



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

“Επίδραση διατροφικού συμπληρώματος στα επίπεδα IL-6 ορού ασθενών με οστεοαρθρίτιδα”

Πτυχιακή εργασία

ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΤΖΟΥΡΑΝΑ

ΑΘΗΝΑ, 2021



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Καλιώρα Ανδριάνα

**Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Τσίγκος Κωνσταντίνος

**Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο**

Μαριόλης - Σαψάκος Θεόδωρος

**Επίκουρος καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών**

Η Αργυροπούλου Ματζουράνα

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα πτυχιακή διατριβή με τίτλο “Επίδραση διατροφικού συμπληρώματος στα επίπεδα Ιντερλευκίνης-6 (IL-6) ορού ασθενών με οστεοαρθρίτιδα” αποτέλεσε αφορμή μελέτης και εντρύφησης σε θέματα που αφορούν τόσο στις μυοσκελετικές διαταραχές και συγκεκριμένα στην οστεοαρθρίτιδα, όσο και στην επίδραση των πολυφαινολών στην δυναμική βελτίωση των δεικτών φλεγμονής και των συμπτωμάτων της νόσου.

Η προσπάθεια αυτή δεν θα μπορούσε να έχει ολοκληρωθεί, χωρίς την ουσιαστική συνεισφορά γνώσεων και πρακτικής καθοδήγησης συγκεκριμένων ανθρώπων, τους οποίους και θα ήθελα να ευχαριστήσω. Πρώτα από όλα λοιπόν, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Καλιώρα Ανδριάνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής του Ανθρώπου και Τροφίμων του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Η κυρία Καλιώρα, ως Επιβλέπουσα Καθηγήτρια, έδειξε εμπιστοσύνη στο πρόσωπό μου αναθέτοντας μου τη συγκεκριμένη ερευνητική εργασία, και ήταν πάντα πρόθυμη να με καθοδηγήσει, αποτελώντας ένα εξαιρετο πρότυπο επιστήμονα και ανθρώπου. Επιπλέον θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην κυρία Βαλσαμίδου Ευδοκία, υποψήφια διδάκτορα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, η οποία τόσο με τις ακαδημαϊκές γνώσεις της, όσο και με την πρακτική καθοδήγησή της, συντέλεσε στην επιτυχημένη ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς, την οικογένειά μου και συγκεκριμένα τους γονείς μου Γιώργο και Χρυσάνθη, τον αδερφό μου Παναγιώτη και τον Κωνσταντίνο, οι οποίοι βρίσκονται στο πλευρό μου και με στηρίζουν καθ’ όλη τη διάρκεια των ακαδημαϊκών μου χρόνων, δίνοντας μου δύναμη και ωθώντας με να εκπληρώσω το όνειρό μου. Χωρίς εκείνους δεν θα τα είχα καταφέρει!

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά	5
Περίληψη στα Αγγλικά	6
Κατάλογος Εικόνων	7
Κατάλογος Πινάκων.....	8
Κατάλογος Διαγραμμάτων.....	9
Συνομογραφίες.....	10
Εισαγωγή	11
A. Γενικό Μέρος	12
Κεφ. 1. Άρθρωση, αρθρικός χόνδρος.....	13
Κεφ. 2 Ανατομία της άρθρωσης του γόνατος.....	20
Κεφ. 3 Οστεοαρθρίτιδα.....	22
Κεφ. 4 Ιντερλευκίνη - 6 (IL-6).....	49
Κεφ. 5 Οστεοαρθρίτιδα και στοιχεία της διατροφής: διαιτητικές φαινόλες.....	52
B. Ειδικό Μέρος	60
Κεφ. 6 Σκοπός.....	61
Κεφ. 7 Μεθοδολογία.....	62
Κεφ. 8 Στατιστική ανάλυση	68
Κεφ. 9 Αποτελέσματα.....	69
Κεφ. 10 Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	75
Βιβλιογραφία.....	78

Περίληψη στα ελληνικά

Εισαγωγή: Η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) είναι μία χρόνια εκφυλιστική νόσος των διαρθρώσεων και αποτελεί την πιο κοινή μυοσκελετική διαταραχή παγκοσμίως, η οποία μπορεί να οδηγήσει έως και σε αναπηρία. Ο υπάρχων φαρμακολογικός αλγόριθμος διαχείρισης της νόσου, δεν στοχεύει στη βελτίωση της κλινικής εικόνας και σχετίζεται με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σύμφωνα με πληθώρα βιβλιογραφικών δεδομένων, τα φαινορικά στοιχεία σχετίζονται με βελτίωση τόσο των συμπτωμάτων, όσο και της κλινικής εικόνας και του φλεγμονώδους φορτίου της νόσου. Η IL-6 είναι μία κυτταροκίνη με πλειοτροπική δράση που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΟΑ και παράγεται ως απόκριση στον TNF-α και την IL-1β.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας, ήταν η μελέτη της επίδρασης ενός συμπληρώματος πλούσιου σε φαινορικά, στα επίπεδα IL-6 ορού ασθενών με ΟΑ γόνατος.

Μεθοδολογία: Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν 20 ασθενείς με ΟΑ γόνατος, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες παρέμβασης: η μία ομάδα έλαβε συμπλήρωμα πλούσιο σε φαινορικά και ασκορβικό οξύ, ενώ η δεύτερη ομάδα (comparator group) έλαβε συμπλήρωμα πλούσιο σε ασκορβικό οξύ. Έγινε λήψη 20 mL αίματος κατά την έναρξη της παρέμβασης (baseline) και μία λήψη μετά από 3 μήνες, κατά την ολοκλήρωση της παρέμβασης. Η ανίχνευση και η ποσοτικοποίηση της IL-6 έγινε με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA και η στατιστική ανάλυση με τη χρήση του προγράμματος SPSS 21.0.

Αποτελέσματα: Κατά τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ της IL-6 και βασικών ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και βιοχημικών δεικτών, βρέθηκε στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της, υπό μελέτη, κυτταροκίνης και της HDL. Ωστόσο δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ούτε μεταξύ της IL-6 και της κλίμακας VAS ούτε μεταξύ των παραμέτρων της κλίμακας WOMAC. Όταν ελέγχθηκε η επίδραση του συμπληρώματος, βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στους μέσους όρους των επιπέδων της IL-6, μεταξύ των δύο ομάδων κατά τη follow-up μέτρηση.

Συμπέρασμα: Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της IL-6 σε δείγμα ασθενών με ΟΑ γόνατος υποδεικνύουν μία πιθανή επίδραση των φαινολικών στα επίπεδα της συγκεκριμένης κυτταροκίνης. Μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και αξιολόγηση και άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών θα οδηγήσει σε ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Λέξεις κλειδιά: φαινορικά συστατικά, αντιοξειδωτικά, Ιντερλευκίνη 6, οστεοαρθρίτιδα, συμπλήρωμα διατροφής

Abstract ή Περίληψη στα Αγγλικά

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative joint disease, and one of the most common musculoskeletal disorders, which can lead to limited functionality. The already existing therapeutical algorithm cannot help improve the patient's clinical condition properly and is associated with several side effects. According to well established evidence, phenolic compounds are associated with improved clinical symptomatology and reduction of inflammatory response. IL-6 is an inflammatory cytokine which is produced in response to IL-1 and TNF- α and plays an important role in the pathophysiology of OA.

Objective: The main goal of the present research, was to study the possible effect, of the intake of a dietary supplement, rich in phenolic compounds, on the IL-6's levels, in patients with OA.

Methods: Twenty (N=20) patients with knee OA, took part in the Clinical Trial (CT), and were randomized in two groups: the intervention group was given a dietary supplement rich in phenolic compounds and ascorbic acid, while the comparator group was given a dietary supplement rich in ascorbic acid. At the baseline and 3 months later, at the follow-up, 20 mL of blood sample was taken from all the patients. The ELISA method (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) was used to detect and quantify the IL-6, while the SPSS 21.0 program was used to complete the statistical analysis.

Results: HDL was negatively associated with IL-6. No significant correlation was found neither between IL-6 and the VAS scale nor between IL-6 and the WOMAC score. The intake of dietary supplement rich in phenolic compounds, was highly correlated with significant difference between the mean levels of IL-6 among the two groups, at the follow up.

Conclusions: The results of the assessment of IL-6 levels, indicate a possible effect of the phenolic compounds on the levels of IL-6. A much larger sample and the assessment of a variety of cytokines, could lead to safer results.

Keywords: antioxidants, dietary supplement, phenolic compounds, Interleukin 6, osteoarthritis

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

- Εικόνα 1. Η μορφολογία του αρθρικού χόνδρου σ. 16
- Εικόνα 2. Ακτινολογική απεικόνιση οστεοαρθρίτιδας..... σ. 22
- Εικόνα 3. Αλλαγές στον αρθρικό χόνδρο κατά την εγκατάσταση και εξέλιξη της νόσου...
.....σ. 33
- Εικόνα 4. Ακτινολογικά ευρήματα οστεοαρθρίτιδας σ. 39
- Εικόνα 5. Ακτινογραφίες της άρθρωσης του γόνατος σ. 41
- Εικόνα 6. Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης των πολυφαινολών έναντι στην
οστεοαρθρίτιδα σ. 56

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

- Πιν. 1: Κριτήρια διάγνωσης της ιδιοπαθούς οστεοαρθρίτιδας γόνατος..... σ. 36
- Πιν. 2: Κριτήρια διάγνωσης οστεοαρθρίτιδας ισχίου..... σ. 37
- Πιν. 3: Μη- φαρμακολογική διαχείριση της οστεοαρθρίτιδας γόνατος..... σ. 44
- Πιν. 4: Φαρμακολογική διαχείριση της οστεοαρθρίτιδας γόνατοςσ. 44
- Πιν. 5: Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος ασθενών με ΟΑ σ. 70
- Πιν. 6: Επίπεδα IL-6 στον ορό των ασθενών, ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου..... σ.72
- Πιν. 7: Έλεγχος συσχέτισης επιπέδων IL-6 στον ορό των ασθενών με ανθρωπομετρικούς, βιοχημικούς δείκτες και δείκτες που σχετίζονται με τη νόσο σ. 72
- Πιν. 8: Επίπεδα IL-6 στον ορό ασθενών, πριν και μετά τη χορήγηση του συμπληρώματος
.....σ. 73

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

- Διάγραμμα 1: Επίπτωση της οστεοαρθρίτιδας..... σ. 24
- Διάγραμμα 2: Το μέσο σκορ EuroQol five-dimension (EQ-5D) index, βάση της παρουσίας ή όχι οστεοαρθρίτιδας σ. 48
- Διάγραμμα 3: Διάγραμμα ροής μελέτης σ. 66

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

OA	Οστεοαρθρίτιδα
TGF-β	αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β
IGF-1	ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1
BMP	μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών
IL	ιντερλευκίνη
TNF-a	παράγοντας νέκρωσης όγκων -α
MMPs	μεταλλοπρωτεάσες θεμέλιας ουσίας
TIMPs	ιστικοί αναστολείς μεταλλοπρωτεασών
ROS	ενεργές ρίζες οξυγόνου
NADPH	ανηγμένη μορφή του φωσφορικού νικοτιναμιδο-αδενινοδινουκλεοτιδίου
ACR	American College of Rheumatology
TKE	ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων
MRI	μαγνητική τομογραφία
ΣΔ	Σωματική Δραστηριότητα
ΜΣΑΦ	μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
EQ-5D	Euro- QoI five dimension index
IL-6R	υποδοχέας ιντερλευκίνης-6
gp 130	γλυκοπρωτεΐνη 130
ΜΔ	Μεσογειακή διατροφή/δίαιτα
OAI	Osteoarthritis Initiative
WOMAC	The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index
NO	μονοξείδιο του αζώτου
SOD	δισμουτάση υπεροξειδίου
MDA	μαλονδιαλδεΐδη
COX-2	κυκλοοξυγενάση-2
EGCG	επιγαλλοκατεχίνη
JNK	c-Jun N-terminal Kinase
APK	mitogen activated protein kinase
VAS	Visual Analogue Scale
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ICH	International Council of Harmonization
GCP	good clinical practice

TENS	διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση
K-L	Kellgren – Lawrence
BIA	βιοηλεκτρική εμπέδιση
SF-36	Short Form36 health scale
FFQ	Food Frequency Questionnaire
IPAQ- SF	The International Physical Activity Questionnaire - Short Form
Ag	αντιγόνο
Ab	αντίσωμα
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοαρθρίτιδα είναι η πιο κοινή μυοσκελετική διαταραχή παγκοσμίως, αποτελώντας ένα κρίσιμο ζήτημα δημόσιας υγείας. Το υπάρχον σχήμα θεραπείας της νόσου, συνίσταται στη χρήση φαρμακολογικών σκευασμάτων, όπως για παράδειγμα οι Μη Στεροειδείς Αντιφλεγμονώδεις ουσίες, οι οποίες μπορούν να επιφέρουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, στοχεύοντας μόνο στην παροδική ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου, όπως για παράδειγμα ο πόνος, αλλά όχι στην βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς.

Για το λόγο αυτό, το ερευνητικό και επιστημονικό ενδιαφέρον στρέφεται όλο και περισσότερο, προς άλλες πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως στοιχεία της ανθρώπινης διατροφής. Οι πολυφαινόλες είναι οργανικές ενώσεις με ισχυρές αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, που σύμφωνα με ήδη υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα έχουν θετική επίδραση σε χρόνιες νόσους όπως τα καρδιαγγειακά και ο Σακχαρώδης Διαβήτης.

Αυτές οι ιδιότητες υπαγορεύουν έναν, δυνητικά, προστατευτικό μηχανισμό και έναντι της Οστεοαρθρίτιδας, χωρίς να σχετίζονται με τις αντίστοιχες ανεπιθύμητες ενέργειες της ήδη χρησιμοποιούμενης φαρμακολογικής θεραπείας.

Στα πλαίσια της παρούσας πτυχιακής διατριβής ερευνήθηκε η επίδραση συμπληρώματος πλούσιου σε φαινολικά, στα επίπεδα IL-6 ορού ασθενών με Οστεοαρθρίτιδα γόνατος.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφ. 1: Άρθρωση, αρθρικός χόνδρος

1.1 Η άρθρωση

Ως άρθρωση ορίζεται η περιοχή σύνδεσης δύο ή περισσότερων οστών στο ανθρώπινο σώμα. Οι αρθρώσεις μπορούν να διακριθούν ανάλογα με τον τύπο του υλικού μέσω του οποίου τα αρθρούμενα οστά ενώνονται, καθώς και το εύρος των κινήσεων που επιτρέπουν στα οστά. Επομένως βάση αυτού του διαχωρισμού, περιγράφονται τρεις κύριες κατηγορίες αρθρώσεων:

- **Διαρθρώσεις:** αποτελούν τον πιο κοινό τύπο άρθρωσης. Τα οστά χωρίζονται μέσω της αρθρικής κοιλότητας όπου περιέχεται το αρθρικό υγρό, και χαρακτηρίζονται από σημαντική ελευθερία κινήσεων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα διάρθρωσης, αποτελεί η άρθρωση του γόνατος, η οποία περιγράφεται εκτενώς στη συνέχεια. Οι διαρθρώσεις ταξινομούνται σε έξι κύριους τύπους, ανάλογα με το σχήμα των αρθρικών επιφανειών ή/ και τον τύπο της κίνησης που επιτρέπουν: οι **επίπεδες διαρθρώσεις** που επιτρέπουν την ολίσθηση μεταξύ των επίπεδων αρθρικών επιφανειών, οι **γίγγλυμες ή γωνιώδεις διαρθρώσεις** που επιτρέπουν μόνο κάμψη και έκταση των οστών, οι **εφιπιοειδείς** οι οποίες είναι διαξονικές διαρθρώσεις που επιτρέπουν τόσο την απαγωγή και προσαγωγή, όσο και την κάμψη και έκταση, οι **κονδυλοειδείς ή ελλειψοειδείς διαρθρώσεις** οι οποίες είναι και πάλι διαξονικές διαρθρώσεις όμως η κίνηση είναι μεγαλύτερη στο ένα επίπεδο από ότι στο άλλο, οι **σφαιροειδείς διαρθρώσεις** που επιτρέπουν την κίνηση σε πολλούς άξονες και πολλά επίπεδα και τέλος οι **τροχοειδείς διαρθρώσεις** οι οποίες επιτρέπουν την στροφή γύρω από έναν κεντρικό άξονα.
- **Συνδεσμώσεις:** σε αυτό τον τύπο άρθρωσης τα οστά ενώνονται μέσω ινώδους συνδετικού ιστού και χαρακτηρίζονται από αδυναμία κίνησης όπως συμβαίνει με τις ραφές του κρανίου.

- **Συγγορδώσεις:** τα οστά ενώνονται μέσω υαλοειδούς ή ινώδους χόνδρου. Οι συγγορδώσεις διακρίνονται σε πρωτογενείς, όπου ο υαλοειδής χόνδρος επιτρέπει το ελαφρύ λύγισμα κατά τα πρώιμα στάδια της ζωής επιτρέποντας την κατά μήκος αύξηση του οστού και δευτερογενείς ή συμφύσεις, οι οποίες είναι ισχυρές, ελαφρώς κινητές αρθρώσεις που ενώνονται μέσω ινώδους χόνδρου, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τους ινοχόνδρινους μεσοσπονδύλιους δίσκους. (Moore K.L. et al, 2016)

Αντικείμενο της παρούσας μελέτης αποτελούν οι διαρθρώσεις και συγκεκριμένα η άρθρωση του γόνατος.

1.2. Ανατομία και φυσιολογία άρθρωσης

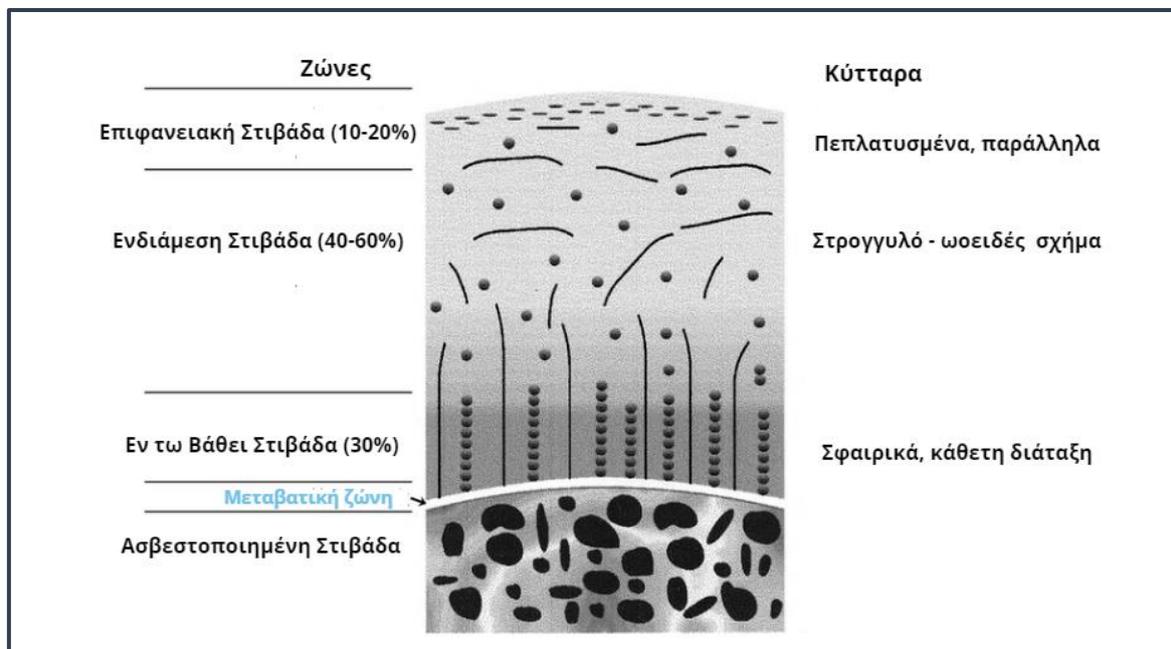
Η διάρθρωση επομένως, αποτελεί το είδος της άρθρωσης που επιτρέπει την κινητικότητα μεταξύ των οστών που συνδέει. Τα σημαντικότερα ανατομικά χαρακτηριστικά της άρθρωσης είναι οι **αρθρικές επιφάνειες**, που καλύπτονται από τον **αρθρικό χόνδρο**, το **αρθρικό υγρό** που βρίσκεται εντός της **αρθρικής κοιλότητας**, και ο **αρθρικός θύλακας**.

- **Αρθρικές επιφάνειες:** πρόκειται ουσιαστικά για την επιφάνεια των οστών που καλύπτονται από τον αρθρικό χόνδρο.
- **Αρθρικός χόνδρος:** ο αρθρικός ή υαλοειδής χόνδρος περιβάλλει τις αρθρικές επιφάνειες και το πλάτος του κυμαίνεται από δύο έως πέντε χιλιοστά . Πρόκειται για έναν λείο, λευκό συνδετικό ιστό, που αποτελεί την πεμπτουσία της άρθρωσης και δημιουργεί συνθήκες χαμηλής τριβής και υψηλής ανθεκτικότητας για τα οστά, ενώ παράλληλα συμβάλλει στην ορθή κατανομή των φορτίων επιτρέποντας την κίνηση. Επίσης αυξάνει την επιφάνεια επαφής των οστών της άρθρωσης, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο την σταθερότητα. Ο αρθρικός χόνδρος αποτελείται από **χονδροκύτταρα** τα οποία είναι εμβαπτισμένα σε κοιλότητες περικυττάριας ουσίας, της **εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (extracellular matrix ECM)**, που απαρτίζεται από κολλαγόνο τύπου VI και πρωτεογλυκάνες. (Ulrich-Vintber M. et al, 2003)
 - Τα **χονδροκύτταρα** είναι κυρίως σφαιρικά κύτταρα (με εξαίρεση αυτά που βρίσκονται στην επιφανειακή στιβάδα και έχουν πεπλατυσμένο σχήμα) και αποτελούν λιγότερο από το 5% του νωπού βάρους του αρθρικού χόνδρου, ενώ

αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 10% του όγκου του ιστού. Επομένως ο αρθρικός χόνδρος είναι ένας υποκυττάριος ιστός. Ωστόσο παρά το μικρό αριθμό τους, τα χονδροκύτταρα διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στο μεταβολισμό της άρθρωσης και συγκεκριμένα στη διατήρηση ισορροπίας μεταξύ της σύνθεσης και του καταβολισμού της θεμέλιας ουσίας, όπως αναλύεται στη συνέχεια.

- ii. Η **θεμέλια ουσία**, αποτελείται κυρίως από νερό, κολλαγόνο, πρωτεογλυκάνες, γλυκοπρωτεΐνες και άλλα μικρότερα πρωτεϊνικά μόρια. Συγκεκριμένα, το **νερό** αποτελεί το 75% του βάρους του αρθρικού χόνδρου, και συμβάλει ουσιαστικά στη δημιουργία συνθηκών υδροστατικής πίεσης προκειμένου ο αρθρικός χόνδρος να αντισταθεί στις δυνάμεις συμπίεσης που δέχεται (Ulrich-Vintber M. et al, 2003). Επίσης, με την άσκηση δυνάμεων συμπίεσης, ένα λεπτό στρώμα νερού εξέρχεται από το χόνδρο στις αρθρικές επιφάνειες, μειώνοντας την τριβή και διευκολύνοντας την ολίσθηση μεταξύ των αντιτιθέμενων οστών. Το **κολλαγόνο**, είναι η κύρια δομική πρωτεΐνη του αρθρικού χόνδρου (Henrotin Y., et al 2007) και αντιπροσωπεύει το 25% του βάρους επί νωπού. Συγκεκριμένα, ο ιστός αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου II, (αντιπροσωπεύει το 95% του κολλαγόνου του αρθρικού χόνδρου) και σε μικρότερο βαθμό (της τάξης του 5%), από κολλαγόνο τύπου VI, IX, XI, και X κυρίως στην ασβεστοποιημένη στιβάδα. Το κολλαγόνο τύπου II, σχηματίζει ένα περίπλοκο δίκτυο ινών που προσδίδει ελαστικότητα στην επιφάνεια της άρθρωσης και αντοχή στις δυνάμεις που δέχεται (Ulrich-Vintber M. et al, 2003). Οι **πρωτεογλυκάνες** αποτελούνται από μόρια γλυκοζαμινογλυκανών, με κύριους εκπροσώπους τη θειϊκή χονδροϊτίνη και τη θειϊκή κερατάνη, συνδεδεμένων γύρω από έναν πρωτεϊνικό πυρήνα και αντιπροσωπεύουν το 5% του νωπού βάρους της θεμέλιας ουσίας. Τα μόρια αυτά, ευθύνονται για την συγκράτηση μορίων νερού εντός του χόνδρου, επάγοντας έτσι τη λίπανση και παρέχοντας στον αρθρικό χόνδρο τις ωσμωτικές ιδιότητες που χρειάζεται για την αντίσταση στα φορτία που δέχεται (Roughley P.J., 2006). Τέλος, οι **γλυκοπρωτεΐνες**, με γνωστότερες τη φιμπρονεκτίνη, την ανκορίνη αλλά και τον υποδοχέα του υαλουρονικού οξέος, καθώς και άλλα μικρότερα μη κολλαγόνα πρωτεϊνικά μόρια, συμπληρώνουν το πολύπλοκο μωσαϊκό του υαλοειδούς χόνδρου.

