

Povezanost debljine i osteoartritis kuka i koljena

Cugovčan, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:688216>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Lucija Cugovčan

Povezanost debljine i osteoartritisa kuka i koljena

Diplomski rad



ZAGREB, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju pod vodstvom prof. dr. sc. Nadice Laktašić Žerjavić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

ADAMTS – metaloproteinaza s trombospondinskim motivima (eng. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs)

ATM – makrofazi masnog tkiva (eng. adipose tissue macrophages)

CMC – karpometakarpalni zglob (eng. carpometacarpal)

COX – ciklookigenaza

CPPD – depoziti kalcijeva pirofosfata (eng. calcium pyrophosphate deposition)

CRP – C-reaktivni protein

DALY – godine zdravog života izgubljene zbog nesposobnosti i prerane smrti (eng. disability-adjusted life years)

GBD - globalno opterećenje bolešću (eng. global burden of disease)

IL - interleukin

ITM – indeks tjelesne mase

KOA – osteoartritis koljena (eng. knee osteoarthritis)

MMP – metaloproteinaze matriksa

MRI – magnetska rezonanca (eng. magnetic resonance imaging)

NICE – Nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvu (eng. National Institute for Health and Clinical Excellence)

NSAIL – nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. nonsteroidal antiinflammatory drugs)

OA - osteoartritis

PGE - prostaglandin

RA – reumatoidni artritis

RACGP – Kraljevski australski fakultet liječnika opće prakse (eng. The Royal Australian College of General Practitioners)

rtg - rentgen

SM – sinovijalna membrana

TENS – transkutana električna stimulacija živca (eng. transcutaneous electrical nerve stimulation)

TNF- α – čimbenik tumorske nekroze (eng. tumor necrosis factor)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organization)

YLD – godine zdravog života izgubljene zbog onesposobljenosti, tj. godine života proživljene s nesposobnošću (eng. years of healthy life lost due to disability)

Sadržaj

1. UVOD	7
2. OSTEOARTRITIS	9
2.1. Epidemiologija	9
2.2. Patofiziologija	10
2.3. Patologija	13
2.4. Dijagnoza	14
2.4.1. <i>Radiološki nalaz</i>	15
2.5. Klinička slika	16
2.5.1. <i>Osteoartritis koljena</i>	18
2.5.2. <i>Osteoartritis kuka</i>	19
2.6. Liječenje	20
2.6.1. <i>Edukacija</i>	21
2.6.2. <i>Promjena životnog stila i nefarmakološko liječenje</i>	21
2.6.4. <i>Farmakološko liječenje</i>	22
2.6.5. <i>Intraartikularne injekcije</i>	22
2.6.6. <i>Kirurško liječenje</i>	23
3. UTJECAJ STILA ŽIVOTA NA KOSTI	25
3.1. Debljina	25
4. POVEZANOST DEBLJINE I OSTEOARTRITISA	27
4.1. Povezanost debljine i osteoartritisa koljena	27
4.1.1. <i>Mehanički čimbenici</i>	28
4.1.2. <i>Humoralni čimbenici</i>	29
4.1.3. <i>Genetski čimbenici</i>	31
4.2. Povezanost debljine i osteoartritisa kuka	31
5. ZAKLJUČAK	33
6. POPIS	34
6.1. POPIS TABLICA	34
6.2. POPIS SLIKA	34
7. LITERATURA	35
8. ZAHVALE	41
9. ŽIVOTOPIS	42

SAŽETAK

Osteoartritis, kao degenerativna reumatska bolest daleko je najčešći oblik artritisa i glavni uzrok boli, nesposobnosti i invaliditeta kod starijih ljudi. Karakterizira ga žarišni gubitak zglobne hrskavice, subhondralna osteoskleroza, stvaranje osteofita na rubu zgloba i remodeliranje oblika zgloba s koštanim uvećanjem zahvaćenih zglobova, hipotrofija okolnih mišića i hipertrofija okolnog masnog tkiva. Sinovitis u osteoartritisu najčešće se ne očituje klinički, no značajno pridonosi boli i naredovanju osteoartritisa. Koljeno je najčešće zahvaćeni zglob, a nakon njega slijedi kuk. Dijagnoza se prvenstveno postavlja klinički, a klasična radiološka i laboratorijska obrada nije potrebna osim u bolesnika s atipičnim očitovanjem. Liječenje osteoartritisa kuka i koljena dijeli se na nefarmakološko, farmakološko i kirurško. Debljina je kronična bolest povezana s povišenim mortalitetom, a zahvaća gotovo svaki organ i tkivo u tijelu. Pretilost je kao značajan sustavni i lokalni čimbenik rizika za osteoartritis uz najčvršću povezanost s osteoartritisom koljena i jedan je od rijetkih promjenjivih čimbenika rizika za pojavu i napredovanje osteoartritisa.

Ključne riječi: osteoartritis, debljina, koljeno, kuk

SUMMARY

The association of obesity with osteoarthritis of hip and knee

Osteoarthritis, a degenerative rheumatic disease, is by far the most common form of arthritis and the main cause of pain, impairment and disability in older people. It is characterized by focal loss of articular cartilage, subchondral osteosclerosis, formation of osteophytes at the edge of the joint and remodelling of the shape of the joint with bony enlargement of the affected joints, hypotrophy of the surrounding muscles and hypertrophy of the surrounding fat tissue. Synovitis in osteoarthritis is usually not manifested clinically, but it significantly contributes to the pain and advancement of osteoarthritis. The knee is the most affected joint, followed by the hip. The diagnosis is primarily made clinically, with both conventional radiography and laboratory work-up not necessary except in patients with atypical manifestations. Treatment of hip and knee osteoarthritis is divided into non-pharmacological, pharmacological and surgical. Obesity is a chronic disease associated with increased mortality, and it affects almost every organ and tissue in the body. It is a significant systemic and local risk factor for osteoarthritis with the strongest association with knee osteoarthritis and is one of the few modifiable risk factors for the onset and progression of osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, obesity, knee, hip

1. UVOD

Starenjem, uobičajeno nakon 50. godine života, započinju mišićno-koštani problemi, a jedna od najčešćih kroničnih bolesti lokomotornog sustava jest osteoartritis (1). Osteoartritis (OA) je kronična, degenerativna reumatska bolest koja zahvaća zglobove kralježnice, intervertebralni disk i zglobove udova. Može se reći da je osteoartritis klinički sindrom i uključuje bol u zglobu praćen različitim stupnjem funkcionalnog ograničenja i smanjenom kvalitetom života. Riječ je o najčešćem obliku artritisa koji je jedan od vodećih uzroka boli i invalidnosti u svijetu (2). Etiologija osteoartritisa je višestruka (3). Može biti primarni, tj. onaj koji se razvija starenjem bez nekog vidljivog uzroka, te sekundarni koji je povezan s ranijom ozljedom zgloba, prekomjernim sportskim ili profesionalnim opterećenjem, prekomjernom tjelesnom masom ili pretilošću, oštećenjem zgloba u sklopu metaboličkih (npr. dijabetička artropatija, artropatija u hemokromatozi i alkaptornuriji) ili upalnih reumatskih bolesti (npr. reumatoidni artritis (RA) ili urični artritis) te posljedično mišićnoj slabosti ili denervaciji zgloba u slučaju neuromuskularnih bolesti (npr. neurogena artropatija) i kod koagulopatija (hemofilična artropatija). Definira se kao čest poremećaj zglobova koji pokazuje fokalni gubitak hrskavice, stvaranje nove kosti i zahvaćenost svih zglobnih tkiva, uključujući menisk i sinovijalnu membranu uz atrofiju okolnih mišića i hipertrofiju okolnog masnog tkiva. Koljeno je najčešći zglob zahvaćen osteoartritisom, a slijedi ga kuk (4). Patofiziološke promjene u osteoartritisu uključuju promjene na genetskoj i molekularnoj razini koje se očituju ireverzibilnim strukturnim promjenama, prvenstveno hrskavice i suphondralne kosti, s posljedičnom boli, funkcionalnim oštećenjem zgloba što ometa svakodnevne aktivnosti i narušava kvalitetu života (5). Osobe oboljele od osteoartritisa osjećaju bolove u zahvaćenim zglobovima, teže ih pokreću te u konačnici ovise o pomoći obitelji, prijatelja i liječnika.

Na razvoj osteoartritisa utječe mnogo čimbenika. Na neke je nemoguće utjecati, poput genetike i spola. Osteoartritis se najčešće javlja nakon pedesete godine života. Osobe koje nemaju genetsku predispoziciju za razvoj osteoartritisa, najčešće razvijaju osteoartritis posljedično određenom stilu života kojeg su vodili u ranijoj životnoj dobi. Radne navike, te posebno prehrabene navike odrazit će se na stanje zglobova i rizik od osteoartritisa, primarno koljena. Pretilost može biti glavni uzročnik nastanka osteoartritisa ili pogoršavati tijek osteoartritisa koji je nastao iz drugog razloga. Pretilost uzrokuje mehaničko preopterećenje nosivih zglobova, no djeluje i sustavno uzrokujući kroničnu upalu niskog stupnja koja potiče razvoj osteoartritisa svih, a ne samo nosivih zglobova. Sve je više kliničkih i znanstvenih dokaza o njezinoj povezanosti i s drugim medicinskim problemima, bilo da je debljina čimbenik rizika

od pojedinih bolesti ili je njihova posljedica (6). Pretilost se tako povezuje s kardiovaskularnim bolestima, metaboličkim poremećajima (inzulinskom rezistencijom i šećernom bolesti, poremećajem metabolizma lipida, hiperuricemijom i uričnim artritismom), malignim bolestima, depresijom, umorom i upalnim reumatskim bolestima (npr. reumatoidni artritis). Pretilost i osteoartritis dva su međusobno uzročno-posljedično povezana zdravstvena problema koji utječu na veliki udio odraslog stanovništva u cijelom svijetu, s rastućom prevalencijom (7).

2. OSTEOARTRITIS

2.1. Epidemiologija

Prevalencija osteoartritisa raste kako populacija stari (8) te predstavlja vodeći uzrok kronične boli i invaliditeta među starijim osobama (9). Dob povećava rizik od osteoartritisa na sličan način na sva tri mjesta (koljeno, šaka i kuk), dok ženski spol povećava rizik uglavnom kod osteoartritisa šake (7). Učestalost ove bolesti ne može se točno odrediti. No, sigurno da je riječ o „bolesti civilizacije“ koja se češće pojavljuje u razvijenim industrijskim zemljama nego u nerazvijenim agrarnim zemljama (10). Postoje velike etničke razlike u osjetljivosti: prevalencija osteoartritisa kuka niža je u Africi, Kini, Japanu i indijskom potkontinentu nego u europskim zemljama, a prevalencija osteoartritisa koljena je veća (11). Učestalost bolesti raste s dobi, pa se klinički znakovi degenerativnih promjena nalaze u oko 10% populacije srednje životne dobi, a nakon 75. godine života u 85 do 95%, no često bez bitnih subjektivnih tegoba (10). Spol također ima određeni utjecaj na distribuciju bolesti. Koljena i šake su češće zahvaćene u žena, a kukovi kod muškaraca (12).

