao endokrini organ: adipokini (leptin, resistin, visfatin, chemerin) i proinflamatorni citokini potiču sinovijalnu upalu, povećavaju ekspresiju metaloproteinaza (MMP-1, MMP-3, MMP-13) i agrekanaza (ADAMTS), te mijenjaju energetiku i preživljenje hondrocita [6-9]. U ranoj fazi uočavaju se i promjene u subhondralnoj kosti (pojačana remodelacija, promjene mikrovaskularizacije) koje mijenjaju mehaničku potporu hrskavici i sudjeluju u nastanku lezije koštane srži (engl. bone marrow lesion - MNL) [10,11].

Na molekularnoj razini bilježi se pomak u ravnoteži između anaboličkih (IGF-1, TGF- β) i kataboličkih signala (IL-1 β , TNF- α), uz oksidativni stres i mitohondrijsku disfunkciju. Hondrociti u ranom OA pokazuju znakove fenotipske promjene i staničnog „zastoja“ - senescencije, uz smanjenu sposobnost reparacije matriksa. Sinovitis niske razine predstavlja važan generator noci-cepcije i može se objektivizirati MRI-jem ili ultrazvukom; njegove fluktuacije često koreliraju s varijabilnošću simptoma [4,9,11].

Dijagnostika

Klinička procjena započinje uz standardizirani instrument procjene poput dijagnostičkog algoritma Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), koji obuhvaća pet podskala: bol, drugi simptomi, aktivnosti svakodnevnog života, sportsko-rekreativne aktivnosti i kvaliteta života. KOOS je pogodan za detekciju promjena tijekom vremena i široko je validiran u različitim populacijama [12]. Za ranu fazu osobito je važna osjetljivost na promjene, jer u njoj strukturne lezije još nisu izražene.

Nuklearna magnetna rezonancija (NMR) predstavlja zlatni standard za detekciju ranih strukturnih i upalnih promjena: sinovitis / sinovijalno zadebljanje, BML, meniskalne degeneracije i suptilan gubitak hrskavice koje izmiču radiografiji. Polukvantitativni sustav MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score) omogućuje standardizirano skoriranje relevantnih lezija, usporedivost između studija i praćenje progresije [4,13]. Kvantitativni NMR (npr. mjerenje volumena hrskavice, T2-mapiranje) dodatno proširuje mogućnosti praćenja rane bolesti [10].

Artroskopija u dijagnostici ranog OA koljena objektivni je pokazatelj ranih promjena u zglobu, ali se ne preporučuje rutinski s obzirom na nedostatak trajne kliničke koristi u usporedbi s konzervativnim mjerama; iznimka su rijetke situacije mehaničkog „zaključavanja“ uz jasno dislocirani fragment [6,14]. Biomarkeri iz seruma ili sinovijalne tekućine - poput COMP, CTX-II i YKL-40 - pokazuju potencijal u fenotipizaciji i praćenju odgovora na liječenje, no još nisu standardizirani za široku kliničku primjenu [15,16].

Liječenje

Sukladno EULAR i OARSI smjernicama, „core“ nefarmakološke mjere temelj su liječenja od prvog dana: edukacija pacijenta, strukturirani program vježbi (aerobne, snaga i neuromuskularni trening), te upravljanje tjelesnom masom [1,4]. Program vježbi treba biti individualiziran (2-3 sesije tjedno, postupno povećanje opterećenja), s naglaskom na jačanje kvadricepsa i glutealnih mišića te optimizaciju obrasca hoda. Neuromuskularni pristupi, uključivo proprioceptivne i balans vježbe, poboljšavaju kontrolu koljena i smanjuju štetne vršne momente. Gubitak tjelesne mase od $\geq 7-10$ % donosi klinički značajno smanjenje boli i poboljšanje funkcije; kombinacija prehrambenih intervencija i vježbanja nadmašuje svaku intervenciju zasebno [1,4].

Farmakološke strategije za simptomatsku kontrolu uključuju topičke nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAID) kao prvu liniju za OA koljena - povoljan sigurnosni profil i dobar analgetski učinak [4]. Oralni NSAID-i ostaju učinkovita opcija uz pažljivu procjenu gastrointestinalnog i kardiovaskularnog rizika te primjenu najniže učinkovite doze kroz što kraće razdoblje [17,18]. Intraartikularni kortikosteroidi mogu pružiti kratkotrajan učinak kod izraženog sinovitisa, no valja izbjegavati čestu primjenu zbog potencijalnog štetnog učinka na hrskavicu. Duloksetin je koristan u prisutnosti centralne senzibilizacije i komorbidne anksioznosti/depresije; hijaluronska kiselina razmatra se selektivno, uz heterogene preporuke među smjernicama [4,17,18].