Ο αρθρικός χόνδρος, μπορεί να διακριθεί δομικά, σε τέσσερις ζώνες: την επιφανειακή στιβάδα, την ενδιάμεση στιβάδα, την εν τω βάθει στιβάδα και την ασβεστοποιημένη στιβάδα. Στην επιφανειακή στιβάδα, η οποία αντιτίθεται στις δυνάμεις τάσεως που ασκούνται στην άρθρωση, οι ίνες κολλαγόνου είναι παράλληλες με την επιφάνεια της και τα χονδροκύτταρα είναι πεπλατυσμένα. Στην ενδιάμεση στιβάδα, η οποία είναι υπεύθυνη για τη μετατροπή των δυνάμεων τάσεως σε δυνάμεις συμπίεσης, οι ίνες κολλαγόνου σχηματίζουν γωνία με την επιφάνεια της άρθρωσης και τα χονδροκύτταρα έχουν χαρακτηριστικό ωοειδές σχήμα. Η επόμενη ζώνη του αρθρικού χόνδρου είναι η εν τω βάθει στιβάδα, η οποία χαρακτηρίζεται από εξαιρετική ανθεκτικότητα εξαιτίας του κάθετου προσανατολισμού των χονδροκυττάρων και των ινών κολλαγόνου ως προς την επιφάνεια και τέλος η ασβεστοποιημένη στιβάδα, που όπως προδίδει και η ονομασία της αποτελείται από ασβεστοποιημένη θεμέλια ουσία χωρίς πρωτεογλυκάνες και αποτελεί ουσιαστικά μία ζώνη η οποία διαχωρίζει τον αρθρικό χόνδρο από το υποχόνδριο οστό (Mollenhauer J.A., 2008).



Εικόνα1.:Η μορφολογία του αρθρικού χόνδρου

(Πηγή: (Ulrich-Vintber M. et al, 2003 Orthopaedic Research Society Special Article, Articular Cartilage Biology.)

- **Αρθρική κοιλότητα:** βρίσκεται μεταξύ των αρθρικών επιφανειών και του αρθρικού θύλακα. Εντός της αρθρικής κοιλότητας βρίσκεται το αρθρικό υγρό.
- **Αρθρικό υγρό:** Το αρθρικό υγρό, όγκου 0.1-0.4 mL, βρίσκεται εντός της αρθρικής κοιλότητας και διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο τόσο στη λίπανση και τη διατήρηση των αρθρικών επιφανειών, όσο και στη μεταφορά θρεπτικών συστατικών στα χονδροκύτταρα. Πρόκειται για ένα υγρό με συντελεστή τριβής μικρότερο από 0.001, παρουσιάζοντας έτσι ιδανικότερες ιδιότητες από οποιοδήποτε τεχνητώς κατασκευασμένο υγρό (Liao L., et al 2019). Κύριο συστατικό του αρθρικού υγρού είναι το υαλουρονικό οξύ, ένας πολυσακχαρίτης που αποτελείται από επαναλαμβανόμενα μόρια N-ακέτυλογλυκοζαμίνης και γλυκουρονικού οξέος. Το υαλουρονικό οξύ εκκρίνεται στην αρθρική κοιλότητα και επάγει τη λίπανση των οστικών επιφανειών (Lin W. et al, 2020).
- **Αρθρικός θύλακας:** Ο αρθρικός θύλακας είναι υπεύθυνος τόσο για την οριοθέτηση της άρθρωσης όσο και για την έκκριση του αρθρικού υγρού. Η εξωτερική στιβάδα του αρθρικού θύλακα ονομάζεται ινώδης θύλακας και θέτει τα όρια της άρθρωσης και ο εσωτερικά ιστάμενος αρθρικός υμένας είναι υπεύθυνος για την έκκριση του αρθρικού υγρού.

Επίσης είναι σημαντικό να τονισθεί πως ο αρθρικός χόνδρος στερείται εκτενούς αγγειακού δικτύου, έχοντας έτσι μικρή αναγεννητική ικανότητα, καθώς και αισθητικών νεύρων που σχετίζονται με μη αντίληψη του πόνου, ειδικά όταν η βλάβη του χόνδρου βρίσκεται σε αρχικό στάδιο.

1.3. Μεταβολική δραστηριότητα άρθρωσης

Ένας από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες για τη μεταβολική δραστηριότητα ενός ιστού είναι η αιμάτωσή του. Ωστόσο, ο αρθρικός χόνδρος δεν διαθέτει δίκτυο αιμοφόρων αγγείων και έτσι τα ίδια τα χονδροκύτταρα διαδραματίζουν το σπουδαιότερο ρόλο στη μεταβολική του δραστηριότητα. Τα χονδροκύτταρα προσλαμβάνουν το οξυγόνο και τα θρεπτικά τους συστατικά μέσω απλής διάχυσης από τη θεμέλια ουσία. Οι ενεργειακές ανάγκες των κυττάρων καλύπτονται κυρίως μέσω αναερόβιας γλυκόλυσης, όπου η γλυκόζη μεταβολίζεται υπό αναερόβιες συνθήκες σε γαλακτικό οξύ. Επίσης, τα χονδροκύτταρα ρυθμίζουν τόσο την αναβολική όσο και την καταβολική δραστηριότητα του αρθρικού χόνδρου. Στην επιφάνεια της κυτταροπλασματικής τους μεμβράνης, διαθέτουν υποδοχείς

τόσο για κυτταροκίνες όσο και για αυξητικούς παράγοντες, ενώ έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν απαραίτητα συστατικά για τη σύνθεση της θεμέλιας ουσίας αλλά και τα ένζυμα για την αποικοδόμησή της (Mollenhauer J.A., 2008). Κατά τη διάρκεια της ζωής, ο αρθρικός χόνδρος αναδιαμορφώνεται συνεχώς, επομένως τα χονδροκύτταρα είναι πολύ σημαντικά για τη διατήρηση της ομοιόστασης του ιστού. Τα χονδροκύτταρα αντικαθιστούν τα κατεστραμμένα μακρομόρια της θεμέλιας ουσίας με νεοσυντιθέμενα. Βέβαια η διαδικασία αυτή συμβαίνει με πολύ αργό ρυθμό στους ενήλικες αφού η αναγέννηση των πρωτεογλυκανών μπορεί να χρειαστεί πάνω από δύο δεκαετίες, ενώ ο χρόνος ημιζωής του κολλαγόνου κυμαίνεται από αρκετές δεκαετίες έως περισσότερα από εκατό χρόνια (Mobasheri A. et al, 2016).

Συγκεκριμένα, καθοριστικό ρόλο για το μεταβολισμό του αρθρικού χόνδρου διαδραματίζουν οι αυξητικοί παράγοντες οι οποίοι εκκρίνονται από τα ίδια τα χονδροκύτταρα και έχουν αυτοκρινή δράση, καθώς και άλλοι παράγοντες με παρακρινή δράση από τη μεσοκυττάρια ουσία όπως ορμόνες από την συστηματική κυκλοφορία. Ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες για τη διατήρηση του αρθρικού χόνδρου είναι ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β (transforming growth factor beta, TGF-β), ο οποίος φαίνεται να δρα ευεργετικά για τα χονδροκύτταρα και σχετίζεται με αυξημένη σύνθεση πρωτεογλυκανών και κολλαγόνου, ενώ σχετίζεται με μειωμένο εκφυλισμό της θεμέλιας ουσίας (Trippel SB, 1995). Επιπλέον και άλλοι αυξητικοί παράγοντες συμβάλουν στην αναβολική δραστηριότητα του αρθρικού χόνδρου, όπως ο ινσουλινομόρφος αυξητικός παράγοντας 1 (insulin like growth factor-1, IGF-1), που παράγεται από τα χονδροκύτταρα και αυξάνει τη σύνθεση κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών, δρώντας συνεργιστικά με τη μηχανική διέγερση της άρθρωσης. Επίσης, όπως αναφέρεται και στη συνέχεια, η μειωμένη έκφραση IGF-1 σχετίζεται με την ανάπτυξη οστεοαρθρίτιδας, αφού στις παθολογικές αρθρώσεις μειώνεται η έκφραση του συγκεκριμένου αυξητικού παράγοντα, ενώ αυξάνονται οι πρωτεΐνες αποδόμησης του και έτσι μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητά του στον αρθρικό χόνδρο και επάγεται ο καταβολισμός (Tavera C. et al, 1996). Ομοίως δύο μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (bone morphogenetic proteins, BMP) η BMP-2 και η BMP-7 συμβάλουν στη διατήρηση των χονδροκυττάρων.

Σε αντίθεση με την αναβολική δράση των πρωτεϊνικών μορίων που αναφέρθηκαν, οι περισσότερες κυτταροκίνες έχουν καταβολική δράση. Οι σημαντικότερες είναι η

ιντερλευκίνη-1 (interleukin-1, IL-1) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α), οι οποίες ασκούν παρόμοια δράση στον αρθρικό χόνδρο, επάγοντας τα καταβολικά ένζυμα, ενώ ταυτόχρονα καταστέλλουν τη σύνθεση κολλαγόνου. Επίσης, η IL-1 και ο TNF-α πιθανόν αποτελούν σημαντικούς διαμεσολαβητές φλεγμονής στην οστεοαρθρίτιδα. Οι κυτταροκίνες δρουν παρακρινικά πυροδοτώντας την έκφραση των μεταλλοπρωτεασών θεμέλιας ουσίας (matrix metalloproteinases, MMPs) από τα χονδροκύτταρα. Τα ένζυμα αυτά σχετίζονται με την αποδόμηση του αρθρικού χόνδρου και διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: οι κολλαγενάσες, οι οποίες αποικοδομούν το κολλαγόνο του αρθρικού χόνδρου και κυρίως το κολλαγόνο τύπου II, οι στρωμελυσίνες που σχετίζονται με τη διάσπαση των πρωτεογλυκανών και της φιβρονεκτίνης, και τέλος οι ζελατινάσες οι οποίες παρουσιάζουν συνεργιστική δράση με τα άλλα δύο είδη μεταλλοπρωτεασών (Pelletier et al, 1996). Ωστόσο τα χονδροκύτταρα έχουν την ικανότητα να περιορίζουν τη δράση των μεταλλοπρωτεασών, παράγοντας και τους αναστολείς τους. Τα ένζυμα αυτά ονομάζονται **TIMPs** (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases) και δημιουργούν ειδικά σύμπλοκα αναστέλλοντας τις MMPs.

Τέλος, ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη μεταβολική δραστηριότητα του αρθρικού χόνδρου, είναι οι μηχανικές δυνάμεις που δέχεται. Όταν ο ιστός διεγείρεται από ένα φορτίο, όπως για παράδειγμα συμβαίνει κατά την κίνηση, τα χονδροκύτταρα αντιλαμβάνονται αλλαγές στην υδροστατική πίεση του περιβάλλοντος τους και απαντούν αναλόγως. Οι διακυμάνσεις στο φορτίο που δέχεται η άρθρωση καθώς και η συχνότητα της μηχανικής φόρτισης, επάγουν το μεταβολισμό των συστατικών της θεμέλιας ουσίας και ενζύμων με αναβολική ή καταβολική δράση (Kim YJ et al, 1994).

Κεφ. 2: Ανατομία της άρθρωσης του γόνατος

Η άρθρωση του γόνατος είναι η μεγαλύτερη άρθρωση του ανθρώπινου σώματος. Πρόκειται για μία διάρθρωση η οποία αποτελείται από τρία οστά: το **μηριαίο οστό**, που είναι το μεγαλύτερο οστό του σώματος, το **κνημιαίο οστό** δίπλα στο οποίο συντάσσεται η περόνη και την **επιγονατίδα** η οποία είναι το μεγαλύτερο σησαμοειδές οστό και προστατεύει την επιφάνεια της άρθρωσης του γόνατος. Συγκεκριμένα, στο γόνατο μπορούν να εντοπισθούν ανατομικά, δύο επιμέρους αρθρώσεις, η μηροκνημιαία και επιγονατιδομηριαία.

Το γόνατο είναι μία σύνθετη γωνιώδης άρθρωση και οι βασικές κινήσεις που πραγματοποιεί είναι η έκταση και η κάμψη. Ωστόσο λαμβάνουν χώρα και κάποιες δευτερεύουσες κινήσεις, η έσω και η έξω στροφή.

Η άρθρωση του γόνατος εκτός από την αρθρική επιφάνεια και τα οστά, τα οποία έχουν αναφερθεί σε προηγούμενο σημείο, περιλαμβάνει μηνίσκους, μύες, τένοντες, και συνδέσμους. Συγκεκριμένα η άρθρωση του γόνατος έχει δύο μηνίσκους, τον έσω και τον έξω μηνίσκο. Οι **μηνίσκοι** έχουν ημισελινοειδές σχήμα και εντοπίζονται μεταξύ της κνήμης και του μηριαίου οστού. Ο βασικός τους ρόλος είναι να προσδίδουν σταθερότητα στα οστά της άρθρωσης. Επίσης προστατεύουν τον αρθρικό χόνδρο από την καταπόνηση αφού διανέμουν το φορτίο σε μεγαλύτερη επιφάνεια, ενώ συμβάλουν και στη θρέψη του χόνδρου και τη λίπανση της άρθρωσης μέσω του αρθρικού υγρού. Οι **μύες** της άρθρωσης του γόνατος, μπορούν να διακριθούν σε δύο κύριες ομάδες:

- τον τετρακέφαλο, που σχετίζεται με την ικανότητα έκτασης του γόνατος και αποτελείται από τον ορθό μηριαίο μυ, τον έσω και έξω πλατύ μυ και τον μέσο πλατύ μυ
- τους οπίσθιους μηριαίους, που σχετίζονται με την ικανότητα κάμψης του γόνατος

Οι **τένοντες** στη συνέχεια, προσδένουν τους μύες στα οστά και με αυτό τον τρόπο καθιστούν δυνατή την κίνησή τους. Τέλος, οι **σύνδεσμοι** διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη σταθεροποίηση και την προστασία της άρθρωσης του γόνατος δρώντας συνεργιστικά με τους μηνίσκους. Ο κύριος ρόλος τους έγκειται στη σύνδεση των οστών που αποτελούν την άρθρωση. Οι σύνδεσμοι διακρίνονται σε:

- δύο χιαστούς συνδέσμους, τον πρόσθιο και τον οπίσθιο χιαστό σύνδεσμο, οι οποίοι σχηματίζουν ένα “χ” μεταξύ τους
- δύο πλάγιους συνδέσμους, τον έσω και τον έξω πλάγιο σύνδεσμο

(Flandry F. et al, 2011).

Κεφ. 3: Οστεοαρθρίτιδα

3.1. Ορισμός

Η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) είναι μία χρόνια, εκφυλιστική νόσος που πλήττει κυρίως τις κινούμενες αρθρώσεις και αποτελεί την πιο κοινή μορφή αρθρίτιδας. Μπορεί να επηρεάσει όλους τους ιστούς της άρθρωσης, όπως τον αρθρικό χόνδρο, τα οστά, τους συνδέσμους και τους μύες (OARSI). Η πάθηση εκδηλώνεται αρχικά με τον μη φυσιολογικό μεταβολισμό του ιστού των αρθρώσεων και έπεται από ανατομικές διαταραχές ή διαταραχές στη φυσιολογία της άρθρωσης, όπως αλλοίωση του χόνδρου, αναδιαμόρφωση των οστών, σχηματισμό οστεοφύτων, φλεγμονή, ανεπαρκή ποσότητα αρθρικού υγρού, διάσπαση συνδέσμων και τενόντων και απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας των αρθρώσεων (Kraus v.B et al, 2015). Στα αρχικά στάδια της νόσου, το σώμα έχει τη δυνατότητα να επιδιορθώσει σε ένα βαθμό την φθορά της άρθρωσης, αλλά καθώς η νόσος εξελίσσεται, το σύστημα επιδιόρθωσης της άρθρωσης αποτυγχάνει και η νόσος εγκαθίσταται. Θεωρητικά μπορεί να πλήξει οποιαδήποτε άρθρωση αλλά πλήττει με μεγαλύτερη συχνότητα την άρθρωση του γόνατος, του ισχίου, των χεριών και του αυχένα. Η νόσος τυπικά εμφανίζεται μετά την ηλικία των πενήντα ετών, παρόλο που μπορεί να ξεκινήσει και νωρίτερα.



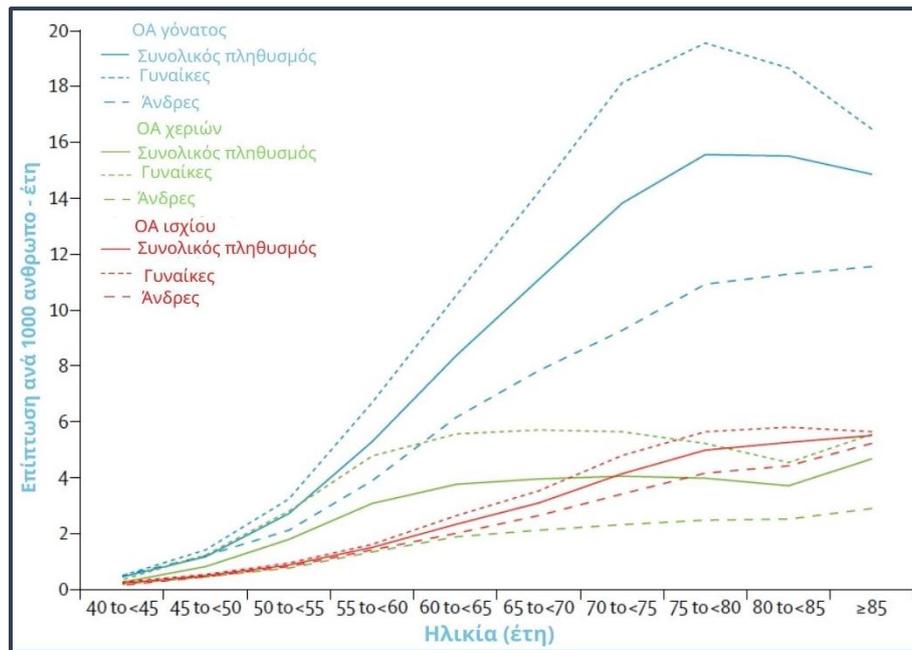
Εικόνα 2. : Ακτινολογική απεικόνιση οστεοαρθρίτιδας.

Απεικονίζεται (Α) ένα φυσιολογικό γόνατο (αριστερά) και (Β) ένα γόνατο με ευρήματα οστεοαρθρίτιδας (δεξιά)

(Πηγή: Altman M.D. et al, 2007. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. Osteoarthritis and Cartilage)

3.2. Επιπολασμός

Η οστεοαρθρίτιδα είναι η πιο συχνή μορφή αρθρίτιδας και εμφανίζεται με μεγάλη συχνότητα στον πληθυσμό. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με την “GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY” η ΟΑ επηρέασε περισσότερους από τριακόσια εκατομμύρια ανθρώπους σε παγκόσμιο επίπεδο, το 2017 (GBD, 2018). Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, η νόσος πλήττει έναν στους επτά ενήλικες πολίτες, με πάνω από τους μισούς νοσήσαντες να είναι άνθρωποι παραγωγικής ηλικίας (Osteoarthritis Action Alliance, 2020). Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα στοιχεία του Ελληνικού Ιδρύματος Ρευματολογίας, η ΟΑ είναι η συχνότερη ρευματική πάθηση με τον επιπολασμό που αφορά συνολικά τις αρθρώσεις των πάνω και κάτω άκρων, να κυμαίνεται στο 13,1% των ενηλίκων. Η πιο συχνή μορφή στον ελλαδικό χώρο είναι η εκφυλιστική σπονδυλοαρθροπάθεια (6,9%), με την οστεοαρθρίτιδα του γόνατος να είναι δεύτερη με επιπολασμό 6%, ενώ έπονται η οστεοαρθρίτιδα στις αρθρώσεις των χεριών (2%), και του ισχίου (0,9%). Μάλιστα το 20% των ασθενών με συμπτωματική ΟΑ, παρουσιάζουν δύο ή περισσότερες από τις παραπάνω εντοπίσεις (Ανδριανάκος Α. et al, 2003) . Τέλος, είναι καίριας σημασίας το γεγονός ότι ο επιπολασμός της οστεοαρθρίτιδας αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά ως απόρροια της γήρανσης του παγκόσμιου πληθυσμού.



Διάγραμμα 1: Επίπτωση της οστεοαρθρίτιδας

Προσαρμοσμένη για την ηλικία, και το φύλο, επίπτωση (ανά 1000 ανθρωπο-έτη), της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος, των χεριών και του ισχίου. Αυτά τα στοιχεία είναι αντιπροσωπευτικά του γενικού πληθυσμού της Καταλονίας (Ισπανία)

(Πηγή: Hunter D. et al, 2019. Osteoarthritis.Lancet)

3.3. Παράγοντες κινδύνου

Επιδημιολογικές μελέτες σε παγκόσμιο επίπεδο, έχουν καταδείξει τη σαφή ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση της οστεοαρθρίτιδας. Οι παράγοντες κινδύνου θα μπορούσαν να κατηγοριοποιηθούν σε παράγοντες που σχετίζονται με το άτομο και παράγοντες που έχουν να κάνουν με την ίδια την άρθρωση. Στην πρώτη κατηγορία, ανήκουν παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η ύπαρξη παχυσαρκίας και άλλων μεταβολικών διαταραχών, το γενετικό υπόβαθρο, η οστική πυκνότητα και οι διατροφικές συνήθειες. Στους παράγοντες που σχετίζονται με την άρθρωση, εντάσσονται εκείνοι που αφορούν στο σχήμα της άρθρωσης και του οστού, τραυματισμούς, το είδος της εργασίας και το επίπεδο άθλησης αλλά και τη μυϊκή λειτουργία. Οι συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου αναλύονται στη συνέχεια.

Ηλικία: Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με την εμφάνιση της ΟΑ είναι η ηλικία του ατόμου (Palazzo C. et al, 2016). Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης “Framingham Osteoarthritis Study”, ο επιπολασμός της νόσου με ακτινολογικά ευρήματα, αυξήθηκε, από 33% σε άτομα ηλικίας 60-70 ετών σε 43,7% σε άτομα που ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα των 80 ετών και άνω. Μάλιστα η αύξηση στον επιπολασμό που παρατηρείται με την αύξηση της ηλικίας, ισχύει ανεξάρτητα από την άρθρωση εντοπισμού της νόσου. Έτσι, σύμφωνα με ευρήματα της ίδιας μελέτης, όσον αφορά τη συμπτωματική οστεοαρθρίτιδα στην άρθρωση του γόνατος, ο επιπολασμός αυξήθηκε σημαντικά με την γήρανση, ενώ σύμφωνα με τη μελέτη κοορτής “Chingford Women’s study” στο Ηνωμένο Βασίλειο, στην αρχική μέτρηση με τον ηλικιακό μέσο όρο να κυμαίνεται στα 53 έτη, το 13,7% των συμμετεχόντων είχε ΟΑ γόνατος, ενώ όταν η μέση ηλικία έφτασε τα 68 έτη, η επίπτωση ήταν πλέον 47,8%. Παρόμοια είναι τα ευρήματα και για την ΟΑ ισχίου, όπου σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση ο επιπολασμός της νόσου αυξήθηκε από 0,7% στην ηλικιακή ομάδα των 40-44 ετών, σε 14% στην ηλικιακή ομάδα άνω των 85 ετών. Επιπλέον, οι αρθρώσεις των χεριών είναι πιθανώς εκείνες που πλήττονται σε μεγαλύτερο βαθμό από την οστεοαρθρίτιδα κατά τη γήρανση, και σύμφωνα με στοιχεία της μελέτης “Framingham Osteoarthritis Study”, το 13% των ανδρών και το 26% των γυναικών άνω των 70 ετών είχαν τουλάχιστον ένα εύρημα συμπτωματικής ΟΑ χεριών (Zhang Y. et al, 2002). Οι πιθανοί λόγοι που συνδέουν την οστεοαρθρίτιδα με τη γήρανση είναι πολλοί, με πρωτεύων τη φυσιολογική επιβάρυνση και φθορά που έχουν υποστεί οι αρθρώσεις με το πέρασμα των ετών, αλλά και τη λέπτυνση του αρθρικού χόνδρου και την ατροφία των μυών. Ένας ακόμη επιβαρυντικός παράγοντας που συνδέεται άρρηκτα με την ηλικία είναι το οξειδωτικό στρες, αφού έχει φανεί ότι κατά τη γήρανση, τα χονδροκύτταρα είναι πιο επιρρεπή στην απόπτωση, μέσω της απορρύθμισης του αντιοξειδωτικού συστήματος της γλουταθειόνης. Τέλος, είναι πολύ πιθανόν, η μη αποτελεσματική αυτοφαγία, που σχετίζεται και με άλλα νοσήματα της γήρανσης, να συνδέεται και με την οστεοαρθρίτιδα (Carlo M.D. et al, 2003).