Procjenjuje se da je osteoartritis potvrđen rendgenskom snimkom bio prisutan u 3,8% ljudi diljem svijeta u 2010. godini. Očito je da će se ovi brojevi u budućnosti povećati zbog dramatičnog povećanja prosječnog životnog vijeka povezanog sa starenjem stanovništva i pretilošću (4), a procjenjuje se da će do 2050. godine od osteoartritisa bolovati 15% ukupnog svjetskog stanovništva starijeg od 60 godina (2).

U približno 5% slučajeva bolest se pojavljuje u mladim osoba s predisponirajućim stanjima, kao što su prethodne traume, razvojne deformacije ili sustavne bolesti (šećerna bolest, hemokromatoza, juvenilni artritis ili izrazita pretilost). Tada se bolest naziva sekundarnim osteoartritisom (10). Prema istraživanju studije globalnog opterećenja bolesti (GBD, eng. Global Burden of Disease) iz 2010. godine osteoartritis kuka i koljena predstavljaju veliki teret za pojedinca i zajednicu. Mjereno u veličini godina života prilagođenih na onesposobljenost (DALY, engl. Disability-Adjusted Life Years) kojima se mjeri gubitak godina života koje je moguće provesti u optimalnom zdravlju osteoartritis zauzima 38. mjesto (13). Taj gubitak može biti uzrokovan prijevremenom smrću (YLL, engl. years of life lost due to premature mortality) ili u veličini godina života provedenih s onesposobljenošću (YLD, engl. years of life lived with disability). Prema veličini YLD osteoartritis je zauzeo 11. mjesto. Navedeno jasno ukazuje da osteoartritis kuka i koljena značajno smanjuje broj godina zdravog života, primarno kao posljedica onesposobljenosti, ali i prijevremene smrti (13).

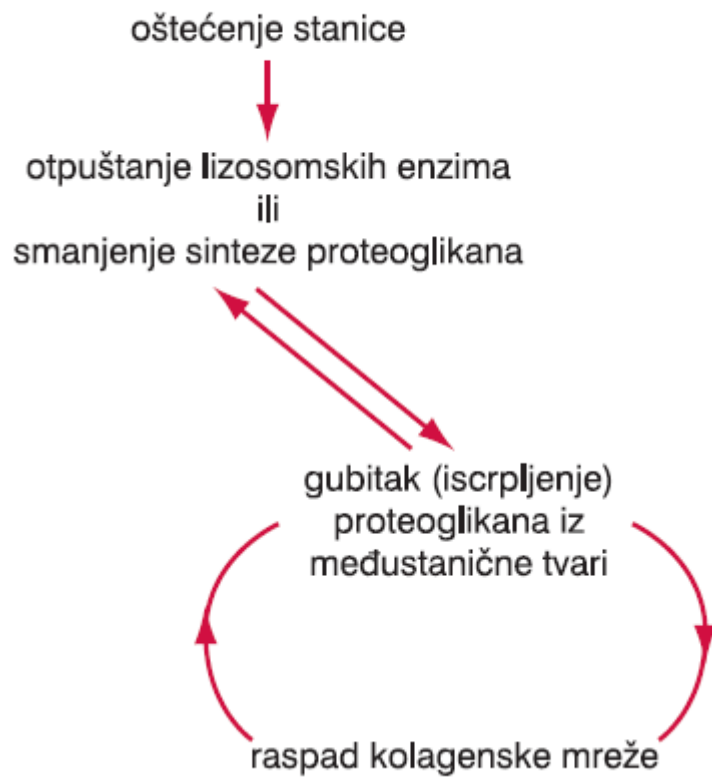
2.2. Patofiziologija

Patogeneza degenerativnih promjena u zglobnoj hrskavici temelji se na gubitku proteoglikana i raspadu kolagenskog skeleta međustanične tvari. Te promjene nastaju zbog povećanja aktivnosti lizosomskih proteolitičkih enzima ili smanjenja sintetičke aktivnosti hondrocita. Općenito se biološki i mehanički čimbenici isprepleću zatvarajući „*circulus vitiosus*“ etiopatogeneze degenerativnih promjena zglobne hrskavice. U etiopatogenezi osteoartrisa, poremećaj bilo koje tkivne komponente hrskavice slabi homogenost njezine složene građe i smanjuje otpornost prema mehaničkim naprezanjima te smanjuje amortizaciju opterećenja sa sljedstvenim preopterećenjem suphondralne kosti i njenim remodeliranjem. Djelovanje uzročnog čimbenika oštećenja može biti genski određeno ili se može pojaviti u bilo kojoj karici metaboličkog lanca, dok mehanička naprezanja pojačavaju ili podržavaju već započeti degeneracijski proces (14). Gotovo svaka izvanstanična komponenta zglobne hrskavice je zahvaćena kod osteoartrisa (12).

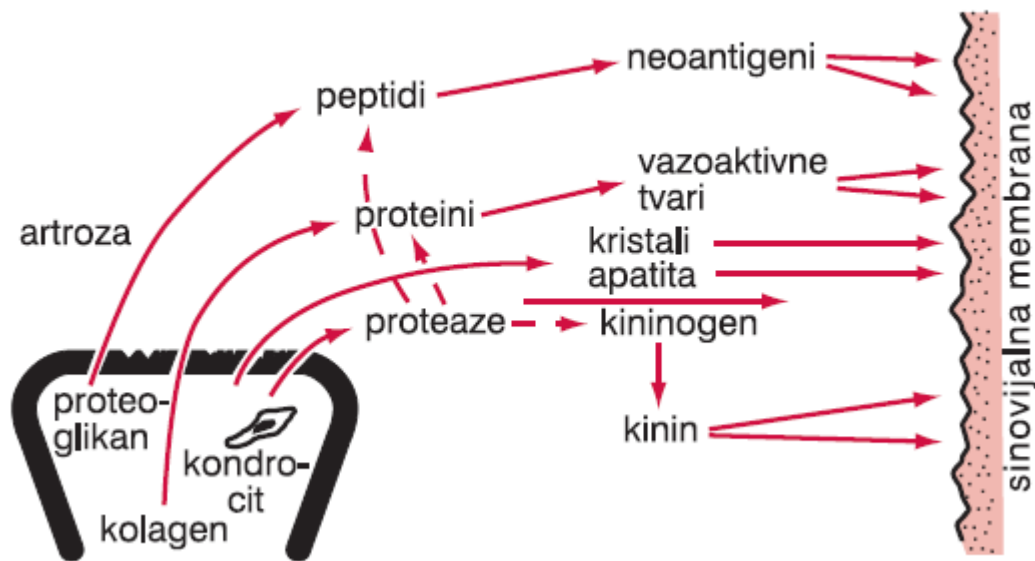
Na temelju histološke slike opisuju se tri razvojna stadija degeneracijskog procesa zglobne hrskavice. U ranom i umjereno uznapredovanom stadiju degenerativnog procesa zglobne hrskavice povećava se sinteza proteina, posebno kolagena i glukozaminoglikana. To upućuje na „regeneracijsku reakciju“ zglobne hrskavice, dok u uznapredovanom stadiju prevladava degenerativni proces i opsežno razaranje tkiva. S napredovanjem degenerativnog procesa povećava se sinteza kolagena, ali i aktivnost enzima kolagenaze. To znači da, unatoč kvalitativnim promjenama i ubrzanom metabolizmu, ukupna količina kolagena ostaje uglavnom nepromijenjena. U svim slojevima hrskavice postoji gubitak proteoglikana (14). Javlja se pucanje površine hrskavice (fibrilacija), što dovodi do razvoja dubokih okomitih rascjepa (fisura), lokalizirane smrti hondrocita i smanjene debljine hrskavice. Ovo je u početku fokalno, uglavnom ciljajući na najviše opterećeni dio zgloba, ali na kraju su veliki dijelovi površine hrskavice oštećeni (11). S razvojem degenerativnog procesa dolazi do erozije zglobne hrskavice, a u konačnici pojedini dijelovi suphondralne kosti mogu biti ogoljeni. Fibrilacijom se oslobađa detritus koji se taloži u tkivu sinovijalne membrane, što dovodi do simptoma upale, tzv. sekundarnog sinovitisa. Svi elementi zglobne hrskavice (kolagenska vlakna, proteoglikani, hondrociti), ali i kristali apatita iz subhondralne kosti mogu sami ili posredovanjem svojih metabolita započeti upalne promjene u sinovijalnoj membrani (14). Sinovija kod osteoartrisa često je hiperplastična i upalno infiltrirana, ali u znatno manjoj mjeri nego kod reumatidnog artritisa i druge upalne artropatije. Vanjska kapsula se također zadeblja i steže, obično zadržavajući stabilnost remodelirajućeg zgloba. Mišić koji okružuju zahvaćene zglobove

obično hipotrofiraju uz nespecifičnu atrofiju vlakana tipa II odgovornih za brzinu i snagu mišićne kontrakcije. Osteoartritis je također popraćen abnormalnostima suphondralne kosti, koja postaje sklerotična (koštane grdice postaju deblje i bolje međusobno povezane kao rezultat povećanog opterećenja), a na mjestima najvećeg preopterećenja razvijaju se suphondralne ciste (koštane gredice pucaju i kroz pukotine u hrskavici u taj prostor se utiskuje sinovijalna tekućina). Rubno, vezivna hrskavica podvrgava se endohondralnoj osifikaciji stvarajući osteofite (11).

Brojne studije potvrdile su prisutnost proupalnih citokina koji su medijatori upale u razvoju osteoartritisa zgloba. Medijatori upale stimuliraju hondroците u otpuštanju enzima koji uzrokuju njihovu degradaciju i apoptozu te degradiraju hrskavični matriks. Proizvodnju proupalnih citokina također stimuliraju mehanički stres (hondociti su mehanosenzori i mehanotransduktori), oksidativni stres, kao i stanice sinovijalnog tkiva te suphondralni osteoblasti koji su također mehanosenzori i mehanotransduktori, tj, mijenjaju svoju metaboličku aktivnost ovisno o opterećenju. Mnoge su studije dokazale da su u osteoartritisu povišene razine serumskih citokina, osobito razine interleukina 6 (IL-6), čimbenika tumorske nekroze- α (TNF- α) i visoko osjetljivoga C-reaktivnog proteina (CRP) (15).



***Slika 1.** Etiopatogeneza osteoartritisa. Povećanje aktivnosti lizosomskih proteolitičkih enzima, smanjena sinteza međustanične tvari, gubitak proteoglikana i raspad kolagenskog skeleta u međustaničnoj tvari smanjuju otpornost hrskavice na mehanička naprezanja i temelj su nastanka osteoartritisa. Preuzeto iz (14).*



Slika 2. Nastanak sekundarnog sinovitisa u osteoartritisu. Svi gradbeni elementi zgloba izravno ili posredovanjem svojih metabolita mogu započeti upalne promjene u sinovijalnoj membrani. Preuzeto iz (14).

2.3. Patologija

Makroskopski je hrskavica u početku baršunasta, a poslije razorena, prekrivena hiperplastičnom sinovijom. U uznapredovanom se stadiju periferno mogu naći osteofiti i hiperplastična, upalno infiltrirana sinovija koja stvara panus.

Mikroskopski se u ranoj fazi bolesti u hrskavici nalaze žarišne nekroze s ispražnjenim lakunama, oko kojih su nakupine reaktivnih umnoženih hondrocita. Slijedi fibrilacija kolagena te destrukcija hrskavice s ogoljelom sklerotičnom subhondralnom kosti. U podležućoj kosti mogu se naći područja osteonekroze zauzeta granulacijskim tkivom ili novostvorenim vezivom, katkad u formi pseudoističnih šupljina.