Biološke i potencijalno strategije modifikacije bolesti (disease-modifying drugs) privlače sve više pozornosti u ranom OA. GLP-1 RA (npr. semaglutid, tirzepatid) dvojakim mehanizmom djeluju na bolesnike s metaboličkim

fenotipom: značajan i održiv gubitak tjelesne mase smanjuje mehaničko opterećenje koljena, dok pleiotropni učinci na upalno-metaboličke putove mogu modulirati sinovitis i katabolizam matriksa [7,8,19]. Preklapajući dokazi iz translacijskih i kliničkih studija sugeriraju poboljšanje simptoma i potencijal usporavanja strukturne progresije na NMR, no potrebna su velika RCT ispitivanja s tvrdim strukturnim ishodima kako bi se GLP-1 RA potvrdili kao bolest modificirajući lijekovi (Disease Modified OA drugs; DMOAD) [8,7,19,21].

Sprifermin (FGF-18) najdalje je istražen kandidat za DMOAD s dosljedno pokazanim povećanjem debljine hrskavice na NMR kroz višegodišnje praćenje, uz dobar sigurnosni profil. Iako su kliničke koristi heterogene i ponekad slične placebo, sprifermin dokazuje koncept da je strukturna modifikacija u OA moguća [20,22]. Ortoplazma (platelet-rich plasma; PRP) i drugi „ortobiološki“ mogu pružiti srednjoročno simptomatsko olakšanje u ranijim stadijima, no ishodi značajno ovise o protokolima pripreme, koncentraciji trombocita i odabiru pacijenata; potrebna je daljnja standardizacija [23]. Dodatni ciljevi – poput modulacije Wnt/ β -katenin puta ili NGF-a – trenutačno daju mješovite rezultate, uz sigurnosna ograničenja (npr. anti-NGF) [11,24,25].

Diskusija

Klinička praksa u ranom OA kreće se prema fenotipski vođenom, personaliziranom liječenju. Temeljna, nefarmakološka strategija ostaje neupitna osnova, no za dugoročni učinak često nije dovoljna ako se ne adresiraju specifični mehanizmi rizika prisutni kod pojedinog bolesnika. U metaboličkom fenotipu integracija intenzivnog programa mršavljenja i farmakoterapije za kontrolu tjelesne mase (uključujući GLP-1 RA) logičan je korak utemeljen na dokazima iz kliničke prakse, jer istovremeno smanjuje mehaničko opterećenje i metaboličku upalu [1,7,8,19]. U biomehaničkom fenotipu, ciljane intervencije na razini hoda, neuromuskularni trening i – po potrebi – ortoze mogu redistribuirati opterećenje i smanjiti vršne momente koji pogone progresiju [4,5]. Kod upalno-strukturnog fenotipa kratkotrajni intraartikularni kortikosteroidi mogu prigušiti sinovitis, dok se za dugoročni učinak razmatra uključenje u studije DMOAD-a [6,20,22].

GLP-1 RA zauzimaju središnje mjesto u ovoj raspravi jer predstavljaju most između metaboličke i ortopedsko-reumatološke skrbi. Njihovi učinci nadilaze redukciju tjelesne mase: eksperimentalni radovi upućuju na modulaciju upalnih putova u sinoviji i hondrocitima, poboljšanje metaboličke fleksibilnosti i smanjenje lipotoksičnog stresa [7,8,19]. Ipak, bez robustnih RCT-a sa strukturnim krajnjim ishodima (npr. promjena volumena hrskavice, progresija BML-ova), GLP-1 RA valja smatrati „biološko-metaboličkom“ dopunom standardne skrbi, a ne zamjenom za nju. Slično tomu, sprifermin demonstrira da

je moguće povećati debljinu hrskavice, ali klinička korist mora biti jasnije definirana, idealno kroz studije koje ciljaju populaciju s ranijim, MRI-detektabilnim oštećenjima i nižim „plafonom“ simptoma [20,22].