Φύλο: Η βιβλιογραφία καταδεικνύει ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης οστεοαρθρίτιδας και του γυναικείου φύλου. Ο επιπολασμός της ΟΑ του γόνατος, των χεριών και του ισχίου, είναι υψηλότερος στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και η επίπτωση αυξάνεται κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης. Ως πιθανή

εξήγηση, έχει προταθεί ο ρόλος των ορμονών και ειδικότερα η ρύθμιση των οιστρογόνων, η παραγωγή των οποίων διακόπτεται κατά την εμμηνόπαυση. Έχει βρεθεί ότι τα χονδροκύτταρα και οι οστεοβλάστες διαθέτουν υποδοχέα οιστρογόνων. Η ενεργοποίηση του συγκεκριμένου υποδοχέα, οδηγεί σε παρεμπόδιση της έκκρισης προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών στην άρθρωση, όπως είναι για παράδειγμα της IL-1. Ωστόσο, η μειωμένη δραστηριότητα των ωαρίων που χαρακτηρίζει την εμμηνόπαυση, σχετίζεται με αυξημένη έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών στο πλάσμα, οι οποίες πιθανότατα επάγουν μία χαμηλού βαθμού φλεγμονή που μεταξύ άλλων επηρεάζει και την άρθρωση (Palazzo C. et al, 2016). Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι μειωμένα επίπεδα ενδογενών ορμονών του φύλου, σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα φλεγμονής στην άρθρωση του γόνατος, σε γυναίκες αλλά όχι σε άντρες, με συμπτωματική οστεοαρθρίτιδα (Jin X. et al, 2017). Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα, αφού υπάρχουν και άλλοι παράγοντες, όπως ο μειωμένος αρθρικός χόνδρος, η μικρότερη μυϊκή δύναμη και η οστική απώλεια, που παρατηρούνται στις γυναίκες σε αντίθεση με τους άνδρες και θα μπορούσαν να συμβάλουν στην παρατηρούμενη διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα (Palazzo C. et al, 2016).

Παχυσαρκία: Η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της οστεοαρθρίτιδας. Μάλιστα ερευνητές έχουν δείξει πως η συσχέτιση είναι γραμμική, αφού για 5 μονάδες αύξησης του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ ή BMI), ο κίνδυνος εμφάνισης οστεοαρθρίτιδας γόνατος αυξάνεται κατά 35%. Επίσης, η μείωση του σωματικού βάρους, βοηθά στον έλεγχο των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της πορείας της νόσου. Για αυτό το λόγο άλλωστε, η επίτευξη ενός υγιούς σωματικού βάρους ανήκει στις βασικές οδηγίες για τη διαχείριση της ΟΑ, σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology) και του Arthritis Foundation, όπως θα αναλυθεί και στη συνέχεια. Μάλιστα σύμφωνα με ευρήματα της μελέτης Framingham Study, μία μείωση του σωματικού βάρους της τάξης των 5 κιλών, μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοαρθρίτιδας γόνατος κατά 50%. Ωστόσο, η συσχέτιση της παχυσαρκίας και της ΟΑ δεν αφορά μόνο την μηχανική επιβάρυνση, λόγω του αυξημένου σωματικού βάρους, αλλά και τη μεταβολική επιβάρυνση λόγω της φλεγμονής. Ο λιπώδης ιστός παράγει αντιποκίνες όπως είναι η λεπτίνη και η ρεζιστίνη, αλλά και φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) και οι ιντερλευκίνες όπως IL-1 και IL-6 (Kluzek S. et al, 2015). Αυτό

επιβεβαιώνεται και με την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και της οστεοαρθρίτιδας των αρθρώσεων των χεριών, η οποία είναι αδύνατο να οφείλεται μόνο σε μηχανική επιβάρυνση των αρθρώσεων (Palazzo C. et al, 2016). Όσο για τη συσχέτιση της παχυσαρκίας με την ΟΑ ισχίου, παρόλο που η βιβλιογραφία μέχρι πρότινος δεν υποδείκνυε ισχυρή σχέση, πρόσφατα μία συγχρονική μελέτη από την Ιαπωνία (Ohfuji S., et al 2016) και μία προοπτική μελέτη κοορτής από την Ισπανία (Reyes C. et al, 2016), έδειξαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του σωματικού βάρους και της διάγνωσης οστεοαρθρίτιδας ισχίου (Vina E.R. et al, 2018).

Μεταβολικές Διαταραχές: Ως μεταβολικό σύνδρομο ορίζεται η κατάσταση η οποία σχετίζεται με τουλάχιστον τρεις από τις ακόλουθες παθολογικές καταστάσεις:

- αυξημένη περιφέρεια μέσης: πάνω από 102cm και 88cm για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα
- αυξημένα τριγλυκερίδια ορού: > 150mg/dL ή θεραπεία για υπερτριγλυκεριδαιμία
- μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης: < 40 και < 50mg/dL για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα
- αυξημένη αρτηριακή πίεση: > 130/85mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής
- γλυκόζη αίματος νηστείας: > από 110mg/dL ή λήψη αντιδιαβητικής αγωγής

Πλέον το επιστημονικό ενδιαφέρον δεν περιορίζεται στη συσχέτιση της παχυσαρκίας με την οστεοαρθρίτιδα, αλλά επεκτείνεται και στις υπόλοιπες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου. Δεδομένα από τη μελέτη Chingford, υποστηρίζουν ότι υψηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης είναι προστατευτικά έναντι της επίπτωσης της οστεοαρθρίτιδας των χεριών (επιβεβαιωμένη με ακτινογραφία), ενώ δεδομένα από την Osteoarthritis Initiative υποστηρίζουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ υψηλής συστολικής αρτηριακής πίεσης και αυξημένης επίπτωσης οστεοαρθρίτιδας γόνατος (Vina E.R. et al, 2018). Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελέτης κοορτής που δημοσιεύθηκε στο επιστημονικό περιοδικό Diabetes Care, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος, ανεξάρτητα από την ηλικία και το BMI (Schett G. et al, 2013). Επομένως τα δεδομένα αυτά ενισχύουν ακόμα περισσότερο τη θέση ότι η οστεοαρθρίτιδα δεν είναι μία νόσος η οποία οφείλεται αποκλειστικά στη μηχανική φθορά των αρθρώσεων αλλά η παθοφυσιολογία της συμπεριλαμβάνει και μία ισχυρή μεταβολική συνιστώσα.

Γενετικοί παράγοντες: Οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται ότι παίζουν καθοριστικό ρόλο. Σύμφωνα με μελέτες διδύμων, τουλάχιστον το 65% των περιπτώσεων οστεοαρθρίτιδας χεριών (Bortoluzzi et al., 2018), το 60% των περιπτώσεων οστεοαρθρίτιδας ισχίου και το 40% των περιπτώσεων ΟΑ γόνατος, μπορούν να αποδοθούν σε γενετικούς παράγοντες. (Felson D.T. et al, 2000). Έχουν ταυτοποιηθεί πληθώρα γενετικών τόπων στο ανθρώπινο γονιδίωμα, που σχετίζονται με την οστεοαρθρίτιδα, με ορισμένα γονίδια στα χρωμοσώματα 2p, 4q, 7p, 8q, 9p, 9q, 10p και 16p να εμφανίζουν ισχυρότερη συσχέτιση με την κληρονομική ΟΑ (Loughlin J, 2005). Πολλά είναι τα εμπλεκόμενα γονίδια που πιθανόν να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της πιο κοινής μορφής της νόσου, όπως μεταξύ άλλων το γονίδιο του υποδοχέα της βιταμίνης D που επηρεάζει την οστική πυκνότητα, το γονίδιο του IGF-1 και το γονίδιο του κολλαγόνου τύπου II (Vina E.R. et al, 2018).

Οστική πυκνότητα: Η οστική πυκνότητα και η οστική ποιότητα αποτελούν δύο πολύ σημαντικές συνιστώσες για την εξαγωγή συμπεράσματος για την αντοχή του οστού και την κατάσταση στην οποία βρίσκεται. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η υψηλή οστική πυκνότητα, φαίνεται να συσχετίζεται θετικά με την πιθανότητα εμφάνισης οστεοαρθρίτιδας γόνατος (Neogi T. et al, 2013) αλλά και ισχίου (Felson D.T. et al, 2000) και χεριών (Vina E.R. et al, 2018), με ακτινολογικά ευρήματα, ενώ σχετίζεται αρνητικά με την πιθανότητα εμφάνισης οστεοπόρωσης. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με ΟΑ γόνατος, η πιθανότητα να μειωθεί η οστική τους πυκνότητα κατά τη διάρκεια της τριετούς παρακολούθησης ήταν μικρότερη, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, βρέθηκε πως η οστεοκαλσίνη που αποτελεί δείκτη αποδόμησης των οστών, ήταν χαμηλότερη σε γυναίκες με επιβεβαιωμένη ΟΑ στις αρθρώσεις των χεριών και του γόνατος, σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς τη νόσο (Felson D.T. et al, 2000). Έτσι παρατηρείται μία θετική συσχέτιση μεταξύ της οστεοαρθρίτιδας και της υψηλής οστικής πυκνότητας.

Διατροφικοί παράγοντες: Η διατροφική συμπεριφορά αποτελεί, σύμφωνα με τα υπάρχοντα επιστημονικά δεδομένα, έναν πολύ καθοριστικό παράγοντα για την οστεοαρθρίτιδα και μπορεί να δράσει τόσο επιβαρυντικά ως παράγοντας κινδύνου όσο και προστατευτικά. Σε αυτό το σημείο, αναλύεται η διατροφή ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση και την εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας. Υπάρχει ξεκάθαρη συσχέτισή της διατροφής με άλλους παράγοντες κινδύνου της νόσου όπως η παχυσαρκία και οι μεταβολικές διαταραχές. Έτσι μία από τις βασικές αιτίες της κοινής μορφής παχυσαρκίας,

είναι το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο, βασική συνιστώσα του οποίου είναι η διατροφή. Όσον αφορά τα πρότυπα διατροφής, σύμφωνα τα αποτελέσματα μίας προοπτικής μελέτης, που δημοσιεύθηκε το 2020 στο έγκριτο επιστημονικό περιοδικό *American Journal of Clinical Nutrition*, η προσκόλληση σε μία δίαιτα δυτικού τύπου, συσχετίσθηκε τόσο με την επιδείνωση της ακτινολογικής εικόνας, όσο και με επιδείνωση των συμπτωμάτων, ασθενών με οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Αντίθετα σύμφωνα με την ίδια μελέτη, η προσκόλληση σε μία “συνετή δίαιτα” (“prudent diet”), υψηλής περιεκτικότητας σε φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ψάρι και προϊόντα ολικής άλεσης, φαίνεται να σχετίζεται με καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου (Chang Xu et al, 2020). Τέλος, όσον αφορά τα μικροθρεπτικά συστατικά, τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα, ωστόσο από τα έως τώρα δεδομένα είναι γνωστό ότι τα χαμηλά επίπεδα κάποιων βιταμινών στον ορό, όπως η βιταμίνη D και C, δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου αλλά για την εξέλιξη της (Vina E.R. et al, 2018).

Σχήμα άρθρωσης - οστού: Η μορφολογία της άρθρωσης αποτελεί πολύ σημαντικό χαρακτηριστικό καθώς σχετίζεται με παράγοντες όπως η σταθερότητα και η αντοχή της άρθρωσης. Επομένως η δυσπλασία των αρθρώσεων, των οστών και των συνδέσμων, αυξάνει την αστάθεια της άρθρωσης και σχετίζεται με την ανάπτυξη οστεοαρθρίτιδας (Felson D.T. et al, 2000). Ακόμη, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το μη-φυσιολογικό σχήμα των χιαστών συνδέσμων σχετίζεται με προβλήματα του αρθρικού χόνδρου, ενώ η μη φυσιολογική σύνδεση των οστών στην άρθρωση σχετίζεται με την ταχύτερη εξέλιξη της νόσου. Για παράδειγμα, από τη μελέτη *Johnston Country OA Project*, προκύπτει ότι η μορφολογία του αστραγάλου συνδέεται με ιστορικό τραυματισμών και σχετίζεται με προδιάθεση για οστεοαρθρίτιδα (Vina E.R. et al, 2018).

Τραυματισμός - εγχείρηση: Τα επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο τραυματισμός μίας άρθρωσης αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας (Neogi T., Zhang W. 2013). Η ρήξη του πρόσθιου χιαστού συνδέσμου, οδηγεί σε εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας στο 13% των περιπτώσεων, 10-15 χρόνια μετά τον τραυματισμό, ενώ όταν ο τραυματισμός προκαλεί και βλάβη στο χόνδρο, στα οστών σε και άλλους συνδέσμους, ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται από 13% στο 21% - 40%. Επιπλέον ακόμα και όταν πραγματοποιείται εγχείρηση αποκατάστασης του τραυματισμού, η σταθερότητα της άρθρωσης επανέρχεται, ωστόσο ακόμα και η αποκατάσταση της

βλάβης ίσως να μην προλαμβάνει την οστεοαρθρίτιδα και φυσικά δεν προστατεύει το γόνατο από μελλοντικούς τραυματισμούς (Palazzo C. et al, 2016).

Εργασία : Το επάγγελμα αποτελεί έναν πολύ καθοριστικό παράγοντα για την εμφάνιση της οστεοαρθρίτιδας, αφού σύμφωνα με τα δεδομένα, επαγγέλματα τα οποία απαιτούν κινήσεις που περιλαμβάνουν “squat” ή “καθίσματα” καθώς και άρση βαρέων αντικειμένων, επιβαρύνουν την άρθρωση του γόνατος και του ισχίου και σχετίζονται με την εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας στις συγκεκριμένες αρθρώσεις. Ακόμη, η ΟΑ των αρθρώσεων των χεριών εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε ανθρώπους που χρησιμοποιούν παρατεταμένα τα χέρια τους κατά την επαγγελματική τους δραστηριότητα (Palazzo C. et al, 2016). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μία μελέτη η οποία διεξήχθη σε στελέχη των ενόπλων δυνάμεων των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής, όπου βρέθηκε αυξημένη επίπτωση οστεοαρθρίτιδας, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, εξαιτίας του αυξημένου φόρτου του στρατιωτικού εξοπλισμού (Kenneth L., et al., 2011).

Αθλητισμός: Όσο αναφορά την ενασχόληση με τον αθλητισμό, όπως είναι λογικό υπάρχει αυξημένος φόρτος των αρθρώσεων, έκθεση σε κίνδυνο τραυματισμών και βλάβη του αρθρικού χόνδρου. Αυτό επιβεβαιώνεται και από τη βιβλιογραφία, αφού έχει βρεθεί ότι οι αθλητές υψηλού επιπέδου έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεοαρθρίτιδας ισχίου και γόνατος χωρίς όμως να υπάρχει ξεκάθαρο συμπέρασμα για το αν αυτό οφείλεται μόνο στους τραυματισμούς ή και στην επιβάρυνση λόγω της αθλητικής άσκησης υψηλής έντασης (Palazzo C. et al, 2016).

Μυϊκή λειτουργία : Η συσχέτιση μεταξύ οστεοαρθρίτιδας και μυϊκής δύναμης ποικίλει, και εξαρτάται από τους μύες και τις αρθρώσεις που εξετάζονται. Ωστόσο, πρωταγωνιστικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει ο τετρακέφαλος μυς, στην άρθρωση του γόνατος, η αδυναμία του οποίου σχετίζεται με την εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας στη συγκεκριμένη άρθρωση (Johnson V.L. et al, 2014). Μάλιστα, ο Slemenda και οι συνεργάτες του, κατάφεραν να δείξουν ότι για κάθε 5Kg αύξηση στη δύναμη έκτασης του μυός, υπήρχε μείωση 20% και 29% στην πιθανότητα ανάπτυξης οστεοαρθρίτιδας γόνατος με ακτινολογικά ευρήματα και συμπτωματικής οστεοαρθρίτιδας γόνατος αντίστοιχα (Slemenda C. et al, 1997).

3.4. Αιτιολογία

Η οστεοαρθρίτιδα σχετίζεται με πολλαπλά αίτια και για το λόγο αυτό μπορεί να διακριθεί σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Ως πρωτοπαθής ή ιδιοπαθής οστεοαρθρίτιδα, ορίζεται εκείνη που δεν σχετίζεται με κάποιο εμφανές αίτιο, όπως τραυματισμό ή ασθένεια και συνήθως συνδέεται με την ηλικία καθώς με και γενετικά αίτια. Αντίθετα, η δευτεροπαθής οστεοαρθρίτιδα, σχετίζεται με προϋπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις αλλά και με τραυματισμό. Κάποια χαρακτηριστικά παραδείγματα παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με τη δευτεροπαθή οστεοαρθρίτιδα είναι η δυσπλασία των οστών και η μη φυσιολογική ανάπτυξη, μηχανικά αίτια όπως η παχυσαρκία και η σκολίωση, η αιμοχρωμάτωση, η ρευματοειδής και σηπτική αρθρίτιδα, κάποιες μεταβολικές διαταραχές όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, καθώς και καταστάσεις όπως η ακρομεγαλία και αρθροπάθειες που σχετίζονται με την εναπόθεση ασβεστίου.

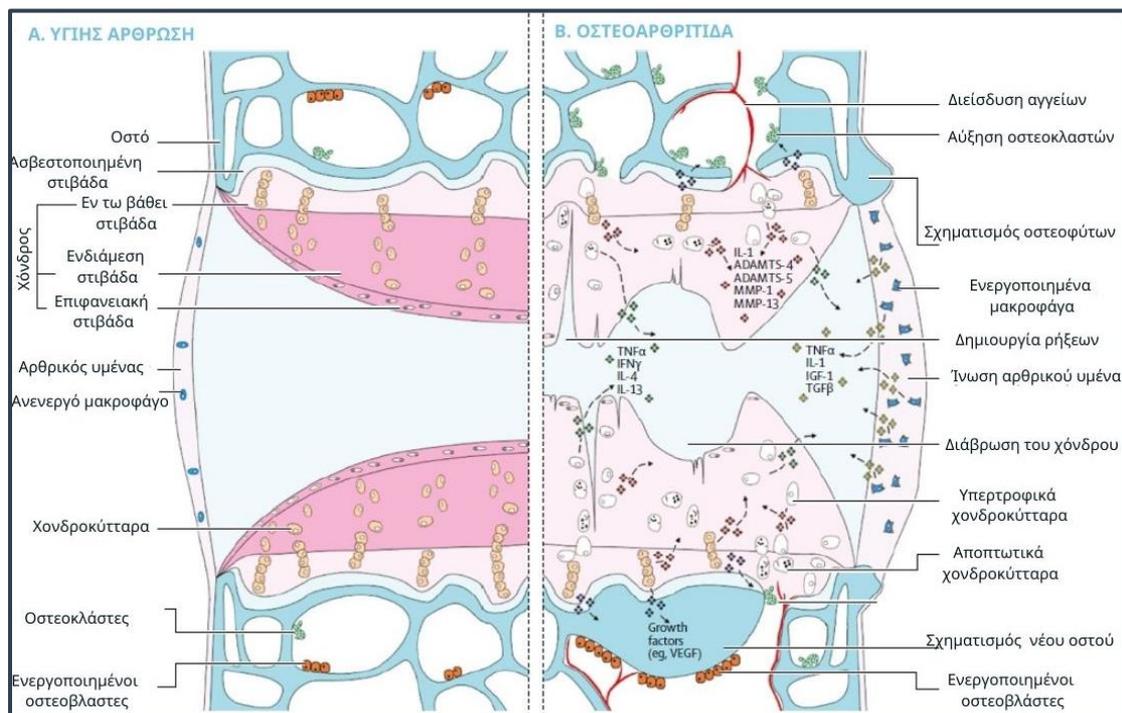
3.5. Παθοφυσιολογία της νόσου

Η οστεοαρθρίτιδα, είναι μία νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από την προοδευτική υποβάθμιση και απώλεια του αρθρικού χόνδρου, με τις σχετικές δομικές και λειτουργικές συνέπειες να επηρεάζουν ολόκληρη την άρθρωση. Έτσι εκτός από τον αρθρικό χόνδρο, πλήττονται, μεταξύ άλλων, ο αρθρικός υμένας στον οποίο παρατηρείται φλεγμονώδης πάχυνση, το υποχόνδριο οστό, οι μύες και οι σύνδεσμοι. Ουσιαστικά η θεωρία ότι πρόκειται για μία νόσο “τριβής και φθοράς” (“wear and tear”) των αρθρώσεων είναι παρωχημένη, διότι πλέον είναι γνωστό ότι η φλεγμονώδης συνιστώσα της νόσου διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο. Η εγκατάσταση της οστεοαρθρίτιδας, οφείλεται στην ανισορροπία μεταξύ της βλάβης ή καταβολισμού των ιστών της άρθρωσης και της διαδικασίας αποκατάστασης αυτών των βλαβών. Πρόκειται δηλαδή για μία δυναμική κατάσταση.

Η οστεοαρθρίτιδα επηρεάζει σε κάποιο βαθμό τον αρθρικό χόνδρο όλων των αρθρώσεων που πλήττονται από τη νόσο. Η αρχιτεκτονική του αρθρικού χόνδρου, καθώς και η φυσιολογική βιοχημική του σύνθεση, ρυθμίζονται αυστηρά από τα χονδροκύτταρα,

σύμφωνα με τα ερεθίσματα που λαμβάνουν από τις αλλαγές στο περιβάλλον τους. Τα χονδροκύτταρα λοιπόν διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο και στην ΟΑ. Κατά την εγκατάσταση και την εξέλιξη της νόσου, η περικυττάρια ουσία στην οποία είναι εμβαπτισμένα τα χονδροκύτταρα διαταράσσεται και έτσι τα κύτταρα “αποσυντονίζονται”. Πλέον βρίσκονται εμβαπτισμένα απευθείας στη θεμέλια ουσία, αντιλαμβάνονται μέσω των ιντεγκρινών της κυτταροπλασματικής τους μεμβράνης, τις αλλαγές που συντελούνται στο περιβάλλον τους και ενεργοποιούνται (Iannone F. et al, 2003). Στην προσπάθεια του αρθρικού χόνδρου να επιδιορθώσει τη βλάβη, τα χονδροκύτταρα γίνονται υπερτροφικά και παρουσιάζουν αυξημένη συνθετική ενεργότητα (Hunter D. et al, 2019). Έτσι παράγουν τόσο μόρια για τη σύνθεση της θεμέλιας ουσίας, όσο και φλεγμονώδη μόρια όπως κυτταροκίνες, μεταξύ των οποίων οι ιντερλευκίνες IL-1β, IL-4, IL-6, και IL-13, μόρια όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων TNF-α, ένζυμα αποδόμησης του ιστού όπως οι μεταλλοπρωτεάσες MMP-1, MMP-3, MMP-13 και ένζυμα αποδόμησης των αγκρεκανών (ADAMTS-4 και ADAMTS-5) (Mobasheri A. et al, 2016). Επίσης κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου, ενεργοποιείται το ενδογενές ή έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα και τα χονδροκύτταρα εκφράζουν πολλούς υποδοχείς toll-like, οι οποίοι ενεργοποιούνται από μοριακά μονοπάτια που σχετίζονται με τη φθορά του ιστού εξαιτίας της νόσου. Έτσι, οι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές και το μηχανικό και οξειδωτικό στρες που δέχεται η άρθρωση, επηρεάζουν τη λειτουργικότητα και τη βιωσιμότητα των χονδροκυττάρων, τα οποία γίνονται υπερτροφικά και ακόμα πιο ευαίσθητα σε προ-φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές και μόρια που επάγουν τον καταβολισμό (Jones S.G. et al, 2015). Συγκεκριμένα, το οξειδωτικό στρες αποτελεί μία σημαντική συνιστώσα της σύνθετης παθοφυσιολογίας της οστεοαρθρίτιδας. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι ενεργές ρίζες οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS), παράγονται σε χαμηλά επίπεδα από την οξειδάση του NADPH, στα χονδροκύτταρα του αρθρικού χόνδρου, συμμετέχοντας σε μηχανισμούς ενδοκυτταρικής σηματοδότησης, και συμβάλουν με αυτό τον τρόπο στη διατήρηση της ομοιόστασης του χόνδρου. Συγκεκριμένα λαμβάνουν μέρος στην πολύπλοκη διαδικασία της ρύθμισης της απόπτωσης των χονδροκυττάρων, την έκφραση γονιδίων, τη σύνθεση και τον καταβολισμό της θεμέλιας ουσίας, καθώς και την παραγωγή κυτταροκινών. Ωστόσο, η παραγωγή των ROS, αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα, επηρεάζοντας ουσιαστικά όλες τις διεργασίες που αναφέρθηκαν (Lepetsos et al. 2016).

Στα αρχικά στάδια, η διάβρωση του αρθρικού χόνδρου είναι επιφανειακή, ωστόσο στη συνέχεια δημιουργούνται ρήγματα και αρχίζει να “εκτίθεται” το υποχόνδριο οστό. Μέσα από τα ρήγματα που δημιουργούνται, διεισδύουν αιμοφόρα αγγεία καθώς και αισθητικά νεύρα. Γύρω από αυτά τα σημεία αρχίζει να παρατηρείται τραυματισμός του μυελού των οστών και σχηματισμός οστεοφύτων.



Εικόνα 3.: Αλλαγές στον αρθρικό χόνδρο κατά την εγκατάσταση και εξέλιξη της νόσου

(Πηγή: Hunter D. et al. 2019. Osteoarthritis. Lancet)

3.6. Συμπτώματα

Η οστεοαρθρίτιδα είναι μία ετερογενής νόσος όσον αφορά τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της. Έτσι υπάρχει ένα πολύ μεγάλο φάσμα που μπορεί να κυμαίνεται από ασυμπτωματική οστεοαρθρίτιδα, που χαρακτηρίζεται από απουσία συμπτωμάτων για μεγάλο χρονικό διάστημα, ακόμα και αν υπάρχουν ακτινολογικά ευρήματα, έως

συμπτωματική οστεοαρθρίτιδα διαφορετικής έντασης, η οποία μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε αναπηρία.