S obzirom na opseg destrukcije hrskavice, promjene sinovijalne membrane relativno su oskudne. Proliferacija sinovije karakterizirana je umnoženim, različito krupnim resicama, čija je vezivna stroma edematozna, slabo vaskularizirana te često vezivno, miksoidno ili masno promijenjena, prožeta oskudnim mononuklearnim upalnim infiltratom. Oko eventualnih otkinutih djelića hrskavice i kosti nalazi se reakcija na strano tijelo, sa stvaranjem granuloma i orijaških stanica tipa stranog tijela (10).

Oštećenje najdonjeg, kalcificirajućeg sloja zglobne hrskavice koja prileži uz suphondralnu kost su česta, a prijeloma puknuća omogućuju sinovijalnoj tekućini da bude usmjerena u subhondralne regije u jednosmjernom mehanizmu nalik kuglastom ventilu (12). Katkad kombinacijom oštećenja kosti i proliferacijom sinovije može nastati intraosealna sinovijalna cista, gdje se proliferirajuća sinovija i sinovijalna tekućina utiskuju u oštećeno tkivo subhondralne kosti (10).

2.4. Dijagnoza

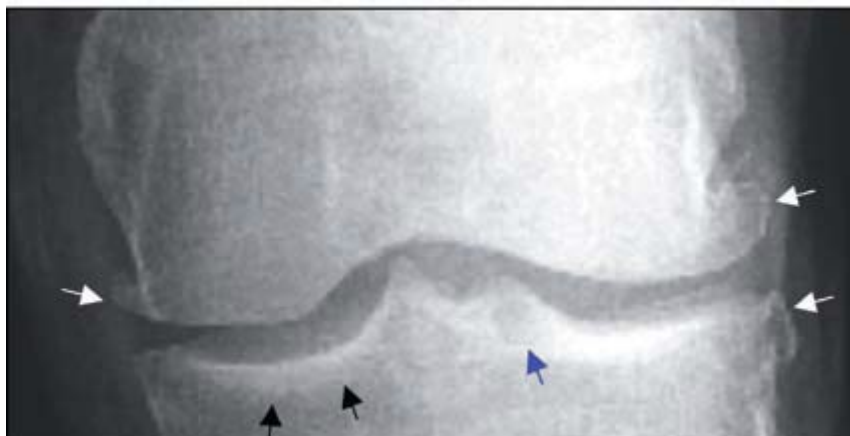
Dijagnoza osteoartritisisa kuka i koljena može se postaviti na temelju dobre anamneze (pritom treba voditi računa o prevalenciji, riziku s obzirom na dob, spol i indeks tjelesne mase), radnom mjestu, simptomima kao što su mehanička bol u zglobu, kratkotrajna jutarnja ukočenost uz pojavu kratkotrajne ukočenosti nakon svakog dužeg mirovanja u toku dana i ograničenje funkcije) i kvalitetnog kliničkog pregleda (palpabilne krepitacije pri pokretanju zgloba, ograničenje pokreta, uvećanje koštanog dijela zgloba) (2). Obična radiografija je trenutno 'zlatni standard' za morfološku procjenu osteoartritisisa kuka i koljena. Klasične značajke su fokalno sužavanje zglobnog prostora, osteofiti, skleroza suphondralne kosti i subhondralne ciste. Uvođenje novih slikovnih tehnika poput magnetske rezonancije (MRI) omogućuje vizualizaciju ne samo defekta hrskavice i subhondralnih promjena kostiju, nego i lezija koštane srži (edem kosti na mjestima najvećeg opterećenja), sinovijalne upale (sinovitisa) i rascjep meniska (11). Klasična radiološka obrada nije potrebna za postavljanje dijagnoze osim u bolesnika s atipičnom prezentacijom, no ona omogućuje procjenu težine i uznapređovalosti osteoartritisisa i u bolesnika kod kojih dijagnoza nije dvojbena. Tako se, bez dodatnih pretraga, dijagnoza tipičnog osteoartritisisa koljena može postaviti ako je bolesnik u dobi od 45 i više godina, tuži se na bol u koljenu povezanu s aktivnošću, jutarnja ukočenost traje kraće od 30 minuta, u aktivnom pokretu postoje krepitacije, prisutno je uvećanje koštanog dijela zgloba i nema hiperemije kože. Dodatno mogu biti prisutni deformiteti – fiksirana fleksija u koljenu i/ili varus (rjeđe valgus)

položaj koljena, nestabilnost, napetost periartikularno ili duž zglobne pukotine, bol pri kompresiji patele. Laboratorijske pretrage krvi, urina ili sinovijalne tekućine nisu potrebne da bi se postavila dijagnoza osteoartritisa koljena (2).

2.4.1. Radiološki nalaz

Radiološka dijagnostika ima ograničenu ulogu u postavljanju dijagnoze osteoartritisa koljena, a potrebna je samo onda kada je klinička dijagnoza nesigurna ili postoje nespecifični anamnestički ili klinički pokazatelji te u procjeni težine tipičnog osteoartritisa i predoperativnoj pripremi (2). Osteofiti i asimetrično suženje zglobnog prostora uz suphondralnu sklerozu kosti su tipični radiografski znakovi osteoartritisa te se koriste u različitim sustavima ocjenjivanja težine, ako i klasifikacijskim i dijagnostičkim kriterijima (16). Međutim, nisu uvijek prisutni u istoj mjeri u zahvaćenim zglobovima. U nekih osoba s osteoartritisom koljena, zapažamo suženje zglobnog prostora u odsutnosti značajnog osteofita, i obrnuto. Čimbenici povezani s ovim odstupanjem nisu jasni, ali ova razlika vjerojatno odražava razlike u podležućim patogenetskim mehanizmima i označava različite fenotipove (17). Moglo bi se pretpostaviti da je patogeneza stvaranje osteofita drugačija od nastajanja sužene zglobne pukotine (18). Također, često stupanj radiografskih promjena nije istoznačan s jačinom boli i disfunkcijom zgloba. Pri standardnoj radiografskoj obradi kuka i koljena preporuka je učiniti snimke pod opterećenjem (tj. stojeći), jer tada je širina zglobnog prostora istoznačna debljini zglobne hrskavice, te se bolje prikazuje deformacija zgloba (npr. varus ili valgus koljena). U osteoartritisu koljena čest je i radiografski nalaz depozita kristala CPPD-a u hijalinoj pokrovnoj hrskavici kondila femura i tibije te u zglobnim meniscima (točkaste sklerotične promjene – intenziteta kosti unutar hrskavice i meniska).

Tijekom praćenja, radiološka obrada preporučuje se samo u slučajevima neočekivano brze progresije simptoma ili promjena u kliničkim karakteristikama, odnosno u slučaju pogoršanja čiji uzrok treba utvrditi, i pri odlučivanju o potrebi upućivanja ortopedu kada je težina radiološki promjena jedan od čimbenika koji odlučuju o prikladnosti kirurškog liječenja (2).



Slika 3. Rtg zgloba koljena zahvaćen osteoartritisom, pokazuje osteofite na rubu zgloba (bijele strelice), subhondralnu sklerozu (crne strelice) i subhondralnu cistu (plava strelica). Preuzeto iz (11).

2.5. Klinička slika

Osteoartritis ima karakterističnu distribuciju, uglavnom usmjerenu na kukove, koljena, proksimalne i distalne interfalangealne zglobove šaka, vratni i slabinski dio kralježnice. Glavni simptomi su bol i funkcionalno ograničenje. Uzroci boli kod osteoartritisa nisu u potpunosti poznati. Osjetni završetci prisutni su u sinoviji, zglobnoj čahuri, ligamentima, meniscima, subhondralnoj kosti, okolnim masnim jastučićima te u manjem broju rubno u hrskavici, dok veći dio pokrovne hijaline hrskavice nije inerviran. Bol u osteoartritisu se može povezati s povećanim tlakom u subhondralnoj kosti (uglavnom uzrokujući difuznu noćnu bol), trabekularnim mikrofrakturama, distenzijom kapsule i sinovitisom niskog stupnja. Bol također može biti rezultat burzitisa i entezopatije kao posljedica promijenjene biomehanike zgloba. Bol kod osteoartritisa kuka tipično je bol lokalizirana u preponi, mada rjeđe može biti prisutna i reflektirana bol s medijalne strane koljena. Bol kod osteoartritisa koljena najčešće predstavlja bol u razini medijalne strane zgloba (zglobne pukotine), a rjeđe je prisutna prednja koljenska bol i bol zakoljeno. Za mnoge osobe funkcionalno ograničenje posljedično osteoartritisu šake, koljena ili kuka jednak je, ako ne i veći problem od boli. Korelacija između prisutnosti strukturnih promjena, procijenjena slikovnim pregledom, te simptomi kao što su bol i ograničenje funkcije s posljedičnom invalidnosti tj. ograničenjem u sudjelovanju značajno variraju ovisno o lokalizaciji. Osteoartritis kuka uzrokuje značajno veće oštećenje funkcije i

posljedičnu nesposobnost nego koljena, a najmanje ih uzrokuje osteoartritis šake. Navedeno ukazuje kako se čimbenici rizika za bol, nesposobnost i invaliditet mogu razlikovati od onih za strukturne promjene. U koljenu, na primjer, smanjena mišićna snaga kvadricepsa i nepovoljni psihosocijalni čimbenici (tjeskoba, depresija) jače koreliraju s boli i invalidnošću nego stupanj radiografske promjene. Radiološki dokazi osteoartritisa vrlo su česti u osoba srednje životne dobi i starijih osoba, a bolest može koegzistirati s drugim stanjima, pa je važno zapamtiti da bol u bolesnika s osteoartritisom može biti posljedica drugog uzroka (11).

Tablica 1. Simptomi i znakovi osteoartritisa. Preuzeto i promijenjeno prema (11).

Simptomi i znakovi osteoartritisa
BOL
<ul style="list-style-type: none"> • podmukli početak tijekom mjeseci ili godina • promjenjive ili intermitentne prirode tijekom vremena („dobri dani, loši dani“) • uglavnom se odnosi na kretanje i nošenje težine/tereta, dok rasterećenje mirovanjem umanjuje bol • samo kratka (< 15 min) jutarnja ukočenost • obično bolan samo jedan ili nekoliko zglobova
ZNAKOVI
<ul style="list-style-type: none"> • ograničeno pokretanje zgloba zbog zadebljanja kapsule ili blokiranja pokreta u zglobu osteofitima • pipljive, ponekad i čujne, grube krepitacije zbog hrapave zglobne površine • koštano proširenje zgloba • deformacija, obično bez nestabilnosti • bolna osjetljivost u liniji zglobone pukotine ili periartikularna osjetljivost • slabost mišića i hipotrofija mišića • povremeno prisutan prolazni sinovitis s izljevom u zglobu i hipertermijom zgloba



Slika 4. Prikaz bolesnice s osteoartritisom koljena i DIP zglobova šaka s vidljivim Heberdenovim čvorićima. Preuzeto iz arhive mentorice.