Buduća istraživanja trebala bi usvojiti kompozitne ishode koji integriraju simptome (KOOS), objektivne funkcijske mjere (npr. 6 Minutes Walk Test, testovi snage), slikovne biomarkere (MOAKS, kvantitativni volumeni hrskavice, T2-mapiranje) te, po mogućnosti, serumske/sinovijalne biomarkere. Takav pristup omogućit će preciznije hvatanje „ranog OA“ i brže testiranje hipoteza o usporavanju progresije. Nadalje, ključno je definirati minimalno klinički važne promjene za različite fenotipove te odrediti optimalno vrijeme i sekvencu intervencija (npr. treba li GLP-1 RA uvoditi prije ili poslije intenzivnog programa vježbanja). Translacijska suradnja između fizijatra, reumatologa, ortopeda, endokrinologa, fizioterapeuta i stručnjaka za medicinu životnog stila preduvjet je za implementaciju ovih pristupa u rutinsku praksu [21,26].

Zaključak

Rani OA nudi jedinstven „prozor prilike“ za promjenu prirodnog tijeka bolesti. Integrirani, fenotipski vođen pristup – koji spaja „core“ nefarmakološke mjere, promišljenu upotrebu simptomatskih lijekova i ciljane biološko-metaboličke strategije – može smanjiti simptome i usporiti strukturnu progresiju. GLP-1 RA i sprifermin trenutačno su najperspektivniji nositelji koncepta modifikacije bolesti, no njihovo mjesto u praksi ovisit će o rezultatima budućih, visokokvalitetnih kliničkih ispitivanja.

Literatura

1. Moseng T, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(6):730-742.
2. Mahmoudian A, et al. Towards classification criteria for early-stage symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2024;32:649-653.
3. Hawker GA, et al. OARSI Initiative to Develop Classification Criteria for Early-stage Symptomatic Knee OA (EsSKOA). *Osteoarthritis Cartilage.* 2025; 33(9):1141-1146.
4. Bannuru RR, et al. OARSI guidelines for non-surgical management of knee OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27:1578-1589.
5. Diamond LE, et al. Osteoarthritis year in review 2023: Biomechanics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2024;32(2):138-147.
6. Wei G, et al. Metabolic abnormalities and osteoarthritis progression. *Bone Res.* 2023;11(1):63.
7. Cheng J, et al. GLP-1 RA and osteoarthritis: translational insights. *Osteoarthritis Cartilage Open.* 2025.
8. Yu E, et al. Weight loss and knee joint load: implications for OA. *Obesity Rev.* 2023.
9. Kapoor M, et al. Role of proinflammatory cytokines in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:33-42.
10. Oei EHG, et al. Imaging early-stage OA: needs and opportunities. *Skeletal Radiol.* 2023;52(11):2031-2036.

11. Goldring MB, et al. The pathogenesis of osteoarthritis. *J Cell Physiol.* 2011;3:150-24.
12. Roos EM, et al. The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). *J Orthop Sports Phys Ther / HQLQ.* 1998-2003;...
13. Hunter DJ, et al. The MRI Osteoarthritis Knee Score (MOAKS): reliability and applications. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19:990-1002.
14. Langworthy M, et al. Knee OA: burden and treatments. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2024;16:1759720X241273009.
15. Kraus VB, et al. Biomarkers in OA clinical trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23:3.
16. Lotz M, et al. New developments in OA biomarker research. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:617-632.
17. Kolasinski SL, et al. 2019 ACR/Arthritis Foundation guideline for the management of OA of hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:220-233.
18. VanAtta C. Guiding OA pharmacologic management: ACR/AF perspective. *US Pharm.* 2023;48.
19. Holleman AD, et al. GLP-1 receptor agonists in osteoarthritis: opportunities and challenges. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2025.
20. Eckstein F, et al. FORWARD 5-year outcomes with sprifermin. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80(8):1062-1069.
21. Deveza LA, et al. Osteoarthritis phenotypes and implications for management. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15:675-689.
22. Eckstein F, et al. Intra-articular sprifermin increases cartilage thickness: FORWARD trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(4):525-531.
23. ESSKA Consensus Group. Injectable orthobiologics for knee osteoarthritis: evidence-based recommendations. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2024; <https://doi.org/10.1002/ksa.12077>, <https://doi.org/10.1002/ksa.70001>.
24. Hochberg MC, et al. Tanezumab for OA pain: efficacy and safety. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:1167-1177.
25. Yazici Y, et al. Lorecivivint in knee OA: randomized trial results. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:1696-1708.
26. Hunter DJ, et al. Towards precision medicine in OA. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:493-502.