Τα κύρια συμπτώματα της οστεοαρθρίτιδας είναι ο πόνος, η δυσκαμψία, το οίδημα και ο χαρακτηριστικός ήχος κριγμού. Συγκεκριμένα, ο πόνος, είναι ένα σύμπτωμα που δεν είναι πάντα παρόν, δηλαδή μπορεί να υπάρχουν ακτινολογικά ευρήματα οστεοαρθρίτιδας, αλλά ο ασθενής να μην αισθάνεται πόνο. Όταν όμως υπάρχει, είναι το κύριο σύμπτωμα που προκαλεί δυσκολίες στον ασθενή. Συνήθως χειροτερεύει με την άσκηση και με συγκεκριμένη κινησιολογία όπως η άρση βαρέων αντικειμένων, ενώ τείνει να υποχωρεί με την ξεκούραση. Η ένταση του πόνου παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση και όταν είναι πολύ μεγάλη, επηρεάζει τη λειτουργικότητα του ανθρώπου. Η δυσκαμψία είναι ένα πολύ συχνό σύμπτωμα της οστεοαρθρίτιδας και συνήθως αποτελεί την πρωταρχική αιτία, μαζί με τον πόνο που οδηγεί τον ασθενή στην αναζήτηση ιατρικής φροντίδας. Παρουσιάζεται κυρίως τις πρώτες πρωινές ώρες μετά τον ύπνο ή έπειτα από πολύωρη ακινησία και η διάρκεια της είναι περίπου 20-30 λεπτά, ενώ ήπια κίνηση της προσβεβλημένης άρθρωσης βοηθά στην αντιμετώπισή της. Το οίδημα, σχετίζεται με αύξηση του ενδοαρθρικού υγρού, ενώ μπορεί να συνοδεύεται και από θερμότητα της περιοχής. Είναι πολύ πιθανό μάλιστα να σχετίζεται και με συστηματικές ασθένειες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υπερπαραθυρεοειδισμός και ο υποθυρεοειδισμός. Τέλος οι κριγμοί σχετίζονται με τον εκφυλισμό του αρθρικού χόνδρου, οφείλονται στην προστριβή των οστών και γίνονται εύκολα αντιληπτοί ακόμα και από τον ίδιο τον ασθενή (Ashford S. et al, 2014).

3.7. Διάγνωση

Η διάγνωση της ΟΑ τίθεται κατόπιν κλινικής αξιολόγησης του ασθενούς, ενώ λαμβάνονται υπόψη και τα συμπτώματα. Στην κλινική αξιολόγηση, συμπεριλαμβάνεται η φυσική εξέταση και λήψη ιστορικού, ενώ πολύ σημαντικό στοιχείο είναι η χρήση κάποιας απεικονιστικής μεθόδου, όπως η ακτινογραφία με χρήση ακτίνων-χ (Rafaelani L. et al 2013). Επίσης, πρέπει να αναφερθεί ότι μπορεί αρχικά να υπάρχουν ακτινολογικά ευρήματα, αλλά να απουσιάζει η αίσθηση του πόνου οπότε κρίνεται πολύ σημαντική μία πολυπαραγοντική εκτίμηση.

Η αρμόδια επιτροπή του ACR (American College of Rheumatology) ανέπτυξε κάποιους αλγόριθμους για τη διάγνωση και την ταξινόμηση της συμπτωματικής ΟΑ γόνατος, ισχίου και χεριών, για διαφορετικούς ερευνητικούς σκοπούς. Τα κριτήρια, μπορεί να είναι είτε μόνο κλινικά, που περιλαμβάνουν τη φυσική εξέταση και τη λήψη ιστορικού, είτε κλινικά και εργαστηριακά ή τέλος συνδυασμός κλινικής αξιολόγησης, εργαστηριακών αλλά και ακτινολογικών ευρημάτων. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της διάγνωσης, διαφοροποιούνται ανάλογα με το συνδυασμό κριτηρίων που χρησιμοποιούνται. Αντικείμενο της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί η οστεοαρθρίτιδα της άρθρωσης του γόνατος.

Ωστόσο, στην παρούσα ενότητα παρατίθενται οι αλγόριθμοι διάγνωσης της οστεοαρθρίτιδας τόσο της άρθρωσης του γόνατος, όσο και των αρθρώσεων του ισχίου και των χεριών, όπως αυτοί περιγράφηκαν από την αρμόδια επιτροπή.

Οστεοαρθρίτιδα γόνατος:

Όταν ο ασθενής παρουσιάζει πόνο στην άρθρωση του γόνατος και πληρεί τουλάχιστον τρία από τα έξι ακόλουθα κριτήρια τίθεται η διάγνωση για οστεοαρθρίτιδα με συγκεκριμένη ευαισθησία και ειδικότητα. Τα κριτήρια αυτά είναι: ηλικία μεγαλύτερη από 50 έτη, δυσκαμψία που διαρκεί λιγότερο από 30 λεπτά, ήχος τριγμού (crepitus) της πάσχουσας άρθρωσης, η ευαισθησία του οστού, η επιμήκυνση του οστού και η ανιχνεύσιμη τοπική αύξηση της θερμοκρασίας. Η διάγνωση που βασίζεται στην κλινική αξιολόγηση βρέθηκε να έχει μία ευαισθησία της τάξεως του 95% και ειδικότητα 69%. Εάν ληφθούν υπόψη και εργαστηριακά ευρήματα, όπως η Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) κάτω από 40mm/h καθώς και τα ευρήματα της ανάλυσης του αρθρικού υγρού να είναι χαρακτηριστικά της οστεοαρθρίτιδας (καθαρότητα και ιξώδες υγρού, λευκά αιμοσφαίρια < 2000/m³), τότε η ευαισθησία της διάγνωσης μειώνεται σε 92% ενώ η ειδικότητα αυξάνεται σε 75%. Τέλος, εάν συνδυαστούν στη διάγνωση κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα, όπως είναι η παρουσία των οστεοφύτων, τότε προκύπτει ο καλύτερος συνδυασμός ευαισθησίας και ειδικότητας: 91% και 86% αντίστοιχα. (Altman R. et al, 1986)

Πίνακας 1: Κριτήρια διάγνωσης της ιδιοπαθούς οστεοαρθρίτιδας γόνατος:

Κλινικά	Κλινικά και Εργαστηριακά	Κλινικά και Ακτινολογικά
<p>Πόνος στο γόνατο</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><i>Τουλάχιστον 3 από τα 6:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ηλικία > 50 ετών - Δυσκαμψία < 30 λεπτά - Ήχος τριγμού - Ευαισθησία του οστού - Επιμήκυνση του οστού - Ανιχνεύσιμη τοπική αύξηση της θερμοκρασίας 	<p>Πόνος στο γόνατο</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><i>Τουλάχιστον 5 από τα 9:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ηλικία > 50 ετών - Δυσκαμψία < 30 λεπτά - Ήχος τριγμού - Ευαισθησία του οστού - Επιμήκυνση του οστού - Ανιχνεύσιμη τοπική αύξηση της θερμοκρασίας - ΤΚΕ * < 40 mm/h - Ρευματοειδείς παράγοντες <1:40 - Ευρήματα ΟΑ στο αρθρικό υγρό: (π.χ. WBC <2000/mm³) 	<p>Πόνος στο γόνατο</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><i>Τουλάχιστον 1 από τα 3:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ηλικία > 50 ετών - Δυσκαμψία < 30 λεπτά - Ήχος τριγμού <p style="text-align: center;">+</p> <p>Οστεόφυτα</p>
<p>95% ευαισθησία</p> <p>69% ειδικότητα</p>	<p>92% ευαισθησία</p> <p>75% ειδικότητα</p>	<p>91% ευαισθησία</p> <p>86% ειδικότητα</p>

Οστεοαρθρίτιδα ισχίου:

Σύμφωνα με το ACR, όταν η διάγνωση της οστεοαρθρίτιδας ισχίου στηρίζεται σε κριτήρια που προκύπτουν από την κλινική εξέταση και τους εργαστηριακούς δείκτες, προϋποθέτει την ύπαρξη πόνου στο ισχίο και στη συνέχεια διαχωρίζει τους ασθενείς βάση της ικανότητας εσωτερικής περιστροφής του ισχίου σε λιγότερο ή περισσότερο από 15°. Η ευαισθησία της διάγνωσης είναι 86% ενώ η ειδικότητα 75%. Στην περίπτωση που η διάγνωση βασίζεται σε κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα, και πάλι η

πρώτη προϋπόθεση είναι ο πόνος στο ισχίο και στη συνέχεια θα πρέπει να ισχύουν δύο από τα τρία κριτήρια: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων ≤ 20 mm/hour, ευρήματα οστεοφύτων στην κεφαλή μηριαίου ή την κοτύλη και την εύρεση στένωσης του μεσάρθριου χώρου. Σε αυτή την περίπτωση, τόσο η ευαισθησία όσο και η ειδικότητα της διάγνωσης αυξάνονται σε 89% και 91% αντίστοιχα (Altman R. et al, 1991).

Πίνακας 2: Κριτήρια διάγνωσης της οστεοαρθρίτιδας ισχίου:

Κλινικά και Εργαστηριακά	Κλινικά, Εργαστηριακά και Ακτινολογικά
<p>Πόνος στο ισχίο +</p> <p>1. Εσωτερική περιστροφή ισχίου $< 15^\circ$ και TKE ≤ 45mm/hour</p> <p>Ή</p> <p>2. Εσωτερική περιστροφή ισχίου $\geq 15^\circ$ και Πόνος κατά την εσωτερική περιστροφή του ισχίου και Πρωινή δυσκαμψία $\leq 60'$ και Ηλικία > 50 ετών</p>	<p>Πόνος στο ισχίο +</p> <p>Τουλάχιστον 2 από τα 3:</p> <p>- TKE ≤ 20 mm/hour - Ακτινολογικά ευρήματα οστεοφύτων στην κεφαλή μηριαίου ή την κοτύλη - Ακτινολογικά ευρήματα στένωσης μεσάρθριου διαστήματος</p>
<p>86% ευαισθησία 75% ειδικότητα</p>	<p>89% ευαισθησία 91% ειδικότητα</p>

Οστεοαρθρίτιδα χεριών:

Τέλος όσον αφορά την οστεοαρθρίτιδα των αρθρώσεων των χεριών, σύμφωνα με το Johns Hopkins Arthritis Centre, τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωσή της, είναι ο πόνος, η ενόχληση στις αρθρώσεις των χεριών, η δυσκαμψία και τρία από τα τέσσερα ακόλουθα ευρήματα:

- επιμήκυνση του οστού σε δύο ή περισσότερες από τις δέκα επιλεγμένες αρθρώσεις -
- επιμήκυνση του οστού σε δύο ή περισσότερες από τις άνω φαλαγγικές αρθρώσεις των χεριών
- παρουσία οιδήματος ή «πρηξίματος» σε λιγότερες από τρεις μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις -
- παραμόρφωση τουλάχιστον μίας εκ των δέκα αρθρώσεων

Η ευαισθησία και η ειδικότητα του συγκεκριμένου αλγορίθμου, κυμαίνονται στο 94% και 87% αντίστοιχα. Εάν απαιτείται μία διάγνωση με υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα, τότε σύμφωνα με το ACR, υπάρχει διαφοροποίηση στα κριτήρια ως εξής: και πάλι προβλέπεται η παρουσία πόνου, ενόχλησης στις αρθρώσεις των χεριών, δυσκαμψία, παρουσία επιμήκυνσης του οστού σε δύο ή περισσότερες από τις δέκα επιλεγμένες αρθρώσεις και παρουσία οιδήματος ή «πρηξίματος» σε λιγότερες από τρεις μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις, ενώ πρέπει να υπάρχει επιπλέον ένα εκ των δύο ευρημάτων:

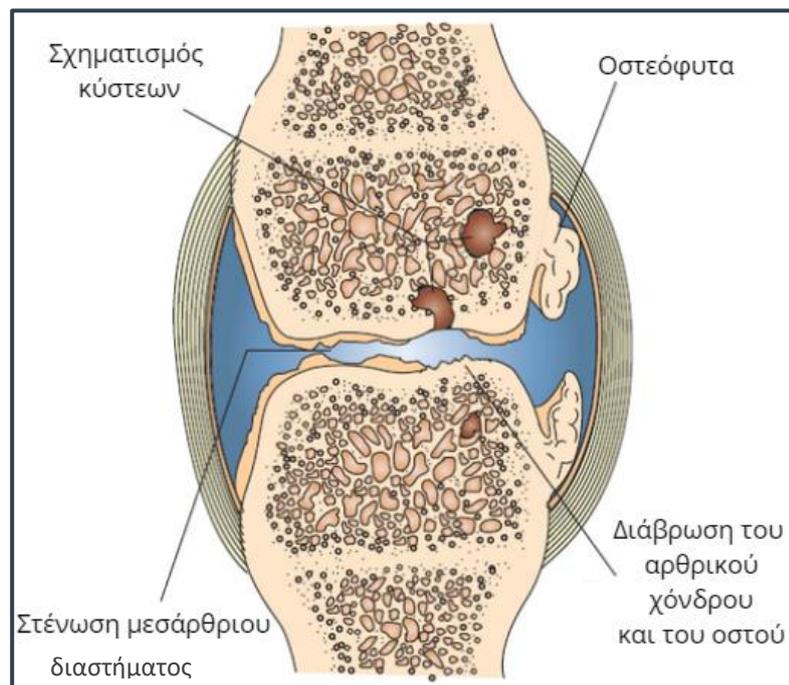
- επιμήκυνση του οστού σε δύο ή περισσότερες από τις άνω φαλαγγικές αρθρώσεις των χεριών
 - παρουσία οιδήματος ή «πρηξίματος» σε περισσότερες από δύο στις δέκα αρθρώσεις.
- Σε αυτή την περίπτωση η ευαισθησία αυξάνεται σε 92% και η ειδικότητα σε 98% (Altman R. et al, 1990).

3.8. Αξιολόγηση: Απεικονιστικός έλεγχος

Μέσω του απεικονιστικού ελέγχου και σε συνδυασμό με την κλινική εξέταση, η ιατρική ομάδα μπορεί να θέσει τη διάγνωση της νόσου. Η χρήση της ακτινογραφίας με ακτίνες χ

αποτελεί την πλέον χρησιμοποιούμενη απεικονιστική μέθοδο. Τα σημαντικότερα ακτινολογικά ευρήματα είναι:

1. Η στένωση του μεσάρθριου διαστήματος
2. Η σκλήρυνση του υποχόνδριου οστού
3. Ο σχηματισμός κύστεων στο υποχόνδριο οστό
4. Η δημιουργία οστεόφυτων



Εικόνα 4.: Ακτινολογικά ευρήματα οστεοαρθρίτιδας

(Πηγή: Shelton L.R. et al, 2013.A closer look at Osteoarthritis.Nurs Pract)

Εκτός από ακρογωνιαίο λίθο της διάγνωσης, ο ακτινολογικός έλεγχος αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την παρατήρηση της εξέλιξης και της σοβαρότητας της οστεοαρθρίτιδας.

Η αξιολόγηση της στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος αποτελεί την «gold standard» μέθοδο για την αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου στην καθημερινή πρακτική. Ωστόσο η συμβατική ακτινογραφία δεν είναι ευαίσθητη στον εντοπισμό πρώιμων εκφυλιστικών ενδείξεων που προηγούνται της στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος, ενώ με αυτό τον

τρόπο δεν αποτυπώνονται άμεσα οι μορφολογικές φθορές στο χόνδρο και το μηνίσκο (όταν η αξιολόγηση αφορά την άρθρωση του γόνατος).

Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) αποτυπώνει άμεσα τις αλλαγές που συμβαίνουν στο χόνδρο καθώς και σε ολόκληρη την άρθρωση και αποτελεί την πιο ακριβή μέθοδο αξιολόγησης της οστεοαρθρίτιδας στο γόνατο. Ωστόσο παρά την τόσο υψηλή ευαισθησία της μεθόδου, δεν χρησιμοποιείται ευρέως για λόγους πρακτικότητας αλλά και κόστους.

Μία απεικονιστική μέθοδος που κερδίζει έδαφος στη διάγνωση και την αξιολόγηση της ΟΑ είναι η χρήση υπέρηχου (ultra sound). Μπορεί να αποτυπώσει μορφολογικές αλλαγές στην οστική επιφάνεια, στο μηνίσκο και στο χόνδρο του μηριαίου οστού, ενώ ένα πολύ σημαντικό πλεονέκτημα είναι ο εντοπισμός φλεγμονωδών ανωμαλιών. Επιπλέον η χρήση υπέρηχου δεν περιλαμβάνει ιονίζουσα ακτινοβολία και αποτελεί σχετικά οικονομική μέθοδο. Ο μεγαλύτερος περιορισμός αυτής της απεικονιστικής μεθόδου είναι ότι μπορεί να αξιολογήσει μόνο σχετικά επιφανειακούς ιστούς και έτσι για παράδειγμα δεν μπορεί να εντοπίσει προβλήματα στο μυελό των οστών (Okano T. et al, 2019).

Για όλους τους παραπάνω λόγους η χρήση της συμβατικής ακτινογραφίας αποτελεί τη μέθοδο εκλογής όντας μία σχετικά οικονομική, μη επεμβατική και αποτελεσματική μέθοδος για τη διάγνωση και την αξιολόγηση της οστεοαρθρίτιδας. Τα ακτινολογικά ευρήματα, αξιοποιούνται μέσω της κλίμακας Kellgren-Lawrence (KL), για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της ΟΑ και σε κάθε ακτινογραφία χρησιμοποιείται ένα σκορ από 0-4 που σχετίζεται με την αυξανόμενη σοβαρότητα της ασθένειας, με το 0 να υποδεικνύει απουσία ακτινολογικών ευρημάτων της νόσου και το 4 πολύ σοβαρή οστεοαρθρίτιδα. Ουσιαστικά, η κλίμακα KL αποτελεί ένα συνδυαστικό σκορ αξιολόγησης της παρουσίας οστεοφύτων και της στένωσης του μεσάρθριου χώρου. Ο βαθμός 1 (Grade 1), υποδεικνύει πιθανό σχηματισμό οστεοφύτων και αμφίβολη στένωση μεσάρθριου χώρου, ο βαθμός 2 (Grade 2), αμφίβολη στένωση μεσάρθριου χώρου και σίγουρο σχηματισμό οστεοφύτων, ο βαθμός 3 (Grade 3) μέτριο σχηματισμό οστεοφύτων και βέβαιη στένωση μεσάρθριου χώρου και ο βαθμός 4 (Grade 4) υποδεικνύει σχηματισμό μεγάλων οστεοφύτων, σημαντική στένωση του μεσάρθριου χώρου και σκλήρυνση.



Εικόνα 5. : Ακτινογραφίες της άρθρωσης του γόνατος.

Στην εικόνα παρουσιάζονται οι ακτινογραφίες σύμφωνα με τη βαθμολογία της κλίμακας Kellgren – Lawrence (Πηγή: : Altman M.D. et al, 2007. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. Osteoarthritis and Cartilage)

3.9. Διαχείριση οστεοαρθρίτιδας

Η διαχείριση της οστεοαρθρίτιδας περιλαμβάνει μία ολιστική προσέγγιση η οποία στηρίζεται τόσο στη φαρμακολογική όσο και στη μη φαρμακολογική θεραπεία. Το 2019, το ACR σε συνεργασία με το Arthritis Foundation, επικαιροποίησαν τις συστάσεις του 2012 για τη διαχείριση της νόσου (Sharon L. et al., 2019). Σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες, γίνεται ισχυρή σύσταση για μία ευρεία - ολιστική προσέγγιση της οστεοαρθρίτιδας, η οποία περιλαμβάνει μεταξύ άλλων την εκπαίδευση των ασθενών, συμπεριφορικές και ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, ισχυρές συστάσεις για σωματική δραστηριότητα και απώλεια σωματικού βάρους, καθώς φυσικά και χρήση φαρμακευτικής αγωγής (τοπική εφαρμογή, λήψη από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση). Επίσης

τονίζεται η σημασία της εξατομίκευσης και αξιολόγησης κάθε ασθενούς ξεχωριστά. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας δημοσίευσε λεπτομερείς συστάσεις για τη διαχείριση τόσο της ΟΑ γόνατος, όσο και του ισχίου και των αρθρώσεων των χεριών. Ωστόσο επειδή το αντικείμενο της συγκεκριμένης μελέτης αφορά την ΟΑ γόνατος, αυτές θα είναι και οι συστάσεις που θα παρουσιαστούν εκτενώς σε αυτή την ενότητα.

Οι συστάσεις για τη διαχείριση της ασθένειας χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

A. τις συστάσεις που αφορούν την σωματική και ψυχοκοινωνική προσέγγιση, καθώς και την προσέγγιση πνεύματος-σώματος (“Physical, psychosocial and mind-body”), και

B. τις συστάσεις φαρμακολογικής διαχείρισης των ασθενών με οστεοαρθρίτιδα (“Pharmacologic management”).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας, διακρίνονται σε προτάσεις διαχείρισης της οστεοαρθρίτιδας :

- που συστήνονται ισχυρά - «strongly recommended»,
- που υπάρχει ενδεχόμενη σύσταση - «conditionally recommended»,
- που υπάρχει ισχυρή σύσταση εναντίον - «strongly recommended against»,
- που υπάρχει ενδεχόμενη σύσταση εναντίον - «conditionally recommended against» και
- σε πρακτικές για τις οποίες δεν υπάρχει σύσταση - «no recommendation»

A. Στον Πίνακα 3. φαίνονται συνολικά οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη μη-φαρμακολογική διαχείριση της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος. Μεταξύ αυτών ξεχωρίζουν οι οδηγίες για τις οποίες γίνεται ισχυρή σύσταση. Αυτές είναι:

- **Απώλεια σωματικού βάρους:** Η απώλεια σωματικού βάρους, συστήνεται ισχυρά για παχύσαρκους ή υπέρβαρους ασθενείς με ΟΑ γόνατος. Μάλιστα έχει φανεί πως υπάρχει μία δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ του ποσοστού της απώλειας και της επίδρασης στα συμπτώματα της νόσου. Συγκεκριμένα μία απώλεια της τάξεως του $\geq 5\%$ του σωματικού βάρους, σχετίζεται με αλλαγές στην κλινική εικόνα του ασθενούς. Ακόμα, τα κλινικά σημαντικά αποτελέσματα φαίνεται να αυξάνονται περαιτέρω με την απώλεια 5-10%, 10-20% και >20% του σωματικού βάρους. Η

αποτελεσματικότητα της επίδρασης της απώλειας σωματικού βάρους στη διαχείριση των συμπτωμάτων, αυξάνεται και με τον συνδυασμό της με ένα κατάλληλο πρόγραμμα εκγύμνασης.

- **Σωματική δραστηριότητα:** Η σωματική δραστηριότητα (ΣΔ) κρίνεται πάρα πολύ σημαντική για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Η παρότρυνση για ΣΔ πρέπει να είναι συγκεκριμένη και το είδος κατάλληλο για τον εκάστοτε ασθενή. Επίσης η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η αποτελεσματικότητα της σωματικής δραστηριότητας είναι μεγαλύτερη, όταν αυτή γίνεται υπό την επίβλεψη ενός εξειδικευμένου επαγγελματία υγείας, όπως για παράδειγμα ενός φυσικοθεραπευτή.
- **Ενίσχυση αυτοαποτελεσματικότητας και αυτοδιαχείρισης:** Η συμμετοχή του ασθενούς σε προγράμματα ενίσχυσης της αυτοαποτελεσματικότητας του καθώς και προγράμματα αυτοδιαχείρισης είναι καίριας σημασίας. Τα προγράμματα αυτά, είναι συνήθως ομαδικά και επιβλέπονται από μία διεπιστημονική ομάδα. Μέσα από αυτά, ο ασθενής αναπτύσσει δεξιότητες στοχοθεσίας, επίλυσης προβλημάτων, έχει την ευκαιρία να αυξήσει τις γνώσεις του για την ασθένεια του καθώς και για τη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει, ενώ ενημερώνεται για τους ενδεδειγμένους τρόπους προστασίας της άρθρωσης.
- **Εξάσκηση tai-chi:** Το tai-chi είναι ένα πλήρες σύστημα άσκησης για το σώμα και το μυαλό που βασίζεται στην κινεζική παράδοση. Συνδυάζει διαλογισμό με αργή και προσεκτική κινησιολογία, σωστή αναπνοή και χαλάρωση. Επομένως έχει όλα τα χαρακτηριστικά για να θεωρηθεί κατάλληλη άσκηση για την οστεοαρθρίτιδα γόνατος.
- **Χρήση μπαστουνιού**
- **Χρήση μηροκνημικού λειτουργικού νάρθηκα**

Πίνακας 3: Μη-φαρμακολογική διαχείριση της οστεοαρθρίτιδας γόνατος

ΙΣΧΥΡΗ ΣΥΣΤΑΣΗ	ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΣΥΣΤΑΣΗ	ΙΣΧΥΡΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ENANTION	ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ENANTION	ΚΑΜΙΑ ΣΥΣΤΑΣΗ
Απώλεια ΣΒ	Προπόνηση ισορροπίας	Διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση	Θεραπεία με massage	Παραφίνη
Σωματική δραστηριότητα	Yoga		Manual therapy με άσκηση ή χωρίς	Τεχνική ιοντοφόρεσης
Ενίσχυση Αυτοαποτελεσματικότητας και αυτοδιαχείρισης	Γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία		Θεραπεία με παλμική δόνηση (pulsed vibration)	
Εξάσκηση tai-chi	Χρήση επιγονατίδας		Τροποποιημένα παπούτσια	
Χρήση μπαστουνιού	Κινησιοεπίδεση με ταινία		Βοηθητικοί πάτοι παπουτσιών	
Χρήση μηροκνημικού λειτουργικού νάρθηκα	Βελονισμός			
	Θερμική παρέμβαση			

B. Στον Πίνακα 4, παρουσιάζονται οι συστάσεις για την φαρμακολογική διαχείριση της οστεοαρθρίτιδας. Όσο αναφορά τη φαρμακευτική αγωγή, η αρχική επιδίωξη για την οστεοαρθρίτιδα είναι η επιλογή φαρμάκων με όσο το δυνατόν λιγότερες συστηματικές επιδράσεις. Επίσης η λήψη φαρμακευτικής αγωγής δεν στοχεύει στην “ίαση” της νόσου, αλλά στον έλεγχο των συμπτωμάτων και την ανακούφιση του ασθενούς. Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, γίνεται ισχυρή σύσταση για:

- **Τοπική χρήση Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ):** Η τοπική χρήση ΜΣΑΦ, εμπίπτει στη λογική της επιλογής πρώτα των τοπικά χορηγούμενων φαρμάκων και έτσι θα πρέπει να επιλέγεται πριν τη λήψη από του στόματος ΜΣΑΦ. Φυσικά εάν δεν καταφέρουν να ελέγξουν τα συμπτώματα τότε ο θεράπων ιατρός επιλέγει την από του στόματος χορήγηση ΜΣΑΦ
- **Από του στόματος λήψη ΜΣΑΦ.:** Η λήψη ΜΣΑΦ από του στόματος, παραμένει η φαρμακευτική αγωγή εκλογής για την βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της οστεοαρθρίτιδας. Ωστόσο η χορήγηση τους πρέπει να γίνεται σε όσο το δυνατόν χαμηλότερες δόσεις, και για όσο πιο σύντομο χρονικό διάστημα εξαιτίας των πιθανών παρενεργειών τους. Επίσης ο θεράπων ιατρός πρέπει πάντα να παρακολουθεί και να αξιολογεί την πιθανότητα εμφάνισης γαστρεντερικών, καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών.
- **Ένεση Γλυκοκορτικοειδών:** Η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της ενέσιμης χορήγησης γλυκοκορτικοειδών έχει φανεί από πληθώρα κλινικών μελετών.