2.5.1. Osteoartritis koljena

Na koljenu osteoartritis uglavnom zahvaća patelo-femoralni i medijalni tibio-femoralni odjeljak, zahvaćajući na kraju cijeli zglob. Može biti izoliran ili se pojavljuje kao dio generaliziranog osteoartritisa (osteoartritis koji zahvaća najmanje 3 zglobne razine). Većina pacijenata s primarnim osteoartritisom koljena ima bilateralnu i simetričnu uključenost. Kod muškaraca je trauma često važniji čimbenik rizika i može rezultirati unilateralnim osteoartritisom. Bol je obično lokalizirana u medijalnom i prednjem dijelu koljena i gornjeg dijela tibije. Patelo-femoralna bol je obično gora uspinjući se i silazeći stepenicama ili pri hodu po nagibima. Bol u stražnjem dijelu koljena ukazuje na prisutnost komplicirane poplitealne ciste (Bakerova cista). Dugotrajno hodanje, ustajanje sa stolice, ulazak ili izlazak iz auta ili savijanje da bi se obule cipele i čarape može biti teško.

Nalazi lokalnog pregleda mogu uključivati:

- asimetričan (antalgičan) hod s kraćim opterećenjem na bolnoj strani
- varus ili, rjeđe, valgus i/ili fiksirani fleksijski deformitet

- osjetljivost zglobne linije i/ili periartikularna osjetljivost (sekundarna anserinski burzitis i entezopatija medijalnog ligamenta što uzrokuje osjetljivost gornjeg medijalnog dijela tibije)
- slabost i hipotrofija mišića kvadricepsa
- ograničena fleksija i ekstenzija s grubim krepitacijama
- koštana oteklina oko linije zgloba.

Često je taloženje kristala CPPD-a povezano s osteoartritisom koljena. To može rezultirati izraženijom upalom komponentom (ukočenost, izljevi) i dodatnim akutnim napadom sinovitisa što može biti povezano s bržim radiografskim i kliničkim napredovanjem (11).



Slika 5. Prikaz koljena bolesnika s osteoartritisom. Preuzeto iz arhive mentorice.

2.5.2. Osteoartritis kuka

Osteoartritis kuka najčešće zahvaća superiorni aspekt zgloba. Često je jednostran pri prezentaciji, te često napreduje sa superolateralnom migracijom glave bedrene kosti i ima lošu prognozu. Manje uobičajeni središnji (medijalni) osteoartritis pokazuje veći gubitak središnje hrskavice i uglavnom je ograničen na žene te je često obostran pri prezentaciji i može biti udružen s generaliziranim osteoartritisom. Ima bolju prognozu od superiornog osteoartritis kuka i progresija do aksijalne migracije glave bedrene kosti je rijetka. Kuk pokazuje najbolju korelaciju između simptoma i radiografskih promjena. Bol u kuku je obično maksimalno jaka u prednjem dijelu prepone, s varijabilnim širenjem prema stražnjici, anterolateralnom bedru i medijalnoj strani koljena. Lateralna bol u kuku, koja je jača pri ležanju na toj strani s

osjetljivošću nad velikim trohanterom sugerira sekundarni trohanterični entezitis i/ili burzitis. Uobičajene funkcionalne poteškoće su iste kao i kod osteoartritisa koljena. Dodatno, ograničena abdukcija kuka kod žena može uzrokovati bol tijekom spolnog odnosa i otežanu intimnu higijenu.

Pregledom se može otkriti:

- antalgican hod (naginjanje gornjeg dijela trupa na stranu bolnog kuka pri oslonu na tu nogu uz skraćenu fazu oslonca)
- slabost i hipotrofija kvadricepsa i glutealnih mišića
- bol i ograničenje unutarnje rotacije kuka u fleksiji – najraniji i najosjetljiviji znak osteoartritisa kuka; druge kretnje mogu naknadno biti ograničene i bolne
- osjetljivost prednjeg dijela prepone lateralno od pulsa femorale arterije
- fiksirani fleksijski i vanjski rotacijski deformitet kuka
- ipsilateralno skraćanje noge posljedično kranijalnoj i centralnoj femoralnoj migraciji

Pretilost je povezana s bržim napredovanjem osteoartritisa kuka (11).

2.6. Liječenje

Cilj liječenja osteoartritisa koljena jest minimalizirati bol, optimizirati funkcionalnost zahvaćenog zgloba i educirati bolesnika radi djelotvorne samopomoći. S obzirom na skroman učinak pojedinačnih metoda liječenja, važno je kombinirati nekoliko metoda, tzv. multimodalno liječenje.

U suradnji s bolesnikom treba izraditi individualizirani plan liječenja, a takav plan podrazumijeva kontinuirano/trajno liječenje prilagođeno potrebama, ciljevima i vrijednostima bolesnika (2).

U liječenju važno je djelovati na modificirajuće čimbenike rizika, kao što je pretilost, što je i ključni cilj javno-zdravstvenih i medicinskih intervencija (7). Učinak pretilosti na koljena je izraženiji kod osoba mlađe dobi što bi moglo biti korisno za javno-zdravstvene poruke (7). Terapijski pristupi u budućnosti će vrlo vjerojatno uzeti u obzir fenotipove kako bi povećali učinkovitost liječenja (17).

Liječenje osteoartritisa kuka i koljena dijeli se na nefarmakološko, farmakološko i kirurško (2).

2.6.1. Edukacija

Važno je u potpunosti objasniti prirodu stanja, ukazati na ulogu relevantnih čimbenika rizika kao što su pretilost, preopterećenje, nasljednost i trauma. Pacijenta treba obavijestiti da je uspostavljena trajna strukturna promjena i da, iako izlječenje trenutno nije moguće, bol se može smanjiti i funkcija se često može poboljšati, kao i usporiti napredovanje bolesti (11). Smjernice navode i to da se izrazi poput „*istrošilo se*“ i „*kost o kost*“ treba izbjegavati jer vode u pesimizam („*ionako se ništa ne može učiniti*“) ili stvaraju pogrešna vjerovanja („*u takvom slučaju i vježbanje je opasno*“); drugim riječima, bolesniku treba uvijek ulijevati dozu optimizma jer to pozitivno utječe na ishod. Naglašava se i to da je realistično postavljen cilj potrebno periodički provjeriti i prilagoditi (2). Također, potrebno je raspraviti o prognozi, napomenuvši da je općenito dobra za nodalni osteoartritis šake i bolja za osteoartritis koljena nego kuka (11).

2.6.2. Promjena životnog stila i nefarmakološko liječenje

Pretilost je čimbenik rizika koji se može mijenjati i ispravno identificirana populacija s većim rizikom za osteoartritis mogla bi pomoći u preventivnim strategijama za smanjenje simptomatologije ili čak buduću progresiju osteoartritisa (7). Tjelesna nesposobnost kod pretilih osoba s osteoartritisom koljena može se značajno poboljšati umjerenim režimom redukcije težine (19). Gubitak težine ima značajan povoljan učinak na simptome ako je bolesnik pretio i vjerojatno je jedan od učinkovitijih dostupnih tretmana za osteoartritis donjih udova. Vježbe snaženja mišića koji su dinamički stabilizatori zgloba i aerobni trening također imaju povoljan učinak na osteoartritis, po mogućnosti uz vođenje od strane fizioterapeuta. Posebno su vježbe za jačanje kvadricepsa blagotvorne kod osteoartritisa koljena, a gluteusa kod osteoartritisa kuka. Razne smjernice uključujući i RACGP daju snažnu preporuku za vježbanje na tlu svim oboljelim od osteoartritisa koljena bez obzira na dob, razinu strukturnog oštećenja, funkcionalan status ili jačinu boli. Preporuka obuhvaća sve vježbe na tlu, hodanje, vježbe snaženja mišića i vježbe ravnoteže među kojima su posebno izdvojene vježbe *tai chi* kao način vježbanja prikladan za osobe u kojih postoji visok rizik za pad (2). Obuća koja apsorbira udarce, prilagodba svakodnevnih aktivnosti, korištenje štapa kod bolnog osteoartritisa koljena ili kuka i cipele za izjednačavanje duljine nogu mogu poboljšati sve simptome (11). Iako su se intervencije s ciljem da se smanje klinički ishodi osteoartritisa pokazale učinkovitima (20,21), nije lako implementirati promjene navika kod ljudi (7). Akupunktura i transkutana električna stimulacija živaca (TENS) su se pokazale učinkovitima kod osteoartritisa koljena. Lokalna

primjena topline ili hladnoće ponekad može dati privremeno olakšanje (11). Iako se tjelovježba preporučuje svim pacijentima s osteoartritisom, postoji znatno više dokaza za korištenje tjelovježbe u liječenju osteoartritisa koljena i kuka nego u liječenju osteoartritisa šake. Dok pacijenti traže preporuke o "najboljoj" tjelovježbi i idealnoj dozi (trajanje, intenzitet i učestalost), trenutni dokazi nisu dostatni da bi se preporučile specifične vježbe. U većini studija koje su procjenjivale ulogu aerobnih vježbi u liječenju osteoartritisa, hodanje je najčešći oblik tjelovježbe koji se ocjenjivao, bilo na traci za trčanje ili kao nadzirano, fitness hodanje u zatvorenom prostoru u zajednici. Druge studije promatrale su nadziranu grupnu vožnju biciklom na stacionarnim biciklima. Vježbe jačanja uključivale su korištenje izokinetičkih strojeva i vježbi s utezima, trening koji je uključivao vježbe otpora sa i bez rekvizita kao što su elastične trake i izometrijske vježbe. Neuromuskularni trening razvijen je za poboljšanje snage mišića, senzomotorne kontrole i funkcionalne stabilnosti koja se posebno vidi kod osteoartritisa koljena, uz niz dinamičkih manevara povećane složenosti. Vježbe u vodi često obuhvaćaju aspekte aerobnih kondicijskih vježbi i vježbi za poboljšanje raspona pokreta zglobova (22).

2.6.4. Farmakološko liječenje

Uz preporuku za vježbanje, sve smjernice uključivo i smjernice Nacionalnog instituta za izvrsnost u zdravstvu (NICE) navode da za ublažavanje boli treba preporučiti paracetamol te lokalnu i sustavnu primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NASAIL) (2). Tek ako izostane učinak paracetamola i lokalne primjene NSAIL-a, propisuju se peroralni NSAIL, selektivni inhibitori enzima COX-2 ili slabi opiodi (tramadol), i to u najnižoj djelotvornoj dozi, uz gastroprotekciju inhibitorima protonske pumpe prema potrebi vodeći računa o komorbiditetima i koterapiji (2). NSAIL su znatno učinkovitiji od paracetamola i mogu se uspješno kombinirati s paracetamolom ili opioidnim analgeticima u slučaju jake boli. Jaki opijati povremeno mogu biti potrebni. Antineuropatski lijekovi, kao npr. amitriptilin, gabapentin i pregabalin ponekad se koriste u bolesnika sa simptomima koje je teško kontrolirati ali dokazi za njihovu učinkovitost su neadekvatni (11).