Πίνακας 4: Φαρμακολογική διαχείρισης της οστεοαρθρίτιδας γόνατος

ΙΣΧΥΡΗ ΣΥΣΤΑΣΗ	ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΣΥΣΤΑΣΗ	ΙΣΧΥΡΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΕΝΑΝΤΙΟΝ	ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΕΝΑΝΤΙΟΝ	ΚΑΜΙΑ ΣΥΣΤΑΣΗ
Τοπική χρήση ΜΣΑΦ	Τοπική χρήση καψαϊκίνης	Διφωσφονικά	Οπιοειδή εκτός της τραμοδόλης	
Από του στόματος λήψη ΜΣΑΦ	Ένεση γλυκοκορτικοειδών Σε συνδυασμό με άλλες ενέσεις	Γλυκοζαμίνη	Κολχικίνη	
Ένεση γλυκοκορτικοειδών	Ακεταμινο-φαίνη ή παρακεταμόλη	Θειική χονδροϊτίνη	Ιχθυέλαιο	
	Ντουλοξετίνη	Υδροξυχλωρο-κίνη	Βιταμίνη D	
	Τραμαδόλη	Μεθοτρεξάτη	Ένεση υαλουρονικού οξέος	
		Ενέσεις βλαστοκυττάρων & αίμα πλούσιο σε αιμοπετάλια	Ένεση αλλαντικής τοξίνης (botulinum)	
i		Βιολογικοί παράγοντες: TNF-a, ανταγωνιστές του υποδοχέα της IL-1	Προλοθεραπεία	

Σημείωση: ΜΣΑΦ= Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

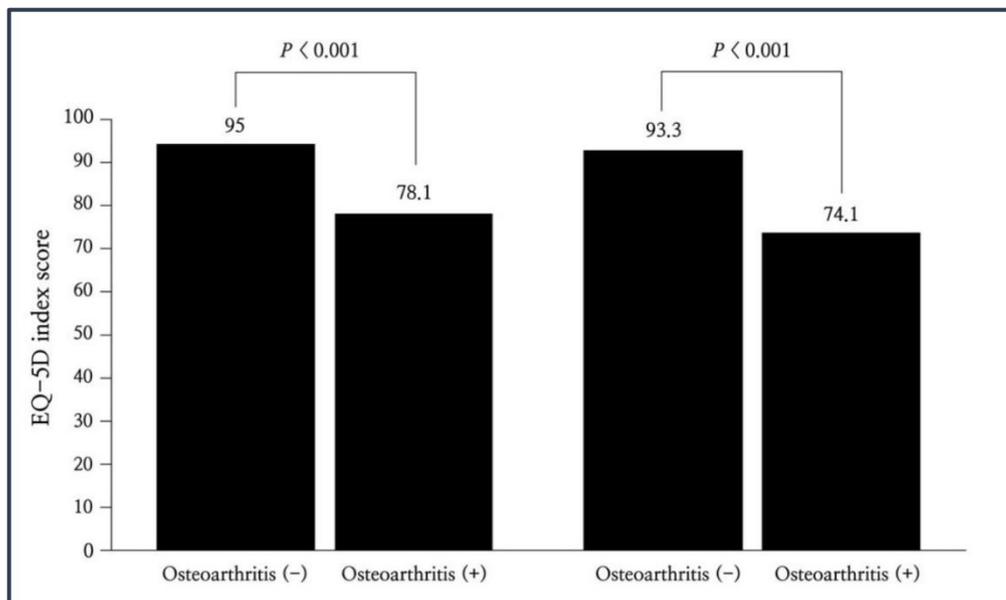
Ως λύση τελευταίας επιλογής θεωρείται η χειρουργική επέμβαση (αρθροσκόπηση, ολική αρθροπλαστική γόνατος). Στην πραγματικότητα, είναι η μόνη πρακτική η οποία στοχεύει στην παροδική τουλάχιστον επίλυση του προβλήματος και όχι απλώς στην ανακούφιση των συμπτωμάτων του ασθενούς. Ωστόσο πρόκειται για μία πρακτική η οποία εγκυμονεί γνωστούς κινδύνους και για το λόγο αυτό εφαρμόζεται πάρα πολύ προσεκτικά και επιλεκτικά. Οι πιο σημαντικές μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι, μεταξύ άλλων, η μόλυνση της περιοχής, θρομβοεμβολικά επεισόδια, έντονος πόνος και ίνωση της άρθρωσης. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η προσεκτική επιλογή των ασθενών. Κάποια από τα κριτήρια αφορούν την ηλικία τους, τη φυσική κατάσταση, το στάδιο της νόσου και την παρουσία ή όχι συνοσηρότητας. Σε κάθε περίπτωση κρίνεται απαραίτητη η ουσιαστική επικοινωνία του ασθενούς με τον ιατρό προκειμένου να ληφθεί η απόφαση για το εάν θα πραγματοποιηθεί η επέμβαση ή όχι (Quinn R. H. et al, 2018).

3.10. Επιπτώσεις στον άνθρωπο

Η ΟΑ είναι η πιο συχνή μορφή αρθρίτιδας και μία από τις πιο κοινές μυοσκελετικές διαταραχές των ενηλίκων. Πρόκειται για μία από τις πιο σημαντικές αιτίες αναπηρίας και αναδεικνύεται σε ένα μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ακαδημία Ορθοπεδικών Χειρουργών - American Academy of Orthopedic Surgeons, το 80% των ενηλίκων με οστεοαρθρίτιδα, έχουν κάποιου βαθμού περιορισμό στην κινητικότητά τους. Περίπου το 25% αντιμετωπίζει πρόβλημα σε κύριες δραστηριότητες της καθημερινότητάς του και χρειάζεται βοήθεια. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελέτης, βασισμένη σε δεδομένα του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών από την περίοδο 2007-2009, το 42% των διαγνωσθέντων με οστεοαρθρίτιδα, είχαν κάποιο περιορισμό στις καθημερινές τους δραστηριότητες και στην εργασία τους, ενώ η ΟΑ μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε αναπηρία (Vincent Y. M. et al, 2014).

Όπως είναι αναμενόμενο, τα προβλήματα που δημιουργεί η οστεοαρθρίτιδα στην ποιότητα ζωής των ασθενών έχουν πολύ σημαντικές ψυχολογικές και οικονομικές συνέπειες. Όσον αφορά την ψυχική υγεία, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας συγχρονικής

μελέτης 6.343 συμμετεχόντων από την Κορέα που εξέτασε την σχέση της οστεοαρθρίτιδας με τρεις πτυχές της ψυχικής υγείας (καταθλιπτική διάθεση, ψυχολογική δυσφορία και ιδεασμό - σκέψη αυτοκτονίας), φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΟΑ είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν καταθλιπτική διάθεση, ψυχολογική δυσφορία και ιδεασμό αυτοκτονίας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, οι ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα σημείωσαν χαμηλότερο σκορ στο EQ-5D index score το οποίο αξιολογεί την ποιότητα ζωής σε σχέση με το επίπεδο υγείας, όπως φαίνεται και στο **Διάγραμμα 2**. (Park H.M. et al 2020).



Διάγραμμα 2: Το μέσο σκορ EuroQol five-dimension (EQ-5D) index, βάση της παρουσίας ή όχι οστεοαρθρίτιδας

(Πηγή: Park H.M. et al, 2020. Knee osteoarthritis and its association with mental health and health-related quality of life: A nationwide cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int*)

Όσον αφορά τις οικονομικές επιπτώσεις της νόσου, πολύ μεγάλη είναι η οικονομική επιβάρυνση τόσο των ίδιων των ασθενών και των συστημάτων υγείας, ενώ πλήττεται και η οικονομία στο σύνολό της. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, κατά την περίοδο 2008-2014, οι ενήλικες με οστεοαρθρίτιδα έβγαλαν κατά μέσο όρο \$4,274 λιγότερα, σε σύγκριση με τους ανήλικες οι οποίοι δεν είχαν οστεοαρθρίτιδα. Οι ετήσιες απώλειες εσόδων για τις Η.Π.Α., ήταν 71.3 δισεκατομμύρια δολάρια εξαιτίας της νόσου. Επίσης κατά την ίδια περίοδο, οι ετήσιες ιατρικές δαπάνες για την οστεοαρθρίτιδα ανήλθαν στα 65,5 δισεκατομμύρια δολάρια.

Κεφ. 4: Ιντερλευκίνη - 6 (IL-6)

Η ιντερλευκίνη - 6 ή IL-6, είναι μία κυτταροκίνη με πλειοτροπική δράση στη φλεγμονή, τις ανοσολογικές αποκρίσεις του οργανισμού, την ογκογένεση και την αιμοποίηση. Η ανθρώπινη IL-6, αποτελείται από 212 αμινοξέα και το γονίδιο της έχει εντοπισθεί στο χρωμόσωμα 7p21. Το μόριο έχει μέγεθος περίπου 20 kDa, αλλά με τη γλυκοζυλίωση που υφίσταται, φτάνει τα 21-26 kDa. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η τιμή της IL-6 στον ορό, είναι μικρότερη από 4 pg/ml, αλλά όταν ο οργανισμός βρίσκεται υπό συνθήκες στρες όπως συμβαίνει για παράδειγμα, με έναν ιστικό τραυματισμό, κατά τη διάρκεια μίας χειρουργικής επέμβασης, μετά την άσκηση ή εξαιτίας κάποιας μόλυνσης, σηματοδοτείται η παραγωγή της ιντερλευκίνης - 6, από τα μονοκύτταρα και ενεργοποιημένα μακροφάγα και η τιμή στον ορό αυξάνεται σημαντικά, ανάλογα με το είδος ή τη σοβαρότητα του συμβάντος (Tanaka T. et al, 2020) . Όταν ο οργανισμός καταφέρει να αντιμετωπίσει αυτή την κατάσταση, τα φυσιολογικά επίπεδα της IL-6 στον ορό, σταδιακά αποκαθίστανται. Ωστόσο υπάρχουν και καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται χρόνια αύξηση των επιπέδων της IL-6, όπως για παράδειγμα κάποιες νόσοι (ρευματοειδής αρθρίτιδα, οστεοαρθρίτιδα) αλλά και χρόνιες καταστάσεις όπως η ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών (Torphy D.J. et al, 1998).

Η IL-6 διαθέτει έναν ειδικό υποδοχέα που ονομάζεται IL-6R (IL-6 Receptor), και όταν προσδέεται σε αυτόν, δημιουργούν έναν ενεργοποιημένο σύμπλοκο με τη γλυκοπρωτεΐνη 130 (gp 130), η οποία είναι απαραίτητη για τη μεταφορά σήματος και τη δράση της IL-6 (Kaur S. et al, 2020). Στη συνέχεια δύο τριμερή IL-6 – IL-6R - gp 130 ενώνονται σχηματίζοντας το ενεργοποιημένο σύμπλοκο που μεταδίδει το σήμα (Τζίμα Σ., 2008). Η ενεργοποίηση του συμπλόκου IL-6 - IL-6R – gp 130, επάγει τη σύνδεση JAK κινασών, οδηγώντας σε φωσφορυλίωση των τυροσινών της gp 130. Με αυτό τον τρόπο πυροδοτείται η οδός των MAP κινασών και ο μεταγραφικός παράγοντας STAT3, που επάγει την οδό JAK/STAT. Αυτή η διεργασία έχει ως αποτέλεσμα την κινητοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων οι οποίοι εισέρχονται στον πυρήνα, προσδένονται στους υποκινητές των γονιδίων που ρυθμίζει η IL-6 και επάγουν, μεταξύ άλλων, τη μεταγραφή πρωτεϊνών οξείας φάσης, κυτταροκινών, αυξητικών παραγόντων, και άλλων μορίων που σχετίζονται με την ανοσολογική απόκριση. Επομένως η IL-6 είναι μία πάρα πολύ σημαντική πρωτεΐνη για την άμυνα του οργανισμού.

Όταν ο στρεσογόνος παράγοντας έχει απομακρυνθεί πλήρως από τον ξενιστή, η σύνθεση της IL-6 και τα επίπεδα της στο αίμα επιστρέφουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Ωστόσο η μεγάλη έκφραση της IL-6, κατά τη διάρκεια μακρών περιόδων μόλυνσης, ή ιστικής καταστροφής, εγκυμονεί σοβαρούς κινδύνους και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές επιπλοκές που σχετίζονται με την χρόνια φλεγμονή. Σε περιπτώσεις χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών όπως είναι η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, η συγκέντρωση ορού της IL-6 αυξάνεται σημαντικά ενώ σε περιπτώσεις οξείας φλεγμονής όπως για παράδειγμα το σηπτικό σοκ, τα επίπεδα της IL-6 αυξάνονται σε τέτοιο βαθμό που μπορεί να επάγει την παραγωγή gr 130 από σχεδόν όλα τα κύτταρα, ακόμα και αν αυτά στερούνται υποδοχέα IL-6R (Kishimoto T. 2010). Αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια. Επομένως ο αυστηρός έλεγχος της έκφρασης της IL-6, είναι καίριας σημασίας για τον ξενιστή.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η αυξημένη έκφραση IL-6 σχετίζεται με πληθώρα φλεγμονωδών ασθενειών όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Πλέον υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία ότι η IL-6 διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο και στην παθοφυσιολογία της ΟΑ. Η ιντερλευκίνη-6 εντοπίζεται στο αρθρικό υγρό και στον αρθρικό χόνδρο ασθενών με οστεοαρθρίτιδα.

Η παραγωγή της IL-6 στην οστεοαρθρίτιδα, προκύπτει ως απόκριση στην IL-1 β και στον TNF- α και εκκρίνεται από τα χονδροκύτταρα, τους οστεοβλάστες, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα λιποκύτταρα. Η επίδραση της IL-6 στον αρθρικό χόνδρο δε διαφέρει από τις άλλες κυτταροκίνες και δρώντας συνεργιστικά, μειώνουν την παραγωγή του κολλαγόνου τύπου II και αυξάνουν την έκφραση πρωτεολυτικών ενζύμων (MMPs). Η IL-6, θεωρείται η κύρια κυτταροκίνη που επηρεάζει το υποχόνδριο οστό, προάγοντας το σχηματισμό οστεοκλαστών και άρα τον οστικό καταβολισμό. Οι ενεργοποιημένοι οστεοβλάστες από την IL-6, την IL-1 β και τον TNF- α , παράγουν με τη σειρά τους επιπλέον MMPs επιδρώντας αρνητικά στον παρακείμενο οστικό ιστό. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται και από μία μελέτη 172 ατόμων, που δημοσιεύθηκε στο έγκριτο επιστημονικό περιοδικό *Osteoarthritis and Cartilage*, το 2010 (Stannus O. et al, 2010) . Σκοπός των ερευνητών ήταν να εξετάσουν τη σχέση μεταξύ IL-6 και TNF- α ορού, και της εξέλιξης της ΟΑ και απώλειας του αρθρικού χόνδρου, κατά τη διάρκεια 3 ετών. Παρόλο που στις αρχικές μετρήσεις η IL-6 δεν συσχετίστηκε με την απώλεια του αρθρικού χόνδρου του κνημιαίου οστού, μετά το πέρας των 3 ετών, οι ασθενείς με τα υψηλότερα ποσοστά IL-6, σημείωσαν τη σημαντικότερη απώλεια χόνδρου ($p < 0.05$). Τα αποτελέσματα παρέμειναν

στατιστικά σημαντικά ακόμα και μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Επίσης έχει φανεί ότι η καταβολική δράση της στον αρθρικό χόνδρο αυξάνεται σε συνθήκες τραυματισμού. Ακόμη, σε μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2019, οι ερευνητές μέτρησαν τα επίπεδα IL-6 στο πλάσμα και το αρθρικό υγρό 100 ασθενών με ΟΑ οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση στο γόνατο, και διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αυτών, των MMPs καθώς και της ακτινολογικής εικόνας των ασθενών (Laavola M. et al. 2018). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα επίπεδα IL-6, ήταν σαφώς πιο αυξημένα στο αρθρικό υγρό από ότι στο πλάσμα των ασθενών, υποστηρίζοντας την θέση ότι η οστεοαρθρίτιδα σχετίζεται με φλεγμονώδη απάντηση σε τοπικό επίπεδο. Επίσης οι ερευνητές έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα IL-6 στο αρθρικό υγρό, σχετίζονται με την ακτινολογική βαρύτητα της νόσου αλλά και με τα επίπεδα MMPs.

Τέλος, όσον αφορά τις μεταλλάξεις που σχετίζονται με την ΟΑ, αξίζει να σημειωθεί ότι ο πολυμορφισμός -174G/C στο γονίδιο που κωδικοποιεί την IL-6, ίσως σχετίζεται με την εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας (Wojdasiewicz P. et al, 2014).

Κεφ. 5: Οστεοαρθρίτιδα και στοιχεία της διατροφής: διαιτητικές φαινόλες

5.1. Προστατευτική επίδραση της διατροφής οστεοαρθρίτιδα

Η διατροφή αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα για την ολοκλήρωση του “κάδρου” αυτής της τόσο σύνθετης νόσου. Όπως αναφέρθηκε, η διατροφή εάν έχει κάποια συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, μπορεί να λειτουργήσει ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση και την εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας. Ωστόσο σε αυτό το σημείο θα αποδοθεί ιδιαίτερη μνεία στην προστατευτική επίδραση της διατροφής. Συγκεκριμένα θα μελετηθεί η πιθανή ευεργετική επίδραση των διατροφικών προτύπων, των τροφίμων αλλά και των επιμέρους θρεπτικών συστατικών στη νόσο.

Όσον αφορά τα διατροφικά πρότυπα, η βιβλιογραφία καταδεικνύει ότι η υψηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα (ΜΔ), σχετίζεται με χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης οστεοαρθρίτιδας του γόνατος. Τα αποτελέσματα μίας συγχρονικής μελέτης 4.358 συμμετεχόντων, η οποία χρησιμοποίησε δεδομένα από το Osteoarthritis Initiative, έδειξαν πως οι Αμερικάνοι που είχαν υψηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ, είχαν σημαντικά χαμηλότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΟΑ (Veronese N. et al, 2016). Έπειτα από προσαρμογή για δέκα πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες φάνηκε ότι ο επιπολασμός της ΟΑ γόνατος ήταν μικρότερος κατά 17% στους εθελοντές με το υψηλότερο aMED score (σκορ για την προσκόλληση στη ΜΔ). Επίσης, οι συγκεκριμένοι συμμετέχοντες είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να μην εμφανίζουν κάποια συνοσηρότητα και κυρίως σακχαρώδη διαβήτη και να έχουν χαμηλότερες τιμές Δείκτη Μάζας Σώματος. Ωστόσο, ήταν πιο πιθανό να έχουν δύο άλλους παράγοντες κινδύνου: μεγάλη ηλικία και γυναικείο φύλο. Οι πιθανοί λόγοι της προστατευτικής επίδρασης της ΜΔ τόσο στην εμφάνιση όσο και στην εξέλιξη της νόσου είναι πολλαπλοί. Ο πιο σημαντικός όμως φαίνεται να είναι οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της, αφού η προσκόλληση σε ένα μεσογειακό πρότυπο διατροφής σχετίζεται με μείωση πολλών δεικτών φλεγμονής. Δεδομένου ότι η φλεγμονή σχετίζεται με την έναρξη και την εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας, γίνεται εύκολα αντιληπτή η σημασία της προσκόλλησης σε αυτή τη δίαιτα. Ακόμη, η μεσογειακή δίαιτα σχετίζεται με μείωση των δεικτών του οξειδωτικού στρες και με αυτό τον τρόπο είναι πιθανό να έχει προστατευτική δράση για τα χονδροκύτταρα, μέσω μείωσης της έκφρασης των πρωτεϊνών απόπτωσης και αύξησης της

έκφρασης κολλαγόνου τύπου II αλλά και των αγκρεκανών (Veronese N et al., 2018). Επίσης σύμφωνα με μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2020 στο έγκριτο επιστημονικό περιοδικό American Journal of Clinical Nutrition, η προσκόλληση σε μία “συνετή διαίτα” “prudent diet” που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, προϊόντων ολικής άλεσης και ψαριών, σχετίζεται με χαμηλότερο ρυθμό εξέλιξης της νόσου σε σύγκριση με την προσκόλληση σε μία διαίτα δυτικού τύπου (Chang Xu et al. 2020).

Όσον αφορά τα τρόφιμα, είναι απαραίτητο να σημειωθεί ότι στα πλαίσια της ΜΔ ή οποιουδήποτε άλλου διατροφικού προτύπου, δεν καταναλώνεται ένα τρόφιμο μεμονωμένα, αλλά πληθώρα τροφίμων τα οποία αλληλεπιδρούν και δρουν συνεργιστικά μεταξύ τους. Σύμφωνα με την Veronese και συνεργάτες (Veronese N et al., 2018), όταν μελετήθηκαν ξεχωριστά οι ομάδες τροφίμων της ΜΔ, η μόνη που φάνηκε να συσχετίζεται με χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης οστεοαρθρίτιδας ήταν η ομάδα των δημητριακών προϊόντων, τα οποία είναι πλούσια σε σημαντικά μικροθρεπτικά συστατικά όπως το μαγνήσιο. Βέβαια όπως αναφέρεται στη μελέτη, τρόφιμα της συγκεκριμένης ομάδας (ζυμαρικά, ρύζι κ.α.) καταναλώνονται πολύ συχνά με άλλα τρόφιμα όπως λαχανικά, φρούτα, ελαιόλαδο.

Από τα μακροθρεπτικά συστατικά σύμφωνα με δεδομένα της OAI (Osteoarthritis Initiative), η υψηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών συσχετίστηκε με χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης πόνου στο γόνατο, δεδομένα που επιβεβαιώνονται και από δύο άλλες προοπτικές μελέτες όπου φάνηκε ότι η πρόσληψη ινών σχετίζεται με μειωμένο επιπολασμό συμπτωματικής οστεοαρθρίτιδας γόνατος (Vina E.R. et al, 2018).

Το επόμενο στοιχείο της διατροφής υπό μελέτη είναι τα μικροθρεπτικά συστατικά, τα οποία κεντρίζουν σε μεγάλο βαθμό το ενδιαφέρον των ερευνητών. Η βιταμίνη D είναι ένα ευρέως μελετώμενο συστατικό καθώς διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στον οστικό μεταβολισμό. Όσον αφορά την επίδραση της βιταμίνης D στην οστεοαρθρίτιδα, μελέτες υποδεικνύουν ότι υπάρχει συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων πρόσληψης της βιταμίνης με την ταχύτερη εξέλιξη της νόσου αλλά όχι με την επίπτωσή της (Henrotin Y. et al, 2011). Ακόμη, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης VIDEO, η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D3 δεν βελτίωσε την εικόνα της στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος, ούτε τα αποτελέσματα του δείκτη WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο στα άτομα που δεν

λάμβαναν την βιταμίνη, η εξέλιξη της νόσου ήταν σοβαρότερη δύο χρόνια αργότερα, σε αντίθεση με τα άτομα που έλαβαν το συμπλήρωμα (Vina E.R. et al, 2018). Όσο για τις βιταμίνες A, C, και E, τα έως τώρα δεδομένα δεν επαρκούν για την εξαγωγή ενός ασφαλούς συμπεράσματος, διότι τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα.