2.6.5. Intraartikularne injekcije

U slučaju nedostatnog kupiranja umjerene do jake boli, preporuka je intraartikularna primjena kortikosteroida, ali ne i intraartikularna primjena hijaluronske kiseline (2). U liječenju su učinkovite intraartikularne injekcije glukokortikoida za osteoartrid koljena i također se koriste za ublažavanje simptoma u liječenje osteoartritisa na prvom CMC zglobu. Trajanje

učinka je obično kratko, ali pokusi serijskih injekcija glukokortikoida svakih 3 mjeseca u osteoartritisu koljena pokazali su učinkovitost do jedne godine. Dugoročno je višestruka intraartikularna primjena glukokortikoida štetna jer dovodi do degradacije hrskavice i vezivnog tkiva sa posljedičnom nestabilnošću zgloba te povećava rizik od infekcije zgloba. Jedina okolnost u kojoj dobrobit intraartikularne injekcije glukokortikoida nadilazi nepovoljne učinke je egzacerbacija sinovitisa s izljevom u zglobu. Intraartikularne injekcije hijaluronske kiseline učinkovite su kod osteoartritis koljena umjerenog do srednjeg stupnja, ali liječenje je skupo, a učinak kratkotrajan, tj., to predstavlja samo simptomatsko liječenje i ne utječe na tijek bolesti (11). Za intraartikularnu primjenu PRP-a, tj. autologne krvne plazme obogaćene trombocitima još nema jasnih preporuka i jasnih dokaza o učinkovitosti.

2.6.6. Kirurško liječenje

Sve su smjernice suglasne da je u slučaju pravilno odabranih bolesnika potpuna zamjena koljena najisplativija i klinički najkorisnija metoda liječenja terminalnog stadija osteoartritis koljena (2). Kirurški zahvat treba razmotriti kod pacijenata s osteoartritisom čiji simptomi i funkcionalna oštećenja značajno utječu na njihovu kvalitetu života unatoč optimalnoj medicinskoj terapiji i savjetima za promjenu životnog stila. Operacija totalne zamjene zgloba kuka i koljena je daleko najčešći kirurški zahvat u bolesnika s osteoartritisom. Može promijeniti kvalitetu života za osobe s teškim osteoartritisom koljena ili kuka te je indicirano kada uz bol i oštećenje funkcije postoji i značajno oštećenje strukture na rendgenskoj snimci. Iako se kirurški zahvat ugradnje endoproteze zgloba ne smije poduzeti u ranoj fazi tijekom razvoja osteoartritis, važno ga je uzeti u obzir prije nego što je funkcionalno ograničenje postalo uznapredovalo s obzirom da bi to moglo utjecati na ishod (11). Procjenjuje se da se oko 25 % bolesnika nepotrebno podvrgava zahvatu zamjene koljenskog zgloba (minimalni simptomi, malo radiološki indikativnih znakova, nerealistična očekivanja) i važno je to izbjeći (2). Čimbenici specifični za pacijenta, kao što su dob, spol, pušenje i pretilost, ne bi trebale biti prepreke prilikom upućivanju na zamjenu zgloba (11).

Najbolji ishodi nakon operacije potpune zamjene koljenskog zgloba očekuju se u bolesnika koji predoperativno imaju radiološke promjene 3. do 4. stupnja prema Kellgren-Lawrencevoj klasifikaciji, dobro kontrolirane komorbiditete, indeks tjelesne mase 20 – 30 kg/m² i dobrog su mentalnog zdravlja. Kod mlađe populacije sa simptomatskim osteoartritisom koljena izvode se korektivni zahvati na goljeničnoj ili bedrenoj kosti, pri čemu se korekcijom odnosa mehaničke i anatomske osi (korektivna varizirajuća/valgizirajuća osteotomija) radi

ublažavanja simptoma i bar djelomičnog poboljšanja funkcije koljena, nastoji odgoditi ugradnja umjetnog koljena (2).

Preko 95% zamijenjenih zglobova nastaviti funkcionirati i u drugom desetljeću nakon operacije, a većina pruža doživotnu funkciju bez boli. Do 20% pacijenata, međutim, nisu zadovoljni ishodom, a malo njih doživljava malo ili nikakvo poboljšanje boli. Od drugih kirurških zahvata najčešće se radi artroskopska toaleta zgloba (11).

3. UTJECAJ STILA ŽIVOTA NA KOSTI

Procijenjeno je da genetika uvelike utječe na kvalitetu kostiju osobe, i to čak 80%, dok je ostalih 20% produkt vanjskih čimbenika (23). Ipak, vanjski čimbenici presudni su za očuvanje zdravlja kostiju do starije životne dobi. Kako je već naglašeno, osteoartritis se najčešće javlja u starijoj životnoj dobi uzrokovan starenjem i dugogodišnjim načinom života osobe. Zdrava prehrana i redovita tjelesna aktivnost ključni su za prevenciju bolesti koštanog sustava. Dok povećana tjelesna aktivnost dovodi do jačanja kosti, debljina rezultira gubitkom koštane mase (24). Ipak, danas većina ljudi odabire sedentaran način života uvjetovan napretkom tehnologije. Na sedentarnost utječe i loš socio-ekonomski status, a posljedično dolazi do slabog unosa nutrijenata. S obzirom na to da je hrana glavni izvor energije čovjeka, njena kvaliteta presudna je za obavljanje tjelesne aktivnosti. Rezultat smanjene tjelesne aktivnosti i nekvalitetne prehrane je nakupljanje masnog tkiva i razvoj pretilosti.

3.1. Debljina

Debljina je kronična bolest definirana viškom masnog tkiva, u odnosu prema ostaloj tjelesnoj masi, koje zahvaća gotovo svaki organ i tkivo u tijelu s posljedičnim štetnim učinkom na ljudsko tijelo. Pretilost karakterizira nenormalno ili prekomjerno nakupljanje masnoće koje predstavlja zdravstveni rizik za pojedinca (25). Radi se o multifaktorijskom stanju koje je uzrokovano kombinacijom poligenih odrednica, stilom života, bolestima i lijekovima koji dovode do abnormalnog ili prekomjernog nakupljanja masti (26). Najčešći pokazatelji pretilosti osobe su: neaktivnost, loše prehrambene navike i genetski čimbenici (27). Za određivanje stupnja uhranjenosti osobe koristi se Indeks tjelesne mase (ITM). ITM pokazuje omjer vrijednosti tjelesne mase izražene u kilogramima i kvadrata vrijednosti tjelesne visine izražene u metrima (28). Svjetska zdravstvena organizacija definirala je nekoliko stupnjeva težine povećanja tjelesne mase na temelju ITM-a. Tako, prekomjernu težinu određuje $ITM > 25$ kg/m^2 , a pretilost $ITM > 30$ kg/m^2 (25,28). Pretilost je dalje podklasificirana u razred I (ITM 30-34,99 kg/m^2), razred II (35-39,99 kg/m^2) i razred III (tzv. morbidna pretilost ≥ 40 kg/m^2). Novija kategorija je tzv. super pretilost ($ITM > 50$ kg/m^2) (29).

Iako ITM ne može mjeriti postotak tjelesne masnoće niti visceralno masno tkivo, smatra se korisnim indikatorom debljine te se njime služimo u većini epidemioloških studija (6). U kliničkoj praksi još se koriste dvije metode: mjerenje opsega struka te mjerenje debljine kožnog nabora. Mjerenje opsega struka ukazuje na trbušnu, tj. centralnu pretilosti (češću u muškaraca i snažnije povezanu s raznim krvožilnim bolestima). Tako, opseg struka veći od 102 cm u

muškaraca, te veći od 88 cm u žena upućuje na pretilost. Mjerenje debljine kožnog nabora tzv. kaliperom dobivamo informaciju o postotku tjelesne masti kada rezultat > 25% u muškaraca te > 30% u žena upućuje na pretilost. Novije metode poput denzitometrije X zrakama dvostruke prodornosti (eng. Dual-energy X-ray absorptiometry - DXA) i bioelektrične impedancije (eng. Bioelectrical impedance analysis - BIA) mogu odrediti i sastav tkiva, tj. udio ukupne masti i viceradne masti te mišićnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj masi.

Statistički gledano, 2016. godine 1,9 milijardi ljudi u cijelom svijetu bilo je prekomjerne tjelesne težine. U europskim zemljama prevalencija pretilosti je 35-40% među odraslom populacijom (26). Pretilost je sve važniji čimbenik rizika u podlozi globalnog opterećenja bolešću (11). Stopa porasta globalne prevalencije pretilosti i prekomjerne tjelesne težine posljednjih godina ukazuje na okolišni uzrok na razini populacije.

Trenutna epidemija pretilosti ne može se objasniti jednostavno ponašanjem pojedinca i lošim izborom nego je potrebno razumijevanje okruženja koje potiče ljude da jedu više i manje vježbaju. To uključuje dostupnost jeftine hrane bogate energijom koja se intenzivno prodaje, povećanje u korištenju uređaja koji štede rad (npr. dizala i daljinski upravljači) i porast pasivnog prijevoza (automobili umjesto hodanja ili vožnje biciklom) (11). Uz dodatne zdravstvene rizike za pojedinca, uključujući kronične bolesti kao što su bolesti srca, dijabetes, hipertenzija i povišen kolesterol, pretilost je povezana s većim troškovima zdravstvene skrbi. Procjenjuje se da će pretili pacijenti imati 46% više bolničkih i 27% više ambulantnih troškova (30,31). Povećana tjelesna težina važan je čimbenik rizika za mortalitet i morbiditet, povećanu invalidnost i skraćeni životni vijek. Pretilost iskazuje snažan negativan utjecaj na mišićno-koštani sustav i povezana je s incidencijom i napredovanjem osteoartritisa, osobito koljena (26). Za borbu protiv pretilosti i njezinog utjecaja na zdravlje, ne trebamo samo pomoći onima koji već jesu pretili nego i razvijati strategije koje utječu na cijelu populaciju i promijeniti okruženje koje potiče pretilost (11).

4. POVEZANOST DEBLJINE I OSTEOARTRITISA

I prekomjerna tjelesna težina i pretilost povećavaju rizik od osteoartritisa šaka, kukova i koljena, a povezanost je najsnažnija s osteoartritisom koljena (7). Pretilost i osteoartritis međusobno su uzročno-posljedično povezani: razvoj pretilosti povećava rizik od osteoartritisa i obrnuto (32).

Prevalencija osteoartritisa povećava se s povećanjem dobi i ITM-a (33). Rizik od osteoartritisa koljena povećan je gotovo četiri puta u pretilih žena i gotovo pet puta u pretilih muškaraca.

Rizik od osteoartritisa kuka, koljena i šake raste s porastom ITM, odnosno prekomjerna tjelesna težina povećavaju rizik od osteoartritisa koljena 2 puta, pretilost I. stupnja 3,1 puta i pretilost III. stupnja 4,7 puta (7). Uočena povezanost između prekomjerne tjelesne težine/pretilosti i rizika od osteoartritisa koljena i kuka bila je prisutna u svim dobnim skupinama nakon dobi od 40 godina. Međutim nakon 40-te godine života, povećani rizik od osteoartritisa koljena povezan s pretilošću varirao je s dobi (tj. bio je najviši u dobi od 55 do 60 godina), dok je ta povezanost osteoartritisa kuka i pretilosti bila konstantna neovisno o dobi (7).

Prekomjerna težina povećava opterećenje na zglobove, što uzrokuje stres i razgradnju hrskavice i remodeliranje suphondralne kosti, a što dovodi do osteoartritisa (32). Primijećeno je da pretile osobe imaju poremećen obrazac hoda zbog kinematičkih promjena, slabosti mišića, neusklađenosti zglobova i promijenjenog su držanja što posljedično dovodi do abnormalnog opterećenja zgloba (34,35). Mehaničko preopterećenje zglobova koji nose težinu i aktivacija metaboličkih čimbenika koji pridonose oštećenju zglobova predloženi su kao mogući mehanizmi koji objašnjavaju kako težina povećava rizik od osteoartritisa (36).