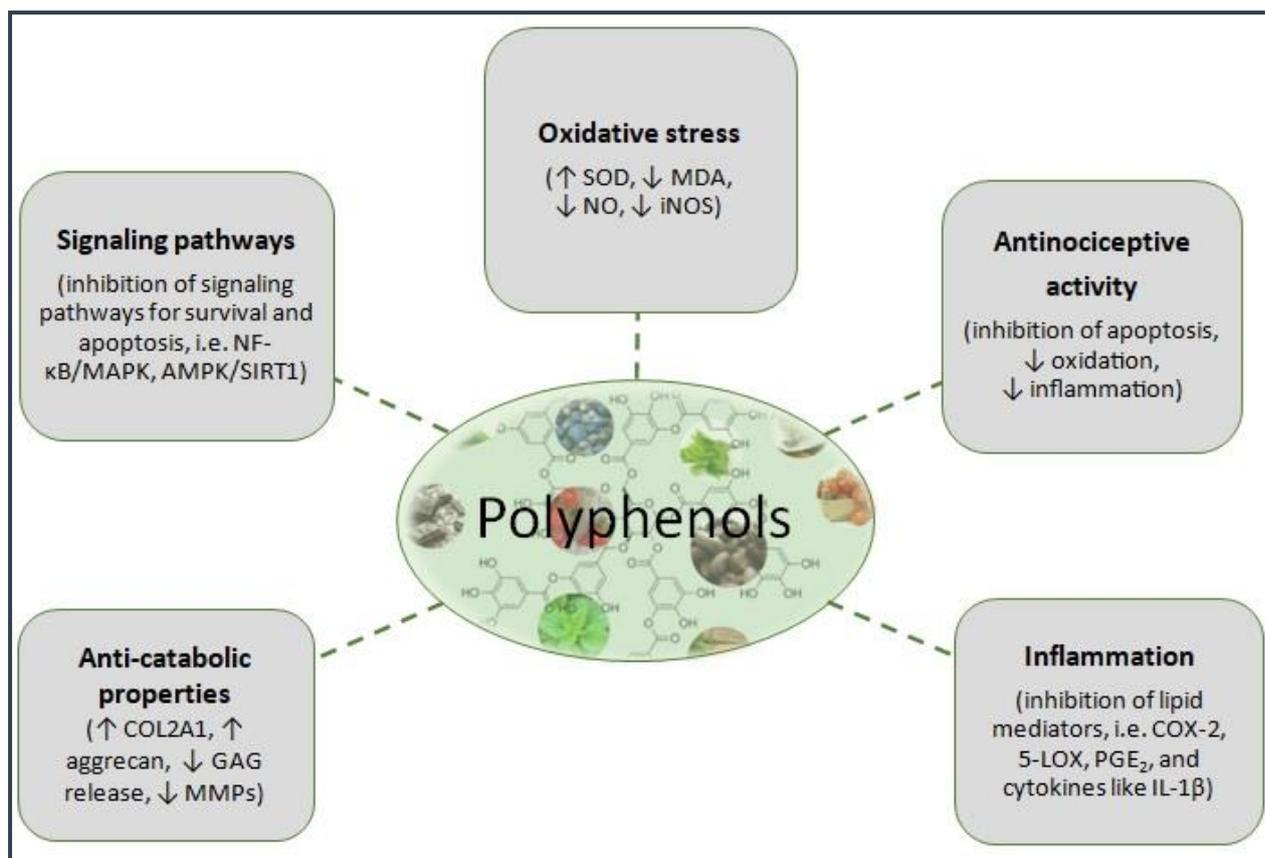
Μία ομάδα συστατικών της ανθρώπινης διατροφής που κερδίζει έδαφος στο ερευνητικό ενδιαφέρον είναι οι διαιτητικές φαινόλες. Η μελέτη της πιθανής ευεργετικής τους επίδρασης και στην οστεοαρθρίτιδα αποτελεί πρόκληση για τους ερευνητές.

5.2. Διαιτητικές φαινόλες και προστατευτική επίδραση στην οστεοαρθρίτιδα

Οι φαινόλες είναι οργανικές ενώσεις που περιέχουν ένα ιόν υδροξυλίου συνδεδεμένο σε αρωματικό δακτύλιο και συναντώνται στα φυτά ως δευτερογενείς μεταβολίτες. Οι διαιτητικές φαινόλες απορροφώνται σε σχετικά μικρό βαθμό και μεταβολίζονται εκτενώς κατά τις ενζυμικές αντιδράσεις φάσης I και II, ενώ υπόκεινται σε βιομετατροπές από το εντερικό μικροβίωμα, και περνούν εύκολα στη συστηματική κυκλοφορία (Luca S.V. et al, 2019). Στα πλαίσια της συγκεκριμένης μελέτης, το ενδιαφέρον στρέφεται στις διαιτητικές φαινόλες και τον πιθανό προστατευτικό ρόλο τους στην οστεοαρθρίτιδα, διότι επιδημιολογικές μελέτες έχουν ήδη αναδείξει την προστατευτική τους δράση απέναντι σε χρόνιες νόσους, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η καρδιαγγειακή νόσος εξαιτίας της ισχυρής αντιοξειδωτικής τους ικανότητας.

Ο πιθανός προστατευτικός μηχανισμός των διαιτητικών φαινολών στην οστεοαρθρίτιδα, έγκειται στις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1β, IL-6, TNF-α), διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της αναδιαμόρφωσης της εξωκυττάριας ουσίας, στην υποβάθμιση του αρθρικού χόνδρου και στην επαγωγή της απόπτωσης των χονδροκυττάρων. Η πρόοδος της νόσου όμως, επάγεται και από σημαντική αύξηση στο οξειδωτικό στρες. Τόσο το μονοξείδιο του αζώτου (NO), όσο και οι ROS, παίρνουν μέρος στην διαδικασία υποβάθμισης του αρθρικού χόνδρου, ενώ η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD), που αποτελεί σημαντικό “εκκαθαριστή” των ελεύθερων ριζών του οξυγόνου,

μειώνεται στον αρθρικό χόνδρο ασθενών με ΟΑ (C.-L. Shen. et al., 2012). Οι πολυφαινόλες λοιπόν, έχουν την ικανότητα να ανάγουν τις ενεργές ρίζες του οξυγόνου και να επάγουν την έκφραση αντιοξειδωτικών ενζύμων του ενδογενούς αντιοξειδωτικού συστήματος του οργανισμού (Lepetsos et al. 2016). Δηλαδή, συμβάλουν στη μείωση του οξειδωτικού στρες, αυξάνοντας την παραγωγή της δισμουτάσης του υπεροξειδίου (SOD) που καταλύει την αναγωγή των ROS και μειώνοντας της μαλονδιαλδεΐδης (MDA), το NO καθώς και το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή του (iNOS). Επίσης, όπως φαίνεται και στην **Εικόνα 6.**, οι πολυφαινόλες σχετίζονται με μείωση της φλεγμονής μέσω αναστολής του ενζύμων της οδού σύνθεσης του αραχιδονικού οξέος (π.χ. COX-2), αλλά και του σχηματισμού προσταγλαδινών και της δράσης κυτταροκινών όπως η IL-1β. Ακόμη, οι πολυφαινόλες μπορούν να εμποδίζουν τα μονοπάτια μεταγωγής σήματος που ρυθμίζουν την επιβίωση και την απόπτωση των χονδροκυττάρων, ενώ παρουσιάζουν και αντικαταβολικές ιδιότητες (Valsamidou E. et al, 2021).



Εικόνα 6. Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης των πολυφαινολών ενάντια στην ΟΑ

Πηγή: Valsamidou E. et al, 2021

Σημαντική ερευνητική εργασία έχει γίνει, στα πλαίσια της επιβεβαίωσης της συνεισφοράς των διαιτητικών φαινολών στην αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας. Ωστόσο, πολλές από τις μελέτες αυτές έχουν πραγματοποιηθεί *in-vitro*, ενώ κάποιες από τις κλινικές δοκιμές, οι οποίες είναι λιγότερες, έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Φυσικά νέες μελέτες βλέπουν το φως της δημοσιότητας τα τελευταία χρόνια, δημιουργώντας νέες προοπτικές. Μία μετα-ανάλυση κλινικών μελετών που δημοσιεύθηκε το 2019, ανέδειξε την ικανότητα των διαιτητικών φαινολών να μειώνουν την εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας, ελαττώνοντας τη φλεγμονή και ως συνέπεια να περιορίζουν την απώλεια του αρθρικού χόνδρου. Ωστόσο όπως αναφέρεται οι κλινικές δοκιμές που συμπεριελήφθησαν ήταν λίγες, ενώ υπήρχαν σημαντικές διαφορές και ανακρίβειες στον τρόπο αξιολόγησης του πόνου, της ποιότητας ζωής και της φυσικής δραστηριότητας και όπως σημειώνεται, απαιτούνται υψηλής ποιότητας επιδημιολογικές μελέτες προκειμένου να εξαχθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα (Guanne V.X. et al, 2019). Επίσης, σε μία άλλη ερευνητική εργασία που δημοσιεύθηκε στο

επιστημονικό περιοδικό *Nutrients*, διερευνήθηκε η επίδραση της λήψης αποξηραμένης φράουλας, στον πόνο, στους κυκλοφορούντες δείκτες φλεγμονής αλλά και στην υποβάθμιση του αρθρικού χόνδρου, σε παχύσαρκους ασθενείς με συμπτωματική οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Αν και επρόκειτο για μία μελέτη με μικρό δείγμα, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση τόσο των IL-6, IL-1β αλλά και της MMP-3, μετά από 12 εβδομάδες παρέμβασης ($p < 0.05$). Δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στην MMP-8, ενώ το σύμπτωμα του πόνου βελτιώθηκε στατιστικώς σημαντικά, σε κάποια μόνο από τα εργαλεία αξιολόγησης (Schell J. et al, 2017). Το 2020 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα, μίας ακόμα κλινικής μελέτης, η οποία εξέτασε την επίδραση της χορήγησης χυμού από ρόδι, που είναι πλούσιος σε φαινόλες όπως οι ανθοκυανίνες και οι τανίνες, σε 38 ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. Στην ομάδα που κατανάλωσε το χυμό από ρόδι, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της δυσκαμψίας και του σκορ στην κλίμακα WOMAC, αυξήθηκε η λειτουργικότητα των ασθενών, ενώ δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές στον πόνο. Επιπλέον σύμφωνα με τις βιοχημικές αναλύσεις, σημειώθηκε μείωση στις MMP-1 ($p < 0.05$) και MMP-13 ($p < 0.02$) (Ghoochani N. et al, 2016).

Κουρκουμίνη: Η κουρκουμίνη είναι το κύριο συστατικό του κουρκουμά, εκχύλισμα του φυτού *Curcuma Longa*. Πληθώρα δεδομένων από μελέτες *in-vitro*, έχουν αναδείξει την αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση της. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα δώδεκα μελετών σε χονδροκύτταρα και αρθρικό χόνδρο *in-vitro*, η χορήγηση κουρκουμίνης, κατάφερε να μειώσει την καταβολική διεργασία που παρατηρούνταν εξαιτίας της IL-1β, του TNF-α και των λιποπρωτεϊνών. Επίσης, φάνηκε ότι έχει την ικανότητα να καταστέλλει την παραγωγή MMP-3 και MMP-9, και να επάγει τη σύνθεση κολλαγόνου τύπου II. Επιπλέον η κουρκουμίνη *in vitro*, εμφάνισε αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, μπλοκάροντας σημαντικά μόρια που επάγουν τη φλεγμονή όπως η IL-6, η IL-8, οι προσταγλαδίνες και το NO. Τέλος, φάνηκε να ασκεί προστατευτική επίδραση στα χονδροκύτταρα, εμποδίζοντας την απόπτωσή τους (Henrotin Y. et al, 2011). Μελετώντας τη δράση της κουρκουμίνης *in-vivo* σε ζωικά πρότυπα, η χορήγησή της σε ποντίκια φάνηκε να μειώνει την εξέλιξη της νόσου αλλά δεν είχε επίδραση στον πόνο (Zhang Z. et al, 2016). Περνώντας σε δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους, μία διπλά τυφλή κλινική μελέτη, έλεγξε την αντιοξειδωτική ικανότητα των κουρκουμινοειδών, σε ασθενείς με πρωτοπαθή οστεοαρθρίτιδα γόνατος, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μετά το πέρας

της παρέμβασης, φάνηκε ότι η ομάδα που λάμβανε το συμπλήρωμα παρουσίαζε στατιστικά σημαντικά μειωμένα μαλονδυαλδεύδη, οριακά αυξημένη γλουταθιόνη και αυξημένα επίπεδα δισμουτάσης υπεροξειδίου ($p < 0.003$) (Panahi W. et al, 2015). Επιπλέον, σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2017 στο επιστημονικό περιοδικό *International Journal of Rheumatic Disease*, τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά για τη χρήση των κουρκουμοειδών, διότι η λήψη τους κατάφερε να μειώσει τον πόνο και να βελτιώσει δείκτες της ποιότητας ζωής ασθενών με οστεοαρθρίτιδα. Ωστόσο, όπως επισημαίνεται και στη δημοσίευση οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν είχαν σχετικά χαμηλό αριθμό συμμετεχόντων, ποικίλουν ως προς την ποιότητά τους και διεξήχθησαν όλες στη Ασία (Onakpoya I. et al, 2017).

Ανθοκυανίνες: Οι ανθοκυανίνες είναι μία κατηγορία φαινολών, οι οποίες είναι υπεύθυνες για το έντονο μπλε και μωβ χρώμα πολλών φρούτων και λαχανικών. Το 2019, δημοσιεύθηκαν στο περιοδικό *Nutrients*, τα αποτελέσματα μίας διπλά τυφλής κλινικής μελέτης, η οποία εξέτασε την επίδραση της κατανάλωσης μύρτιλων (blueberries), που περιέχουν σημαντική ποσότητα ανθοκυανινών, στα επίπεδα πόνου, λειτουργικότητας και φλεγμονής σε ασθενείς με συμπτωματική ΟΑ γόνατος. Τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά για τα συμπτώματα όπως ο πόνος, η δυσκαμψία και η δυσκολία ολοκλήρωσης καθημερινών δραστηριοτήτων, τα οποία μειώθηκαν στην ομάδα που κατανάλωνε blueberries, αλλά όχι στην ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, δεν φάνηκε κάποια επίδραση στους δείκτες φλεγμονής, όπως ο TNF- α , η IL-1 β , η IL-6, η IL-10, η IL-13 καθώς και στις MMPs (Chen Du. 2019).

Πυκνογενόλη: Η πυκνογενόλη (Pine extract – Pycnogenol), προέρχεται από το εκχύλισμα του πεύκου και περιέχει ένα σύνολο φαινολικών ενώσεων. Η πυκνογενόλη, έχει μελετηθεί για την επίδρασή της στην οστεοαρθρίτιδα. Σύμφωνα λοιπόν με τα αποτελέσματα τεσσάρων κλινικών μελετών, η καθημερινή λήψη 150mg της συγκεκριμένης ουσίας, συσχετίστηκε με ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου, όπως ο πόνος και η δυσκαμψία. Επίσης σημειώθηκε βελτίωση και σε πτυχές όπως η σωματική λειτουργικότητα των ασθενών (Henrotin Y. et al, 2011).

Επιγαλλοκατεχίνη (EGCG): Η επιγαλλοκατεχίνη είναι μία πολυφαινόλη που υπάρχει στο εκχύλισμα πράσινου τσαγιού. Η αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης δράση της και η συνεισφορά της στην ΟΑ, έχουν μελετηθεί εκτενώς in-vitro. Η EGCG, φάνηκε να έχει την

ικανότητα να εμποδίζει την παραγωγή σημαντικών προφλεγμονώδων μορίων, όπως οι προσταγλαδίνες και το NO, αλλά και να εμποδίζει τη δράση πρωτεϊνικών κινασών που διαμεσολαβούν το μονοπάτι της φλεγμονής, όπως είναι η JNK (c-Jun N-terminal Kinase) και η MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase). Επίσης μελέτες in-vitro έδειξαν ότι η EGCG δρα προστατευτικά για τα χονδροκύτταρα, αναστέλλοντας την παραγωγή του TNF- α , και των MMP-1 και MMP-13 και παρεμποδίζοντας τη δράση των ADAMTS-1, ADAMTS-4 και ADAMTS-5 (Oliviero F et al, 2017), (C.-L. Shen. et al., 2012).

Ρεσβερατρόλη: Η ρεσβερατρόλη είναι ένα μία διαιτητική φαινόλη η οποία συναντάται κυρίως στο σταφύλι και το κρασί, ενώ σε μικρότερη ποσότητα στα μούρα και στα φιστίκια. Πρόκειται για μία ουσία ευρέως μελετημένη λόγω της αντιοξειδωτικής, αντιφλεγμονώδους και αγγειοδιασταλτικής δράσης της. Για το λόγο αυτό έχει γίνει μία προσπάθεια να αποσαφηνιστεί και η πιθανή συνεισφορά της στην οστεοαρθρίτιδα. Δύο μελέτες in-vitro σε ζωικά πρότυπα, έχουν εξετάσει την επίδραση της χορήγησης ρεσβερατρόλης στη νόσο (C.-L. Shen. et al., 2012). Στην πρώτη μελέτη σημειώθηκε σημαντική μείωση στην απώλεια των πρωτεογλυκανών του αρθρικού χόνδρου και τον ιστικό καταβολισμό, ενώ δεν φάνηκε να μειώνεται στατιστικά σημαντικά η φλεγμονή της άρθρωσης, έπειτα από δύο εβδομάδες χορήγησης της πολυφαινόλης. Στη δεύτερη μελέτη οι ερευνητές έδειξαν, πως η χορήγηση ρεσβερατρόλης σε ενέσιμη μορφή για περίοδο δύο εβδομάδων, συσχετίστηκε με μείωση της απόπτωσης των χονδροκυττάρων και των πρωτεογλυκανών, καθώς και με μείωση του NO. Φυσικά πρέπει να σημειωθεί ότι δεν γνωρίζουμε εάν τα αποτελέσματα θα ήταν το ίδιο ενθαρρυντικά, εάν η χορήγηση της ρεσβερατρόλης γίνονταν με τη μορφή διαιτητικού συμπληρώματος και όχι με ενέσιμη μορφή.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφ. 6: Σκοπός

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μέρος της κλινικής δοκιμής αξιολόγησης ενός νέου συμπληρώματος διατροφής, πλούσιου σε φαινολικά, στην ΟΑ. Η κλινική μελέτη διερευνά την επίδραση της καθημερινής λήψης δύο καψακίων, για τρεις μήνες από άνδρες και γυναίκες με ΟΑ γόνατος, στο αίσθημα του πόνου όπως αξιολογείται στην οπτική αναλογική κλίμακα VAS (visual analogue scale) και στην υποκατηγορία του πόνου του ερωτηματολογίου WOMAC, αλλά και σε βιοχημικούς δείκτες φλεγμονής και ΟΣ. Οι ασθενείς τυχαιοποιούνται σε δύο ομάδες παρέμβασης με τη μία ομάδα να λαμβάνει το συμπλήρωμα διατροφής πλούσιο σε φαινολικά και την άλλη ομάδα το σκεύασμα ελέγχου το οποίο περιέχει ασκορβικό οξύ.

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας ήταν η ποσοτικοποίηση της IL6 σε δείγμα ορού αίματος ασθενών με ΟΑ στο baseline – κατά την έναρξη της παρέμβασης και στο τέλος της τρίμηνης παρέμβασης, μέσω της βιοχημικής μεθόδου Elisa (Enzyme-linked Immunosorbent Assay).

Κεφ. 7: Μεθοδολογία

7.1 Έγκριση μελέτης, κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

Η εν λόγω κλινική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε συμφωνία με τις αρχές που ορίζονται από την 18η Παγκόσμια Ιατρική Συνέλευση (Ελσίνκι, 1964) και όλες τις ισχύουσες τροποποιήσεις που ορίζονται από τις Παγκόσμιες Ιατρικές Συνελεύσεις και τις κατευθυντήριες γραμμές του ICH (International Council for Harmonization) για την ορθή κλινική πρακτική (CPMP/ICH/291/95). Το ερευνητικό πρωτόκολλο, το φυλλάδιο ενημέρωσης των ασθενών καθώς και τα έγγραφα συναίνεσης για συμμετοχή στην κλινική δοκιμή έχουν λάβει έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου (13/21-2-2020) και του Ευγενιδείου Θεραπευτηρίου (29/19-02-2019), σύμφωνα με την Διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, όπως αναθεωρήθηκε το 1983 και όλες τις ισχύουσες τροποποιήσεις που προβλέπονται από το World Medical Assembly και τις κατευθυντήριες γραμμές για την Ορθή Κλινική Πρακτική (good clinical practice, GCP). Επίσης, η κλινική μελέτη έχει υποβληθεί στο ClinicalTrials.gov (ΗΠΑ, National Institutes of Health) και έχει λάβει αριθμό NCT04783792.

Οι ασθενείς προσκλήθηκαν να συμμετέχουν στην κλινική μελέτη στα εξωτερικά ιατρεία του Ευγενιδείου Θεραπευτηρίου. Μετά την κλινική αξιολόγησή τους από τον ορθοπεδικό ιατρό της μελέτης και μετά από επιβεβαίωση ότι πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ενημερώνονταν για το πρωτόκολλο της μελέτης και όσοι εξ αυτών ενδιαφέρονταν υπέγραψαν συγκατάθεση συμμετοχής γνωρίζοντας ότι δεν είναι δεσμευτική.

Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού στη μελέτη:

Αποκλείονται από τη μελέτη ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται ταυτόχρονα σε φυσικοθεραπεία ή Διαδερμική Ηλεκτρική Νευρική Διέγερση (TENS), έχουν διάγνωση RA και δυσκαμψία > 30 λεπτά, έχουν προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση πέραν του γόνατος κατά τη διάρκεια της παρέμβασης, εμφανίζουν WOMAC pain scale < 4, όσοι έχουν διάγνωση νεφρικής ή ηπατικής νόσου, διαταραχών πήξης, οποιασδήποτε μορφή καρκίνου, HIV μόλυνσης, διαβήτη τύπου I, όσοι εμφανίζουν αρρυθμιστο διαβήτη τύπου II, όσοι κάνουν χρήση παράνομων ουσιών ή έχουν ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή αλκοόλης κατά

τα τελευταία 2 χρόνια (ή όσοι καταναλώνουν περισσότερα από 2 τυπικά αλκοολούχα ποτά / ημέρα στο παρόν), οι γυναίκες σε θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων, σε εγκυμοσύνη ή γαλουχία, όσοι δεν κρίνονται από τον ερευνητή με την ικανότητα αντίληψης και τήρησης των υποχρεώσεων που ορίζονται στο πρωτόκολλο και για τις οποίες ζητείται η ενυπόγραφη συγκατάθεση και εθελοντική συμμετοχή.

Στη μελέτη εντάσσονται γυναίκες και άνδρες > 35 ετών, που διαμένουν στην ευρύτερη περιοχή των Αθηνών, με συμπτωματική ΟΑ γόνατος οι οποίοι είναι σε θέση να περπατούν χωρίς ιατρικό ή άλλο βοήθημα στήριξης. Ο πόνος πρέπει να είναι μέτριας έντασης δηλαδή > 40 mm όπως μετράται στην 100-mm οπτική αναλογική κλίμακα VAS και > 4 στην υποκατηγορία του πόνου του ερωτηματολογίου WOMAC, και να σχετίζεται με τα ακτινολογικά ευρήματα (K&L > II) σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του ACR.

Με στόχο την ενίσχυση της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων και την αποφυγή παραπλανητικών αποτελεσμάτων, έγινε τυφλοποίηση των ασθενών, των ερευνητών και των αναλυτών των δεδομένων της κλινικής δοκιμής. «Τυφλή» είναι η μέθοδος εκείνη κατά την οποία η κατανομή της παρέμβασης είναι άγνωστη. Η εκ των προτέρων γνώση της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Στο παρόν για να εξασφαλισθεί η αμεροληψία, η τυφλοποίηση γίνεται με την παρασκευή καψακιδίων με ίδια χαρακτηριστικά (φαρμακοτεχνική μορφή, βάρος, χρώμα, μέγεθος) και σε όμοιους περιέκτες, αλλά και με κωδικούς στα δείγματα και στα δεδομένα που δεν θα μαρτυρούν την κατανομή της παρέμβασης.

Με σκοπό την αποφυγή της μεροληψίας η τυφλοποίηση είναι επίσης αναγκαία. Η απλή τυφλοποίηση έγινε μέσω αλγόριθμου που τυφλοποίησε τους ασθενείς στις δύο ομάδες παρέμβασης ανάλογα με τα φύλο και την ηλικία.