4.1. Povezanost debljine i osteoartritisa koljena

Smatra se da promjenjiva kombinacija mehaničkih, humoralnih, metaboličkih i genetskih čimbenika igra ulogu u patogenezi osteoartritisa (37,38). Radi se o metabolički aktivnom i dinamičkom procesu s uništavanjem i popravkom zglobnog tkiva. Osteoartritis koljena utječe ne samo na zglobnu hrskavicu već i na subhondralnu kost, ligamente, kapsulu, sinovije i okolno mišićno tkivo (39).

Poznato je da je pretilost snažan, ali promjenjiv čimbenik rizika za osteoartritis koljena (40). Uz pretilost, prekomjerna težina povećava opterećenje zglobova, što rezultira štetnim

učincima na zglobove koji nose težinu (41,42). Povećana težina povećava rizik od osteoartritisa koljena čak i nakon isključivanja raznih čimbenika uključujući spol, socio-ekonomski status, pušenje, prehranu i konzumaciju alkohola (43).

Dodatna masa može opteretiti zglobnu hrskavicu izvan bioloških mogućnosti, što uzrokuje degenerativne promjene (41,42). Povišeni ITM rezultira povećanim opterećenjem na medijalni i lateralni dio koljena (44). Masa adipoznog tkiva, a ne skeletna mišićna masa, čimbenik je rizika za oštećenje hrskavice. Tako, za svaki kilogram povećanja ukupne tjelesne masti povećava se rizik od oštećenja hrskavice (OR=1.31, 95% CI: 1.04, 1.64) i edema kosti (OR=1.09, 95% CI: 1.01, 1.18), a navedeno su odlike ranog osteoartritisa koljena (45).

Metabolički i humoralni čimbenici mogu objasniti zašto je veća učestalost osteoartritisa zglobova koji ne nose težinu kao što su zglobovi šaka u osoba s višim ITM-om i većom masom masnog tkiva (46–48). Metabolički sindrom povećava rizik od osteoartritisa koljena, ali ne i osteoartritisa kuka što sugerira da mehanički čimbenici ne moraju biti isključivo odgovorni, a možda i objašnjava veću povezanost pretilosti i osteoartritisa koljena u odnosu na kuk (49).

4.1.1. Mehanički čimbenici

Pri svakodnevnim aktivnostima zglob koljena izložen je opterećenju koje je dva do pet puta veće od tjelesne težine. Reaktivne sile preko patelofemoralnog zgloba povećavaju opterećenje koljena na najmanje tri puta tjelesne težine prilikom penjanja ili spuštanja stepenicama, pa sve do sedam i osam puta tjelesne težine prilikom izvođenja čučnja (50). Prekomjerna težina povećava opterećenje koje nose svi dijelovi zgloba, potencijalno opterećujući zglobnu hrskavicu aksijalnim opterećenjem ili kao rezultat ponovljenih mikrotrauma, što dovodi do trošenja i oštećenja (37).

Povećani mehanički stres povezan je s lezijama koštane srži i zadebljanjem subhondralne kosti, vjerojatno kroz stvaranje upalnog fenotipa osteoblasta (51). Štoviše, kompresijski stres inducira aktivaciju mehanoreceptora na površini hondrocita (52), što rezultira kataboličkim fenotipom obilježenim smanjenom sintezom komponenti ekstracelularnog matriksa i povećanom proizvodnjom enzima metaloproteinaza (MMP), kao MMP-3 i MMP-13 i agrekanaza, posebice metaloproteinaza s trombospondinskim motivima (ADAMTS)-5 te povećanim stvaranjem proupalnih citokina (IL-1 β i TNF- α), te povećane aktivnosti enzima COX-2 i prostaglandina E (PGE) (53). Postoje kvalitetni dokazi da se gubitak hrskavice događa u istim regijama kao i suphondralne promjene kosti, što je vjerojatno uvjetovano međusobnom komunikacijom između suphondralnih osteoblasta pod pritiskom i

odgovarajućih hondrocita (54). Navedeno znači da se na MR-u edem kosti najčešće vidi u dijelu zgloba gdje je hrskavica oštećena, odnosno ispod oštećene hrskavice.

Tablica 2. *Strukturne promjene zgloba u pretilih osoba uzrokovane osteoartritisom. Preuzeto iz (55).*

STRUKTURA	PROMJENE UZROKOVANE DEBLJINOM	REFERENCA
Hrskavica	<ul style="list-style-type: none"> - Rane lezije hrskavice koljena - Povećanje oštećenja hrskavice koljena - Smanjena degradacija hrskavice počevši od površinske zone 	<p>Widhalm et al. (56) Anandacoomarasamy et al. (57) Chen et al. (58)</p>
Osteohondralni spoj	<ul style="list-style-type: none"> - Povećana incidencija horizontalnih fisura - Povećana duljina, povećano područje fisura 	Chen et al. (58)
Subhondralna kost	<ul style="list-style-type: none"> - Povećan volumni udio kosti, više trabekula pločastog tipa, povećan trabekularni prostor, povećan broj trabekula - Povećana lezija koštane srži - Povećano stvaranje osteoida, smanjena mineralna gustća kostiju i smanjen volumen kosti 	<p>Reina et al. (59) Muratovic et al. (60) Chen et al. (58)</p>
Osteofiti	<ul style="list-style-type: none"> - Veća incidencija osteofita koljena 	Hart et al. (61)
Sinovija	<ul style="list-style-type: none"> - Izražena fibroza - Povećana infiltracija makrofaga - Povećana ekspresija Toll-like 4 receptora, povećana koncentracija adiponektina i markera povezanih s masnim tkivom, peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor gama γ (PPARγ) - Povećan broj hematopoetskih stanica, tip M2- makrofaga 	Harasymowicz et al. (62)
Menisk	<ul style="list-style-type: none"> - Povećana incidencija ekstruzije meniska 	Englund et al. (63)
Infrapatelarno masno tkivo	<ul style="list-style-type: none"> - Veći adipociti - Povećana ekspresija PPARγ - Povećan broj hematopoetskih stanica, tip M2- makrofaga 	Harasymowicz et al. (62)

4.1.2. Humoralni čimbenici

Objašnjenja koja se isključivo fokusiraju na mehanički učinak težine ne uspijevaju objasniti sve aspekte epidemiologije osteoartritisa koljena u pretilih. Dok biomehanički učinci

svakako igraju značajnu ulogu, humoralni čimbenici također mogu igrati ulogu. Razni citokini i čimbenici rasta doprinose razvoju degenerativnih intraartikularnih promjena.

Masno tkivo može proizvoditi abnormalne razine određenih hormona i faktora rasta koji utječu na hrskavicu ili podliježeću kost što može dovesti do degeneracije (37). Osteoartritis je često povezana sa sinovitisom niskog stupnja, a sve veći broj dokaza potvrđuje da je sinovijalna upala povezana s bolovima i disfunkcijom zglobova (64). Čini se da je patogeneza sinovitisa povezana s degradacijom hrskavice: katabolički enzimi i mehanički stres induciraju oslobađanje produkata razgradnje hrskavice iz ekstracelularnog matriksa u sinovijalnoj tekućini. Fragmente hrskavice fagocitiraju sinovijalne stanice, sinoviociti, što aktivira sinovijalnu membranu (64). Kao posljedica toga, sinovijalna membrana postaje hiperplastična i hipertrofična, a sinoviociti oslobađaju proupalne citokine i matriksne hidrolitičke enzime kao što su metaloproteinaze u sinovijalnoj tekućini (64).

Osim mehaničkih faktora, pretilost se smatra kroničnom upalnom bolešću koju karakterizira proizvodnja citokina i bioaktivnih peptidnih molekula sličnih citokinima zvanih adipokini koji mogu djelovati na različita tkiva u cijelom tijelu (65). Adipokine ne stvaraju samo adipociti već i druge stanice prisutne u masnom tkivu. Adipokini moduliraju apetit, potrošnju energije, osjetljivost na inzulin, endokrini i reproduktivni sustav te utječu na koštani metabolizam. Nadalje, adipokini sudjeluju u regulaciji upalnih procesa i imunskih odgovora djelujući proupalno i protuupalno. Smatra se da proupalni adipokini sudjeluju u razvoju otpornosti na inzulin te povećanju rizika od kardiovaskularnih bolesti. Hipertrofični adipociti pretilog masnog tkiva proizvode abnormalnu količinu proupalnih adipokina/citokina što uzrokuje regrutiranje rezidentnih i cirkulirajućih monocita dobivenih iz koštane srži u tkivo (66). Monociti se zatim diferenciraju u makrofage masnog tkiva (ATM), koji okružuju ostatke mrtvih adipocita tvoreći osebujne figure zvane strukture poput krune (67). Unatoč tome što su ATM glavni proizvođači proupalnih citokina u masnom tkivu pretilih, pretilost je povezana s velikom infiltracijom stanica iz urođenog i adaptivnog imunološkog sustava kao što su mastociti, eozinofili, neutrofil i prirodne stanice ubojice koje doprinose održavanju niske razine upale (68).

Adipokini, uključujući leptin, adiponektin i rezistin mogu igrati važnu ulogu u patofiziologiji osteoartritisa koljena. Poznato je da je leptin koji primarno luče adipociti važan posrednik u pretilosti i osteoartritisu (69).

Leptin se može detektirati u sinovijalnoj tekućini pacijenata s osteoartritisom, a njegove razine koreliraju s ITM-om. Također, nađena je povišena ekspresija leptina u hrskavici ljudi s osteoartritisom te u osteofitima. Leptin može inducirati ekspresiju brojnih matriksnih

metaloproteinaza koje sudjeluju u razgradnji hrskavičnog matriksa. Uloga adiponektina u osteoartritisu znatno je manje jasna (6,39).

4.1.3. Genetski čimbenici

Genetski čimbenici igraju ulogu u patogenezi osteoartritisa. Obiteljske studije su procijenile da se nasljednost osteoartritisa kreće od oko 43% za koljeno do između 60% i 65% za kuk i šaku. U većini slučajeva nasljeđe je poligenenetsko, a posredovano s nekoliko genetskih varijanti malog učinka. Osteoartritis može, međutim, biti sastavni dio višestrukih epifiznih displazija, koje su uzrokovane mutacijama u genima koji kodiraju komponente matriksa hrskavice (11). Studije gena i studije povezanosti na cijelom genomu pokazuju da je osteoartritis genetski heterogena bolest (12).

Iako postoji razumijevanje genetske osnove osteoartritisa i snažne povezanosti genetskih čimbenika i pretilosti (70), postoje oprečna gledišta glede snage genetske povezanosti pretilosti i osteoartritisa koljena (37).

4.2. Povezanost debljine i osteoartritisa kuka

Osteoartritis kuka karakteriziran je fluktuirajućom boli, krepitacijama i smanjenim rasponom pokreta, što rezultira poteškoćama pri kretanju bolesnika i snažno utječe na funkcionalnu sposobnost i kvalitetu života (71).

Prevalencija osteoartritisa kuka u odraslog stanovništva je 6.2% (72), od čega 85% slučajeva ima i neki oblik prekomjerne tjelesne težine (7). Ipak, studije zasad ne pokazuju jasne rezultate prilikom određivanja pretilosti kao uzročnika nastanka osteoartritisa kuka (73). Poznato je da se debljina više povezuje s bilateralnim osteoartritisom kuka nego s unilateralnim (6). Iako debljina može izazvati osteoartritis koljena i šaka, rezultati su manje dosljedni kad se gleda osteoartritis kukova, što potvrđuju sljedeći primjeri. Značajan odnos između pretilosti i radiografskog osteoartritisa kuka pronađena je u nekim presječnim studijama (19,74) kao i u longitudinalnim studijama (75). U velikim longitudinalnim studijama Gelbera i suradnika (76) i Reijmana i suradnika visok indeks tjelesne mase nije bio povezan s osteoartritisom kuka (77). Istraživanje Elizabeth W. Karlson i suradnika iz 2003. godine (78) provedeno isključivo nad ženama 50+ godina starosti, otkrilo je povezanost između debljine i osteoartritisa kuka. Prema podacima iz istraživanja, prekomjerna tjelesna težina rizik je za progresiju osteoartritisa kuka te

povećava potrebu za ugradnjom umjetnog kuka (78). Rizik je 20% veći ako je ITM prisutan od ranije životne dobi (18+ godina) (78).

Šanse da će genetika imati presudnu ulogu u formaciji osteoartritis kuka velike su. No, vrlo je vjerojatno da će ta osoba patiti i od prekomjerne tjelesne težine (72).

Pretilim osobama oboljelim od osteoartritis kuka pripisuju se: farmakološka, nefarmakološka i kirurška terapija (79). Nadalje, prilikom liječenja pacijenta od osteoartritis kuka preporučuje se vježbanje kako bi se ublažili simptomi osteoartritis (80,81) te odgodila potreba za ugradnjom umjetnog kuka (82). Gubitak tjelesne težine nužno se ne preporučuje baš zbog oprečnih stavova struke oko povezanosti debljine i osteoartritis kuka. 2019. godine u Australiji provedeno je istraživanje (*pilot study*) (83) nad pretilim osobama s osteoartritisom kuka kako bi se utvrdio utjecaj vježbanja i gubitka tjelesne težine na zglob kuka zahvaćen osteoartritisom. Sudionike testiranja poticalo se da izgube minimalno 10% svoje tjelesne mase pod šestomjesečnim nadzorom stručnjaka (83). Rezultati su pokazali postupno smanjenje boli kuka s gubitkom tjelesne težine, kod većine sudionika (83). Međutim, niti jedna terapija ne djeluje na potpuno uklanjanje boli kuka, jer je limitirana na ublažavanje boli, i na povećanje mobilnosti pacijenta i sposobnosti za obavljanje svakodnevnih aktivnosti (84). Ovaj problem stvara izazov pred liječnike u pronalaženju najboljeg oblika liječenja osteoartritis kuka (71).

5. ZAKLJUČAK

Prekomjerna tjelesna težina povećava rizik od osteoartritisa koljena i kuka. Djeluje na nastanak i progresiju bolesti, počevši od ranije životne dobi, a povezanost se objašnjava mehaničkim i metaboličkim uzrocima i dvosmjerna je, te je čvršća u osteoartritisu koljena. S obzirom na to da je debljina čimbenik na koji se može utjecati, potrebno ju je liječiti i prije nastanka osteoartritisa, a posebno nakon što je bolest već nastupila. Smanjenje tjelesne težine može dovesti do značajnog smanjenja rizika od razvoja kao i usporiti napredovanje osteoartritisa te umanjiti simptome osteoartritisa i potrebu za uzimanjem analgetika. Kako trenutno nema farmakološkog liječenja za osteoarthritis koljena i kuka koje bi modificiralo tijek bolesti, naglasak treba staviti na primarnu i sekundarnu prevenciju bolesti gdje regulacija tjelesne težine predstavlja jedan od ključnih ciljeva. Od nefarmakoloških mjera najučinkovitije je rasterećenje zgloba regulacijom tjelesne težine, modifikacijom aktivnosti i upotrebom pomagala te ciljanim snaženjem mišića kao stabilizatora zgloba. Liječnik obiteljske medicine je osoba ne samo prvog nego i trajnog kontakta s bolesnikom, jer se radi o bolesnicima kojima će trebati dugotrajno vođenje i koordinacija skrbi. Rezultat je manja potreba za lijekovima i smanjenje opterećenja medicinskog sustava te očuvane kvalitete života bolesnika. Iznad svega, poželjno je poticati pacijenta da promisli o životnim navikama koje su ga dovele do prekomjerne tjelesne težine, dobiti uvid u bolesti i lijekove koje su mogle dovesti do debljine te ga potom multidisciplinarnim pristupom (uz pomoć nutricioniste, endokrinologa, fizijatra, psihologa i eventualno drugih specijalista) potaknuti na promjenu životnog stila s ciljem smanjenja tjelesne mase i pratiti njegov napredak u redukciji prekomjerne tjelesne mase. Stoga, u liječenju pretilosti i osteoartritisa edukacija je izrazito važna jer je bolesnik suodgovoran za ishod liječenja obje bolesti. Treba naglasiti kako gubitak tjelesne težine ne pomaže samo u sprječavanju nastanka i napredovanja osteoartritisa nego i umanjuje rizik od pojave drugih bolesti s kojima je pretilost povezana.

6. POPIS

6.1. POPIS TABLICA

Tablica 1. Simptomi i znakovi osteoartritisa. Preuzeto iz: Ralston S, Penman I, Strachan M, Hobson R. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23rd edition. Elsevier (2018); 1007–1012..... 17

Tablica 2. Strukturne promjene na zglobu pretila osobe uzrokovane OA. Preuzeto iz: Chen L, Zheng JJY, Li G, et al. Pathogenesis and clinical management of obesity-related knee osteoarthritis: impact of mechanical loading. *J Orthop Translat* 24 (2020): 66–75..... 29

6.2. POPIS SLIKA

Slika 1. Etiopatogeneza artroze. Povećanje aktivnosti lizosomskih proteolitičkih enzima, smanjena sinteza međustanične tvari, gubitak proteoglikana i raspad kolagenskog skeleta u međustaničnoj tvari smanjuju otpornost hrskavice na mehanička naprezanja i temelj su nastanka artroze. Preuzeto iz: Gamulin S, Marusic M, Kovac Z. Patofiziologija. Knj. 1. Zagreb: *Medicinska naklada*; 2011. 12

Slika 2. Nastanak sekundarnog sinovitisa. Svi gradbeni elementi zgloba izravno ili posredovanjem svojih metabolita mogu započeti upalne promjene u sinovijalnoj membrani. Preuzeto iz: Gamulin S, Marusic M, Kovac Z. Patofiziologija. Knj. 1. Zagreb: *Medicinska naklada*; 2011..... 13

Slika 3. Rtg zgloba koljena zahvaćen OA, pokazuje osteofite na rubu zgloba (bijeke strelice), subhondralnu sklerozu (crne strelice) i subhondralnu cistu (plava strelica). Preuzeto iz: Ralston S, Penman I, Strachan M, Hobson R. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23rd edition. Elsevier (2018); 1007–1012..... 16

Slika 4. Prikaz koljena i DIP zglobova šake s vidljivim Heberdenovim čvorićima.. Preuzeto iz arhive mentorice. 18

Slika 5. Prikaz koljena bolesnika s osteoartritisom. Preuzeto iz arhive mentorice 19

7. LITERATURA

1. Doherty M, Abhishek A, Leeb B. EULAR textbook on rheumatic diseases. London: BMJ Group; 2015. 749–67 p.
2. Marković Bergman B, Diminić Lisica I, Katić M. Smjernice u praksi obiteljskog liječnika. Medicinska naklada; 2020.
3. Hussain S, Neilly D, Baliga S, Patil S, Meek R. Knee osteoarthritis: a review of management options. *Scott Med J.* 2016 Feb;61(1):7–16.
4. Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, Rossato M, Ramonda R, Macchi V, et al. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis: OBESITY AND FAT PAD IN KNEE OSTEOARTHRITIS. *J Cell Physiol.* 2017 Aug;232(8):1971–8.
5. Grainger R, Cicuttini FM. Medical management of osteoarthritis of the knee and hip joints. *Med J Aust.* 2004 Mar;180(5):232–6.
4. Schnurrer-Luke-Vrbanić T. Klinički pristup tjelovježbi u liječenju debljine. U: Štimac D (ur.). Debljina – klinički pristup. Medicinska naklada; 2017., str. 338–51.
7. Reyes C, Leyland KM, Peat G, Cooper C, Arden NK, Prieto-Alhambra D. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study: OVERWEIGHT/OBESITY AND THE RISK OF DEVELOPING OA. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Aug;68(8):1869–75.
8. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep;73(9):1659–64.
9. Peat G. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis.* 2001 Feb 1;60(2):91–7.
10. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4th, preađeno i dopunjeno izdanje ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. 752–754 p.
11. Ralston S, Penman I, Strachan M, Hobson R. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23rd edition. Elsevier; 2018. 1007–1012 p.
12. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Elsevier; 2020. 1208–1209 p.
13. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1323–30.
14. Gamulin S, Marusic M, Kovac Z. Patofiziologija. Knj. 1 Knj. 1. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
15. Schnurrer-Luke-Vrbanić T. Osteoarthritis – i vježbe djeluju kao lijekovi koji modificiraju tijek bolesti. Reumatizam. 2015;

16. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957 Dec 1;16(4):494–502.
17. Tonge DP, Pearson MJ, Jones SW. The hallmarks of osteoarthritis and the potential to develop personalised disease-modifying pharmacological therapeutics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 May;22(5):609–21.
18. DemiRağ MD, Özkan S, Haznedaroğlu Ş, Kiliñç EA, Aksakal FNB, Aycan S, et al. Associations between obesity and the radiographic phenotype in knee osteoarthritis. *Turk J Med Sci.* :6.
19. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep 19;66(4):433–9.
20. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, et al. 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 Sep 25;310(12):1263.
21. Aaboe J, Bliddal H, Messier SP, Alkjær T, Henriksen M. Effects of an intensive weight loss program on knee joint loading in obese adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011 Jul;19(7):822–8.
22. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Feb;72(2):220–33.
23. Ilich JZ, Kerstetter JE. Nutrition in Bone Health Revisited: A Story Beyond Calcium. *J Am Coll Nutr.* 2000 Dec;19(6):715–37.
24. Nikander R, Sievänen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med.* 2010 Dec;8(1):47.
25. WHO. Obesity and overweight: Fact sheet No. 311. 2013.
26. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation, Sertakova AV, Zvereva KP, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation, Zotkin VV, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation, et al. Knee osteoarthritis in obese and overweight patients: etiology and pathogenesis (literature review). *Genij Ortop.* 2020 Mar;26(1):129–36.
27. Yazdi FT, Clee SM, Meyre D. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. *PeerJ.* 2015 Mar 24;3:e856.
28. WHO. Global Database on Body Mass Index. 2014.
29. Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, Pandit H. Obesity and osteoarthritis. *Maturitas.* 2016 Jul;89:22–8.