Η παρακολούθηση των εθελοντών πραγματοποιήθηκε μέσω τηλεφώνου και δια ζώσης, οπότε και συλλέχθηκαν πληροφορίες για το επίπεδο πόνου, τυχόν αλλαγές στον τρόπο ζωής και άρα στην ποιότητα των δεδομένων, την τήρηση του πρωτοκόλλου, την γενικότερη κατάσταση υγείας και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Κατά την επίσκεψη των ασθενών στην αρχή της παρέμβασης ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία:

1. Ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τη μελέτη και συμπλήρωση της ενυπόγραφης συγκατάθεσής τους.
2. Λήψη ιατρικού ιστορικού. Το ιστορικό ήταν πλήρες και περιλάμβανε τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, συνήθειες που επηρεάζουν την πάθηση (κάπνισμα, αλκοόλ), στοιχεία κληρονομικότητας, ηλικία διάγνωσης και έναρξης, το φαρμακευτικό ιστορικό, χειρουργικές επεμβάσεις.
3. Λήψη ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών. Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά που λήφθηκαν είναι το ύψος (cm), το σωματικό βάρος (kg), η περιφέρεια μέσης στο ύψος των μειζόνων τροχαντήρων (cm) και η περιφέρεια ισχίων σε ύψος 12 cm από το άνω άκρο της επιγονατίδας. Η ανάλυση σύσταση σώματος έγινε με πολυσυχνотικό αναλυτή σύστασης σώματος τεχνολογίας BIA.
4. Αξιολόγηση ποιότητας ζωής. Για τη μέτρηση των στοιχείων υγείας τα οποία σχετίζονται με την ποιότητα ζωής των ασθενών, δηλαδή της «σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής», χρησιμοποιήθηκαν τα διεθνώς γνωστά όργανα αυτοεκτίμησης: το SF-36 (short form 36 health survey), ένα γενικού χαρακτήρα ερωτηματολόγιο, και το WOMAC, ένα εξειδικευμένο ερωτηματολόγιο για ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος ή ισχίου. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα VAS.
5. Μέτρηση αρτηριακής πίεσης. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών σφυγμών έγινε με ηλεκτρονικό πιεσόμετρο.
6. Λήψη διαιτητικού ιστορικού. Οι διατροφικές συνήθειες καταγράφηκαν μέσω του ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (69-item FFQ, Food Frequency Questionnaire) και του med Diet score.
7. Αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας με το ερωτηματολόγιο IPAQ-SF (International Physical Activity Questionnaire-short form).
8. Λήψη 20ml αίματος από τα οποία απομονώθηκε ορός και πλάσμα για γενική εξέταση αίματος, βιοχημικές εξετάσεις, αξιολόγηση δεικτών ΟΣ και φλεγμονής.

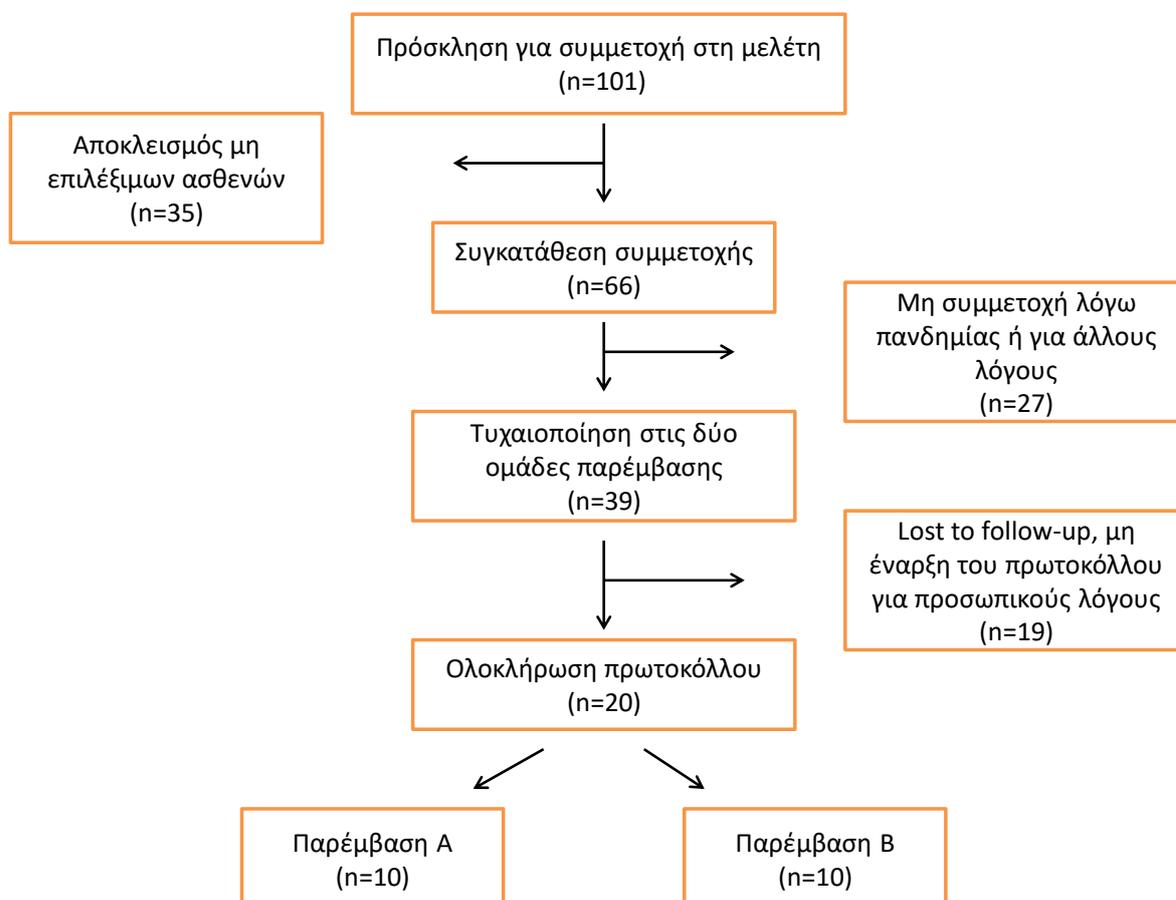
9. Τέλος, δόθηκαν αναλυτικές πληροφορίες για τη διαδικασία λήψης των καψακιδίων (2/ημέρα, πρωί, μεσημέρι 20 λεπτά πριν τη λήψη τροφής).

Μετά το πέρας της περιόδου των τριών μηνών που διήρκησε η παρέμβαση, πραγματοποιήθηκε και πάλι αιμοληψία για την αξιολόγηση της παρέμβασης.

7.2 Διάγραμμα ροής

Στο Διάγραμμα 3, παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής της παρούσας κλινικής μελέτης. Κατά την έναρξη του σχεδιασμού της μελέτης, έλαβαν πρόσκληση για συμμετοχή N=101 ασθενείς με ΟΑ γόνατος. Από αυτούς, N=35 άτομα αποκλείστηκαν ως μη επιλέξιμοι ασθενείς, ενώ N=66 έδωσαν συγκατάθεση συμμετοχής στο πρωτόκολλο. Στη συνέχεια N=27 ασθενείς, απέσυραν τη συμμετοχή τους λόγω των συνθηκών της πανδημίας SARS-COV-19, ή εξαιτίας άλλων λόγων. Στις δύο ομάδες παρέμβασης τυχαιοποιήθηκαν N=39 άτομα, 19 εκ των οποίων δεν ξεκίνησαν ή δεν ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο για προσωπικούς λόγους. Έτσι το πρωτόκολλο ολοκλήρωσαν N=20 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν ως εξής: N=10 άτομα στην ομάδα παρέμβασης Α και N=10 άτομα στην ομάδα παρέμβασης Β. Η μία ομάδα επρόκειτο να λάβει σκεύασμα πλούσιο σε φαινολικά και ασκορβικό οξύ, ενώ η δεύτερη ομάδα (comparator group) επρόκειτο να λάβει συμπλήρωμα πλούσιο σε ασκορβικό οξύ.

Διάγραμμα 3: Διάγραμμα ροής μελέτης



7.3 Αρχή μεθόδου

Οι ανοσοχημικοί προσδιορισμοί αποτελούν μία κατηγορία βιοχημικών μεθόδων, η οποία συνδυάζει τεχνικές χημείας και ανοσολογίας και επιτρέπουν την ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση συγκεκριμένων μορίων (αντιγόνων). Στην πραγματικότητα βασίζονται στην ιδιαίτερα εξειδικευμένη ανοσοχημική αντίδραση αντιγόνου (Ag) – αντισώματος (Ab), η οποία έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία συμπλόκου αντιγόνου – αντισώματος (antigen – antibody complex), το οποίο μπορεί να μετρηθεί. Για την πραγματοποίηση της εν λόγω αντίδρασης, χρησιμοποιείται ένα αντίσωμα υψηλής ειδικότητας για το αντίστοιχο αντιγόνο. Στη συνέχεια η αντίδραση γίνεται αντιληπτή με τη χρήση ενός ιχνηθέτη, ο οποίος μπορεί να

είναι ένζυμο (ανοσοενζυμικές μέθοδοι), ραδιενεργό ισότοπο (ραδιοανοσοχημικές μέθοδοι) ή φθορίζουσα ουσία (ανοσοφθορισμομετρικές μέθοδοι).

Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Προσδιορισμού με Ανοσοπροσρόφηση Δεσμευμένου Ενζύμου (ELISA, Enzyme Linked Immunosorbent Assay) για την ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση της IL-6 στα βιολογικά δείγματα. Πρόκειται για μία τεχνική υψηλής ευαισθησίας, χαμηλού κόστους και επικινδυνότητας ενώ απαιτεί απλή οργανολογία. Η μέθοδος ELISA αποτελεί τον κυριότερο εκπρόσωπο των ανοσοενζυμικών τεχνικών και χρησιμοποιείται ευρέως σε διάφορες παραλλαγές. Τα κύρια ένζυμα που χρησιμοποιούνται είναι η αλκαλική φωσφατάση, η υπεροξειδάση και η β-γαλακτοσιδάση. Οι ανοσοενζυμικές μέθοδοι μπορεί να είναι ομογενείς ή ετερογενείς και ανταγωνιστικού ή μη-ανταγωνιστικού τύπου.

Συγκεκριμένα για την ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση της IL-6 χρησιμοποιήθηκε το Human IL-6 ELISA kit της εταιρίας Dialcone, ειδικό για την ανίχνευση τόσο της φυσικά παραγόμενης όσο και της ανασυνδυασμένης ιντερλευκίνης, με την ευαισθησία του kit να αγγίζει τα 2 pg/mL.

Κεφ. 8: Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 21.0 (SPSS: Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p \leq 0.05$. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται με τη μορφή μέσου όρου και τυπικής απόκλισης και οι ποιοτικές μεταβλητές σαν απόλυτες τιμές.

Η σύγκριση των μέσων όρων μίας ποσοτικής μεταβλητής στις δύο κατηγορίες μίας ποιοτικής έγινε με το Mann-Witney U test, ενώ σε περισσότερες από δυο κατηγορίες με Kruskal-Wallis. Οι ποσοτικές μεταβλητές συσχετίστηκαν με τη μέθοδο κατά Spearman. Τέλος, για τη σύγκριση των επιπέδων της IL-6 πριν και μετά την παρέμβαση εφαρμόστηκε το Wilcoxon test, ενώ για τη σύγκριση των μεταβολών των επιπέδων της IL-6 μεταξύ των δύο ομάδων παρέμβασης χρησιμοποιήθηκε η repeated measures ANOVA.

Κεφ. 9: Αποτελέσματα

9.1 Περιγραφικά Χαρακτηριστικά

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν είκοσι άτομα. Στον Πίνακα 5, παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος των ασθενών με ΟΑ γόνατος που συμμετείχαν στην κλινική δοκιμή. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ισάριθμες ομάδες των δέκα ατόμων, την Ομάδα Α και την Ομάδα Β. Η Ομάδα Α (N=10), αποτελούνταν από 70% γυναίκες (30% άνδρες), με τον ηλικικό μέσο όρο να κυμαίνεται στα 68,8 έτη (SD 6.7). Όσον αφορά την οικογενειακή κατάσταση το 80% των ασθενών ήταν παντρεμένοι, ενώ έξι στους δέκα απείχαν από το κάπνισμα. Το μέσο ποσοστό σωματικού λίπους ήταν 41,5% (SD 7.6), ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ήταν 32,1 Kg/m² κατά μ.ο. (SD 5.5), ενώ ο μέσος λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου στην Ομάδα Α ήταν 0,88 (SD 0.09). Τέλος ως προς τη σοβαρότητα της νόσου, όπως αυτή αξιολογείται μέσω της κλίμακας Kellgren-Lawrence (KL), το 20% των ασθενών βαθμολογήθηκε με σκορ 2, το 40% με σκορ 3 και το 40% με σκορ 4. Αντίστοιχα στην Ομάδα Β, το 50% των ασθενών ήταν γυναίκες (50% άνδρες), με τη μέση ηλικία να είναι 55,8 έτη (SD 11.9), το 60% ήταν παντρεμένοι και το 80% μη καπνίζοντες. Όσον αφορά τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά της Ομάδας Β, το μέσο ποσοστό σωματικού λίπους ήταν 26,6% (SD 9.5), ο ΔΜΣ ήταν 27,9 Kg/m² (SD 2.5), ενώ ο μέσος λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου ήταν 0,92 (SD 0.07). Τέλος, το 40% των ασθενών είχε σκορ 2 στην κλίμακα K&L, το 40% είχε σκορ 3 ενώ το 20% είχε σοβαρή ΟΑ με σκορ 4.

Τέλος, στα πλαίσια της συγκεκριμένης μελέτης με τον μικρό αριθμό δείγματος, πρέπει να αναφερθεί ότι όπως προκύπτει από τον Πίνακα 5, τα άτομα της ομάδας Α έχουν κατά μέσο όρο μεγαλύτερο ποσοστό σωματικού λίπους και ΔΜΣ, γεγονός που θα μπορούσε να αποτελέσει έναν σημαντικό συγχρητικό παράγοντα. Έτσι για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων θα ήταν σκόπιμο να προστεθεί μεγαλύτερος αριθμός ατόμων στο δείγμα με τέτοιο τρόπο ώστε τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων παρέμβασης να είναι παρόμοια.

Πίνακας 5. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος των ασθενών με οστεοαρθρίτιδα γόνατος

	A (N=10)	B (N=10)
Φύλο N (%)		
Άνδρες	3 (30.0)	5 (50.0)
Γυναίκες	7 (70.0)	5 (50.0)
Ηλικία (έτη), ΜΟ (SD)	68.8 (6.7)	55.8 (11.9)
Οικογενειακή κατάσταση (N)		
Παντρεμένοι	8 (80.0)	6 (60.0)
Ανύπαντροι	2 (20.0)	4 (40.0)
Εκπαίδευση (N)		
1-9 years	5 (50.0)	2 (20.0)
10-12 years	1 (10.0)	1 (10.0)
>12 years	4 (40.0)	7 (70.0)
Κάπνισμα (N)		
No	6 (60.0)	8 (80.0)
Yes	4 (40.0)	2 (20.0)
Λίπος (%), ΜΟ (SD)	41.5 (7.6)	26.6 (9.5)
ΔΜΣ (kg/m²), ΜΟ (SD)	32.1 (5.5)	27.9 (2.5)
Περιφέρεια μέσης/ισχίου, ΜΟ (SD)	0.88 (0.09)	0.92 (0.07)
K&L (disease severity) (N)		
2	2	4
3	4	4
4	4	2

9.2. Συσχέτιση της IL-6 με ανθρωπομετρικούς και βιοχημικούς δείκτες καθώς και δείκτες σχετιζόμενους με τη νόσο.

Στον Πίνακα 6, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ελέγχου της συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων IL-6 στον ορό των ασθενών με τα επίπεδα σοβαρότητας της νόσου, σύμφωνα με την κλίμακα K&L. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0,68>0,05$).

Στον Πίνακα 7, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου της συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων ορού IL-6 με συγκεκριμένους ανθρωπομετρικούς δείκτες, βιοχημικούς δείκτες καθώς και άλλους σχετιζόμενους με τη νόσο δείκτες. Συγκεκριμένα, οι ανθρωπομετρικοί δείκτες που εξετάστηκαν ήταν το ποσοστό σωματικού λίπους, ο ΔΜΣ καθώς και ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ κανενός ανθρωπομετρικού δείκτη με τα επίπεδα IL-6 στον ορό ασθενών με OA γόνατος. Όσον αφορά τους βιοχημικούς δείκτες, εξετάστηκε η συσχέτιση των επιπέδων IL-6, με την ολική χοληστερόλη, την LDL και την HDL, τα τριγλυκερίδια, τη γλυκόζη, την κρεατινίνη, την ουρία, την C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), την αλβουμίνη και τις τρανσαμινάσες SGOT και SGPT. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης, βρέθηκε στατιστικώς θετική συσχέτιση ($p=0,042< 0,05$), μεταξύ της HDL (mg/dL) ορού και των επιπέδων IL-6 στον ορό των ασθενών και συγκεκριμένα βρέθηκε αρνητική συσχέτιση (συντελεστής συσχέτισης $-0,829$). Αντίθετα για τους υπόλοιπους βιοχημικούς δείκτες δεν παρατηρήθηκαν αποτελέσματα με αξιόλογη στατιστική σημαντικότητα. Ακόμη στα πλαίσια της παρούσας μελέτης εξετάστηκε η συσχέτιση της IL-6 με δείκτες που σχετίζονται με την OA, και συγκεκριμένα με την Κλίμακα έντασης πόνου (Visual Analogue Scale-VAS) και τον Δείκτη Οστεοαρθρίτιδας των Πανεπιστημίων του Δυτικού Οντάριο και του McMaster (WOMAC). Ωστόσο δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ούτε μεταξύ των επιπέδων IL-6 και της κλίμακας VAS, ούτε μεταξύ των παραμέτρων του δείκτη WOMAC (πόνος, ακαμψία, λειτουργικότητα).

Πίνακας 6. Επίπεδα IL-6 στον ορό των ασθενών ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου

K&L	2 (N=6) ΜΟ (ΤΑ)	3 (N=8) ΜΟ (ΤΑ)	4 (N=6) ΜΟ (ΤΑ)	P
IL-6 (pg/mL)	5.2 (5.1)	4.0 (5.3)	2.3 (0.2)	0.688

Πίνακας 7. Έλεγχος συσχέτισης επιπέδων IL-6 στον ορό των ασθενών με ανθρωπομετρικούς, βιοχημικούς δείκτες και δείκτες που σχετίζονται με τη νόσο

	Συντελεστής συσχέτισης	P
Λίπος (%)	-0.400	0.600
ΔΜΣ (kg/m ²)	-0.257	0.623
Περιφέρεια μέσης/ισχίου	-0.638	0.173
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	-0.580	0.228
LDL (mg/dL)	-0.600	0.208
HDL (mg/dL)	-0.829	0.042
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	-0.314	0.544
Γλυκόζη (mg/dL)	-0.359	0.553
Κρεατινίνη (mg/dL)	0.667	0.148
Ουρία (mg/dL)	0.086	0.872
CRP (mg/L)	-0.143	0.787
Αλβουμίνη (g/dL)	0.319	0.538
SGOT (U/L)	-0.600	0.285
SGPT (U/L)	-0.051	0.935
Κλίμακα έντασης πόνου (Visual Analogue Scale-VAS)	0.371	0.468
Δείκτης Οστεοαρθρίτιδας των Πανεπιστημίων του Δυτικού Οντάριο και του McMaster (WOMAC)		
Πόνος	-0.118	0.824

Ακαμψία	0.207	0.694
Λειτουργικότητα	0.174	0.742
Συνολικό σκορ	0.086	0.872

9.3 Αποτελέσματα της χορήγησης του συμπληρώματος στα επίπεδα IL-6

Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας, πραγματοποιήθηκε μέτρηση και ποσοτικοποίηση των επιπέδων της IL-6 σε δείγμα ορού των ατόμων των δύο ομάδων, κατά την έναρξη και τρεις μήνες μετά τη λήξη της παρέμβασης. Στον Πίνακα 8, αποτυπώνονται τα αποτελέσματα της χορήγησης του συμπληρώματος. Στην ομάδα A, χορηγήθηκε το συμπλήρωμα πλούσιο σε φαινολικά και ασκορβικό οξύ, ενώ στην ομάδα B, η οποία αποτελούσε την ομάδα ελέγχου, χορηγήθηκε ένα συμπλήρωμα ασκορβικού οξέος.

Πίνακας 8. Επίπεδα IL-6 στον ορό των ασθενών πριν και μετά τη χορήγηση του συμπληρώματος

		Baseline		Follow-up		p ²	p ³
		Mean	SD	Mean	SD		
IL-6 (pg/mL)							
	A (PhAA)	4.7	4.4	2.2	2.2	0.365	0.411
	B (AA)	8.3	0.7	7.5	5.4	0.856	
	p ¹	0.601		0.030			

¹Mann Whitney U test, ²Wilcoxon test, ³repeated measurements ANOVA, AA: ascorbic acid,

PhAA: polyphenols+ascorbic acid

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 8, για την Ομάδα Α, η μέση συγκέντρωση IL-6 κατά την έναρξη της παρέμβασης ήταν 4,7 pg/mL (SD 4.4), ενώ κατά τη μέτρηση στο follow-up, η συγκέντρωση ήταν 2.2 pg/mL (SD 2.2). Δηλαδή στην ομάδα που έλαβε το συμπλήρωμα με τις διαιτητικές φαινόλες, σημειώθηκε μία μείωση της τάξης του 53,19% στα επίπεδα της συγκέντρωσης της IL-6. Αντίθετα η Ομάδα Β αποτελεί την ομάδα ελέγχου, η οποία έλαβε μόνο ασκορβικό οξύ. Πριν τη χορήγηση του συμπληρώματος, η μέση συγκέντρωση IL-6 στον ορό ήταν 8,3 pg/mL (SD 0.7), ενώ μετά το πέρας της παρέμβασης σημειώθηκε μία μείωση της τάξης του 9,36%, με τη συγκέντρωσή της να μειώνεται στα 7,5 pg/mL (SD 5.4).

Η σύγκριση των μέσων όρων των επιπέδων IL-6 (ποσοτική μεταβλητή), στο δείγμα ορού των ασθενών, από το Baseline και το Follow-up, μεταξύ των δύο ομάδων, έγινε με τη χρήση του Mann Withney U test. Κατά τη μέτρηση στο Baseline, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στους μέσους όρους μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου ($p: 0.601 > 0.05$). Αντίθετα σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρατίθενται στον Πίνακα 8, στο Follow-up, παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στους μέσους όρους των επιπέδων της IL-6, μεταξύ των δύο ομάδων ($p: 0.030 < 0.05$). Τέλος το Wilcoxon test, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των επιπέδων της IL-6 πριν και μετά την παρέμβαση, καθώς και η repeated measures της ANOVA που χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των μεταβολών των επιπέδων της IL-6 μεταξύ των δύο ομάδων παρέμβασης, δεν έδωσαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ($p > 0.05$).

Κεφ. 10: Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η οστεοαρθρίτιδα είναι η πιο κοινή μυοσκελετική διαταραχή παγκοσμίως, αποτελώντας ένα κρίσιμο ζήτημα δημόσιας υγείας. Με το πέρασ του χρόνου και την αύξηση τόσο του φλεγμονώδους φορτίου όσο και του οξειδωτικού στρες, τόσο ο αρθρικός χόνδρος, όσο και το υποχόνδριο οστό υπόκεινται όλο και μεγαλύτερη υποβάθμιση. Η υπάρχουσα θεραπευτική φαρμακολογική προσέγγιση, έχει ως στόχο την μείωση της δυσκαμψίας και την ανακούφιση από το σύμπτωμα του χρόνιου πόνου, έχοντας παράλληλα σημαντικές παρενέργειες. Στο τελικό στάδιο της ΟΑ, ως μόνη θεραπευτική λύση θεωρείται η χειρουργική επέμβαση, η οποία έχει ως στόχο την παροδική, τουλάχιστον, επίλυση του προβλήματος, χωρίς όμως να αποτελεί κατάλληλη επιλογή για όλε στις κατηγορίες ασθενών με ΟΑ γόνατος. Επομένως κρίνεται απαραίτητη η εύρεση μίας θεραπευτικής προσέγγισης, ασφαλούς και αποτελεσματικής, η οποία θα μπορεί να εφαρμοστεί σε όλες τις κατηγορίες ασθενών και θα στοχεύει όχι μόνο στην ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου, αλλά και στην καθυστέρηση της εξέλιξης της ΟΑ. Τα τελευταία χρόνια, το επιστημονικό ενδιαφέρον στρέφεται στη μελέτη της επίδρασης των φαινολικών στοιχείων, τα οποία έχουν ισχυρές αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, στη βελτίωση των συμπτωμάτων και στην καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου.

Πληθώρα *in vitro*, *ex vivo* μελετών έχουν πραγματοποιηθεί για τη μελέτη της επίδρασης συμπληρωμάτων πλούσιων σε διαιτητικές πολυφαινόλες, στην ΟΑ. Συγκεκριμένα μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2019 στο έγκριτο επιστημονικό περιοδικό *Molecules*, εξέτασε την επίδραση των στυλβενοειδών: *monomethyl pinosylvin* (μονομεθυλ-πινოსσυλβίνη) και *pinosylvin* (πινოსσυλβίνη), τα οποία είναι δομικά όμοια με τη ρεσβερατρόλη, σε καλλιέργεια ανθρώπινων χονδροκυττάρων 100 ασθενών με ΟΑ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα χονδροκύτταρα παράγααν IL-6, με την παραγωγή να είναι σημαντικά αυξημένη όταν τα κύτταρα εκτίθονταν σε φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-1 και η IL-17 ή και στις 2, οι οποίες εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΟΑ. Στη συνέχεια μελετήθηκε η επίδραση των στυλβενοειδών στα κύτταρα αυτά και φάνηκε ότι εμπόδισαν την έκφραση της IL-6 τόσο σε επίπεδο mRNA, όσο και σε πρωτεϊνικό επίπεδο. Τα αποτελέσματα επαληθεύθηκαν και από το control group με τη ρεσβερατρόλη (Laavola M. et al 2019). Σε άλλη μελέτη, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν καλλιέργεια ανθρώπινων χονδροκυττάρων, προσβεβλημένων από ΟΑ, προκειμένου να μελετήσουν την πιθανή επίδραση εκχυλίσματος ροδιού, το οποίο είναι

πλούσιο σε διαιτητικά φαινολικά στοιχεία και κυρίως ανθοκυανίνες και τανίνες, στην καταστολή της επαγόμενης από την IL-1, έκφρασης της φλεγμονώδους κυττοκίνης IL-6. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το εκχύλισμα ροδιού κατάφερε να μειώσει την παραγωγή mRNA της IL-6 και την έκφρασή του (Haseeb A. et al 2017). Τα αποτελέσματα ακόμα μίας ερευνητικής μελέτης, που είδαν το φως της δημοσιότητας το 2020, επιβεβαίωσαν την ικανότητα του ελλαγικού οξέος να μειώνει την παραγωγή IL-6, σε καλλιέργεια ανθρωπίνων χονδροκυττάρων προσβεβλημένα από ΟΑ, με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο (Lin Z. et al, 2020). Τέλος ο Ansari και οι συνεργάτες τους μελέτησαν την ικανότητα ακόμα μίας διαιτητικής πολυφαινόλης, της βουτεΐνης, για την ικανότητα της να καταστέλλει την παραγωγή IL-6 και φάνηκε ότι μπλοκάρει την παραγωγή της κυτταροκίνης, τόσο σε φυσιολογικά χονδροκύτταρα, όσο και σε χονδροκύτταρα από ιστούς με ΟΑ (Ansari M.Y. et al 2018).

Όσον αφορά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της παρούσας κλινικής δοκιμής με άλλες κλινικές μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της λήψης συμπληρώματος πλούσιου σε φαινολικά στοιχεία στα επίπεδα της IL-6, ασθενών με οστεοαρθρίτιδα γόνατος, φάνηκε ότι τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά. Συγκεκριμένα μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή cross-over κλινική μελέτη, 17 ασθενών με ΟΑ, μελέτησε την επίδραση ροφήματος, πλούσιο σε φαινολικά στοιχεία (από 50g σκόνη παγωμένης-αποξηραμένης φράουλας) έναντι control με περίοδο wash out 2 εβδομάδων, και παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της IL-6 ($p < 0.006$), στην ομάδα παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου (Schell et al 2017). Ωστόσο, όταν ακόμη μία διπλά τυφλοποιημένη κλινική μελέτη, εξέτασε την επίδραση της λήψης 40g παγωμένης-αποξηραμένης σκόνης blueberry (η οποία έχει υψηλή περιεκτικότητα σε διαιτητικές πολυφαινόλες), για 4 μήνες έναντι placebo, στον πόνο και τη φλεγμονή σε ασθενείς με ΟΑ δεν κατάφερε να δείξει στατιστικά σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα IL-6 (Chen Du et al. 2019).

Στα δυνατά σημεία της μελέτης εντάσσεται ο πολύ καλός σχεδιασμός της και το πρωτόκολλο, αλλά και το είδος της μελέτης αφού αποτελεί μία κλινική δοκιμή. Επίσης δεν μπορεί να παραληφθεί το γεγονός ότι υπήρχε τόσο ομάδα παρέμβασης, όσο και comparator group. Τέλος, όπως επιβεβαιώνεται και από τα βιβλιογραφικά δεδομένα, ο χρόνος follow-up ήταν επαρκής. Στα αδύνατα σημεία της μελέτης, ανήκει σίγουρα το μικρό μέγεθος δείγματος ($N=20$), ωστόσο δεν θα μπορούσαμε να παραλείψουμε το γεγονός ότι η μελέτη πραγματοποιήθηκε υπό τις συνθήκες της πανδημίας SARS-COV-2. Επίσης, θα

μπορούσε να γίνει αναφορά στην μη ύπαρξη ομάδας ελέγχου χωρίς ΟΑ αλλά και στην απουσία ομάδας placebo, δηλαδή ομάδας ασθενών οι οποίοι δεν θα ελάμβαναν καμία δραστική ουσία. Ωστόσο αυτή η πρόταση απορρίφτηκε κατά το σχεδιασμό του πρωτοκόλλου για λόγους βιοηθικής. Ως ακόμα ένα αδύνατο σημείο, θα μπορούσε να θεωρηθεί και η απουσία δοσο-εξαρτώμενης παρέμβασης, η οποία θα καθιστούσε δυνατή την εξαγωγή συμπερασμάτων για την δοσο-εξαρτώμενη επίδραση του σκευάσματος πλούσιου σε φαινολικά στα επίπεδα IL-6 ασθενών με ΟΑ.

Τέλος στο σημείο αυτό θα ήταν σημαντικό να γίνει μία αναφορά στην πιθανότητα τα επίπεδα της IL-6 στον ορό των ασθενών να μην είναι αυξημένα αποκλειστικά λόγω της ΟΑ, αλλά και εξαιτίας άλλων παραγόντων όπως η ταυτόχρονη ύπαρξη παχυσαρκίας, επομένως για την αξιολόγηση της επίδρασης του συμπληρώματος στην πορεία της νόσου θα πρέπει να αξιολογηθεί και η μεταβολή σε άλλους παράγοντες, όπως η ένταση του πόνου.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της IL-6 σε δείγμα ασθενών με ΟΑ γόνατος υποδεικνύουν μία πιθανή επίδραση των φαινολικών στα επίπεδα της συγκεκριμένης κυτταροκίνης. Μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και αξιολόγηση και άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών θα οδηγήσει σε ασφαλέστερα συμπεράσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moore K.L., Dalley A.F., Agur A.M.R. (2016). ΚΛΙΝΙΚΗ ANATOMIA. 2η ελληνική έκδοση. ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ
2. Ulrich-Vinther, M., Maloney, M. D., Schwarz, E. M., Rosier, R., & O'Keefe, R. J. (2003). Articular cartilage biology. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 11(6), 421–430. <https://doi.org/10.5435/00124635-200311000-00006>
3. Mollenhauer J. A. (2008). Perspectives on articular cartilage biology and osteoarthritis. *Injury*, 39 Suppl 1, S5–S12. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.01.044>
4. Henrotin, Y., Addison, S., Kraus, V., & Deberg, M. (2007). Type II collagen markers in osteoarthritis: what do they indicate?. *Current opinion in rheumatology*, 19(5), 444–450. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32829fb3b5>
5. Roughley P.J. (2006). THE STRUCTURE AND FUNCTION OF CARTILAGE PROTEOGLYCANS. *European Cells and Materials Vol. 12. 2006* (pages 92-101)
6. Liao, J., Smith, D. W., Miramini, S., Thibbotuwawa, N., Gardiner, B. S., & Zhang, L. (2019). The investigation of fluid flow in cartilage contact gap. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 95, 153–164. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.04.008>
7. Lin, W., Liu, Z., Kampf, N., & Klein, J. (2020). The Role of Hyaluronic Acid in Cartilage Boundary Lubrication. *Cells*, 9(7), 1606. <https://doi.org/10.3390/cells9071606>
8. Mobasher, A., & Batt, M. (2016). An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 59(5-6), 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.07.004>
9. Kim, Y. J., Sah, R. L., Grodzinsky, A. J., Plaas, A. H., & Sandy, J. D. (1994). Mechanical regulation of cartilage biosynthetic behavior: physical stimuli. *Archives of biochemistry and biophysics*, 311(1), 1–12. <https://doi.org/10.1006/abbi.1994.1201>
10. Trippel S. B. (1995). Growth factor actions on articular cartilage. *The Journal of rheumatology. Supplement*, 43, 129–132.
11. Tavera, C., Abribat, T., Reboul, P., Doré, S., Brazeau, P., Pelletier, J. P., & Martel-Pelletier, J. (1996). IGF and IGF-binding protein system in the synovial fluid of osteoarthritic and rheumatoid arthritic patients. *Osteoarthritis and cartilage*, 4(4), 263–274. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(05\)80104-9](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(05)80104-9)
12. Martel-Pelletier, J., & Pelletier, J. P. (1996). Wanted--the collagenase responsible for the destruction of the collagen network in human cartilage!. *British journal of rheumatology*, 35(9), 818–820. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.9.818>
13. Flandry, F., & Hommel, G. (2011). Normal anatomy and biomechanics of the knee. *Sports medicine and arthroscopy review*, 19(2), 82–92. <https://doi.org/10.1097/JSA.0b013e318210c0aa>
14. OARSI: OSTEOARTHRITIS RESEARCH SOCIETY INTERNATIONAL. Definition of osteoarthritis

15. Kraus, V. B., Blanco, F. J., Englund, M., Karsdal, M. A., & Lohmander, L. S. (2015). Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis and cartilage*, 23(8), 1233–1241. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.036>
16. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* (London, England), 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
17. Osteoarthritis Action Alliance. (2020). A NATIONAL PUBLIC HEALTH AGENDA FOR OSTEOARTHRITIS: 2020 UPDATE. Osteoarthritis Action Alliance, Department of Health and Human services USA, Arthritis Foundation
18. Ανδριανάκος Α., Τρόντζας Π., Χριστογιάννης Φ., Ντάντης Π., Βουδούρης Κ., Γεωργούντζος Α., Καζιόλας Γ., Βαφειάδου Ε., Παντελίδου Κ., Καραμήτσος Δ., Κοντέλης Λ., Κράχτης Π., Νικολιά Ζ., Κασκάνη Ε., Ταβανιώτου Ε., Αντωνιάδης Χ., Καρανικόλας Γ., Κοντογιάννη Α. (2003). Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογικών Ερευνών, Τμήμα Επιδημιολογίας Ρευματικών Νοσημάτων, Αθήνα. Επιτολασμός των ρευματικών νοσημάτων στην Ελλάδα: Περιγραφική επιδημιολογική μελέτη. Η μελέτη ESORDIG. *ΙΑΤΡΙΚΗ* 2003; 84:18-206
19. Zhang, Y., Niu, J., Kelly-Hayes, M., Chaisson, C. E., Aliabadi, P., & Felson, D. T. (2002). Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *American journal of epidemiology*, 156(11), 1021–1027. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf141>
20. Carlo, M. D., Jr, & Loeser, R. F. (2003). Increased oxidative stress with aging reduces chondrocyte survival: correlation with intracellular glutathione levels. *Arthritis and rheumatism*, 48(12), 3419–3430. <https://doi.org/10.1002/art.11338>
21. Palazzo, C., Nguyen, C., Lefevre-Colau, M. M., Rannou, F., & Poiraudou, S. (2016). Risk factors and burden of osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 59(3), 134–138. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.01.006>
22. Jin, X., Wang, B. H., Wang, X., Antony, B., Zhu, Z., Han, W., Cicuttini, F., Wluka, A. E., Winzenberg, T., Blizzard, L., Jones, G., & Ding, C. (2017). Associations between endogenous sex hormones and MRI structural changes in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 25(7), 1100–1106. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.01.015>
23. Kluzek, S., Newton, J. L., & Arden, N. K. (2015). Is osteoarthritis a metabolic disorder?. *British medical bulletin*, 115(1), 111–121. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv028>
24. Ohfuji S., Jingushi S., Kondo K., et al. (2016). Factors associated with diagnostic stage of hip osteoarthritis due to acetabular dysplasia among Japanese female patients: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016; 17:320. [PubMed: 27484820]
25. Reyes, C., Leyland, K. M., Peat, G., Cooper, C., Arden, N. K., & Prieto-Alhambra, D. (2016). Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), 68(8), 1869–1875. <https://doi.org/10.1002/art.39707>

26. Vina, E. R., & Kwoh, C. K. (2018). Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Current opinion in rheumatology*, 30(2), 160–167. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000479>
27. Schett, G., Kleyer, A., Perricone, C., Sahinbegovic, E., Iagnocco, A., Zwerina, J., Lorenzini, R., Aschenbrenner, F., Berenbaum, F., D'Agostino, M. A., Willeit, J., & Kiechl, S. (2013). Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes care*, 36(2), 403–409. <https://doi.org/10.2337/dc12-0924>
28. Neogi, T., & Zhang, Y. (2013). Epidemiology of osteoarthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 39(1), 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.10.004>
29. Felson, D. T., Lawrence, R. C., Dieppe, P. A., Hirsch, R., Helmick, C. G., Jordan, J. M., Kington, R. S., Lane, N. E., Nevitt, M. C., Zhang, Y., Sowers, M., McAlindon, T., Spector, T. D., Poole, A. R., Yanovski, S. Z., Ateshian, G., Sharma, L., Buckwalter, J. A., Brandt, K. D., & Fries, J. F. (2000). Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Annals of internal medicine*, 133(8), 635–646. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016>
30. Bortoluzzi, A., Furini, F., & Scirè, C. A. (2018). Osteoarthritis and its management - Epidemiology, nutritional aspects and environmental factors. *Autoimmunity reviews*, 17(11), 1097–1104. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.06.002>
31. Spector, T. D., Cicuttini, F., Baker, J., Loughlin, J., & Hart, D. (1996). Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 312(7036), 940–943. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7036.940>
32. Loughlin J. (2005). The genetic epidemiology of human primary osteoarthritis: current status. *Expert reviews in molecular medicine*, 7(9), 1–12. <https://doi.org/10.1017/S1462399405009257>
33. Veronese, N., Stubbs, B., Noale, M., Solmi, M., Luchini, C., Smith, T. O., Cooper, C., Guglielmi, G., Reginster, J. Y., Rizzoli, R., & Maggi, S. (2017). Adherence to a Mediterranean diet is associated with lower prevalence of osteoarthritis: Data from the osteoarthritis initiative. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(6), 1609–1614. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.035>
34. Xu, C., Marchand, N. E., Driban, J. B., McAlindon, T., Eaton, C. B., & Lu, B. (2020). Dietary Patterns and Progression of Knee Osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative. *The American journal of clinical nutrition*, 111(3), 667–676. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz333>
35. Veronese, N., Koyanagi, A., Stubbs, B., Cooper, C., Guglielmi, G., Rizzoli, R., Punzi, L., Rogoli, D., Caruso, M. G., Rotolo, O., Notarnicola, M., Al-Daghri, N., Smith, L., Reginster, J. Y., & Maggi, S. (2019). Mediterranean diet and knee osteoarthritis outcomes: A longitudinal cohort study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(6), 2735–2739. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.11.032>
36. Cameron, K. L., Hsiao, M. S., Owens, B. D., Burks, R., & Svoboda, S. J. (2011). Incidence of physician-diagnosed osteoarthritis among active duty United States military service members. *Arthritis and rheumatism*, 63(10), 2974–2982. <https://doi.org/10.1002/art.30498>

37. Johnson, V. L., & Hunter, D. J. (2014). The epidemiology of osteoarthritis. Best practice & research. *Clinical rheumatology*, 28(1), 5–15.
<https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.01.004>
38. Slemenda, C., Brandt, K. D., Heilman, D. K., Mazzuca, S., Braunstein, E. M., Katz, B. P., & Wolinsky, F. D. (1997). Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Annals of internal medicine*, 127(2), 97–104. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-127-2-199707150-00001>
39. Iannone, F., & Lapadula, G. (2003). The pathophysiology of osteoarthritis. *Aging clinical and experimental research*, 15(5), 364–372.
<https://doi.org/10.1007/BF03327357>
40. Hunter, D. J., & Bierma-Zeinstra, S. (2019). Osteoarthritis. *Lancet (London, England)*, 393(10182), 1745–1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9)
41. Glyn-Jones, S., Palmer, A. J., Agricola, R., Price, A. J., Vincent, T. L., Weinans, H., & Carr, A. J. (2015). Osteoarthritis. *Lancet (London, England)*, 386(9991), 376–387.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60802-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60802-3)
42. Lepetsos, P., & Papavassiliou, A. G. (2016). ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis. *Biochimica et biophysica acta*, 1862(4), 576–591.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.01.003>
43. Ashford, S., & Williard, J. (2014). Osteoarthritis: A review. *The Nurse practitioner*, 39(5), 1–8. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000445886.71205.c4>
44. Taruc-Uy, R. L., & Lynch, S. A. (2013). Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Primary care*, 40(4), 821–vii. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2013.08.003>
45. Altman, R., Asch, E., Bloch, D., Bole, G., Borenstein, D., Brandt, K., Christy, W., Cooke, T. D., Greenwald, R., & Hochberg, M. (1986). Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis and rheumatism*, 29(8), 1039–1049.
<https://doi.org/10.1002/art.1780290816>
46. Altman, R., Alarcón, G., Appelrouth, D., Bloch, D., Borenstein, D., Brandt, K., Brown, C., Cooke, T. D., Daniel, W., & Feldman, D. (1991). The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis and rheumatism*, 34(5), 505–514. <https://doi.org/10.1002/art.1780340502>
47. Altman, R., Alarcón, G., Appelrouth, D., Bloch, D., Borenstein, D., Brandt, K., Brown, C., Cooke, T. D., Daniel, W., & Gray, R. (1990). The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis and rheumatism*, 33(11), 1601–1610. <https://doi.org/10.1002/art.1780331101>
48. Okano, T., Mamoto, K., Di Carlo, M., & Salaffi, F. (2019). Clinical utility and potential of ultrasound in osteoarthritis. *La Radiologia medica*, 124(11), 1101–1111.
<https://doi.org/10.1007/s11547-019-01013-z>
49. Kolasinski, S. L., Neogi, T., Hochberg, M. C., Oatis, C., Guyatt, G., Block, J., Callahan, L., Copenhaver, C., Dodge, C., Felson, D., Gellar, K., Harvey, W. F., Hawker, G., Herzig, E., Kwoh, C. K., Nelson, A. E., Samuels, J., Scanzello, C., White, D., Wise, B., ... Reston, J. (2020). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for

- the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis care & research*, 72(2), 149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>
50. Quinn, R. H., Murray, J. N., Pezold, R., & Sevarino, K. S. (2018). Surgical Management of Osteoarthritis of the Knee. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 26(9), e191–e193. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-17-00424>
 51. Ma, V. Y., Chan, L., & Carruthers, K. J. (2014). Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 95(5), 986–995.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.10.032>
 52. Park, H. M., Kim, H. S., & Lee, Y. J. (2020). Knee osteoarthritis and its association with mental health and health-related quality of life: A nationwide cross-sectional study. *Geriatrics & gerontology international*, 20(4), 379–383. <https://doi.org/10.1111/ggi.13879>
 53. Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(10), a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
 54. Torpy, D. J., Tsigos, C., Lotsikas, A. J., Defensor, R., Chrousos, G. P., & Papanicolaou, D. A. (1998). Acute and delayed effects of a single-dose injection of interleukin-6 on thyroid function in healthy humans. *Metabolism: clinical and experimental*, 47(10), 1289–1293. [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(98\)90338-9](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(98)90338-9)
 55. Kaur, S., Bansal, Y., Kumar, R., & Bansal, G. (2020). A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 28(5), 115327. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115327>
 56. Τζίμα Σ. (2008). Ανασκόπηση: Ο Ρόλος της Ιντερλευκίνης-6 στη Φλεγμονή και στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα. *ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ*. 2008,19(3):203-214
 57. Kishimoto T. (2010). IL-6: from its discovery to clinical applications. *International immunology*, 22(5), 347–352. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxq030>
 58. Stannus, O., Jones, G., Cicuttini, F., Parameswaran, V., Quinn, S., Burgess, J., & Ding, C. (2010). Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis and cartilage*, 18(11), 1441–1447. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.08.016>
 59. Wojdasiewicz, P., Poniatowski, Ł. A., & Szukiewicz, D. (2014). The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of inflammation*, 2014, 561459. <https://doi.org/10.1155/2014/561459>
 60. Laavola, M., Leppänen, T., Hämäläinen, M., Vuolteenaho, K., Moilanen, T., Nieminen, R., & Moilanen, E. (2018). IL-6 in Osteoarthritis: Effects of Pine Stilbenoids. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(1), 109. <https://doi.org/10.3390/molecules24010109>
 61. Ghoochani, N., Karandish, M., Mowla, K., Haghighizadeh, M. H., & Jalali, M. T. (2016). The effect of pomegranate juice on clinical signs, matrix metalloproteinases and antioxidant status in patients with knee osteoarthritis. *Journal of the science of food and agriculture*, 96(13), 4377–4381. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7647>
 62. Henrotin, Y., Lambert, C., Couchourel, D., Ripoll, C., & Chiotelli, E. (2011). Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? - a

- narrative review from the lessons taken with five products. *Osteoarthritis and cartilage*, 19(1), 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.10.017>
63. Luca, S. V., Macovei, I., Bujor, A., Miron, A., Skalicka-Woźniak, K., Aprotosoai, A. C., & Trifan, A. (2020). Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(4), 626–659. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1546669>
 64. Shen, C. L., Smith, B. J., Lo, D. F., Chyu, M. C., Dunn, D. M., Chen, C. H., & Kwun, I. S. (2012). Dietary polyphenols and mechanisms of osteoarthritis. *The Journal of nutritional biochemistry*, 23(11), 1367–1377. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.04.001>
 65. Zhang, Z., Leong, D. J., Xu, L., He, Z., Wang, A., Navati, M., Kim, S. J., Hirsh, D. M., Hardin, J. A., Cobelli, N. J., Friedman, J. M., & Sun, H. B. (2016). Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. *Arthritis research & therapy*, 18(1), 128. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1025-y>
 66. Panahi, Y., Alishiri, G. H., Parvin, S., & Sahebkar, A. (2016). Mitigation of Systemic Oxidative Stress by Curcuminoids in Osteoarthritis: Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of dietary supplements*, 13(2), 209–220. <https://doi.org/10.3109/19390211.2015.1008611>
 67. Onakpoya, I. J., Spencer, E. A., Perera, R., & Heneghan, C. J. (2017). Effectiveness of curcuminoids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *International journal of rheumatic diseases*, 20(4), 420–433. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13069>
 68. Guan, V. X., Mobasheri, A., & Probst, Y. C. (2019). A systematic review of osteoarthritis prevention and management with dietary phytochemicals from foods. *Maturitas*, 122, 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.01.005>
 69. Schell, J., Scofield, R. H., Barrett, J. R., Kurien, B. T., Betts, N., Lyons, T. J., Zhao, Y. D., & Basu, A. (2017). Strawberries Improve Pain and Inflammation in Obese Adults with Radiographic Evidence of Knee Osteoarthritis. *Nutrients*, 9(9), 949. <https://doi.org/10.3390/nu9090949>
 70. Du, C., Smith, A., Avalos, M., South, S., Crabtree, K., Wang, W., Kwon, Y. H., Vijayagopal, P., & Juma, S. (2019). Blueberries Improve Pain, Gait Performance, and Inflammation in Individuals with Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Nutrients*, 11(2), 290. <https://doi.org/10.3390/nu11020290>
 71. Oliviero, F., Scanu, A., Zamudio-Cuevas, Y., Punzi, L., & Spinella, P. (2018). Anti-inflammatory effects of polyphenols in arthritis. *Journal of the science of food and agriculture*, 98(5), 1653–1659. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8664>
 72. Shen, C. L., Smith, B. J., Lo, D. F., Chyu, M. C., Dunn, D. M., Chen, C. H., & Kwun, I. S. (2012). Dietary polyphenols and mechanisms of osteoarthritis. *The Journal of nutritional biochemistry*, 23(11), 1367–1377. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.04.001>
 73. Valsamidou, E., Gioxari, A., Amerikanou, C., Zoumpoulakis, P., Skarpas, G., & Kaliora, A. C. (2021). Dietary Interventions with Polyphenols in Osteoarthritis: A Systematic

- Review Directed from the Preclinical Data to Randomized Clinical Studies. *Nutrients*, 13(5), 1420. <https://doi.org/10.3390/nu13051420>
74. Laavola, M., Leppänen, T., Hämäläinen, M., Vuolteenaho, K., Moilanen, T., Nieminen, R., & Moilanen, E. (2018). IL-6 in Osteoarthritis: Effects of Pine Stilbenoids. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(1), 109. <https://doi.org/10.3390/molecules24010109>
75. Haseeb, A., Khan, N. M., Ashruf, O. S., & Haqqi, T. M. (2017). A Polyphenol-rich Pomegranate Fruit Extract Suppresses NF- κ B and IL-6 Expression by Blocking the Activation of IKK β and NIK in Primary Human Chondrocytes. *Phytotherapy research : PTR*, 31(5), 778–782. <https://doi.org/10.1002/ptr.5799>
76. Lin, Z., Lin, C., Fu, C., Lu, H., Jin, H., Chen, Q., & Pan, J. (2020). The protective effect of Ellagic acid (EA) in osteoarthritis: An in vitro and in vivo study. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 125, 109845. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109845>
77. Ansari, M. Y., Ahmad, N., & Haqqi, T. M. (2018). Butein Activates Autophagy Through AMPK/TSC2/ULK1/mTOR Pathway to Inhibit IL-6 Expression in IL-1 β Stimulated Human Chondrocytes. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 49(3), 932–946. <https://doi.org/10.1159/000493225>
-