30. Finkelstein EA, Trogon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual Medical Spending Attributable To Obesity: Payer-And Service-Specific Estimates: Amid calls for health reform, real cost savings are more likely to be achieved through reducing obesity and related risk factors. *Health Aff (Millwood)*. 2009 Jan;28(Supplement 1):w822–31.
31. Costa-Font J, Gil J. Obesity and the incidence of chronic diseases in Spain: A seemingly unrelated probit approach. *Econ Hum Biol*. 2005 Jul;3(2):188–214.
32. Felson DT. Weight and osteoarthritis. *Am J Clin Nutr*. 1996 Mar 1;63(3):430S-432S.
33. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *The Lancet*. 2011 Feb;377(9765):557–67.
34. Felson DT, Goggins J, Niu J, Zhang Y, Hunter DJ. The effect of body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent on alignment. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):3904–9.
35. Rastelli F, Capodaglio P, Orgiu S, Santovito C, Caramenti M, Cadioli M, et al. Effects of muscle composition and architecture on specific strength in obese older women: Muscle performance in obese older women. *Exp Physiol*. 2015 Oct 1;100(10):1159–67.
36. King LK, March L, Anandacoomarasamy A. Obesity & osteoarthritis. *Indian J Med Res* 138. 2013 Aug;185–93.
37. Sridhar MS, Jarrett CD, Xerogeanes JW, Labib SA. Obesity and symptomatic osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Apr;94-B(4):433–40.
38. Iannone F, Lapadula G. Obesity and Inflammation – Targets for OA Therapy. *Curr Drug Targets*. 2010 May 1;11(5):586–98.
39. Richter M, Trzeciak T, Owecki M, Pucher A, Kaczmarczyk J. The role of adipocytokines in the pathogenesis of knee joint osteoarthritis. *Int Orthop*. 2015 Jun;39(6):1211–7.
40. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM. Obesity and osteoarthritis of the knee: Evidence from the national health and nutrition examination survey (NHANES I). *Semin Arthritis Rheum*. 1990 Dec;20(3):34–41.
41. Teichtahl AJ, Wang Y, Wluka AE, Cicuttini FM. Obesity and Knee Osteoarthritis: New Insights Provided by Body Composition Studies. *Obesity*. 2008 Feb;16(2):232–40.
42. Teichtahl AJ, Wluka AE, Tanamas SK, Wang Y, Strauss BJ, Proietto J, et al. Weight change and change in tibial cartilage volume and symptoms in obese adults. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1024–9.
43. Coggon D, Reading I, Croft P, McLaren M, Barrett D, Cooper C. Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes*. 2001 May;25(5):622–7.
44. Harding GT, Hubley-Kozey CL, Dunbar MJ, Stanish WD, Astephen Wilson JL. Body mass index affects knee joint mechanics during gait differently with and without moderate knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1234–42.

45. Berry PA, Wluka AE, Davies-Tuck ML, Wang Y, Strauss BJ, Dixon JB, et al. The relationship between body composition and structural changes at the knee. *Rheumatology*. 2010 Dec 1;49(12):2362–9.
46. Scrivo R, Vasile M, Müller-Ladner U, Neumann E, Valesini G. Rheumatic Diseases and Obesity: Adipocytokines as Potential Comorbidity Biomarkers for Cardiovascular Diseases. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:1–14.
47. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr 1;69(4):761–5.
48. Visser A, Ioan-Facsinay A, de Mutsert R, Widya RL, Loeff M, de Roos A, et al. Adiposity and hand osteoarthritis: the Netherlands Epidemiology of Obesity study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R19.
49. Engström G, Gerhardsson de Verdier M, Roloff J, Nilsson PM, Lohmander LS. C-reactive protein, metabolic syndrome and incidence of severe hip and knee osteoarthritis. A population-based cohort study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Feb;17(2):168–73.
50. Reilly DT, Martens M. Experimental Analysis of the Quadriceps Muscle Force and Patello-Femoral Joint Reaction Force for Various Activities. *Acta Orthop Scand*. 1972 Jan;43(2):126–37.
51. Sanchez C, Pesesse L, Gabay O, Delcour JP, Msika P, Baudouin C, et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1193–203.
52. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Dec;25(6):815–23.
53. Honda K, Ohno S, Tanimoto K, Ijuin C, Tanaka N, Doi T, et al. The effects of high magnitude cyclic tensile load on cartilage matrix metabolism in cultured chondrocytes. *Eur J Cell Biol*. 2000 Sep;79(9):601–9.
54. Lin YY, Tanaka N, Ohkuma S, Iwabuchi Y, Tanne Y, Kamiya T, et al. Applying an excessive mechanical stress alters the effect of subchondral osteoblasts on chondrocytes in a co-culture system. *Eur J Oral Sci*. 2010 Apr;118(2):151–8.
55. Chen L, Zheng JJY, Li G, Yuan J, Ebert JR, Li H, et al. Pathogenesis and clinical management of obesity-related knee osteoarthritis: Impact of mechanical loading. *J Orthop Transl*. 2020 Sep;24:66–75.
56. Widhalm HK, Seemann R, Hamboeck M, Mittlboeck M, Neuhold A, Friedrich K, et al. Osteoarthritis in morbidly obese children and adolescents, an age-matched controlled study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Mar;24(3):644–52.
57. Anandacoomarasamy A, Leibman S, Smith G, Caterson I, Giuffre B, Fransen M, et al. Weight loss in obese people has structure-modifying effects on medial but not on lateral knee articular cartilage. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):26–32.

58. Chen L, Yao F, Wang T, Li G, Chen P, Bulsara M, et al. Horizontal fissuring at the osteochondral interface: a novel and unique pathological feature in patients with obesity-related osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):811–8.
59. Reina N, Cavaignac E, Pailhé R, Pailliser A, Bonneville N, Swider P, et al. BMI-related microstructural changes in the tibial subchondral trabecular bone of patients with knee osteoarthritis: BMI AND TIBIAL ENDOSTRUCTURE IN KNEE OSTEOARTHRITIS. *J Orthop Res*. 2017 Aug;35(8):1653–60.
60. Muratovic D, Findlay DM, Cicuttini FM, Wluka AE, Lee YR, Kuliwaba JS. Bone matrix microdamage and vascular changes characterize bone marrow lesions in the subchondral bone of knee osteoarthritis. *Bone*. 2018 Mar;108:193–201.
61. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: The Chingford Study. *Arthritis Rheum*. 1999 Jan;42(1):17–24.
62. Harasymowicz NS, Clement ND, Azfer A, Burnett R, Salter DM, Simpson AHWR. Regional Differences Between Perisynovial and Infrapatellar Adipose Tissue Depots and Their Response to Class II and Class III Obesity in Patients With Osteoarthritis: RESPONSE OF OA KNEE ADIPOSE TISSUE DEPOSITS TO OBESITY. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jul;69(7):1396–406.
63. Englund M, Felson DT, Guermazi A, Roemer FW, Wang K, Crema MD, et al. Risk factors for medial meniscal pathology on knee MRI in older US adults: a multicentre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1733–9.
64. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Nov;6(11):625–35.
65. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):911–9.
66. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec 15;112(12):1796–808.
67. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005 Nov;46(11):2347–55.
68. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol*. 2014 Sep;222(3):R113–27.
69. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3118–29.
70. Bouchard C. Genetics of Human Obesity: Recent Results from Linkage Studies. *J Nutr*. 1997 Sep 1;127(9):1887S-1890S.
71. Jotanovic Z, Mihelic R, Gulan G, Sestan B, Dembic Z. Osteoarthritis of the hip: An overview. *Osteoarthr Hip*. 117(1):14.

72. Kim C, Linsenmeyer KD, Vlad SC, Guermazi A, Clancy MM, Niu J, et al. Prevalence of Radiographic and Symptomatic Hip Osteoarthritis in an Urban United States Community: The Framingham Osteoarthritis Study: Urban US Prevalence of Radiographic and Symptomatic Hip OA. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Nov;66(11):3013–7.
73. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Dec;9(1):132.
74. Cooper C, Inskip H, Croft P, Campbell L, Smith G, Mclearn M, et al. Individual Risk factors for Hip Osteoarthritis: Obesity, Hip Injury and Physical Activity. *Am J Epidemiol*. 1998 Mar 15;147(6):516–22.
75. Vingård E. Overweight predisposes to coxarthrosis: Body-mass index studied in 239 males with hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand*. 1991 Jan;62(2):106–9.
76. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ. Body Mass Index in Young Men and the Risk of Subsequent Knee and Hip Osteoarthritis. :7.
77. Reijman M, Pols HAP, Bergink AP, Hazes JMW, Belo JN, Lievense AM, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2006 Aug 11;66(2):158–62.
78. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Sangha O, Liang MH, Grodstein F. Total hip replacement due to osteoarthritis: the importance of age, obesity, and other modifiable risk factors. *Am J Med*. 2003 Feb;114(2):93–8.
79. Jotanovic Z, Mihelic R, Sestan B, Dembic Z. Role of Interleukin-1 Inhibitors in Osteoarthritis: An Evidence-Based Review. *Drugs Aging*. 2012 May;29(5):343–58.
80. Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the Management of Knee and Hip Osteoarthritis. second. East Melbourne: RACGP; 2018.
81. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578–89.
82. Svege I, Nordsletten L, Fernandes L, Risberg MA. Exercise therapy may postpone total hip replacement surgery in patients with hip osteoarthritis: a long-term follow-up of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):164–9.
83. Hall M, Spiers L, Knox G, Hinman RS, Sumithran P, Bennell KL. Feasibility of exercise and weight management for people with hip osteoarthritis and overweight or obesity: A pilot study. *Osteoarthr Cartil Open*. 2021 Sep;3(3):100174.
84. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum*. 2000 Sep;43(9):1905–15.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, Prof. dr. sc. Nadici Laktašić Žerjavić, na trudu, pomoći, savjetima i usmjeravanju prilikom pisanja ovog rada. Zahvaljujem svojim prijateljima s fakulteta s kojima sam tijekom studija medicine dijelila dobro i loše. Posebno zahvaljujem Lari, Martini i Marini na velikoj pomoći oko izrade ovog diplomskog i bezuvjetnoj podršci tijekom svih ovih godina našeg prijateljstva. Zahvaljujem i prijateljima izvan fakulteta koji su mi pomogli zaboraviti na obveze kada mi je to bilo najpotrebnije. Veliko hvala svim mojim cimericama iz doma koje su sa mnom prolazile kroz svaku fazu mog raspoloženja, posebno Patricii. Najveće hvala mojoj obitelji, ocu Božidaru, majci Marijanki i sestri Ivani na bezuvjetnoj ljubavi, podršci i razumjevanju koje smo izmjenjivali cijeli život pa i tijekom trajanja ovoga fakuleta.

9. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Lucija Cugovčan

Datum rođenja: 8. travnja 1997.

Mjesto rođenja: Virovitica

Obrazovanje

2004.-2012. Osnovna škola Petra Preradovića, Pitomača

2012.-2016. Gimnazija Petra Preradovića, Virovitica; prirodoslovno-matematički smjer

2016.-2022. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

Izvannastavne aktivnosti

2021. sudjelovanje u razmijeni studenata Cromsic - Rumunjska

2022. sudjelovanje u razmijeni studenata Cromsic - Ekvador

Strani jezici

Engleski jezik B2

Njemački jezik A2

Španjolski jezik A2